

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **045102**

(13) **B1**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

**(45)** Дата публикации и выдачи патента  
**2023.10.30**

**(21)** Номер заявки  
**201992805**

**(22)** Дата подачи заявки  
**2017.05.30**

**(51)** Int. Cl. **A61K 31/4375** (2006.01)  
**A61K 45/06** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

---

**(54) ПРИМЕНЕНИЕ 1-[4-БРОМ-5-[1-ЭТИЛ-7-(МЕТИЛАМИНО)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРО-1,6-НАФТИРИДИН-3-ИЛ]-2-ФТОРФЕНИЛ]-3-ФЕНИЛМОЧЕВИНЫ И АНАЛОГОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИДОВ РАКА, СВЯЗАННЫХ С ГЕНЕТИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ В РЕЦЕПТОРЕ АЛЬФА ТРОМБОЦИТАРНОГО ФАКТОРА РОСТА**

---

**(43)** **2020.05.15**

**(86)** **PCT/US2017/035005**

**(87)** **WO 2018/222173 2018.12.06**

**(71)(73)** Заявитель и патентовладелец:  
**ДЕСИФЕРА ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,  
ЭлЭлСи (US)**

**(72)** Изобретатель:  
**Флинн Дэниел Л., Кауфман Майкл Д.,  
Роузен Оливер, Смит Брайан Д. (US)**

**(74)** Представитель:  
**Медведев В.Н. (RU)**

**(56)** WO-A1-2008051757  
US-B1-8461179  
WO-A1-2013184119

Anonymous: "A Safety, Tolerability and PK Study of DCC-2618 in Patients With Advanced Malignancies", ClinicalTrials.gov, 12 January 2018 (2018-01-12), pages 1-11, XP002777426, Retrieved from the Internet: URL:https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02571036 [retrieved on 2018-01-18], Page 2; Paragraph "Study Description" DATABASE REGISTRY [Online], CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 27 May 2010 (2010-05-27), XP002777425, retrieved from STN accession no. 1225278-16-9 in Database accession no. 1225278-16-9 in, the whole document

---

**(57)** Изобретение относится к применению 1-[4-бром-5-[1-этил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил]-2-фторфенил]-3-фенилмочевины или 1-(5-(7-амино-1-этил-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)-4-бром-2-фторфенил)-3-фенилмочевины при лечении видов рака. В частности, настоящее изобретение направлено на способы ингибирования киназ PDGFR и лечение видов рака и нарушений, связанных с ингибированием киназ PDGFR, включая аденокарциному легкого, плоскоклеточный рак легкого, глиобластому, глиому, свойственную детскому возрасту, астроцитомы, саркомы, стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта, злокачественную саркому оболочек периферических нервов, интимальные саркомы, гиперэозинофильный синдром, идиопатический гиперэозинофильный синдром, хронический эозинофильный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, связанный с эозинофилией, или лимфобластную Т-клеточную лимфому.

---

**B1**

**045102**

**045102 B1**

### Описание текстового файла, поданного в электронном виде

Содержимое текстового файла, поданного в электронном виде, настоящим включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Экземпляр перечня последовательностей в машиночитаемом формате (имя файла: DECP\_073\_00US\_SeqList\_ST25.txt, дата создания: 30 мая 2017 г., размер файла 24 килобайта).

### Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к применению 1-[4-бром-5-[1-этил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил]-2-фторфенил]-3-фенилмочевины или 1-(5-(7-амино-1-этил-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)-4-бром-2-фторфенил)-3-фенилмочевины в лечении видов рака. В частности, настоящее изобретение направлено на способы ингибирования киназ PDGFR и способы лечения видов рака и нарушений, связанных с ингибированием киназ PDGFR, включая аденокарциному легкого, плоскоклеточный рак легкого, глиобластому, глиому, свойственную детскому возрасту, астроцитому, саркомы, стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST), злокачественную саркому оболочек периферических нервов, интимальные саркомы, гиперэозинофильный синдром, острый миелоидный лейкоз, связанный с эозинофилией, идиопатический гиперэозинофильный синдром, хронический эозинофильный лейкоз или лимфобластную Т-клеточную лимфому.

### Предпосылки создания изобретения

Было показано, что онкогенные геномные изменения киназы PDGFR $\alpha$  или сверхэкспрессия киназы PDGFR $\alpha$  являются причиной возникновения видов рака у человека.

Было показано, что миссенс-мутации киназы PDGFR $\alpha$  являются причиной возникновения опухолей подгруппы GIST. Мутации PDGFR $\alpha$  являются онкогенными факторами в примерно 8-10% случаев GIST (Corless, Modern Pathology 2014; 27:S1-16). Преобладающей мутацией PDGFR $\alpha$  является D842V в экзоне 18, хотя также сообщалось о других мутациях в экзоне 18, включая D846Y, N848K и Y849K, и мутациях в виде вставок-делеций (INDEL) в экзоне 18, включая RD841-842KI, DI842-843-IM и HDSN845-848P. Кроме того, также сообщалось о редких мутациях в экзонах 12 и 14 PDGFR $\alpha$  (Corless et al, J Clinical Oncology 2005;23:5357-64).

Делеционные мутации в экзоне 18 PDGFR $\alpha$   $\Delta$ D842-H845 и  $\Delta$ I843-D846 были описаны в случае GIST (Lasota et al, Laboratory Investigation 2004;84:874-83).

Амплификация или мутации PDGFR $\alpha$  были описаны в тканях злокачественных опухолей оболочек периферических нервов человека (MPNST) (Holtkamp et al, Carcinogenesis 2006;27:664-71).

Амплификация PDGFR $\alpha$  была описана при множественных поражениях кожи в случае недифференцированной плеоморфной саркомы (Osio et al, J. Cutan Pathol 2017;44:477-79) и при интимальной саркоме (Zhao et al, Genes Chromosomes and Cancer, 2002; 34: 48-57; Dewaele et al, Cancer Res 2010; 70: 7304-14).

Амплификация PDGFR $\alpha$  была сопряжена с подгруппой пациентов, страдающих раком легкого. 4q12, содержащий генный локус PDGFR $\alpha$ , амплифицировали в 3-7% случаев аденокарциномы легкого и в 8-10% случаев плоскоклеточной карциномы легкого (Ramos et al, Cancer Biol Ther. 2009; 8: 2042-50; Heist et al., J Thorac Oncol. 2012; 7: 924-33).

Мутации в белке IDH дают новый онкометаболит 2-гидроксиглутарат, который взаимодействует с железосодержащими гидроксилазами, включая семейство TET 5'-метилцитозингидроксилаз. Ферменты TET катализируют ключевую стадию удаления метилирования ДНК. Flavahan et al. продемонстрировали, что глиомы человека с участием мутантного IDH характеризуются повышенным уровнем метилирования в сайтах ДНК, связывающих когезин и связывающий CCCTC фактор (CTCF), нарушая связывание данного чувствительного к метилированию инсуляторного белка (Flavahan et al., Nature 2016;529:110). Сниженная степень связывания CTCF связана с потерей изоляции между топологическими доменами и активацией абберрантного гена. В частности, потеря CTCF на границе домена позволяет конститутивному энхансеру абберрантно взаимодействовать с геном рецептора тирозинкиназы PDGFRA, который является главным онкогеном глиомы. Таким образом, виды рака с участием мутированной IDH могут быть склонны к опосредованию онкогенных явлений посредством активации и сверхэкспрессии PDGFR $\alpha$  дикого типа.

Амплификация PDGFR $\alpha$  распространена при детских и взрослых астроцитомах тяжелой степени и дает возможность выявления группы с плохими прогностическими признаками при глиобластоме с участием мутантного IDH1. Амплификация PDGFR $\alpha$  часто наблюдалась при опухолях у детей (29,3%) и взрослых (20,9%). Сообщали, что амплификация PDGFR $\alpha$  повышается с повышением степени и, в частности, связана с менее благоприятным прогнозом при de novo GBM с участием мутантного IDH1 (Phillips et al., Brain Pathology, 2013;23:565-73).

Было показано, что в локусе PDGFR $\alpha$  в обусловленных амплифицированным PDGFR $\alpha$  глиомах выявлено присутствие внутригенной делеционной перестройки экзона 8,9 PDGFR $\alpha$ . Данная внутригенная делеция распространена и присутствует в 40% случаев мультиформной глиобластомы (GBM), представленных с амплификацией PDGFR $\alpha$ . Опухоли с данной перестройкой демонстрируют гистологические

признаки олигодендроглиомы, а внутригенная делеция экзона 8,9 PDGFR $\alpha$  показывает постоянно повышенную активность тирозинкиназы (Ozawa et al., Genes and Development 2010; 24: 2205-18).

Слитый белок FIP1L1-PDGFR $\alpha$  является онкогенным в подгруппе пациентов, страдающих гиперэозинофильным синдромом (Elling et al., Blood 2011; 117:2935). Слияние FIP1L1-PDGFR $\alpha$  также было идентифицировано при остром миелоидном лейкозе, связанном с эозинофилией, и лимфобластной Т-клеточной лимфоме (Metzgeroth et al., Leukemia 2007; 21: 1183-88).

Таким образом, мутации, делеции, перестройки и амплификация гена PDGFR $\alpha$  связаны с рядом солидных и гематологических видов рака. Учитывая сложную функцию гена PDGFR $\alpha$  и потенциальную применимость ингибиторов PDGFR $\alpha$  в лечении различных солидных и гематологических видов рака, существует необходимость в ингибиторах с хорошими терапевтическими свойствами.

#### **Краткое описание изобретения**

Один аспект настоящего изобретения относится к способу лечения или предупреждения роста опухоли или прогрессирования опухоли, опосредованных киназой PDGFR, предусматривающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества 1-[4-бром-5-[1-этил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил]-2-фторфенил]-3-фенилмочевины или ее фармацевтически приемлемой соли.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу ингибирования киназы PDGFR, предусматривающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества 1-[4-бром-5-[1-этил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил]-2-фторфенил]-3-фенилмочевины или ее фармацевтически приемлемой соли.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу ингибирования киназы PDGFR или лечения роста опухоли или прогрессирования опухоли, опосредованных киназой PDGFR. Способ предусматривает введение пациенту, нуждающемуся в этом, 1-[4-бром-5-[1-этил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил]-2-фторфенил]-3-фенилмочевины или ее фармацевтически приемлемой соли в качестве отдельного средства или в комбинации с другими противораковыми терапевтическими средствами, противораковыми биологическими средствами, ингибиторами иммунных контрольных точек или химиотерапевтическими средствами.

Еще один аспект настоящего изобретения представляет способ лечения глиобластомы, предусматривающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества 1-[4-бром-5-[1-этил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил]-2-фторфенил]-3-фенилмочевины или ее фармацевтически приемлемой соли.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения PDGFR $\alpha$ -опосредованных стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта, предусматривающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества 1-[4-бром-5-[1-этил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил]-2-фторфенил]-3-фенилмочевины или ее фармацевтически приемлемой соли.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения или предупреждения роста опухоли или прогрессирования опухоли, опосредованных киназой PDGFR, предусматривающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества 1-(5-(7-амино-1-этил-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)-4-бром-2-фторфенил)-3-фенилмочевины или ее фармацевтически приемлемой соли.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу ингибирования киназы PDGFR, предусматривающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества 1-(5-(7-амино-1-этил-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)-4-бром-2-фторфенил)-3-фенилмочевины или ее фармацевтически приемлемой соли.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу ингибирования киназы PDGFR или лечения роста опухоли или прогрессирования опухоли, опосредованных киназой PDGFR. Способ предусматривает введение пациенту, нуждающемуся в этом, 1-(5-(7-амино-1-этил-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)-4-бром-2-фторфенил)-3-фенилмочевины или ее фармацевтически приемлемой соли в качестве отдельного средства или в комбинации с другими противораковыми терапевтическими средствами, противораковыми биологическими средствами, ингибиторами иммунных контрольных точек или химиотерапевтическими средствами.

Еще один аспект настоящего изобретения представляет способ лечения глиобластомы, предусматривающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества 1-(5-(7-амино-1-этил-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)-4-бром-2-фторфенил)-3-фенилмочевины или ее фармацевтически приемлемой соли.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения PDGFR $\alpha$ -опосредованных стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта, предусматривающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества 1-(5-(7-амино-1-этил-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)-4-бром-2-фторфенил)-3-фенилмочевины или ее фармацевтически приемлемой соли.

Другой аспект настоящего изобретения относится к биосинтетическому получению in vivo 1-(5-(7-амино-1-этил-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)-4-бром-2-фторфенил)-3-фенилмочевины (соеди-

нение В) после перорального введения 1-[4-бром-5-[1-этил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил]-2-фторфенил]-3-фенилмочевины (соединение А).

Настоящее изобретение дополнительно представляет способы ингибирования киназ PDGFR и лечения видов рака и нарушений, связанных с ингибированием киназ PDGFR, включая аденокарциному легкого, плоскоклеточный рак легкого, глиобластому, глиому, свойственную детскому возрасту, астроцитомы, саркомы, стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта, злокачественную саркому оболочек периферических нервов, интимальные саркомы, гиперэозинофильный синдром, идиопатический гиперэозинофильный синдром, хронический эозинофильный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, связанный с эозинофилией, или лимфобластную Т-клеточную лимфому.

В настоящем изобретении также представлены способы ингибирования киназы PDGFR $\alpha$ , онкогенных миссенс-мутаций PDGFR $\alpha$ , онкогенных делеционных мутаций PDGFR $\alpha$ , онкогенных перестроек генов PDGFR $\alpha$ , приводящих к слитым с PDGFR $\alpha$  белкам, или онкогенной амплификации гена PDGFR $\alpha$ .

В настоящем изобретении также представлены способы применения 1-[4-бром-5-[1-этил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил]-2-фторфенил]-3-фенилмочевины или 1-(5-(7-амино-1-этил-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)-4-бром-2-фторфенил)-3-фенилмочевины.

#### Краткое описание графических материалов

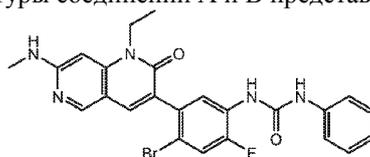
На фиг. 1А-1С показаны изображения, полученные с помощью MRI, головного мозга пациента с опухолью глиобластомой, на которых видна амплификация PDGFR $\alpha$ . На фиг. 1А показано изображение, полученное с помощью MRI, головного мозга пациента в начальный момент исследования. На фиг. 1В показаны доказательства уменьшения опухоли после цикла 9. На фиг. 1С показано изображение, полученное с помощью MRI, того же головного мозга после цикла 12.

#### Подробное описание изобретения

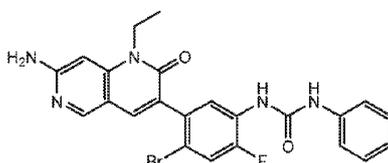
Было обнаружено, что 1-[4-бром-5-[1-этил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил]-2-фторфенил]-3-фенилмочевина (соединение А) и 1-(5-(7-амино-1-этил-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)-4-бром-2-фторфенил)-3-фенилмочевина (соединение В) неожиданно ингибируют киназы PDGFR дикого типа и их онкогенные белковые формы. В настоящем изобретении представлен способ лечения рака путем ингибирования роста опухоли или прогрессирования опухоли, опосредованных онкогенной киназой PDGFR $\alpha$ , предусматривающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества 1-[4-бром-5-[1-этил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил]-2-фторфенил]-3-фенилмочевины, 1-(5-(7-амино-1-этил-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)-4-бром-2-фторфенил)-3-фенилмочевины или ее фармацевтически приемлемой соли.

#### Определение

Соединения А и В, используемые в данном документе, относятся к 1-[4-бром-5-[1-этил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил]-2-фторфенил]-3-фенилмочевине и 1-(5-(7-амино-1-этил-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)-4-бром-2-фторфенил)-3-фенилмочевине. В настоящем изобретении также предполагаются фармацевтически приемлемые соли, таутомеры, гидраты и сольваты соединений А и В. Структуры соединений А и В представлены ниже:



1-[4-бром-5-[1-этил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил]-2-фторфенил]-3-фенилмочевина (соединение А)



1-(5-(7-амино-1-этил-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)-4-бром-2-фторфенил)-3-фенилмочевина (соединение В)

Способы получения соединения А и соединения В раскрыты в US 8461179 В1, содержание которого включено в данный документ посредством ссылки. Подробности настоящего изобретения изложены ниже в прилагаемом описании. Хотя способы и материалы, подобные или эквивалентные тем, которые описаны в данном документе, можно применять при практическом осуществлении или тестировании настоящего изобретения, в данном документе описаны иллюстративные способы и материалы. Другие признаки, объекты и преимущества настоящего изобретения будут очевидны из описания и формулы изобретения. В описании и прилагаемой формуле изобретения форма единственного числа также включают множественное число, если контекст явно не предусматривает иное. Если не указано иное, то все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют такое же значение, как обычно понимается специалистом в данной области, к которой принадлежит настоящее изобретение.

По всему данному раскрытию приведены различные патенты, патентные заявки и публикации. Раскрытия этих патентов, патентных заявок и публикаций во всей их полноте включено в данное раскрытие посредством ссылки с целью более полного описания уровня техники, известного специалистам в данной области на дату настоящего раскрытия. Данное изобретение будет определяющим в случае, если имеется любое несоответствие между патентами, патентными заявками и публикациями и данным изобретением.

Для удобства определенные термины, используемые в описании, примерах и формуле изобретения, собраны здесь. Если не указано иное, то все технические и научные термины, используемые в настоящем изобретении, имеют те же значения, что обычно понимает специалист в данной области, к которой принадлежит настоящее изобретение. Первоначальное определение, предусмотренное для группы или термина, приведенного в настоящем раскрытии, применимо к этой группе или термину по всему настоящему раскрытию отдельно или в качестве части другой группы, если не указано иное.

"Фармацевтически приемлемые носитель, разбавитель или вспомогательное вещество" включает без ограничения любые вспомогательное средство, носитель, вспомогательное вещество, вещество, способствующее скольжению, подсластитель, разбавитель, консервант, краситель/красящее вещество, интенсификатор вкуса и аромата, поверхностно-активное вещество, смачивающее средство, диспергирующее средство, суспендирующее средство, стабилизатор, изотоническое средство, растворитель или эмульгатор, которые были одобрены Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США и являются приемлемыми для применения в отношении людей или домашних животных. "Фармацевтически приемлемая соль" включает как соли присоединения кислот, так и соли присоединения оснований.

"Фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты" относится к таким солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных оснований, которые не являются биологически или иным образом нежелательными, и которые получены с помощью неорганических кислот, таких как без ограничения хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и т.п., и органических кислот, таких как без ограничения уксусная кислота, 2,2-дихлоруксусная кислота, адипиновая кислота, альгиновая кислота, аскорбиновая кислота, аспарагиновая кислота, бензолсульфоновая кислота, бензойная кислота, 4-ацетамидобензойная кислота, камфорная кислота, камфор-10-сульфоновая кислота, каприновая кислота, капроновая кислота, каприловая кислота, угольная кислота, коричная кислота, лимонная кислота, цикламовая кислота, додецилсерная кислота, этан-1,2-дисульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, 2-гидроксиэтансульфоновая кислота, муравьиная кислота, фумаровая кислота, галактаровая кислота, гентициновая кислота, глюкогептоновая кислота, глюконовая кислота, глюкуроновая кислота, глутаминовая кислота, глутаровая кислота, 2-оксо-глутаровая кислота, глицерофосфорная кислота, гликолевая кислота, гиппуровая кислота, изомасляная кислота, молочная кислота, лактобионовая кислота, лауриновая кислота, малеиновая кислота, яблочная кислота, малоновая кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, муциновая кислота, нафталин-1,5-дисульфоновая кислота, нафталин-2-сульфоновая кислота, 1-гидрокси-2-нафтойная кислота, никотиновая кислота, олеиновая кислота, оровая кислота, щавелевая кислота, пальмитиновая кислота, памоевая кислота, пропионовая кислота, пироглутаминовая кислота, пировиноградная кислота, салициловая кислота, 4-аминосалициловая кислота, себациновая кислота, стеариновая кислота, янтарная кислота, винная кислота, тиоциановая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, трифторуксусная кислота, ундеценовая кислота и т.п.

"Фармацевтическая композиция" относится к составу соединения по настоящему изобретению и среде, общепринятой в уровне техники для доставки биологически активного соединения млекопитающим, например людям. Такая среда включает все фармацевтически приемлемые носители, разбавители или вспомогательные вещества для них.

Субъекты или пациенты, "нуждающиеся в лечении" соединением по настоящему изобретению, или пациенты, "нуждающиеся в ингибировании PDGFR $\alpha$ ", включают пациентов с заболеваниями и/или состояниями, которые можно лечить соединениями по настоящему изобретению для достижения благоприятного терапевтического результата. Благоприятный исход включает объективный ответ, повышение выживаемости без прогрессирования заболевания, повышение выживаемости, продление стабильной фазы заболевания и/или снижение тяжести симптомов или задержка проявления симптомов. Например, пациент, нуждающийся в лечении, страдает от роста опухоли или прогрессирования опухоли; пациент страдает от без ограничения аденокарциномы легкого, плоскоклеточного рака легкого, глиобластомы, глиомы, свойственной детскому возрасту, астроцитом, сарком, стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта, злокачественной саркомы оболочек периферических нервов, интимальных сарком, гиперэозинофильного синдрома, идиопатического гиперэозинофильного синдрома, хронического эозинофильного лейкоза, острого миелоидного лейкоза, связанного с эозинофилией, или лимфобластной Т-клеточной лимфомы.

Используемое в данном документе выражение "эффективное количество" (или "фармацевтически эффективное количество") соединения, раскрытого в данном документе, представляет собой количество, которое приводит к благоприятному клиническому исходу состояния, подлежащего лечению соединением, по сравнению с отсутствием лечения. Количество вводимых соединения или соединений будет зави-

сеть от степени, тяжести и типа заболевания или состояния, количества необходимого курса терапии и характеристик высвобождения фармацевтического состава. Оно также будет зависеть от здоровья, размера, веса, возраста, пола и переносимости лекарственных средств субъекта. Как правило, соединение вводят в течение достаточного периода времени для достижения необходимого терапевтического эффекта.

Термины "лечение", "лечить" и "подвергать лечению" предназначены для включения полного спектра вмешательства в отношении пациента с "раком" с целью предупреждения роста опухоли, от которой страдает пациент, и/или предупреждения прогрессирования опухоли при данном лечении, такого как введение активного соединения для облегчения, замедления или обращения одного или нескольких симптомов и отсрочки прогрессирования рака, даже если рак фактически не устранен. Лечение может способствовать выздоровлению, улучшению состояния или по меньшей мере частичному облегчению нарушения.

"Рак", как определено в данном документе, относится к новообразованию, которое обладает способностью поражать окружающие ткани, метастазировать (распространяться в другие органы) и которое может, в конечном итоге, привести к смерти пациента при отсутствии лечения. "Рак" может представлять собой солидную опухоль или гемобластоз.

Термин "опухоль", применяемый в данном документе, относится к опухолевому образованию. Данный термин может относиться к доброкачественным (в целом безвредным) или злокачественным (раковым) новообразованиям. Злокачественный рост может происходить из твердого органа или костного мозга. Последний часто упоминается как гемобластоз.

"Рост опухоли", как определено в данном документе, относится к росту опухолевого образования, обусловленному геномными изменениями киназы PDGFR $\alpha$ .

"Прогрессирование опухоли", как определено в данном документе, относится к росту существующей опухоли, зависимой от PDGFR $\alpha$ , где такой рост существующего опухолевого образования обусловлен дополнительными геномными изменениями киназы PDGFR $\alpha$ , устойчивыми к лечению.

Один аспект настоящего изобретения относится к способу лечения или предупреждения роста опухоли или прогрессирования опухоли, опосредованных киназой PDGFR, предусматривающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества 1-[4-бром-5-[1-этил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил]-2-фторфенил]-3-фенилмочевины (соединение А) или ее фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления соединение А или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту, страдающему раком, при этом рост опухоли или прогрессирование опухоли обусловлено сверхэкспрессией киназы PDGFR $\alpha$ , онкогенными миссенс-мутациями PDGFR $\alpha$ , онкогенными делеционными мутациями PDGFR $\alpha$ , онкогенными перестройками генов PDGFR $\alpha$ , приводящими к слитым с PDGFR $\alpha$  белкам, внутригенными делециями PDGFR $\alpha$  внутри рамки считывания и/или онкогенной амплификацией гена PDGFR $\alpha$ . В одном варианте осуществления рост опухоли или прогрессирование опухоли обусловлены сверхэкспрессией киназы PDGFR $\alpha$ . В другом варианте осуществления рост опухоли или прогрессирование опухоли обусловлены онкогенными миссенс-мутациями PDGFR $\alpha$ . В другом варианте осуществления рост опухоли или прогрессирование опухоли обусловлены онкогенными делеционными мутациями PDGFR $\alpha$ . В другом варианте осуществления рост опухоли или прогрессирование опухоли обусловлены онкогенными перестройками генов PDGFR $\alpha$ , приводящими к слитым с PDGFR $\alpha$  белкам. В другом варианте осуществления рост опухоли или прогрессирование опухоли обусловлены внутригенными делециями PDGFR $\alpha$  внутри рамки считывания. В другом варианте осуществления рост опухоли или прогрессирование опухоли обусловлены онкогенной амплификацией гена PDGFR $\alpha$ .

В другом варианте осуществления соединение А или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту, страдающему раком, при этом рост опухоли или прогрессирование опухоли обусловлены мутантным PDGFR $\alpha$  с мутацией D842V, мутантным PDGFR $\alpha$  с мутацией V561D, делеционными мутациями в экзоне 18 PDGFR $\alpha$ , включая мутантный PDGFR $\alpha$  с делецией 842-845, внутригенной делецией в экзоне 8,9 PDGFR $\alpha$  внутри рамки считывания, слияниями с PDGFR $\alpha$ , включая FIP1L1-PDGFR $\alpha$ , или амплификацией PDGFR $\alpha$ .

В другом варианте осуществления соединение А или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту, страдающему раком, при этом рак представляет собой аденокарциному легкого, плоскоклеточный рак легкого, глиобластому, глиому, свойственную детскому возрасту, астроцитому, саркомы, стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта, злокачественную саркому оболочек периферических нервов, интимальные саркомы, гиперэозинофильный синдром, идиопатический гиперэозинофильный синдром, хронический эозинофильный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, связанный с эозинофилией, или лимфобластную Т-клеточную лимфому. В одном варианте осуществления рак представляет собой глиобластому. В другом варианте осуществления рак представляет собой стромальную опухоль желудочно-кишечного тракта.

В другом варианте осуществления соединение А или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту, страдающему раком, в качестве отдельного средства или в комбинации с другими противора-

ковыми терапевтическими средствами, противораковыми биологическими средствами, ингибиторами иммунных контрольных точек или химиотерапевтическими средствами.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения или предупреждения роста опухоли или прогрессирования опухоли, опосредованных киназой PDGFR, предусматривающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества 1-(5-(7-амино-1-этил-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)-4-бром-2-фторфенил)-3-фенилмочевины (соединение В) или ее фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления соединение В или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту, страдающему раком, при этом рост опухоли или прогрессирование опухоли обусловлены сверхэкспрессией киназы PDGFR $\alpha$ , онкогенными миссенс-мутациями PDGFR $\alpha$ , онкогенными делеционными мутациями PDGFR $\alpha$ , онкогенными перестройками генов PDGFR $\alpha$ , приводящими к слитым с PDGFR $\alpha$  белкам, внутригенными делециями PDGFR $\alpha$  внутри рамки считывания и/или онкогенной амплификацией гена PDGFR $\alpha$ . В одном варианте осуществления рост опухоли или прогрессирование опухоли обусловлены сверхэкспрессией киназы PDGFR $\alpha$ . В другом варианте осуществления рост опухоли или прогрессирование опухоли обусловлены онкогенными миссенс-мутациями PDGFR $\alpha$ . В другом варианте осуществления рост опухоли или прогрессирование опухоли обусловлены онкогенными делеционными мутациями PDGFR $\alpha$ . В другом варианте осуществления рост опухоли или прогрессирование опухоли обусловлены онкогенными перестройками генов PDGFR $\alpha$ , приводящими к слитым с PDGFR $\alpha$  белкам. В другом варианте осуществления рост опухоли или прогрессирование опухоли обусловлены внутригенными делециями PDGFR $\alpha$  внутри рамки считывания. В другом варианте осуществления рост опухоли или прогрессирование опухоли обусловлены онкогенной амплификацией гена PDGFR $\alpha$ .

В другом варианте осуществления соединение В или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту, страдающему раком, при этом рост опухоли или прогрессирование опухоли обусловлены мутантным PDGFR $\alpha$  с мутацией D842V, мутантным PDGFR $\alpha$  с мутацией V561D, делеционными мутациями в экзоне 18 PDGFR $\alpha$ , включая мутантный PDGFR $\alpha$  с делецией 842-845, внутригенной делецией в экзоне 8,9 PDGFR $\alpha$  внутри рамки считывания, слияниями с PDGFR $\alpha$ , включая FIP1L1-PDGFR $\alpha$ , или амплификацией PDGFR $\alpha$ .

В другом варианте осуществления соединение В или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту, страдающему раком, при этом рак представляет собой аденокарциному легкого, плоскоклеточный рак легкого, глиобластому, глиому, свойственную детскому возрасту, астроцитому, саркомы, стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта, злокачественную саркому оболочек периферических нервов, интимальные саркомы, гиперэозинофильный синдром, идиопатический гиперэозинофильный синдром, хронический эозинофильный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, связанный с эозинофилией, или лимфобластную Т-клеточную лимфому. В одном варианте осуществления рак представляет собой глиобластому. В другом варианте осуществления рак представляет собой стромальную опухоль желудочно-кишечного тракта. В другом варианте осуществления соединение В или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту, страдающему раком, в качестве отдельного средства или в комбинации с другими противораковыми терапевтическими средствами, противораковыми биологическими средствами, ингибиторами иммунных контрольных точек или химиотерапевтическими средствами.

#### **Фармацевтические композиции и способы лечения**

Кроме того, следует отметить, что настоящее изобретение направлено на способы лечения, предусматривающие введение соединения по настоящему изобретению или фармацевтической композиции, содержащей такое соединение. Фармацевтическая композиция или препарат, описанные в данном документе, можно применять в соответствии с настоящим изобретением для лечения различных видов рака, включая аденокарциному легкого, плоскоклеточный рак легкого, глиобластому, глиому, свойственную детскому возрасту, астроцитому, саркомы, стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта, злокачественную саркому оболочек периферических нервов, интимальные саркомы, гиперэозинофильный синдром, идиопатический гиперэозинофильный синдром, хронический эозинофильный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, связанный с эозинофилией, или лимфобластную Т-клеточную лимфому.

Соединения, применяемые в способах лечения по настоящему изобретению, а также фармацевтические композиции, содержащие их, можно соответственно вводить отдельно или в качестве части протокола лечения пациента или схемы лечения, которые предусматривают введение или применение других полезных соединений (которые дополнительно описаны в другом месте в данном документе).

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу применения фармацевтической композиции, содержащей соединение А или В и фармацевтически приемлемый носитель, предусматривающий одно или несколько дополнительных терапевтических средств. Дополнительные терапевтические средства включают без ограничения цитотоксическое средство, цисплатин, доксорубин, эпоподид, иринотекан, топотекан, паклитаксел, доцетаксел, эпотилоны, тамоксифен, 5-фторурацил, метотрексат, темозоломид, циклофосфамид, лонафарниб, типифарниб, 4-((5-((4-(3-хлорфенил)-3-оксопиперазин-1-ил)метил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)бензонитрила гидрохлорид, (R)-1-((1Н-имидазол-5-ил)метил)-3-бензил-4-(тиофен-2-илсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензодиазепин-7-

карбонитрил, цетуксимаб, иматиниб, интерферон альфа-2b, пегилированный интерферон альфа-2b, комбинации с ароматазой, гемцитабин, урамустин, хлорметин, ифосфамид, мелфалан, хлорамбуцил, пипоброман, триэтиленмеламин, триэтилендиофосфорамин, бусульфан, кармустилин, ломустин, стрептозоцин, дакарбазин, флоксуридин, цитарабин, 6-меркаптопурин, 6-тиогуанин, флударабинфосфат, лейковорин, оксалиплатин, пентостатин, винбластин, винкристин, виндезин, блеомицин, дактиномицин, даунорубицин, эпирубицин, идарубицин, митрамицин, дезоксикоформицин, митомицин-С, L-аспарагиназу, тенипозид, 17 $\alpha$ -этинилэстрадиол, диэтилстильбэстрол, тестостерон, преднизон, флуоксиместерон, дромостанолон пропионат, тестолактон, мегестролацетат, метилпреднизолон, метилтестостерон, преднизолон, триамцинолон, хлортрианизен, 17 $\alpha$ -гидроксипрогестерон, аминоклутетимид, эстрамустилин, медроксипрогестеронацетат, лейпролидацетат, флутамид, торемифенцитрат, гозерелинацетат, карбоплатин, гидроксимочевину, амсакрин, прокарбазин, митотан, митоксантрон, левамизол, винорелбин, анастрозол, летрозол, капецитабин, ралоксифен, дролоксафин, гексаметилмеламин, бевацизумаб, трастузумаб, тозитумомаб, бортезомиб, ибритумомаб тиуксетан, триоксид мышьяка, порфирин натрия, цетуксимаб, тиотепу, алтрамин, фулвестрант, эксеместан, ритуксимаб, алемтузумаб, дексаметазон, бикалутамид, хлорамбуцил и валрубицин.

В других вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу применения фармацевтической композиции, содержащей соединение А или В и фармацевтически приемлемый носитель, предусматривающий одно или несколько дополнительных терапевтических средств. Дополнительные терапевтические средства могут включать без ограничения ингибитор АКТ, алкилирующее средство, политрансретиноевую кислоту, антиандроген, азациитидин, ингибитор BCL2, ингибитор BCL-XL, ингибитор BCR-ABL, ингибитор ВТК, ингибитор ВТК/LCK/LYN, ингибитор CDK1/2/4/6/7/9, ингибитор CDK4/6, ингибитор CDK9, ингибитор CBP/p300, ингибитор EGFR, антагонист рецепторов эндотелина, ингибитор ERK, ингибитор фарнезилтрансферазы, ингибитор FLT3, агонист глюкокортикоидного рецептора, ингибитор HDM2, ингибитор гистондеацетилазы, ингибитор ИКК $\beta$ , иммуномодулирующее лекарственное средство (IMiD), ингенол, ингибитор ИТК, ингибитор JAK1/JAK2/JAK3/ТYK2, ингибитор MEK, такой как без ограничения траметиниб, селуметиниб и кобиметиниб, мидостаурин, ингибитор MTOR, ингибитор киназы PI3, двойной ингибитор киназы PI3/MTOR, ингибитор протеасомы, агонист протеинкиназы С, ингибитор SUV39H1, TRAIL, ингибитор VEGFR2, ингибитор пути передачи сигнала Wnt/ $\beta$ -катенин, децитабин и моноклональное антитело к CD20.

В других вариантах осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение А или В и фармацевтически приемлемый носитель, содержащий терапевтически эффективные количества одного или нескольких дополнительных терапевтических средств, где указанные дополнительные терапевтические средства представляют собой ингибиторы иммунных контрольных точек, и которые выбраны из группы, состоящей из ингибиторов CTLA4, таких как без ограничения ипилимумаб и тремелиумаб; ингибиторов PD1, таких как без ограничения пембролизумаб и ниволумаб; ингибиторов PDL1, таких как без ограничения атезолизумаб (ранее MPDL3280A), MEDI4736, авелумаб, PDR001; ингибиторов 4 1BB или лиганда 4 1BB, таких как без ограничения урелумаб и PF-05082566; или агонистов лиганда OX40, таких как без ограничения MEDI6469; ингибиторов GITR, таких как без ограничения TRX518; ингибиторов CD27, таких как без ограничения варлилумаб; ингибиторов TNFRSF25 или TL1A; агонистов CD40, таких как без ограничения CP-870893; ингибиторов HVEM, или LIGHT, или LTA, или BTLA, или CD160; ингибиторов LAG3, таких как без ограничения BMS-986016; ингибиторов TIM3; ингибиторов Siglecs; агонистов ICOS или лиганда ICOS; ингибиторов B7 H3, таких как без ограничения MGA271; ингибиторов B7 H4; ингибиторов VISTA; ингибиторов HHLA2 или TMIGD2; ингибиторов бутирофилинов, включая ингибиторы BTN2L2; ингибиторов CD244 или CD48; ингибиторов представителей семейства TIGIT и PVR; ингибиторов KTR, таких как без ограничения лирилумаб; ингибиторов ILT и LIR; ингибиторов NKG2D и NKG2A, таких как без ограничения IPH2201; ингибиторов MICA и MICB; ингибиторов CD244; ингибиторов CSF1R, таких как без ограничения эмактузумаб, кабирализумаб, пексидартиниб, ARRY382, BLZ945; ингибиторов IDO, таких как без ограничения INCB024360; ингибиторов TGF $\beta$ , таких как без ограничения галунизертиб; ингибиторов аденозина или CD39, или CD73; ингибиторов CXCR4 или CXCL12, таких как без ограничения улокулумаб и (3S,6S,9S,12R,17R,20S,23S,26S,29S,34aS)-N-((S)-1-амино-5-гуанидино-1-оксопентан-2-ил)-26,29-бис(4-аминобутил)-17-((S)-2-((S)-2-((S)-2-(4-фторбензамидо)-5-гуанидинопентанамидо)-5-гуанидинопентанамидо)-3-(нафталин-2-ил)пропанамидо)-6-(3-гуанидинопропил)-3,20-бис(4-гидроксibenзил)-1,4,7,10,18,21,24,27,30-нонаоксо-9,23-бис(3-уреидопропил)триаконтагидро-1H,16H-пирроло[2,1-p][1,2]дитиа[5,8,11,14,17,20,23,26,29]нонаазациклодотриаконтан-12-карбоксамид BKT140; ингибиторов фосфатидилсерина, таких как без ограничения бавитуксимаб; ингибиторов SIRPA или CD47, таких как без ограничения CC-90002; ингибиторов VEGF, таких как без ограничения бевацизумаб; и ингибиторов нейропилина, таких как без ограничения MNRP1685A.

При применении фармацевтических композиций на основе соединений, описанных в данном документе, фармацевтически приемлемые носители могут быть либо твердыми, либо жидкими. Твердые формы включают порошки, таблетки, диспергируемые гранулы, капсулы, препараты в оболочках и суп-

позитории. Порошки и таблетки могут содержать от приблизительно 5 до приблизительно 95% активного ингредиента. Подходящие твердые носители известны в уровне техники, например магния карбонат, магния стеарат, тальк, сахар или лактоза. Таблетки, порошки, препараты в оболочке и капсулы могут использоваться в виде твердых лекарственных форм, подходящих для перорального введения. Примеры фармацевтически приемлемых носителей и способов получения различных композиций можно найти в A. Gennaro (ed.), Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pa, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Препараты в жидкой форме включают растворы, суспензии и эмульсии. Например, водные растворы или растворы воды и пропиленгликоля для парентеральной инъекции или добавление подсластителей и замутнителей для пероральных растворов, суспензий и эмульсий. Препараты в жидкой форме могут также включать растворы для интраназального введения.

Жидкие, в частности инъекционные, композиции можно, например, получать путем растворения, диспергирования и т.д. Например, раскрытое соединение растворяют или смешивают с фармацевтически приемлемым растворителем, таким как, например, вода, солевой раствор, водный раствор декстрозы, глицерин, этанол и т.п., чтобы тем самым получить инъекционный изотонический раствор или суспензию. Белки, такие как альбумин, частицы хиломикрона или белки сыворотки крови можно использовать для солюбилизации раскрытых соединений.

Парентеральное введение с помощью инъекции, как правило, применяют для подкожных, внутримышечных или внутривенных инъекций и инфузий. Инъекционные препараты можно получать в традиционных формах, либо в виде жидких растворов, либо в виде суспензий или твердых форм, подходящих для растворения в жидкости перед инъекцией.

Также могут быть использованы аэрозольные препараты, подходящие для ингаляции. Данные препараты могут включать растворы и твердые вещества в форме порошка, которые могут быть в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем, таким как инертный сжатый газ, например азот.

Также предполагается применение препаратов в твердой форме, которые предназначены для превращения незадолго до применения в препараты в жидкой форме либо для перорального, либо для парентерального введения. Такие жидкие формы включают растворы, суспензии и эмульсии.

#### **Виды комбинированной терапии**

Как отмечалось ранее, соединения, описанные в данном документе, можно применять отдельно или в комбинации с другими средствами. Например, соединения можно вводить вместе с противораковым терапевтическим средством, противораковым биологическим средством, ингибитором иммунных контрольных точек или химиотерапевтическим средством. В другом варианте осуществления соединение А или В может быть единственным применяемым или применено по отдельности с другим средством. Средство можно вводить вместе или последовательно с соединением, описанным в данном документе, в комбинированной терапии.

Комбинированной терапии можно достичь путем введения двух или более средств, каждое из которых составлено и вводится отдельно, или путем введения двух или более средств в одном составе. Другие комбинации также охватываются комбинированной терапией. Например, два средства можно составлять вместе и вводить вместе с отдельным составом, содержащим третье средство. Хотя два или более средств в комбинированной терапии можно вводить одновременно, это не является обязательным. Например, введение первого средства (или комбинации средств) может предшествовать введению второго средства (или комбинации средств) на минуты, часы, дни или недели. Таким образом, два или более средств можно вводить в течение нескольких минут друг относительно друга, или в течение 1, 2, 3, 6, 9, 12, 15, 18 или 24 ч друг относительно друга, или в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14 дней друг относительно друга, или в течение 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или недель друг относительно друга. В некоторых случаях возможны еще более длительные интервалы. Хотя во многих случаях желательно, чтобы два или более средств, применяемых в комбинированной терапии, присутствовали в теле пациента в одно и то же время, это не обязательно.

Комбинированная терапия также может включать два или более введения одного или нескольких средств, применяемых в комбинации, с применением различных последовательностей составных средств. Например, если средство X и средство Y применяют в комбинации, то их можно вводить последовательно в любой комбинации один или несколько раз, например в порядке X-Y-X, X-X-Y, Y-X-Y, Y-Y-X, X-X-Y-Y и т.д.

В одном варианте осуществления, соединение А или В вводят пациенту, нуждающемуся в лечении, в комбинации с терапевтическим средством, выбранным из: цитотоксического средства, цисплатина, доксорубина, этопозиды, иринотекана, топотекана, паклитаксела, доцетаксела, эпителинона, тамоксифена, 5-фторурацила, метотрексата, темозоломида, циклофосфамида, лонафарниба, типифарниба, 4-((5-((4-(3-хлорфенил)-3-оксопиперазин-1-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)метил)бензонитрила гидрохлорида, (R)-1-((1H-имидазол-5-ил)метил)-3-бензил-4-(тиофен-2-илсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензодиазепин-7-карбонитрила, цетуксимаба, иматиниба, интерферона альфа-2b, пегилированного интерферона альфа-2b, комбинаций с ароматазой, гемцитабином, урамустина, хлорметина, ифосфамида, мелфалана, хлорамбуцила, пипобромана, триэтиленмеламмина, триэтилендиофсфорамина, бусульфана, кармустина,

ломустина, стрептозоцина, дакарбазина, флоксуридина, цитарабина, 6-меркаптопурина, 6-тиогуанина, флударабинфосфата, лейковорина, оксалиплатина, пентостатина, винбластин, винкристин, виндезин, блеомицин, дактиномицин, даунорубин, эпирубин, идарубин, митрамицин, дезоксикоформин, митомицин-С, L-аспарагиназы, тенипозид, 17 $\alpha$ -этинилэстрадиол, диэтилстильбэстрола, тестостерона, преднизона, флуоксиместерона, дромостанолон пропионата, тестолактон, мегестролацетат, метилпреднизолон, метилтестостерон, преднизолон, триамцинолон, хлортрианизен, 17 $\alpha$ -гидроксипрогестерон, аминоклутетимид, эстрамустина, медроксипрогестеронацетат, лейпролидацетат, флутамида, торемифенцитрат, гозерелинацетат, карбоплатин, гидроксимочевина, амсакрин, прокарбазин, митотан, митоксантрон, левамизол, винорелбин, анастрозол, летрозол, капецитабин, ралоксифен, дролоксафин, гексаметилмеламин, бевацизумаб, трастузумаб, тозитумомаб, бортезомиб, ибритумомаб, тиуксетан, триоксида мышьяка, порфирин натрия, цетуксимаб, тиотепи, алтретамин, фулвезтант, эксеместан, ритуксимаб, алемтузумаб, дексаметазон, бикалутамида, хлорамбуцил и валрубицин.

В одном варианте осуществления соединение А или В вводят пациенту, нуждающемуся в лечении, в комбинации с ингибиторами иммунных контрольных точек, выбранными из ингибиторов CTLA4, таких как без ограничения ипилимумаб и тремелиумаб; ингибиторов PD1, таких как без ограничения пембролизумаб и ниволумаб; ингибиторов PDL1, таких как без ограничения атезолизумаб (ранее MPDL3280A), MEDI4736, авелумаб, PDR001; ингибиторов 4-1BB или лиганда 4-1BB, таких как без ограничения урелумаб и PF-05082566; или агонистов лиганда OX40, таких как без ограничения MEDI6469; ингибиторов GITR, таких как без ограничения TRX518; ингибиторов CD27, таких как без ограничения варлиумаб; ингибиторов TNFRSF25 или TL1A; агонистов лиганда CD40, таких как без ограничения CP-870893; ингибиторов HVEM, или LIGHT, или LTA, или BTLA, или CD160; ингибиторов LAG3, таких как без ограничения BMS-986016; ингибиторов TIM3; ингибиторов Siglecs; ингибиторов ICOS или лиганда ICOS; ингибиторов B7 H3, таких как без ограничения MGA271; ингибиторов B7 H4; ингибиторов VISTA; ингибиторов HHLA2 или TMIGD2; ингибиторов бутирофилинов, включая ингибиторы BTN2L2; ингибиторов CD244 или CD48; ингибиторов представителей семейства TIGIT и PVR; ингибиторов KIR, таких как без ограничения лирилумаб; ингибиторов ILT и LIR; ингибиторов NKG2D и NKG2A, таких как без ограничения IPH2201; ингибиторов MICA и MICB; ингибиторов CD244; ингибиторов CSF1R, таких как без ограничения эматузумаб, кабирализумаб, пексидартиниб, ARRY382 и BLZ945; ингибиторов IDO, таких как без ограничения INCB024360; ингибиторов TGF $\beta$ , таких как без ограничения галунизертиб; ингибиторов аденозина или CD39, или CD73; ингибиторов CXCR4 или CXCL12, таких как без ограничения улокулумаб и (3S,6S,9S,12R,17R,20S,23S,26S,29S,34aS)-N-((S)-1-амино-5-гуанидино-1-оксопентан-2-ил)-26,29-бис(4-аминобутил)-17-((S)-2-((S)-2-((S)-2-(4-фторбензамидо)-5-гуанидинопентанамидо)-5-гуанидинопентанамидо)-3-(нафталин-2-ил)пропанамидо)-6-(3-гуанидинопропил)-3,20-бис(4-гидроксibenзил)-1,4,7,10,18,21,24,27,30-нонаоксо-9,23-бис(3-уреидопропил)триаконтагидро-1H,16H-пирроло[2,1-p][1,2]дитиа[5,8,11,14,17,20,23,26,29]нонаазациклодотриаконтин-12-карбоксамид ВКТ140; ингибиторов фосфатидилсерина, таких как без ограничения бавитуксимаб; ингибиторов SIRPA или CD47, таких как без ограничения CC-90002; ингибиторов VEGF, таких как без ограничения бевацизумаб; или ингибиторов нейропилина, таких как без ограничения MNRP1685A.

В соответствии с другим вариантом осуществления настоящего изобретения дополнительные терапевтические средства можно применять в комбинации с соединением А или В. Такие средства включают без ограничения ингибитор АКТ, алкилирующее средство, политрансретиноевую кислоту, антиандроген, азациитидин, ингибитор BCL2, ингибитор BCL-XL, ингибитор BCR-ABL, ингибитор BTK, ингибитор BTK/LCK/LYN, ингибитор CDK1/2/4/6/7/9, ингибитор CDK4/6, ингибитор CDK9, ингибитор CBP/p300, ингибитор EGFR, антагонист рецепторов эндотелина, ингибитор ERK, ингибитор фарнезилтрансферазы, ингибитор FLT3, агонист глюкокортикоидного рецептора, ингибитор HDMD2, ингибитор гистондеацетилазы, ингибитор ИКК $\beta$ , иммуномодулирующее лекарственное средство (IMiD), ингенол, радиоактивное облучение, ингибитор ИТК, ингибитор JAK1/JAK2/JAK3/TYK2, ингибитор MEK, такой как без ограничения траметиниб, селуметиниб и кобиметиниб, мидостаурин, ингибитор MTOR, ингибитор киназы PI3, двойной ингибитор киназы PI3/MTOR, ингибитор протеасомы, агонист протеинкиназы С, ингибитор SUV39H1, TRAIL, ингибитор VEGFR2, ингибитор пути передачи сигнала Wnt/ $\beta$ -катенин, децитабин и моноклональное антитело к CD20.

#### Доза

В некоторых вариантах осуществления, где соединение А или В применяют в комбинации с другим средством для протокола лечения, композицию можно вводить вместе или в "двойном режиме", где два терапевтических средства дозируют и вводят отдельно. Если соединение А или В и дополнительное средство дозируют по отдельности, то типичная доза, вводимая субъекту, нуждающемуся в лечении, как правило составляет от приблизительно 5 мг в сутки до приблизительно 5000 мг в сутки и в других вариантах осуществления от приблизительно 50 мг в сутки до приблизительно 1000 мг в сутки. Другие дозы могут составлять от приблизительно 10 ммоль до приблизительно 250 ммоль в сутки, от приблизительно 20 ммоль до приблизительно 70 ммоль в сутки или даже от приблизительно 30 ммоль до приблизительно

60 ммоль в сутки.

Количество и частота введения соединений по настоящему изобретению и/или его фармацевтически приемлемых солей регулируется в соответствии с решением лечащего врача, учитывая такие факторы, как возраст, состояние и вес пациента, а также тяжесть симптомов, подлежащих лечению. Количество эффективных доз раскрытых соединений, при использовании для получения указанных эффектов, находятся в диапазоне от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 5000 мг раскрытого соединения, необходимого для лечения состояния. Композиции для применения *in vivo* или *in vitro* могут содержать приблизительно 0,5, 5, 20, 50, 75, 100, 150, 250, 500, 750, 1000, 1250, 2500, 3500 или 5000 мг раскрытого соединения или в диапазоне от одного количества до другого количества в перечне доз. Типичная рекомендуемая суточная доза по режиму для перорального введения может варьировать от приблизительно 1 мг/сутки до приблизительно 500 мг/сутки или от 1 мг/сутки до 200 мг/сутки в одной дозе или от двух до четырех разделенных доз. В одном варианте осуществления обычная суточная доза по режиму составляет 150 мг.

Соединения по настоящему изобретению с или без дополнительного средства, описанные в данном документе, можно вводить любым подходящим способом. Соединение можно вводить перорально (например, с пищей) в капсулах, суспензиях, таблетках, пилюлях, драже, жидкостях, гелях, сиропах, суспензиях и т.п. Способы инкапсуляции композиций (такие как покрытие твердым желатином или циклодекстраном) известны из уровня техники (Baker, et al., "Controlled Release of Biological Active Agents", John Wiley and Sons, 1986, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте). Соединения можно вводить субъекту в сочетании с приемлемым фармацевтическим носителем в качестве части фармацевтической композиции. Состав фармацевтической композиции будет варьировать в зависимости от выбранного способа введения. Подходящие фармацевтические носители могут содержать инертные ингредиенты, которые не взаимодействуют с соединением. Носители являются биологически совместимыми, т.е. нетоксичными, невоспалительными, неиммуногенными и лишеными других нежелательных реакций в месте введения.

Иллюстративные фармацевтические композиции представляют собой таблетки и желатиновые капсулы, содержащие соединение по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель, такой как а) разбавитель, например очищенная вода, триглицеридные масла, такие как гидрогенизированное или частично гидрогенизированное растительное масло или их смеси, кукурузное масло, оливковое масло, масло подсолнечника, сафлоровое масло, виды рыбьего жира, такие как EPA или DHA или их сложные эфиры или триглицериды или их смеси, омега-3 жирные кислоты или их производные, лактоза, декстроза, сахароза, маннит, сорбит, целлюлоза, натрий, сахарин, глюкоза и/или глицин; б) смазочное средство, например диоксид кремния, тальк, стеариновая кислота, ее соли магния или кальция, олеиновокислый натрий, стеарат натрия, стеарат магния, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия и/или полиэтиленгликоль; также для таблеток; в) связующее вещество, например алюмосиликат магния, крахмальная паста, желатин, трагакант, метилцеллюлоза, натрийкарбоксиметилцеллюлоза, карбонат магния, природные сахара, такие как глюкоза или бета-лактоза, сахаристое вещество из кукурузы, природные и синтетические смолы, такие как смолистое вещество акации, трагакант или альгинат натрия, виды воска и/или поливинилпирролидон, при необходимости; д) разрыхлитель, например крахмал, агар, метилцеллюлоза, бентонит, ксантановая камедь, альгиновая кислота или ее натриевая соль или вспенивающие смеси; е) абсорбент, красящее вещество, ароматизатор и подсластитель; ф) эмульгатор или диспергирующее средство, такое как Tween 80, лабразол, НРМС, DOSS, капроил 909, лабрафак, лабрафил, пецеол, транскутол, капмул МСМ, капмул РG-12, каптекс 355, гелюцир, витамин Е TGPS или другой приемлемый эмульгатор; и/или г) средство, которое улучшает абсорбцию соединения, такого как циклодекстрин, гидроксипропилциклодекстрин, PEG400, PEG200.

При составлении в виде фиксированной дозы в таких комбинированных продуктах используются соединения по настоящему изобретению в пределах диапазона доз, описанного в данном документе, или известного специалистам в данной области.

Поскольку соединения по настоящему изобретению (соединения А и В) предназначены для применения в фармацевтических композициях, специалистам в данной области будет понятно, что они могут быть обеспечены в практически чистых формах, например, по меньшей мере на 60% чистыми, по меньшей мере на 75% чистыми, по меньшей мере на 85% чистыми и по меньшей мере на 98% чистыми (вес/вес). Фармацевтический препарат можно получить в стандартной лекарственной форме. В такой форме препарат разделяют на однократные дозы подходящего размера, содержащие подходящие количества соединений А или В, например эффективное количество для достижения необходимой цели, описанной в данном документе.

Раздел 1 - Важные структурные сравнения с биологической активностью в WO/2008/034008 и WO/2013/184119

В WO/2008/034008 описаны различные киназы, которые обуславливают или способствуют патогенезу различных пролиферативных заболеваний, указанные киназы включают семейства Braf, CrAf, Abl, KDR(VEGFR2), EGFR/HER1, HER2, HER3, c-MET, FLT-3, PDGFR- $\alpha$ , PDGFR- $\beta$ , p38, c KIT, JAK2. В раскрытии данной заявки, поданной согласно PCT, показано селективное ингибирование киназ Braf и CrAf с

использованием аналогов соединений А и В, описанных в данном документе. Одновременно в WO/2013/184119 описано ингибирование мутантного с-KIT соединениями А и В. Однако в WO/2013/184119 также раскрыто, что мутации с-KIT и PDGFR $\alpha$  являются взаимоисключающими при GIST. Это связано с тем, что большинство GIST имеют первичные активируемые мутации в генах, кодирующих близко связанные RTK с-KIT (75-80% GIST) или PDGFR $\alpha$  (8% не мутированного с-KIT GIST), взаимоисключающим образом.

В настоящей заявке неумолимая взаимная исключаемость между мутациями с-KIT и PDGFR $\alpha$  у пациентов с GIST согласуется с обнаружением того, что соединениями А и В можно лечить обе популяции пациентов. Фактически, неожиданно было обнаружено, что соединения А и В, которые, как известно, ингибируют мутантный с-KIT, также ингибируют киназы PDGFR дикого типа и онкогенные мутированные киназы PDGFR, онкогенные формы слитого белка с киназой PDGFR $\alpha$  и обусловленные амплификацией PDGFR $\alpha$  виды рака вопреки предыдущим раскрытиям WO/2008/034008 и WO/2013/184119. Экспериментальные данные, описанные ниже, дополнительно подтверждают данное обнаружение. Непосредственным применением данного открытия является лечение субпопуляций пациентов, страдающих раком, у которых проявляются резистентные формы видов рака, описанных в данном документе, и которые вызваны PDGFR.

### Примеры

#### Биологические данные

Было обнаружено, что соединения А и В неожиданно ингибируют киназы PDGFR дикого типа и онкогенные мутированные киназы PDGFR, онкогенные формы слитых белков с киназой PDGFR $\alpha$  и обусловленные мутациями PDGFR $\alpha$  или его амплификацией виды рака. Исследование данного неожиданного открытия проводили с помощью биохимических анализов, клеточных анализов и клинической оценки *in vivo* у пациентов, страдающих раком.

Настоящее изобретение дополнительно проиллюстрировано следующими примерами, которые не следует рассматривать как ограничивающие настоящее изобретение в объеме или сути конкретных процедур, описанных в данном документе. Следует понимать, что примеры приведены для иллюстрации некоторых вариантов осуществления и что тем самым не подразумевается ограничение объема настоящего изобретения. Следует также понимать, что на практике могут быть различные другие варианты осуществления, модификации и их эквиваленты, которые могут быть предложены специалистам в данной области без отступления от сути настоящего изобретения и/или объема прилагаемой формулы изобретения.

Пример 1. Ингибирование ферментативной активности PDGFR $\alpha$  дикого типа.

#### Биохимический анализ PDGFR $\alpha$ (номер доступа в GenBank: NP\_006197)

Активность киназы PDGFR $\alpha$  определяли спектроскопически с применением соединенного анализа с пируваткиназой/лактатдегидрогеназой, с помощью которого непрерывно контролировали окисление NADH, зависимое от гидролиза АТФ (например, Schindler et al. Science (2000) 289: 1938-1942, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте). Анализы проводили в 384-луночных планшетах (конечный объем 100 мкл) с применением 4,8 нМ PDGFRA (DeCode Biostructures, Остров Бейнбридж, штат Вашингтон), 5 единиц пируваткиназы, 7 единиц лактатдегидрогеназы, 1 мМ фосфоенолпирувата, 0,28 мМ NADH, 2,5 мг/мл PolyEY и 0,5 мМ АТФ в аналитическом буфере (90 мМ Tris, pH 7,5, 18 мМ MgCl<sub>2</sub>, 1 мМ DTT и 0,2% октилглюкозида). Ингибирование PDGFRA измеряли после добавления серийно разведенного тестируемого соединения (конечная концентрация для анализа 1% DMSO). Снижение поглощения при 340 нм отслеживали непрерывно в течение 6 ч при 30°C на мультирежимном устройстве для считывания микропланшетов (BioTek, Уинуски, штат Вермонт). Скорость реакции рассчитывали с использованием временных рамок, составляющих 1-2 ч. Скорость реакции при каждой концентрации соединения преобразовывали в процент ингибирования с применением контролей (т.е. реакции без тестируемого соединения и реакции с известным ингибитором) и значения IC<sub>50</sub> рассчитывали путем аппроксимации сигмоидальной кривой с четырьмя параметрами в отношении данных с применением Prism (GraphPad, Сан-Диего, штат Калифорния).

**Последовательность белка PDGFR $\alpha$  (остатки 550-1089 с N-концевой GST-меткой;  
SEQ ID NO: 1 в Genbank)**

МЕНННННННМАРILGYWKIKGLVQPTRLLLEYLEEKYEHL YERDEGDKWRNKKFE  
LGFEPNLPYYIDGDVKLQSMARIRYADKHNMLGGCPKERAIEISMLEGAVLDIRYGVSR  
RIAYSKDFETLKVDFLSKLPPEMLKMFEDRLCHKTYLNGDHVTHPDFMLYDALDVVLY  
MDPMCLDAFPKLVCFKKRIEAIPOIDKYLKSSKYIAWPLQGWAQTFGGGDHPPKSDLP  
RHNQTSLYKKAAGFEGDRMTKQKPRYEIRWRVIESISPDGHEIYVDPMQLPYDSRWEFP  
RDGLVLGRVLSGSAFGKVVVEGTAYGLSRSQPVMKVAVKMLKPTARSSEKQALMSELKI  
MTHLGPLNIVNLLGACTKSGPIYITEYCFYGDLVNHLKRNDSFLSHHPEKPKKELDIF  
GLNPADESTRSYVILSFENNGDYMDMKQADTTQYVPMLEKKEVSKYSDIQRSLYDRPA  
SYKKSMLDSEVKNLLSDDNSEGLTLLDLLSFTYQVARGMEFLASKNCVHRDLAARNV  
LLAQGKIVKICDFGLARDIMHDSNYVSKGSTFLPVKWMAPESIFDNL YTTLSDVWSYGI  
LLWEIFSLGGTPYPGMMVDSTFYNKIKSGYRMAKPDHATSEVYEIMVKCWNSEPEKRP  
SFYHLSEIVENLLPGQYKKSYEKIHLDFLKSDHPAVARMRVSDNAYIGVTYKNEEDKL  
KDWEGGLDEQRLSADSGYIPLPDIDPVEEEDLGKRNHRSSQTSEESAIEGSSSSTFIKR  
EDETIEDIDMMDDIGIDSSDLVEDSFL

Соединение А ингибировало ферментативную активность рекомбинантного PDGFR $\alpha$  дикого типа со значением IC<sub>50</sub> 12 нМ. Соединение В ингибировало ферментативную активность рекомбинантного PDGFR $\alpha$  дикого типа со значением IC<sub>50</sub> 6 нМ.

Пример 2. Ингибирование ферментативной активности PDGFR $\alpha$  с мутацией D842V.

**Биохимический анализ PDGFR $\alpha$  D842V (номер доступа в GenBank: NP\_006197)**

Активность киназы PDGFRA D842V определяли спектроскопически с применением соединенного анализа с пируваткиназой/лактатдегидрогеназой, с помощью которого непрерывно контролировали окисление NADH, зависимое от гидролиза АТФ (например, Schindler et al. Science (2000) 289: 1938-1942, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте). Анализы проводили в 384-луночных планшетах (конечный объем 100 мкл) с применением 3 нМ PDGFRA D842V (Invitrogen, Карлсбад, штат Калифорния), 5 единиц пируваткиназы, 7 единиц лактатдегидрогеназы, 1 мМ фосфоенолпирувата, 0,28 мМ NADH, 2,5 мг/мл PolyEY и 0,5 мМ АТФ в аналитическом буфере (90 мМ Tris, pH 7,5, 18 мМ MgCl<sub>2</sub>, 1 мМ DTT и 0,2% октилглюкозида). Ингибирование PDGFRA D842V измеряли после добавления серийно разведенного тестируемого соединения (конечная концентрация для анализа 1% DMSO). Снижение поглощения при 340 нм отслеживали непрерывно в течение 6 часов при 30°C на мультирежимном устройстве для считывания микропланшетов (BioTek, Уинуски, штат Вермонт). Скорость реакции рассчитывали с использованием временных рамок, составляющих 2-3 ч. Скорость реакции при каждой концентрации соединения преобразовывали в процент ингибирования с применением контролей (т.е. реакции без тестируемого соединения и реакции с известным ингибитором) и значения IC<sub>50</sub> рассчитывали путем аппроксимации сигмоидальной кривой с четырьмя параметрами в отношении данных с применением Prism (GraphPad, Сан-Диего, штат Калифорния).

**Последовательность белка PDGFR $\alpha$  D842V (остатки 550-1089 с N-концевой HIS-GST-меткой;  
SEQ ID NO: 2 в Genbank)**

MAPILGYWKIKGLVQPTRLLLEYLEEKYEHL YERDEGDKWRNKKFELGLEFPNLPYYI  
DGDVKLQSMARIRYADKHNMLGGCPKERAIEISMLEGAVLDIRYGVSRRIAYSKDFETL  
KVDFLSKLPPEMLKMFEDRLCHKTYLNGDHVTHPDFMLYDALDVVLYMDPMCLDAFPK  
LVCFKKRIEAIPOIDKYLKSSKYIAWPLQGWAQTFGGGDHPPKSDLPVPRHNQTSLYKKA  
GFEQDRMTKQKPRYEIRWRVIESISPDGHEIYVDPMQLPYDSRWEFPRDGLVLGRVLS  
GSAFGKVVVEGTAYGLSRSQPVMKVAVKMLKPTARSSEKQALMSELKIMTHLGPLNIVN  
LLGACTKSGPIYITEYCFYGDLVNHLKRNDSFLSHHPEKPKKELDIFGLNPADESTRSY  
VILSFENNGDYMDMKQADTTQYVPMLEKKEVSKYSDIQRSLYDRPASYKKSMLDSEV  
KNLLSDDNSEGLTLLDLLSFTYQVARGMEFLASKNCVHRDLAARNVLLAQGKIVKICDF  
GLARVIMHDSNYVSKGSTFLPVKWMAPESIFDNL YTTLSDVWSYGILLWEIFSLGGTPYP  
GMMVDSTFYNKIKSGYRMAKPDHATSEVYEIMVKCWNSEPEKRP SFYHLSEIVENLLPG  
QYKKSYEKIHLDFLKSDHPAVARMRVSDNAYIGVTYKNEEDKLKDWEGGLDEQRLS  
ADSGYIPLPDIDPVEEEDLGKRNHRSSQTSEESAIEGSSSSTFIKREDETIEDIDMMDDI  
GIDSSDLVEDSFL

Соединение А ингибировало ферментативную активность рекомбинантного PDGFR $\alpha$  с мутацией D842V со значением IC<sub>50</sub> 42 нМ. Соединение В ингибировало ферментативную активность рекомбинантного PDGFR $\alpha$  с мутацией D842V со значением IC<sub>50</sub> 20 нМ.

Пример 3. Ингибирование ферментативной активности PDGFR $\beta$  дикого типа.

**Биохимический анализ PDGFR $\beta$  (номер доступа в GenBank: NP\_002600)**

Активность киназы PDGFRP определяли спектроскопически с применением соединенного анализа с пируваткиназой/лактатдегидрогеназой, с помощью которого непрерывно контролировали окисление NADH, зависимое от гидролиза АТФ (например, Schindler et al. Science (2000) 289: 1938-1942, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте). Анализы проводили в 384-луночных планшетах (конечный объем 100 мкл) с применением 9 нМ PDGFR $\beta$  (DeCode Biostructures, Остров Бейнбридж, штат Вашингтон), 5 единиц пируваткиназы, 7 единиц лактатдегидрогеназы, 1 мМ фосфоенолпирувата, 0,28 мМ NADH, 2,5 мг/мл PolyEY и 0,5 мМ АТФ в аналитическом буфере (90 мМ Tris, pH 7,5, 18 мМ MgCl<sub>2</sub>, 1 мМ DTT и 0,2% октилглюкозида). Ингибирование PDGFR $\beta$  измеряли после добавления серийно разведенного тестируемого соединения (конечная концентрация для анализа 1% DMSO). Снижение поглощения при 340 нм отслеживали непрерывно в течение 6 ч при 30°C на мультирежимном устройстве для считывания микропланшетов (BioTek, Уинуски, штат Вермонт). Скорость реакции рассчитывали с использованием временных рамок, составляющих 2-3 ч. Скорость реакции при

каждой концентрации соединения преобразовывали в процент ингибирования с применением контролей (т.е. реакции без тестируемого соединения и реакции с известным ингибитором) и значения  $IC_{50}$  рассчитывали путем аппроксимации сигмоидальной кривой с четырьмя параметрами в отношении данных с применением Prism (GraphPad, Сан-Диего, штат Калифорния).

**Последовательность белка PDGFRP (остатки 557-1106 с N-концевой HIS-GST-меткой;  
SEQ ID NO: 3 в Genbank)**

```

МЕННННННННМАРНЛGYWKIKGLVQPTRLLLEYLEEKYEEHLYERDEGDKWRNKKFE
LGLFPPNLPYYIDGDVTKLTQSMAIIRYIADKHNMLGGCPKERAIEISMLEGAVLDIRYGV
RIAYSKDFETLKVDFLSKLPPEMLKMFEDRLCHKTYLNGDHVTHPDFMLYDALDVVLY
MDPMCLDAFPKLVCFKRIEAIPOIDKYLKSSKYIAWPLQGWQATFGGGDHPPKSDLVP
RHNQTSLYKKAAGFEGDRMTQKKPRYEIRWKVIESVSSDGHEYIYVDPMQLPYDSTWEL
PRDQLVLGRTLGSAGFQVVEATAHGLSHSQATMKVAVKMLKSTARSSEKQALMSEL
KIMSHLGPMLNVNLLGACTKGGPIYIITEYCRYGDLVDYDLHRNKHTFLQHHSDKRPP
SAELYSNALPVGLPLPSHVSLTGESDGGYMDMSKDESVDYVPMMLDMKGDVKYADIES
NYMAPYDNYVPSAPERTCRATLINEPVL SYMDLVGFSYQVANGMEFLASKNCVHRDL
AARNVLICEGKLVKICDFGLARDIMRDSNYISKGSTFLPLKWMAPESIFNSLYTTLSDVW
SFGILLWEIFTLGGTPYPELPMNEQFYNAIKRGYRMAQPAHASDEIYEMQKCWEEKFEI
RPPFSQLVLLERLLGEGYKCKYQVDEEFLRSDHPAILRSQARLPGFHGLRSPLDTSSV
LYTAVQPNEGDKDYIHLPPDKPEVADEGPLGSPSLASSTLNEVNTSSTISCDSPLEPQDE
PEPEPQLELQVEPEPELEQLPDSGCPAPRAEAEDSFL

```

Соединение А ингибировало ферментативную активность рекомбинантного PDGFRP дикого типа со значением  $IC_{50}$  9 нМ. Соединение В ингибировало ферментативную активность рекомбинантного PDGFR $\beta$  дикого типа со значением  $IC_{50}$  5 нМ.

Пример 4. Ингибирование увеличения количества PDGFR $\alpha$  с мутацией D842V, экспрессирующегося в клетках ВаF3.

**Культура клеток ВаF3 PDGFR $\alpha$  D842V**

Клетки ВаF3 трансфицировали конструкцией, кодирующей PDGFR $\alpha$  D842V, и отбирали независимо от IL-3. Вкратце, клетки выращивали в среде RPMI 1640, дополненной 10% охарактеризованной фетальной бычьей сывороткой (Invitrogen, Карлсбад, штат Калифорния), 1 ед./мл пенициллина G, 1 мкг/мл стрептомицина и 0,29 мг/мл L-глутамина при 37°C, 5% CO<sub>2</sub>, 95% влажности.

**Анализы пролиферации клеток ВаF3 с PDGFR $\alpha$  D842V**

Серийное разведение тестируемого соединения распределяли в 96-луночный планшет с черным прозрачным дном (Corning, Корнинг, штат Нью-Йорк). Десять тысяч клеток добавляли на лунку в 200 мкл готовой питательной среды. Планшеты инкубировали в течение 67 ч при 37°C, 5% CO<sub>2</sub>, 95% влажности. В конце периода инкубации 40 мкл 440 мкМ раствора резазурина (Sigma, Сент-Луис, штат Миссури) в PBS добавляли к каждой лунке и планшеты инкубировали в течение дополнительных 5 ч при 37°C, 5% CO<sub>2</sub>, 95% влажности. Планшеты считывали на устройстве для считывания Synergy2 (Biotek, Уинуски, штат Вермонт) с применением возбуждения при 540 нм и эмиссии при 600 нм. Данные анализировали с применением программного обеспечения Prism (GraphPad, Сан-Диего, штат Калифорния) для расчета значений  $IC_{50}$ .

Соединение А ингибировало пролиферацию клеток ВаF3 с PDGFR $\alpha$  с мутацией D842V со значением  $IC_{50}$  36 нМ. Соединение В ингибировало пролиферацию клеток ВаF3 с PDGFR $\alpha$  с мутацией D842V со значением  $IC_{50}$  42 нМ.

Пример 5. Ингибирование фосфорилирования PDGFR $\alpha$  с мутацией D842V, экспрессирующегося в клетках ВаF3.

**Культура клеток ВаF3 PDGFR $\alpha$  D842V**

Клетки ВаF3 трансфицировали конструкцией, кодирующей PDGFR $\alpha$  D842V, и отбирали независимо от IL-3. Вкратце, клетки выращивали в среде RPMI 1640, дополненной 10% охарактеризованной фетальной бычьей сывороткой (Invitrogen, Карлсбад, штат Калифорния), 1 ед./мл пенициллина G, 1 мкг/мл стрептомицина и 0,29 мг/мл L-глутамина при 37°C, 5% CO<sub>2</sub>, 95% влажности.

**Вестерн-блоттинг ВаF3 PDGFR $\alpha$  D842V**

Два миллиона клеток на лунку, суспендированные в бессывороточной RPMI 1640, добавляли в 24-луночный планшет, обработанный тканевой культурой. Серийное разведение тестируемого соединения добавляли в планшеты, содержащие клетки, и планшеты инкубировали в течение 4 ч при 37°C, 5% CO<sub>2</sub>, 95% влажности. Клетки промывали с помощью PBS, затем лизировали. Клеточные лизаты разделяли с помощью SDS-PAGE и переносили в PVDF. Фосфо-PDGFR $\alpha$  (Туг754) детектировали с помощью антитела от Cell Signaling Technology (Бeverly, штат Массачусетс), проявляющего реагента ECL Plus (GE Healthcare, Пискатауэй, штат Нью-Джерси) и устройства для формирования изображения на люминесцентном фосфорном покрытии Molecular Devices Storm 840 в режиме флуоресценции. Блоты обнажали и исследовали на общий PDGFR $\alpha$  с применением антитела от Cell Signaling Technology (Бeverly, штат Массачусетс). Значения  $IC_{50}$  рассчитывали с применением программного обеспечения Prism (GraphPad, Сан-Диего, штат Калифорния).

Соединение А ингибировало фосфорилирование PDGFR $\alpha$  с мутацией D842V, экспрессирующегося в клетках ВаF3, со значением  $IC_{50}$  24 нМ. Соединение В ингибировало фосфорилирование PDGFR $\alpha$  с мутацией D842V, экспрессирующегося в клетках ВаF3 со значением  $IC_{50}$  26 нМ.

Пример 6. Ингибирование фосфорилирования PDGFR $\alpha$  с мутацией V561D, экспрессирующегося в клетках CHO.

Клетки яичника китайского хомячка (CHO) временно трансфицировали конструкцией cDNA PDGFRA с мутацией V561D, клонированной в плазмиду pcDNA3.1 (Invitrogen, Карлсбад, штат Калифорния). Через двадцать четыре часа после трансфекции клетки обрабатывали различными концентрациями соединения в течение 90 минут. Получали белковые лизаты из клеток и их подвергали иммунопреципитации с применением антитела к PDGFRA (SC-20, Santa Cruz Biotechnology, Санта-Круз, штат Калифорния) с последующим последовательным иммуноблоттингом в отношении фосфотирозина с применением моноклонального антитела (PY-20, BD Transduction Labs, Спаркс, штат Мэриленд) или общего PDGFR $\alpha$  (SC-20, Santa Cruz Biotechnology, Санта-Круз, штат Калифорния). Денситометрию проводили для количественной оценки эффекта лекарственного средства с применением программного обеспечения Photoshop 5.1, при этом уровень фосфо-PDGFR $\alpha$  нормализовали по общему белку. Экспериментальные результаты денситометрии анализировали с применением программного обеспечения Calcsyn 2.1 (Biosoft, Кембридж, Великобритания) для математического определения значений IC<sub>50</sub>.

Соединение А ингибировало фосфорилирование PDGFR $\alpha$  с мутацией V561D, экспрессирующегося в клетках CHO, со значением IC<sub>50</sub> 25 нМ.

Пример 7. Ингибирование фосфорилирования PDGFR $\alpha$  с делеционной мутацией 842-845 в экзоне 18, экспрессирующегося в клетках CHO.

Клетки яичника китайского хомячка (CHO) временно трансфицировали конструкцией cDNA PDGFRA с мутацией  $\Delta$ D842-H845, клонированной в плазмиду pcDNA3.1 (Invitrogen, Карлсбад, штат Калифорния). Через 24 ч после трансфекции клетки обрабатывали различными концентрациями соединения в течение 90 мин. Получали белковые лизаты из клеток и их подвергали иммунопреципитации с применением антитела к PDGFRA (SC-20, Santa Cruz Biotechnology, Санта-Круз, штат Калифорния) с последующим последовательным иммуноблоттингом в отношении фосфотирозина с применением моноклонального антитела (PY-20, BD Transduction Labs, Спаркс, штат Мэриленд) или общего PDGFR $\alpha$  (SC-20, Santa Cruz Biotechnology, Санта-Круз, штат Калифорния). Денситометрию проводили для количественной оценки эффекта лекарственного средства с применением программного обеспечения Photoshop 5.1, при этом уровень фосфо-PDGFR $\alpha$  нормализовали по общему белку. Экспериментальные результаты денситометрии анализировали с применением программного обеспечения Calcsyn 2.1 (Biosoft, Кембридж, Великобритания) для математического определения значений IC<sub>50</sub>.

Соединение А ингибировало фосфорилирование PDGFR $\alpha$  с делеционной мутацией 842-845 в экзоне 18, экспрессирующегося в клетках CHO, со значением IC<sub>50</sub> 77 нМ.

Пример 8. Ингибирование увеличения количества слияния FIP1L1-PDGFR $\alpha$  в клетках EOL-1.

#### **Культура клеток EOL-1 (слияние FIP1L1/PDGFR $\alpha$ )**

Клетки EOL-1 выращивали в среде RPMI 1640, дополненной 10% охарактеризованной фетальной бычьей сывороткой (Invitrogen, Карлсбад, штат Калифорния), 1 ед./мл пенициллина G, 1 мкг/мл стрептомицина и 0,29 мг/мл L-глутамин при 37°C, 5% CO<sub>2</sub>, 95% влажности.

#### **Анализ пролиферации клеток EOL-1**

Серийное разведение тестируемого соединения распределяли в 96-луночный планшет с черным прозрачным дном (Corning, Корнинг, штат Нью-Йорк). Десять тысяч клеток добавляли на лунку в 200 мкл готовой питательной среды. Планшеты инкубировали в течение 67 ч при 37°C, 5% CO<sub>2</sub>, 95% влажности. В конце периода инкубации 40 мкл 440 мкМ раствора резазурина (Sigma, Сент-Луис, штат Миссури) в PBS добавляли к каждой лунке и планшеты инкубировали в течение дополнительных 5 ч при 37°C, 5% CO<sub>2</sub>, 95% влажности. Планшеты считывали на устройстве для считывания Synergy2 (Biotek, Уинуски, штат Вермонт) с применением возбуждения при 540 нм и эмиссии при 600 нм. Данные анализировали с применением программного обеспечения Prism (GraphPad, Сан-Диего, штат Калифорния) для расчета значений IC<sub>50</sub>.

Соединение А ингибировало увеличение количества слияния FIP1L1-PDGFR $\alpha$  в клетках EOL-1 со значением IC<sub>50</sub> 0,029 нМ. Соединение В ингибировало увеличение количества слияния FIP1L1-PDGFR $\alpha$  в клетках EOL-1 со значением IC<sub>50</sub> 0,018 нМ.

Пример 9. Ингибирование фосфорилирования слияния FIP1L1-PDGFR $\alpha$  в клетках EOL-1.

#### **Культура клеток EOL-1 (слияние FIP1L1/PDGFR $\alpha$ )**

Клетки EOL-1 выращивали в среде RPMI 1640, дополненной 10% охарактеризованной фетальной бычьей сывороткой (Invitrogen, Карлсбад, штат Калифорния), 1 ед./мл пенициллина G, 1 мкг/мл стрептомицина и 0,29 мг/мл L-глутамин при 37°C, 5% CO<sub>2</sub>, 95% влажности.

#### **Вестерн-блоттинг EOL-1**

Два миллиона клеток на лунку, суспендированные в бессывороточной RPMI 1640, добавляли в 24-луночный планшет, обработанный тканевой культурой. Серийное разведение тестируемого соединения добавляли в планшеты, содержащие клетки, и планшеты инкубировали в течение 4 ч при 37°C, 5% CO<sub>2</sub>, 95% влажности. Клетки промывали с помощью PBS, затем лизировали. Клеточные лизаты разделяли с

помощью SDS-PAGE и переносили в PVDF. Фосфо-PDGFR $\alpha$  (Tyr754) детектировали с помощью антитела от Cell Signaling Technology (Бeverли, штат Массачусетс), проявляющего реагента ECL Plus (GE Healthcare, Пискатауэй, штат Нью-Джерси) и устройства для формирования изображения на люминесцентном фосфорном покрытии Molecular Devices Storm 840 в режиме флуоресценции. Блоты обнажали и исследовали на общий PDGFR $\alpha$  с применением антитела от Cell Signaling Technology (Бeverли, штат Массачусетс). Значения IC<sub>50</sub> рассчитывали с применением программного обеспечения Prism (GraphPad, Сан-Диего, штат Калифорния).

Соединение А ингибировало фосфорилирование слияния FIP1L1-PDGFR $\alpha$  в клетках EOL-1 со значением IC<sub>50</sub> 0,12 нМ. Соединение В ингибировало фосфорилирование слияния FIP1L1-PDGFR $\alpha$  в клетках EOL-1 со значением IC<sub>50</sub> < 0,1 нМ.

Пример 10. Лечение пациентов, страдающих раком человека, с PDGFR $\alpha$  с мутацией D842V.

Протокол клинического исследования DCC-2618-01-001 "Открытое многоцентровое исследование фазы I соединения А для оценки безопасности, переносимости и фармакокинетики у пациентов с опухолями на поздних стадиях" представляет собой первое исследование соединения А на человеке (идентификатор ClinicalTrials.gov: NCT02571036). Целями данного исследования с повышением дозы являются оценка безопасности, переносимости, фармакокинетики (ПК), фармакодинамики (ПД) и предварительной противоопухолевой активности соединения А. Исследуемый лекарственный препарат вводили перорально либо один раз, либо два раза в сутки при повышающихся дозах в диапазоне от 20 мг BID до 200 мг BID. Предварительную противоопухолевую активность измеряли с помощью СТ-сканирования в соответствии с RECIST 1.1 каждый второй цикл (каждые 56 дней). Фармакодинамические эффекты измеряли как снижение частоты возникновения мутации аллеля (MAF) в ДНК бесклеточной плазмы (cf) и анализировали с помощью Guardant 360 версия 2.9 или версия 2.10 (Guardant Health, Редвуд-Сити, штат Калифорния), платформе секвенирования для 73 генов следующего поколения.

Все пациенты имели заболевание, прогрессирующее при стандартном лечении и быстро прогрессирующее без лечения. В исследование включали трех пациентов с обусловленными мутантным PDGFR $\alpha$  стромальными опухолями желудочно-кишечного тракта (GIST). Мутацию D842V PDGFR $\alpha$  идентифицировали у каждого пациента путем биопсии опухоли. На основании неклинических данных и доступных фармакокинетических данных из исследования DCC-2618-01-001, уровни дозы  $\geq$ 50 мг BID (суточная доза эквивалентна 100 мг) были достаточными для того, чтобы приводить к контролю опухоли, т.е. остановке роста при таких саркомах на поздней стадии из зависимых от PDGFR $\alpha$  с мутацией D842V опухолей у пациентов, страдающих от GIST. Из 3 подлежащих оценке пациентов, 2 зарегистрировали на уровне исследуемой эффективной дозы или выше (150 мг QD и 100 мг BID). Другого пациента зарегистрировали при 30 мг BID и прогресс отмечали после 2 циклов лечения в течение 28 дней. Пациент с дозой в 100 мг BID находился в цикле 11 (> 40 недель) и продолжал получать благоприятный эффект от лечения. Самая последняя оценка опухоли подтверждала "стабильное заболевание" в соответствии с RECIST 1.1. Оценки опухоли на протяжении всего исследования показали некоторое уменьшение опухоли (5-10%), включая самую последнюю оценку после 9 цикла (36 недель). Пациент, который получал лечение в дозе 150 мг QD, находился на 6 цикле (>20 недель) со стабильным заболеванием согласно RECIST, и у него наблюдалось некоторое уменьшение опухоли. 2 пациента подвергались 1 и 3 предварительным обработкам ингибиторами тирозинкиназы соответственно.

На сегодняшний день данные наблюдения cfDNA в отношении частоты возникновения мутации аллеля PDGFR $\alpha$  D842V в плазме доступны только для пациента с дозой 100 мг BID. Мутация D842V в PDGFR $\alpha$  не была обнаружена с помощью cfDNA в начальный момент исследования, но в 1 день 3 цикла (8 недель) после лечения детектировали частоту 0,59%. Хотя отсутствие выявления мутации D842V в начальный момент исследования может ограничить способность интерпретировать данные, тот факт, что мутация, обнаруженная в опухолевой ткани, является "невывяляемой" т.е. ниже предела обнаружения в 2 последовательных точках анализов (цикл 5 день 1 (16 недель) и цикл 7 день 1 (24 недели)) в значительной степени поддерживает подавление данной мутации D842V в PDGFR $\alpha$  в результате лечения пациентов, страдающих от рака человека, с помощью соединения А.

Пример 11. Лечение пациента, страдающего глиобластомой человека, с амплификацией PDGFR $\alpha$ .

Протокол клинического исследования DCC-2618-01-001 "Открытое многоцентровое исследование фазы I соединения А для оценки безопасности, переносимости и фармакокинетики у пациентов с опухолями на поздних стадиях" представляет собой первое исследование соединения А на человеке (идентификатор ClinicalTrials.gov: NCT02571036). Целями данного исследования с повышением дозы являются оценка безопасности, переносимости, фармакокинетики (ПК), фармакодинамики (ПД) и предварительной противоопухолевой активности соединения А. Исследуемый лекарственный препарат вводили перорально либо один раз, либо два раза в сутки при повышающихся дозах в диапазоне от 20 мг BID до 200 мг BID. Предварительную противоопухолевую активность измеряли с помощью СТ-сканирования в соответствии с критериями RANO (проверенных оценок в нейроонкологии (Revised Assessment in NeuroOncology)) через каждый цикл, следующий после каждого 3<sup>его</sup> цикла (каждые 56 или 84 дня). Фармакодинамические эффекты измеряли как снижение количества циркулирующих опухолевых клеток (СТС). Цель-

ную кровь обогащали для CTC в пробирке OncoQuick. Слой CTC слой инкубировали с аденовирусом, который реплицирует и экспрессирует GFP в клетках с высокими уровнями теломеразы (Oncolys BioPharma Inc.). Затем клетки инкубировали с флуоресцентно-мечеными антителами, фиксировали и окрашивали с помощью DAPI. Клетки, положительные в отношении флуоресценции DAPI, GFP, PDGFR $\alpha$  и GFAP, подсчитывали как циркулирующие опухолевые клетки глиобластомы с применением устройства для визуализации BioTek Cytation 5. Глиофибрилярный кислый белок (GFAP) однозначно связан с глиальными клетками.

Все пациенты имели заболевание, прогрессирующее при стандартном лечении и быстро прогрессирующее без лечения. Одного пациента с обусловленной амплифицированным PDGFR $\alpha$  глиобластомой (GBM; 6х амплифицированный, 12 копий) включали в исследование при уровне лозы 20 мг BID. Пациента сначала лечили с помощью комбинированной радиохимиотерапии с последующим введением только темозолоида, и у него выявляли прогресс через 3 месяца. Пациент с GBM пациент находился в цикле 19 (>17 месяцев в исследовании) и продолжал получать благоприятный эффект от лечения. Поскольку проводилась оценка опухоли после цикла 12 (48 недель), пациент имел "частичный ответ" в соответствии с критериями RANO. На фиг. 1 показано изображение, полученное с помощью MRI, в начальный момент исследования (фиг. 1А) и после цикла 12 (фиг. 1С). На фиг. 1В представлено дополнительное доказательство уменьшения опухоли после цикла 9.

Значимость амплификации PDGFR $\alpha$  оценивали в астроцитомах высокой степени (HGA) у детей и взрослых, включая глиобластомы. Большое исследование первичной ткани человека предполагает значительную распространенность обусловленных амплифицированным PDGFR $\alpha$  HGA и указывает на то, что амплификация PDGFR $\alpha$  увеличивается со степенью и связана с менее благоприятным прогнозом при de novo GBM с участием мутантного IDH1 (Philips et al., Brain Pathol. (2013) 23(5):565-73, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте). Dunn et al., предоставляют дополнительное доказательство того, что амплификация PDGFR $\alpha$  представляет собой стимулирующий фактор геномных изменений при GBM (Dunn et al., Genes Dev. (2012) 26(8):756-84). На основании этих результатов фармакодинамический эффект, измеренный как уменьшение CTC, наблюдаемое у пациента, страдающего GBM, после лечения соединением А, в значительной степени подтверждает, что частичный ответ, наблюдаемый у пациента, страдающего GBM, является результатом лечения обусловленной амплифицированным PDGFR $\alpha$  опухоли с помощью соединения А. Двойные положительные CTC (PDGFR $\alpha$ + /GFAP+) впервые измеряли во время цикла 7 (28 недель) с частотой 2,22 CTC/мл. Частота снижалась в циклах 13 (52 недель) и 17 (68 недель) до 1,11 и 0,58 CTC/мл соответственно.

Пример 12. Соединение В получают путем биологического синтеза после перорального введения соединения А.

Протокол клинического исследования DCC-2618-01-001 "Открытое многоцентровое исследование фазы I соединения А для оценки безопасности, переносимости и фармакокинетики у пациентов с опухолями на поздних стадиях" представляет собой первое исследование соединения А на человеке (идентификатор ClinicalTrials.gov: NCT02571036). Целями данного исследования с повышением дозы являются оценка безопасности, переносимости, фармакокинетики (ПК), фармакодинамики (PD) и предварительной противоопухолевой активности соединения А. Исследуемый лекарственный препарат вводили перорально либо один раз, либо два раза в сутки при повышающихся дозах в диапазоне от 20 мг BID до 200 мг BID. Пероральное введение соединения А пациентам приводит к системному воздействию соединения А и биотрансформации соединения А в соединение В посредством N-деметилирования in vivo. Для фармакокинетического (ПК) анализа образцы крови получали в цикле 1, день 15 непосредственно перед введением утренней дозы соединения А и через 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 и 10-12 ч после введения дозы. Соединение А и его активный метаболит, соединение В, анализировали с применением валидированного биоаналитического способа. Phoenix WinNonlin версии 6.3 применяли для анализа зависимости концентрации в плазме крови от времени для расчета стандартных некомпартментных ПК параметров. Все расчеты ПК выполняли с применением номинального времени сбора образцов.

В качестве примера, введение соединения А когорте пациентов в дозах 150 мг два раза в сутки или 150 мг один раз в сутки приводило к стабильному воздействию соединения А на день 15 цикла 1, а также соединения В, как указано в таблице ниже.

Пероральную дозу, составляющую 150 мг, соединения А вводили BID (дважды в сутки) когорте из 5 пациентов в течение 15 дней, подвергая воздействию соединения А со средним  $C_{max}$ =1,500 нг/мл и средней площадью под кривой (AUC) = 11,400 нг\*ч/мл. Это введение в течение 15 дней приводило к биотрансформации в соединение В со средним  $C_{max}$ =1,520 нг/мл и средним AUC=15,100 нг\*ч/мл. Пероральную дозу, составляющую 150 мг соединения А, вводили QD (один раз в сутки) когорте из 4 пациентов в течение 15 дней, подвергая воздействию соединения А со средним  $C_{max}$ =861 нг/мл и средней площадью под кривой (AUC) = 8,070 нг\*ч/мл. Это введение доз в течение 15 дней приводило к биотрансформации в соединение В со средним  $C_{max}$ =794 нг/мл и средним AUC=8,600 нг\*ч/мл.

Таблица

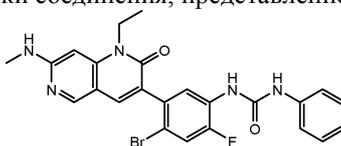
| Пероральная доза соединения А | Соединение А<br>C <sub>max</sub> (нг/мл) | Соединение А<br>AUC <sub>12 ч</sub> (нг*ч/мл) | Соединение В<br>C <sub>max</sub> (нг/мл) | Соединение В<br>AUC <sub>12 ч</sub> (нг*ч/мл) |
|-------------------------------|--|---|--|---|
| 150 мг BID                    | 1,500                                    | 11,400  | 1,520                                    | 15,100  |
| 150 мг QD                     | 861                                      | 8,070   | 794                                      | 8,600   |

## Эквиваленты

Специалисту в данной области будет понятно или он будет способен установить с применением не более чем обычных экспериментов многочисленные эквиваленты конкретных вариантов осуществления, описанных конкретно в настоящем изобретении. Подразумевается, что такие эквиваленты включены в объем приведенной ниже формулы изобретения.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения или предупреждения роста опухоли или прогрессирования опухоли, опосредованных киназой PDGFR, у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту 150 мг один раз в сутки или два раза в сутки соединения, представленного формулой



или его фармацевтически приемлемой соли.

2. Способ по п.1, где рост опухоли или прогрессирование опухоли обусловлены одним или несколькими из сверхэкспрессии киназы PDGFR $\alpha$ , онкогенных миссенс-мутаций PDGFR $\alpha$ , онкогенных делеционных мутаций PDGFR $\alpha$ , онкогенных перестроек генов PDGFR $\alpha$ , приводящих к слитым с PDGFR $\alpha$  белкам, внутригенных делеций в PDGFR $\alpha$  внутри рамки считывания или онкогенной амплификации гена PDGFR $\alpha$ .

3. Способ по п.1 или 2, где рост опухоли или прогрессирование опухоли обусловлены сверхэкспрессией киназы PDGFR $\alpha$ .

4. Способ по п.1 или 2, где рост опухоли или прогрессирование опухоли обусловлены онкогенными миссенс-мутациями PDGFR $\alpha$  или онкогенными делеционными мутациями PDGFR $\alpha$ .

5. Способ по п.1 или 2, где рост опухоли или прогрессирование опухоли обусловлены онкогенными перестройками генов PDGFR $\alpha$ , приводящими к слитым с PDGFR $\alpha$  белкам, или внутригенными делециями в PDGFR $\alpha$  внутри рамки считывания.

6. Способ по п.1 или 2, где рост опухоли или прогрессирование опухоли обусловлены онкогенной амплификацией гена PDGFR $\alpha$ .

7. Способ по любому из пп.1-6, где опухоль представляет собой аденокарциному легкого, плоскоклеточный рак легкого, глиобластому, глиому, свойственную детскому возрасту, астроцитому, саркомы, стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта, злокачественную саркому оболочек периферических нервов, интимальные саркомы, гиперэозинофильный синдром, идиопатический гиперэозинофильный синдром, хронический эозинофильный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, связанный с эозинофилией, или лимфобластную Т-клеточную лимфому.

8. Способ по любому из пп.1-7, где опухоль представляет собой глиобластому.

9. Способ по любому из пп.1-7, где опухоль представляет собой стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта.

10. Способ по любому из пп.1-9, где 1-[4-бром-5-[1-этил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил]-2-фторфенил]-3-фенилмочевину или ее фармацевтически приемлемую соль вводят в качестве отдельного средства или в комбинации с другими противораковыми терапевтическими средствами, противораковыми биологическими средствами, ингибиторами иммунных контрольных точек или химиотерапевтическими средствами.

11. Способ по п.10, где терапевтическое средство выбрано из цитотоксического средства, цисплатина, доксорубина, этопозиды, иринотекана, топотекана, паклитаксела, доцетаксела, эпитилонов, тамоксифена, 5-фторурацила, метотрексата, темозоломида, циклофосфамида, лонафарниба, типифарниба, 4-((5-((4-(3-хлорфенил)-3-оксопиперазин-1-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)метил)бензонитрила гидрохлорида, (R)-1-((1H-имидазол-5-ил)метил)-3-бензил-4-(тиофен-2-илсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензодиазепин-7-карбонитрила, цетуксимаба, иматиниба, интерферона альфа-2b, пегилированного интерферона альфа-2b, комбинаций с ароматазой, гемцитабина, урамустина, хлорметина, ифосфамида, мелфалана, хлорамбуцила, пипобромана, триэтиленмеламин, триэтилендиофосфорамина, бусульфана, кармустина, ломустина, стрептозоцина, дакарбазина, флоксуридина, цитарабина, 6-меркаптопурина, 6-тиогуанина, флударабинфосфата, лейковорина, оксалиплатина, пентостатина, винбластина, винкристина,

виндезина, блеомицина, дактиномицина, даунорубицина, эпирубицина, идарубицина, митрамицина, дезоксиформина, митомицина-С, L-аспарагиназы, тенипозид 17 $\alpha$ -этинилэстрадиола, диэтилстильбэстрола, тестостерона, преднизона, флуоксиместерона, дромостанолон пропионата, тестолактона, мегестролацетата, метилпреднизолон, метилтестостерона, преднизолон, триамцинолон, хлортрианизена, 17 $\alpha$ -гидроксипрогестерона, аминоклутетимида, эстрамустина, медроксипрогестеронацетата, лейпролидацетата, флутамида, торемифенцитрата, гозерелинацетата, карбоплатина, гидроксимочевины, амсакрина, прокарбазина, митотана, митоксантрона, левамизола, винорелбина, анастрозола, летрозолола, капецитабина, ралоксифена, дролоксафина, гексаметилмеламин, бевацизумаба, трастузумаба, тозитумомаба, бортезомиба, ибритумомаб тиуксетана, триоксида мышьяка, порфимера натрия, цетуксимаба, тиотепы, алтрамина, фулвестранта, эксместана, ритуксимаба, алемтузумаба, дексаметазона, бикалутамида, хлорамбуцила или валрубицина.

12. Способ по п.10, где ингибитор иммунных контрольных точек выбран из ингибиторов CTLA4, ипилимумаба и тремелиумаба; ингибиторов PD1, пембролизумаба и ниволумаба; ингибиторов PDL1, атезолизумаба (ранее MPDL3280A), дурвалумаба (MEDI4736), авелумаба и моноклонального антитела PDR001; ингибиторов лиганда 4-1BB, урелумаба и утомилумаба PF05082566; агониста OX40, моноклонального антитела MEDI6469; ингибитора рецептора фактора некроза опухоли, индуцируемого глюкокортикоидом (GITR), моноклонального антитела TRX518; ингибитора CD27, варлиумаба; ингибиторов TNFRSF25-TL1A; агониста CD40, моноклонального антитела CP 870893; ингибиторов HVEM-LIGHT-LTA и HVEM-BTLA-CD160; ингибиторов LAG3, моноклонального антитела BMS 986016; ингибиторов TIM3; ингибиторов Siglecs; агонистов лиганда ICOS; ингибитора B7-H3, эноблитузумаба MGA271; ингибиторов B7-H4; ингибиторов VISTA; ингибиторов HHLA2-TMIGD2; ингибиторов бутирофилинов; ингибиторов BTNL2; ингибиторов CD244---CD48; ингибиторов представителей семейства TIGIT и PVR; ингибитора KIR, лириумаба; ингибиторов ILT и LIR; ингибитора NKG2D и NKG2A, монализумаба IPH2201; ингибиторов MICA и MICB; ингибиторов CD244; ингибиторов CSF1R, эмактузумаба, кабирализумаба, пексидартиниба, ARRY382 HBLZ945; ингибитора IDO, (3E)-3-[(3-бром-4-фторанилино)-нитрозометилден]-4-[2-(сульфамоиламино)этиламино]-1,2,5-оксадиазола INCB024360; ингибитора TGF $\beta$ , галунисертиба; ингибиторов аденозин-CD39-CD73; ингибиторов CXCR4-CXCL12, улокуплумаба и (3S,6S,9S,12R,17R,20S,23S,26S,29S,34aS)-N-((S)-1-амино-5-гуанидино-1-оксопентан-2-ил)-26,29-бис(4-аминобутил)-17-((S)-2-((S)-2-((S)-2-(4-фторбензамидо)-5-гуанидинопентанамидо)-5-гуанидинопентанамидо)-3-(нафтален-2-ил)пропанамидо)-6-(3-гуанидинопропил)-3,20-бис(4-гидроксibenзил)-1,4,7,10,18,21,24,27,30-нонаоксо-9,23-бис(3-уреидопропил)триаконтагидро-1H,16H-пирроло[2,1-p][1,2]дитиа[5,8,11,14,17,20,23,26,29]нонаазациклодотриаконтин-12-карбоксамид ВКТ140; ингибиторов фосфатидилсерина, бавитуксимаба; ингибитора SIRPA-CD47, моноклонального антитела CC 90002; ингибитора VEGF, бевацизумаба; и или ингибитора нейропилина, моноклонального антитела MNRP1685A.

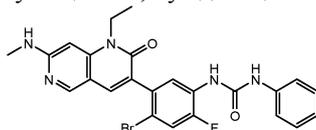
13. Способ по п.11, где терапевтическое средство представляет собой темозоломид.

14. Способ по п.1, дополнительно предусматривающий применение радиоактивного облучения.

15. Способ по п.1, дополнительно предусматривающий введение темозоломида и применение радиоактивного облучения.

16. Способ по п.10, где дополнительное терапевтическое средство выбрано из ингибитора АКТ, алкилирующего средства, политрансретиноевой кислоты, антиандрогена, азациитидина, ингибитора BCL2, ингибитора BCL-XL, ингибитора BCR-ABL, ингибитора BTK, ингибитора BTK/LCK/LYN, ингибитора CDK1/2/4/6/7/9, ингибитора CDK4/6, ингибитора CDK9, ингибитора CBP/p300, ингибитора EGFR, антагониста рецепторов эндотелина, ингибитора ERK, ингибитора фарнезилтрансферазы, ингибитора FLT3, агониста глюкокортикоидного рецептора, ингибитора FIDM2, ингибитора гистондеацетилазы, ингибитора IKK $\beta$ , иммуномодулирующего лекарственного средства (IMiD), ингенола, радиоактивного облучения, ингибитора ИТК, ингибитора JAK1/JAK2/JAK3/ТYK2, ингибитора MEK, мидостаурина, ингибитора MTOR, ингибитора киназы PI3, двойного ингибитора киназы PI3/MTOR, ингибитора протеасомы, агониста протеинкиназы С, ингибитора SUV39H1, TRAIL, ингибитора VEGFR2, ингибитора пути передачи сигнала Wnt/ $\beta$ -катенин, децитабина и моноклонального антитела к CD20.

17. Способ лечения глиобластомы у пациента, нуждающегося в этом



предусматривающий введение пациенту 150 мг один раз в сутки или два раза в сутки соединения, представленного формулой,

или его фармацевтически приемлемой соли.

18. Способ по п.17, дополнительно предусматривающий введение противоракового терапевтического средства, противоракового биологического средства, ингибитора иммунных контрольных точек или химиотерапевтического средства.

19. Способ по п.18, где терапевтическое средство выбрано из цитотоксического средства, диспла-

тина, доксорубицина, этопозид, иринотекана, топотекана, паклитаксела, доцетаксела, эпотилонов, тамоксифена, 5-фторурацила, метотрексата, темозоломида, циклофосфамида, лонафарниба, типифарниба, 4-((5-((4-(3-хлорфенил)-3-оксопиперазин-1-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)метил)бензонитрила гидрохлорида, (R)-1-((1H-имидазол-5-ил)метил)-3-бензил-4-(тиофен-2-илсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензодиазепин-7-карбонитрила, цетуксимаба, иматиниба, интерферона альфа-2b, пегилированного интерферона альфа-2b, комбинаций с ароматазой, гемцитабина, урамустина, хлормегина, ифосфамида, мелфалана, хлорамбуцила, пипобромана, триэтиленмеламина, триэтилендиофосфорамина, бусульфана, кармустина, ломустина, стрептозоцина, дакарбазина, флоксуридина, цитарабина, 6-меркаптопурина, 6-тиогуанина, флударабинфосфата, лейковорина, оксалиплатина, пентостатина, винбластин, винкристин, виндезин, блеомицин, дактиномицин, даунорубицин, эпирубицин, идарубицин, митрамицин, дезоксикоформин, митомицин-С, L-аспарагиназы, тенипозид, 17 $\alpha$ -этинилэстрадиол, диэтилстильбэстрола, тестостерона, преднизона, флуоксиместерона, дромостанолон пропионата, тестолактона, мегестролацетата, метилпреднизолон, метилтестостерон, преднизолон, триамцинолон, хлортрианизен, 17 $\alpha$ -гидроксипрогестерон, аминоклутетимид, эстрамустина, медроксипрогестеронацетат, лейпролидацетат, флутамида, торемифенцитрат, гозерелинацетат, карбоплатин, гидроксимочевина, амсакрин, прокарбазин, митотан, митоксантрон, левамизол, винорелбин, анастрозол, летрозол, капецитабин, ралоксифен, дролоксафин, гексаметилмеламина, бевацизумаба, трастузумаба, тозитумамаба, бортезомиба, ибритуумаб тиуксетан, триоксида мышьяка, порфирин натрия, цетуксимаба, тиотепы, алтретамин, фулвестрант, эксеместан, ритуксимаба, алемтузумаба, дексаметазон, бикалутамида, хлорамбуцил или валрубицин.

20. Способ по п.18, где ингибитор иммунных контрольных точек выбран из ингибиторов CTLA4, ипилимумаба и тремелиумаба; ингибиторов PD1, пембролизумаба и ниволумаба; ингибиторов PDL1, атезолизумаба (ранее MPDL3280A), дурвалумаба (ранее MEDI4736), авелумаба и моноклонального антитела PDR001; ингибиторов лиганда 4-1BB, урелумаба и утомилумаба PF 05082566; агониста лиганда OX40, моноклонального антитела MEDI6469; ингибитора рецептора фактора некроза опухоли, индуцируемого глюкокортикоидом (GITR), моноклонального антитела TRX518; ингибитора CD27, варлилуумаба; ингибиторов TNFRSF25-TL1A; агониста лиганда CD40, моноклонального антитела CP 870893; ингибиторов HVEM-LIGHT-LTA и HVEM-BTLA-CD160; ингибиторов LAG3, моноклонального антитела BMS 986016; ингибиторов TIM3; ингибиторов Siglecs; агонистов лиганда ICOS; ингибитора B7-H3, эноблитузумаба MGA271; ингибиторов B7-H4; ингибиторов VISTA; ингибиторов HHLA2-TMIGD2; ингибиторов бутирофилинов; ингибиторов BTNL2; ингибиторов CD244---CD48; ингибиторов представителей семейства TIGIT и PVR; ингибитора KIR лирилуумаба; ингибиторов ILT и LIR; ингибитора NKG2D и NKG2A, моналлизумаба IPH2201; ингибиторов MICA и MICB; ингибиторов CD244; ингибиторов CSF1R, эмактузумаба, кабирализумаба, пексидартиниба, ARRY382 и BLZ945; ингибитора IDO, (3E)-3-[(3-бром-4-фторанилино)-нитрозометилиден]-4-[2-(сульфамоиламино)этиламино]-1,2,5-оксадиазола INCB024360; ингибитора TGF $\beta$  галунисертиба; ингибиторов аденозин-CD39-CD73; ингибиторов CXCR4-CXCL12 улокуплумаба и (3S,6S,9S,12R,17R,20S,23S,26S,29S,34aS)-N-((S)-1-амино-5-гуанидино-1-оксопентан-2-ил)-26,29-бис(4-аминобутил)-17-((S)-2-((S)-2-((S)-2-(4-фторбензамидо)-5-гуанидинопентанамидо)-5-гуанидинопентанамидо)-3-(нафтален-2-ил)пропанамидо)-6-(3-гуанидинопропил)-3,20-бис(4-гидроксибензил)-1,4,7,10,18,21,24,27,30-нонаоксо-9,23-бис(3-уреидопропил)триаконтагидро-1H,16H-пирроло[2,1-r][1,2]дитиа[5,8,11,14,17,20,23,26,29]нонаазациклодотриакоктин-12-карбоксамид ВКТ140; ингибиторов фосфатидилсерина, бавитуксимаба; ингибитора SIRPA-CD47, моноклонального антитела CC 90002; ингибиторов VEGF, бевацизумаба; и или ингибитора нейропилина, моноклонального антитела MNRP1685A.

21. Способ по п.19, где терапевтическое средство представляет собой темозоломид.

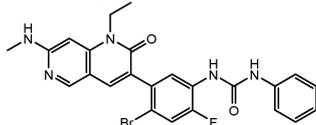
22. Способ по п.17, дополнительно предусматривающий применение радиоактивного облучения.

23. Способ по п.17, дополнительно предусматривающий введение темозоломида и применение радиоактивного облучения.

24. Способ по п.18, где дополнительное терапевтическое средство выбрано из ингибитора АКТ, алкилирующего средства, политрансретиноевой кислоты, антиандрогена, азациитидина, ингибитора BCL2, ингибитора BCL-XL, ингибитора BCR-ABL, ингибитора ВТК, ингибитора ВТК/LCK/LYN, ингибитора CDK1/2/4/6/7/9, ингибитора CDK4/6, ингибитора CDK9, ингибитора СВР/p300, ингибитора EGFR, антагониста рецепторов эндотелина, ингибитора ERK, ингибитора фарнезилтрансферазы, ингибитора FLT3, агониста глюкокортикоидного рецептора, ингибитора HDM2, ингибитора гистондеацетилазы, ингибитора ИКК $\beta$ , иммуномодулирующего лекарственного средства (MiD), ингенола, радиоактивного облучения, ингибитора ИТК, ингибитора JAK1/JAK2/JAK3/ТYK2, ингибитора МЕК, мидостаурина, ингибитора МTOR, ингибитора киназы PI3, двойного ингибитора киназы PI3/MTOR, ингибитора протеасомы, агониста протеинкиназы С, ингибитора SUV39H1, TRAIL, ингибитора VEGFR2, ингибитора пути передачи сигнала Wnt/ $\beta$ -катенин, децитабина и моноклонального антитела к CD20.

25. Способ лечения PDGFR $\alpha$ -опосредованных стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту 150 мг один раз в сутки или

два раза в сутки соединения, представленного формулой



или его фармацевтически приемлемой соли.

26. Способ по п.25, дополнительно предусматривающий введение противоракового терапевтического средства, противоракового биологического средства, ингибитора иммунных контрольных точек или химиотерапевтического средства.

27. Способ по п.26, где терапевтическое средство выбрано из цитотоксического средства, цисплатина, доксорубина, этопозиды, иринотекана, топотекана, паклитаксела, доцетаксела, эпитилонов, тамоксифена, 5-фторурацила, метотрексата, темозоломида, циклофосамида, лонафарниба, типифарниба, 4-((5-((4-(3-хлорфенил)-3-оксопиперазин-1-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)метил)бензонитрилы гидрохлорида, (R)-1-((1H-имидазол-5-ил)метил)-3-бензил-4-(тиофен-2-илсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензодиазепин-7-карбонитрила, цетуксимаба, иматиниба, интерферона альфа-2b, пегилированного интерферона альфа-2b, комбинаций с ароматазой, гемцитабина, урамустина, хлорметина, ифосфамида, мелфалана, хлорамбуцила, пипобромана, триэтиленмеламин, триэтилендиофосфорамин, бусульфана, кармустина, ломустина, стрептозоцина, дакарбазина, флоксуридина, цитарабина, 6-меркаптопурина, 6-тиогуанина, флударабинфосфата, лейковорина, оксалиплатина, пентостатина, винбластин, винкристина, виндезина, блеомицина, дактиномицина, даунорубина, эпирубина, идарубина, митрамицина, дезоксикоформидина, митомицина-С, L-аспарагиназы, тенипозиды 17 $\alpha$ -этинилэстрадиола, диэтилстильбэстрола, тестостерона, преднизона, флуоксиместерона, дромостанолон пропионата, тестостерона, мегестролацетата, метилпреднизолон, метилтестостерон, преднизолон, триамцинолон, хлортиазинен, 17 $\alpha$ -гидроксипрогестерон, аминоглутетимида, эстрамустина, медроксипрогестеронацетата, лейпролидацетата, флутамида, торемифенцитрата, гозерелинацетата, карбоплатина, гидроксимочевина, амсакрина, прокарбазина, митогана, митоксантрон, левамизол, винорелбин, анастрозол, летрозол, капецитабин, ралоксифен, дролоксафин, гексаметилмеламин, бевацизумаб, трастузумаб, тозитумомаб, бортезомиб, ибритумомаб тиуксетан, триоксида мышьяка, порфирин натрия, цетуксимаб, тиотепи, алтретамин, фулвезтант, эксеместан, ритуксимаб, алемтузумаб, дексаметазон, бикалутамид, хлорамбуцил или валрубицин.

28. Способ по п.26, где ингибитор иммунных контрольных точек выбран из ингибиторов CTLA4, ипилимумаб и тремелиумаб; ингибиторов PD1, пембролизумаб и ниволумаб; ингибиторов PDL1, атезолизумаб (ранее MPDL3280A), дурвалумаб MEDI4736, авелумаб и моноклонального антитела PDR001; ингибиторов лиганда 4-1BB, урелумаб и утомилумаб PF05082566; агониста лиганда OX40, моноклонального антитела MEDI6469; ингибитора рецептора фактора некроза опухоли, индуцируемого глюкокортикоидом (GITR), моноклонального антитела TRX518; ингибитора CD27, варилумаб; ингибиторов TNFRSF25-TL1A; агониста лиганда CD40, моноклонального антитела CP870893; ингибиторов HVEM-LIGHT-LTA и HVEM-BTLA-CD160; ингибиторов LAG3, моноклонального антитела BMS 986016; ингибиторов TIM3; ингибиторов Siglecs; агонистов лиганда ICOS; ингибитора B7-H3, эноблитумаб MGA271; ингибиторов B7-H4; ингибиторов VISTA; ингибиторов HHLA2-TMIGD2; ингибиторов бутирофилинов; ингибиторов BTN2L2; ингибиторов CD244---CD48; ингибиторов представителей семейства TIGIT и PVR; ингибитора KIR, лирилумаб; ингибиторов ILT и LIR; ингибитора NKG2D и NKG2A, монализумаб IPH2201; ингибиторов MICA и MICB; ингибиторов CD244; ингибитора CSF1R, эматузумаб, кабирализумаб, пексидартиниба, AMG382 и BLZ945; ингибитора IDO, (3E)-3-[(3-бром-4-фторанилино)нитрозометилиден]-4-[2-(сульфамойламино)этиламино]-1,2,5-оксадиазола INCB024360; ингибитора TGF $\beta$  галунисертиба; ингибиторов аденозин-CD39-CD73; ингибиторов CXCR4-CXCL12 улокулумаб и (3S,6S,9S,12R,17R,20S,23S,26S,29S,34aS)-N-((S)-1-амино-5-гуанидино-1-оксопентан-2-ил)-26,29-бис(4-аминобутил)-17-((S)-2-((S)-2-((S)-2-(4-фторбензамидо)-5-гуанидинопентанамидо)-5-гуанидинопентанамидо)-3-(нафталин-2-ил)пропанамидо)-6-(3-гуанидинопропил)-3,20-бис(4-гидроксibenзил)-1,4,7,10,18,21,24,27,30-нонаоксо-9,23-бис(3-уреидопропил)триаконтагидро-1H,16H-пирроло[2,1-p][1,2]дитиа[5,8,11,14,17,20,23,26,29]нонаазациклодотриаконтин-12-карбоксамид ВКТ140; ингибиторов фосфатидилсерина, бавитуксимаб; ингибитора SIRPA-CD47, моноклонального антитела CC 90002; ингибитора VEGF, бевацизумаб; и или ингибитора нейропилина, моноклонального антитела MNRP1685A.

29. Способ по п.27, где терапевтическое средство представляет собой темозоломид.

30. Способ по п.25, дополнительно предусматривающий применение радиоактивного облучения.

31. Способ по п.25, дополнительно предусматривающий введение темозоломида и применение радиоактивного облучения.

32. Способ по п.26, где дополнительное терапевтическое средство выбрано из ингибитора АКТ, алкилирующего средства, политрансретиноевой кислоты, антиандрогена, азацитидина, ингибитора BCL2, ингибитора BCL-XL, ингибитора BCR-ABL, ингибитора BTK, ингибитора BTK/LCK/LYN, ингибитора CDK1/2/4/6/7/9, ингибитора CDK4/6, ингибитора CDK9, ингибитора CBP/p300, ингибитора EGFR, анта-

гониста рецепторов эндотелина, ингибитора ERK, ингибитора фарнезилтрансферазы, ингибитора FLT3, агониста глюкокортикоидного рецептора, ингибитора HDAC, ингибитора гистондеацетилазы, ингибитора IKK $\beta$ , иммуномодулирующего лекарственного средства (IMiD), ингибитора ингибитора, радиоактивного облучения, ингибитора ИТК, ингибитора JAK1/JAK2/JAK3/ТYK2, ингибитора MEK, мидостаурина, ингибитора MTOR, ингибитора киназы PI3, двойного ингибитора киназы PI3/MTOR, ингибитора протеасомы, агониста протеинкиназы С, ингибитора SUV39H1, TRAIL, ингибитора VEGFR2, ингибитора пути передачи сигнала Wnt/ $\beta$ -катенин, децитабина и моноклонального антитела к CD20.

33. Способ по п.1, включающий введение пациенту 150 мг 1-[4-бром-5-[1-этил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил]-2-фторфенил]-3-фенилмочевины один раз в сутки.

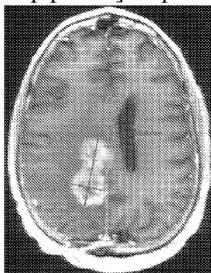
34. Способ по п.17, включающий введение пациенту 150 мг 1-[4-бром-5-[1-этил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил]-2-фторфенил]-3-фенилмочевины один раз в сутки.

35. Способ по п.25, включающий введение пациенту 150 мг 1-[4-бром-5-[1-этил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил]-2-фторфенил]-3-фенилмочевины один раз в сутки.

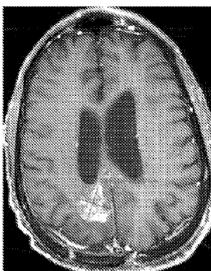
36. Способ по п.1, включающий введение пациенту 150 мг 1-[4-бром-5-[1-этил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил]-2-фторфенил]-3-фенилмочевины два раза в сутки.

37. Способ по п.17, включающий введение пациенту 150 мг 1-[4-бром-5-[1-этил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил]-2-фторфенил]-3-фенилмочевины два раза в сутки.

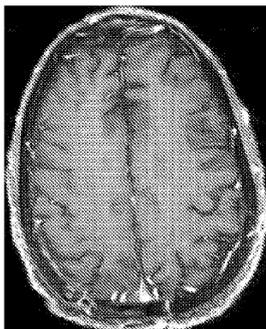
38. Способ по п.25, включающий введение пациенту 150 мг 1-[4-бром-5-[1-этил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил]-2-фторфенил]-3-фенилмочевины два раза в сутки.



Фиг. 1А



Фиг. 1В



Фиг. 1С



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2