

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **201890961** (13) **A1**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

**(43)** Дата публикации заявки  
**2018.11.30**

**(22)** Дата подачи заявки  
**2016.10.14**

**(51)** Int. Cl. **A61K 31/53** (2006.01)  
**A61K 31/7068** (2006.01)  
**A61K 45/06** (2006.01)  
**A61P 35/02** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

**(54) КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ**

**(31)** 62/242,218

**(32)** 2015.10.15

**(33)** US

**(86)** PCT/US2016/057102

**(87)** WO 2017/066611 2017.04.20

**(71)** Заявитель:

**СЕЛДЖИН КОРПОРЕЙШН;  
АДЖИОС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,  
ИНК. (US)**

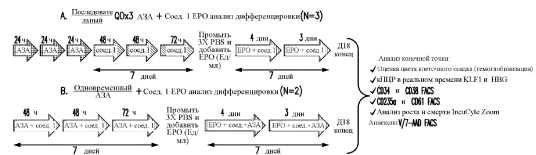
**(72)** Изобретатель:

**Чопра Вивек Сародж Кумар,  
Димартино Йорге, Кенвин Лори А.,  
Найт Роберт Дуглас, Макбет Кайл,  
Висванадхан Кришнан, Сюй Цян,  
Агреста Сэмюэл В. (US)**

**(74)** Представитель:

**Медведев В.Н. (RU)**

**(57)** Изобретение относится к способам и композициям для лечения рака у пациентов, несущих мутацию IDH2, с использованием комбинации ингибитора мутантного фермента IDH2 и агента деметилирования ДНК.



**A1**

**201890961**

**201890961**

**A1**

**КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ  
НОВООБРАЗОВАНИЙ**

## ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

По этой заявке испрашивается приоритет временной заявки на патент США № 62/224218, поданной 15 октября 2015 года, описание которой полностью включено в настоящее описание посредством ссылки.

## ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

**[001]** Изобретение относится к комбинированным видам терапии для лечения гематологических злокачественных опухолей и солидных опухолей. В одном варианте осуществления изобретения, виды терапии включают лечение ингибитором IDH2 и агентом деметилирования ДНК.

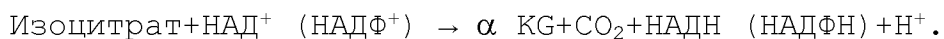
## УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

**[002]** Изоцитрат дегидрогеназы (IDHs) катализируют окислительное декарбоксилирование изоцитрата до 2-оксоглутарата (то есть  $\alpha$ -кетоглутарата). Эти ферменты относятся к двум различным подклассам, один из которых использует НАД (+) в качестве акцептора электронов и другой НАДФ (+). Сообщалось о пяти изоцитрат дегидрогеназах: три НАД(+)-зависимые изоцитрат дегидрогеназы, которые локализуются в матриксе митохондрий, и две НАДФ(+)-зависимые изоцитрат дегидрогеназы, одна из которых является митохондриальной, а другая преимущественно цитозольной. Каждый НАДФ (+)-зависимый изозим является гомодимером.

**[003]** IDH2 (изоцитрат дегидрогеназа 2 (НАДФ+), митохондрия) также известен как IDH; IDP; IDHM; IDPM; ICD-M; или мНАДФ-IDH. Белок, кодируемый этим геном, представляет собой НАДФ(+)-зависимую изоцитрат дегидрогеназу, обнаруженную в митохондриях. Он играет роль в промежуточном метаболизме и производстве энергии. Этот белок может тесно связываться или взаимодействовать с комплексом пируват дегидрогеназы. Ген человека IDH2 кодирует белок из 452 аминокислот. Нуклеотидные и аминокислотные последовательности для IDH2 можно найти как

записи GenBank NM\_002168.2 и NP\_002159.2 соответственно. Нуклеотидная и аминокислотная последовательность для человеческого IDH2 также описаны, например, Huh et al., представленная (NOV-1992) в базе данных EMBL/GenBank/DDBJ; и The MGC Project Team, Genome Res. 14:2121-2127 (2004).

**[004]** Не мутантный, например, дикого типа, IDH2 катализирует окислительное декарбоксилирование изоцитрата в  $\alpha$ -кетоглутарат ( $\alpha$ -KG), тем самым восстанавливая НАД<sup>+</sup> (НАДФ<sup>+</sup>) до НАДН (НАДФН), например, в прямой реакции:



**[005]** Было обнаружено, что мутации IDH2, присутствующие в некоторых раковых клетках, приводят к новой способности фермента катализировать НАФН-зависимое восстановление  $\alpha$ -кетоглутарата до R(-)-2-гидроксиглутарата (2HG). 2HG не образуется с помощью IDH2 дикого типа. Считается, что производство 2HG способствует образованию и прогрессированию рака (Dang, L. et al., Nature 462: 739-44, 2009).

**[006]** Соматические мутации IDH2 встречаются в спектре солидных и гематологических опухолей и предраковых расстройств, включая острый миелогенный лейкоз (AML) и миелодиспластический синдром (MDS). Около 15% популяции пациентов с AML содержит мутацию гена IDH2, которая приводит к получению онкометаболита 2HG, накопление 2HG ингибирует десятую-одиннадцатую группу транслокации (TET) ДНК деметилаз, приводящую к фенотипу гиперметилирования ДНК. Усиленное метилирование ДНК приводит к блоку дифференцировки и распространению AML (Wang et al., Science 340: 622-626, 2013).

**[007]** Развитие селективных ингибиторов мутантного фермента IDH2 дало возможность терапевтического преимущества пациентам с AML, несущим мутацию IDH2. В клинической практике были успешные ответы с уменьшенной популяцией бластных клеток и преимуществом дифференцированных функциональных клеток крови. Однако генетическая нагрузка присутствует у пациентов даже при хорошем общем ответе. Следовательно, существует потребность в улучшенных методах лечения рака, имеющего мутации IDH2.

**Краткое изложение содержания**

[008] В одном варианте осуществления изобретения изобретение относится к способам лечения гематологических злокачественных новообразований путем введения пациенту комбинации ингибитора мутантного IDH2 и агента деметилирования ДНК.

[009] В одном варианте осуществления изобретения изобретение относится к способу лечения гематологических злокачественных новообразований, таких как острый миелогенный лейкоз (AML), миелодиспластический синдром (MDS), хронический миеломоноцитарный лейкоз (CMML), миелоидная саркома, множественная миелома, лимфома (например, Т-клеточная лимфома или В-клеточная лимфома), ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома (AITL) или бластного плазмцитойдного дендритного клеточного новообразования, каждое из которых характеризуется наличием мутантного аллеля IDH2, включающему введение пациенту терапевтически эффективного количества 2-метил-1-[(4-[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]-6-{[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]амино}-1,3,5-триазин-2-ил)амино]пропан-2-ол или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, стереоизомера, изотополога, пролекарства, метаболита или полиморфа (СОЕДИНЕНИЕ 1) и агента деметилирования ДНК.

[0010] В одном варианте осуществления изобретения, агент деметилирования ДНК представляет собой цитидиновый аналог.

[0011] В одном варианте осуществления изобретения, цитидиновые аналоги, которые могут быть использованы в способах по изобретению, включают, но не ограничиваются ими, 5-азациитидин (азациитидин), 5-азадеоксицитидин (децитабин), цитарабин, псевдоизоцитидин, гемцитабин, зебуларин, FCdR, Эмтрива, 5,6-дигидро-5-азациитидин и прокаин. В одном варианте осуществления изобретения, аналог цитидина представляет собой децитабин или азациитидин. В одном варианте осуществления изобретения, аналог цитидина представляет собой азациитидин.

[0012] В одном варианте осуществления изобретения изобретение относится к способу лечения гематологических злокачественных новообразований, таких как острый миелогенный



лейкоз (AML), миелодиспластический синдром (MDS), хронический миеломоноцитарный лейкоз (CMML), миелоидная саркома, множественная миелома, лимфома (например, Т-клеточная лимфома или В-клеточная лимфома), ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома (AITL) или бластного плазмцитойдного дендритного клеточного новообразования, каждое из которых характеризуется наличием мутантного аллеля IDH2, включающему введение пациенту терапевтически эффективного количества СОЕДИНЕНИЯ 1 и азацитидина.

**[0013]** В одном варианте осуществления изобретения изобретение относится к способу лечения гематологических злокачественных новообразований, таких как острый миелогенный лейкоз (AML), миелодиспластический синдром (MDS), хронический миеломоноцитарный лейкоз (CMML), миелоидная саркома, множественная миелома, лимфома (например, Т-клеточная лимфома или В-клеточная лимфома), ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома (AITL) или бластного плазмцитойдного дендритного клеточного новообразования, каждое из которых характеризуется наличием мутантного аллеля IDH2, включающему введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество СОЕДИНЕНИЯ 1 и аналог цитидина.

**[0014]** В одном варианте осуществления изобретения изобретение относится к способу лечения гематологических злокачественных новообразований, таких как острый миелогенный лейкоз (AML), миелодиспластический синдром (MDS), хронический миеломоноцитарный лейкоз (CMML), миелоидная саркома, множественная миелома, лимфома (например, Т-клеточная лимфома или В-клеточная лимфома), ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома (AITL) или бластного плазмцитойдного дендритного клеточного новообразования, каждое из которых характеризуется наличием мутантного аллеля IDH2, включающему введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество СОЕДИНЕНИЯ 1 и азацитидина.

**[0015]** В некоторых вариантах осуществления изобретения гематологическая злокачественная опухоль, подлежащая лечению,

представляет собой прогрессирующую гематологическую злокачественную опухоль.

[0016] В некоторых вариантах осуществления изобретения гематологическая злокачественная опухоль, подлежащая лечению, представляет собой AML. В некоторых вариантах осуществления изобретения, гематологическая злокачественная опухоль, подлежащая лечению, является недавно диагностированным AML. В некоторых вариантах осуществления изобретения, гематологическая злокачественная опухоль является рецидивирующей и/или рефрактерной AML.

[0017] В некоторых вариантах осуществления изобретения, гематологическая злокачественная опухоль, подлежащая лечению, представляет собой MDS. В некоторых вариантах осуществления изобретения, гематологическая злокачественная опухоль, подлежащая лечению, представляет собой MDS с высоким риском.

[0018] В одном варианте осуществления изобретения изобретение относится к способу лечения солидных опухолей, таких как глиома, меланома, хондросаркома или холангиокарцинома, каждая из которых характеризуется наличием мутантного аллеля IDH2, включающему введение пациенту терапевтически эффективного количества СОЕДИНЕНИЯ 1 и агента деметилирования ДНК.

[0019] В одном варианте осуществления изобретения изобретение относится к способу лечения солидных опухолей, таких как глиома, меланома, хондросаркома или холангиокарцинома, каждая из которых характеризуется наличием мутантного аллеля IDH2, включающему введение пациенту терапевтически эффективного количества СОЕДИНЕНИЯ 1 и азациитидина.

[0020] В одном варианте осуществления изобретения изобретение относится к способу лечения солидных опухолей, таких как глиома, меланома, хондросаркома или холангиокарцинома, каждая из которых характеризуется наличием мутантного аллеля IDH2, включающему введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективного количества СОЕДИНЕНИЯ 1 и аналога цитидина.

[0021] В одном варианте осуществления изобретения изобретение относится к способу лечения солидных опухолей, таких

как глиома, меланома, хондросаркома или холангиокарцинома, каждая из которых характеризуется наличием мутантного аллеля IDH2, включающему введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективного количества СОЕДИНЕНИЯ 1 и азацитидина.

[0022] В одном варианте осуществления изобретения изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество СОЕДИНЕНИЯ 1 и аналог цитидина.

[0023] В одном варианте осуществления изобретения изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество СОЕДИНЕНИЯ 1 и азацитидина.

#### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0024] На **фигуре 1** в разделе А изображен график комбинирования СОЕДИНЕНИЯ 1 и азацитидина (АЗА) и парадигмы дозирования для последовательного лечения: 3 дня (QDx3) предварительного лечения азацитидином с последующем лечением СОЕДИНЕНИЕМ 1 в течение одной недели и эритропозтином (ЕРО)+СОЕДИНЕНИЕМ 1 в течение еще одной недели. Клетки собирали на 18-й день и подвергали различным анализам конечных точек для контроля дифференциации и смерти. На **фигуре 1** в разделе В изображены график комбинирования СОЕДИНЕНИЯ 1 и азацитидина и парадигмы дозирования для одновременного лечения: лечение в течение 7 дней комбинацией азацитидина и СОЕДИНЕНИЯ 1, а затем 7 дней лечения азацитидином, СОЕДИНЕНИЕМ 1 и ЕРО. Клетки собирали на 14-й день и подвергали различным анализам конечных точек для контроля дифференциации и смерти.

[0025] На **фигуре 2А** изображен эффект комбинации азацитидина и СОЕДИНЕНИЯ 1, последовательно используемых на маркерах дифференцировки. Клеточный осадок исследовали на гемоглобинизацию на 18-й день (i). Обработанные клетки подвергали ПЦР в реальном времени (ii) и НВГ ПЦР в реальном времени (iii). На **фигуре 2В** изображен эффект комбинации азацитидина и СОЕДИНЕНИЯ 1, одновременно используемых на маркерах дифференцировки. Гранулы исследовали на

гемоглобинизацию на 14-й день (i). Обработанные клетки подвергали ПЦР в реальном времени (ii) и HBG ПЦР в реальном времени (iii).

[0026] На **фигуре 3** изображен эффект комбинации азациитидина и СОЕДИНЕНИЯ 1 на маркеры стволовых клеток. Анализ проточной цитометрии проводился для последовательных и одновременных графиков. Гемопоэтические клетки-предшественники (CD34+/CD38+) (i) и стволовые клетки (CD34+/CD38-) (ii) популяции были нормализованы по ДМСО+ЕРО и нанесены на график. Показаны значения процентного снижения численности популяции, при этом красные шрифты изображают больше, чем аддитивный эффект с комбинацией по сравнению с АЗА или СОЕДИНЕНИЕМ 1 в качестве отдельных агентов.

[0027] На **фигуре 4** изображен эффект комбинации азациитидина и СОЕДИНЕНИЯ 1 на маркеры смерти клеток. Анализ проточной цитометрии в Аннексин V и 7-AAD проводился для последовательных (18-й день) и одновременных (14-й день) расписаний дозирования. Популяции нормировали по ДМСО+ЕРО и наносили на график кратную смену процентов Аннексин V+и/или 7-AAD +.

[0028] На **фигуре 5** изображено влияние комбинации азациитидина и СОЕДИНЕНИЯ 1, используемых последовательно в режиме реального времени (i) и (iii) и апоптоза (ii) и (iv) (IncuCyte Zoom). Клетки TF-1 R140Q предварительно обрабатывали в объеме в колбах с 1 мкМ QDx3 азациитидина, а затем покрывали СОЕДИНЕНИЕМ 1 концентраций 10, 3 и 0,3 мкМ и Caspase 3/7 красителем (полученной от Essen Biosciences) для мониторинга роста в реальном времени и апоптоза на IncuCyte Zoom до 104 часов.

[0029] На **фигуре 6** изображено влияние комбинации азациитидина и СОЕДИНЕНИЯ 1, используемых одновременно в росте в реальном времени (i) и (iii) и апоптоза (ii) и (iv) (IncuCyte Zoom). Клетки TF-1 R140Q покрывали комбинацией азациитидина (1 и 0,3 мкМ) и СОЕДИНЕНИЯ 1 (1 мкМ) и отображали для роста в реальном времени и апоптоза на IncuCyte Zoom до 104 ч.

[0030] На **фигуре 7** изображен эффект комбинации азациитидина и СОЕДИНЕНИЯ 1, последовательно использовались в ранней (4-й день) усиленной дифференцировке.

[0031] На **фигуре 8** изображен эффект комбинации азациитидина и СОЕДИНЕНИЯ 1 при профилировании маркеров CD34 и CD38. CD34 и CD38 проточная цитометрия была выполнена для последовательных (i) (фигура 8A) и одновременных (ii) (фигура 8B) графиков.

[0032] На **фигуре 9** изображен эффект комбинации азациитидина и СОЕДИНЕНИЯ 1 на профилировании Аннексин V/7-ADD. Клетки были подвергнуты проточной цитометрии Аннексин V/7-ADD, выполненной для последовательных (i) (фигура 9A) и одновременных (ii) (фигура 9B) графиков.

[0033] **Фигура 10** представляет собой рентгеновскую порошковую дифрактограмму (XPRD) формы 1 СОЕДИНЕНИЯ 1.

[0034] **Фигура 11** представляет собой рентгеновскую порошковую дифрактограмму (XPRD) формы 2 СОЕДИНЕНИЯ 1.

[0035] **Фигура 12** представляет собой рентгеновскую порошковую дифрактограмму (XPRD) формы 3 СОЕДИНЕНИЯ 1.

[0036] **Фигура 13** представляет собой рентгеновскую порошковую дифрактограмму (XPRD) формы 4 СОЕДИНЕНИЯ 1.

[0037] **Фигура 14** представляет собой рентгеновскую порошковую дифрактограмму (XPRD) формы 5 СОЕДИНЕНИЯ 1.

[0038] **Фигура 15** представляет собой рентгеновскую порошковую дифрактограмму (XPRD) формы 6 СОЕДИНЕНИЯ 1.

#### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0039] Детали конструкции и компоновки компонентов, изложенных в следующем описании, или проиллюстрированных на графиках, не должны ограничиваться. Другие варианты осуществления изобретения и различные способы практического применения изобретения явно включены. Кроме того, фразеология и терминология, используемые в данном документе, предназначены для описания и не должны рассматриваться как ограничивающие. Использование «включая», «содержащее» или «имеющее», «содержащее», «включающее» и их вариации в настоящем описании означает охватывать перечисленные ниже элементы и их эквиваленты, а также дополнительные элементы.

### **Определения**

[0040] Термин «ингибитор мутантной IDH2» или «ингибитор мутанта (ов) IDH2» означает молекулу, например, полипептид, пептид или небольшую молекулу (например, молекулу менее чем 1000 дальтон) или аптамер, которая связывается с мутантной субъединицей IDH2 и ингибирует неактивность, например, путем ингибирования образования димера, например гомодимера мутантных субъединиц IDH2 или гетеродимера мутанта и субъединицы дикого типа. В некоторых вариантах осуществления изобретения, ингибирование неактивности составляет по меньшей мере около 60%, 70%, 80%, 90%, 95% или 99% по сравнению с активностью в отсутствие ингибитора мутантной IDH2. В одном варианте осуществления изобретения, ингибитор мутантной IDH2 представляет собой СОЕДИНЕНИЕ 1.

[0041] Термин «повышенные уровни 2HG» означает 10%, 20%, 30%, 50%, 75%, 100%, 200%, 500% или более 2HG присутствует у пациента, который несет мутантный IDH2-аллель, чем присутствует у пациента, который не несет аллель мутантный IDH2. Термин «повышенные уровни 2HG» может относиться к количеству 2HG в клетке, внутри опухоли, внутри органа, содержащего опухоль, или внутри физиологической жидкости.

[0042] Термин «физиологическая жидкость» включает одну или более амниотических жидкостей, окружающих плод, внутриглазную жидкость, кровь (например, плазму крови), сыворотку, цереброспинальную жидкость, серу, химус, жидкость Каупера, женский эякулят, интерстициальную жидкость, лимфу, грудное молоко, слизь (например, носовой дренаж или мокрота), плевральную жидкость, гной, слюну, кожное сало, сперму, сыворотку, пот, слезы, мочу, вагинальную секрецию или рвоту.

[0043] Термины «ингибировать» или «предотвращать» включают как полное, так и частичное ингибирование и профилактику. Ингибитор может полностью или частично ингибировать предполагаемую цель.

[0044] Термин «пациент» предназначен для включения в исследование человека и животных. Примеры пациента-человека включают пациента-человека (называемого пациентом), имеющего

расстройство, например расстройство, описанное в настоящем изобретении, или здорового пациента. Термин «животные» в одном аспекте изобретения включает всех позвоночных животных, например, не млекопитающих (таких как цыплята, амфибии, рептилии) и млекопитающих, таких как приматы, домашние и/или сельскохозяйственные животные, например, овцы, собаки, кошки, коровы, свиньи и т.д.

[0045] Термин «лечение» означает снижение, подавление, ослабление, уменьшение, остановку или стабилизацию развития или прогрессирования заболевания/расстройства (например, усиленную гематологическую злокачественную опухоль, такую как острый миелогенный лейкоз (AML), миелодиспластический синдром (MDS) хронический миеломоноцитарный лейкоз (CMML), миелоидная саркома, множественная миелома или лимфома (например, Т-клеточная лимфома), каждая из которых характеризуется наличием мутантного аллеля IDH2), уменьшает тяжесть заболевания/расстройства или улучшает ассоциированные с заболеванием/расстройством симптомы.

[0046] Термин «миелодиспластический синдром» относится к гематологическим состояниям, характеризующимся аномалиями в производстве одного или более клеточных компонентов крови (эритроциты, лейкоциты (кроме лимфоцитов) и тромбоциты (или их клетки-предшественники, мегакариоциты)).

[0047] Термин «рецидивирующий» относится к ситуации, когда после терапии у пациентов, у которых была ремиссия рака, в том числе AML, раковые клетки возвратились.

[0048] Термин «рефрактерный или резистентный» относится к тому обстоятельству, когда пациенты, даже после интенсивного лечения, имеют остаточные раковые клетки в своем теле.

[0049] Количество соединения, включающее его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, стереоизомер, изотополог, пролекарство, метаболит или полиморф, эффективное для лечения расстройства, или «терапевтически эффективное количество» или «терапевтически эффективная доза», относится к количеству соединения, включая его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, стереоизомер, изотополог, пролекарство, метаболит или полиморф, который эффективен при

однократном или множественном введении дозы пациенту, при лечении клетки, или в лечении, смягчении, облегчении или улучшении пациента с расстройством за пределами ожидаемой при отсутствии такого лечения.

[0050] Ответ на лечение лейкоза, в частности AML, может быть оценен на основе критериев ответа Международной рабочей группы в области борьбы с AML (Cheson et al. Revised recommendations of the International Working Group for diagnosis, standardization of response criteria, treatment outcomes, and reporting standards for therapeutic trials in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2003; 21(24):4642-9).

Критерий ответа	Время оценки	Нейтрофилы (мкл)	Тромбоциты (мкл)	Бластные клетки костного мозга (%)	Другие
Оценка раннего лечения	Через 7-10 дней после терапии	NA	NA	< 5	
Морфологическое состояние без лейкемии	Изменяется протоколом	NA	NA	< 5	Поточная цитометрия EMD
Морфологический CR	Изменяется протоколом	$\geq 1\ 000$	$\geq 100\ 000$	< 5	Переливание EMD
Цитогенетический CR (CRc)	Изменяется протоколом	$\geq 1\ 000$	$\geq 100\ 000$	< 5	Цитогенетически-нормальная, EMD
Молекулярный	Изменяется	$\geq 1\ 000$	$\geq 100\ 000$	< 5	Молекулярно



CR (CRm)	ется прото колом				- негативные, EMD
Морфологический CR с неполной регенерацией крови (CRi)	Изменя ется прото колом	Выполнять все критерии для CR, за исключением остаточной нейтропении (<1000/мкл) или тромбоцитопении (<100000/мкл).			
Частичная ремиссия	Изменя ется прото колом	$\geq 1\ 000$	$\geq 100\ 000$	Уменьшение $\geq 50$ , что приводит к 5-25	Бластные клетки $\leq 5\%$ , если палочки Ауэра положительны
Рецидив после CR	Изменя ется прото колом	Повторное появление лейкозных бластных клеток в периферической крови или $\geq 5\%$ бластов в костном мозге, не относящихся к какой-либо другой причине (например, регенерация костного мозга после консолидационной терапии).			

Ключ: AML=острый миелогенный лейкоз; CR=полная ремиссия; EMD=экстрамедуллярная болезнь; IWG=Международная рабочая группа; NA=неприменимо.

[0051] Для MDS ответ на лечение можно оценить на основе измененных критериев ответа Международной рабочей группы (IWG) в миелодисплазии (Cheson, et al., Blood 2006, 108: 419-425)

**Измененные критерии ответа Международной рабочей группы для изменения естественной истории MDS**

Категория	Критерии ответа (ответы должны длиться не менее 4 недель)
Полная ремиссия	Костный мозг: $\leq 5\%$ миелобластов с нормальным созреванием всех клеточных линий *

	Будет отмечена стойкая дисплазия * †
	Периферическая кровь ‡
	Hgb $\geq$ 11 г/дл
	Тромбоциты $\geq$ $100 \times 10^9$ /л
	Нейтрофилы $\geq$ $1,0 \times 10^9$ /л †
	Бластные клетки 0%
Частичная ремиссия	Все критерии CR, если аномалии перед лечением, за исключением:
	Бластные клетки костного мозга уменьшились на $\geq$ 50% по сравнению с предварительной обработкой, но все же $>$ 5%
	Насыщенность клетками и морфология не актуальны
Костный мозг CR <sup>±</sup>	Костный мозг: $\leq$ 5% миелобластов и снижение на $\geq$ 50% по сравнению с предварительной обработкой †
	Периферическая кровь: если есть HI-ответы, они будут отмечены в дополнение к костному мозгу CR †
Стабильное заболевание	Неспособность достичь хотя бы PR, но никаких признаков прогрессирования для $>$ 8 недель
Недостаточность	Смерть во время лечения или прогрессирование заболевания характеризуется обострением цитопений, увеличением процента бластов костного мозга или прогрессированием к более продвинутому подтипу MDS FAB, чем до лечения
Рецидив после CR или PR	По меньшей мере 1 из следующих:
	Возвращение к проценту бластов костного мозга до лечения

	Уменьшение $\geq 50\%$ от максимального уровня ремиссии/ответа в гранулоцитах или тромбоцитах
	Снижение концентрации Hgb на $\geq 1,5$ г/дл или переливание крови
Цитогенетический ответ	Полный
	Исчезновение хромосомной аномалии без появления новых
	Частичный
	По меньшей мере 50% снижение хромосомной аномалии
Прогрессирование заболевания	Для пациентов с:
	Менее чем 5% бластов: $\geq 50\%$ увеличение бластов до $> 5\%$ бластов
	5% -10% бластов: $\geq 50\%$ увеличение до $> 10\%$ бластов
	10% - 20% бластов: $\geq 50\%$ увеличение до $> 20\%$ бластов
	20% - 30% бластов: $\geq 50\%$ увеличение до $> 30\%$ бластов
	Любое из следующего:
	Уменьшение по меньшей мере 50% от максимальной ремиссии/ответа в гранулоцитах или тромбоцитах
	Снижение Hgb на $\geq 2$ г/дл
	Трансфузионная зависимость
Выживание	Конечные точки:
	В целом: смерть от любой причины
	Событие свободно: неудача или смерть по любой причине
	PFS: прогрессирование заболевания или смерть от MDS
	DFS: время рецидива

	Смерть в зависимости: смерть, связанная с MDS
--	---

Исключения из критериев ответа IWG не показаны.

Чтобы преобразовать гемоглобин из граммов на децилитр в граммы на литр, умножьте граммы на децилитр на 10.

MDS указывает на миелодиспластические синдромы; Hgb, гемоглобин; CR, полная ремиссия; HI, гематологическое улучшение; PR, частичная ремиссия; FAB, франко-американо-британский; AML, острый миелогенный лейкоз; PFS, выживаемость без прогрессирования; DFS, безрецидивная выживаемость.

\* Диспластические изменения должны учитывать нормальный диапазон диспластических изменений (модификаций).<sup>41</sup>

† Изменение критериев ответа IWG.

‡ В некоторых случаях протокольная терапия может потребовать начала дальнейшего лечения (например, консолидации, обслуживания) до 4-недельного периода. Такие пациенты могут быть включены в категорию ответа, в которую они вписываются во время начала терапии. Транзиторные цитопении во время повторных курсов химиотерапии не следует рассматривать как прерывание долговременности ответа, если они восстанавливаются до улучшенных показателей предыдущего курса.

**Измененные критерии ответа Международной рабочей группы на улучшение гематологии**

Улучшение гематологии*	Критерии ответа (ответы должны длиться не менее 8 недель) <sup>†</sup>
Эритроидный ответ (предварительная обработка, < 11 г/дл)	Увеличение Hgb на $\geq 1,5$ г/дл

	Соответствующее сокращение единиц переливаний RBC на абсолютное число по меньшей мере 4 переливаний RBC/8 недель по сравнению с числом переливания до лечения в предыдущие 8 недель. Только переливание RBC, указанное для Hgb $\leq 9,0$ г/дл с предварительным лечением, будет учитываться при оценке ответа на переливание RBC †
Ответ тромбоцитов (предварительная обработка, $<100 \times 10^9/\text{л}$ )	Абсолютное увеличение $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$ для пациентов, начинающихся с $> 20 \times 10^9/\text{л}$ тромбоцитов
	Увеличение от $< 20 \times 10^9/\text{л}$ до $> 20 \times 10^9/\text{л}$ и по меньшей мере на 100% †
Реакция нейтрофилов (предварительная обработка, $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$ )	Увеличение по меньшей мере на 100% и абсолютное увеличение $> 0,5 \times 10^9/\text{л}$ †
Прогрессия или рецидив после HI ‡	По меньшей мере 1 из следующих:
	Уменьшение по меньшей мере на 50% от максимального уровня ответа в гранулоцитах или тромбоцитах
	Снижение Hgb на $\geq 1,5$ г/дл
	Трансфузионная зависимость

Исключения из критериев ответа IWG не показаны.

Чтобы преобразовать уровни гемоглобина с грамм на децилитр в граммы на литр, умножьте граммы на децилитр на 10.

Hgb указывает на гемоглобин; РБК: эритроцит; НI: гематологическое улучшение.

\* Предварительная обработка подсчитывает средние значения по меньшей мере на 2 измерения (без влияния переливаний)  $\geq 1$  неделя (модификация).

† Изменение критериев ответа IWG.

‡ При отсутствии другого объяснения, такого как острая инфекция, повторные курсы химиотерапии (модификации), желудочно-кишечные кровотечения, гемолиз и так далее. Рекомендуется, чтобы 2 вида эритроидных и тромбоцитарных ответов сообщались в целом, а также по индивидуальной схеме ответа.

[0052] В рамках изобретения, статус ECOG относится к показателю общего состояния Восточной объединенной онкологической группы (ECOG) (Oken M, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 1982; 5 (6): 649-655), как показано ниже:

[0001] Баллы	[0100] Описание
[0002] 0	[0003] Полностью активен, в состоянии выполнять всю производительность до болезни без ограничений
[0004] 1	[0005] Ограничен в физически напряженной деятельности, но пребывает амбулаторно и способен выполнять работу легкого или сидячего характера, например, легкую домашнюю работу, офисную работу.
[0006] 2	[0007] Находится амбулаторно и способен к самообслуживанию, но неспособен выполнять какие-либо рабочие действия. Выше и около более чем 50% часов бодрствования.
[0008] 3	[0009] Способен только на ограниченный уход за собой, ограничен постелью или креслом более чем 50% часов бодрствования.
[0010] 4	[0011] Полностью неработоспособен. Невозможно заниматься самообслуживанием. Полностью прикован к постели или креслу
[0012] 5	[0013] Мертв

[0053] В одном варианте осуществления изобретения, изобретение относится к способам улучшения показателя общего состояния пациента Восточной объединенной онкологической группы

(ECOG), включающим введение эффективного количества описанного в настоящем изобретении соединения.

[0054] Используемый в настоящем изобретении термин «совместное введение» в отношении дополнительных терапевтических агентов для лечения рака означает, что дополнительный терапевтический агент для лечения рака можно вводить вместе с соединением, представленным в настоящем изобретении, как часть однократной лекарственной формы (такой как композиция, содержащая соединение и второй терапевтический агент, как описано выше) или как отдельные, множественные лекарственные формы. Альтернативно, дополнительный терапевтический агент для лечения рака можно вводить до, последовательно с, или после введения соединения, представленного в настоящем изобретении. При лечении такой комбинированной терапией оба соединения, представленные в настоящем изобретении, и второй терапевтический агент (ы) вводят обычными способами. Введение композиции, содержащей как соединение, представленное в настоящем изобретении, так и второй терапевтический агент, пациенту не исключает раздельное введение того же терапевтического агента, любого другого второго терапевтического агента или любого соединения, предоставленного в настоящем изобретении указанному пациенту в другое время во время курса лечения. Термин «совместное введение», используемый в настоящем изобретении в отношении дополнительного лечения рака, означает, что дополнительное лечение рака может происходить до, последовательно с, одновременно с, или после введения предлагаемого в настоящем изобретении соединения.

[0055] Термин «агент деметилирования ДНК» относится к агенту, который ингибирует перенос метильной группы в ДНК. В одном варианте осуществления изобретения, агент деметилирования ДНК представляет собой цитидиновый аналог.

[0056] Используемый в настоящем изобретении термин «аналог цитидина» охватывает свободное основание аналога цитидина, или соль, сольват, гидрат, сокристалл, комплекс, пролекарство, предшественник, метаболит и/или его производное. В некоторых вариантах осуществления изобретения, цитидиновый аналог,

упоминаемый в настоящем изобретении, охватывает свободное основание аналога цитидина, или соль, сольват, гидрат, сокристалл или его комплекс. В некоторых вариантах осуществления изобретения, цитидиновый аналог, упомянутый в настоящем изобретении, охватывает свободное основание аналога цитидина или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или его гидрат.

[0057] Используемый в настоящем изобретении термин «по существу свободный от других стереоизомеров» означает препарат, обогащенный соединением, имеющим выбранную стереохимию, в одном или более выбранных стереоцентрах по меньшей мере на 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%.

[0058] Термин «обогащенный» означает, что по меньшей мере указанный процент препарата представляет собой соединение, имеющее выбранную стереохимию в одном или более выбранных стереоцентрах.

[0059] Термин «кристаллический» относится к твердому веществу, имеющему высоко регулярную химическую структуру. В частности, кристаллическое СОЕДИНЕНИЕ 1 может быть получено в виде одной или более однокристаллических форм СОЕДИНЕНИЯ 1. Для целей настоящей заявки термины «кристаллическая форма», «монокристаллическая форма» и «полиморф» являются синонимами; термины различают кристаллы, которые имеют разные свойства (например, разные образцы XRPD и/или различные результаты сканирования DSC). Термин «полиморф» включает псевдополиморфы, которые обычно представляют собой различные сольваты материала, и, следовательно, их свойства отличаются друг от друга. Таким образом, каждый отдельный полиморф и псевдополиморф из СОЕДИНЕНИЯ 1 рассматривается как отдельная монокристаллическая форма в настоящем изобретении.

[0060] Термин «по существу кристаллический» относится к формам, которые могут представлять собой по меньшей мере определенный весовой процент кристалличности. Конкретные весовые проценты составляют 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5%, 99,9% или любой процент от 10% до 100%. В некоторых вариантах осуществления изобретения, по существу кристаллический



относится к СОЕДИНЕНИЮ 1, которое является по меньшей мере на 70% кристаллическим. В других вариантах осуществления изобретения, по существу кристаллический относится к СОЕДИНЕНИЮ 1, которое является по меньшей мере на 90% кристаллическим.

[0061] Термин «изолированный» относится к формам, которые могут быть по меньшей мере конкретным весовым процентом конкретной кристаллической формы соединения. Конкретные весовые проценты составляют 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5%, 99,9% или любой процент между 90% и 100%.

[0062] Термин «сольват или сольватированный» означает физическую ассоциацию соединения, включая его кристаллическую форму, по настоящему изобретению с одной или более молекулами растворителя. Эта физическая ассоциация включает водородную связь. В некоторых случаях сольват может быть изолирован, например, когда одна или более молекул растворителя включены в кристаллическую решетку кристаллического твердого вещества. «Сольват или сольватированный» охватывает как жидкую фазу, так и изоляционные сольваты. Типичные сольваты включают, например, гидрат, этанолаты или метанолат.

[0063] Термин «гидрат» представляет собой сольват, в котором молекула растворителя представляет собой  $H_2O$ , которая присутствует в определенном стехиометрическом количестве и может, например, включать полугидрат, моногидрат, дигидрат или тригидрат.

[0064] Термин «смесь» используется для обозначения комбинированных элементов смеси независимо от фазового состояния комбинации (например, жидкой или жидкой/кристаллической).

[0065] Термин «посев» используется для обозначения добавления кристаллического материала для инициирования рекристаллизации или кристаллизации.

[0066] Термин «антирастворитель» используется для обозначения растворителя, в котором соединения, включая их кристаллические формы, плохо растворимы.

[0067] Термин «фармацевтически приемлемый носитель или адъювант» относится к носителю или адъюванту, который может вводиться пациенту вместе с соединением по одному из аспектов

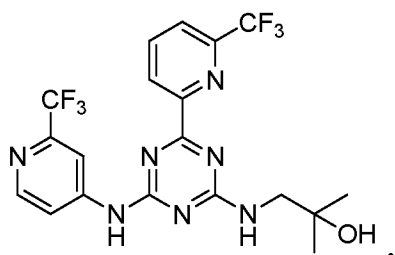
настоящего изобретения, и который не разрушает его фармакологическую активность и нетоксичен при введении в дозах достаточные для доставки терапевтического количества соединения.

[0068] Используемый в настоящем изобретении термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к нетоксичным кислотным или основным аддитивным солям соединения, к которому относится этот термин. Примеры фармацевтически приемлемых солей обсуждаются в Berge et al., 1977, «Pharmaceutically Acceptable Salts». *J. Pharm. Sci.* Vol. 66, pp. 1-19.

[0069] Термин «около» означает приблизительно, в участке, примерно, или вокруг. Когда термин «около» используется в сочетании с числовым диапазоном, он изменяет этот диапазон, расширяя границы выше и ниже установленных численных значений. В общем, термин «около» используется в настоящем изобретении для изменения численного значения выше и ниже заявленного значения на 10%.

#### Соединения

[0070] В одном варианте осуществления СОЕДИНЕНИЕ 1 представляет собой 2-метил-1-[(4-[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]-6-{[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]амино}-1,3,5-триазин-2-ил)амино]пропан-2-ол или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, стереоизомер, изотополог, пролекарство, метаболит или полиморф, имеющего следующую формулу:



[0071] СОЕДИНЕНИЕ 1 может также содержать одну или более изотопных замен («изотопологи»). Например, Н может находиться в любой изотопной форме, включая  $^1\text{H}$ ,  $^2\text{H}$  (D или дейтерий) и  $^3\text{H}$  (T или тритий); С может быть в любой изотопной форме, включая  $^{12}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  и  $^{14}\text{C}$ ; О может быть в любой изотопической форме, включая  $^{16}\text{O}$  и  $^{18}\text{O}$ ; и тому подобное. Например, СОЕДИНЕНИЕ 1 обогащено специфической изотопной формой Н, С и/или О по меньшей мере на

около 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% и 96%, 97%, 98% или 99%.

[0072] СОЕДИНЕНИЕ 1 в некоторых вариантах осуществления изобретения также может быть представлено в нескольких таутомерных формах, в таких случаях один из аспектов изобретения явно включает все таутомерные формы СОЕДИНЕНИЯ 1, описанные в настоящем изобретении, хотя может быть представлена только одна таутомерная форма (например, кето-енол таутомеры). Все такие изомерные формы СОЕДИНЕНИЯ 1 в данном документе явно включены. Синтез СОЕДИНЕНИЯ 1 описан в опубликованной в заявке США US-2013-0190287-A1, опубликованной 25 июля 2013 г., которая включена в качестве ссылки во всей своей полноте.

[0073] Может быть удобно или желательно приготовить, очистить и/или обработать соответствующую соль СОЕДИНЕНИЯ 1, например, фармацевтически приемлемую соль. Примеры фармацевтически приемлемых солей обсуждаются в Berge et al., 1977, «Pharmaceutically Acceptable Salts». *J. Pharm. Sci.* Vol. 66, pp. 1 19.

[0074] Например, если СОЕДИНЕНИЕ 1 является анионным или имеет функциональную группу, которая может быть анионной (например, -NH- может быть -N-), тогда соль может быть образована с подходящим катионом. Примеры подходящих неорганических катионов включают, но не ограничиваются ими, ионы щелочных металлов, такие как Na<sup>+</sup> и K<sup>+</sup>, катионы щелочноземельных металлов, такие как Ca<sup>2+</sup> и Mg<sup>2+</sup>, и другие катионы, такие как Al<sup>3+</sup>. Примерами некоторых подходящих замещенных аммониевых ионов являются те, которые получены из: этиламина, диэтиламина, дициклогексиламина, триэтиламина, бутиламина, этилендиамина, этаноламина, диэтанолламина, пиперазина, бензиламина, фенилбензиламина, холина, меглумина и трометамина, а также аминокислот, таких как лизин и аргинин. Примером обычного иона четвертичного аммония является N(CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub><sup>+</sup>.

[0075] Если СОЕДИНЕНИЕ 1s является катионным или имеет функциональную группу, которая может быть катионной (например, -NHR может быть -NH<sub>2</sub>R<sup>+</sup>), тогда соль может быть образована с подходящим анионом. Примеры подходящих неорганических анионов

включают, но не ограничиваются ими, производные следующих неорганических кислот: соляной, бромистоводородной, иодистоводородной, серной, сернистой, азотной, азотистой, фосфорной и фосфористой.

[0076] Примеры подходящих органических анионов включают, но не ограничиваются ими, соединения, полученные из следующих органических кислот: 2-ацетилоксибензойная, уксусная, аскорбиновая, аспарагиновая, бензойная, камфорсульфоновая, коричная, лимонная, этилендиаминтетрауксусная, этандисульфоновая, этансульфоновая, фумаровая, глюкогептоновая, глюконовая, глутаминовая, гликолевая, гидроксималеиновая, гидроксинафталин карбоновая, изэтиновая, молочная, лактобионная, лауриновая, малеиновая, яблочная, метансульфоновая, муциновая, олеиновая, щавелевая, пальмитиновая, памовая, пантотеновая, фенилуксусная, фенилсульфоновая, пропионовая, пировиноградная, салициловая, стеариновая, янтарная, сульфаниловая, винная, толуенсульфоновая и валериановая. В одном варианте осуществления изобретения, СОЕДИНЕНИЕ 1 содержит мезилатную соль 2-метил-1-[ (4- [6- (трифторметил) пиридин-2-ил] -6- { [2- (трифторметил) пиридин-4-ил] амино} -1, 3, 5-триазин-2-ил) амино] пропан-2-ола. Примеры подходящих полимерных органических анионов включают, но не ограничиваются ими, соединения, полученные из следующих полимерных кислот: дубильной кислоты, карбоксиметил целлюлозы.

[0077] Таким образом, СОЕДИНЕНИЕ 1 для использования в способах и фармацевтических композициях по изобретению включает само СОЕДИНЕНИЕ 1, а также его фармацевтически приемлемые соли, сольваты, таутомеры, стереоизомеры, изотопологи, пролекарства, метаболиты или полиморфы. Метаболиты СОЕДИНЕНИЯ 1 раскрыты в публикации заявки WO 02015/006592, которая полностью включена в данный документ в качестве ссылки. СОЕДИНЕНИЕ 1, приведенное в настоящем изобретении, может быть модифицировано и превращено в пролекарство путем добавления соответствующих функциональных возможностей для усиления отдельных биологических свойств, например, нацеливания на определенную ткань. Такие модификации (например, пролекарства) известны в данной области и включают те, которые увеличивают биологическое проникновение в данный

биологический компартмент (например, кровь, лимфатическую систему, центральную нервную систему), увеличивают оральную доступность, повышают растворимость, позволяя введение путем инъекции, изменяют метаболизм и изменение скорости экскреции. Примеры пролекарств включают сложные эфиры (например, фосфаты, эфиры аминокислот (например, валин)), карбаматы и другие фармацевтически приемлемые производные, которые при введении пациенту способны обеспечить активные соединения.

[0078] Было обнаружено, что СОЕДИНЕНИЕ 1 может существовать во множестве твердых форм. В одном варианте осуществления изобретения, представленном в настоящем изобретении, представлены твердые формы, которые включают в себя чистые кристаллические формы. В другом варианте осуществления изобретения, изобретение относится к твердые формы, которые включают сольватированные формы и аморфные формы. Настоящее описание обеспечивает определенные твердые формы СОЕДИНЕНИЯ 1. В некоторых вариантах осуществления изобретения, настоящее описание содержит композиции, содержащие СОЕДИНЕНИЕ 1 в описанной в настоящем изобретении форме. В некоторых вариантах осуществления представленных композиций СОЕДИНЕНИЕ 1 присутствует в виде смеси одной или более твердых форм; в некоторых вариантах осуществления представленных композиций, СОЕДИНЕНИЕ 1 присутствует в единственной форме.

[0079] В одном варианте осуществления изобретения, СОЕДИНЕНИЕ 1 представляет собой одну кристаллическую форму или любую из описанных в настоящем изобретении однокристаллических форм. Синтез кристаллических форм СОЕДИНЕНИЯ 1 описан в международной публикации заявки WO 2015/017821, опубликованной 5 февраля 2015 г., и в предварительной заявке Соединенных Штатов серийный № 61/112127, поданной 4 февраля 2015 г., которые включены в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме. Также представлены фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель; и СОЕДИНЕНИЕ 1, отличающееся тем, что СОЕДИНЕНИЕ 1 представляет собой одну кристаллическую форму или любую из описанных в настоящем изобретении кристаллических форм.

Также предусматривается использование СОЕДИНЕНИЯ 1, отличающегося тем, что СОЕДИНЕНИЕ 1 представляет собой одну кристаллическую форму или любую из описанных здесь однокристаллических форм для получения фармацевтической композиции.

[0080] Представленное в настоящем изобретении представляет собой ассортимент, характеризующий информацию для описания кристаллических форм СОЕДИНЕНИЯ 1. Следует, однако, понимать, что не вся такая информация необходима специалисту в данной области для определения того, что такая конкретная форма присутствует в данной композиции, но что определение конкретной формы может быть достигнуто с использованием любой части характеризующей информации, которую специалист в данной области признал бы достаточной для установления наличия конкретной формы, например, даже один различающий пик может быть достаточным для специалиста в данной области, чтобы понять, что такая конкретная форма присутствует.

[0081] В одном варианте осуществления изобретения, по меньшей мере конкретное процентное содержание по массе СОЕДИНЕНИЯ 1 является кристаллическим. Конкретные весовые проценты могут составлять 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5%, 99,9% или любой процент от 10% до 100%. Когда конкретное процентное содержание по массе СОЕДИНЕНИЯ 1 является кристаллическим, остаток СОЕДИНЕНИЯ 1 представляет собой аморфную форму СОЕДИНЕНИЯ 1. Неограничивающие примеры кристаллического СОЕДИНЕНИЯ 1 включают одну кристаллическую форму соединения 1 или смесь разных монокристаллических форм. В некоторых вариантах осуществления изобретения, СОЕДИНЕНИЕ 1 является по меньшей мере на 75% по массе кристаллическим. В некоторых вариантах осуществления изобретения, СОЕДИНЕНИЕ 1 является по меньшей мере на 80% по массе кристаллическим. В некоторых вариантах осуществления изобретения, СОЕДИНЕНИЕ 1 является по меньшей мере на 83% по массе кристаллическим. В некоторых вариантах осуществления изобретения, СОЕДИНЕНИЕ 1 является по меньшей мере на 85% по массе кристаллическим. В

некоторых вариантах осуществления изобретения, СОЕДИНЕНИЕ 1 является по меньшей мере на 87% по массе кристаллическим. В некоторых вариантах осуществления изобретения, СОЕДИНЕНИЕ 1 является по меньшей мере на 90% по массе кристаллическим. В некоторых вариантах осуществления изобретения, СОЕДИНЕНИЕ 1 является по меньшей мере на 93% по массе кристаллическим. В некоторых других вариантах осуществления изобретения, СОЕДИНЕНИЕ 1 является по меньшей мере на 95% по массе кристаллическим. В некоторых вариантах осуществления изобретения, СОЕДИНЕНИЕ 1 является по меньшей мере на 97% по массе кристаллическим. В некоторых вариантах осуществления изобретения, СОЕДИНЕНИЕ 1 является по меньшей мере на 99% по массе кристаллическим.

[0082] В другом варианте осуществления изобретения, конкретное процентное содержание по массе кристаллического СОЕДИНЕНИЯ 1 представляет собой конкретную монокристаллическую форму или комбинацию монокристаллических форм. Конкретные весовые проценты могут составлять 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5%, 99,9% или любой процент от 10% до 100%. В некоторых вариантах осуществления изобретения, СОЕДИНЕНИЕ 1 является по меньшей мере на 75% по массе кристаллическим. В некоторых вариантах осуществления изобретения, СОЕДИНЕНИЕ 1 является по меньшей мере на 80% по массе кристаллическим. В некоторых вариантах осуществления изобретения, СОЕДИНЕНИЕ 1 является по меньшей мере на 83% по массе однокристаллической формой. В некоторых вариантах осуществления изобретения, СОЕДИНЕНИЕ 1 является по меньшей мере на 85% по массе однокристаллической формой. В некоторых вариантах осуществления изобретения, СОЕДИНЕНИЕ 1 является по меньшей мере на 87% по массе однокристаллической формой. В некоторых вариантах осуществления изобретения, СОЕДИНЕНИЕ 1 является по меньшей мере на 90% по массе однокристаллической формой. В некоторых вариантах осуществления изобретения, СОЕДИНЕНИЕ 1 является по меньшей мере на 93% по массе однокристаллической формой. В некоторых других вариантах осуществления изобретения, СОЕДИНЕНИЕ 1 является по меньшей мере

на 95% по массе однокристаллической формой. В некоторых вариантах осуществления изобретения, СОЕДИНЕНИЕ 1 является по меньшей мере на 97% по массе однокристаллической формой. В некоторых вариантах осуществления изобретения, СОЕДИНЕНИЕ 1 является по меньшей мере на 99% по массе однокристаллической формой.

**[0083]** В следующем описании СОЕДИНЕНИЯ 1, варианты осуществления изобретения могут быть описаны со ссылкой на конкретную кристаллическую форму СОЕДИНЕНИЯ 1, которая характеризуется одним или более свойствами, как описано в настоящем изобретении. Описания, характеризующие кристаллические формы, также могут быть использованы для описания смеси различных кристаллических форм, которые могут присутствовать в кристаллическом СОЕДИНЕНИИ 1. Однако конкретные кристаллические формы СОЕДИНЕНИЯ 1 также могут быть охарактеризованы одной или более характеристиками кристаллической формы, описанной в настоящем изобретении, с учетом или без учета ссылки на конкретную кристаллическую форму.

**[0084]** Кристаллические формы дополнительно иллюстрируются подробными описаниями и иллюстративными примерами, приведенными ниже. Пики XRPD, описанные в таблицах 1-6, могут варьировать на  $\pm 0,2^\circ$  в зависимости от инструмента, используемого для получения данных. Интенсивность пиков XRPD, описанных в таблицах 1-6, может изменяться на 10%.

#### **Форма 1**

**[0085]** В одном варианте осуществления изобретения, одна кристаллическая форма, Форма 1, СОЕДИНЕНИЕ 1 характеризуется рентгенограммой порошковой дифракции (XRPD), показанной на фиг. 10 и данные, показанные в таблице 1, полученные с использованием излучения  $\text{CuK}\alpha$ . В конкретном варианте осуществления изобретения, полиморф может быть охарактеризован одним или более пиками, взятыми из фиг. 10, как показано в таблице 1. Например, полиморф может быть охарактеризован одним, или двумя, или тремя, или четырьмя, или пятью, или шестью, или семью, или восемью, или девять пиками, показанными в таблице 1.



Таблица 1

Угол 2-Тета°	Интенсивность %
6,7	42,2
8,9	61,8
9,1	41,9
13,0	46,7
16,4	33,2
18,9	100,0
21,4	27,3
23,8	49,2
28,1	47,5

[0086] В другом варианте осуществления изобретения, Форма 1 может быть охарактеризована пиками, идентифицированными под  $2\theta$  углами 8,9, 13,0, 18,9, 23,8 и 28,1°. В другом варианте осуществления изобретения, Форма 1 может быть охарактеризована пиками, идентифицированными при  $2\theta$  углах 8,9, 18,9 и 23,8°.

#### Форма 2

[0087] В одном варианте осуществления изобретения, одна кристаллическая форма, Форма 2, СОЕДИНЕНИЕ 1 характеризуется рентгенограммой порошковой дифракции (XRPD), показанной на фиг. 11 и данные, показанные в таблице 2, полученные с использованием излучения  $\text{CuK}\alpha$ . В конкретном варианте осуществления изобретения, полиморф может быть охарактеризован одним или более пиками, взятыми из фиг. 11, как показано в таблице 2. Например, полиморф может быть охарактеризован одним, или двумя, или тремя, или четырьмя, или пятью, или шестью, или семью, или восемью, или девять пиками, показанными в таблице 2.

Таблица 2

Угол 2-Тета°	Интенсивность %
8,4	65,2
12,7	75,5
16,9	57,9
17,1	69,4
17,7	48,6
19,2	100,0
23,0	69,7
23,3	61,1
24,2	87,3

[0088] В другом варианте осуществления изобретения, Форма 2 может быть охарактеризована пиками, идентифицированными под  $2\theta$  углами 12,7, 17,1, 19,2, 23,0 и 24,2°. В другом варианте осуществления изобретения, Форма 2 может быть охарактеризована пиками, идентифицированными при  $2\theta$  углах 12,7, 19,2 и 24,2°.

### Форма 3

[0089] В одном варианте осуществления изобретения, одна кристаллическая форма, Форма 3, СОЕДИНЕНИЕ 1 характеризуется рентгенограммой порошковой дифракции (XRPD), показанной на фиг. 12 и данные, показанные в таблице 3, полученные с использованием  $\text{CuK } \alpha$ -излучения. В конкретном варианте осуществления изобретения, полиморф может быть охарактеризован одним или более пиками, взятыми из фиг. 12, как показано в таблице 3. Например, полиморф может быть охарактеризован одним, или двумя, или тремя, или четырьмя, или пятью, или шестью, или семью, или восемью, или девять пиками, показанными в таблице 3.

Таблица 3

Угол 2-Тета°	Интенсивность %
6,8	35,5
10,1	30,7
10,6	53,1
13,6	46,0
14,2	63,8
17,2	26,4
18,4	34,0
19,2	100,0
23,5	3,8

[0090] В другом варианте осуществления изобретения, Форма 3 может быть охарактеризована пиками, идентифицированными под  $2\theta$  углами 6,8, 10,6, 13,6, 14,2 и 19,2°. В другом варианте осуществления изобретения, Форма 3 может быть охарактеризована пиками, идентифицированными при  $2\theta$  углах 10,6, 14,2 и 19,2°.

### Форма 4

[0091] В одном варианте осуществления изобретения, одна кристаллическая форма, Форма 4, СОЕДИНЕНИЕ 1 характеризуется рентгенограммой порошковой дифракции (XRPD), показанной на фиг. 13 и данные, показанные в таблице 4, полученные с использованием

CuK  $\alpha$ -излучения. В конкретном варианте осуществления изобретения, полиморф может быть охарактеризован одним или более пиками, взятыми из фиг. 13, как показано в таблице 4. Например, полиморф может быть охарактеризован одним, или двумя, или тремя, или четырьмя, или пятью, или шестью, или семью, или восемью, или девять пиками, показанными в таблице 4.

Таблица 4

Угол 2-Тета°	Интенсивность %
7,2	53,3
10,1	26,7
11,5	20,5
13,6	100,0
18,5	72,0
19,3	46,9
20,3	39,4
21,9	55,4
23,5	77,5

[0092] В другом варианте осуществления изобретения, Форма 4 может быть охарактеризована пиками, идентифицированными под  $2\theta$  углами 7,2, 13,6, 18,5, 19,3 и 23,5°. В другом варианте осуществления изобретения, Форма 4 может быть охарактеризована пиками, идентифицированными при  $2\theta$  углах 13,6, 18,5 и 23,5°.

#### Форма 5

[0093] В одном варианте осуществления изобретения, одна кристаллическая форма, Форма 5, СОЕДИНЕНИЕ 1 характеризуется рентгенограммой порошковой дифракции (XRPD), показанной на фиг. 14 и данные, показанные в таблице 5, полученные с использованием CuK  $\alpha$ -излучения. В конкретном варианте осуществления изобретения, полиморф может быть охарактеризован одним или более пиками, взятыми из фиг. 14, как показано в таблице 5. Например, полиморф может быть охарактеризован одним, или двумя, или тремя, или четырьмя, или пятью, или шестью, или семью, или восемью, или девять пиками, показанными в таблице 5.

Таблица 5

Угол 2-Тета°	Интенсивность %
6,4	45,4
8,4	84,0
9,8	100,0
16,1	26,0

16,9	22,7
17,8	43,6
19,7	40,4
21,1	20,5
26,1	15,9

[0094] В другом варианте осуществления изобретения, Форма 5 может быть охарактеризована пиками, идентифицированными под  $2\theta$  углами 6,4, 8,4, 9,8, 17,8 и 19,7°. В другом варианте осуществления изобретения, Форма 5 может быть охарактеризована пиками, идентифицированными при  $2\theta$  углах 8,4 и 9,8°.

#### Форма 6

[0095] В одном варианте осуществления изобретения, одна кристаллическая форма, Форма 6, СОЕДИНЕНИЕ 1 характеризуется рентгенограммой порошковой дифракции (XRPD), показанной на фиг. 15 и данные, показанные в таблице 6, полученные с использованием  $\text{CuK } \alpha$ -излучения. В конкретном варианте осуществления изобретения, полиморф может быть охарактеризован одним или более пиками, взятыми из фиг. 15, как показано в таблице 6. Например, полиморф может быть охарактеризован одним, или двумя, или тремя, или четырьмя, или пятью, или шестью, или семью, или восемью пиками, показанными в таблице 6.

Таблица 6

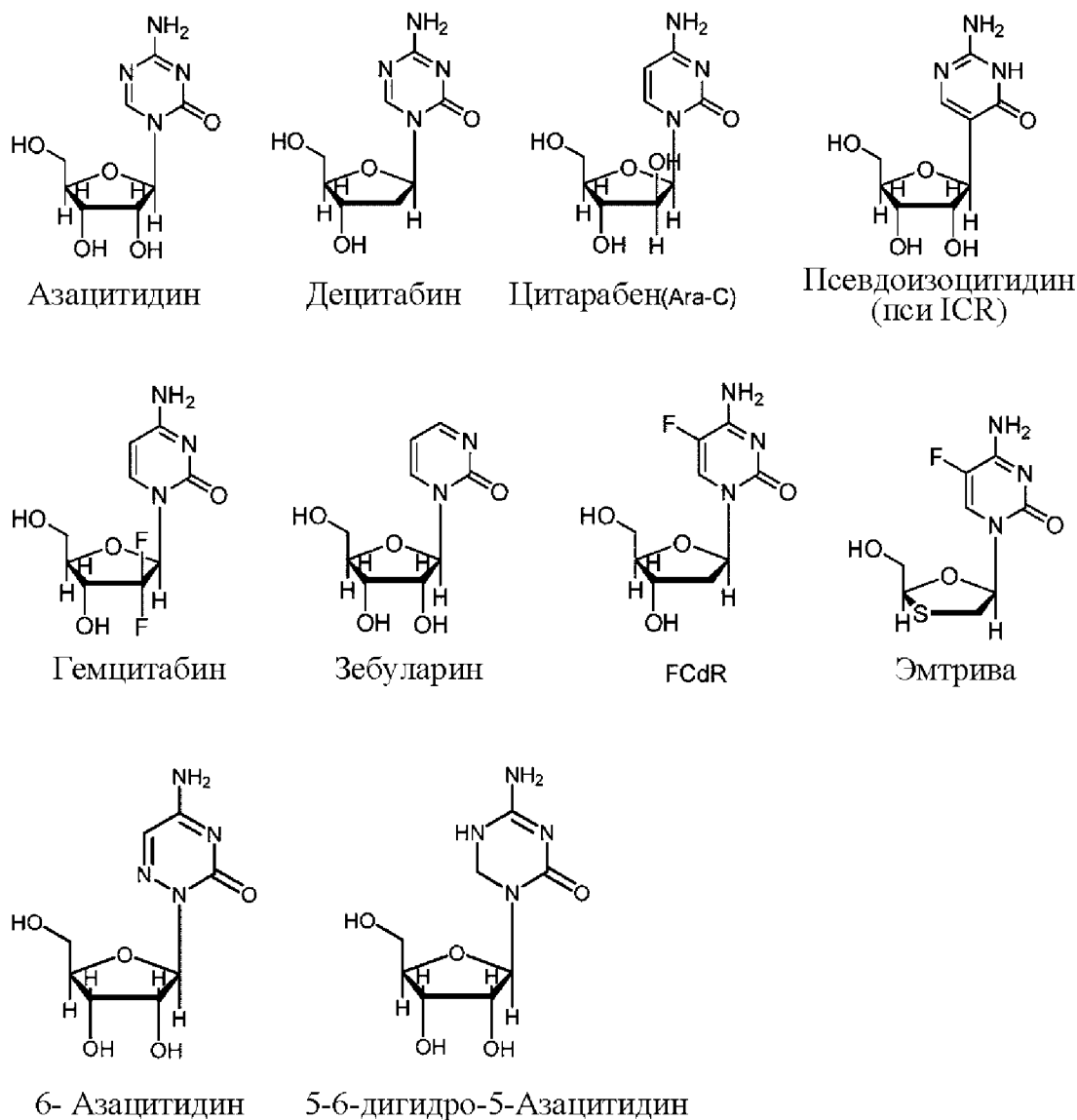
Угол 2-Тета°	Интенсивность %
8,1	97,9
11,4	24,9
14,1	51,5
15,2	28,4
16,4	85,0
17,3	100,0
20,5	54,7
24,1	88,7

[0096] В другом варианте осуществления изобретения, Форма 6 может быть охарактеризована пиками, идентифицированными под  $2\theta$  углами 8,1, 14,1, 16,4, 17,3, 20,5 и 24,1°. В другом варианте осуществления изобретения, Форма 6 может быть охарактеризована пиками, идентифицированными под  $2\theta$  углами 8,1, 16,4, 17,3 и 24,1°.

#### Агенты деметилирования ДНК

**[0097]** В одном варианте осуществления изобретения, предлагаемые в настоящем изобретении способы включают введение или совместное введение одного или более агентов деметилирования ДНК. В одном варианте осуществления изобретения, агенты деметилирования ДНК представляют собой цитидиновые аналоги. В некоторых вариантах осуществления изобретения, аналог цитидина представляет собой азацитидин) или 5-аза-2'-дезоксцитидин (децитабин). В некоторых вариантах осуществления изобретения, аналог цитидина представляет собой азацитидин. В некоторых вариантах осуществления изобретения, аналог цитидина представляет собой 5-аза-2'-дезоксцитидин (децитабин). В некоторых вариантах осуществления изобретения, аналог цитидина представляет собой, например: 1- $\beta$ -D-арабинофуранозилцитозин (цитарабин или ара-С); псевдоизо-цитидин (пси ICR); 5-фтор-2'-дезоксцитидин (FCdR); 2'-дезоксидифторцитидин (гемцитабин); 5-аза-2'-дезоксидифторцитидин; 5-аза-2'-дезоксидифторцитидин; 1- $\beta$ -D-рибофуранозил-2(1H)-пиримидинон (зебуларин); 2',3'-дидезокси-5-фтор-3'-триацитидин (Эмтрива); 2'-циклоцитидин (Анцитабин); 1- $\beta$ -D-арабинофуранозил-5-азацитозин (Фазарабин или ара-АС); 6-азацитидин (6-аза-СR); 5,6-дигидро-5-азацитидин (dH-аза-СR); N<sup>4</sup>-пентилокси-карбонил-5'-дезоксидифторцитидин (капецитабин); N<sup>4</sup>-октадецил-цитарабин; или цитарабин элаидиновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления изобретения, цитидиновые аналоги включают любое соединение, которое структурно связано с цитидином или деоксицитидином и функционально имитирует и/или антагонизирует действие цитидина или деоксицитидина.

**[0098]** В некоторых вариантах осуществления изобретения, иллюстративные аналоги цитидина имеют структуры, представленные ниже:



[0099] Аналоги цитидина для использования в предлагаемых в данных документах способах могут быть получены с использованием синтетических способов и процедур, упомянутых в настоящем изобретении или иным образом доступных в литературе. Например, конкретные способы для синтеза азацитидина и децитабина раскрыты, например, в патенте США № 7038038 и ссылках, обсуждаемых в нем, каждый из которых включен в данный документ посредством ссылки. Другие аналоги цитидина для использования в предлагаемых в настоящем изобретении способах могут быть получены, например, с использованием процедур, известных в данной области, или могут быть приобретены у коммерческого источника. В одном варианте осуществления изобретения, аналоги цитидина для использования в предлагаемых в настоящем

изобретении способах могут быть получены в конкретной твердой форме (например, аморфной или кристаллической форме). См., например, патент США 6887855, выданный 8 мая 2005 г. и патент США 6943249, выданный 13 сентября 2005 г., оба из которых полностью включены в настоящее описание путем ссылки.

**[00100]** В одном варианте осуществления изобретения, цитидиновые аналоги, используемые в предлагаемых в настоящем изобретении способах, представляют собой свободное основание или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном варианте осуществления изобретения, свободное основание или его фармацевтически приемлемая соль или сольват представляет собой твердое вещество. В другом варианте осуществления изобретения, свободное основание или его фармацевтически приемлемая соль или сольват представляет собой твердое вещество в аморфной форме. В еще одном варианте осуществления изобретения, свободное основание или его фармацевтически приемлемая соль или сольват представляет собой твердое вещество в кристаллической форме. Например, конкретные варианты осуществления изобретения обеспечивают азациитидин и децитабин в твердых формах, которые могут быть получены, например, в соответствии со способами, описанными в патентах США № 6887855; 6943249; 7038038; 7078518; 7192781; 7772199 и публикацию заявки на патент США № 2005/027675, каждая из которых включена в данный документ посредством ссылки в полном объеме. В других вариантах осуществления изобретения, азациитидин и децитабин в твердых формах могут быть получены с использованием других способов, известных в данной области.

**[00101]** В одном варианте осуществления изобретения, цитидиновые аналоги, используемые в предлагаемых в настоящем изобретении способах, представляют собой фармацевтически приемлемую соль аналога цитидина, которая включает, но не ограничивается ими, ацетат, адипат, альгинат, аспартат, бензоат, бензолсульфонат (безилат), бисульфат, бутират, цитрат, камфорат, камфорсульфонат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, 1,2-этандисульфат (эдисилат), этансульфонат (эзилат), формиат, фумарат, глюкогептаноат, глицерофосфат,

гликолят, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактат, малеат, малонат, метансульфонат (мезилат), 2-нафталинсульфонат (напсилат), никотинат, нитрат, оксалат, пальмоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пикрат, пивалат, пропионат, салицилат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, тозилат или ундеканоатные соли.

**[00102]** Азацитидин представляет собой 4-амино-1-β-D-рибофуранозил-s-триазин-2(1H)-он, также известный как ВИДАЗА® (Celgene Corporation). Его эмпирическая формула - C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>, молекулярный вес - 244. Азацитидин является белым и не совсем белым твердым веществом, которое нерастворимо в ацетоне, этаноле и метилкетоне; слабо растворим в этаноле/воде (50/50), пропиленгликоле и полиэтиленгликоле; умеренно растворимый в воде, водонасыщенный октанол, 5% декстроза в воде, N-метил-2-пирролидон, нормальный физиологический раствор и 5% Твин 80 в воде и растворимый в диметилсульфоксиде (ДМСО).

**[00103]** ВИДАЗА® апробирован для лечения пациентов с MDS высокого риска. Он поставляется в стерильной форме для восстановления в виде суспензии для подкожной инъекции или восстановления в виде раствора с последующим разбавлением для внутривенной инфузии. Флаконы ВИДАЗА® содержат 100 мг азацитидина и 100 мг маннита в виде стерильного лиофилизированного порошка. Утвержденный график дозирования - подкожная инъекция дважды в день или внутривенная инфузия один раз в день в течение семи последовательных дней 28-дневного цикла лечения.

**[00104]** Пероральный азацитидин эффективен и безопасен у пациентов при миелодиспластическом синдроме с более низким риском (MDS) и острым миелогенном лейкозе (AML). В одном варианте осуществления изобретения, доза, используемая пациентами с MDS и AML, составляет 300 мг один раз в день на основе расширенного дозирования (14 или 21 день 28-дневного цикла лечения). В одном варианте осуществления изобретения,



начальная доза для перорального азациитидина составляет 120 мг, а максимальная переносимая доза составляет 480 мг.

[00105] Децитабин представляет собой 4-амино-1-(2-дезоксид-β-D-эритро-пентофуранозил)-1,3,5-триазин-2(1H), также известный как ДАКОГЕН®. Его эмпирическая формула - C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>, молекулярный вес - 228,21. Децитабин представляет собой мелкий белый до почти белого порошка, который слабо растворим в этаноле/воде (50/50), метаноле/воде (50/50) и метаноле; умеренно растворимый в воде и растворимый в диметилсульфоксиде (ДМСО).

[00106] ДАКОГЕН™ одобрен для лечения пациентов с миелодиспластическими синдромами. Он поставляется в прозрачном бесцветном стеклянном флаконе в виде белого стерильного лиофилизированного порошка для инъекций. Каждые 20 мл в виде одной дозы, стеклянный флакон содержит 50 мг децитабина, 68 мг одноосновного фосфата калия (дигидрофосфат калия) и 11,6 мг гидрохлорида натрия.

#### **Композиции и пути введения**

[00107] В одном варианте осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество ингибитора мутантной IDH2 и агента деметилирования ДНК. В одном варианте осуществления изобретения, ингибитор мутантной IDH2 представляет собой СОЕДИНЕНИЕ 1.

[00108] В одном варианте осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество СОЕДИНЕНИЯ 1 и азациитидина.

[00109] В одном варианте осуществления изобретения, СОЕДИНЕНИЕ 1 и азациитидин составлены в виде одной композиции. В другом варианте осуществления изобретения, СОЕДИНЕНИЕ 1 и азациитидины составлены в виде отдельных композиций.

[00110] В одном варианте осуществления изобретения, соединения, используемые в предлагаемых в настоящем изобретении способах, могут быть составлены вместе с фармацевтически приемлемым носителем или адъювантом в фармацевтически приемлемые

композиции перед введением пациенту. В другом варианте осуществления изобретения, такие фармацевтически приемлемые композиции дополнительно содержат дополнительные терапевтические агенты в количествах, эффективных для достижения модуляции симптомов заболевания или болезни, в том числе описанных в настоящем изобретении.

[00111] Фармацевтически приемлемые носители, адъюванты и носители, которые могут быть использованы в фармацевтических композициях по одному из аспектов настоящего изобретения, включают, но не ограничиваются ими, ионообменники, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, самоэмульгирующиеся системы доставки лекарств (SEDDS), такие как d-токоферол полиэтиленгликоля 1000 сукцинат, поверхностно-активные вещества, используемые в фармацевтических дозированных формах, таких как Твины или другие аналогичные полимерные матрицы доставки, сывороточные белки, такие как сывороточный альбумин человека, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновую кислоту, сорбат калия, смеси с частичным глицеридом насыщенных растительных жирных кислот, воду, соли или электролиты, такие как сульфат протамина, гидрофосфат динатрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, натрий карбоксиметилцеллюлозу, полиакрилаты, воски, полиэтилен-полиоксипропиленовые блок-полимеры, полиэтиленгликоль и шерстяной жир. Циклодекстрины, такие как  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -циклодекстрин, или химически модифицированные производные, такие как гидроксилалкилциклодекстрины, включая 2- и 3-гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрины, или другие солюбилизированные производные также могут быть преимущественно использованы для усиления доставки описанного СОЕДИНЕНИЯ 1 в настоящем описании.

[00112] В одном варианте осуществления изобретения, фармацевтическая композиция содержит СОЕДИНЕНИЕ 1 и эксципиент. В одном варианте осуществления изобретения, фармацевтическая композиция, которая содержит СОЕДИНЕНИЕ 1 и эксципиент,

предназначена для перорального введения. В одном варианте осуществления изобретения, эксципиент представляет собой разбавитель, связующее, разрыхлитель, смачивающий агент, стабилизатор, глидант и/или смазку. В одном варианте осуществления изобретения, эксципиент представляет собой разбавитель. В одном варианте осуществления изобретения, эксципиент представляет собой связующее. В одном варианте осуществления изобретения, эксципиент представляет собой разрыхлитель. В одном варианте осуществления изобретения, эксципиент представляет собой смачивающий агент. В одном варианте осуществления изобретения, эксципиент представляет собой стабилизатор. В одном варианте осуществления изобретения, эксципиент представляет собой глидант. В одном варианте осуществления изобретения, эксципиент представляет собой лубрикант.

[00113] В одном варианте осуществления изобретения, разбавитель представляет собой микрокристаллическую целлюлозу.

[00114] В одном варианте осуществления изобретения, связующее представляет собой гидроксипропил целлюлозу.

[00115] В одном варианте осуществления изобретения, дезинтегратор представляет собой гликолят крахмала натрия.

[00116] В одном варианте осуществления изобретения, смачивающий агент представляет собой лаурилсульфат натрия.

[00117] В одном варианте осуществления изобретения, стабилизатор представляет собой сукцинат ацетата гипромеллозы.

[00118] В одном варианте осуществления изобретения, глидант представляет собой коллоидный диоксид кремния.

[00119] В одном варианте осуществления изобретения, лубрикант представляет собой стеарат магния.

[00120] В одном варианте осуществления изобретения, фармацевтическая композиция содержит СОЕДИНЕНИЕ 1 и/или азацитидин и эксципиент. В одном варианте осуществления изобретения, фармацевтическая композиция, которая содержит СОЕДИНЕНИЕ 1 и/или азацитидин и эксципиент, предназначена для перорального введения.

[00121] Формы для перорального введения для СОЕДИНЕНИЯ 1 и/или азацитидина включают, но не ограничиваются ими, таблетки, капсулы, капсуловидные таблетки, растворы, суспензии и сиропы и могут также содержать множество гранул, гранулы, порошки или клеточные осадки, которые могут или не могут быть инкапсулированы. Такие форматы также могут упоминаться в настоящем изобретении как «ядро лекарственного средства», которая содержит СОЕДИНЕНИЕ 1 и/или азацитидин.

[00122] Конкретные варианты осуществления настоящего изобретения относятся к твердым пероральным лекарственным формам, которые представляют собой таблетки или капсулы. В некоторых вариантах осуществления изобретения, композиция представляет собой таблетку, содержащую СОЕДИНЕНИЕ 1 и/или азацитидин. В некоторых вариантах осуществления изобретения, композиция представляет собой капсулу, содержащую СОЕДИНЕНИЕ 1 и/или азацитидин. В некоторых вариантах осуществления изобретения, таблетки или капсулы, представленные в настоящем изобретении, необязательно содержат один или более эксципиентов, таких как, например, глиданты, разбавители, лубриканты, красители, разрыхлители, гранулирующие агенты, связывающие агенты, полимеры и покрывающие агенты. В некоторых вариантах осуществления изобретения, композиция представляет собой таблетку с немедленным высвобождением. В некоторых вариантах осуществления изобретения, композиция представляет собой таблетку с контролируемым высвобождением, высвобождающую активный фармацевтический ингредиент (API), например, по существу в желудок. В некоторых вариантах осуществления изобретения, композиция представляет собой твердую желатиновую капсулу. В некоторых вариантах осуществления изобретения, композиция представляет собой мягкую желатиновую капсулу. В некоторых вариантах осуществления изобретения, капсула представляет собой капсулу гидроксипропил метилцеллюлозы (HPMC). В некоторых вариантах осуществления изобретения, композиция представляет собой капсулу с немедленным высвобождением. В некоторых вариантах осуществления изобретения, композиция представляет собой капсулу с немедленным или контролируемым

высвобождением, высвобождающую API, например, по существу в желудок. В некоторых вариантах осуществления изобретения, композиция представляет собой быстро распадающуюся таблетку, которая практически растворяется во рту после введения. В некоторых вариантах осуществления изобретения, варианты осуществления в настоящем изобретении охватывают использование СОЕДИНЕНИЯ 1 и/или азацитидина для получения фармацевтической композиции для лечения злокачественной опухоли, характеризующейся наличием мутантного аллеля IDH2, причем композиция готовится для перорального введения.

**[00123]** Конкретные варианты осуществления настоящего изобретения относятся к фармацевтическим составам (например, пероральным композициям с немедленным высвобождением и/или составам, которые высвобождают API, по существу, в желудке), содержащим СОЕДИНЕНИЕ 1 и/или азацитидин, которые достигают определенного значения AUC (например, AUC(0-t) или AUC(0-∞)) у пациента (например, человека), которому препарат вводится перорально. В конкретных вариантах осуществления изобретение относится к пероральным составам, которые достигают величины AUC по меньшей мере около 25 нг-ч/мл, по меньшей мере около 50 нг-ч/мл, по меньшей мере около 75 нг-ч/мл, по меньшей мере около 100 нг-ч/мл, по меньшей мере около 150 нг-ч/мл, по меньшей мере около 200 нг-ч/мл, по меньшей мере около 250 нг-ч/мл, по меньшей мере около 300 нг-ч/мл, по меньшей мере около 350 нг-ч/мл, по меньшей мере около 400 нг-ч/мл, по меньшей мере около 450 нг-ч/мл, по меньшей мере около 500 нг-ч/мл, по меньшей мере около 550 нг-ч/мл, по меньшей мере около 600 нг-ч/мл, по меньшей мере около 650 нг-ч/мл, по меньшей мере около 700 нг-ч/мл, по меньшей мере около 750 нг-ч/мл, по меньшей мере около 800 нг-ч/мл, по меньшей мере около 850 нг-ч/мл, по меньшей мере около 900 нг-ч/мл, по меньшей мере около 950 нг-ч/мл, по меньшей мере около 1000 нг-ч/мл, по меньшей мере около 1100 нг-ч/мл, по меньшей мере около 1200 нг-ч/мл, по меньшей мере около 1300 нг-ч/мл, по меньшей мере около 1400 нг-ч/мл, по меньшей мере около 1500 нг-ч/мл, по меньшей мере около 1600 нг-ч/мл, по меньшей мере около

1700 нг-ч/мл, по меньшей мере около 1800 нг-ч/мл, по меньшей мере около 1900 нг-ч/мл, по меньшей мере около 2000 нг-ч/мл, по меньшей мере около 2250 нг-ч/мл или, по меньшей мере около 2500 нг-ч/мл. В конкретных вариантах осуществления изобретения, определение AUC получают из фармакокинетического профиля с временной концентрацией, полученного из образцов крови животных или добровольцев людей после дозирования.

**[00124]** Конкретные варианты осуществления настоящего изобретения относятся к фармацевтическим составам (например, пероральным композициям с немедленным высвобождением и/или составам, которые высвобождают API, по существу, в желудке), содержащим СОЕДИНЕНИЕ 1 и/или азацитидин, которые достигают конкретной максимальной концентрации в плазме («Стах») у пациента, которому препарат вводится перорально. В конкретных вариантах осуществления представлены пероральные композиции, которые достигают Стах аналога СОЕДИНЕНИЯ 1 и/или цитидина по меньшей мере около 25 нг/мл, по меньшей мере около 50 нг/мл, по меньшей мере около 75 нг/мл, по меньшей мере около 100 нг/мл, по меньшей мере около 150 нг/мл, по меньшей мере около 200 нг/мл, по меньшей мере около 250 нг/мл, по меньшей мере около 300 нг/мл, по меньшей мере около 350 нг/мл, по меньшей мере около 400 нг/мл, по меньшей мере около 450 нг/мл, по меньшей мере около 500 нг/мл, по меньшей мере около 550 нг/мл, по меньшей мере около 600 нг/мл, по меньшей мере около 650 нг/мл, по меньшей мере около 700 нг/мл, по меньшей мере около 750 нг/мл, по меньшей мере около 800 нг/мл, по меньшей мере около 850 нг/мл, по меньшей мере около 900 нг/мл, по меньшей мере около 950 нг/мл, по меньшей мере около 1000 нг/мл, по меньшей мере около 1100 нг/мл, по меньшей мере около 1200 нг/мл, по меньшей мере около 1300 нг/мл, по меньшей мере около 1400 нг/мл, по меньшей мере около 1500 нг/мл, по меньшей мере около 1600 нг/мл, по меньшей мере около 1700 нг/мл, по меньшей мере около 1800 нг/мл, по меньшей мере около 1900 нг/мл, по меньшей мере около 2000 нг/мл, по меньшей мере около 2250 нг/мл или, по меньшей мере около 2500 нг/мл.

**[00125]** Конкретные варианты осуществления настоящего изобретения относятся к фармацевтическим составам (например, пероральным композициям с немедленным высвобождением и/или составам, которые высвобождают АРІ, по существу, в желудке), содержащим СОЕДИНЕНИЕ 1 и/или азацитидин, которые достигают определенного времени до максимальной концентрации в плазме («Т<sub>max</sub>») у пациента, которому препарат вводится перорально. В конкретных вариантах представлены пероральные составы, которые достигают Т<sub>max</sub> аналога цитидина менее чем около 10 мин, менее чем около 15 мин, менее чем около 20 мин, менее чем около 25 мин, менее чем около 30 мин, менее чем около 35 мин, менее чем около 40 мин, менее чем около 45 мин, менее чем около 50 мин, менее чем около 55 мин, менее чем около 60 мин, менее чем около 65 мин, менее чем около 70 мин, менее чем около 75 мин, менее чем около 80 мин, менее чем около 85 мин, менее чем около 90 мин, менее чем около 95 мин, менее чем около 100 мин, менее чем около 105 мин, менее чем около 110 мин, менее чем около 115 мин, менее чем около 120 мин, менее чем около 130 мин, менее чем около 140 мин, менее чем около 150 мин, менее чем около 160 мин, менее чем около 170 мин, менее чем около 180 мин, менее чем около 190 мин, менее чем около 200 мин, менее чем около 210 мин, менее чем около 220 мин, менее чем около 230 мин, или менее чем около 240 мин. В конкретных вариантах осуществления изобретения, значение Т<sub>max</sub> измеряется от времени, когда препарат вводится перорально.

**[00126]** Конкретные варианты осуществления изобретения относятся к пероральным лекарственным формам, содержащим СОЕДИНЕНИЕ 1 и/или азацитидин, причем пероральные лекарственные формы имеют энтеральное покрытие. Конкретные варианты осуществления изобретения относятся к проницаемому или частично проницаемому (например, «протекающему») энтеральному покрытию с порами. В конкретных вариантах осуществления изобретения, проницаемая или частично проницаемая таблетка с энтеральным покрытием высвобождает СОЕДИНЕНИЕ 1 и/или азацитидин в режиме немедленного высвобождения, по существу, в желудке.

**[00127]** В настоящем описании представлены лекарственные формы, предназначенные для максимизации абсорбции и/или эффективной доставки СОЕДИНЕНИЯ 1 и/или азацитидина при пероральном введении, например, для высвобождения, по существу, в желудке. Соответственно, некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к твердой пероральной лекарственной форме СОЕДИНЕНИЯ 1 и/или азацитидина с использованием фармацевтических эксципиентов, предназначенных для немедленного высвобождения АРІ при пероральном введении, например, в основном в желудке. Конкретные композиции для немедленного высвобождения включают определенное количество СОЕДИНЕНИЯ 1 и/или азацитидина и, необязательно, один или более эксципиентов. В некоторых вариантах осуществления изобретения, состав может представлять собой таблетку с немедленным высвобождением или капсулу с немедленным высвобождением (такую как, например, капсула НРМС).

**[00128]** Приведенные в настоящем изобретении способы получения представленных в настоящем изобретении композиций включают СОЕДИНЕНИЕ 1 и/или азацитидин, предлагаемые в настоящем изобретении (например, пероральные препараты немедленного высвобождения и/или составы, которые высвобождают АРІ, в основном в желудке). В конкретных вариантах осуществления изобретения, предложенные в настоящем изобретении композиции могут быть получены с использованием общепринятых способов, известных специалистам в области получения фармацевтических составов, как описано, например, в соответствующих учебниках. См. например, REMINGTON, THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY, 20th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, (2000); ANSEL *et al.*, PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS AND DRUG DELIVERY SYSTEMS, 7th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, (1999); GIBSON, PHARMACEUTICAL PREFORMULATION AND FORMULATION, CRC Press (2001).

**[00129]** В конкретных вариантах осуществления изобретения, композиции, представленные в настоящем изобретении (например, пероральные композиции с немедленным высвобождением, составы, которые высвобождают АРІ, в основном в желудке или быстро распадающиеся композиции, которые растворяются в основном во







конкретное количество составляет около 3000 мг. В одном варианте осуществления изобретения, конкретное количество составляет около 4000 мг. В одном варианте осуществления изобретения, конкретное количество составляет около 5000 мг.

[00130] В некоторых вариантах осуществления изобретения, композиция представляет собой таблетку, отличающуюся тем, что таблетка изготавливается с использованием стандартных, признанных в области техники процедур обработки таблетки и оборудования. В некоторых вариантах осуществления изобретения, способ формирования таблеток представляет собой прямое прессование порошкообразной, кристаллической и/или гранулированной композиции, содержащей СОЕДИНЕНИЕ 1 и/или азациитидин в отдельности или в комбинации с одним или более эксципиентами, такими как, например, носители, добавки, полимеры и тому подобное. В некоторых вариантах осуществления изобретения, в качестве альтернативы прямому прессованию, таблетки могут быть получены с использованием процессов влажного гранулирования или сухого гранулирования. В некоторых вариантах осуществления изобретения, таблетки формуют, а не прессуют, начиная с влажного или иначе поддающегося обработке материала. В некоторых вариантах осуществления изобретения, используются способы прессования и гранулирования.

[00131] В некоторых вариантах осуществления изобретения, композиция представляет собой капсулу, отличающуюся тем, что капсулы могут быть изготовлены с использованием стандартных, признанных в области техники процедур обработки капсул и оборудования. В некоторых вариантах осуществления изобретения, могут быть получены мягкие желатиновые капсулы, в которых капсулы содержат смесь СОЕДИНЕНИЯ 1 и/или аналога цитидина и растительного масла или неводных смешивающихся с водой материалов, таких как, например, полиэтиленгликоль и тому подобное. В некоторых вариантах осуществления изобретения, могут быть получены твердые желатиновые капсулы, содержащие гранулы СОЕДИНЕНИЯ 1 и/или аналог цитидина в комбинации с твердым порошкообразным носителем, таким как, например, лактоза, сахароза, сорбит, маннит, картофельный крахмал, кукурузный

крахмал, амилопектин, производные целлюлозы или желатин. В некоторых вариантах осуществления изобретения, оболочка твердой желатиновой капсулы может быть получена из композиции капсулы, содержащей желатин и небольшое количество пластификатора, такого как глицерин. В некоторых вариантах осуществления изобретения, в качестве альтернативы желатину, оболочка капсулы может быть изготовлена из углеводного материала. В некоторых вариантах осуществления изобретения, композиция капсул может дополнительно включать полимеры, красители, ароматизаторы и помутнения как требуется. В некоторых вариантах осуществления изобретения, капсула содержит НРМС.

[00132] В некоторых вариантах осуществления изобретения, состав СОЕДИНЕНИЯ 1 и/или азацитидин получают с использованием водных растворителей, не вызывающих значительную гидролитическую деградацию азацитидина. В конкретных вариантах осуществления изобретения, состав СОЕДИНЕНИЯ 1 и/или азацитидин представляет собой таблетку, которая содержит покрытие, нанесенное на ядро лекарственного средства, с использованием водных растворителей, не вызывающих значительного гидролитического разложения азацитидина в составе. В некоторых вариантах осуществления изобретения, вода используется в качестве растворителя для покрытия ядра лекарственного средства. В некоторых вариантах осуществления изобретения, пероральная дозированная форма СОЕДИНЕНИЯ 1 и/или азацитидина представляет собой таблетку, содержащую пленочное покрытие, нанесенное на ядро лекарственного средства с использованием водных растворителей. В конкретных вариантах осуществления изобретения, вода используется в качестве растворителя для покрытия пленки. В конкретных вариантах осуществления изобретения, таблетка, содержащая СОЕДИНЕНИЕ 1 и/или азацитидин, покрывается пленкой с использованием водных растворителей без разрушения фармацевтической композиции. В конкретных вариантах осуществления изобретения, вода используется в качестве растворителя для пленочного покрытия без деградации фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления изобретения, пероральная лекарственная форма, содержащая

СОЕДИНЕНИЕ 1 и/или азацитидин и водное пленочное покрытие, вызывает немедленное высвобождение лекарственного средства при пероральной доставке. В некоторых вариантах осуществления изобретения, пероральная лекарственная форма, содержащая СОЕДИНЕНИЕ 1 и/или азацитидин и водное пленочное покрытие, воздействует на контролируемое высвобождение лекарственного средства в верхний желудочно-кишечный тракт, например желудок, при пероральном введении. В конкретных вариантах осуществления изобретения, таблетка с нанесенным пленочным покрытием на водной основе содержит СОЕДИНЕНИЕ 1 и/или азацитидин в качестве API.

**[00133]** В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтическому составу с контролируемым высвобождением для перорального введения азацитидина, который высвобождает СОЕДИНЕНИЕ 1 и/или азацитидин, в основном в желудке, содержащему: а) определенное количество СОЕДИНЕНИЯ 1 и/или азацитидина; б) компонент, контролирующий высвобождение лекарственного средства, для контроля высвобождения СОЕДИНЕНИЯ 1 и/или азацитидина, в основном в верхнем отделе желудочно-кишечного тракта, например желудка; и с) необязательно один или более эксципиентов. В некоторых вариантах осуществления изобретения, пероральную лекарственную форму, содержащую СОЕДИНЕНИЕ 1 и/или азацитидин, получают в виде таблетки или капсулы с контролируемым высвобождением, которая включает ядро лекарственного средства, содержащее фармацевтическую композицию и необязательные эксципиенты. Необязательно, используют «защитную оболочку» или «оболочку». В некоторых вариантах осуществления изобретения, предлагаемый в настоящем изобретении состав содержащий предлагаемое в настоящем изобретении СОЕДИНЕНИЕ 1 и/или азацитидин, представляет собой таблетку или капсулу с контролируемым высвобождением, которая содержит терапевтически эффективное количество СОЕДИНЕНИЯ 1 и/или азацитидина, компонент контролирующий высвобождение лекарственного средства, который контролирует высвобождение СОЕДИНЕНИЯ 1 и/или азацитидина, в основном в желудке при пероральном введении и, необязательно, один или более эксципиентов.

**[00134]** Конкретные варианты осуществления изобретения относятся к компоненту, контролирующему высвобождение лекарственного средства, который представляет собой полимерную матрицу, которая набухает при воздействии желудочной жидкости для осуществления желудочного удержания состава и длительного высвобождения СОЕДИНЕНИЯ 1 и/или азацитидина из полимерной матрицы, в основном в желудке. В некоторых вариантах осуществления изобретения, такие составы могут быть получены путем включения СОЕДИНЕНИЯ 1 и/или азацитидина в подходящую полимерную матрицу во время приготовления состава. Примеры таких составов известны в данной области техники. См., например, Shell и др., Патентная публикация США № 2002/0051820 (заявка № 09/990061); Shell et al., Патентная публикация США № 2003/0039688 (заявка № 10/048523); Gusler et al., Патентная публикация США № 2003/0104053 (заявка № 10/029134), каждая из которых включена в настоящее описание посредством ссылки во всей ее полноте.

**[00135]** В некоторых вариантах осуществления изобретения, компонент, контролирующий высвобождение лекарственного средства, может содержать оболочку, окружающую ядро, содержащее лекарственное средство, причем оболочка высвобождает СОЕДИНЕНИЕ 1 и/или азацитидин из ядра путем, например, разрешающим диффузию СОЕДИНЕНИЯ 1 и/или азацитидина из ядра и способствуя удерживанию препарата желудком путем набухания при воздействии желудочных жидкостей до размера, который удерживается в желудке. В некоторых вариантах осуществления изобретения, такие составы могут быть получены путем первого сжатия смеси СОЕДИНЕНИЯ 1 и/или азацитидина и одного или более эксципиентов с образованием ядра лекарственного средства, и прессования другой порошкообразной смеси над ядром лекарственного средства с образованием оболочки или окружением ядра лекарственного средства оболочкой капсулы, сделанной из подходящих материалов. Примеры таких составов известны в данной области техники. См., например, Berner et al., Патентная публикация США 2003/0104062 Заявка № 10/213823), включенную в данный документ в качестве ссылки во всей своей полноте.

[00136] В некоторых вариантах осуществления изобретения, предлагаемые в настоящем изобретении фармацевтические композиции содержат СОЕДИНЕНИЕ 1 и/или азацитидин и, необязательно, один или более эксципиентов с образованием «ядра лекарственного средства». Дополнительные эксципиенты включают, например, разбавители (агенты-наполнители), лубриканты, разрыхлители, наполнители, стабилизаторы, поверхностно-активные вещества, консерванты, красители, ароматизаторы, связующие вещества, вспомогательные носители, скользящие агенты, эксципиенты, улучшающие проникновение, глиданты, наполнители, повышающие проницаемость, пластификаторы и тому подобное, например, известный в данной области техники. Специалисты в данной области техники поймут, что некоторые вещества служат более чем одной цели в одной фармацевтической композиции. Например, некоторые вещества являются связующими веществами, которые помогают удерживать таблетку целой после прессования, но также являются разрыхлителями, которые помогают разделить таблетку на части, как только он достигнет целевого места доставки. Выбор эксципиентов и количеств для использования может быть легко определен ученым-постановщиком на основе опыта и рассмотрения стандартных процедур и справочных работ, доступных в данной области.

[00137] В некоторых вариантах осуществления изобретения, составы, представленные в настоящем изобретении, содержат один или более связующих агентов. Связующие агенты могут использоваться, например, для придания когезионных качеств таблетке и, таким образом, обеспечить, чтобы таблетка оставалась неповрежденной после сжатия. Подходящие связующие агенты включают, но не ограничиваются ими, крахмал (включая кукурузный крахмал и предварительно желатинизированный крахмал), желатин, сахара (включая сахарозу, глюкозу, декстрозу и лактозу), полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, воски и природные и синтетические смолы, например, альгинат натрия акации, поливинилпирролидон, целлюлозные полимеры (включая гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, этилцеллюлозу, гидоксиэтилцеллюлозу,

карбоксиметилцеллюлозу и тому подобное), вигум, карбомер (например, карбопол), натрий, декстрин, гуаровую смолу, гидрогенизированное растительное масло, магниевый алюмосиликат, мальтодекстрин, полиметакрилаты, повидон (например, КОЛЛИДОН, ПЛАСДОН), микрокристаллическая целлюлоза и другие. Связывающие агенты также включают, например, аравийскую камедь, агар, альгиновую кислоту, кабомеры, каррагенан, ацетатфталат целлюлозы, цератонию, хитозан, кондитерский сахар, коповидон, декстраты, декстрин, декстросу, этилцеллюлозу, желатин, глицерилбегенат, гуаровую камедь, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилкрахмал, гипромеллозу, инулин, лактозу, магниевый алюмосиликат, мальтодекстрин, мальтозу, метилцеллюлозу, полксамер, поликарбофил, полидекстросу, полиэтиленоксид, полиметилакрилаты, повидон, альгинат натрия, натрий карбоксиметилцеллюлозу, крахмал, предварительно желатинизированный крахмал, стеариновую кислоту, сахарозу и зеин. Связующий агент может быть, относительно ядра лекарственного средства, в количестве около 2% мас./мас. ядра лекарственного средства; около 4% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 6% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 8% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 10% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 12% мас./мас. от ядра лекарственного средства, около 14% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 16% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 18% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 20% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 22% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 24% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 26% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 28% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 30% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 32% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 34% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 36% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 38% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 40% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 42% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 44% мас./мас. ядра лекарственного



средства, около 46% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 48% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 50% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 52% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 54% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 56% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 58% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 60% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 62% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 64% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 66% мас./мас. ядра лекарственного средства; около 68% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 70% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 72% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 74% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 76% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 78% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 80% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 82% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 84% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 86% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 88% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 90% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 92% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 94% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 96% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 98% мас./мас. ядра лекарственного средства или более, если определено, что оно является подходящим. В некоторых вариантах осуществления изобретения, подходящее количество конкретного связующего агента определяется специалистом в данной области техники.

**[00138]** В некоторых вариантах осуществления изобретения, составы, представленные в настоящем изобретении, содержат один или более разбавителей. Разбавители могут использоваться, например, для увеличения объема, так что в конечном итоге предоставляется таблетка конкретного размера. Подходящие разбавители включают дикальций фосфат, сульфат кальция, лактозу, целлюлозу, каолин, маннитол, хлорид натрия, сухой крахмал, микрокристаллическую целлюлозу (например, AVICEL), сверх-чистую целлюлозу, прегелитинизированный крахмал, карбонат кальция, сульфат кальция, сахар, декстраты, декстрин, декстрозу,

двухосновный фосфат кальция дегидрат, трехосновный фосфат кальция, каолин, карбонат магния, оксид магния, мальтодекстрин, маннитол, полиметакрилаты (например, ЭУДРАГИТ), хлорид калия, хлорид натрия, сорбит и тальк. Растворители также включают, например, альгинат аммония, карбонат кальция, фосфат кальция, сульфат кальция, ацетат целлюлозы, сжимаемый сахар, кондитерский сахар, декстраты, декстрин, декстрозу, эритритол, этилцеллюлозу, фруктозу, фумаровую кислоту, глицерил пальмитостеарат, изомальт, каолин, лацитол, лактозу, маннит, карбонат магния, оксид магния, мальтодекстрин, мальтозу, триглицериды со средней цепью, микрокристаллическую целлюлозу, микрокристаллическую силикатную целлюлозу, порошкообразную целлюлозу, полидекстрозу, полиметилакрилаты, симетикон, альгинат натрия, хлорид натрия, сорбит, крахмал, предварительно желатинированный крахмал, сахарозу, сульфобутиловый эфир-циклодекстрин, тальк, трагакант, трегалозу и ксилит.β Разбавители могут использоваться в количествах, рассчитанных для получения желаемого объема для таблетки или капсулы; в некоторых вариантах осуществления изобретения, разбавитель используют в количестве около 5% или более, около 10% или более, около 15% или более, около 20% или более, около 22% или более, около 24% или более, около 26% или более, около 28% или более, около 30% или более, около 32% или более, около 34% или более, около 36% или более, около 38% или более, около 40% или более, около 42% или более, около 44% или более, около 46% или более, около 48% или более, около 50% или более, около 52% или более, около 54% или более, около 56% или более, около 58% или более, около 60% или более, около 62% или более, около 64% или более, около 68% или более, около 70% руды больше, около 72% или более, около 74% или более, около 76% или более, около 78% или более, около 80% или более, около 85% или более, около 90% или более, или около 95% или более, вес/вес, ядра лекарственного средства; между около 10% и около 90% мас./мас. ядра лекарственного средства; между около 20% и около 80% мас./мас. ядра лекарственного средства; между около 30% и около 70% мас./мас. ядра лекарственного средства; между около

40% и около 60% мас./мас. ядра лекарственного средства. В некоторых вариантах осуществления изобретения, подходящее количество конкретного разбавителя определяется специалистом в данной области техники.

[00139] В некоторых вариантах осуществления изобретения, составы, представленные в настоящем изобретении, содержат один или более лубрикантов. Лубриканты могут использоваться, например, для облегчения производства таблеток; примеры подходящих лубрикантов включают, например, растительные масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и масло теоброма, глицерин, стеарат магния, стеарат кальция и стеариновую кислоту. В некоторых вариантах осуществления изобретения, стеараты, если они присутствуют, представляют собой не более чем приблизительно 2 мас.% содержащего лекарственное средство ядра. Другие примеры лубрикантов включают, например, стеарат кальция, моностеарат глицерина, бегенат глицерина, пальмитастеарат глицерина, лаурилсульфат магния, стеарат магния, миристиновую кислоту, пальмитиновую кислоту, полноксамер, полиэтиленгликоль, бензоат калия, бензоат натрия, хлорид натрия, лаурилсульфат натрия, стеарилфумарат натрия, стеариновая кислота, тальк и стеарат цинка. В конкретных вариантах осуществления изобретения, лубрикант представляет собой стеарат магния. В некоторых вариантах осуществления изобретения, лубрикант присутствует, относительно ядра лекарственного средства в количестве около 0,2% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 0,4% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 0,6% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 0,8% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 1,0% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 1,2% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 1,4% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 1,6% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 1,8% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 2,0% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 2,2% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 2,4% мас./мас. ядра

лекарственного средства, около 2,6% мас./мас. ядра  
лекарственного средства, около 2,8% мас./мас. ядра  
лекарственного средства, около 3,0% мас./мас. ядра  
лекарственного средства, около 3,5% мас./мас. ядра  
лекарственного средства, около 4% мас./мас. ядра лекарственного  
средства, около 4,5% мас./мас. ядра лекарственного средства,  
около 5% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 6%  
мас./мас. ядра лекарственного средства, около 7% мас./мас. ядра  
лекарственного средства, около 8% мас./мас. ядра лекарственного  
средства, около 10% мас./мас. ядра лекарственного средства,  
около 12% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 14%  
мас./мас. ядра лекарственного средства, около 16% мас./мас. ядра  
лекарственного средства, около 18% мас./мас. ядра лекарственного  
средства, около 20% мас./мас. ядра лекарственного средства,  
около 25% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 30%  
мас./мас. ядра лекарственного средства, около 35% мас./мас. ядра  
лекарственного средства, около 40% мас./мас. ядра лекарственного  
средства, между около 0,2% и около 10% мас./мас. ядра  
лекарственного средства, между около 0,5% и около 5% мас./мас.  
ядра лекарственного средства или между около 1% и около 3%  
мас./мас. ядра лекарственного средства. В некоторых вариантах  
осуществления изобретения, подходящее количество конкретного  
лубриканта определяется специалистом в данной области техники.

**[00140]** В некоторых вариантах осуществления изобретения, составы, представленные в настоящем изобретении, содержат один или более разрыхлителей. Разрыхлители могут быть использованы, например, для облегчения дезинтеграции таблетки и могут представлять собой, например, крахмалы, глины, целлюлозы, альгины, камеди или поперечно-сшитые полимеры. Разрыхлители также включают, например, альгиновую кислоту, кальций карбоксиметилцеллюлозу, натрий карбоксиметилцеллюлозу (например, АС-DI-SOL, ПРИМЕЛЛОЗА), коллоидный диоксид кремния, натрий кроскармеллозу, кросповидон (например, КОЛЛИДОН, ПОЛИПЛАСДОН), гуаровую смолу, магниевый алюмосиликат, метил целлюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, полакрилин калия, порошкообразную целлюлозу, прежелатинизированный крахмал,

альгинат натрия, натрий-крахмальный гликолят (например, ЭКСПЛОТАБ) и крахмал. Дополнительные разрыхлители включают, например, альгинат кальция, хитозан, натрий докузат, гидроксипропил целлюлозу и повидон. В некоторых вариантах осуществления изобретения, разрыхлитель относится к ядру лекарственного средства, присутствующему в количестве около 1% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 2% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 3% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 4% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 5% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 6% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 7% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 8% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 9% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 10% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 12% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 14% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 16% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 18% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 20% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 22% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 24% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 26% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 28% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 30% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 32% мас./мас. ядра лекарственного средства, более чем около 32% мас./мас. ядра лекарственного средства, между около 1% и около 10% мас./мас. ядра лекарственного средства, между около 2% и около 8% мас./мас. ядра лекарственного средства, между около 3% и около 7% мас./мас. ядра лекарственного средства или между около 4% и около 6% мас./мас. ядра лекарственного средства. В некоторых вариантах осуществления изобретения, подходящее количество конкретного разрыхлителя определяется специалистом в данной области техники.

**[00141]** В некоторых вариантах осуществления изобретения, составы, представленные в настоящем изобретении, содержат один или более стабилизаторов. Стабилизаторы (также называемые усилителями абсорбции) могут быть использованы, например, для ингибирования или замедления реакций разложения лекарственного

средства, которые включают, в качестве примера, окислительные реакции. Стабилизирующие агенты включают, например, сукцинат d-альфа-токоферил полиэтиленгликоля 1000 (витамин E TPGS), арабийскую камедь, альбумин, альгиновую кислоту, стеарат алюминия, альгинат аммония, аскорбиновую кислоту, аскорбил пальмитат, бентонит, бутилированный гидрокситолуол, альгинат кальция, стеарат кальция, карбоксиметилцеллюлозу кальция, каррагинан, цератоний, коллоидный диоксид кремния, циклодекстрины, диэтаноламин, эдетаты, этилцеллюлозу, этиленгликоль пальмитостеарат, глицеринмоностеарат, гуаровую камедь, гидроксипропилцеллюлозу, гипромеллозу, инвертный сахар, лецитин, силикат магния, моноэтаноламин, пектин, полксамер, поливиниловый спирт, альгинат калия, калийный поликрилин, повидон, пропиленгликоль галлат, пропиленгликоль, альгинат пропиленгликоля, раффинозу, ацетат натрия, альгинат натрия, натрий борат, натрий карбоксиметилцеллюлозу, стеарилфумарат натрия, сорбит, стеариловый спирт, суфобутил- $\beta$ -циклодекстрин, трегалозу, белый воск, ксантановую смолу, ксилитол, желтый воск и ацетат цинка. В некоторых вариантах осуществления изобретения, стабилизатор относится к ядру лекарственного средства, присутствующему в количестве около 1% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 2% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 3% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 4% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 5% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 6% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 7% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 8% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 9% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 10% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 12% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 14% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 16% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 18% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 20% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 22% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 24% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 26% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 28% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 30%

мас./мас. ядра лекарственного средства, около 32% мас./мас. ядра лекарственного средства, более чем около 32% мас./мас. ядра лекарственного средства, между около 1% и около 10% мас./мас. ядра лекарственного средства, между около 2% и около 8% мас./мас. ядра лекарственного средства, между около 3% и около 7% мас./мас. ядра лекарственного средства или между около 4% и около 6% мас./мас. ядра лекарственного средства. В некоторых вариантах осуществления изобретения, подходящее количество конкретного стабилизатора определяется специалистом в данной области техники.

**[00142]** В некоторых вариантах осуществления изобретения, составы, представленные в настоящем изобретении, содержат один или более глидантов. Глиданты могут использоваться, например, для улучшения свойств потока порошковой композиции или грануляции или для повышения точности дозирования. Вспомогательные вещества, которые могут функционировать в качестве глидантов, включают, например, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, порошкообразную целлюлозу, крахмал, фосфат трехвалентного кальция, силикат кальция, порошкообразную целлюлозу, коллоидный диоксид кремния, силикат магния, трисиликат магния, диоксид кремния, крахмал, трехосновный фосфат кальция и тальк. В некоторых вариантах осуществления изобретения, глидант относится к ядру лекарственного средства, присутствующему в количестве менее чем около 1% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 1% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 2% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 3% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 4% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 5% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 6% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 7% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 8% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 9% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 10% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 12% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 14% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 16% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 18% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 20% мас./мас. ядра

лекарственного средства, около 22% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 24% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 26% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 28% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 30% мас./мас. ядра лекарственного средства, около 32% мас./мас. ядра лекарственного средства, более чем около 32% мас./мас. ядра лекарственного средства, между около 1% и около 10% мас./мас. ядра лекарственного средства, между около 2% и около 8% мас./мас. ядра лекарственного средства, между около 3% и около 7% мас./мас. ядра лекарственного средства или между около 4% и около 6% мас./мас. ядра лекарственного средства. В некоторых вариантах осуществления изобретения, подходящее количество конкретного глиданта определяется специалистом в данной области техники.

**[00143]** В некоторых вариантах осуществления изобретения, представленные в настоящем изобретении композиции содержат один или более усилителей проницаемости (также называемых, например, усилителями проницаемости). В некоторых вариантах осуществления изобретения, усилитель проникновения усиливает поглощение азацитидина через желудочно-кишечную стенку (например, желудок). В некоторых вариантах осуществления изобретения, усилитель проникновения изменяет скорость и/или количество азацитидина, который поступает в кровоток. В конкретных вариантах осуществления изобретения, сукцинат d-альфа-токоферил-полиэтиленгликоля-1000 (витамин E TPGS) используется в качестве усилителя проницаемости. В конкретных вариантах осуществления изобретения, используют один или более других подходящих усилителей проницаемости, включая, например, любой усилитель проницаемости, известный в данной области техники.

**[00144]** В одном варианте осуществления изобретения, предлагаемые в настоящем изобретении фармацевтические композиции могут вводиться перорально, парентерально, путем ингаляционного спрея, местно, ректально, назально, буккально, вагинально или через имплантированный резервуар, предпочтительно путем перорального введения или введения путем инъекции. В одном варианте осуществления изобретения, фармацевтические композиции



могут содержать любые обычные нетоксичные фармацевтически приемлемые носители, адъюванты или носители. В некоторых случаях рН композиции можно регулировать с помощью фармацевтически приемлемых кислот, оснований или буферов для повышения стабильности приготовленного соединения или его формы доставки. Термин парентеральный, как он использован в настоящем изобретении, включает подкожную, внутрикожную, внутривенную, внутримышечную, внутрисуставную, внутриартериальную, внутрисиновиальную, внутригрудинную, интратекальную, внутриочаговую и внутричерепную инъекцию или способы инфузии.

**[00145]** В одном варианте осуществления изобретения, предлагаемые в настоящем изобретении фармацевтические композиции могут быть в виде стерильного инъекционного препарата, например, в виде стерильной инъекционной водной или масляной суспензии. Эту суспензию можно приготовить в соответствии со способами, известными в данной области техники, с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих агентов (таких как, например, Твин 80) и суспендирующих агентов. Стерильный препарат для инъекций может также представлять собой стерильный раствор для инъекций или суспензию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых носителей и растворителей, которые могут быть использованы, могут быть маннит, вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, стерильные, неподвижные масла обычно используют в качестве растворителя или суспендирующей среды. Для этой цели можно использовать любое мягкое фиксированное масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Жирные кислоты, такие как олеиновая кислота и ее производные глицерида, пригодны для приготовления инъекционных продуктов, а также натуральные фармацевтически приемлемые масла, такие как оливковое масло или касторовое масло, особенно в их полиоксиэтилированных вариантах. Эти масляные растворы или суспензии могут также содержать длинноцепочечный спиртовой разбавитель или диспергирующий агент или карбоксиметилцеллюлозу или аналогичные диспергирующие агенты, которые обычно используются в составе фармацевтически

приемлемых лекарственных форм, таких как эмульсии и/или суспензии. Другие, обычно употребляемые поверхностно-активные вещества, такие как Твины или Спаны, и/или другие подобные эмульгирующие агенты или усилители биодоступности, которые обычно используются при изготовлении фармацевтически приемлемых твердых, жидких или других лекарственных форм, также могут использоваться для целей составления.

**[00146]** В одном варианте осуществления изобретения предлагаемые в настоящем изобретении фармацевтические композиции также можно вводить в виде суппозиториев для ректального введения. Эти композиции могут быть получены путем смешивания соединения по одному аспекту настоящего изобретения с подходящим не раздражающим эксципиентом, который является твердым при комнатной температуре, но жидким при ректальной температуре и, следовательно, будет плавиться в прямой кишке для высвобождения активных компонентов. Такие материалы включают, но не ограничиваются ими, масло какао, пчелиный воск и полиэтиленгликоли.

**[00147]** Местное введение фармацевтических композиций, представленных в настоящем изобретении, полезно, когда желаемое лечение включает области или органы, легко доступные с помощью местного применения. Для местного применения на кожу фармацевтическая композиция должна быть составлена с подходящей мазью, содержащей активные компоненты, суспендированные или растворенные в носителе. Носители для местного введения соединений по одному из аспектов настоящего изобретения включают, но не ограничиваются ими, минеральное масло, жидкую нефть, белую нефть, пропиленгликоль, полиоксиэтилен полиоксипропиленовое соединение, эмульгирующий воск и воду. Альтернативно, фармацевтическая композиция может быть составлена с подходящим лосьоном или кремом, содержащим активное соединение, суспендированное или растворенное в носителе с подходящими эмульгирующими агентами. Подходящие носители включают, но не ограничиваются ими, минеральное масло, моностеарат сорбитана, полисорбат 60, воск цетиловых эфиров, цетеариловый спирт, 2-октилдодеканол, бензиловый спирт и воду.

Предлагаемые в настоящем изобретении фармацевтические композиции также могут быть нанесены местно в нижний кишечный тракт с помощью ректального суппозитория или в подходящей композиции клизмы. Местно-трансдермальные пластыри также включены в данный документ.

**[00148]** В одном варианте осуществления изобретения, предлагаемые в настоящем изобретении фармацевтические композиции могут вводиться назальным аэрозолем или ингаляцией. Такие композиции получают в соответствии со способами, хорошо известными в фармацевтической композиции, и могут быть получены в виде растворов в физиологическом растворе с использованием бензилового спирта или других подходящих консервантов, промоторов абсорбции для повышения биодоступности, фторуглеродов и/или других солюбилизующих или диспергирующих агентов, известных в уровне техники.

**[00149]** Когда композиции, представленные в настоящем изобретении, содержат комбинацию СОЕДИНЕНИЯ 1 и азацитидина, как СОЕДИНЕНИЕ 1, так и азацитидин должны присутствовать при уровнях дозы между около 1 до 100% и более предпочтительно между около 5 до 95% от дозы, обычно вводимой в режим монотерапии. Азацитидин можно вводить отдельно, как часть схемы множественного дозирования, от соединений по одному аспекту настоящего изобретения. Альтернативно, азацитидин может быть частью разовой формы дозирования, смешанной вместе с СОЕДИНЕНИЕМ 1 в одной композиции.

**[00150]** В одном варианте осуществления изобретения, композиции, представленные в настоящем изобретении, могут, например, вводиться путем инъекций, внутривенно, внутриаартериально, подкожно, внутривентриально, внутримышечно или подкожно; или перорально, буккально, назально, трансмукозно, местно, в офтальмологическом препарате или путем ингаляции с дозировкой в пределах от около 0,5 до около 100 мг/кг массы тела, альтернативно дозами между 1 мг до 1000 мг/доза, каждые 4 до 120 часов или в соответствии с требованиями конкретного препарата. Способы в настоящем изобретении включают введение эффективного количества соединения или композиции соединения для

достижения желаемого или заявленного эффекта. В одном варианте осуществления изобретения, фармацевтические композиции вводят от около 1 до около 6 раз в день или, альтернативно, в виде непрерывной инфузии. Такое введение может быть использовано как длительная или краткосрочная терапия. Количество активного ингредиента, которое может быть комбинировано с материалами-носителями для получения разовой дозированной формы, варьируется в зависимости от обработанного хозяина и конкретного способа введения. Типичный препарат содержит от около 5% до около 95% активного соединения (мас./мас.). Альтернативно, такие препараты содержат от около 20% до около 80% активного соединения.

**[00151]** Может потребоваться более низкая или более высокая доза, чем указано выше. Конкретные дозировки и режимы лечения для любого конкретного пациента зависят от множества факторов, включая активность конкретного используемого соединения, возраст, массу тела, общий статус здоровья, пол, диету, время введения, скорость экскреции, комбинацию лекарств, тяжесть и ход заболевания, состояния или симптомов, склонность пациента к заболеванию, состоянию или симптомам и мнение лечащего врача.

**[00152]** При улучшении состояния пациента в случае необходимости можно вводить поддерживающую дозу соединения, композиции или комбинации, предлагаемых в настоящем изобретении. Впоследствии дозировка или частота введения или и то, и другое могут быть уменьшены в зависимости от симптомов до уровня, при котором улучшенное состояние сохраняется, когда симптомы ослаблены до желаемого уровня. Однако пациенты могут требовать интермиттирующего лечения на длительной основе при любом повторении симптомов заболевания.

#### **Способы применения**

**[00153]** В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения гематологических злокачественных новообразований путем введения пациенту комбинации ингибитора мутантной IDH2 и агента деметилирования ДНК. В некоторых таких вариантах осуществления изобретения гематологическая злокачественная опухоль является прогрессирующей гематологической злокачественной опухолью.

**[00154]** В некоторых вариантах осуществления изобретения, гематологическая злокачественная опухоль, подлежащая лечению, представляет собой AML. В некоторых вариантах осуществления изобретения, гематологическая злокачественная опухоль, подлежащая лечению, является недавно диагностированным AML.

**[00155]** В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способам лечения рецидивирующего или рефрактерного AML путем введения пациенту комбинации ингибитора мутантной IDH2 и агента деметилирования ДНК. В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способам лечения рецидивирующего AML путем введения пациенту комбинации ингибитора мутантной IDH2 и агента деметилирования ДНК. В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способам лечения рефрактерного AML путем введения пациенту комбинации ингибитора мутантного IDH2 и агента деметилирования ДНК.

**[00156]** В некоторых вариантах осуществления изобретения, гематологическая злокачественная опухоль, подлежащая лечению, представляет собой MDS. В одном варианте осуществления изобретения, MDS выбирают из следующих нарушений: рефрактерная анемия (RA); RA с кольчатыми сидеробластами (RARS); RA с избытком бластных клеток (RAEB); рефрактерная цитопения с многоуровневой дисплазией (RCMD), рефрактерная цитопения с однолинейной дисплазией (RCUD); неклассифицируемый миелодиспластический синдром (MDS-U), миелодиспластический синдром, связанный с изолированной аномальностью хромосом del(5q), миелоидными новообразованиями, связанными с терапией, и хронический миеломоноцитарный лейкоз (CMML).

**[00157]** В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способам лечения MDS путем введения пациенту комбинации ингибитора мутантной IDH2 и агента деметилирования ДНК.

**[00158]** В одном варианте осуществления изобретения, гематологическая злокачественная опухоль представляет собой рефрактерную анемию (RA).

[00159] В одном варианте осуществления изобретения, гематологическая злокачественность представляет собой RA с кольчатыми сидеробластами (RARS).

[00160] В одном варианте осуществления изобретения, гематологическая злокачественная опухоль представляет собой RA с избытком бластных клеток (RAEB).

[00161] В одном варианте осуществления изобретения, гематологическая злокачественная опухоль представляет собой рефрактерную цитопению с мультилинейной дисплазией (RCMD).

[00162] В одном варианте осуществления изобретения, гематологическая злокачественная опухоль представляет собой рефрактерную цитопению с однолинейной дисплазией (RCUD).

[00163] В одном варианте осуществления изобретения, гематологическая злокачественная опухоль представляет собой неклассифицируемый миелодиспластический синдром (MDS-U).

[00164] В одном варианте осуществления изобретения, гематологическая злокачественная опухоль представляет собой миелодиспластический синдром, связанный с изолированной аномальностью хромосом del(5q).

[00165] В одном варианте осуществления изобретения, гематологическая злокачественная опухоль представляет собой связанные с терапией миелоидные новообразования.

[00166] В одном варианте осуществления изобретения, гематологическая злокачественная опухоль представляет собой хронический миеломоноцитарный лейкоз (CMML).

[00167] В одном варианте осуществления изобретения, MDS удаляется из MDS с низким риском и MDS с высоким риском.

[00168] В определенном варианте осуществления изобретения, MDS с более низким риском и MDS с более высоким риском определяются прогностическими системами, которые чаще всего основаны на процентах бластных клеток, цитогенетических группах риска и цитопениях, но которые также могут включать возраст, статус выполнения, потребности в переливании и другие клинические (и значительным образом молекулярные) факторы.

[00169] В некоторых вариантах осуществления изобретения, пациенты с MDS с более высоким риском попадают в категории

Международной Прогностической Скоринговой Системы (IPSS) Промежуточная-2 и Высокая группы, которые в основном соответствуют группам IPSS-R Очень высокая, Высокая, а иногда и Промежуточная, и которые часто соответствуют Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) гистологическим подтипам рефрактерной анемии с избытком бластов (RAEB)-1 и RAEB-2, с ожидаемой медианой общей выживаемостью < 2-х лет. Пациенты с высоким уровнем риска MDS (INT-2/Высокая IPSS или Высокие/Очень высокие оценки IPSS-R) имеют вероятность от 33% до 45%, соответственно, от прогрессирования до AML и средней выживаемости около 12 месяцев без вмешательства (Greenberg *et al.* Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. *Blood* 2006;108(2):419-25 1997).

[00170] В некоторых вариантах осуществления изобретения, гематологическая злокачественная опухоль, подлежащая лечению, представляет собой MDS с высоким риском.

[00171] В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения солидной опухоли путем введения пациенту комбинации ингибитора мутантной IDH2 и агента деметилирования ДНК.

[00172] В одном варианте осуществления изобретения, ингибитор мутантной IDH2 представляет собой СОЕДИНЕНИЕ 1. В одном варианте осуществления изобретения, СОЕДИНЕНИЕ 1 охватывает фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, стереоизомер, изотополог, пролекарство, метаболит или их полиморф.

[00173] В одном варианте осуществления изобретения, агент деметилирования ДНК представляет собой азациитидин.

[00174] В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения запущенных гематологических злокачественных новообразований, таких как острый миелогенный лейкоз (AML), миелодиспластический синдром (MDS), хронический миеломоноцитарный лейкоз (CMML), миелоидная саркома, множественная миелома, лимфома (например, Т-клеточная лимфома или В-клеточная лимфома), ангиоиммунобластная Т-

клеточная лимфома (AITL) или бластного плазмцитоидного дендритного клеточного новообразования, каждое из которых характеризуется наличием мутантного аллеля IDH2, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества СОЕДИНЕНИЯ 1 и азацитидина.

**[00175]** В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения AML, характеризующегося наличием мутантного аллеля IDH2, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества СОЕДИНЕНИЯ 1 и азацитидина.

**[00176]** В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения недавно диагностированного AML, характеризующегося наличием мутантного аллеля IDH2, включающему введение пациенту терапевтически эффективного количества СОЕДИНЕНИЯ 1 и азацитидина.

**[00177]** В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения рецидивирующего или рефрактерного AML, характеризующегося наличием мутантного аллеля IDH2, включающему введение пациенту терапевтически эффективного количества СОЕДИНЕНИЯ 1 и азацитидина.

**[00178]** В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения MDS, характеризующегося наличием мутантного аллеля IDH2, включающему введение пациенту терапевтически эффективного количества СОЕДИНЕНИЯ 1 и азацитидина.

**[00179]** В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения MDS с высоким риском, характеризующегося наличием мутантного аллеля IDH2, включающему введение пациенту терапевтически эффективного количества СОЕДИНЕНИЯ 1 и азацитидина.

**[00180]** В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способам лечения запущенных гематологических злокачественных новообразований, таких как острый миелогенный лейкоз (AML), миелодиспластический синдром (MDS), хронический миеломоноцитарный лейкоз (CMML), миелоидная саркома, множественная миелома, лимфома (например, T-клеточная



лимфома или В-клеточная лимфома), ангиоиммуобластная Т-клеточная лимфома (AITL) или бластного плазмцитойдного дендритного клеточного новообразования, каждое из которых характеризуется наличием мутантного аллеля IDH2, включающим введение пациенту терапевтически эффективного количества монокристаллической формы СОЕДИНЕНИЯ 1 и азацитидина. В одном варианте осуществления изобретения, монокристаллическая форма СОЕДИНЕНИЯ 1 представляет собой любой процент между 90% и 100% чистоты.

**[00181]** В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения AML, характеризующегося наличием мутантного аллеля IDH2, включающему введение пациенту терапевтически эффективного количества монокристаллической формы СОЕДИНЕНИЯ 1 и азацитидина.

**[00182]** В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения недавно диагностированного AML, характеризующегося наличием мутантного аллеля IDH2, включающему введение пациенту терапевтически эффективного количества монокристаллической формы СОЕДИНЕНИЯ 1 и азацитидина.

**[00183]** В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения рецидивирующего или рефрактерного AML, характеризующегося наличием мутантного аллеля IDH2, включающему введение пациенту терапевтически эффективного количества монокристаллической формы СОЕДИНЕНИЯ 1 и азацитидина.

**[00184]** В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения MDS, характеризующегося наличием мутантного аллеля IDH2, включающему введение пациенту терапевтически эффективного количества монокристаллической формы СОЕДИНЕНИЯ 1 и азацитидина.

**[00185]** В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения MDS с высоким риском, характеризующегося наличием мутантного аллеля IDH2, включающему введение пациенту терапевтически эффективного количества монокристаллической формы СОЕДИНЕНИЯ 1 и азацитидина.

**[00186]** В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения запущенных гематологических злокачественных новообразований, таких как острый миелогенный лейкоз (AML), миелодиспластический синдром (MDS), хронический миеломоноцитарный лейкоз (CMML), миелоидная саркома, множественная миелома, лимфома (например, Т-клеточная лимфома или В-клеточной лимфомы), ангиоиммуобластная Т-клеточная лимфома (AITL) или бластного плазмцитоидного дендритного клеточного новообразования, каждое из которых характеризуется наличием мутантного аллеля IDH2, включающему введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество СОЕДИНЕНИЯ 1 и азацитидина.

**[00187]** В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения AML, характеризующегося наличием мутантного аллеля IDH2, включающему введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество СОЕДИНЕНИЯ 1 и азацитидина.

**[00188]** В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения недавно диагностированного AML, характеризующегося наличием мутантного аллеля IDH2, включающему введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество СОЕДИНЕНИЯ 1 и азацитидина.

**[00189]** В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения рецидивирующего или рефрактерного AML, характеризующегося наличием мутантного аллеля IDH2, включающему введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество СОЕДИНЕНИЯ 1 и азацитидина.

**[00190]** В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения MDS, характеризующегося наличием мутантного аллеля IDH2, включающему введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество СОЕДИНЕНИЯ 1 и азацитидина.

**[00191]** В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения MDS с высоким риском, характеризующегося наличием мутантного аллеля IDH2, включающему введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество СОЕДИНЕНИЯ 1 и азацитидина.

**[00192]** В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения запущенного гематологического злокачественного новообразования, такого как острый миелогенный лейкоз (AML), миелодиспластический синдром (MDS), хронический миеломоноцитарный лейкоз (CMML), миелоидная саркома, множественная миелома, лимфома (например, Т-клеточная лимфома или В-клеточная лимфома), ангиоиммуобластная Т-клеточная лимфома (AITL) или бластного плазмоцитоидного дендритного клеточного новообразования, каждый из которых характеризуется наличием мутантного аллеля IDH2, включающему введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество монокристаллической формы СОЕДИНЕНИЯ 1 и азацитидина. В одном варианте осуществления изобретения, монокристаллическая форма СОЕДИНЕНИЯ 1 представляет собой любой процент между 90% и 100% чистоты.

**[00193]** В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения AML, характеризующегося наличием мутантного аллеля IDH2, включающему введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество монокристаллической формы СОЕДИНЕНИЯ 1 и азацитидина.

**[00194]** В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения рецидивирующего или рефрактерного AML, характеризующегося наличием мутантного аллеля IDH2, включающему введение пациенту фармацевтической композиции, включающей терапевтически эффективного количества монокристаллической формы СОЕДИНЕНИЯ 1 и азацитидина.

**[00195]** В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения недавно диагностированного AML, характеризующегося наличием мутантного

аллеля IDH2, включающему введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество монокристаллической формы СОЕДИНЕНИЯ 1 и азацитидина.

**[00196]** В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения MDS, характеризующегося наличием мутантного аллеля IDH2, включающему введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество монокристаллической формы СОЕДИНЕНИЯ 1 и азацитидина.

**[00197]** В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения MDS с высоким риском, характеризующегося наличием мутантного аллеля IDH2, включающему введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество монокристаллической формы СОЕДИНЕНИЯ 1 и азацитидина.

**[00198]** В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения солидной опухоли, такой как глиома, меланома, хондросаркома, холангиокарцинома, саркома или немелкоклеточный рак легкого, каждая из которых характеризуется наличием мутантного аллеля IDH2, включающему введение пациенту терапевтически эффективного количества СОЕДИНЕНИЯ 1 и азацитидина.

**[00199]** В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способам лечения солидной опухоли, такой как глиома, меланома, хондросаркома, холангиокарцинома, саркома или немелкоклеточный рак легкого, каждая из которых характеризуется наличием мутантного аллеля IDH2, включающим введение пациенту терапевтически эффективного количества монокристаллической формы СОЕДИНЕНИЯ 1 и азацитидина. В одном варианте осуществления изобретения, монокристаллическая форма СОЕДИНЕНИЯ 1 представляет собой любой процент между 90% и 100% чистоты.

**[00200]** В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения солидной опухоли, такой как глиома, меланома, хондросаркома, холангиокарцинома, саркома или немелкоклеточный рак легкого, каждая из которых

характеризуется наличием мутантного аллеля IDH2, включающему введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество СОЕДИНЕНИЯ 1 и азацитидина.

[00201] В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения солидной опухоли, такой как глиома, меланома, хондросаркома, холангиокарцинома, саркома или немелкоклеточный рак легкого, каждая из которых характеризуется наличием мутантного аллеля IDH2, включающему введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество монокристаллической формы СОЕДИНЕНИЯ 1 и азацитидина. В одном варианте осуществления изобретения, монокристаллическая форма СОЕДИНЕНИЯ 1 представляет собой любой процент между 90% и 100% чистоты.

[00202] В одном варианте осуществления изобретения, злокачественная опухоль, подлежащая лечению, характеризуется мутантным аллелем IDH2, причем мутация IDH2 приводит к новой способности фермента катализировать НАДФ-зависимое восстановление  $\alpha$ -кетоглутарата до R (-)-2-гидроксиглутарата у пациента. В одном аспекте этого варианта осуществления изобретения, мутантный IDH2 имеет мутацию R140X. В другом аспекте этого варианта осуществления изобретения, мутация R140X представляет собой мутацию R140Q. В другом аспекте этого варианта осуществления изобретения, мутация R140X представляет собой мутацию R140W. В другом аспекте этого варианта осуществления изобретения, мутация R140X представляет собой мутацию R140L. В другом аспекте этого варианта осуществления изобретения, мутантный IDH2 имеет мутацию R172X. В другом аспекте этого варианта осуществления изобретения, мутация R172X представляет собой мутацию R172K. В другом аспекте этого варианта осуществления изобретения, мутация R172X представляет собой мутацию R172G.

[00203] Злокачественная опухоль может быть проанализирована путем секвенирования образцов клеток для определения присутствия

и специфичности (например, измененной аминокислоты, присутствующей при) мутации в аминокислоте 140 и/или 172 IDH2.

**[00204]** Не ограничиваясь теорией, заявители обнаружили, что мутантные аллели IDH2, где мутация IDH2 приводит к новой способности фермента катализировать НАДФ-зависимое восстановление  $\alpha$ -кетоглутарата до R(-)-2-гидроксиглутарата, и специфические мутации R140Q и/или R172K IDH2, характеризуют подмножество всех видов рака, независимо от их клеточной природы или местоположения в организме. Таким образом, соединения, композиции и способы, представленные в настоящем изобретении, полезны для лечения любого типа рака, который характеризуется наличием мутантного аллеля IDH2, придающего такую активность, и, в частности, мутации IDH2 R140Q и/или R172K.

**[00205]** В одном варианте осуществления изобретения, злокачественная опухоль представляет собой опухоль, отличающуюся тем, что по меньшей мере 30, 40, 50, 60, 70, 80 или 90% опухолевых клеток переносят мутацию IDH2 и, в частности, IDH2 R140Q, R140W или R140L и/или R172K или R172G мутацию, во время диагностики или лечения.

**[00206]** В одном варианте осуществления изобретения, эффективность лечения злокачественной опухоли контролируется путем измерения уровней 2HG у пациента. Обычно уровни 2HG измеряют перед лечением, причем повышенный уровень указывает на использование СОЕДИНЕНИЯ 1. После того, как повышенные уровни установлены, уровень 2HG определяют в ходе и/или после прекращения лечения для определения эффективности. В некоторых вариантах осуществления изобретения, уровень 2HG определяется только в ходе и/или после прекращения лечения. Снижение уровня 2HG в ходе лечения и последующего лечения свидетельствует об эффективности. Аналогичным образом, определение того, что уровни 2HG не повышаются в течение или после лечения, также свидетельствует об эффективности. Как правило, измерения 2HG используются вместе с другими известными определениями эффективности лечения злокачественных новообразований, такими как уменьшение количества и размера опухолей и/или других

связанных с раком поражений, улучшение общего состояния здоровья пациента и изменения в других биомаркерах, которые связаны с эффективностью лечения злокачественных новообразований.

[00207] 2HG может быть обнаружен в образце с помощью ЖХ/МС. Образец перемешивают 80:20 с метанолом и центрифугируют при 3000 об/мин в течение 20 минут при 4 градусах Цельсия. Полученный надосадок можно собирать и хранить при -80 градусах Цельсия до ЖХ-МС/МС для оценки уровней 2-гидроксиглутарата. Можно использовать различные способы разделения жидкостной хроматографии (ЖХ). Каждый метод может быть связан отрицательной электрораспылительной ионизацией (ESI, -3,0 кВ) с тройным квадрупольным масс-спектрометром, работающим в режиме многократного мониторинга реакции (MRM), с параметрами МС, оптимизированными на инфузионных стандартных растворах метаболита. Метаболиты могут быть разделены с помощью хроматографии с обращенной фазой с использованием 10 мМ трибутиламина в качестве агента, связывающего ион, в водной подвижной фазе в соответствии с вариантом ранее описанного способа (Luo et al., J Chromatogr A 1147, 153-64, 2007), Один способ позволяет расщеплять метаболиты ТСА: t=0, 50% В; t=5, 95% В; t=7, 95% В; t=8, 0% В, где В относится к органической подвижной фазе 100% метанола. Другой способ специфичен для 2-гидроксиглутарата с быстрым линейным градиентом от 50% -95% В (буферы, как определено выше) в течение 5 минут. В качестве колонки можно использовать Synergi Hydro-RP, размер частиц 100 мм × 2 мм, 2,1 мкм (Phenomenex), как описано выше. Метаболиты можно количественно оценить путем сравнения площадей пиков с чистыми стандартами метаболитов при известной концентрации. Исследования потока метаболита из <sup>13</sup>С-глутамина могут быть выполнены, как описано, например, в Munger et al. Nat Biotechnol 26, 1179-86, 2008.

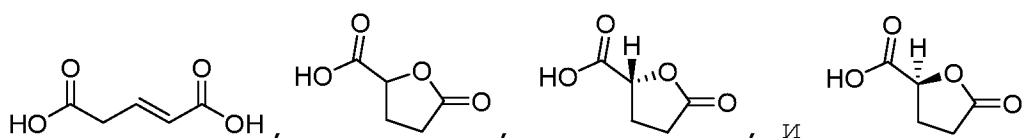
[00208] В одном варианте осуществления изобретения, 2HG непосредственно оценивают.

[00209] В другом варианте осуществления изобретения оценивают производное 2HG, образованное в процессе выполнения

аналитического метода. В качестве примера такая производная может быть производной, сформированной в МС-анализе. Производные могут включать аддукт соли, например аддукт Na, вариант гидратации или вариант гидратации, который также является аддуктом соли, например, аддукт Na, например, полученный в анализе МС.

[00210] В другом варианте осуществления изобретения, оценивают метаболическое производное 2HG. Примеры включают виды, которые накапливаются или повышаются или уменьшаются в результате присутствия 2HG, таких как глутарат или глутамат, которые будут коррелировать с 2HG, например R-2HG.

[00211] Примеры производных 2HG включают дегидратированные производные, такие как соединения, приведенные ниже, или аддукт их соли:



[00212] Как известно, 2HG накапливается в унаследованном метаболическом расстройстве 2-гидроксиглутаровой ацидурии. Это заболевание вызвано дефицитом фермента 2-гидроксиглутарат дегидрогеназы, который превращает 2HG в  $\alpha$ -KG (Struys, EA et al. Am J Hum Genet 76, 358-60 (2005)). Пациенты с дефицитом 2-гидроксиглутарат дегидрогеназы накапливают 2HG в головном мозге, как оценивают с помощью МРТ и анализа CSF, развивают лейкоэнцефалопатию и имеют повышенный риск развития опухолей головного мозга (Aghili, M., Zahedi, F. & Rafiee, J Neurooncol 91, 233 -6 (2009), Kolker S., Mayatepek, E. & Hoffmann, GF Neuropediatrics 33, 225-31 (2002), Wajner, M., Latini, A., Wyse, AT & Dutra-Filho, CS J Inherit Metab Dis 27, 427-48 (2004)). Кроме того, повышенные уровни 2HG в мозге приводят к увеличению уровней ROS (Kolker, S. et al., Eur J Neurosci 16, 21-8 (2002), Latini, A. et al. Eur J Neurosci 17, 2017-22 (2003) ), что потенциально способствует увеличению риска развития рака. Способность 2HG действовать как агонист рецептора NMDA может способствовать этому эффекту (Kolker, S. et al., Eur J Neurosci



16, 21-8 (2002)). 2HG также может быть токсичным для клеток путем конкурентного ингибирования глутамата и/или  $\alpha$ KG с использованием ферментов. К ним относятся трансаминазы, которые позволяют использовать глутамат азота для биосинтеза аминокислот и нуклеиновых кислот и  $\alpha$ KG-зависимые пролил гидроксилазы, такие как те, которые регулируют уровни Hif1-альфа.

[00213] Таким образом, согласно другому варианту осуществления изобретения, представленный в настоящем изобретении способ представляет собой способ лечения 2-гидроксиглутаровой ацидурии, в частности D-2-гидроксиглутаровой ацидурии, у пациента путем введения пациенту СОЕДИНЕНИЯ 1 и азацитидину.

[00214] Способы лечения, описанные в настоящем изобретении, могут дополнительно включать различные стадии оценки до и/или после обработки СОЕДИНЕНИЕМ 1 и азацитидином.

[00215] В одном варианте осуществления изобретения, до и/или после обработки СОЕДИНЕНИЕМ 1 и азацитидином способ дополнительно включает стадию оценки роста, размера, массы, инвазивности, стадии и/или другого фенотипа злокачественной опухоли.

[00216] В одном варианте осуществления изобретения до и/или после обработки СОЕДИНЕНИЕМ 1 и азацитидином способ дополнительно включает стадию оценки генотипа IDH2 злокачественной опухоли. Это может быть достигнуто обычными способами в данной области, такими как секвенирование ДНК, иммуноанализ и/или оценка наличия, распределения или уровня 2HG.

[00217] В одном варианте осуществления изобретения до и/или после обработки СОЕДИНЕНИЕМ 1 и азацитидином способ дополнительно включает стадию определения уровня 2HG у пациента. Это может быть достигнуто путем спектроскопического анализа, например анализа на основе магнитного резонанса, например, измерения MRI и/или MRS, анализа образцов жидкости организма, таких как анализ в сыворотке или жидкости спинном мозге, или путем анализа хирургического материала, например, масс-спектропии.

**[00218]** В одном варианте осуществления изобретения, СОЕДИНЕНИЕ 1 и азацитидин вводят одновременно. В одном варианте осуществления изобретения, СОЕДИНЕНИЕ 1 и азацитидин вводят последовательно.

**[00219]** В одном варианте осуществления изобретения, в зависимости от заболевания, подлежащего лечению, и состояния пациента, СОЕДИНЕНИЕ 1 можно вводить пероральным, парентеральным (например, внутримышечным, внутрибрюшинным, внутривенным, CIV, внутрисосудистой инъекцией или инфузией, подкожной инъекцией или имплантатом), ингаляцией, назальным, вагинальным, ректальным, сублингвальным или местно (например, трансдермально или локально) путями введения. СОЕДИНЕНИЕ 1 может быть составлено отдельно или вместе с одним или более активным агентом(ами) в подходящей дозированной единице с фармацевтически приемлемыми эксципиентами, носителями, адъювантами и наполнителями, подходящими для каждого способа введения.

**[00220]** В одном варианте осуществления изобретения, количество СОЕДИНЕНИЯ 1, введенное в предлагаемых в настоящем изобретении способах, может варьировать, например, от приблизительно 5 мг/день до приблизительно 2000 мг/день. В одном варианте осуществления изобретения, диапазон составляет от приблизительно 10 мг/день до приблизительно 2000 мг/день. В одном варианте осуществления изобретения, диапазон составляет от приблизительно 20 мг/день до приблизительно 2000 мг/день. В одном варианте осуществления изобретения, диапазон составляет от приблизительно 50 мг/день до приблизительно 1000 мг/день. В одном варианте осуществления изобретения, диапазон составляет от приблизительно 100 мг/день до приблизительно 1000 мг/день. В одном варианте осуществления изобретения, диапазон составляет от приблизительно 100 мг/день до приблизительно 500 мг/день. В одном варианте осуществления изобретения, диапазон составляет от приблизительно 150 мг/день до приблизительно 500 мг/день. В одном варианте осуществления изобретения, диапазон составляет или от приблизительно 150 мг/день до приблизительно 250 мг/день. В некоторых вариантах осуществления изобретения, конкретные дозы составляют, например, около 10 мг/день. В одном варианте



одном варианте осуществления изобретения, конкретная доза составляет до около 200 мг/день. В одном варианте осуществления изобретения, конкретная доза составляет до около 250 мг/день. В одном варианте осуществления изобретения, конкретная доза составляет до около 300 мг/день. В одном варианте осуществления изобретения, конкретная доза составляет до около 350 мг/день. В одном варианте осуществления изобретения, конкретная доза составляет до около 400 мг/день. В одном варианте осуществления изобретения, конкретная доза составляет до около 450 мг/день. В одном варианте осуществления изобретения, конкретная доза составляет до около 500 мг/день. В одном варианте осуществления изобретения, конкретная доза составляет до около 600 мг/день. В одном варианте осуществления изобретения, конкретная доза составляет до около 700 мг/день. В одном варианте осуществления изобретения, конкретная доза составляет до около 800 мг/день. В одном варианте осуществления изобретения, конкретная доза составляет до около 900 мг/день. В одном варианте осуществления изобретения, конкретная доза составляет до около 1000 мг/день. В одном варианте осуществления изобретения, конкретная доза составляет до около 1200 мг/день. В одном варианте осуществления изобретения, конкретная доза составляет до около 1500 мг/день.

[00221] В одном варианте осуществления изобретения, количество СОЕДИНЕНИЯ 1 в фармацевтической композиции или лекарственной форме, представленной в настоящем изобретении, может варьировать, например, от приблизительно 5 мг до приблизительно 2000 мг. В одном варианте осуществления изобретения, диапазон составляет от приблизительно 10 мг до приблизительно 2000 мг. В одном варианте осуществления изобретения, диапазон составляет от приблизительно 20 мг до приблизительно 2000 мг. В одном варианте осуществления изобретения, диапазон составляет от приблизительно 50 мг до приблизительно 1000 мг. В одном варианте осуществления изобретения, диапазон составляет от приблизительно 50 мг до приблизительно 500 мг. В одном варианте осуществления изобретения, диапазон составляет от приблизительно 50 мг до приблизительно 250 мг. В одном варианте осуществления





как, например, одна инъекция болюса или пероральные таблетки или пилюли; или со временем, например, с непрерывной инфузией во времени или с разделенными болюсными дозами с течением времени. В одном варианте осуществления изобретения, соединение 1 можно вводить повторно, если необходимо, например, до тех пор, пока у пациента не возникает стабилизация заболевания или регрессия, или пока пациент не испытывает прогрессирование заболевания или неприемлемую токсичность. Стабильное заболевание или его отсутствие определяют способами, известными в данной области, такими как оценка симптомов пациента, физическое обследование, визуализация опухоли, которая была отображена с использованием рентгена, САТ, PET или МРТ-сканирования и других общепринятых методов оценки.

**[00223]** В некоторых вариантах осуществления изобретения, СОЕДИНЕНИЕ 1 вводят пациенту в циклах (например, ежедневное введение в течение одной недели, затем в период отдыха без введения на срок до трех недель). Циклическая терапия включает введение активного агента в течение определенного периода времени с последующим отдыхом в течение определенного периода времени и повторение этого последовательного введения. Циклическая терапия может уменьшить развитие резистентности, избежать или уменьшить побочные эффекты и/или повысить эффективность лечения.

**[00224]** В одном варианте осуществления изобретения, предлагаемый в настоящем изобретении способ включает введение СОЕДИНЕНИЯ 1 в 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40 или более чем 40 циклов. В одном варианте осуществления изобретения, среднее число циклов, вводимых в группе пациентов, составляет около 1. В одном варианте осуществления изобретения, среднее число циклов, вводимых в группе пациентов, составляет около 2. В одном варианте осуществления изобретения, среднее число циклов, вводимых в группе пациентов, составляет около 3. В одном варианте осуществления изобретения, среднее число циклов, вводимых в группе пациентов, составляет около 4. В одном





варианте осуществления изобретения, среднее число циклов, вводимых в группе пациентов, составляет около 23. В одном варианте осуществления изобретения, среднее число циклов, вводимых в группе пациентов, составляет около 24. В одном варианте осуществления изобретения, среднее число циклов, вводимых в группе пациентов, составляет около 25. В одном варианте осуществления изобретения, среднее число циклов, вводимых в группе пациентов, составляет около 26. В одном варианте осуществления изобретения, среднее число циклов, вводимых в группе пациентов, составляет около 27. В одном варианте осуществления изобретения, среднее число циклов, вводимых в группе пациентов, составляет около 28. В одном варианте осуществления изобретения, среднее число циклов, вводимых в группе пациентов, составляет около 29. В одном варианте осуществления изобретения, среднее число циклов, вводимых в группе пациентов, составляет около 30. В одном варианте осуществления изобретения, среднее число циклов, вводимых в группе пациентов, превышает более чем около 30 циклов.

**[00225]** В некоторых вариантах осуществления изобретения, циклы лечения включают множественные дозы СОЕДИНЕНИЯ 1, вводимые пациенту, нуждающемуся в этом, в течение нескольких дней (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или более чем 14 дней), необязательно с последующим перерывом лечения дозирования (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 или более чем 28 дней).

**[00226]** В одном варианте осуществления изобретения, в зависимости от заболевания, подлежащего лечению, и состояния пациента, азацитидин можно вводить пероральным, парентеральным (например, внутримышечным, внутривенным, C1V, внутрисосудистой инъекцией или инфузией, подкожной инъекцией или имплантатом), ингаляцией, назальным, вагинальным, ректальным, сублингвальным или местно (например, трансдермально или локально) путями введения. Азацитидин может быть составлен отдельно или вместе с СОЕДИНЕНИЕМ 1 и/или одним или более

активным агентом(ами) в подходящей дозированной единице с фармацевтически приемлемыми эксципиентами, носителями, адъювантами и наполнителями, подходящими для каждого способа введения.

**[00227]** В одном варианте осуществления изобретения, азациитидин вводят, например, внутривенным (в/в), подкожным (п/к) или пероральным путем. Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения обеспечивают совместное введение азациитидина с СОЕДИНЕНИЕМ 1 и/или одним или более дополнительными активными агентами для обеспечения синергического терапевтического эффекта у пациентов, нуждающихся в этом. Действующим агентом(ами), вводимым совместно, могут быть терапевтические агенты для лечения рака, как описано в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления изобретения, совместно вводимый активный агент(ы) может быть ингибитором IDH2. В некоторых вариантах осуществления изобретения, совместно вводимый агент(ы) может дозироваться, например, перорально или путем инъекции (например, в/в или п/к).

**[00228]** В некоторых вариантах осуществления изобретения, циклы лечения включают множественные дозы азациитидина, вводимые пациенту, в течение нескольких дней (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или более чем 14 дней), необязательно с последующим перерывом лечения дозирования (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 или более чем 28 дней). Подходящие дозирочные количества для предложенных в настоящем изобретении способов включают, например, терапевтически эффективные количества и профилактически эффективные количества. Например, в некоторых вариантах осуществления изобретения, количество азациитидина, вводимого в предлагаемых в настоящем изобретении способах, может варьировать, например, от приблизительно 50 мг/м<sup>2</sup>/день до около 2000 мг/м<sup>2</sup>/день. В некоторых вариантах осуществления изобретения, количество азациитидина составляет от приблизительно 100 мг/м<sup>2</sup>/день до приблизительно 1000 мг/м<sup>2</sup>/день. В некоторых вариантах осуществления изобретения, количество азациитидина





до около 400 мг/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления изобретения, конкретная доза составляет до около 450 мг/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления изобретения, конкретная доза составляет до около 500 мг/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления изобретения, конкретная доза составляет до около 750 мг/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления изобретения, конкретная доза составляет до около 1000 мг/м<sup>2</sup>/день.

**[00229]** В одном варианте осуществления изобретения, количество азацитидина, введенное в предлагаемых в настоящем изобретении способах, может варьировать, например, от приблизительно 5 мг/день до приблизительно 2000 мг/день. В одном варианте осуществления изобретения, диапазон составляет от приблизительно 10 мг/день до приблизительно 2000 мг/день. В одном варианте осуществления изобретения, диапазон составляет от приблизительно 20 мг/день до приблизительно 2000 мг/день. В одном варианте осуществления изобретения, диапазон составляет от приблизительно 50 мг/день до приблизительно 1000 мг/день. В одном варианте осуществления изобретения, диапазон составляет от приблизительно 100 мг/день до приблизительно 1000 мг/день. В одном варианте осуществления изобретения, диапазон составляет от приблизительно 100 мг/день до приблизительно 500 мг/день. В одном варианте осуществления изобретения, диапазон составляет от приблизительно 150 мг/день до приблизительно 500 мг/день. В одном варианте осуществления изобретения, диапазон составляет от приблизительно 150 мг/день до приблизительно 250 мг/день. В некоторых вариантах осуществления изобретения, конкретная доза составляет около 10 мг/день. В одном варианте осуществления изобретения, конкретная доза составляет около 20 мг/день. В одном варианте осуществления изобретения, конкретная доза составляет около 50 мг/день. В одном варианте осуществления изобретения, конкретная доза составляет около 75 мг/день. В одном варианте осуществления изобретения, конкретная доза составляет около 100 мг/день. В одном варианте осуществления изобретения, конкретная доза составляет около 120 мг/день. В одном варианте осуществления изобретения, конкретная доза составляет около 150 мг/день. В одном варианте осуществления



одном варианте осуществления изобретения, конкретная доза составляет до около 350 мг/день. В одном варианте осуществления изобретения, конкретная доза составляет до около 400 мг/день. В одном варианте осуществления изобретения, конкретная доза составляет до около 450 мг/день. В одном варианте осуществления изобретения, конкретная доза составляет до около 500 мг/день. В одном варианте осуществления изобретения, конкретная доза составляет до около 600 мг/день. В одном варианте осуществления изобретения, конкретная доза составляет до около 700 мг/день. В одном варианте осуществления изобретения, конкретная доза составляет до около 800 мг/день. В одном варианте осуществления изобретения, конкретная доза составляет до около 900 мг/день. В одном варианте осуществления изобретения, конкретная доза составляет до около 1000 мг/день. В одном варианте осуществления изобретения, конкретная доза составляет до около 1200 мг/день. В одном варианте осуществления изобретения, конкретная доза составляет до около 1500 мг/день.

**[00230]** В одном варианте осуществления изобретения, количество азациитидина в фармацевтической композиции или лекарственной форме, представленной в настоящем изобретении, может варьировать, например, от приблизительно 5 мг до приблизительно 2000 мг. В одном варианте осуществления изобретения, диапазон составляет от приблизительно 10 мг до приблизительно 2000 мг. В одном варианте осуществления изобретения, диапазон составляет от приблизительно 20 мг до приблизительно 2000 мг. В одном варианте осуществления изобретения, диапазон составляет от приблизительно 50 мг до приблизительно 1000 мг. В одном варианте осуществления изобретения, диапазон составляет от приблизительно 50 мг до приблизительно 500 мг. В одном варианте осуществления изобретения, диапазон составляет от приблизительно 50 мг до приблизительно 250 мг. В одном варианте осуществления изобретения, диапазон составляет от приблизительно 100 мг до приблизительно 500 мг. В одном варианте осуществления изобретения, диапазон составляет от приблизительно 150 мг до приблизительно 500 мг. В одном варианте осуществления





около 20 мг. В одном варианте осуществления изобретения, конкретное количество составляет до около 50 мг. В одном варианте осуществления изобретения, конкретное количество составляет до около 75 мг. В одном варианте осуществления изобретения, конкретное количество составляет до около 100 мг. В одном варианте осуществления изобретения, конкретное количество составляет до около 120 мг. В одном варианте осуществления изобретения, конкретное количество составляет до около 150 мг. В одном варианте осуществления изобретения, конкретное количество составляет до около 200 мг. В одном варианте осуществления изобретения, конкретное количество составляет до около 250 мг. В одном варианте осуществления изобретения, конкретное количество составляет до около 300 мг. В одном варианте осуществления изобретения, конкретное количество составляет до около 350 мг. В одном варианте осуществления изобретения, конкретное количество составляет до около 400 мг. В одном варианте осуществления изобретения, конкретное количество составляет до около 450 мг. В одном варианте осуществления изобретения, конкретное количество составляет до около 500 мг. В одном варианте осуществления изобретения, конкретное количество составляет до около 600 мг. В одном варианте осуществления изобретения, конкретное количество составляет до около 700 мг. В одном варианте осуществления изобретения, конкретное количество составляет до около 800 мг. В одном варианте осуществления изобретения, конкретное количество составляет до около 900 мг. В одном варианте осуществления изобретения, конкретное количество составляет до около 1000 мг. В одном варианте осуществления изобретения, конкретное количество составляет до около 1200 мг. В одном варианте осуществления изобретения, конкретное количество составляет до около 1500 мг.

**[00231]** В одном варианте осуществления изобретения, азациитидин может быть доставлено в виде разовой дозы, такой как, например, одна инъекция болюса или пероральные таблетки или пилюли; или со временем, например, с непрерывной инфузией во времени или с разделенными болюсными дозами с течением времени. В одном варианте осуществления изобретения, азациитидин можно

вводить повторно, если необходимо, например, до тех пор, пока у пациента не возникает стабилизация заболевания или регрессия, или пока пациент не испытывает прогрессирование заболевания или неприемлемую токсичность. Стабильное заболевание или его отсутствие определяют способами, известными в данной области, такими как оценка симптомов пациента, физическое обследование, визуализация опухоли, которая была отображена с использованием рентгена, САТ, PET или МРТ-сканирования и других общепринятых методов оценки.

[00232] В одном варианте осуществления изобретения, азацитидин можно вводить один раз в день или разделять на несколько суточных доз, таких как два раза в день, три раза в день и четыре раза в день. В одном варианте осуществления изобретения, введение может быть непрерывным (то есть ежедневно в течение последовательных дней или каждый день), прерывистым, например, в циклах (то есть, включая дни, недели или месяцы перерыва, когда лекарство не вводится). В одном варианте осуществления изобретения, азацитидин вводят ежедневно, например, один или более раз в день в течение определенного периода времени. В одном варианте осуществления изобретения, азацитидин вводят ежедневно в течение непрерывного периода по меньшей мере 7 дней. В некоторых вариантах осуществления изобретения, азацитидин вводят до 52 недель. В одном варианте осуществления изобретения, азацитидин вводят прерывисто, например, останавливают и начинают с регулярных или нерегулярных интервалов. В одном варианте осуществления изобретения, азацитидин вводят в течение одного-шести дней в неделю. В одном варианте осуществления изобретения, азацитидин вводят в альтернативные дни. В одном варианте осуществления изобретения, азацитидин вводят в циклах (например, ежедневно или непрерывно в течение определенного периода времени, прерываемого периодом перерыва). В одном варианте осуществления изобретения, азацитидин вводят ежедневно в течение двух-восьми последовательных недель, а затем в период перерыва без введения в течение одной недели; или, например, ежедневное введение в

течение одной недели, затем период перерыва без введения в течение до трех недель).

**[00233]** В одном варианте осуществления изобретения, частота введения варьируется от около ежедневно до около ежемесячно. В одном варианте осуществления изобретения, азацитидин вводят один раз в день. В другом варианте осуществления изобретения, азацитидин вводят два раза в день. В еще одном варианте осуществления изобретения, азацитидин вводят три раза в день. В еще одном варианте осуществления изобретения, азацитидин вводят четыре раза в день. В одном варианте осуществления изобретения, азацитидин вводят один раз в два дня. В одном варианте осуществления изобретения, азацитидин вводят два раза в неделю. В одном варианте осуществления изобретения, азацитидин вводят один раз в неделю. В одном варианте осуществления изобретения, азацитидин вводят один раз каждые две недели. В одном варианте осуществления изобретения, азацитидин вводят один раз каждые три недели. В одном варианте осуществления изобретения, азацитидин вводят один раз каждые четыре недели.

**[00234]** В одном варианте осуществления изобретения, азацитидин вводят один раз в день с одного дня до шести месяцев. В одном варианте осуществления изобретения, азацитидин вводят от одной недели до трех месяцев. В одном варианте осуществления изобретения, азацитидин вводят от одной недели до четырех недель. В одном варианте осуществления изобретения, азацитидин вводят от одной недели до трех недель. В одном варианте осуществления изобретения, азацитидин вводят от одной недели до двух недель. В одном варианте осуществления изобретения, азацитидин вводят один раз в день в течение около одной недели. В одном варианте осуществления изобретения, азацитидин вводят один раз в день в течение около двух недель. В одном варианте осуществления изобретения, азацитидин вводят один раз в день в течение около трех недель. В одном варианте осуществления изобретения, азацитидин вводят один раз в день в течение около четырех недель. В одном варианте осуществления изобретения, азацитидин вводят один раз в день в течение около 6 недель. В одном варианте осуществления изобретения, азацитидин вводят один

раз в день в течение около 9 недель. В одном варианте осуществления изобретения, азацитидин вводят один раз в день в течение около 12 недель. В одном варианте осуществления изобретения, азацитидин вводят один раз в день в течение около 15 недель. В одном варианте осуществления изобретения, азацитидин вводят один раз в день в течение около 18 недель. В одном варианте осуществления изобретения, азацитидин вводят один раз в день в течение около 21 недель. В одном варианте осуществления изобретения, азацитидин вводят один раз в день в течение около 26 недель. В некоторых вариантах осуществления изобретения, азацитидин вводят с перерывами. В некоторых вариантах осуществления изобретения, азацитидин вводят с перерывами в количестве от приблизительно 50 мг/м<sup>2</sup>/день до приблизительно 2000 мг/м<sup>2</sup>/день. В некоторых вариантах осуществления изобретения, азацитидин вводят непрерывно. В некоторых вариантах осуществления изобретения, азацитидин вводят непрерывно в количестве от приблизительно 50 мг/м<sup>2</sup>/день до приблизительно 1000 мг/м<sup>2</sup>/день.

**[00235]** В некоторых вариантах осуществления изобретения, азацитидин вводят пациенту в циклах (например, ежедневное введение в течение одной недели, затем в период отдыха без введения на срок до трех недель). Циклическая терапия включает введение активного агента в течение определенного периода времени с последующим отдыхом в течение определенного периода времени и повторение этого последовательного введения. Циклическая терапия может уменьшить развитие резистентности, избежать или уменьшить побочные эффекты и/или повысить эффективность лечения.

**[00236]** В одном варианте осуществления изобретения, предлагаемый в настоящем изобретении способ включает введение азацитидина в 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40 или более чем 40 циклов. В одном варианте осуществления изобретения, среднее число циклов, вводимых в группе пациентов, составляет около 1. В одном варианте осуществления изобретения, среднее число циклов



среднее число циклов составляет около 28. В одном варианте осуществления изобретения, среднее число циклов составляет около 29. В одном варианте осуществления изобретения, среднее число циклов составляет около 30. В одном варианте осуществления изобретения, среднее число циклов больше, чем около 30 циклов.

**[00237]** В одном варианте осуществления изобретения, азацитидин вводят пациенту в дозе, предоставляемой в настоящем изобретении, в течение цикла в 28 дней, который состоит из 7-дневного периода лечения и 21-дневного периода покоя. В одном варианте осуществления изобретения, азацитидин вводят пациенту в дозе, представленной в настоящем изобретении каждый день с 1-го до 7-го дня, после чего следует период покоя с 8-го до 28-го дня без введения азацитидина. В одном из вариантов осуществления изобретения, азацитидин вводится пациенту в циклах, каждый цикл состоит из 7-дневного периода лечения с последующим 21-дневным периодом покоя. В конкретных вариантах осуществления изобретения, азацитидин вводят пациенту в дозе около 50, около 60, около 70, около 75, около 80, около 90 и до приблизительно 100 мг/м<sup>2</sup>/день в течение 7 дней с последующим периодом покоя от 21 дня. В одном варианте осуществления изобретения, азацитидин вводят внутривенно. В одном варианте осуществления изобретения, азацитидин вводят подкожно.

**[00238]** В других вариантах осуществления изобретения, азацитидин вводят перорально в циклах. В одном варианте осуществления изобретения, азацитидин вводят ежедневно в разовой или разделенной дозе в течение около одной недели. В одном варианте осуществления изобретения, азацитидин вводят ежедневно в течение около двух недель. В одном варианте осуществления изобретения, азацитидин вводят ежедневно в течение около трех недель. В одном варианте осуществления изобретения, азацитидин вводят ежедневно в течение около четырех недель. В одном варианте осуществления изобретения, азацитидин вводят ежедневно в течение около пяти недель. В одном варианте осуществления изобретения, азацитидин вводят ежедневно в течение около шести недель. В одном варианте осуществления изобретения, азацитидин вводят ежедневно в течение около восьми недель. В одном варианте

осуществления изобретения, азацитидин вводят ежедневно в течение около десяти недель. В одном варианте осуществления изобретения, азацитидин вводят ежедневно в течение около пятнадцати недель. В одном варианте осуществления изобретения, азацитидин вводят ежедневно или в течение около двадцати недель. За введением следует период перерыва от около 1 дня до около десяти недель. В одном варианте осуществления изобретения, предлагаемые в настоящем изобретении способы предусматривают циклическое лечение около одной недели. В одном варианте осуществления изобретения, предлагаемые в настоящем изобретении способы предусматривают циклическое лечение около двух недель. В одном варианте осуществления изобретения, предлагаемые в настоящем изобретении способы предусматривают циклическое лечение около трех недель. В одном варианте осуществления изобретения, предлагаемые в настоящем изобретении способы предусматривают циклическое лечение около четырех недель. В одном варианте осуществления изобретения, предлагаемые в настоящем изобретении способы предусматривают циклическое лечение около пяти недель. В одном варианте осуществления изобретения, предлагаемые в настоящем изобретении способы предусматривают циклическое лечение около шести недель. В одном варианте осуществления изобретения, предлагаемые в настоящем изобретении способы предусматривают циклическое лечение около восьми недель. В одном варианте осуществления изобретения, предлагаемые в настоящем изобретении способы предусматривают циклическое лечение около десяти недель. В одном варианте осуществления изобретения, предлагаемые в настоящем изобретении способы предусматривают циклическое лечение около пятнадцати недель. В одном варианте осуществления изобретения, предлагаемые в настоящем изобретении способы предусматривают циклическое лечение около двадцати недель. В некоторых вариантах осуществления изобретения, азацитидин вводят ежедневно в разовой или разделенной дозе в течение около одной недели. В одном варианте осуществления изобретения, азацитидин вводят ежедневно в течение около двух недель. В одном варианте осуществления изобретения, азацитидин вводят ежедневно в течение около трех недель. В одном варианте

осуществления изобретения, азацитидин вводят ежедневно в течение около четырех недель. В одном варианте осуществления изобретения, азацитидин вводят ежедневно в течение около пяти недель. В одном варианте осуществления изобретения, азацитидин вводят ежедневно в течение около шести недель. В одном варианте осуществления изобретения, период покоя составляет около 1, 3, 5, 7, 9, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 29 или 30 дней. В некоторых вариантах осуществления изобретения, период покоя составляет 1 день. В некоторых вариантах осуществления изобретения, период покоя составляет 3 дня. В некоторых вариантах осуществления изобретения, период покоя составляет 7 дней. В некоторых вариантах осуществления изобретения, период покоя составляет 14 дней. В некоторых вариантах осуществления изобретения, период покоя составляет 28 дней. Частоту, количество и длину циклов дозирования можно увеличить или уменьшить.

[00239] В одном варианте осуществления изобретения, СОЕДИНЕНИЕ 1 вводят перорально один раз в день. В одном варианте осуществления изобретения, СОЕДИНЕНИЕ 1 вводят в дни 1-28 каждого 28-дневного цикла. В одном варианте осуществления изобретения, 50 мг СОЕДИНЕНИЯ 1 вводят перорально один раз в день. В другом варианте осуществления изобретения, 100 мг СОЕДИНЕНИЯ 1 вводят перорально один раз в день. В еще одном варианте осуществления изобретения, 200 мг СОЕДИНЕНИЯ 1 вводят перорально один раз в день. В одном варианте осуществления изобретения, азацитидин вводят подкожно в течение 7 дней. В одном варианте осуществления изобретения, азацитидин вводят в дни 1-7 каждого 28-дневного цикла. В одном варианте осуществления изобретения, 75 мг/м<sup>2</sup>/день азацитидин вводят в дни 1-7 каждого 28-дневного цикла.

#### □ Примеры

**Пример 1. Влияние комбинации СОЕДИНЕНИЯ 1 и азацитидина на ЕРО-дифференцировку в клетках АМЛ**

##### *Клеточные линии*

[00240] Меры дифференцировки, роста и смерти клеток оценивали в сконструированных клетках эритролейкемии TF-1,



сверхэкспрессирующих аллель IDH2/R140Q, или пустом векторном контроле TF-1/pLVX (Wang et al., Science 340: 622-626, 2013), Клетки выращивали в RPMI, содержащей HEPES и L-глутамин (Lonza 12-115F), 10% FBS (HyClone SH30088.03), Pen/Strep (Life Technologies 15070-063), G418: конечная концентрация 500 мкг/мл (Life Technologies 10131-027); GM-CSF: конечная концентрация 5 нг/мл (R & D 215-GM-050). Использовались только вновь выращенные клетки. G418 и GM-CSF добавляли свежую к средам каждый раз, когда клетки пассажировали. Средства массовой информации меняли каждые 2-3 дня путем гранулирования клеток и ресуспендирования в свежих средах или путем добавления 2 мл клеток к 10 мл свежей среды. Когда клетки обрабатывали соединением, среду изменяли путем гранулирования клеток для обеспечения надлежащей концентрации соединения.

#### *Получение растворов соединения*

**[00241]** СОЕДИНЕНИЕ 1 получали в виде 10 мМ исходного раствора в ДМСО. Содержимое аликвотировали в виде 20 мкл партий и хранили при -20 °С. Прогоняющий материал оттаивали и выдерживали при комнатной температуре в темноте для использования в текущих экспериментах.

**[00242]** Азацитидин выдерживали в десикаторе при 4 °С. Требуемое количество взвешивали в закрытых весах Mettler и воссоздавали в воде без содержания РНКазы и ДНКазы, чтобы получить 10 мМ загрузочного исходного раствора. Раствор аликвотировали в виде 30 мкл партий и хранили при -20 °С. Свежий исходный раствор готовили каждые шесть месяцев. 10 мМ флакон с азацитидином оттаивали для каждого эксперимента и отбрасывали после использования.

**[00243]** 100 мкл исходного раствора для каждого соединения готовили добавлением 10 мкл 10 мМ исходного раствора в 990 мкл среды. Из этого 100-кратного исходного раствора необходимый объем добавляли в клетки для заданной конечной концентрации.

#### *Анализ*

#### **Анализ дифференцировки эритропоэтина (ЕРО)**

[00244] Клетки F1/pLVX и TF1 IDH2/R140Q (100 000 клеток/мл) предварительно обрабатывали в течение 7 дней СОЕДИНЕНИЕМ 1, азациитидином или их комбинацией (среду меняли каждые 2 дня) и промывали PBS для удаления остаточного GM-CSF. Клетки индуцировали для дифференцировки с использованием EPO (2 ед./мл) в присутствии или отсутствии СОЕДИНЕНИЯ 1. Индукцию продолжали в течение 7 дней, и клеточные осадки собирали и отображали для содержания гемоглобинизации (в качестве суррогата для дифференциации в линии крови).

#### ***HBG и KLF1 количественная ПЦР***

[00245] РНК была выделена из клеток с помощью простого набора РНК (полученного от Qiagen). 500 нг РНК использовали для создания кДНК, которая подвергалась действию количественной ПЦР в реальном времени для обнаружения экспрессии гена фетального гемоглобина (HBG) и экспрессии гена KLF-1. Простой набор РНК был получен от Qiagen. кДНК получали из набора Superscript VIL0 (Life technologies). Зонды Taqman были получены от Applied Biosciences.

#### ***Определение гематopoэтических стволовых клеток и определение содержания бластных клеток (CD34, CD38, FACS)***

[00246] Клетки блокировали в 10xBSA и разбавляли раствором для промывки MACS до концентрации 1x в течение 15 минут (буфер для окрашивания, BD Biosciences). Надосадов удаляли путем центрифугирования. Добавляли 10 мкл анти-CD34 FITC и анти-CD38 антител APC (каждый в буфере для окрашивания). Мышиный IgG2a FITC и IgG2a APC использовались в качестве контролей изотипа. Клетки окрашивали в течение 10 мин в темноте, раствор центрифугировали для удаления надосадовой жидкости, клетки ресуспендировали в 300 мкл окрашивающего буфера и переходили к сортировке клеток активированной флуоресценцией (FACS).

#### ***Результаты***

##### ***Усиленная дифференцировка, вызванная EPO***

[00247] Измерения дифференцировки, роста и смерти клеток оценивали в клетках TF1-R140Q с использованием анализа дифференцировки EPO in vitro и парадигм доза-график, представленных на фигуре 1. Клетки обрабатывали носителем,

только азацитидином, только СОЕДИНЕНИЕМ 1 или комбинацией азацитидина и СОЕДИНЕНИЯ 1. В последовательной схеме введения, клетки предварительно обрабатывали азацитидином в течение трех дней перед добавлением СОЕДИНЕНИЯ 1. В параллельной схеме введения, клетки совместно обрабатывали азацитидином и СОЕДИНЕНИЕМ 1 в течение всего анализа.

**[00248]** Оба графика продемонстрировали сходные тенденции в отношении конечных точек дифференцировки уровней гемоглобинизации, KLF1 (Kruppel-подобный фактор 1) и HBG (ген гемоглобина А/В) (фигура 2). При последовательной схеме введения, только СОЕДИНЕНИЕ 1 увеличивало производство гемоглобина дозозависимым образом, о чем свидетельствует увеличение клеточных осадков красного цвета с концентрацией 0,2 мкМ и 1,0 мкМ. Только азацитидин практически не влиял на цвет клеточных гранул; однако с комбинацией азацитидина и СОЕДИНЕНИЯ 1 окраска/гемоглобинизация была заметно больше, чем только с помощью СОЕДИНЕНИЯ 1 (фиг. 2Ai).

**[00249]** Дозозависимое увеличение экспрессии РНК маркеров дифференцировки KLF1 и HBG наблюдалось с каждым отдельными агентами. Последовательная комбинация азацитидина и СОЕДИНЕНИЯ 1 приводила к аддитивному или более, чем аддитивному увеличению этих параметров (фиг. 2Aii, iii). Например, СОЕДИНЕНИЕ 1 (0,2 мкМ) и азацитидин (0,3 мкМ) в качестве отдельных агентов показали 241-кратное и 92-кратное увеличение экспрессии гена HBG, соответственно (фиг. 2A, iii), тогда как комбинация азацитидина (0,3 мкМ) и СОЕДИНЕНИЯ 1 (0,2 мкМ) привело к увеличению в 530 раз, что на 159% выше, чем комбинированное увеличение количества отдельных агентов (фиг. 2A, iii). Последовательная комбинация азацитидина и СОЕДИНЕНИЯ 1 также уменьшала общее время до дифференцировки, вызванной ЕРО, о чем свидетельствует более быстрая гемоглобинизация. В то время как 7 дней требовалось для наблюдения увеличенного красного цвета клеток с СОЕДИНЕНИЕМ 1 в качестве единственного агента, это увеличение производства гема было визуально очевидным на 4-й день после ЕРО с помощью комбинации агентов (фиг. 7).

[00250] Аналогичные результаты по гемоглобинизации (фиг. 2Vi), экспрессии KLF1 (фиг. 2Vii) и экспрессии HBG (фиг. 2Viii) наблюдались при одновременном режиме дозирования. Только СОЕДИНЕНИЕ 1 (0,2 и 1 мкМ) увеличивало продукцию гемоглобина при дифференцировке ЕРО дозозависимым образом. Только азацитидин также увеличивал продукцию гемоглобина при концентрациях 0,1 и 0,3 мкМ, хотя гибель клеток происходила при 1 мкМ, о чем свидетельствуют уменьшенные размеры клеточных осадков. Совокупный эффект азацитидина и СОЕДИНЕНИЯ 1 привел к значительно большей окраске/гемоглобинизации, чем с отдельными агентами (фиг. 2Vi).

[00251] Дозозависимое увеличение экспрессии РНК маркеров дифференцировки KLF1 и HBG наблюдалось с азацитином и СОЕДИНЕНИЕМ 1 в качестве отдельных агентов, а одновременная комбинация азацитидина и СОЕДИНЕНИЯ 1 приводила к аддитивному или более, чем аддитивному увеличению в экспрессии РНК (фиг. 2Vii, iii). Например, СОЕДИНЕНИЕ 1 (0,2 мкМ) и азацитидин (1 мкМ) в качестве отдельных агентов проявляли в 2,5 раза и в 7,1 раза увеличивали экспрессию гена HBG соответственно (фиг. 2 Viii), тогда как комбинация азацитидина (1 мкМ) и СОЕДИНЕНИЯ 1 (0,2 мкМ) приводили к увеличению в 11,3 раза, что на 121% выше, чем комбинированное увеличение количества отдельных агентов (фиг. 2, Viii).

***Усиленное истощение гематopoэтических предшественников и стволовых клеток***

[00252] Количество гематopoэтических стволовых клеток (CD34+/CD38-) и предшественников (CD34 +/CD38+) определяли количественно в конце анализа ЕРО-дифференцировки (фиг. 3 и 8). В качестве отдельных агентов азацитидин и СОЕДИНЕНИЕ 1 уменьшали популяции клеток CD34 +/CD38+ (фиг. 3i) и CD34 +/CD38- (фиг. 3ii). Комбинация азацитидина и СОЕДИНЕНИЯ 1 приводила к аддитивному или более чем аддитивному уменьшению. Например, СОЕДИНЕНИЕ 1 (0,2 мкМ) и азацитидин (0,1 мкМ) в качестве отдельных агентов уменьшали гематopoэтические клетки-предшественники (CD34+/CD38+) на 32% и 7%, соответственно, с последовательной обработкой, тогда как комбинация азацитидина

(0,1 мкМ) и СОЕДИНЕНИЯ 1 (0,2 мкМ) уменьшило популяцию гематopoэтических клеток-предшественников на 64% (фиг. 3i).

[00253] СОЕДИНЕНИЕ 1 (0,2 мкМ) и азацитидин (0,1 мкМ) в качестве отдельных агентов не оказывало влияния (уменьшение на < 10%) на популяцию гематopoэтических стволовых клеток с последовательными или параллельными режимами лечения (фиг. 3ii), однако при их комбинации в одних и тех же концентрациях уменьшалась гематopoэтическая стволовая популяция на 20% как в последовательном, так и в параллельном режимах (фиг. 3ii).

[00254] Эти данные демонстрируют более чем аддитивный эффект комбинации СОЕДИНЕНИЯ 1 и азацитидина на истощение лейкемических стволовых клеток и популяций клеток-предшественников TF1-R140Q.

#### ***Усиленная гибель клеток***

[00255] Гибель клеток анализировали с помощью проточной цитометрии Аннексин V/7-AAD в конце анализа ЕРО-дифференцировки (фиг. 4 и 9). В режиме последовательного дозирования не было индукции (<2 раза) смерти (Аннексин V+ и/или 7AAD+) с единственным агентом. В режиме одновременного дозирования азацитидин и СОЕДИНЕНИЕ 1 в качестве отдельных агентов увеличивали процент клеток Аннексин V+ и/или 7AAD+ в 3,4 раза и в 3,5 раза (средние значения концентрации дозы) соответственно. Не было никакого усиления клеточной смерти с комбинацией агентов, использующих либо последовательные, либо параллельные режимы лечения.

[00256] Анализ смертности в реальном времени проводился с использованием IncuCyte Zoom (фиг. 5 и 6). При концентрациях 1-10 мкМ СОЕДИНЕНИЕ 1 не влияло на рост клеток, в то время как азацитидин (1 мкМ) уменьшал рост и увеличивал апоптоз (фиг. 5i против фиг. 5iii, фиг. 5ii против фиг. 5iv). Последовательное лечение обоими агентами не приводило к дальнейшему снижению роста или увеличению апоптоза помимо того, что наблюдается только с азацитидином (фиг. 5iii, 5iv).

[00257] Сопутствующая комбинация азацитидина (0,3 мкМ) и СОЕДИНЕНИЯ 1 (1 мкМ) не влияла на рост клеток (фиг. 6i), но увеличивалась гибель клеток (увеличение на 77% за 104 ч) выше,

чем у отдельных агентов (фиг. 6ii). Увеличение смертности с помощью комбинации агентов примечательно, учитывая отсутствие индукции смерти с помощью одного агента в этих концентрациях. Комбинация азацитидина (1 мкМ) и СОЕДИНЕНИЯ 1 (1 мкМ) уменьшала рост (снижение на 32% за 104 ч) (фиг. 6iii) и увеличение апоптоза (увеличение на 95% за 104 ч) по сравнению с отдельными агентами (фиг. 6iii, 6iv), Таким образом, СОЕДИНЕНИЕ 1 в качестве единственного агента не влияло на меру смерти каспазы 3/7, однако одновременный режим дозирования комбинации потенцировал эффект одного агента азацитидина.

**[00258]** Вместе эти результаты указывают на новую комбинационную парадигму для объединения АЗА и СОЕДИНЕНИЯ 1 в пользу IDL2-мутантных АМЛ пациентов и, в частности, IDH2<sup>R140Q</sup>-мутантных АМЛ пациентов. Основываясь на этом механизме, комбинация может быть переведена на другие IDH2<sup>R140Q</sup>-мутантные раковые опухоли.

**[00259]**

**Пример 2. Фаза 1b/2 открытого, рандомизированного исследования 2 комбинаций видов терапии направленных на мутантную изоцитратдегидрогеназу (IDH) с Азацитидином: Пероральное СОЕДИНЕНИЕ 2 Плюс подкожный азацитидин и пероральное СОЕДИНЕНИЕ 1 Плюс SC Азацитидин у пациентов с недавно диагностированным острым миелогенным лейкозом, несущими мутации IDH1 или IDH2, соответственно, которые не являются кандидатами на получение интенсивной индукционной химиотерапии**

**[00260]** Показания к применению: Лечение пациентов 18 лет и старше с недавно выявленным острым миелогенным лейкозом (AML), несущим мутацию IDH1 или IDH2, которые не являются кандидатами на получение интенсивной индукционной химиотерапии (IC).

**[00261]** Основные цели - Фаза 1b (этап эскалации дозы)

**[00262]** Первичные цели

**[00263]** Оценить безопасность и переносимость комбинированного перорального (S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-N-(5-фторпиридин-3-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид) (далее СОЕДИНЕНИЕ 2) плюс подкожного (п/к) азацитидина и

перорального СОЕДИНЕНИЯ 1 плюс п/к азацитидина у пациентов с недавно диагностированным AML, несущим мутацию IDH1 или IDH2, соответственно, которые не являются кандидатами на получение интенсивной IC.

[00264] Установить рекомендуемую дозу фазы 2 (RP2D) перорального СОЕДИНЕНИЯ 2 и перорального СОЕДИНЕНИЯ 1 при введении с п/к азацитидином.

[00265] Вторичная цель

[00266] Оценить предварительную эффективность комбинированных лечений пероральным СОЕДИНЕНИЕМ 2 плюс п/к азацитидином и пероральным СОЕДИНЕНИЕМ 1 плюс п/к азацитидином у пациентов с недавно диагностированным AML, несущим мутацию IDH1 или IDH2, соответственно, которые не являются кандидатами на получение интенсивной IC.

[00267] Фаза 2 (рандомизированная стадия)

[00268] Первичная цель

[00269] Оценить эффективность комбинированных лечений пероральным СОЕДИНЕНИЕМ 2 плюс п/к азацитидином и пероральным СОЕДИНЕНИЕМ 1+п/к азацитидином против п/к азацитидина у пациентов с недавно диагностированным AML, несущим мутацию IDH1 или IDH2, соответственно, которые не являются кандидатами на получение интенсивной IC.

[00270] Вторичные цели

[00271] Оценить безопасность перорального СОЕДИНЕНИЯ 2 и перорального СОЕДИНЕНИЯ 1 при введении с п/к азацитидином.

[00272] Охарактеризовать фармакокинетику (ФК) перорального СОЕДИНЕНИЯ 2, СОЕДИНЕНИЯ 1 и п/к азацитидина при введении в комбинации.

[00273] Оценить отношения ФК и ФД перорального СОЕДИНЕНИЯ 2 и перорального СОЕДИНЕНИЯ 1 при введении с п/к азацитидином с подавлением уровней 2-гидроксиглутарата (2-HG) в образцах костного мозга и плазмы.

[00274] Оценить влияние перорального СОЕДИНЕНИЯ 2 и перорального СОЕДИНЕНИЯ 1 при введении с п/к азацитидином по сравнению только с п/к азацитидином по связанным со здоровьем показателям качества жизни (HRQoL).

**[00275]** Дизайн исследования

**[00276]** Эта фаза 1b/2 исследования представляет собой открытое, рандомизированное многоцентровое исследование для оценки безопасности и эффективности перорального СОЕДИНЕНИЯ 2+п/к азацитидин и перорального СОЕДИНЕНИЯ 1+п/к азацитидин у пациентов с недавно диагностированным АМЛ, несущим мутацию IDH1 или IDH2, соответственно. Исследовательская популяция состоит из пациентов, которые не являются кандидатами на получение интенсивной ИС. Исследование включает стадию эскалации дозы фазы 1b и рандомизационную стадию фазы 2.

**[00277]** Этап определения дозы фазы 1b

**[00278]** Этап фазы 1b представляет собой открытое исследование определения дозы для оценки безопасности и переносимости комбинаций перорального СОЕДИНЕНИЯ 2 и перорального СОЕДИНЕНИЯ 1 с п/к азацитидином для определения RP2D этих 2 агентов при введении в комбинации с п/к азацитидином. Также будут оценены предварительные клинические действия перорального СОЕДИНЕНИЯ 2+п/к азацитидина и перорального СОЕДИНЕНИЯ 1+п/к азацитидина режима дозирования.

**[00279]** Этап фазы 1b состоит из 3 периодов: 1) скрининг; 2) лечение; и 3) последующее наблюдение.

**[00280]** Процедуры скрининга пациентов будут проводиться в течение периода скрининга в течение 28 дней до начала исследования. Диагноз АМЛ с мутацией IDH будет основываться на локальном анализе как гематопатологии, так и теста на мутацию гена IDH аспирации костного мозга и/или образцов периферической крови. Пациенты, имеющие право на включение в исследование, не должны быть кандидатами на получение интенсивной ИС, основываясь на суждении исследователя из-за наличия сопутствующих заболеваний, снижения показателя работоспособности или других факторов. Пациенты с недавно диагностированным АМЛ, несущие мутацию IDH1, будут отнесены в группу перорального препарата СОЕДИНЕНИЯ 2+п/к азацитидин, а пациенты с вновь диагностированным АМЛ, несущие мутацию IDH2, будут назначены в группу перорального СОЕДИНЕНИЯ 1+п/к азацитидин. В редком случае, когда у пациента диагностируется АМЛ, связанный с



двойными мутациями IDH1 и IDH2, назначение в группу перорального препарата СОЕДИНЕНИЯ 2 или СОЕДИНЕНИЯ 1 будет основываться на совместном решении исследователя и медицинского монитора и документируется в источнике.

[00281] В течение периода лечения будет использоваться стандартный дизайн 3+3. Группа контроля дозы (DRT), состоящая из медицинского монитора, ведущего врача по безопасности, биостатистика, других представителей функциональных областей или назначенных лиц, при необходимости, и всех исследователей и/или дизайнеров активного сайта (на сайтах с пациентом, который получил исследуемый препарат), будет проверять все побочные явления (ПЯ), испытываемые пациентами в течение цикла 1 каждого уровня дозы, чтобы определить, была ли превышена максимальная переносимая доза (MTD) перорального СОЕДИНЕНИЯ 2 или СОЕДИНЕНИЯ 1 при введении в комбинации с п/к азациитидом. Планируется оценить один уровень дозы перорального СОЕДИНЕНИЯ 2 (500 мг в день) и двух доз перорального СОЕДИНЕНИЯ 1 (100 мг в день и 200 мг в день). Уровни дозы ниже 500 мг в день для перорального СОЕДИНЕНИЯ 2 и ниже 100 мг в день для перорального СОЕДИНЕНИЯ 1 будут оцениваться, если эти дозы в комбинации с п/к азациитидом будут превышать MTD во время цикла 1. Прерывания/задержки дозы и снижение дозы могут использоваться для борьбы с токсичностью. Пациенты могут получать лечение до прогрессирования заболевания/рецидива, пока лечение не становится непереносимым, или пациент желает прекратить лечение по любой причине. Реакция на лечение будет оцениваться исследователями в соответствии с измененными критериями ответа на AML Международной рабочей группы (IWG) (Cheson, et al., J Clin Oncol 2003, 21 (24): 4642-9). Гематологическое улучшение (HI) будет оцениваться в соответствии с критериями IWG HI миелодиспластического синдрома (Cheson et al., Blood 2006, 108 (2): 419-25). Пациенты должны пройти окончательную оценку после завершения лечения, когда лечение прекращается. Причина прекращения лечения будет записана на страницах электронной индивидуальной регистрационной карты (eИРФ) и в первичной документации.

[00282] Все испытуемые, выведенные из исследования, по какой-либо причине, кроме отзыва согласия на последующие действия, будут по-прежнему оцениваться для ПЯ, сопутствующих лекарств, сопутствующих процедур, переливаний, использования ресурсов здравоохранения, ответа, гематологического улучшения, последующих методов лечения AML и выживаемости.

[00283] Все пациенты, выведенные из исследования, по какой-либо причине, за исключением отзыва согласия на последующее наблюдение или прогрессирование заболевания, будут по-прежнему оцениваться в течение периода наблюдения исследования для ответа до прогрессирования заболевания.

[00284] Все пациенты, выведенные из лечения исследования по любой причине, за исключением отзыва согласия на последующие действия, будут по-прежнему оцениваться для последующих методов лечения AML и выживания.

[00285] Исследование будет проводиться в соответствии с рекомендациями Международной конференции по гармонизации (ICH) по надлежащей клинической практике (GCP).

[00286] Фаза 2 (рандомизированная стадия)

[00287] Стадия фазы 2 представляет собой открытое рандомизированное исследование для оценки эффективности комбинаций перорального СОЕДИНЕНИЯ 2 и перорального СОЕДИНЕНИЯ 1 с п/к азацитином по сравнению с п/к азацитином отдельно для оценки общей частоты ответа (ORR), безрецидивной выживаемости (EFS) и морфологической полной ремиссии (CR).

[00288] Стадия фазы 2 также будет состоять из 3 периодов: 1) скрининг; 2) лечение; и 3) последующее наблюдение.

[00289] Как и в случае с Фазой 1b, процедуры скрининга будут проводиться в течение скринингового периода в течение 28 дней до начала лечения, но диагноз AML будет проводиться локально для регистрации и подтвержден на основе последующего централизованного обзора. Мутация IDH будет оцениваться централизованно с использованием образцов как аспирата костного мозга, так и/или периферической крови. Пациентами, имеющими право на включение в исследование, являются те, кто не является кандидатами на получение интенсивной IC, основываясь на суждении

исследователя из-за наличия сопутствующих заболеваний, снижения показателя работоспособности или других факторов.

[00290] После рассмотрения вопроса о возможности включения, пациенты с недавно диагностированным AML, несущие мутацию IDH1 или IDH2, будут рандомизированы в соотношении 2:1 в 1 из 3 групп исследования. Пациенты с мутацией IDH1 будут рандомизированы для приема перорального СОЕДИНЕНИЯ 2+п/к азацитидин (группа 1) против п/к азацитидина (группа 3) в соотношении 2:1; и пациент с мутацией IDH2 будет рандомизирован для приема перорального СОЕДИНЕНИЯ 1+п/к азацитидина (группа 2) против п/к азацитидина (группа 3) в соотношении 2:1. Группа 1 и 2 будут рандомизировать минимум 50 пациентов, а группа 3 будет рандомизировать минимум 25 IDH1 и 25 IDH2 (всего 50 пациентов в группе 3) (150 пациентов во всех группах). В редком случае, когда у испытуемого диагностируется AML, связанный с двойными мутациями IDH1 и IDH2, рандомизация на пероральный препарат СОЕДИНЕНИЯ 2 или СОЕДИНЕНИЯ 1 будет основываться на решении исследователя и медицинского монитора.

[00291] Пациенты будут стратифицированы по цитогенетике (лучший или промежуточный против плохого цитогенетического риска).

[00292] Лечение начнется в тот же день, что и рандомизация. Оценки во время исследования включают эффективность, безопасность, HRQoL, использование ресурсов здравоохранения, фармакокинетику, фармакодинамику и корреляционные исследования.

[00293] Ретроспективный центральный обзор всех аспиринов костного мозга и/или биопсий, мазков периферической крови и цитогенетики, собранных во время исследования, будет проводиться персоналом, ослепленным к лечению пациентов. Центральные оценки будут использоваться в статистическом анализе. Разногласия между центральными и местными оценками будут рассмотрены сторонним рецензентом, и рассмотренная оценка будет использоваться в статистических анализах.

[00294] Ответ на лечение и НТ будет оцениваться исследователями и ретроспективно ослепленным Независимым комитетом по оценке ответа (IRAC) в соответствии с измененными

IWG критериями ответа на AML (Cheson, J Clin Oncol 2003, 21 (24): 4642-9) и критериями IWG миелодиспластических синдромов NI (Cheson, et al., Blood 2006; 108 (2): 419-25), соответственно.

**[00295]** Возможны прерывания дозирования, задержки дозирования или модификации дозы для управления токсичностью и/или усиления ответа на лечение во время исследования и лечения.

**[00296]** Допускается прекращение приема СОЕДИНЕНИЯ 2, СОЕДИНЕНИЯ 1 или азацитидина для пациентов в комбинированных группах исследования. Пациенты могут продолжать лечение одним агентом СОЕДИНЕНИЕМ 2, СОЕДИНЕНИЕМ 1 или азацитидином, если по оценке исследователя пациент продолжает демонстрировать клиническую пользу, и все критерии, указанные в протоколе для продолжения исследования, выполняются. Лечение будет прекращено, если у пациента будет прогрессирующее заболевание или будет применяться альтернативная терапия.

**[00297]** Решение о выбывании пациента, которое не будет отложено или отклонено спонсором, остается за лечащим врачом. Однако перед тем, как прекратить участие пациента, рекомендуется, чтобы исследователь обратился к медицинскому монитору и направил соответствующие подтверждающие документы для рассмотрения и обсуждения.

**[00298]** Все испытуемые, получившие хотя бы одну дозу исследуемого препарата, должны пройти оценку окончания лечения (ЕОТ), когда лечение прекращается. Причина прекращения участия будет записана на страницах электронной индивидуальной регистрационной формы (еИРФ) и в первичной документации.

**[00299]** Все испытуемые, выведенные из исследования, по какой-либо причине, кроме отзыва согласия на последующие действия, будут по-прежнему оцениваться для ПЯ, сопутствующих лекарств, сопутствующих процедур, переливаний, использования ресурсов здравоохранения, ответа, гематологического улучшения, последующих методов лечения AML и выживаемости.

**[00300]** Все пациенты, выведенные из исследования, по какой-либо причине, за исключением отзыва согласия на последующее наблюдение или прогрессирование заболевания, будут по-прежнему

оцениваться в течение периода наблюдения исследования для ответа до прогрессирования заболевания.

[00301] Все пациенты, выведенные из лечения исследования по любой причине, за исключением отзыва согласия на последующие действия, будут по-прежнему оцениваться для последующих методов лечения АМЛ и выживания.

[00302] Исследование будет проводиться в соответствии с Международной конференцией по гармонизации (ICH) по надлежащей клинической практике (GCP).

[00303] Продолжительность исследования

[00304] Ожидается, что полная продолжительность исследования составит приблизительно 60 месяцев, включая набор, скрининг, лечение и последующие наблюдения для Фазы 1b и Фазы 2. Ожидается, что включение пациентов займет 7 месяцев для Фазы 1b и 17 месяцев для Фазы 2. Для одного пациента ожидаемая продолжительность этапа фазы 1b исследования составляет приблизительно 13 месяцев, включая период скрининга на срок до 28 дней, а ожидаемая продолжительность этапа фазы 2 исследования составляет приблизительно 25 месяцев, включая скрининговый период до 28 дней.

[00305] Конец испытания определяется как дата последнего визита последнего пациента для завершения наблюдения после лечения, или дата получения последней точки данных последнего пациента, которая требуется для первичной точки, вторичной точки, и/или исследовательского анализ, как указано в протоколе, в зависимости от того, какая из них является более поздней датой.

[00306] Исследование будет продолжаться до тех пор, пока не произойдет требуемое количество событий EFS для полной статистической мощности.

[00307] Методы лечения

[00308] СОЕДИНЕНИЕ 2 и СОЕДИНЕНИЕ 1 вводят перорально один раз в день (QD) в дни 1-28 каждого 28-дневного цикла. Пациентам следует назначать суточную дозу примерно в то же время каждый день  $\pm$  4 часа. Каждая доза должна приниматься со стаканом воды и

приниматься как можно быстрее. Пациентам следует дать указание проглатывать таблетки целиком и не разжевывать таблетки. Голодание требуется в течение 2 часов до и 1 час после приема СОЕДИНЕНИЯ 2 или СОЕДИНЕНИЯ 1. Вода допускается во время голодания.

**[00309]** Азацитидин будет вводиться п/к в течение 7 дней каждого 28-дневного цикла лечения, начиная с 1-го дня в обеих фазах 1b и 2. Во время этапа фазы 2 пациенты, рандомизированные в группы только азацитидина, получают азацитидин 75 мг/м<sup>2</sup>/день п/к в течение 7 дней каждого 28-дневного цикла. Все рандомизированные пациенты получают азацитидин 75 мг/м<sup>2</sup>/день п/к в течение 7 дней каждые 28 дней до окончания исследования, если только они не выбывают из лечения. Кроме того, пациенты могут получить наилучшую поддерживающую терапию, если необходимо, включая антибиотики и переливания крови, по усмотрению исследователя. В случае, если в течение 7-дневного периода дозирования пропущено 2 или меньше доз, дозирование должно продолжаться, чтобы испытуемый получил полные 7 дней терапии. Если в течение 7-дневного периода дозирования пропустить 3 или более дней, исследователь должен связаться с спонсором, и решение о дозировке будет приниматься в каждом конкретном случае.

**[00310]** Фаза 1b:

**[00311]** Фаза 1b будет использовать дизайн 3+3. Для СОЕДИНЕНИЯ 2 будет изучен один уровень дозы, включающий 3 пациентов. Когорта 1 будет начинаться с перорального СОЕДИНЕНИЯ 2 500 мг один раз в день и азацитидина в дозе 75 мг/м<sup>2</sup>/день в течение 7 дней каждого 28-дневного цикла, начинающегося с 1-го дня каждого цикла. Когорта -1 будет изучаться при 250 мг один раз в день и азацитидин в дозе 75 мг/м<sup>2</sup>/день п/к в течение 7 дней каждого 28-дневного цикла, если 2 или более пациента в когорте 1 имеют дозолIMITИРУЮЩУЮ токсичность (DLT) в когорте 1.

**[00312]** Для СОЕДИНЕНИЯ 1 будут изучены два уровня дозы. Когорта 1 будет начинаться с перорального СОЕДИНЕНИЯ 1 100 мг один раз в день и азацитидина в дозе 75 мг/м<sup>2</sup>/день в течение 7 дней каждого 28-дневного цикла, начинающегося с 1-го дня каждого

цикла. Если DLT не наблюдаются, RP2D будет подтвержден с помощью DRT, и доза 100 мг будет использоваться в качестве начальной дозы для сегмента фазы 2 исследования. Эскалация дозы в когорте 2 также будет начата с пероральным СОЕДИНЕНИЕМ 1 200 мг один раз в день и азацитином в дозе 75 мг/м<sup>2</sup>/день п/к в течение 7 дней каждого 28-дневного цикла, начиная с 1-го дня каждого цикла, для изучения переносимости комбинации при этом уровне дозы. Когорта -1 с пероральным СОЕДИНЕНИЕМ 1 50 мг в день и азацитином 75 мг/м<sup>2</sup>/день п/к в течение 7 дней каждого 28-дневного цикла, начиная с 1-го дня каждого цикла, будет изучаться, если у 2 или более пациентов есть DLT в когорте 1,

[00313] DRT будет оценивать все токсичности у каждого пациента после 1 цикла и определять, необходимы ли дополнительные дозы для отдельных пациентов.

[00314] Фаза 2:

[00315] Группа комбинирования СОЕДИНЕНИЯ 2:

[00316] Пациенты с мутацией IDH1 получают СОЕДИНЕНИЕ 2 при RP2D перорально QD в дни 1-28 каждого 28-дневного цикла+азацитидин 75 мг/м<sup>2</sup>/день п/к в течение 7 дней каждого 28-дневного цикла.

[00317] Группа комбинирования СОЕДИНЕНИЯ 1:

[00318] Пациенты с мутацией IDH2 получают СОЕДИНЕНИЕ 1 при RP2D перорально QD в дни 1-28 каждого 28-дневного цикла+азацитидин 75 мг/м<sup>2</sup>/день п/к в течение 7 дней каждого 28-дневного цикла.

[00319] Группа только азацитидина:

[00320] Пациенты с мутацией IDH1 или IDH2 получают азацитидин 75 мг/м<sup>2</sup>/день п/к в течение 7 дней каждого 28-дневного цикла.

[00321] Обзор ключевых показателей эффективности

[00322] Эффективность

[00323] Серийный анализ крови и костного мозга будет использоваться для определения ответа на терапию, начиная с цикла 2. Ответ будет оцениваться локально в Фазе 1b. Во время Фазы 2 ответ будет оцениваться локально и подтверждаться центрально в соответствии с измененными критериями IWG на основе

данных лабораторных параметров гематологии, мазков периферической крови, аспиратов костного мозга и/или биопсий и цитогенетики.

[00324] Пациенты, которые прекращают лечение до рецидива или прогрессирования, будут ежемесячно посещать сайты до подтверждения рецидива или прогрессирования. Для тех, кто прекратил лечение из-за рецидива или прогрессирования, ежемесячное наблюдение может быть выполнено путем посещения сайта или телефонных звонков. Пациенты будут наблюдаться до тех пор, пока они не умрут, будут потеряны для контроля, отзыва согласия на дальнейший сбор данных или до прекращения исследования.

[00325] Обзор других ключевых оценок

[00326] *Безопасность*

[00327] Оценки безопасности включают побочные явления, физическое обследование, статус работоспособности Восточной кооперативной онкологической группы (ЭКОГ), жизненно важные признаки, эхокардиограмму (ЕЧО) или радионуклидную ангиографию (MUGA), ЭКГ, кардиальные маркеры, анализ мочи, коагуляцию, гематологию, химию сыворотки, переливание крови, тестирование на беременность (только для женщин с детородным потенциалом (FCBP)), а также сопутствующие лекарства или процедуры.

[00328] *Плазменная ФК/ФД СОЕДИНЕНИЯ 2 и СОЕДИНЕНИЯ 1*

[00329] ФК-профиль комбинаций СОЕДИНЕНИЯ 2/СОЕДИНЕНИЯ 1 и азациитидина будет оцениваться по концентрациям в плазме и параметрам ФК комбинаций СОЕДИНЕНИЯ 2/СОЕДИНЕНИЯ 1 и азациитидина на этапе фазы 2. Плазменные концентрации 2-НГ будут оцениваться относительно плазменных концентраций СОЕДИНЕНИЯ 2 или СОЕДИНЕНИЯ 1 с течением времени.

[00330] *Учет исследуемого продукта*

[00331] Пероральное СОЕДИНЕНИЕ 2 и СОЕДИНЕНИЕ 1 выдают на 1-й день каждого цикла лечения и учитывают после завершения каждого цикла обработки.

[00332] Азациитидин будет вводиться п/к персоналом исследовательского сайта. Точная регистрация всех ИП, включая



подготовку и дозирование, будет производиться в соответствующем разделе ИРФ и первичной документации.

**[00333]** Статистические методы

**[00334]** Фаза 1b:

**[00335]** Статистический анализ на Фазе 1b будет носить преимущественно описательный характер. Таблицы будут подготовлены для характеристик распределения, демографии и исходных заболеваний, безопасности, ФК, ФД и параметров клинической активности. Категориальные данные будут суммированы по распределениям частот (числам и процентам пациентов), и цифровые данные будут суммированы по описательной статистике (среднее, стандартное отклонение, медиана, минимум и максимум). Данные будут суммированы по уровню дозы и, в случае необходимости, все вместе.

**[00336]** Фаза 2:

**[00337]** Первичная конечная точка эффективности общей частоты ответа (ORR) в фазе 2 включает ответы CR, CRp, морфологическое состояние без лейкемии [MLFS], CRi и PR в соответствии с измененными критериями IWG ответа AML. Разница в лечении в ORR будет проверена с использованием точного критерия Фишера в популяции ИТТ. Этот тест обеспечит ключевое р-значение для сравнения ORR перорального СОЕДИНЕНИЯ 2+п/к азацитидина по сравнению с объединенной группой монотерапии азацитином, которая включает пациентов с мутациями IDH1 или IDH2 и которые рандомизированы в группу монотерапии азацитином, и ORR для перорального СОЕДИНЕНИЯ 1+п/к азацитидин по сравнению с объединенной группой монотерапии азацитином отдельно.

**[00338]** Максимум 150 пациентов будут рандомизированы в этом исследовании на 50 пациентов с IDH1 в группу перорального СОЕДИНЕНИЯ 2+п/к азацитидин, 50 пациентов IDH2 в группу перорального СОЕДИНЕНИЯ 1+п/к азацитидин, а также 50 пациентов с IDH1 или IDH2 в группу монотерапии азацитидином (объединенная монотерапия азацитидином). Сопоставления будут проводиться отдельно для перорального СОЕДИНЕНИЯ 2+п/к азацитидина по сравнению с объединенной монотерапией азацитидином и СОЕДИНЕНИЯ

1+азациитидин по сравнению с объединенной монотерапией азацитином.

**[00339]** Критерии включения

**[00340]** Пациенты должны удовлетворять следующим критериям для того, чтобы быть включенными в исследование:

**[00341]** Пациент в возрасте  $\geq 18$  лет на момент подписания формы информированного согласия (ФИС).

**[00342]** Пациент должен понимать и добровольно подписывать ФИС до проведения любых оценок/процедур, связанных с исследованием.

**[00343]** Пациент готов и способен придерживаться графика посещения исследовательских сайтов и других требований протокола.

**[00344]** Пациент имеет ранее не леченный первичный AML (т. е., de novo) или вторичный (прогрессирование MDS или миелопролиферативных новообразований (MPN) или связанных с терапией) AML в соответствии с классификацией ВОЗ с  $\geq 20\%$  лейкоэмических бластных клеток в костном мозге. Имеет мутацию гена IDH1 или IDH2 (R132, R140 или R172); Локальные тесты для проверки могут использоваться для подтверждения соответствия для этапа 1, но для подтверждения соответствия для фазы 2 необходимо провести центральное тестирование; По оценке исследователя, которые не являются кандидатами на получение интенсивной IC.

**[00345]** Пациент имеет статус работоспособности Восточной кооперативной онкологической группы (ECOG) 0, 1 или 2.

**[00346]** Пациент имеет адекватную функцию органа, определяемую как: Сывороточная аспартатаминотрансфераза/сывороточная глутаминовая оксалоуксусная трансаминаза (ACT/SGOT) и аланинаминотрансфераза (ALT/SGPT)  $\leq 3$  x ULN, за исключением случаев, связанных с вовлечением лейкоэмического органа; общий билирубин в сыворотке  $<1,5$  x ULN. Более высокие уровни приемлемы, если их можно объяснить неэффективным эритропоэзом, синдромом Гилберта (например, мутацией гена в UGT1A1) или участием лейкоэмического органа; Сывороточный креатинин  $<2$  x ULN или клиренс креатинина

30 мл/мин на основе оценки скорости клубочковой фильтрации Кокрофта-Гаулта (GFR):  $> (140 - \text{возраст}) \times (\text{вес в кг}) \times (0,85, \text{ если женщина}) / 72 \times \text{креатинин сыворотки}.$ —

**[00347]** Согласен на серийный аспират/биопсию костного мозга.

**[00348]** Женщины, имеющие детородный потенциал (ФСВР), могут участвовать, при условии, что они отвечают следующим условиям: Согласны воздерживаться от полового акта или использовать по крайней мере два эффективных метода контрацепции (пероральный, инъекционный, патч или имплантируемый гормональный контрацептив, перевязка маточных труб, внутриматочное устройство, синтетический двухбарьерный контрацептив со спермицидом или вазэктомированный партнер) при скрининге и на протяжении всего исследования и в течение 4 месяцев после последнего исследования (через 6 месяцев после последней дозы азацитидина в Канаде); и имеют отрицательный тест сывороточной  $\beta$ -субъединицы хорионического гонадотропина человека (ХГЧ-бета) на беременность (чувствительность не менее 25 мМЕ/мл) при скрининге; и имеют отрицательный сывороточный тест или тест мочи (по усмотрению исследователя по местным правилам) на беременность  $\beta$ -hCG (чувствительность по меньшей мере 25 мМЕ/мл) в течение 72 часов до начала лечения в период лечения (обратите внимание, что скрининговый сывороточный тест на беременность может быть использован в качестве теста до начала лечения в период лечения, если он проводится в течение 72-часового периода).

**[00349]** Пациенты мужчины, имеющие партнера-женщину с детородным потенциалом, должны согласиться воздерживаться от полового акта или использовать по крайней мере 2 эффективных метода контрацепции (например, синтетические презервативы со спермицидом и т. д.) при скрининге и на протяжении всего исследования и избегать отцовства ребенка в течение исследования и в течение 4 месяцев после последнего исследования (через 6 месяцев после последней дозы азацитидина в Канаде).

**[00350]** Критерий исключения

[00351] Наличие любого из следующих критериев исключает пациента из включения в исследование:

[00352] Предполагается, что у пациента есть или он имеет острый промиелоцитарный лейкоз, основанный на морфологии, иммунофенотипе, молекулярном анализе или кариотипе.

[00353] Пациент имеет AML, вторичный по отношению к хронической миелогенной лейкемии (ХМЛ).

[00354] Пациент получил целевой агент против мутации IDH1 или IDH2.

[00355] Пациент получил предварительную системную противоопухолевую терапию, HSCT или лучевую терапию для AML. Обратите внимание, что гидроксимочевина допускается до начала лечения для контроля лейкоцитоза у пациентов с показателями лейкоцитов (WBC)  $> 30 \times 10^9/\text{л}$  (однако гидроксимочевину нельзя назначать в течение 72 часов до и после введения азациитидина). Для пациентов со вторичным AML (например, MDS или MPN) лечение предшествующего рака не является исключением; полная информация о лечении будет собрана в рамках ИРФ.

[00356] Пациент получил предшествующее лечение азациитидином или децитабином для MDS.

[00357] Пациент имеет или подозревается, что имеет лейкемию центральной нервной системы (ЦНС). Оценка цереброспинальной жидкости требуется только в том случае, если во время скрининга подозревается поражение ЦНС лейкемией.

[00358] Пациент имеет непосредственно опасные для жизни, тяжелые осложнения лейкемии, такие как неконтролируемое кровотечение, пневмония с гипоксией или шоком и/или диссеминированная внутрисосудистая коагуляция.

[00359] Пациент имеет значительную активную сердечную болезнь в течение 6 месяцев до начала лечения, включая сердечную недостаточность III или IV степени сердечной недостаточности Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA); острый коронарный синдром (ОКС); и/или инсульт; или фракции выброса левого желудочка (LVEF)  $< 40\%$  по эхокардиограмме (ЕЧО) или

радионуклидной ангиографии (MUGA), полученному в течение 28 дней до начала лечения.

**[00360]** Пациент имеет историю злокачественных новообразований, отличных от MDS, MPN или AML, если только пациент не был вылечен в течение  $\geq 1$  года до начала исследования. Однако допускаются пациенты со следующими анамнезами/сопутствующими состояниями: базальная или плоскоклеточная карцинома кожи; карцинома *in situ* шейки матки; карцинома *in situ* груди; случайное гистологическое обнаружение рака предстательной железы (T1a или T1b с использованием системы определения клинической стадии заболевания опухоли, узла, метастазирования).

**[00361]** Пациент серопозитивен или имеет активную вирусную инфекцию с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), или активное инфицирование вирусом гепатита В (HBV) или вирусом гепатита С (HCV)

**[00362]** Известно, что у пациента есть дисфагия, синдром короткого кишечника, гастропарез или другие состояния, которые ограничивают прием пищи или желудочно-кишечную абсорбцию лекарственных препаратов, вводимых перорально

**[00363]** Пациент имеет неконтролируемую гипертензию (систолическое артериальное давление [АД]  $> 180$  мм рт.ст. или диастолическое АД  $> 100$  мм рт.ст.)

**[00364]** Пациент принимает следующие чувствительные к CYP-субстрату лекарственные средства, которые имеют узкий терапевтический диапазон, исключается из исследования, если пациент не может быть переведен на другие медикаменты не менее 5 периодов полураспада до начала лечения исследования: фенитоин (CYP2C9), S-мефенитоин (CYP2C19), тиоридазин (CYP2D6), теофиллин и тизанидин (CYP1A2).

**[00365]** Пациент принимает резистентный к транспортеру субстрат белка резистентности рака молочной железы (BCRP) розувастатин; пациент должен быть исключен из исследования, если он/она не могут быть переведены на другие медикаменты по меньшей мере на 5 периодов полураспада до начала лечения исследования

[00366] Пациент имеет активную неконтролируемую системную грибковую, бактериальную или вирусную инфекцию (определяемую как продолжающиеся признаки/симптомы, связанные с инфекцией без улучшения, несмотря на соответствующие антибиотики, противовирусную терапию и/или другое лечение).

[00367] Пациент имеет известную или подозреваемую гиперчувствительность к любому из компонентов исследуемой терапии.

[00368] Пациент принимает лекарства, которые, как известно, продлевают интервал QT, если он/она не может быть переведен на другие лекарства в течение  $\geq 5$  периодов полураспада до начала лечения исследования. (Если эквивалентное лекарство недоступно, QTc будет тщательно контролироваться)

[00369] Пациент имеет интервал QTc (т. е. коррекцию Фридрици [QTcF])  $\geq 450$  мс или другие факторы, которые увеличивают риск удлинения QT или аритмических событий (например, сердечной недостаточности, гипокалиемии, семейной истории синдрома длительного интервала QT) при скрининге.

[00370] Женщина, которая является беременной или кормящей.

[00371] У пациента есть какое-либо значительное медицинское состояние, лабораторная аномалия или психическое заболевание, которое не позволило бы пациенту участвовать в исследовании.

[00372] Пациент имеет какое-либо условие, в том числе наличие лабораторных аномалий, что подвергает пациента неприемлемому риску, если он/она должен участвовать в исследовании.

[00373] Пациент имеет любое условие, которое искажает интерпретацию данных из исследования.

[00374] В некоторых вариантах осуществления изобретения, пациенты с AML, которые лечатся СОЕДИНЕНИЕМ 1 и азацитидином, например, проходящие клинический протокол, представленный в настоящем изобретении, будут демонстрировать ответ на лечение. В некоторых вариантах осуществления изобретения, ответ на лечение представляет собой полный ответ (CR), морфологическое состояние без лейкемии (MLFS), морфологическую полную ремиссию с неполным

восстановлением нейтрофилов (CRi), морфологическую полную ремиссию с неполным восстановлением тромбоцитов (CRp) или Частичная ремиссия (PR) в соответствии с измененными критериями IWG ответа AML. В некоторых вариантах осуществления изобретения, ответ на лечение представляет собой гематологическое улучшение, например улучшение ответа нейтрофилов (Ni-N), ответа тромбоцитов (NI-P) и/или эритроидный ответ (NI-E), согласно критерия IWG MDS NI. В некоторых вариантах осуществления изобретения, пациенты с AML, которых лечат СОЕДИНЕНИЕМ 1 и азацитидином в предлагаемых в настоящем изобретении способах, будут демонстрировать улучшение безрецидивной выживаемости (EFS), продолжительность ответа, HRQoL и/или общую выживаемость.

**Пример 3: Фаза 1b/2 открытого, рандомизированного исследования 2 комбинаций видов терапии направленных на мутантную изоцитратдегидрогеназу (IDH) с Азацитидином: Пероральное СОЕДИНЕНИЕ 2 Плюс подкожный азацитидин и пероральное СОЕДИНЕНИЕ 1 Плюс SC Азацитидин у пациентов с недавно диагностированным острым миелогенным лейкозом, несущими мутации IDH1 или IDH2, соответственно, которые не являются кандидатами на получение интенсивной индукционной химиотерапии**

[00375] Показания к применению: Лечение пациентов 18 лет и старше с недавно выявленным острым миелогенный лейкозом (AML) с мутацией IDH1 или IDH2, которые не являются кандидатами на получение интенсивной индукционной химиотерапии (IC).

[00376] Основные цели - Этап по определению дозы Фаза 1b

[00377] Первичные цели

- Оценить безопасность и переносимость комбинированного лечения пероральным СОЕДИНЕНИЕМ 2 при введении с подкожным (п/к) азацитидином и пероральным СОЕДИНЕНИЕМ 1 при п/к введении с азацитидином у пациентов с недавно диагностированным AML с мутацией IDH1 или IDH2, соответственно, которые не являются кандидатами на получение интенсивной IC.

[00378] Чтобы установить рекомендуемую комбинированную дозу (RCD) перорального СОЕДИНЕНИЯ 2 и перорального СОЕДИНЕНИЯ 1 при введении с п/к азацитидином.

[00379] Вторичная цель

[00380] Оценить предварительную эффективность комбинированного лечения пероральным СОЕДИНЕНИЕМ 2 при введении с п/к азацитидином и пероральным СОЕДИНЕНИЕМ 1 при п/к введении с азацитидином у пациентов с недавно диагностированным АМЛ с мутацией IDH1 или IDH2, соответственно, которые не являются кандидатами на получение интенсивной ИС.

[00381] Этап терапии препаратом в дозе, достигнутой во время фазы повышения дозы препарата до максимально переносимой фазы 1b СОЕДИНЕНИЯ 2

[00382] Первичная цель

[00383] Оценить безопасность и переносимость комбинированного лечения пероральным СОЕДИНЕНИЕМ 2 при введении с п/к азацитидином у пациентов с недавно диагностированным АМЛ с мутацией IDH1, которые не являются кандидатами на получение интенсивной ИС.

[00384] Вторичная цель

[00385] Оценить предварительную эффективность комбинированного лечения пероральным СОЕДИНЕНИЕМ 2 при введении с п/к азацитидином у пациентов с недавно диагностированным АМЛ с мутацией IDH1, которые не являются кандидатами на получение интенсивной ИС.

[00386] Охарактеризовать фармакокинетику (ФК) перорального СОЕДИНЕНИЯ 2 при введении с п/к азацитидином.

[00387] Фаза 2 (рандомизированный этап СОЕДИНЕНИЯ 1)

[00388] Первичная цель

[00389] Оценить эффективность перорального СОЕДИНЕНИЯ 1 при введении с п/к азацитидином по сравнению с только п/к азацитидином у пациентов с недавно диагностированным АМЛ с мутацией IDH2, которые не являются кандидатами на получение интенсивной ИС.

[00390] Вторичные цели

[00391] Оценить безопасность перорального СОЕДИНЕНИЯ 1 при введении с п/к азацитидином.

[00392] Охарактеризовать ФК перорального СОЕДИНЕНИЯ 1 при введении с п/к азацитидином.



[00393] Оценить влияние перорального СОЕДИНЕНИЯ 1 при введении с п/к азацитидином по сравнению только с п/к азацитидином по связанным со здоровьем показателям качества жизни (HRQoL).

[00394] Дизайн исследования

[00395] Эта фаза 1b/2 исследования представляет собой открытое, рандомизированное многоцентровое исследование для оценки безопасности и эффективности перорального СОЕДИНЕНИЯ 2+п/к азацитидин и перорального СОЕДИНЕНИЯ 1+п/к азацитидин у пациентов с недавно диагностированным АМЛ с мутацией IDH1 или IDH2, соответственно. Исследовательская популяция состоит из пациентов, которые не являются кандидатами на получение интенсивной ИС. Исследование включает этап по определению дозы фазы 1b и этап терапии препаратом в дозе, достигнутой во время фазы повышения дозы препарата до максимально переносимой СОЕДИНЕНИЯ 2 и рандомизационный этап фазы 2.

[00396] Этап определения дозы фазы 1b

[00397] Этап фазы 1b представляет собой открытое исследование по определению дозы для оценки безопасности и переносимости перорального СОЕДИНЕНИЯ 2 и перорального СОЕДИНЕНИЯ 1, вводимого с п/к азацитидином для определения RCD этих 2 агентов при введении с п/к азацитидином. Также будут оценены предварительные клинические действия перорального СОЕДИНЕНИЯ 2+п/к азацитидина и перорального СОЕДИНЕНИЯ 1+п/к азацитидина режима дозирования.

[00398] Этап фазы 1b состоит из 3 периодов: 1) скрининг; 2) лечение; и 3) последующее наблюдение.

[00399] Процедуры скрининга пациентов будут проводиться в течение периода скрининга в течение 28 дней до начала исследования. Диагноз АМЛ с мутацией IDH будет основываться на локальном анализе как гематопатологии, так и теста на мутацию гена IDH аспирации костного мозга и/или образцов периферической крови. Пациенты, имеющие право на включение в исследование, не должны быть кандидатами на получение интенсивной ИС, основываясь на суждении исследователя из-за наличия сопутствующих заболеваний, снижения показателя работоспособности или других факторов. Пациенты с недавно диагностированным АМЛ с мутацией

IDH1, будут отнесены в группу перорального препарата СОЕДИНЕНИЯ 2+п/к азацитидин, а пациенты с вновь диагностированным АМЛ с мутацией IDH2, будут назначены в группу перорального СОЕДИНЕНИЯ 1+п/к азацитидин. В редком случае, когда у пациента диагностируется АМЛ, связанный с двойными мутациями IDH1 и IDH2, назначение в группу перорального препарата СОЕДИНЕНИЯ 2 или СОЕДИНЕНИЯ 1 будет основываться на совместном решении исследователя и медицинского монитора и документируется в источнике.

[00400] В течение периода лечения будет использоваться стандартный дизайн 3+3. Группа контроля дозы (DRT), состоящая из медицинского монитора Селджен, ведущего врача по безопасности Селджен, биостатистика Селджен, других представителей функциональных областей или назначенных лиц Селджен, при необходимости, и всех исследователей и/или дизайнеров активного сайта (на сайтах с пациентом, который получил исследуемый препарат), будет проверять все побочные явления (ПЯ), испытываемые пациентами в течение цикла 1 каждого уровня дозы, чтобы определить, была ли превышена максимальная переносимая доза (MTD) перорального СОЕДИНЕНИЯ 2 или СОЕДИНЕНИЯ 1 при введении в комбинации с п/к азацитидином. Планируется оценить один уровень дозы перорального СОЕДИНЕНИЯ 2 (500 мг в день) и двух доз перорального СОЕДИНЕНИЯ 1 (100 мг в день и 200 мг в день). Уровни дозы ниже 500 мг в день для перорального СОЕДИНЕНИЯ 2 и ниже 100 мг в день для перорального СОЕДИНЕНИЯ 1 будут оцениваться, если эти дозы при введении с п/к азацитидом будут превышать MTD во время цикла 1. Прерывания/задержки дозы и снижение дозы могут использоваться для борьбы с токсичностью. Пациенты могут получать лечение до прогрессирования заболевания/рецидива, пока лечение не становится непереносимым, или пациент желает прекратить лечение по любой причине. Ответ на лечение будет оцениваться исследователями в соответствии с измененными критериями Международной рабочей группы (IWG) ответа на АМЛ (Cheson et al. Revised recommendations of the International Working Group for diagnosis, standardization of response criteria, treatment outcomes, and reporting standards

for therapeutic trials in acute myeloid leukemia *J Clin Oncol* 2003;21(24):4642-9).

[00401] Гематологическое улучшение (HI) у пациентов с недавно диагностированным AML будет также оцениваться в соответствии с критериями IWG HI миелодиспластического синдрома (Cheson et al., Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia *Blood* 2006;108(2):419-25). Пациенты должны пройти окончательную оценку после завершения лечения, когда лечение прекращается. Причина прекращения лечения будет записана на страницах электронной индивидуальной регистрационной карты (еИРФ) и в первичной документации.

[00402] Все испытуемые, выведенные из исследования, по какой-либо причине, кроме отзыва согласия на последующие действия, будут по-прежнему оцениваться для ПЯ, сопутствующих лекарств, сопутствующих процедур, переливаний, использования ресурсов здравоохранения, ответа, гематологического улучшения, последующих методов лечения AML и выживаемости.

[00403] Все пациенты, выведенные из исследования, по какой-либо причине, за исключением отзыва согласия на последующее наблюдение или прогрессирование заболевания, будут по-прежнему оцениваться в течение периода наблюдения исследования для ответа до прогрессирования заболевания.

[00404] Все пациенты, выведенные из лечения исследования по любой причине, за исключением отзыва согласия на последующие действия, будут по-прежнему оцениваться для последующих методов лечения AML и выживания.

[00405] Исследование будет проводиться в соответствии с рекомендациями Международной конференции по гармонизации (ICH) по надлежащей клинической практике (GCP).

[00406] Этап терапии препаратом в дозе, достигнутой во время фазы повышения дозы препарата до максимально переносимой фазы 1b СОЕДИНЕНИЯ 1

[00407] Когорта этапа терапии препаратом в дозе, достигнутой во время фазы повышения дозы препарата до максимально переносимой фазы 1b, состоящая из приблизительно 15

пациентов с недавно диагностированным AML с мутацией IDH1, будет включена в комбинацию СОЕДИНЕНИЯ 2. Пациенты, включенные в этап терапии препаратом в дозе, достигнутой во время фазы повышения дозы препарата до максимально переносимой СОЕДИНЕНИЯ 2, получат СОЕДИНЕНИЕ 2+азациитидин в RCD.

**[00408]** Фаза 2 (рандомизационный этап СОЕДИНЕНИЯ 2)

**[00409]** Стадия фазы 2 представляет собой открытое рандомизированное исследование для оценки эффективности перорального СОЕДИНЕНИЯ 1 с п/к азациитином по сравнению с только п/к азациитином для оценки общей частоты ответа (ORR) и безрецидивной выживаемости (EFS).

**[00410]** Стадия фазы 2 также будет состоять из 3 периодов: 1) скрининг; 2) лечение; и 3) последующее наблюдение.

**[00411]** Как и в случае с Фазой 1b, процедуры скрининга будут проводиться в течение скринингового периода в течение 28 дней до начала лечения, но диагноз AML будет проводиться локально для включения в исследование и ретроспективно подтвержден на основе последующего централизованного патологического обзора. Мутационный статус IDH будет оцениваться локально, а для сайтов без локальных возможностей тестирования будет определена реферальная лаборатория. Аспират костного мозга и образец периферической крови должны быть отправлены вместе с коррелятивными образцами в центральную лабораторию для потенциального ретроспективного подтверждения мутационного статуса. Включение в исследование может быть основано на локальном тестировании IDH. Пациентами, имеющими право на включение в исследование, являются те, кто не является кандидатами на получение интенсивной IC, основываясь на суждении исследователя из-за наличия сопутствующих заболеваний, снижения показателя работоспособности или других факторов.

**[00412]** После рассмотрения вопроса о включении в исследования пациенты с недавно диагностированным AML с мутацией IDH2 будут рандомизированы для приема перорального СОЕДИНЕНИЯ 1+п/к азациитидина (Группа 1) по сравнению с п/к азациитином (Группа 2) в соотношении 2:1. Группа 1 будет включать в себя как

минимум 66 пациентов, а Группа 2 будет включать в себя как минимум 33 пациента (99 пациентов в обеих группах).

**[00413]** Пациенты будут стратифицированы по первичному (т.е. de novo) или вторичному (прогрессирование миелодиспластического синдрома (MDS) или миелопролиферативных новообразований [MPN] или связанных с терапией) AML в соответствии с классификацией ВОЗ.

**[00414]** Лечение исследование начнется в течение 3 дней после рандомизации. Оценки во время исследования включают эффективность, безопасность, HRQoL, использование ресурсов здравоохранения, фармакокинетику, фармакодинамику и корреляционные исследования.

**[00415]** Во время обеих фаз 1b и фазы 2 центральный ретроспективный обзор патологии всех аспиратов костного мозга и/или биопсий и мазков периферической крови, собранных во время скрининга, будет проводиться персоналом, ослепленным по лечению пациентов, для подтверждения возможности включения в исследование. Аспират костного мозга (ВМА) и/или биопсия и мазок периферической крови, собранные после начала лечения, должны быть доступны как для локального, так и для центрального патологического обзора. В центральной ретроспективном обзоре патологии потребуются набор дублирующих слайдов для каждой точки времени сбора костного мозга, включая ВМА, мазок периферической крови и биопсию костного мозга (ВМВ), если они выполняются. Обзор центральной патологии будет проводиться персоналом, ослепленным по лечению исследования.

**[00416]** Ответ на лечение и НI будет оцениваться исследователями в соответствии с измененными критериями IWG ответа на AMG (Cheson, 2003) и IWG миелодиспластических синдромов НI (Cheson, 2006), соответственно.

**[00417]** Возможны прерывания дозирования, задержки дозирования или модификации дозы для управления токсичностью и/или усиления ответа на лечение во время исследования и лечения.

**[00418]** Допускается прекращение приема СОЕДИНЕНИЯ 2, СОЕДИНЕНИЯ 1 или азацитидина для пациентов в комбинированных

группах исследования. Пациенты могут продолжать лечение одним агентом СОЕДИНЕНИЕМ 2, СОЕДИНЕНИЕМ 1 или азацитидином, если по оценке исследователя пациент продолжает демонстрировать клиническую пользу, и все критерии, указанные в протоколе для продолжения исследования, выполняются. Лечение будет прекращено, если у пациента будет прогрессирующее заболевание или будет применяться альтернативная терапия.

**[00419]** Решение о выбывании пациента, которое не будет отложено или отклонено спонсором, остается за лечащим врачом. Однако перед тем, как прекратить участие пациента, рекомендуется, чтобы исследователь обратился к медицинскому монитору и направил соответствующие подтверждающие документы для рассмотрения и обсуждения.

**[00420]** Все испытуемые, получившие хотя бы одну дозу исследуемого препарата, должны пройти оценку окончания лечения (EOT), когда лечение прекращается. Причина прекращения участия будет записана на страницах электронной индивидуальной регистрационной формы (eИРФ) и в первичной документации.

**[00421]** Все испытуемые, выведенные из исследования, по какой-либо причине, кроме отзыва согласия на последующие действия, будут по-прежнему оцениваться для ПЯ, сопутствующих лекарств, сопутствующих процедур, переливаний, использования ресурсов здравоохранения, ответа, гематологического улучшения, последующих методов лечения AML и выживаемости.

**[00422]** Все пациенты, выведенные из исследования, по какой-либо причине, за исключением отзыва согласия на последующее наблюдение или прогрессирование заболевания, будут по-прежнему оцениваться в течение периода наблюдения исследования для ответа до прогрессирования заболевания.

**[00423]** Все пациенты, выведенные из лечения исследования по любой причине, за исключением отзыва согласия на последующие действия, будут по-прежнему оцениваться для последующих методов лечения AML и выживания.

**[00424]** Исследование будет проводиться в соответствии с Международной конференцией по гармонизации (ICH) по надлежащей клинической практике (GCP).

**[00425]** Продолжительность исследования

**[00426]** Ожидается, что полная продолжительность исследования составит приблизительно 60 месяцев, включая набор, скрининг, лечение и последующие наблюдения для Фазы 1b и Фазы 2. Для одного пациента ожидаемая продолжительность этапа фазы 1b исследования составляет приблизительно 13 месяцев, включая период скрининга на срок до 28 дней, а ожидаемая продолжительность этапа фазы 2 исследования составляет приблизительно 30 месяцев, включая скрининговый период до 28 дней.

**[00427]** Конец испытания определяется как дата последнего визита последнего пациента для завершения наблюдения после лечения, или дата получения последней точки данных последнего пациента, которая требуется для первичной точки, вторичной точки, и/или исследовательского анализ, как указано в протоколе, в зависимости от того, какая из них является более поздней датой.

**[00428]** Методы лечения

**[00429]** СОЕДИНЕНИЕ 2 и СОЕДИНЕНИЕ 1 вводят перорально один раз в день (QD) в дни 1-28 каждого 28-дневного цикла. Пациентам следует назначать суточную дозу примерно в то же время каждый день  $\pm$  6 часа. Каждая доза должна приниматься со стаканом воды и приниматься как можно быстрее. Пациентам следует дать указание проглатывать таблетки целиком и не разжевывать таблетки. Голодание требуется в течение 2 часов до и 1 час после введения СОЕДИНЕНИЯ 1. Вода допускается во время голодания. Голодания не требуется для введения СОЕДИНЕНИЯ 2.

**[00430]** Азациитидин будет вводиться п/к в течение 7 дней каждого 28-дневного цикла лечения, начиная с 1-го дня в обеих фазах 1b и 2. На стадии этапа терапии препаратом в дозе, достигнутой во время фазы повышения дозы препарата до максимально переносимой фазы 1b СОЕДИНЕНИЯ 2, пациенты с АМЛ и с мутацией IDH1 могут получать не более одного цикла азациитидина для лечения АМЛ до включения в исследование. Цикл 1 СОЕДИНЕНИЯ 2

с азацитином должен быть проведен в течение 28 дней с момента начала предварительного цикла азацитидина.

**[00431]** Во время этапа фазы 2 пациенты, рандомизированные в группы только азацитидина, получают азацитидин 75 мг/м<sup>2</sup>/день п/к в течение 7 дней каждого 28-дневного цикла. Все рандомизированные пациенты получают азацитидин 75 мг/м<sup>2</sup>/день п/к в течение 7 дней каждые 28 дней до окончания исследования, если только они не выбывают из лечения. Кроме того, по мере необходимости пациенты могут получить наилучшую поддерживающую терапию (пожалуйста, обратитесь к местным предписаниям и местным терапевтическим рекомендациям для получения более подробной информации о доступных препаратах, подготовке, условиях хранения (например, о холодильном оборудовании), одобренных показаниях, известных мерах предосторожности, известных мерах предосторожности, предупреждение и побочные реакции наилучшей поддерживающей терапии (см. текущую версию прописывающей информации), включая антибиотики и переливания крови, по усмотрению исследователя. В случае, если в течение 7-дневного периода дозирования пропущено 2 или меньше доз, дозирование должно продолжаться, чтобы испытуемый получил полные 7 дней терапии. Если в течение 7-дневного периода дозирования пропустить 3 или более дней, исследователь должен связаться с спонсором, и решение о дозировке будет приниматься в каждом конкретном случае.

**[00432]** Этап фазы 1b (Определение дозы и этап терапии препаратом в дозе, достигнутой во время фазы повышения дозы препарата до максимально переносимой СОЕДИНЕНИЯ 2):

**[00433]** При определении дозы фазы 1b будет использоваться дизайн 3+3. Для СОЕДИНЕНИЯ 2 будет изучен один уровень дозы, включающий минимум 3 пациентов. Когорта 1 будет начинаться с перорального СОЕДИНЕНИЯ 2 500 мг один раз в день и азацитидина в дозе 75 мг/м<sup>2</sup>/день в течение 7 дней каждого 28-дневного цикла, начинающегося с 1-го дня каждого цикла. Когорта -1 будет изучаться с СОЕДИНЕНИЕМ 2 250 мг один раз в день и азацитидин в дозе 75 мг/м<sup>2</sup>/день п/к в течение 7 дней каждого 28-дневного цикла, если 2 или более пациента в когорте 1 имеют дозолимитирующую токсичность (DLT) в цикле 1. После объявления



RCD с помощью DRT когорта по расширению до 15 пациентов будет включена для дальнейшей оценки безопасности и отбора образцов ФК.

[00434] Для СОЕДИНЕНИЯ 1 будут изучены два уровня дозы. Когорта 1 будет начинаться с перорального СОЕДИНЕНИЯ 1 100 мг один раз в день и азацитидина в дозе 75 мг/м<sup>2</sup>/день в течение 7 дней каждого 28-дневного цикла, начинающегося с 1-го дня каждого цикла. Если DLT не наблюдаются, RCD будет подтвержден с помощью DRT, и доза 100 мг будет использоваться в качестве начальной дозы для фазы 2 исследования. Эскалация дозы в когорте 2 будет начата с пероральным СОЕДИНЕНИЕМ 1 200 мг один раз в день и азацитином в дозе 75 мг/м<sup>2</sup>/день п/к в течение 7 дней каждого 28-дневного цикла, начиная с 1-го дня каждого цикла, для изучения переносимости СОЕДИНЕНИЯ 1+п/к азацитидин при этом уровне дозы. Когорта -1 с пероральным СОЕДИНЕНИЕМ 1 50 мг в день и азацитином 75 мг/м<sup>2</sup>/день п/к в течение 7 дней каждого 28-дневного цикла, начиная с 1-го дня каждого цикла, будет изучаться, если у 2 или более пациентов есть DLT в когорте 1.

[00435] DRT будет оценивать все токсичности у каждого пациента после 1 цикла и определять, необходимы ли дополнительные дозы для отдельных пациентов.

[00436] Фаза 2 (рандомизационный этап СОЕДИНЕНИЯ 1):

[00437] СОЕДИНЕНИЕ 1+Группа Азацитидина (Группа 1):

[00438] Пациенты с мутацией IDH2 получают СОЕДИНЕНИЕ 1 при RCD перорально QD в дни 1-28 каждого 28-дневного цикла+азацитидин 75 мг/м<sup>2</sup>/день п/к в течение 7 дней каждого 28-дневного цикла.

[00439] Группа Азацитидина (Группа 2):

[00440] Пациенты с мутацией IDH2 будут получать азацитидин 75 мг/м<sup>2</sup>/день п/к в течение 7 дней каждого 28-дневного цикла.

[00441] Обзор ключевых показателей эффективности

[00442] Эффективность

[00443] Серийный анализ крови и костного мозга будет использоваться для определения ответа на терапию, начиная с цикла 2. Ответ будет оцениваться локально в течение обеих фаз в соответствии с измененными критериями IWG, на основе параметров

лабораторной диагностики гематологии, анализе периферической крови, аспиратах костного мозга и/или биопсии. Исследовательская оценка ответа, измеренная с помощью проточной цитометрической оценки минимального остаточного заболевания, также будет выполняться у пациентов фазы 2. Сайт должен обеспечить, чтобы периферическая кровь для центральной гематологии собиралась и отправлялась во время каждого забора костного мозга.

**[00444]** Будет проведен ретроспективный обзор патологии. В центральном ретроспективном обзоре патологии потребуется набор дублирующих слайдов для каждой точки времени сбора костного мозга, включая ВМА, мазок периферической крови и ВМВ, если они выполняются. Обзор центральной патологии будет проводиться персоналом, ослепленным по лечению исследования.

**[00445]** Инструкции для подачи слайдов аспирата костного мозга (и/или биопсии) и мазка периферической крови для обзора центральной патологии приведены в Справочнике по исследованиям и/или в Руководстве центральной лаборатории.

**[00446]** Пациенты, которые прекращают лечение до рецидива или прогрессирования, будут ежемесячно посещать сайты до подтверждения рецидива или прогрессирования. Для тех, кто прекратил лечение из-за рецидива или прогрессирования, ежемесячное наблюдение может быть выполнено путем посещения сайта или телефонных звонков. Пациенты будут наблюдаться до тех пор, пока они не умрут, будут потеряны для контроля, отзыва согласия на дальнейший сбор данных или до прекращения исследования.

**[00447]** Обзор других ключевых оценок

**[00448]** *Безопасность*

**[00449]** Оценки безопасности включают побочные явления, физическое обследование, статус работоспособности Восточной объединенной онкологической группы (ЭКОГ), жизненно важные признаки, эхокардиограмму (ЕЧО) или радионуклидную ангиографию (MUGA), ЭКГ, кардиальные маркеры, анализ мочи, коагуляцию, гематологию, химию сыворотки, переливание крови, тестирование на беременность (только для женщин с детородным потенциалом (ФСВР)), а также сопутствующие лекарства или процедуры.

[00450] *Плазменная ФК/ФД СОЕДИНЕНИЯ 2 и СОЕДИНЕНИЯ 1*

[00451] ФК-профиль СОЕДИНЕНИЯ 2 при введении с п/к азацитидином будет оцениваться концентрациями плазмы и параметрами ФК СОЕДИНЕНИЯ 2 на этапе расширения фазы 1b. Плазменные концентрации 2-HG будут оцениваться относительно плазменных концентраций СОЕДИНЕНИЯ 2 с течением времени.

[00452] ФК-профиль СОЕДИНЕНИЯ 1 при введении с п/к азацитидином будет оцениваться концентрациями плазмы и параметрами ФК СОЕДИНЕНИЯ 1 на этапе фазы 2. Плазменные концентрации 2-HG будут оцениваться относительно плазменных концентраций СОЕДИНЕНИЯ 1 с течением времени.

[00453] *Учет исследуемого продукта*

[00454] Пероральное СОЕДИНЕНИЕ 2 и СОЕДИНЕНИЕ 1 выдают на 1-й день каждого цикла лечения и учитывают после завершения каждого цикла обработки.

[00455] Азацитидин будет вводиться п/к персоналом исследовательского сайта. Точная регистрация всех дозировок ИП будет производиться в соответствующем разделе eIRF и первичной документации.

[00456] Статистические методы

[00457] Этап фазы 1b (Определение дозы и этап терапии препаратом в дозе, достигнутой во время фазы повышения дозы препарата до максимально переносимой СОЕДИНЕНИЯ 2):

[00458] Статистический анализ на Фазе 1b будет носить преимущественно описательный характер. Таблицы будут подготовлены для характеристик распределения, демографии и исходных заболеваний, безопасности, ФК, ФД и параметров клинической активности. Категориальные данные будут суммированы по распределениям частот (числам и процентам пациентов), и цифровые данные будут суммированы по описательной статистике (среднее, стандартное отклонение, медиана, минимум и максимум). Данные будут суммированы по уровню дозы и, в случае необходимости, все вместе.

[00459] Фаза 2 (рандомизационный этап СОЕДИНЕНИЯ 1):

[00460] Первичная конечная точка эффективности общей частоты ответа (ORR) в фазе 2 включает ответы CR, CRp, CRi,

морфологическое состояние без лейкемии (MLFS) и PR в соответствии с измененными критериями IWG ответа AML. Разница в лечении в ORR будет проверена с использованием критерия Хи-квадрат в популяции ITT. Этот тест обеспечит ключевое р-значение для сравнения ORR перорального СОЕДИНЕНИЯ 1+п/к азацитидина по сравнению с группой монотерапии азацитином.

[00461] Приблизительно 99 пациентов будут рандомизированы в этом исследовании с 66 пациентами IDH2 в группу перорального СОЕДИНЕНИЯ 1+п/к азацитидин, а также 33 пациентами IDH2 в группе монотерапии п/к азацитидином. Предполагая, что ORR 30% в группе монотерапии азацитидином и ORR 50% для перорального СОЕДИНЕНИЯ 1+п/к азацитидина, этот рассчитанный размер выборки (66 в СОЕДИНЕНИИ 1+п/к азацитидин и 33 в группе монотерапии азацитином) обеспечит 75% для обнаружения 20%-ной разницы в ORR при ошибке первого рода 0,2 (двусторонний).

[00462] Критерии включения

[00463] Пациенты должны удовлетворять следующим критериям для того, чтобы быть включенными в исследование:

[00464] Пациент в возрасте  $\geq 18$  лет на момент подписания формы информированного согласия (ФИС).

[00465] Пациент должен понимать и добровольно подписывать ФИС до проведения любых оценок/процедур, связанных с исследованием.

[00466] Пациент готов и способен придерживаться графика посещения исследовательских сайтов и других требований протокола.

[00467] Пациент имеет недавно диагностированный первичный (т. е., de novo) или вторичный (прогрессирование MDS или миелопролиферативных новообразований (MPN) или связанных с терапией) AML в соответствии с классификацией ВОЗ с  $\geq 20\%$  лейкоэмических бластных клеток в костном мозге.

[00468] Имеет мутацию гена IDH1 или IDH2 (R132, R140 или R172)

[00469] Мутационный статус IDH будет оцениваться локально; для сайтов без локальных возможностей тестирования будет определена реферальная лаборатория.

[00470] По оценке исследователя, которые не являются кандидатами на получение интенсивной IC

[00471] Пациент имеет статус работоспособности Восточной кооперативной онкологической группы (ECOG) 0, 1 или 2.

[00472] Пациент имеет адекватную функцию органа, определяемую как:

[00473] Сывороточная аспартатаминотрансфераза/сывороточная глутаминовая оксалоуксусная трансаминаза (АСТ/SGOT) и аланинаминотрансфераза (АЛТ/SGPT)  $\leq 3 \times \text{ULN}$ , за исключением случаев, связанных с вовлечением лейкемического органа.

[00474] Общий билирубин в сыворотке  $< 1,5 \times \text{ULN}$ . Более высокие уровни приемлемы, если их можно отнести к неэффективному эритропоэзу,  $\leq 3$  раза верхнего предела нормы для синдрома Гильберта (например, мутации гена в UGT1A1) или вовлечению лейкемического органа.

[00475] Креатинин сыворотки  $< 2 \times \text{ULN}$  или клиренс креатинина 30 мл/мин на основе изменения скорости гломерулярной фильтрации по шкале Модификации диеты при почечной недостаточности (MDRD):

[00476]  $\text{GFR (мл/мин/1,73 м}^2\text{)} = 175 \times (\text{S}_{\text{cr}})^{-1,154} \times (\text{Возраст})^{-0,203} \times (0,742, \text{ если женщина}) \times (1,212, \text{ если афроамериканец})$

[00477] Согласен на серийный аспират/биопсию костного мозга.

[00478] Женщины, имеющие детородный потенциал (FCBP)\*, могут участвовать, при условии, что они отвечают следующим условиям:

[00479] Согласны практиковать воздержание \*\* от полового акта или использовать высокоэффективные методы контрацепции (например, комбинированные [содержащие эстроген и прогестоген] или прогестоген, только связанные с ингибированием овуляции, перорального, инъекционного, внутривагинального, патча или имплантируемого гормонального контрацептива, двусторонней трубчатой окклюзии, внутриматочное устройство, внутриматочная

система высвобождения гормонов или стерилизация партнеров-мужчин (обратите внимание, что вазэктомированный партнер является высокоэффективным методом контроля рождаемости, при условии, что партнер является единственным сексуальным партнером участника исследования FCBP и что вазэктомированный партнер получил медицинскую оценку хирургического успеха]) при скрининге и на протяжении всего исследования и в течение как минимум 4 месяцев после последнего исследования; и

[00480] имеет отрицательный тест сывороточной  $\beta$ -субъединицы хорионического гонадотропина человека (ХГЧ-бета) на беременность (чувствительность не менее 25 мМЕ/мл) при скрининге; и

[00481] имеют отрицательный сывороточный тест или тест мочи (по усмотрению исследователя по местным правилам) на беременность  $\beta$ -hCG (чувствительность по меньшей мере 25 мМЕ/мл) в течение 72 часов до начала лечения в период лечения (обратите внимание, что скрининговый сывороточный тест на беременность может быть использован в качестве теста до начала лечения в период лечения, если он проводится в течение 72-часового периода).

[00482] Пациенты-мужчины должны согласиться практиковать воздержание от полового акта или соглашаться на использование высокоэффективных методов контрацепции (как описано выше) с небеременными женщинами-партнерами, имеющими детородный потенциал, при скрининге и на протяжении всего исследования, и избегать зачатия с их партнерами в ходе исследования и в течение как минимум 4 месяцев после последнего исследования (6 месяцев после последней дозы азацитидина в Канаде).

[00483] Кроме того, мужчина должен согласиться использовать презерватив при лечении азацитидином и в течение как минимум 4 месяцев после последней дозы азацитидина.

[00484] Критерий исключения

[00485] Наличие любого из следующих критериев исключает пациента из включения в исследование:

**[00486]** Предполагается, что у пациента есть или он имеет острый промиелоцитарный лейкоз, основанный на морфологии, иммунофенотипе, молекулярном анализе или кариотипе.

**[00487]** Пациент имеет АМЛ, вторичный по отношению к хронической миелогенной лейкемии (ХМЛ).

**[00488]** Пациент получил целевой агент против мутации IDH1 или IDH2.

**[00489]** Пациент получил предварительную системную противоопухолевую терапию, HSCT или лучевую терапию для АМЛ. Заметка: Гидроксимочевина допускается до включения в исследование для контроля периферических лейкемических бластов у пациентов с лейкоцитозом. (Однако, гидроксимочевину нельзя назначать в течение 72 часов до и после введения азацитидина). Для пациентов со вторичным АМЛ (например, MDS или MPN) лечение предшествующего рака не является исключением; полная информация о лечении будет собрана в рамках ИРФ. Использование всей транс-ретиноевой кислоты (АТРА) для подозреваемого АРЛ не является исключением, если оно прекращено до начала лечения в протоколе.

**[00490]** Пациент получил более 1 цикла предшествующего лечения азацитином, или пациент получил какое-либо предварительное лечение децитабином для MDS.

**[00491]** Разъяснение: Пациенты с недавно диагностированным АМЛ, которые в настоящее время получают 1-й цикл азацитидина (7 дней), могут быть подвергнуты скринингу на исследовании. Во время исследования цикл 1 СОЕДИНЕНИЯ 1 или СОЕДИНЕНИЯ 2 с азацитином должен быть начат через 28 дней (+/- 3 дня) после начала предварительного цикла азацитидина.

**[00492]** Пациент имеет или подозревается, что имеет лейкемию центральной нервной системы (ЦНС). Оценка цереброспинальной жидкости требуется только в том случае, если во время скрининга подозревается поражение ЦНС лейкемией.

**[00493]** Пациент имеет непосредственно опасные для жизни, тяжелые осложнения лейкемии, такие как неконтролируемое кровотечение, пневмония с гипоксией или шоком и/или диссеминированная внутрисосудистая коагуляция.

**[00494]** Пациент имеет значительную активную сердечную болезнь в течение 6 месяцев до начала лечения, включая сердечную недостаточность III или IV степени сердечной недостаточности Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA); острый коронарный синдром (ОКС); и/или инсульт; или фракции выброса левого желудочка (LVEF) < 40% по эхокардиограмме (ЕЧО) или радионуклидной ангиографии (MUGA), полученному в течение 28 дней до начала лечения.

**[00495]** Пациент имеет предысторию злокачественных новообразований, отличных от MDS, MPN или AML, если только пациент не был вылечен в течение  $\geq 1$  года до начала исследования. Тем не менее, пациенты со следующими историями/сопутствующими заболеваниями могут быть включены:

**[00496]** Базальная или плоскоклеточная карцинома кожи

**[00497]** Карцинома in situ шейки матки

**[00498]** Карцинома in situ груди

**[00499]** Случайное гистологическое обнаружение рака предстательной железы (T1a или T1b с использованием системы определение клинической стадии заболевания опухоли, узла, метастазирования)

**[00500]** Пациент серопозитивен или имеет активную вирусную инфекцию с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), или активное инфицирование вирусом гепатита В (HBV) или вирусом гепатита С (HCV)

**[00501]** Известно, что у пациента есть дисфагия, синдром короткого кишечника, гастропарез или другие состояния, которые ограничивают прием пищи или желудочно-кишечную абсорбцию лекарственных препаратов, вводимых перорально

**[00502]** Пациент имеет неконтролируемую гипертензию (систолическое артериальное давление [АД] > 180 мм рт.ст. или диастолическое АД > 100 мм рт.ст.)

**[00503]** Пациент принимает следующие чувствительные к CYP-субстрату лекарственные средства, которые имеют узкий терапевтический диапазон, исключается из исследования, если пациент не может быть переведен на другие медикаменты не менее 5



периодов полураспада до начала лечения исследования: фенитоин (CYP2C9), S-мефенитоин (CYP2C19), тиоридазин (CYP2D6), теофиллин и тизанидин (CYP1A2).

**[00504]** Пациент принимает резистентный к транспортерам субстрат белка резистентности рака молочной железы (BCRP) розувастатин; пациент должен быть исключен из исследования, если он/она не могут быть переведены на другие медикаменты по меньшей мере на 5 периодов полураспада до начала лечения исследования

**[00505]** Пациент имеет активную неконтролируемую системную грибковую, бактериальную или вирусную инфекцию (определяемую как продолжающиеся признаки/симптомы, связанные с инфекцией без улучшения, несмотря на соответствующие антибиотики, противовирусную терапию и/или другое лечение).

**[00506]** Пациент имеет известную или подозреваемую гиперчувствительность к любому из компонентов исследуемой терапии.

**[00507]** Пациент принимает лекарства, которые, как известно, продлевают интервал QT, если он/она не может быть переведен на другие лекарства в течение  $\geq 5$  периодов полураспада до начала лечения исследования. (Если эквивалентное лекарство недоступно, QTc будет тщательно контролироваться)

**[00508]** Пациент имеет интервал QTc (т. е. коррекцию Фридрици [QTcF])  $\geq 450$  мс или другие факторы, которые увеличивают риск удлинения QT или аритмических событий (например, сердечной недостаточности, гипокалиемии, семейной истории синдрома длительного интервала QT) при скрининге.

**[00509]** Женщина, которая является беременной или кормящей.

**[00510]** У пациента есть какое-либо значительное медицинское состояние, лабораторная аномалия или психическое заболевание, которое не позволило бы пациенту участвовать в исследовании.

**[00511]** Пациент имеет какое-либо условие, в том числе наличие лабораторных аномалий, что подвергает пациента неприемлемому риску, если он/она должен участвовать в исследовании.

[00512] Пациент имеет любое условие, которое искажает интерпретацию данных из исследования.

**Пример 4: Синтез 2-метил-1-[(4-[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]-6-{[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]амино}-1,3,5-триазин-2-ил)амино]пропан-2-ола**

[00513] **Пример 4. Стадия 1: получение 6-трифторметил-пиридин-2-карбоновой кислоты.** Диэтиловый эфир (4,32 л) и гексаны (5,40 л) добавляли к реакционному сосуду в атмосфере N<sub>2</sub> и охлаждали до -75 °С до -65 °С. По каплям добавляли н-бутил литий (3,78 л в 1,6 М гексане) в атмосфере N<sub>2</sub> при температуре ниже -65 °С с последующим добавлением по каплям диметил аминоэтанола (327,45 г, 3,67 моль) и через 10 мин. по каплям добавляли 2-трифторметил пиридин (360 г, 2,45 моль). Реакционную смесь перемешивали при N<sub>2</sub>, поддерживая температуру ниже -65 °С в течение около 2,0-2,5 часов. Реакционную смесь выливали в дробленый сухой лед под N<sub>2</sub>, затем доводили до температуры от 0 до 5 °С при перемешивании (приблизительно от 1,0 до 1,5 ч) с последующим добавлением воды (1,8 л). Реакционную смесь перемешивали в течение 5-10 мин и нагревали до 5-10 °С. 6N HCl (900 мл) добавляли по каплям до тех пор, пока смесь не достигала pH от 1,0 до 2,0, затем смесь перемешивали в течение 10-20 мин. при 5-10 °С. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом при 25-35 °С, затем промывали концентрированным раствором хлористого натрия. Реакционную смесь концентрировали и промывали н-гептаном и затем сушили с получением 6-трифторметил-пиридин-2-карбоновой кислоты.

[00514] **Пример 4, стадия 2: получение метилового эфира 6-трифторметил-пиридин-2-карбоновой кислоты.** Метанол добавляли к реакционному сосуду в атмосфере азота. Добавляли 6-трифторметил-пиридин-2-карбоновую кислоту (150 г, 0,785 моль) и растворяли при температуре окружающей среды. Добавляли по каплям ацетил хлорид (67,78 г, 0,863 моль) при температуре ниже 45 °С. Реакционную смесь выдерживали при 65-70 °С в течение около 2-2,5 ч и затем концентрировали при 35-45 °С в вакууме и охлаждали до 25-35 °С. Смесь разбавляли этил ацетатом и промывали насыщенным

раствором  $\text{NaHCO}_3$ , затем промывали концентрированным раствором хлористого натрия. Смесь концентрировали при 35-45 °С в вакууме и охлаждали до 25-35 °С, затем промывали н-гептаном и концентрировали при 35-45 °С в вакууме, затем дегазировали, получая коричневое твердое вещество, которое промывали н-гептаном и перемешивали в течение 10-15 мин при 25-35 °С. Суспензию охлаждали до -40 до -30 °С при перемешивании и фильтровали и сушили с получением метилового эфира 6-трифторметил-пиридин-2-карбоновой кислоты.

[00515] **Пример 4, стадия 3: получение 6-(6-трифторметил-пиридин-2-ил) -1Н-1,3,5-триазин-2,4-диона.** 1 л абсолютного этанола загружали в реакционный сосуд в атмосфере  $\text{N}_2$ , и в атмосфере азота при температуре ниже 50 °С добавляли порциями металлический натрий (11,2 г, 0,488 моль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5-10 минут, затем нагревали до 50-55 °С. Сухой биурет (12,5 г, 0,122 моль) добавляли к реакционному сосуду в атмосфере  $\text{N}_2$  при температуре 50-55 °С и перемешивали в течение 10-15 минут. При поддержании 50-55 °С добавляли метиловый эфир 6-трифторметил-пиридин-2-карбоновой кислоты (50,0 г, 0,244 моль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником (75-80 °С) и выдерживали в течение 1,5-2 часов, затем охлаждали до 35-40 °С и концентрировали при 45-50 °С в вакууме. Добавляли воду и смесь концентрировали в вакууме, затем охлаждали до 35-40 °С, добавляли больше воды и смесь охлаждали до 0-5 °С. рН доводили до 7-8 путем медленного добавления 6N  $\text{HCl}$ , осаждали твердое вещество, которое центрифугировали и промывали водой и снова центрифугировали. Твердое вещество от почти белого до светло-коричневого 6-(6-трифторметил-пиридин-2-ил)-1Н-1,3,5-триазин-2,4-дион сушили в вакууме в течение 8-10 ч при 50 °С до 60 °С под давлением 600 мм/рт.ст. с получением 6-(6-трифторметил-пиридин-2-ил) -1Н-1,3,5-триазин-2,4-диона.

[00516] **Пример 4, стадия 4: получение 2,4-дихлор-6-(6-трифторметил-пиридин-2-ил)-1,3,5-триазина.**  $\text{POCl}_3$  (175,0 мл) загружают в реакционный сосуд при 20-35°С и добавляют 6-(6-

трифторметил-пиридин-2-ил)-1Н-1,3,5-триазин-2,4-дион (35,0 г, 0,135 моль) добавляли порциями при температуре ниже 50 °С. Реакционную смесь дегазировали 5-20 минут путем продувки газообразным N<sub>2</sub>. При перемешивании при температуре ниже 50 °С добавляли пентахлорид фосфора (112,86 г, 0,542 моль), полученную суспензию нагревали до появления конденсата в сосуде (105-110 °С) и выдерживали в течение 3-4 часов. Реакционную смесь охлаждали до 50-55 °С, концентрировали при температуре ниже 55 °С, затем охлаждали до 20-30 °С. Реакционную смесь промывали этил ацетатом и слой этил ацетата медленно добавляли к холодной воде (температура ~ 5 °С) при перемешивании и поддерживая температуру ниже 10 °С. Смесь перемешивали 3-5 минут при температуре между от 10 до 20 °С и собирали слой этил ацетата. Реакционную смесь промывали раствором бикарбоната натрия и сушили над безводным сульфатом натрия. Материал сушили в течение 2-3 часов в вакууме при температуре ниже 45 °С с получением 2,4-дихлор-6-(6-трифторметил-пиридин-2-ил)-1,5,5-триазина.

[00517] **Пример 4. Стадия 5: Получение 4-хлор-6-(6-трифторметил) пиридин-2-ил)-N-(2-(трифтор-метил)-пиридин-4-ил)-1,3,5-триазин-2-амин.** Смесь ТГФ (135 мл) и 2,4-дихлор-6-(6-трифторметил-пиридин-2-ил)-1,3,3-триазина (27,0 г, 0,0915 моль) добавляли к реакционному сосуду при 20-35 °С, затем добавляли 4-амино-2-(трифторметил)пиридин (16,31 г, 0,1006 моль) и бикарбонат натрия (11,52 г, 0,132 моль). Полученную суспензию нагревали с обратным холодильником (75-80 °С) в течение 20-24 часов. Реакционную смесь охлаждали до 30-40 °С и ТГФ выпаривали при температуре ниже 45 °С при пониженном давлении. Реакционную смесь охлаждали до 20-35 °С, промывали этил ацетатом и водой и слой этилацетата собирали и промывали 0,5 N HCl и концентрированным раствором хлористого натрия. Органический слой концентрировали в вакууме при температуре ниже 45 °С, затем промывали дихлорметаном и гексаном, фильтровали и промывали гексанами и сушили в течение 5-6 ч при 45-50 °С в вакууме с

получением 4-хлор-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-N-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1,3,5-триазин-2-амин.

**[00518] Пример 4, стадия 6: получение 2-метил-1-(4-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-6-(2-(трифторметил)пиридин-4-иламино)-1,3,5-триазин-2-иламино)пропан-2-ола.** ТГФ (290 мл), 4-хлор-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-N-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1,3,5-триазин-2-амин (29,0 г, 0,06893 моль), бикарбоната натрия (8,68 г, 0,1033 моль) и 1,1-диметиламиноэтанола (7,37 г, 0,08271 моль) добавляли в реакционный сосуд при 20-35 °С. Полученную суспензию нагревали до появления конденсата в сосуде (75-80 °С) в течение 16-20 часов. Реакционную смесь охлаждали до 30-40 °С и ТГФ выпаривали при температуре ниже 45 °С при пониженном давлении. Реакционную смесь охлаждали до 20-35 °С, промывали этил ацетатом и водой и слой этилацетата собирали. Органический слой концентрировали в вакууме при температуре ниже 45 °С, затем промывали дихлорметаном и гексаном, фильтровали и промывали гексанами и сушили в течение 8-10 ч при 45-50 °С в вакууме с получением 2-метил-1-(4-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-6-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1,3,5-триазин-2-иламино)пропан-2-ола.

**Пример 5: Синтез 2-метил-1-[(4-[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]-6-{[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]амино}-1,3,5-триазин-2-ил)амино]пропан-2-ола метансульфоната:**

**[00519]** Ацетон (435,0 мл) и 2-метил-1-[(4-[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]-6-{[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]амино}-1,3,5-триазин-2-ил)амино]пропан-2-ол (87,0 г, 0,184 моль) добавляли к реакционному сосуду при 20-35 °С. В отдельном сосуде метансульфоновую кислоту добавляли в течение 10 минут к холодному (0-4 °С) ацетону (191,4 мл) при перемешивании с получением раствора метансульфоновой кислоты. При прохождении через микронный фильтр, свежеприготовленный раствор метансульфоновой кислоты по каплям добавляли к реакционной смеси. Полученную суспензию фильтровали с использованием нутч-фильтра и промывали ацетоном. Отфильтрованный материал сушат в

течение 30-40 минут с использованием вакуума с получением 2-метил-1-[(4-[6-(трифторметил) пиридин-2-ил]-6-{[2-(трифторметил) пиридин-4-ил] амино}-1,3,5-триазин-2-ил) амино]пропан-2-ол метансульфоната.

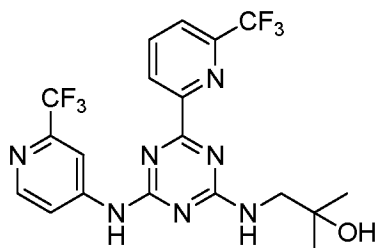
**Пример 6: Синтез 2-метил-1-[(4-[6-(трифторметил) пиридин-2-ил]-6-{[2-(трифторметил) пиридин-4-ил] амино}-1,3,5-триазин-2-ил) амино]пропан-2-ола метансульфоната Формы 3**

[00520] Кристаллизация до формы 3 осуществлялась путем образования соли: 1) ацетон (500 мл, 4,17 об.) загружали в кристаллизатор, затем смесь перемешивали (550 об/мин) в течение 10 мин., 2) 2-метил-1-[(4-[6-(трифторметил) пиридин-2-ил]-6-{[2-(трифторметил) пиридин-4-ил] амино}-1,3,5-триазин-2-ил) амино]пропан-2-ол (120,0 г, 253,5 ммоль) загружали в кристаллизатор твердым загрузочным вещества в течение 45 мин, 3) твердое загрузочное вещество промывали ацетоном (100 мл, 0,83 об.), 4) реакционную смесь перемешивали (550 об/мин) и нагревали до 35 °С, получая прозрачный раствор (в течение 10 мин), 5) через поршневой насос добавляли первую порцию (2%) раствора MSA/ацетон (0,3 моль/л, 18,1 мл, 3,8 мл/мин), затем трубопровод насоса промывали ацетоном (5 мл, 0,04 об.), 6) смесь выдерживали при 35 °С в течение 10-15 мин, при этом обеспечивая чтобы смесь оставалась прозрачной, 7) 2-метил-1-[(4-[6-(трифторметил) пиридин-2-ил]-6-{[2-(трифторметил) пиридин-4-ил] амино}-1,3,5-триазин-2-ил) амино]пропан-2-ола (2,4 г полученный в Примере 2, 2 мас.%) добавляли к прозрачным растворам 8) вторую порцию (49%) раствора MSA/ацетон (0,3 моль/л, 444 мл, 3,7 мл/мин) добавляли в течение 2 часов, 9) смесь выдерживали при 35 °С в течение 30 мин, 10) в течение 1 часа добавляли третью порцию (49%) раствора MSA/ацетон (0,3 моль/л, 444 мл, 7,4 мл/мин), 11) смесь выдерживали при 35 °С в течение 2 часов, 12) смесь охлаждали до 20 °С в течение 1 часа, 13) смесь фильтровали и осадок промывали ацетоном (240 мл дважды), 17) и сушили в вакууме при 30 °С; для получения кристаллов формы 3.

[00521] Таким образом, описав несколько аспектов нескольких вариантов осуществления изобретения, следует понимать, что различные изменения, модификации и улучшения будут легко доступны специалистам в данной области техники. Такие изменения, модификации и усовершенствования предназначены для того, чтобы быть частью этого описания и заключены в пределах сущности и объема изобретения. Соответственно, приведенные выше описания и чертежи приведены только в качестве примера.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения гематологической злокачественной опухоли, включающий введение пациенту ингибитора мутантной изоцитрат дегидрогеназы 2 (IDH2) и агента деметилирования ДНК, причем ингибитор мутантной IDH2 представляет собой 2-метил-1-[(4-[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]-6-{[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]амино}-1,3,5-триазин-2-ил)амино]пропан-2-ол, имеющий следующую формулу:



или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, стереоизомер, изотополог, пролекарство, метаболит или полиморф (СОЕДИНЕНИЕ 1), и причем гематологическая злокачественная опухоль представляет собой злокачественную опухоль, характеризующуюся наличием мутантного аллеля IDH2.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что мутация IDH2 представляет собой мутацию IDH2 R140Q или R172K.

3. Способ по п.1 или п. 2, отличающийся тем, что злокачественная опухоль представляет собой острый миелогенный лейкоз (AML), миелодиспластический синдром (MDS), хронический миеломоноцитарный лейкоз (CMML), миелоидную саркому, множественную миелому, лимфому (например, Т-клеточную лимфому или В-клеточную лимфому), ангиоиммуобластную Т-клеточную лимфому (AITL) или бластное плазмцитоидное дендритное клеточное новообразование.

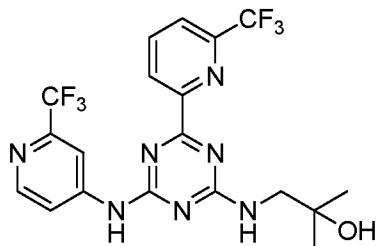
4. Способ по любому из пп. 1-3, отличающийся тем, что злокачественная опухоль представляет собой острый миелогенный лейкоз.

5. Способ по п.4, отличающийся тем, что острый миелогенный лейкоз впервые выявлен.

6. Способ лечения солидной опухоли, включающий введение пациенту ингибитора мутантной изоцитрат дегидрогеназы 2 (IDH2) и агента деметилирования ДНК, причем ингибитор мутантной IDH2



представляет собой 2-метил-1-[(4-[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]-6-{[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]амино}-1,3,5-триазин-2-ил)амино]пропан-2-ол, имеющий следующую формулу:



или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, стереоизомер, изотополог, пролекарство, метаболит или полиморф (СОЕДИНЕНИЕ 1), и причем солидная опухоль характеризуется наличием мутантного аллеля IDH2.

7. Способ по любому из пп. 1-6, отличающийся тем, что доза СОЕДИНЕНИЯ 1 составляет приблизительно от 20 до 2000 мг/день.

8. Способ по любому из пп. 1-7, отличающийся тем, что доза СОЕДИНЕНИЯ 1 составляет приблизительно от 50 до 500 мг/день.

9. Способ по любому из пп. 1-8, отличающийся тем, что доза СОЕДИНЕНИЯ 1 составляет приблизительно 50 мг/день.

10. Способ по любому из пп. 1-8, отличающийся тем, что доза СОЕДИНЕНИЯ 1 составляет приблизительно 100 мг/день.

11. Способ по любому из пп. 1-8, отличающийся тем, что доза СОЕДИНЕНИЯ 1 составляет приблизительно 200 мг/день.

12. Способ по любому из пп. 1-11, отличающийся тем, что агентом деметилирования ДНК является азацитидин.

13. Способ по любому из пп. 1-12, отличающийся тем, что доза азацитидина составляет от приблизительно 50 до приблизительно 500 мг/м<sup>2</sup>.

14. Способ по любому из пп. 1-13, отличающийся тем, что доза азацитидина составляет от приблизительно 50 до приблизительно 200 мг/м<sup>2</sup>.

15. Способ по любому из пп. 1-13, отличающийся тем, что доза азацитидина составляет приблизительно 50 мг/м<sup>2</sup>.

16. Способ по любому из пп. 1-13, отличающийся тем, что доза азацитидина составляет приблизительно 60 мг/м<sup>2</sup>.

17. Способ по любому из пп. 1-13, отличающийся тем, что доза азацитидина составляет приблизительно 75 мг/м<sup>2</sup>.

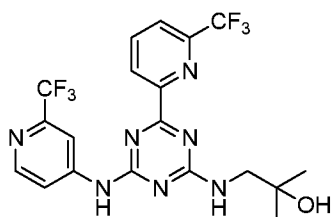
18. Способ по любому из пп. 1-17, отличающийся тем, что СОЕДИНЕНИЕ 1 и азацитидин вводят одновременно.

19. Способ по любому из пп. 1-17, отличающийся тем, что СОЕДИНЕНИЕ 1 и азацитидин вводят последовательно.

20. Фармацевтическая композиция, содержащая 2-метил-1-[(4-[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]-6-{[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]амино}-1,3,5-триазин-2-ил)амино]пропан-2-ол или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, стереоизомер, изотополог, пролекарство, метаболит или полиморф, и азацитидин.

21. Способ по п.4, отличающийся тем, что злокачественная опухоль представляет собой острый миелогенный лейкоз, и способ включает введение пациенту композиции по п.20.

22. Ингибитор мутантной изоцитрат дегидрогеназы 2 (IDH2) для применения в способе лечения гематологической злокачественной опухоли, включающем введение пациенту указанного мутантного ингибитора IDH2 и агента деметилирования ДНК, причем ингибитор мутантной IDH2 представляет собой 2-метил-1-[(4-[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]-6-{[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]амино}-1,3,5-триазин-2-ил)амино]пропан-2-ол, имеющий следующую формулу:



или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, стереоизомер, изотополог, пролекарство, метаболит или полиморф (СОЕДИНЕНИЕ 1), и причем гематологическая злокачественная опухоль представляет собой злокачественную опухоль, характеризующуюся наличием мутантного аллеля IDH2.

23. Ингибитор мутантной IDH2 по п.22, отличающийся тем, что мутация IDH2 представляет собой мутацию IDH2 R140Q или R172K.

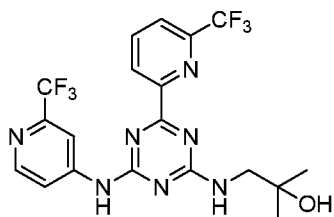
24. Ингибитор мутантной IDH2 по п.22 или п. 23, отличающийся тем, что злокачественная опухоль представляет собой острый миелогенный лейкоз (AML), миелодиспластический синдром (MDS), хронический миеломоноцитарный лейкоз (CMML), миелоидную

саркому, множественную миелому, лимфому (например, Т-клеточную лимфому или В-клеточную лимфому), ангиоиммунобластную Т-клеточную лимфому (AITL) или бластное плазмоцитоидное дендритное клеточное новообразование.

25. Ингибитор мутантной IDH2 для применения по пп. 22-24, отличающийся тем, что злокачественная опухоль представляет собой острый миелогенный лейкоз.

26. Применение по п.25, отличающийся тем, что острый миелогенный лейкоз впервые выявлен.

27. Ингибитор мутантной IDH2 для применения в способе лечения солидной опухоли, включающем введение пациенту указанного ингибитора мутантной IDH2 и агента деметилирования ДНК, причем ингибитор мутантной IDH2 представляет собой 2-метил-1-[(4-[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]-6-[(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)амино]-1,3,5-триазин-2-ил)амино]пропан-2-ол, имеющий следующую формулу:



или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, стереоизомер, изотополог, пролекарство, метаболит или полиморф (СОЕДИНЕНИЕ 1), и причем солидная опухоль характеризуется наличием мутантного аллеля IDH2.

28. Ингибитор мутантной IDH2 по пп. 20-27, отличающийся тем, что доза СОЕДИНЕНИЯ 1 составляет от около 20 до 2000 мг/день; предпочтительно около 50-500 мг/день; предпочтительно около 50 мг/день; предпочтительно около 100 мг/день; или предпочтительно около 200 мг/день.

29. Ингибитор мутантной IDH2 для применения по пп. 22-28, отличающийся тем, что агентом деметилирования ДНК является азациитидин; предпочтительно, отличающийся тем, что доза азациитидина составляет от около 50 до около 500 мг/м<sup>2</sup>; предпочтительно от около 50 до около 200 мг/м<sup>2</sup>; предпочтительно

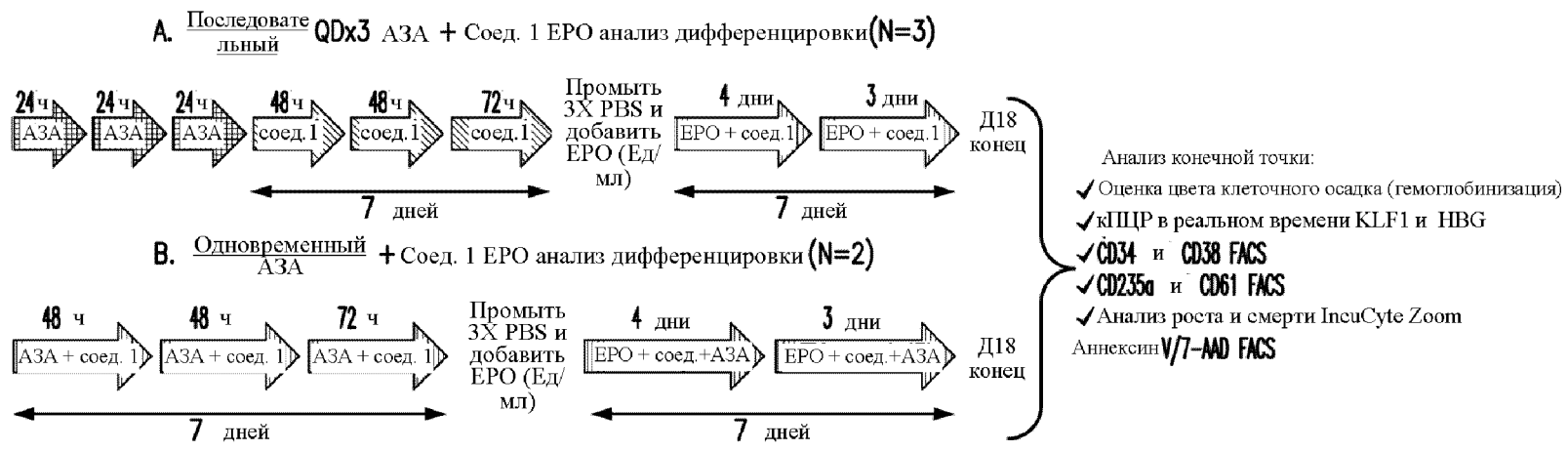
около 50 мг/м<sup>2</sup>; предпочтительно около 60 мг/м<sup>2</sup>; или предпочтительно около 75 мг/м<sup>2</sup>.

30. Ингибитор мутантной IDH2 для применения по пп. 22-29, отличающийся тем, что СОЕДИНЕНИЕ 1 и азациитидин вводят одновременно; или отличающийся тем, что СОЕДИНЕНИЕ 1 и азациитидин вводят последовательно.

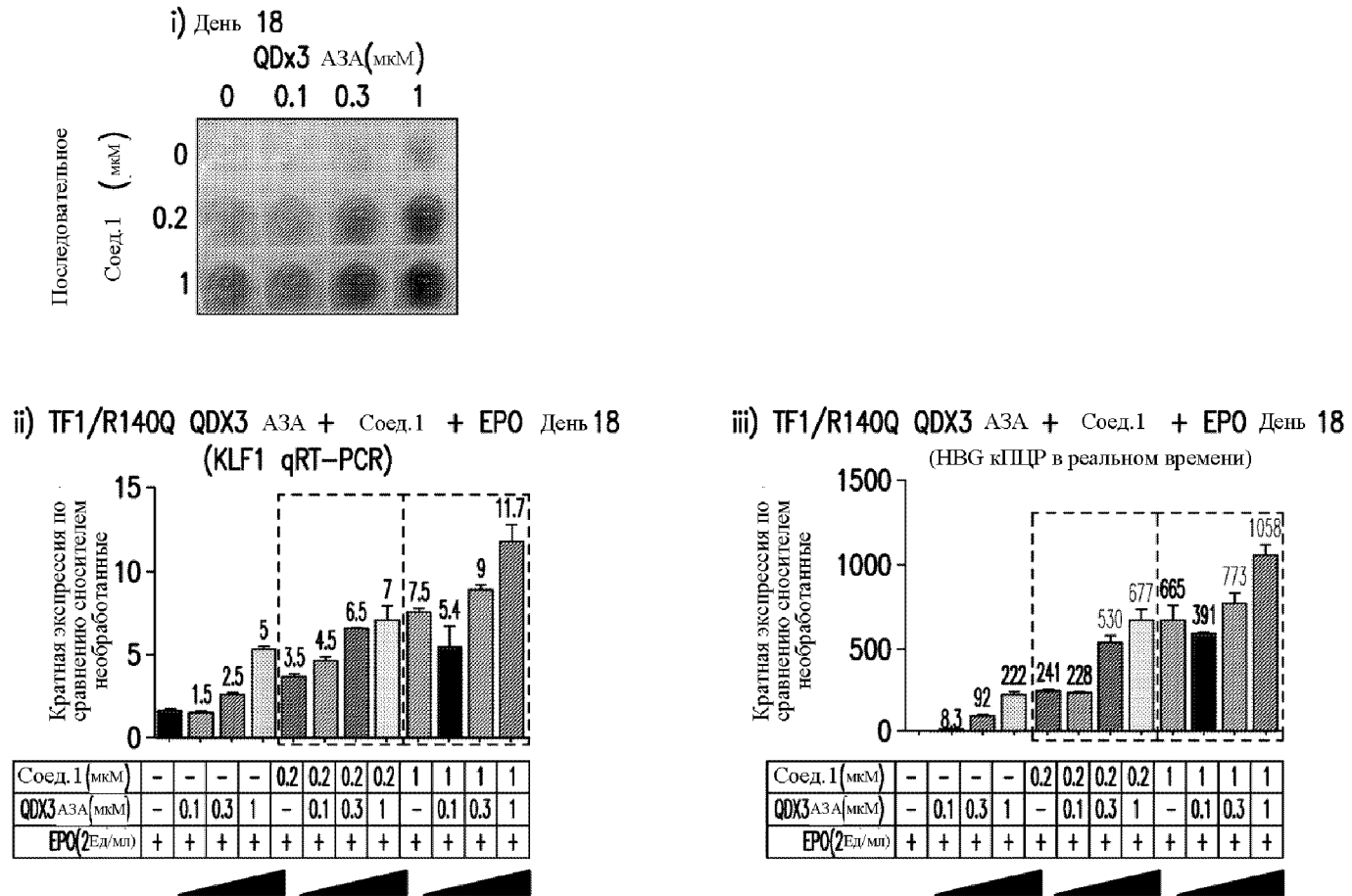
31. Фармацевтическая композиция, содержащая 2-метил-1-[(4-[6-(трифторметил) пиридин-2-ил]-6-{[2-(трифторметил) пиридин-4-ил]амино}-1,3,5-триазин-2-ил)амино]пропан-2-ол или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, стереоизомер, изотополог, пролекарство, метаболит или полиморф, и азациитидин.

32. Ингибитор мутантной IDH2 для применения по п.31, отличающийся тем, что злокачественная опухоль представляет собой острый миелогенный лейкоз (AML), и причем способ включает введение пациенту фармацевтической композиции по п.35.

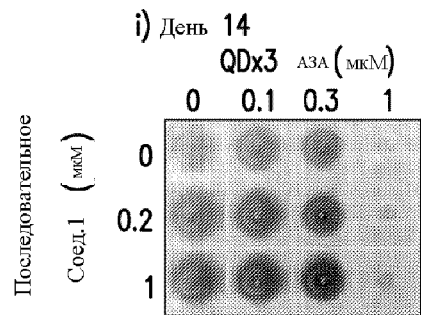
По доверенности



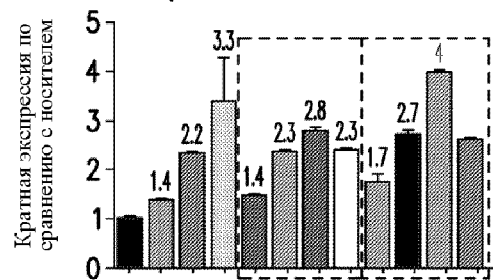
Фиг. 1



Фиг. 2А

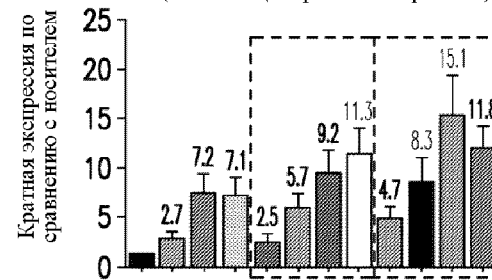


ii) TF1/R140Q АЗА + Соед.1 + EPO День 14  
(KLF1 кПЦР в реальном времени)



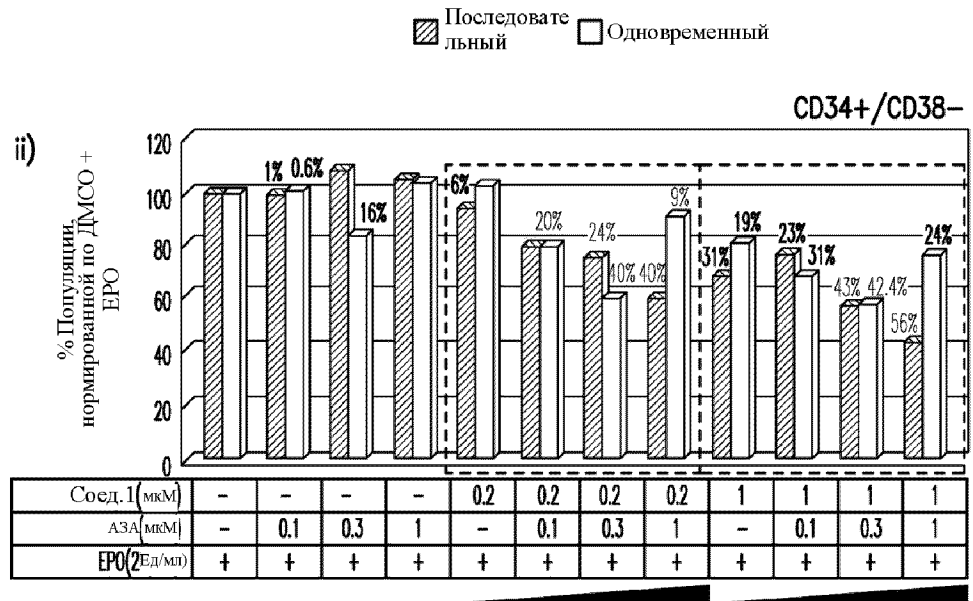
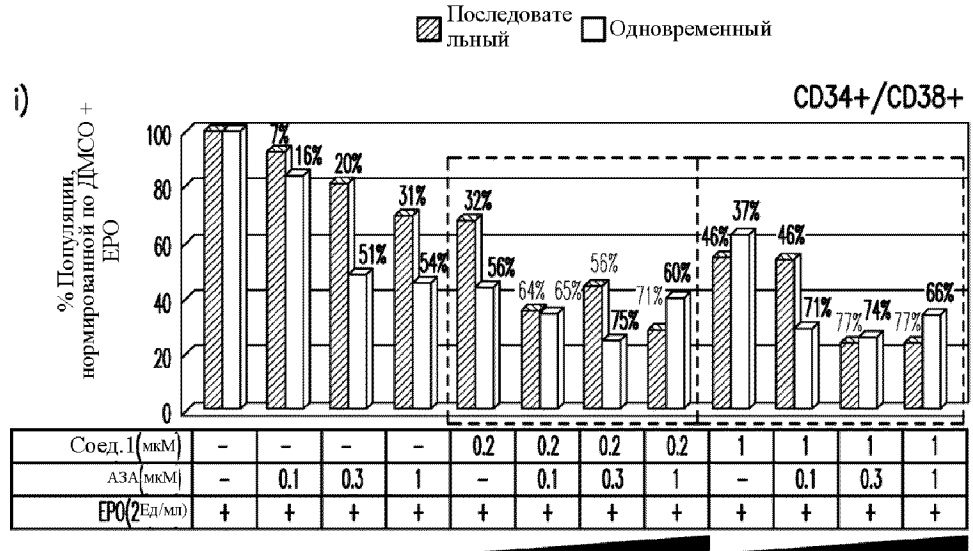
Соед.1 (мкМ)	-	-	-	-	0.2	0.2	0.2	0.2	1	1	1	1
АЗА (мкМ)	-	0.1	0.3	1	-	0.1	0.3	1	-	0.1	0.3	1
EPO (2 Ед/мл)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

iii) TF1/R140Q АЗА + Соед.1 + EPO День 14  
(HbG кПЦР в реальном времени)



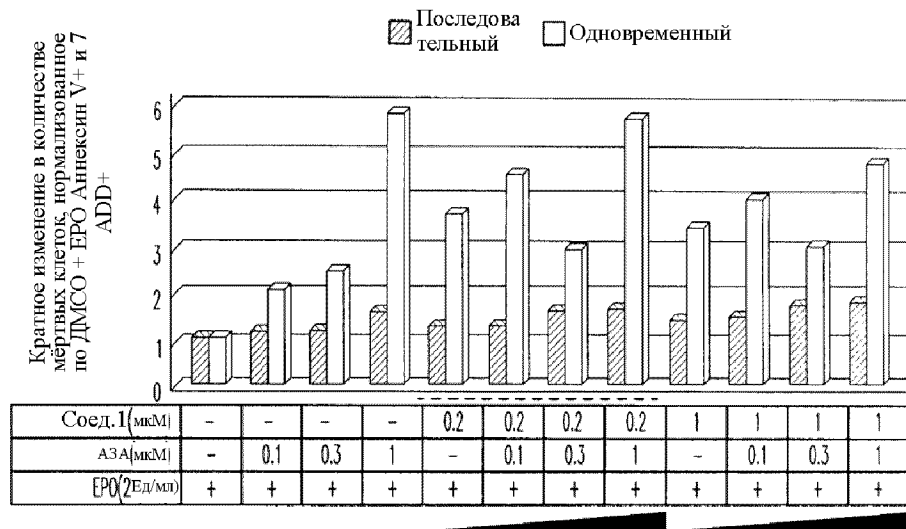
Соед.1 (мкМ)	-	-	-	-	0.2	0.2	0.2	0.2	1	1	1	1
АЗА (мкМ)	-	0.1	0.3	1	-	0.1	0.3	1	-	0.1	0.3	1
EPO (2 Ед/мл)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Фиг. 2В

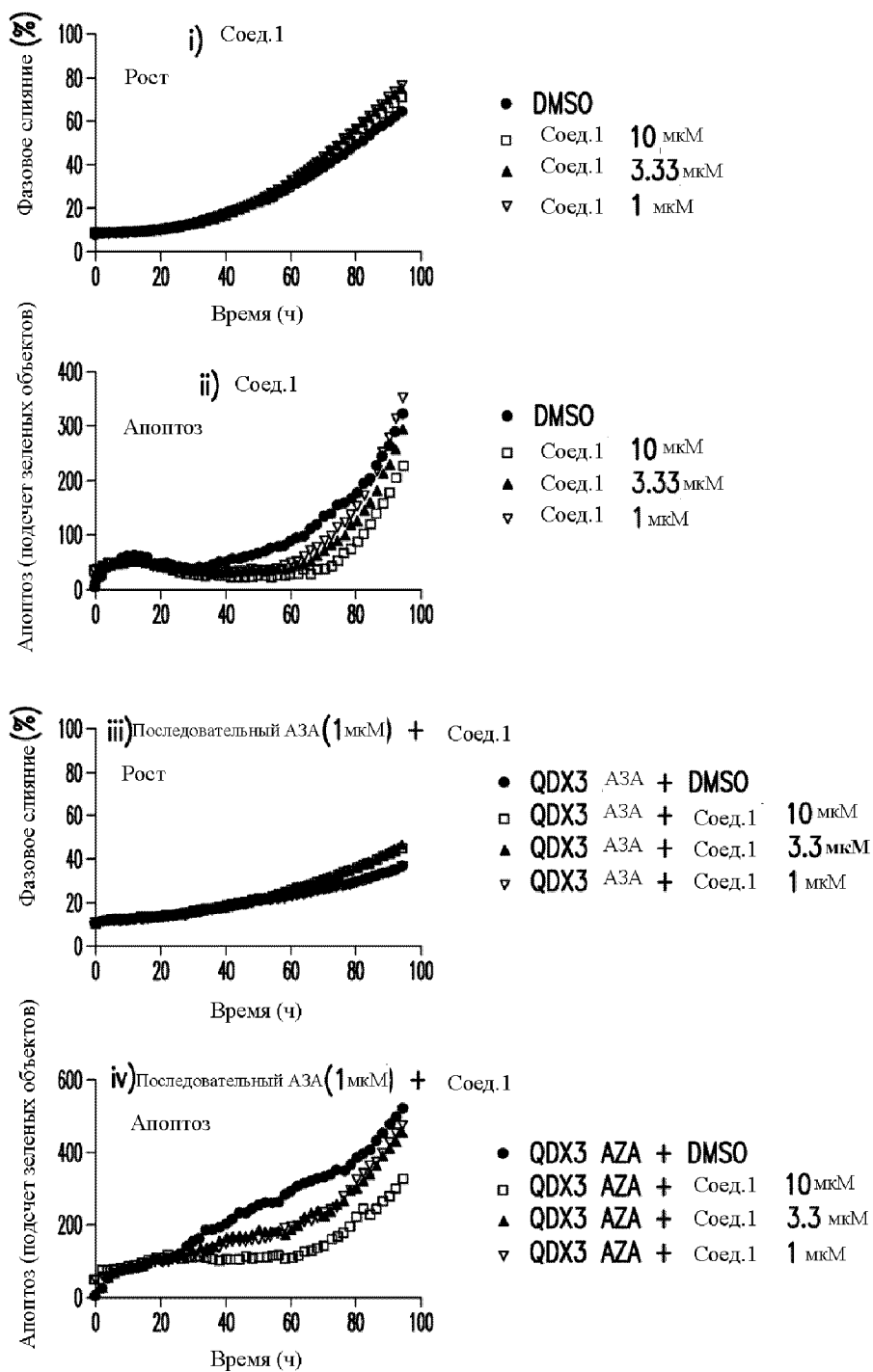


Фиг. 3

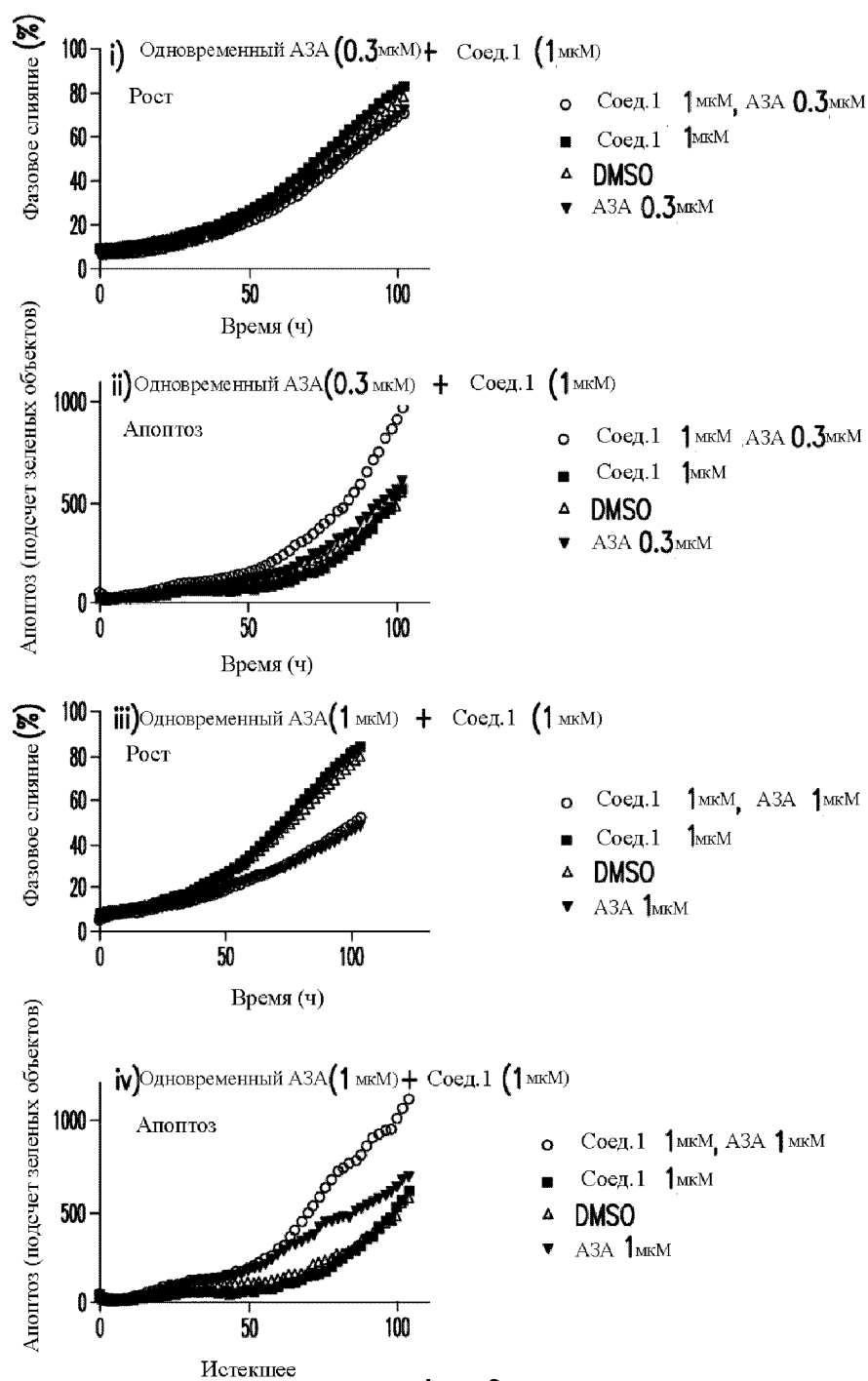




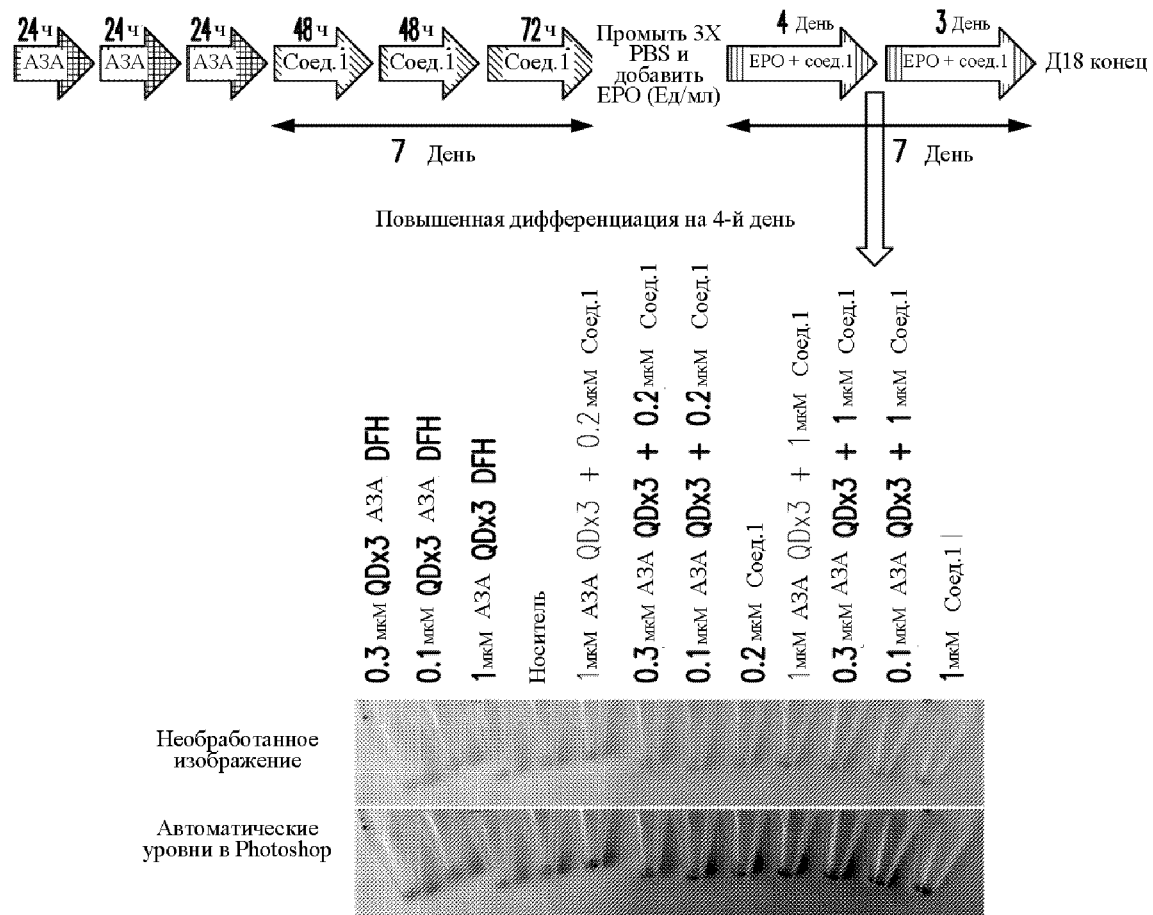
Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6

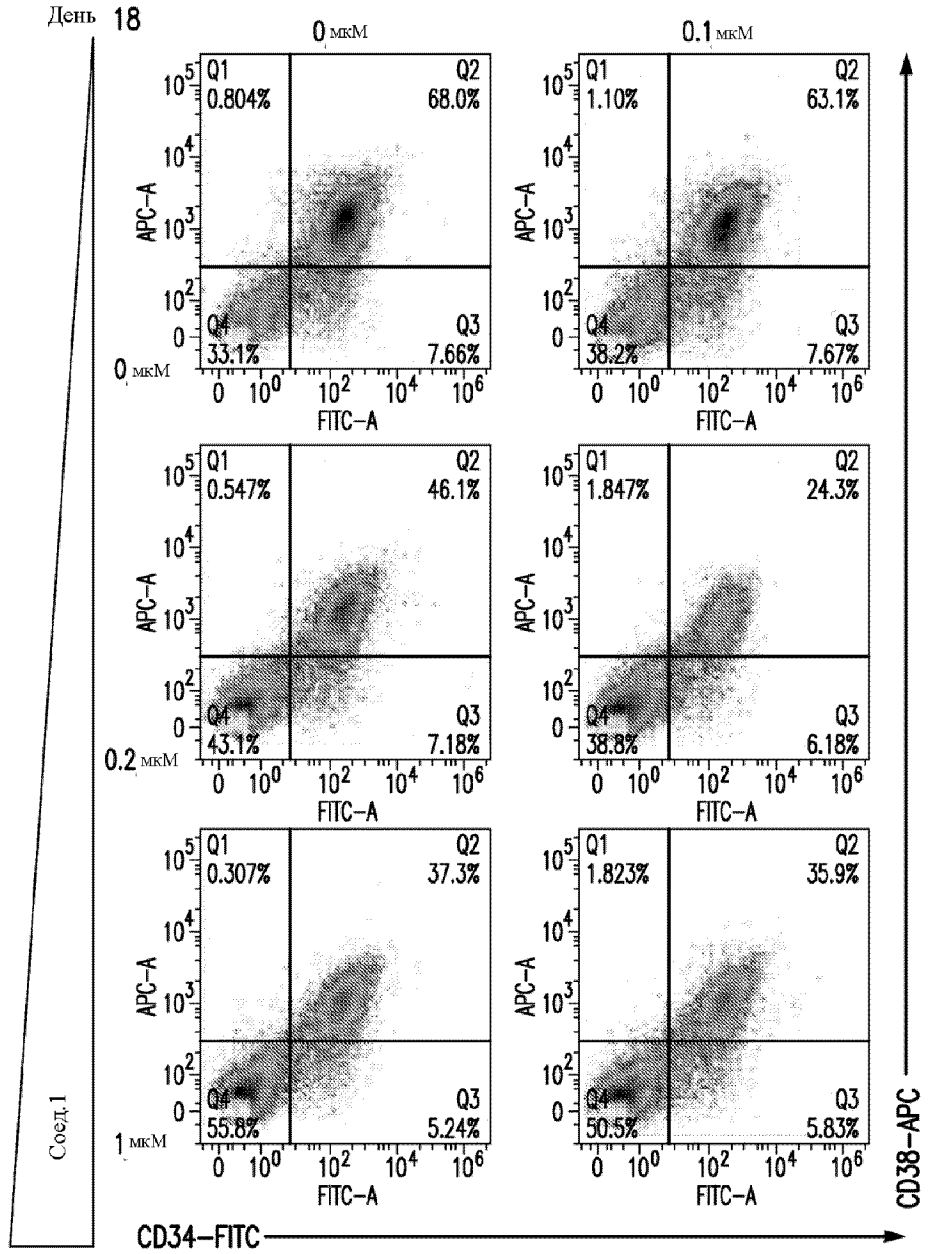


Фиг. 7

9/22

CD34<sup>+</sup>/CD38<sup>-</sup> = Гематопоэтическая стволовая клетка  
CD34<sup>+</sup>/CD38<sup>+</sup> = Гематопоэтическая клетка-предшественник

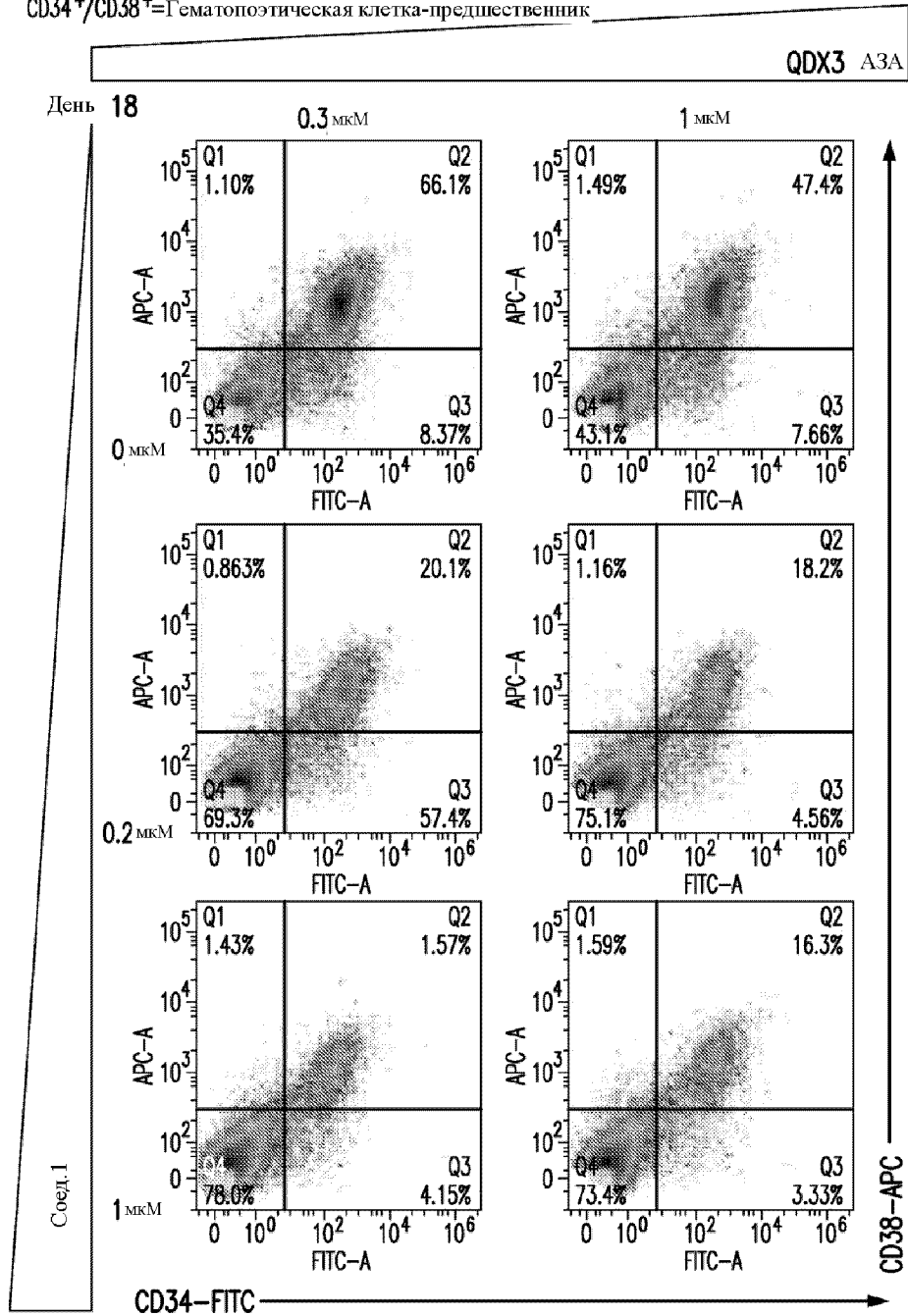
QDX3 АЗА



Фиг. 8А

10/22

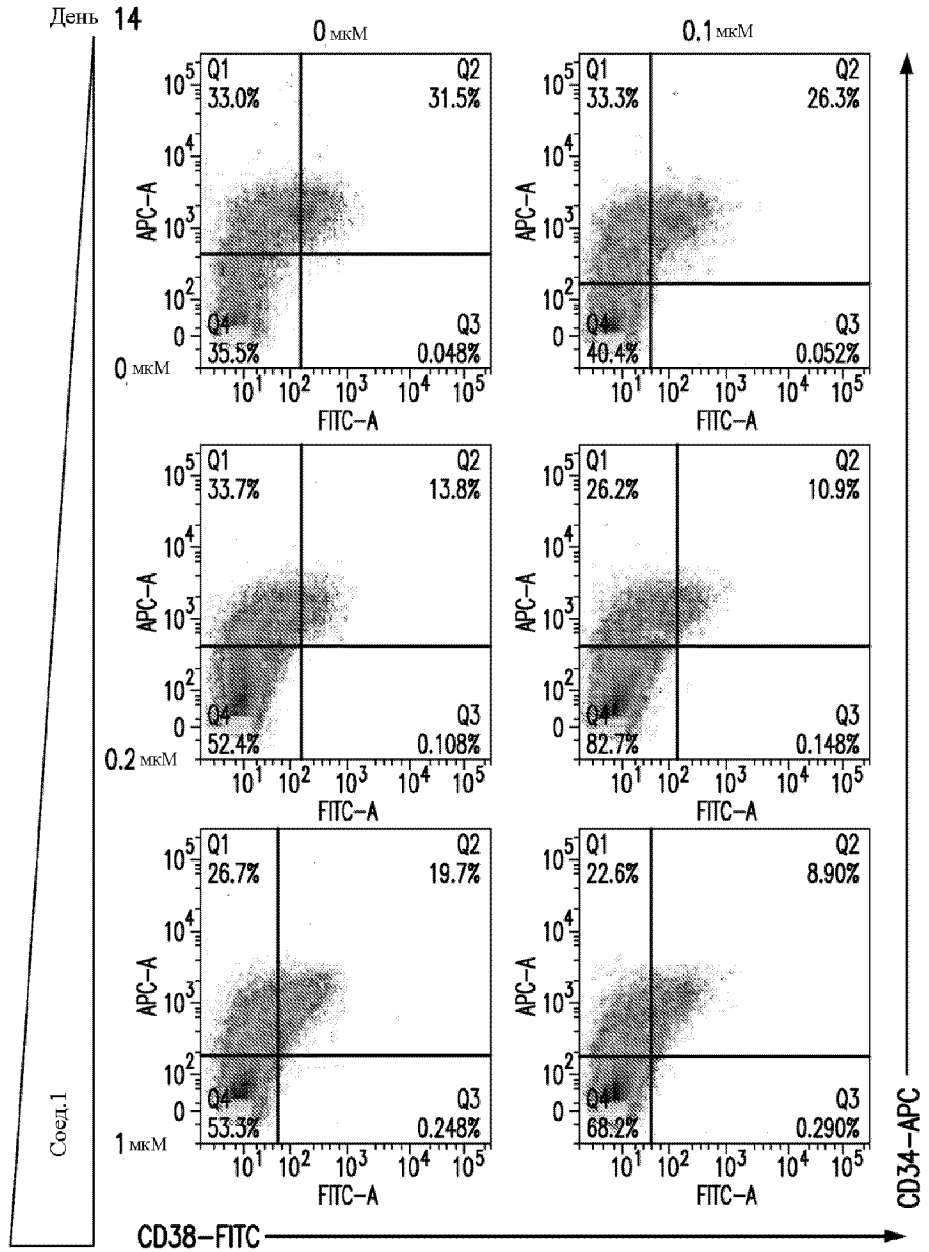
CD34<sup>+</sup>/CD38<sup>-</sup> = Гематopoэтическая стволовая клетка  
CD34<sup>+</sup>/CD38<sup>+</sup> = Гематopoэтическая клетка-предшественник



Фиг. 8А (продолжение)

CD34<sup>+</sup>/CD38<sup>-</sup> = Гематопозитическая стволовая клетка  
 CD34<sup>+</sup>/CD38<sup>+</sup> = Гематопозитическая клетка-предшественник

A3A

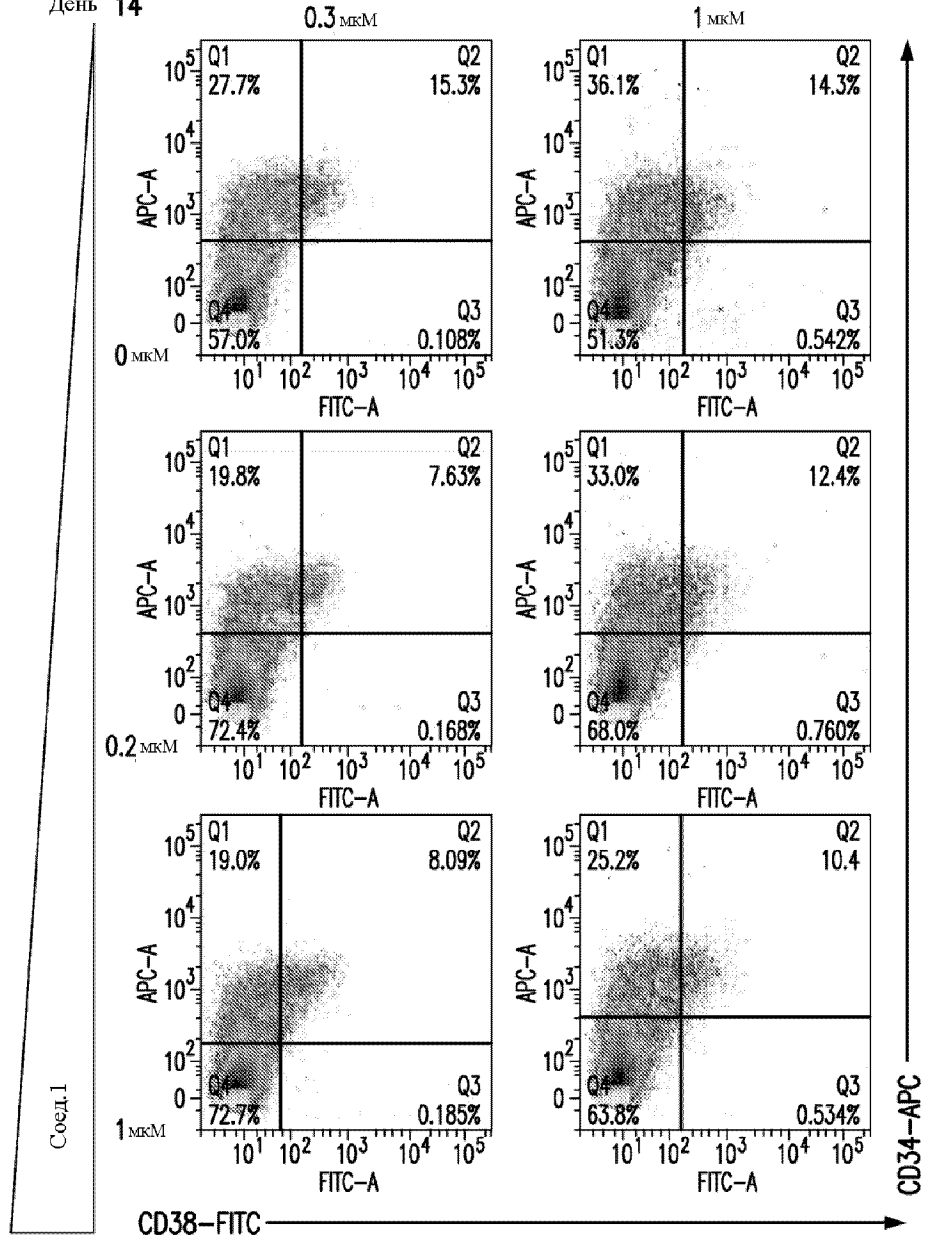


Фиг. 8В

CD34<sup>+</sup>/CD38<sup>-</sup> = Гематопоэтическая стволовая клетка  
 CD34<sup>+</sup>/CD38<sup>+</sup> = Гематопоэтическая клетка-предшественник

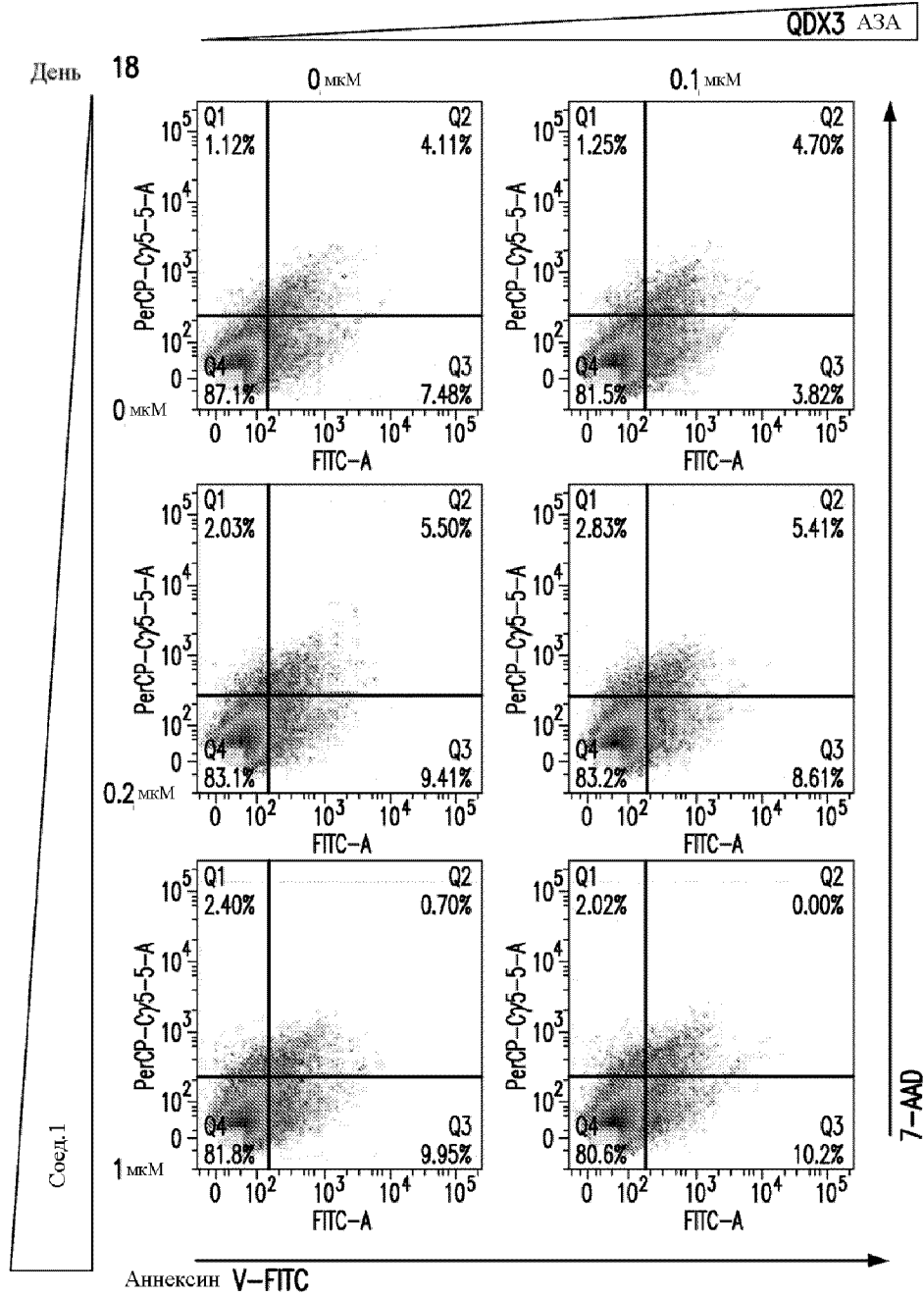
А3А

День 14

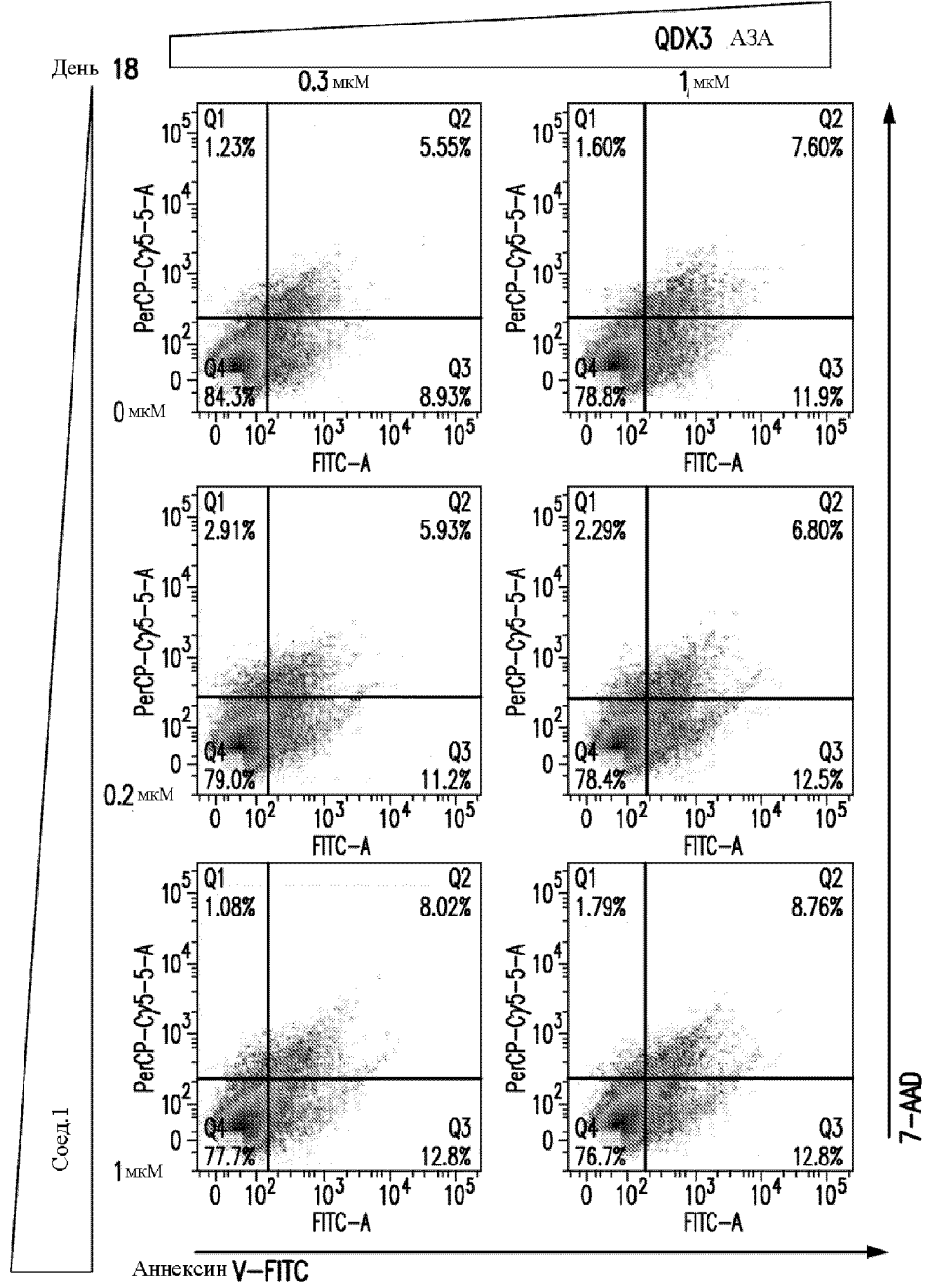


Фиг. 8В (продолжение)



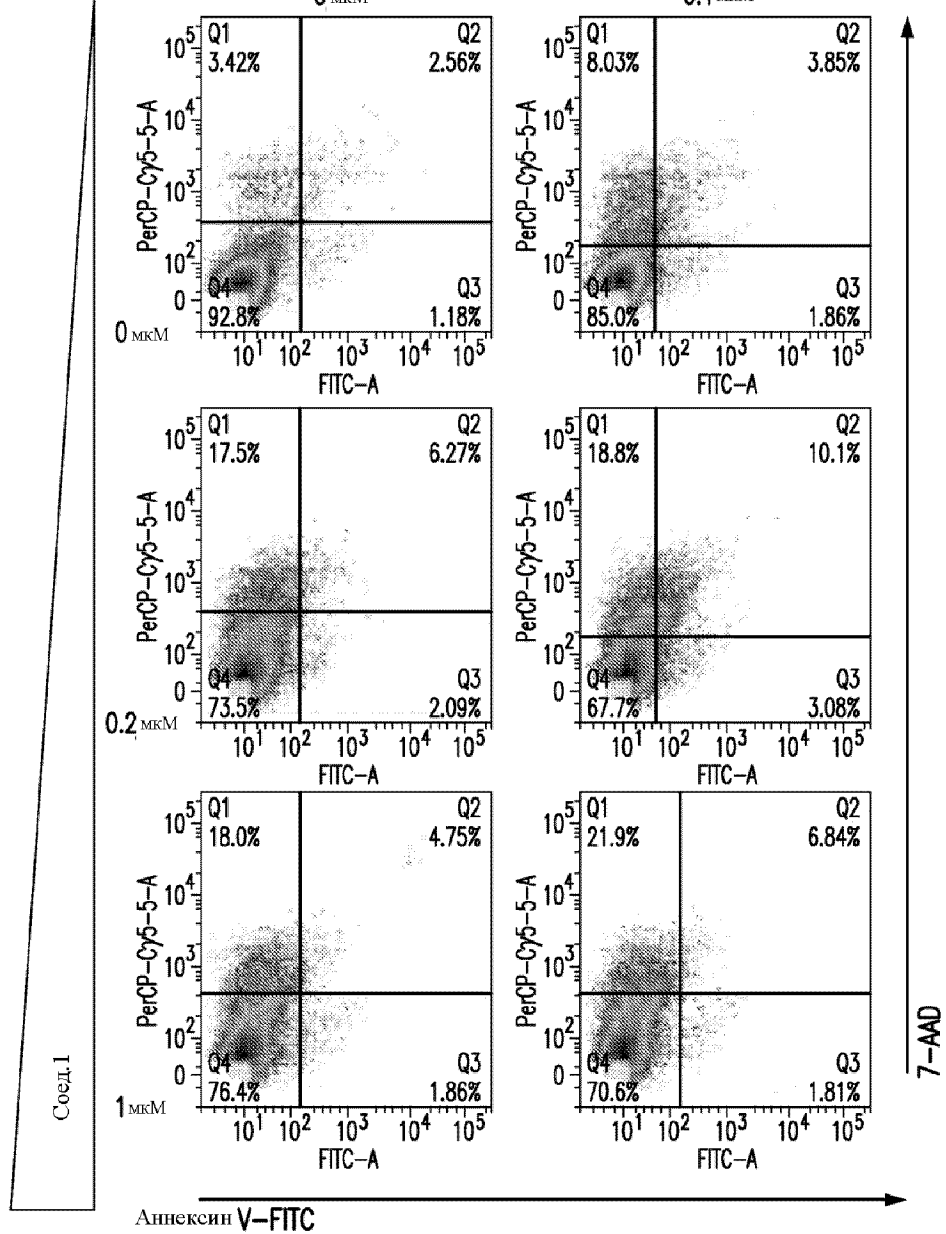


Фиг. 9А

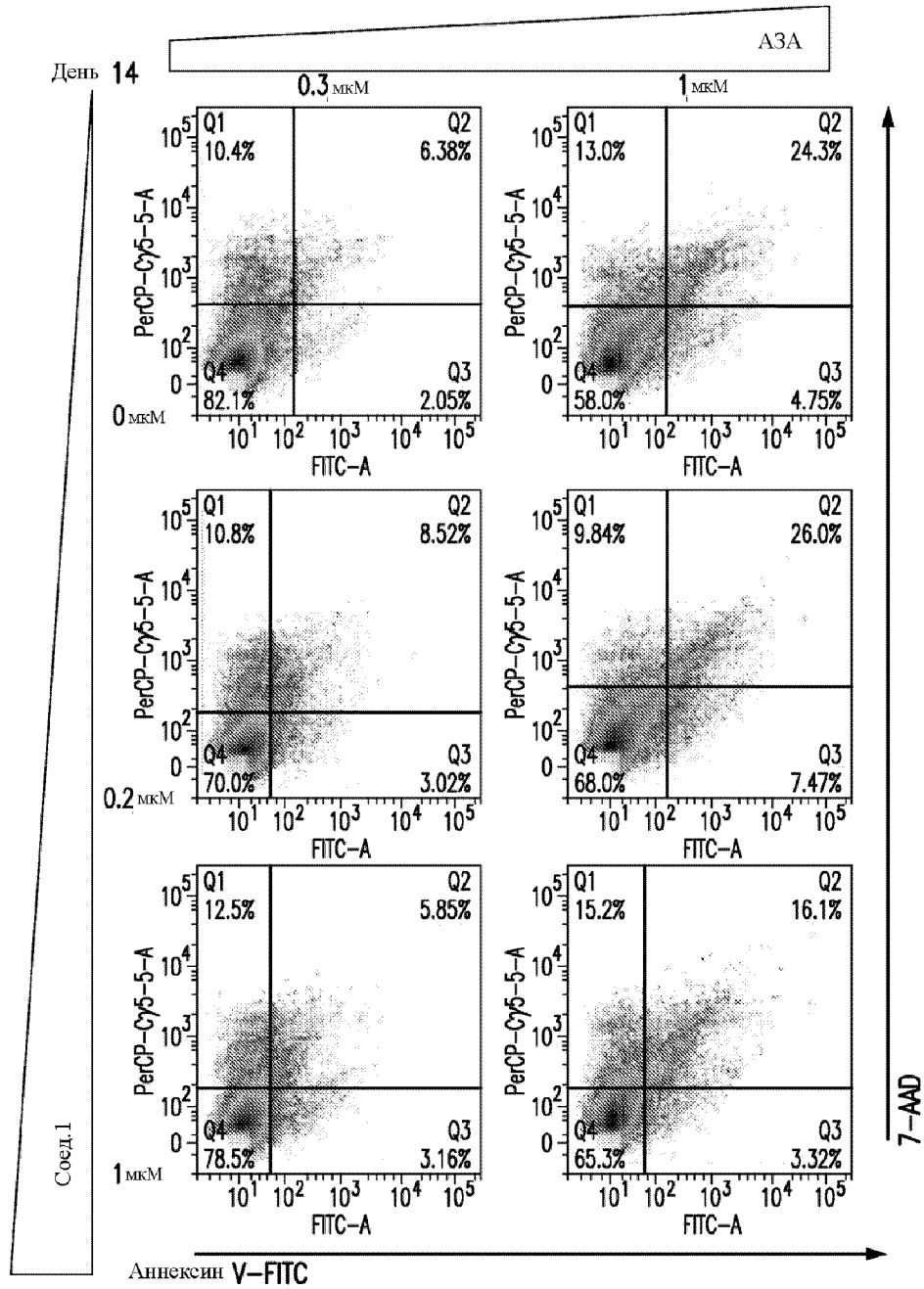


Фиг. 8В (продолжение)

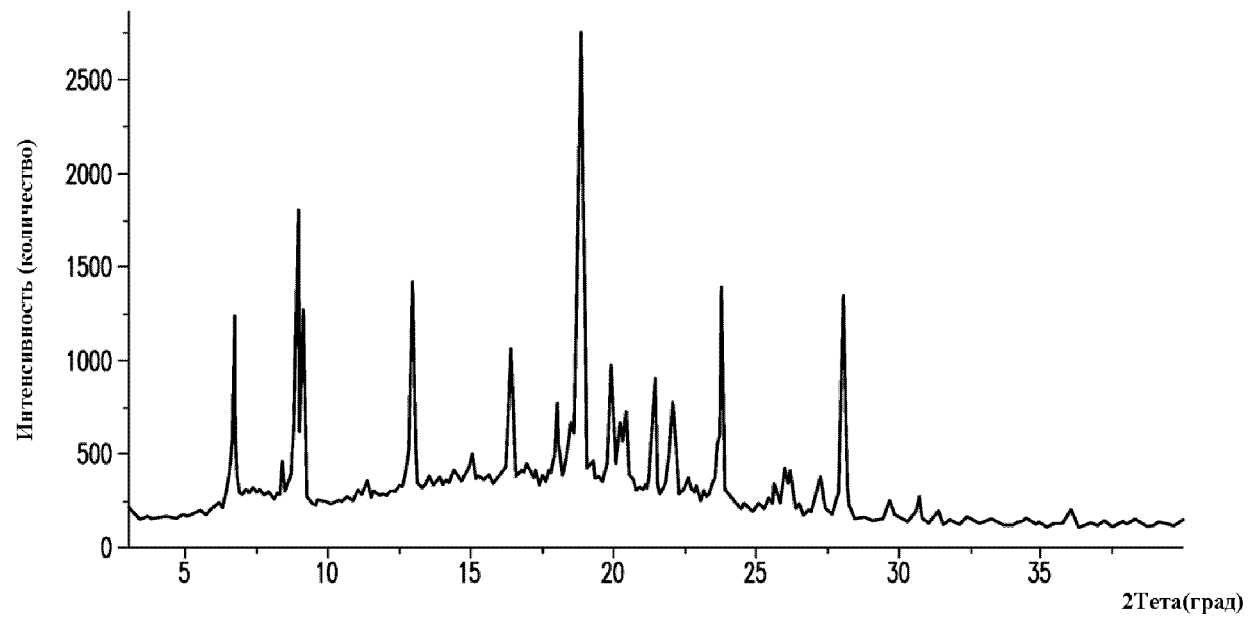
День 14



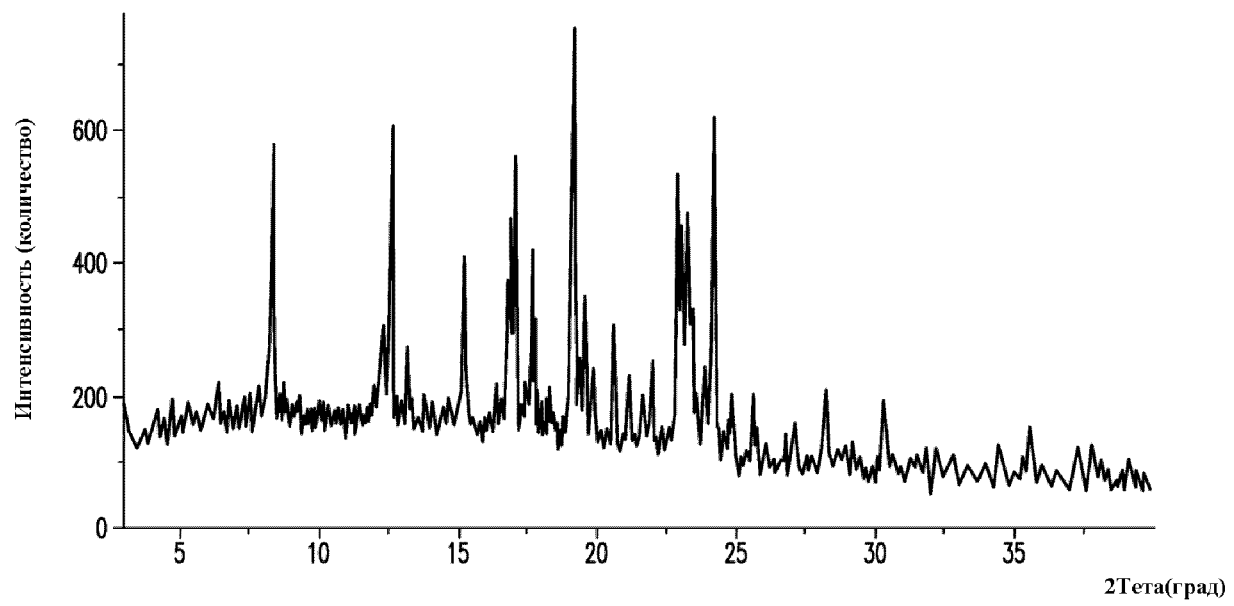
Фиг. 9В



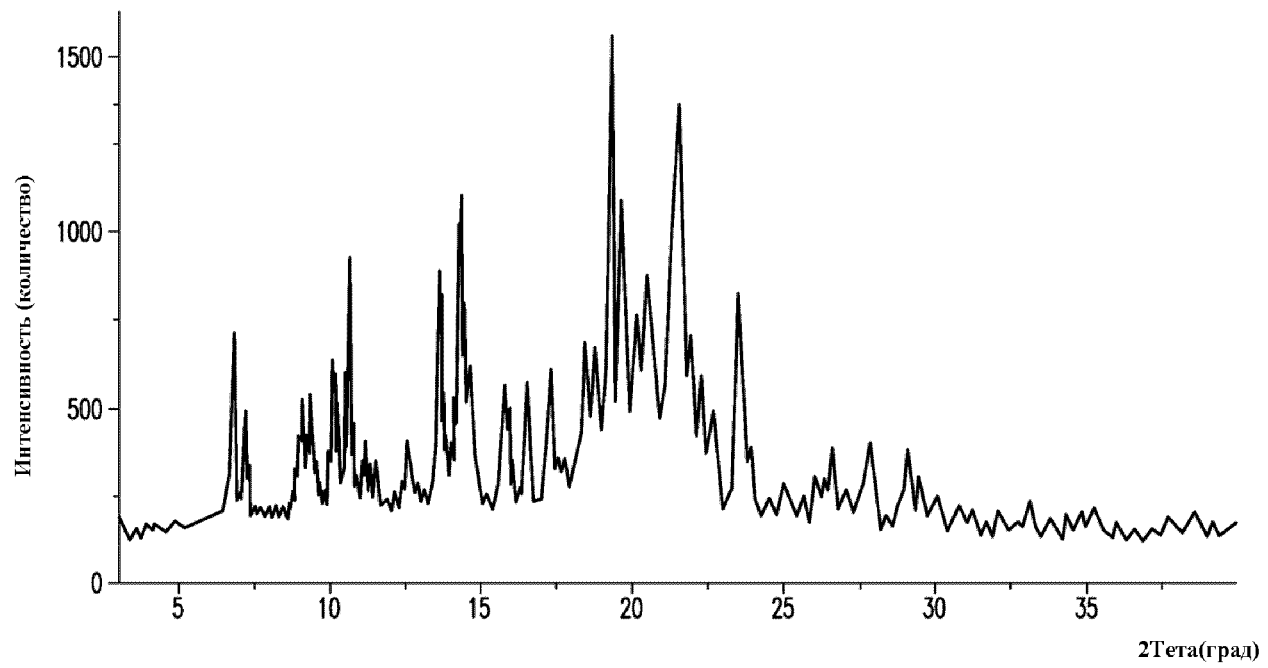
Фиг. 9В (продолжение)



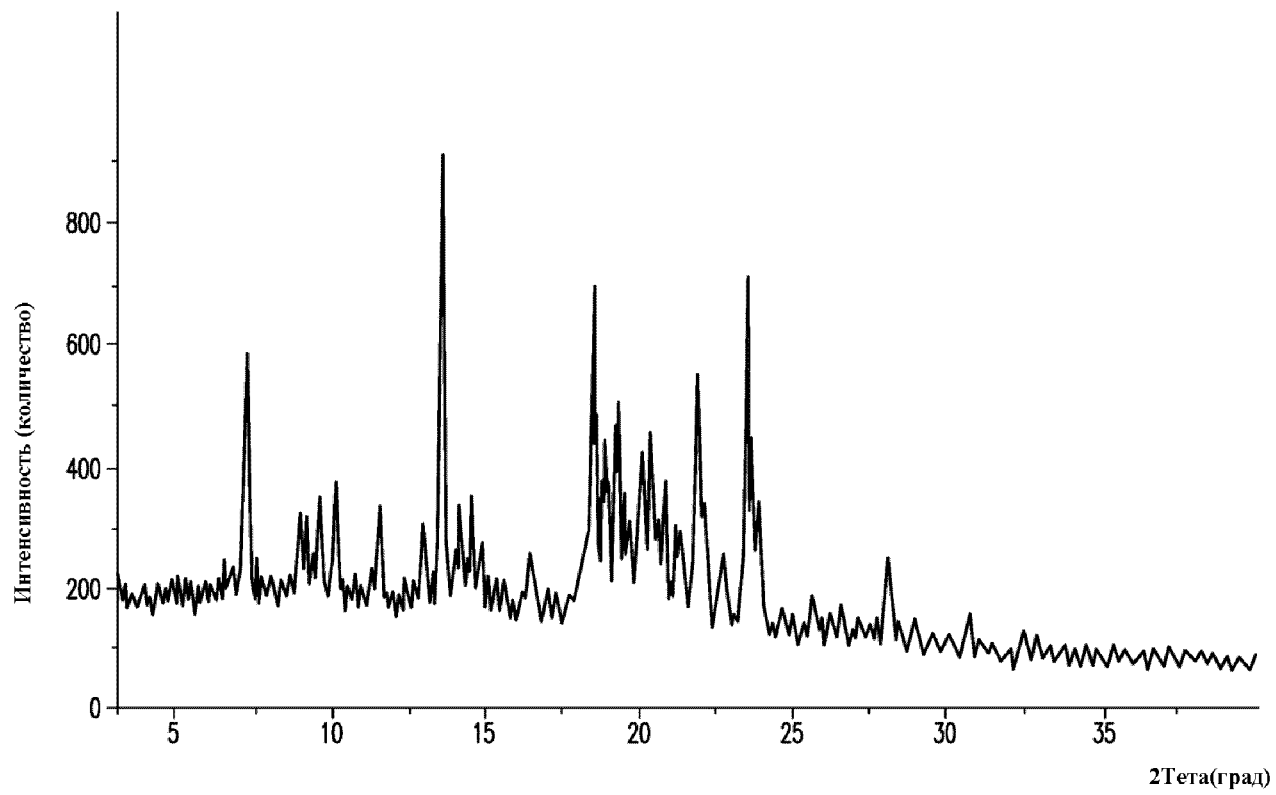
Фиг. 10



Фиг. 11

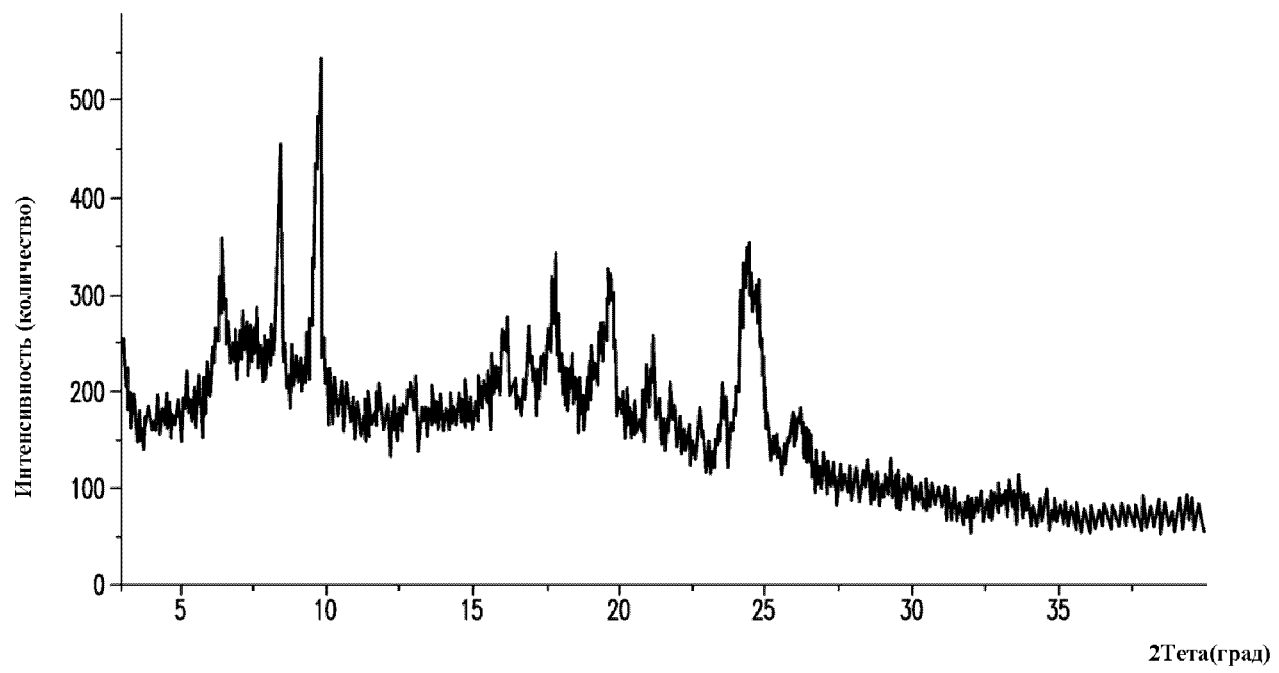


Фиг. 12

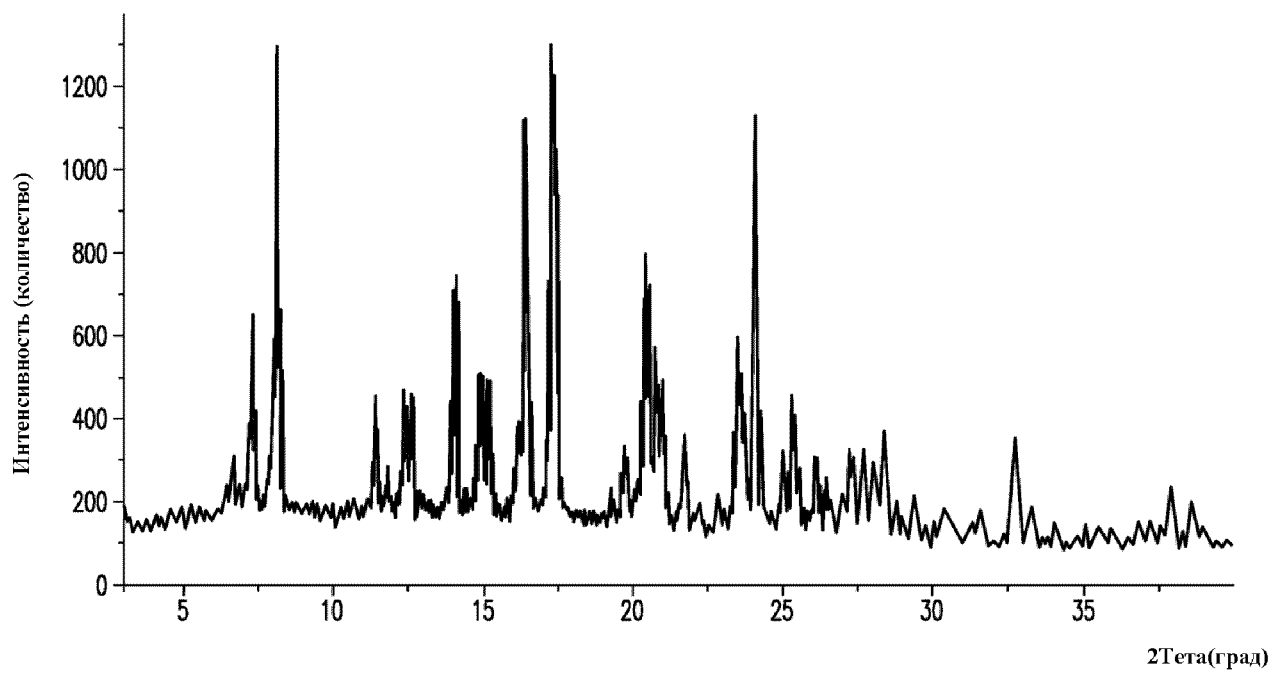


Фиг. 13





Фиг. 14



Фиг. 15