

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202392396 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.12.07

(22) Дата подачи заявки
2022.02.24

(51) Int. Cl. *A61K 31/437* (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ ВЕТ ОТДЕЛЬНО ИЛИ В КОМБИНАЦИИ
С ФЕДРАТИНИБОМ ИЛИ С РУКСОЛИТИНИБОМ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО ЗЛОКАЧЕСТВЕННОГО НОВООБРАЗОВАНИЯ, ТАКОГО
КАК МИЕЛОФИБРОЗ

(31) 21382163.0; 63/232,866; 63/297,098

(32) 2021.02.25; 2021.08.13; 2022.01.06

(33) EP; US; US

(86) PCT/US2022/017678

(87) WO 2022/182857 2022.09.01

(71) Заявитель:
ИМПАКТ БАЙОМЕДИСИНС, ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:

Арончик Ида, Белтран Валенсия
Рокссана Валерия, Карранцио Антон
Мария Сорайя, Чанг Генри Х.,
Кокер Шодеинде, Дас Шармила,
Филварофф Элен Хоуп, Гуаринос
Мархуэнда Карла, Ханна Бишой, Лю
Юй, Николова Заряна (US), Эспозито
Ориана (CN)

(74) Представитель:

Гизатуллин Ш.Ф., Гизатуллина
Е.М., Угрюмов В.М., Строкова О.В.,
Костюшенкова М.Ю., Джермакян Р.В.
(RU)

(57) В настоящем изобретении предлагаются способы, фармацевтические композиции и наборы для лечения рака у нуждающихся в этом пациентов. Способы включают введение пациенту, нуждающемуся в этом, ингибитора ВЕТ (белков, содержащих бромодомен и экстра-терминальный домен) или его фармацевтически приемлемой соли отдельно или в комбинации с одним или несколькими ингибиторами JAK. Также предлагаются лекарственные средства для применения в лечении рака.

A1

202392396

202392396

A1

ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ ВЕТ ОТДЕЛЬНО ИЛИ В КОМБИНАЦИИ С ФЕДРАТИНИБОМ ИЛИ С РУКСОЛИТИНИБОМ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО ЗЛОКАЧЕСТВЕННОГО НОВООБРАЗОВАНИЯ, ТАКОГО КАК МИЕЛОФИБРОЗ

Перекрестная ссылка на родственные заявки

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет по европейской заявке № 21382163.0, поданной 25 февраля 2021 г., предварительной заявке США № 63/232866, поданной 13 августа 2021 г., и предварительной заявке США № 63/297098, поданной 6 января 2022 г., каждая из которых полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

Область техники, к которой относится изобретение

[0002] Настоящее изобретение относится к способам лечения миелопролиферативных новообразований. В частности, в настоящем изобретении предлагаются способы лечения различных миелопролиферативных новообразований путем введения ингибитора ВЕТ отдельно или в комбинации с одним или несколькими ингибиторами янус-ассоциированной киназы (JAK).

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

[0003] Миелопролиферативные новообразования (MPN) представляют собой близкородственную группу редких, но потенциально опасных для жизни клональных заболеваний системы кроветворения, вызванных избыточной пролиферацией стволовых клеток костного мозга. MPN представляют собой группу хронических состояний, включая истинную полицитемию (PV), эссенциальную тромбоцитемию (ЕТ) и первичный миелофиброз (PMF). Основным молекулярным поражением при этих заболеваниях является мутация JAK2 V617F, которая встречается более чем в 90% случаев PV и более чем в 50% случаев ЕТ и PMF.

[0004] Миелофиброз (MF) представляет собой MPN, которое характеризуется экспансией зрелых миелоидных элементов и прогрессирующим фиброзом костного мозга (BM). Пациенты с MF имеют плохой прогноз с медианой времени от постановки диагноза до смерти 2,3 года, при этом большинство пациентов умирают от трансформации в острый лейкоз, недостаточности костного мозга, застойной сердечной недостаточности и других исходов заболевания.

[0005] Варианты лечения ограничены и часто связаны со значительной заболеваемостью и смертностью. Конститутивная активация пути янус-ассоциированной киназы (JAK)/переносчиков сигнала и активатора транскрипции (STAT) является отличительной чертой патогенеза MF, который обусловлен

мутациями в генах JAK2, кальретикулина (CALR) или вируса миелопролиферативного лейкоза (MPL) примерно в 90% случаев MF. Это приводит к последующему повышению транскрипции генов и экспрессии генов, важных для регуляции клеточного цикла, апоптоза и протеасомной деградации. Однако ингибирование JAK само по себе недостаточно для длительной ремиссии и дает умеренные, если таковые имеются, модифицирующие заболевание эффекты.

[0006] Федратиниб представляет собой пероральный ингибитор киназы, обладающий активностью против дикого типа и мутационно активированной JAK2 и FMS-подобной тирозинкиназы 3 (FLT3). Федратиниб является JAK2-селективным ингибитором с более высокой ингибирующей активностью в отношении JAK2 по сравнению с членами семейства JAK1, JAK3 и TYK2. Аномальная активация JAK2 ассоциирована с миелопролиферативными новообразованиями, включая миелофиброз и истинную полицитемию. В клеточных моделях, экспрессирующих мутационно активные JAK2V617F или FLT3ITD, федратиниб уменьшал фосфорилирование белков STAT3 и STAT5, ингибировал пролиферацию клеток и индуцировал апоптотическую гибель клеток. В мышинных моделях миелопролиферативного заболевания, вызванного JAK2V617F, федратиниб блокировал фосфорилирование STAT3/5 и улучшал выживаемость, повышал количество лейкоцитов (WBC), гематокрит, снижал спленомегалию и фиброз.

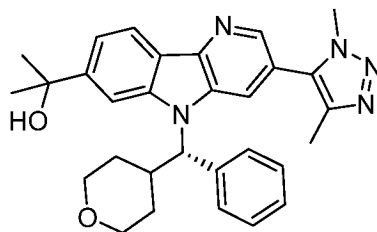
[0007] Недавно белки BET появились как группа эпигенетических корегуляторов транскрипции. Они принадлежат к семейству считывателей хроматина - BRD2, BRD3, BRD4 и BRDT - узнающих ацетилированные лизины в гистонах и других белках. Каждый белок имеет два высококонсервативных бромодомена. Их основная функция заключается в рекрутировании членов комплекса pTEF-b к промоторам для поддержки элонгации транскрипции, и их функциональная важность подчеркивается их связями с раком, когда они становятся разрегулируемыми. Низкомолекулярные ингибиторы белков BET продемонстрировали активность в доклинических моделях лейкоза, связанного со слитым белком MLL (лейкоз смешанных линий), и в настоящее время исследуются при других злокачественных новообразованиях.

[0008] Ингибирование как клеточных путей, опосредованных белками BET, так и пути JAK-STAT может уменьшить воспаление и обратить вспять или уменьшить фиброз, ассоциированный с миелофиброзом, и может обеспечить более эффективную терапию заболевания, чем любой агент по отдельности.

Краткое описание настоящего изобретения

[0009] В первом аспекте в настоящем изобретении предлагается способ лечения гематологического злокачественного новообразования у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту:

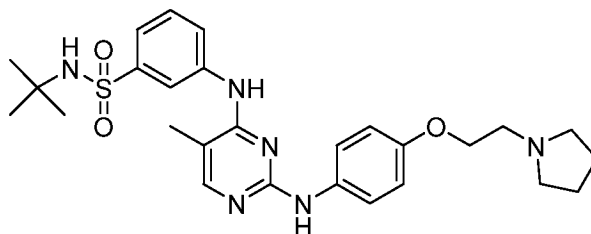
соединения формулы (I):



(I),

или его фармацевтически приемлемой соли; и

соединения формулы (II):



(II),

или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата.

[0010] В некоторых аспектах соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемую соль, и соединение формулы (II), или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват, вводят одновременно.

[0011] В некоторых аспектах соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемую соль, и соединение формулы (II), или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват, вводят последовательно.

[0012] В некоторых аспектах введение соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли, и соединения формулы (II), или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата, обеспечивает синергетический эффект.

[0013] В некоторых аспектах соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемую соль, и соединение формулы (II), или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват, вводят перорально.

[0014] В некоторых аспектах соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от около 0,1 мг до около 10 мг.

[0015] В некоторых аспектах соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от около 0,25 мг до около 4,5 мг.

[0016] В некоторых аспектах соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе 0,25 мг, 0,5 мг, 0,75 мг, 1,0 мг, 1,25 мг, 1,5 мг или 2,0 мг.

[0017] В некоторых аспектах соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват вводят в количестве от около 50 мг до около 500 мг.

[0018] В некоторых аспектах соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват вводят в количестве около 400 мг.

[0019] В некоторых аспектах соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят один раз в день.

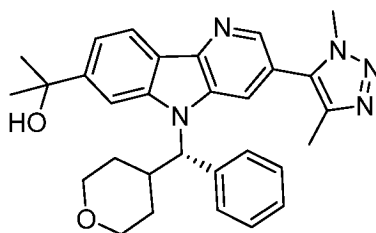
[0020] В некоторых аспектах соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль вводят один раз в день.

[0021] В некоторых аспектах вводят соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль и/или гидрат.

[0022] В некоторых аспектах вводят дигидрохлорида моногидрат соединения формулы (II).

[0023] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предлагается способ лечения гематологического злокачественного новообразования у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту:

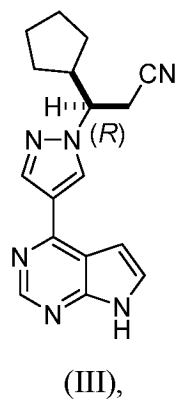
соединения формулы (I):



(I),

или его фармацевтически приемлемой соли; и

соединения формулы (III):



или его фармацевтически приемлемой соли.

[0024] В некоторых аспектах соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемую соль, и соединение формулы (III), или его фармацевтически приемлемую соль, вводят одновременно.

[0025] В некоторых аспектах соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемую соль, и соединение формулы (III), или его фармацевтически приемлемую соль, вводят последовательно.

[0026] В некоторых аспектах введение соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли, и соединения формулы (III), или его фармацевтически приемлемой соли, обеспечивает синергетический эффект.

[0027] В некоторых аспектах соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемую соль, и соединение формулы (III), или его фармацевтически приемлемую соль, вводят перорально.

[0028] В некоторых аспектах соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от около 0,1 мг до около 10 мг.

[0029] В некоторых аспектах соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от около 0,25 мг до около 4,5 мг.

[0030] В некоторых аспектах соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе 1,25 мг, 2,0 мг, 3,0 мг, 4,0 мг или 4,5 мг.

[0031] В некоторых аспектах соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве от около 5 мг до около 50 мг.

[0032] В некоторых аспектах соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве около 15 мг.

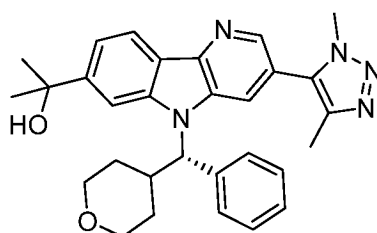
[0033] В некоторых аспектах дозу соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли вводят два раза в день.

[0034] В некоторых аспектах дозу соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли вводят два раза в день.

[0035] В некоторых аспектах дозу соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли вводят два раза в день.

[0036] В некоторых аспектах вводят соль фосфорной кислоты соединения формулы (III).

[0037] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предлагается способ лечения гематологического злокачественного новообразования у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту соединения формулы (I):



(I),

или его фармацевтически приемлемой соли.

[0038] В некоторых аспектах соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от около 0,1 мг до около 10 мг; предпочтительно в дозе от около 0,25 мг до около 4,5 мг; более предпочтительно в дозе 0,25 мг, 0,5 мг, 0,75 мг, 1,0 мг, 1,25 мг, 1,5 мг или 2,0 мг.

[0039] В некоторых аспектах гематологическое злокачественное новообразование представляет собой миелопролиферативное новообразование.

[0040] В некоторых аспектах миелопролиферативное новообразование представляет собой миелофиброз.

[0041] В некоторых аспектах миелофиброз представляет собой рецидивирующий/рефрактерный миелофиброз.

[0042] В некоторых аспектах субъект ранее не получал лечение.

[0043] В некоторых аспектах субъект ранее получал лечение руксолитинибом.

[0044] В некоторых аспектах миелофиброз представляет собой первичный миелофиброз.

[0045] В некоторых аспектах первичный миелофиброз выбран из первичного миелофиброза промежуточного риска и первичного миелофиброза высокого риска.

[0046] В некоторых аспектах миелофиброз представляет собой вторичный миелофиброз.

[0047] В некоторых аспектах миелофиброз представляет собой миелофиброз после эссенциальной тромбоцитемии.

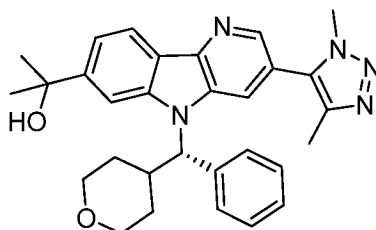
[0048] В некоторых аспектах миелофиброз представляет собой миелофиброз после истинной полицитемии.

[0049] В некоторых аспектах миелопролиферативное новообразование представляет собой истинную полицитемию.

[0050] В некоторых аспектах миелопролиферативное новообразование представляет собой эссенциальную тромбоцитемию.

[0051] В некоторых аспектах гематологическое злокачественное новообразование представляет собой острый миелоидный лейкоз (AML).

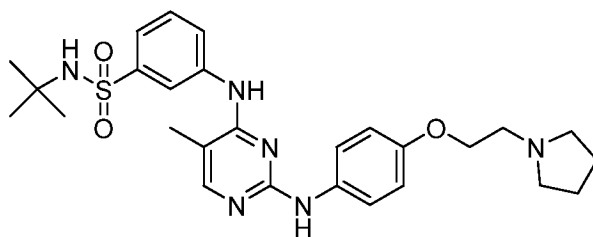
[0052] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предлагается композиция, содержащая соединение формулы (I):



(I),

или его фармацевтически приемлемую соль; и

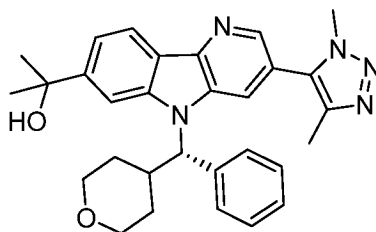
соединение формулы (II):



(II),

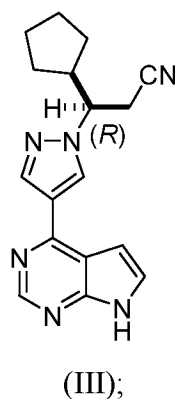
или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват (например, гидрат).

[0053] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предлагается композиция, содержащая соединение формулы (I):



(I);

или его фармацевтически приемлемую соль; и



или его фармацевтически приемлемую соль.

[0054] В некоторых аспектах композиции применяют для изготовления лекарственного средства для лечения гематологического злокачественного новообразования.

[0055] В некоторых аспектах композиции дополнительно содержат фармацевтически приемлемый носитель.

[0056] В некоторых аспектах композиции применяют в лечении гематологического злокачественного новообразования.

Краткое описание фигур

[0057] На фигуре 1А показаны кривые доза-ответ для соединения (I) с руксолитинибом (Rux), оценивающие жизнеспособность в клетках HEL92.1.7 со значениями IC50.

[0058] На фигуре 1В показаны значения IC50 на кривых доза-ответ для соединения (I), оценивающих жизнеспособность в клетках HEL92.1.7, при каждой концентрации руксолитиниба.

[0059] На фигуре 2А показана комбинированная матрица для кривых доза-ответ для соединения (I) с руксолитинибом (Rux), оценивающих жизнеспособность в клетках HEL92.1.7, описывающая аддитивные эффекты с помощью модели HSA, а также с помощью показателя аддитивности по HSA. Положительные числа показывают относительный синергизм, тогда как отрицательные числа показывают относительный антагонизм.

[0060] На фигуре 2В показана комбинированная матрица, описывающая антипролиферативные синергетические эффекты с помощью модели Блисса, а также с помощью показателя синергизма по Блиссу для кривых доза-ответ для соединения (I) с руксолитинибом в клетках HEL92.1.7. Положительные числа показывают

относительный синергизм, тогда как отрицательные числа показывают относительный антагонизм.

[0061] На фигуре 3А показаны кривые доза-ответа для соединения (I) с руксолитинибом (Rux), оценивающие жизнеспособность в клетках SET-2, со значениями IC50.

[0062] На фигуре 3В показаны значения IC50 на кривых доза-ответа для соединения (I), оценивающих жизнеспособность в клетках SET-2, при каждой концентрации руксолитиниба (Rux).

[0063] На фигуре 4А показана комбинированная матрица для кривых доза-ответ для соединения (I) с руксолитинибом, оценивающих жизнеспособность в клетках SET-2, описывающая аддитивные эффекты с помощью моделью HSA, а также с помощью показателя аддитивности по HSA. Положительные числа показывают относительный синергизм, тогда как отрицательные числа показывают относительный антагонизм.

[0064] На фигуре 4В показана комбинированная матрица, описывающая антипролиферативные синергетические эффекты с помощью модели Блисса, а также с помощью показателя синергизма по Блиссу для кривых доза-ответа для соединения (I) с руксолитинибом в клетках SET-2. Положительные числа показывают относительный синергизм, тогда как отрицательные числа показывают относительный антагонизм.

[0065] На фигуре 5А показаны кривые доза-ответ для соединения (I) с руксолитинибом (Rux), оценивающие жизнеспособность в клетках HEL92.1.7.

[0066] На фигуре 5В показаны кривые доза-ответ для соединения (I) с руксолитинибом (Rux), оценивающие жизнеспособность в клетках SET-2.

[0067] На фигуре 5С показаны кривые доза-ответ для соединения (I) с руксолитинибом (Rux), оценивающие жизнеспособность в клетках WI-38.

[0068] На фигуре 6А показаны кривые доза-ответ для соединения (I) с федратинибом (Fed), оценивающие жизнеспособность в клетках HEL92.1.7, со значениями IC50.

[0069] На фигуре 6В показаны значения IC50 на кривых доза-ответ для соединения (I), оценивающих жизнеспособность в клетках HEL92.1.7, при каждой концентрации федратиниба.

[0070] На фигуре 7А показана комбинированная матрица для кривых доза-ответ для соединения (I) с федратинибом, оценивающих жизнеспособность в клетках HEL92.1.7, описывающая аддитивные эффекты с помощью модели HSA, а также с помощью показателя аддитивности по HSA. Положительные числа показывают относительный синергизм, тогда как отрицательные числа показывают относительный антагонизм.

[0071] На фигуре 7В показана комбинированная матрица, описывающая антипролиферативные синергетические эффекты с помощью модели Блисса, а также с помощью показателя синергизма по Блисссу для кривых доза-ответ для соединения (I) с федратинибом в клетках HEL92.1.7. Положительные числа показывают относительный синергизм, тогда как отрицательные числа показывают относительный антагонизм.

[0072] На фигуре 8А показаны кривые доза-ответ для соединения (I) с федратинибом (Fed), оценивающие жизнеспособность в клетках SET-2, со значениями IC50.

[0073] На фигуре 8В показаны значения IC50 на кривых доза-ответ для соединения (I), оценивающих жизнеспособность в клетках SET-2, при каждой концентрации федратиниба (Fed).

[0074] На фигуре 9А показана комбинированная матрица для кривых доза-ответ для соединения (I) с федратинибом, оценивающих жизнеспособность в клетках SET-2, описывающая аддитивные эффекты с помощью модели HSA, а также с помощью показателя аддитивности по HSA. Положительные числа показывают относительный синергизм, тогда как отрицательные числа показывают относительный антагонизм.

[0075] На фигуре 9В показана комбинированная матрица, описывающая антипролиферативные синергетические эффекты с помощью модели Блисса, а также с помощью показателя синергизма по Блисссу для кривых доза-ответа для соединения (I) с федратинибом в клетках SET-2. Положительные числа показывают относительный синергизм, тогда как отрицательные числа показывают относительный антагонизм.

[0076] На фигуре 10А показаны кривые доза-ответ для соединения (I) с федратинибом (Fed), оценивающие жизнеспособность в клетках HEL92.1.7.

[0077] На фигуре 10В показаны кривые доза-ответ для соединения (I) с федратинибом (Fed), оценивающие жизнеспособность в клетках SET-2.

[0078] На фигуре 10С показаны кривые доза-ответ для соединения (I) с федратинибом (Fed), оценивающие жизнеспособность в клетках WI-38.

[0079] На фигуре 11 показан эффект соединения (I) на образование колоний в первичных человеческих образцах от пациентов с миелофиброзом.

[0080] На фигуре 12А показано ингибирование грануломоноцитарных предшественников (CFU-GM, колониеобразующая единица гранулоцитов/моноцитов) от двух разных здоровых доноров, получавших соединение (I).

[0081] На фигуре 12В показано ингибирование эритроидных предшественников (BFU-E, взрывообразующая единица эритроцитов/моноцитов) от двух разных здоровых доноров, получавших соединение (I).

[0082] На фигуре 13А показан график относительного числа колоний, образованных клетками CD34+ костного мозга от двух здоровых доноров, получавших соединение (I) (голубая кривая), федратиниб (серая кривая) и комбинацию соединения (I) с 100 нМ федратиниба (сине-голубая кривая) или 300 нМ федратиниба (темно-синяя кривая) в течение 14 дней. Данные показывают среднее значение для донора и эффект на CFU-GM.

[0083] На фигуре 13В показан график относительного числа колоний, образованных клетками CD34+ костного мозга от двух здоровых доноров, получавших соединение (I) (голубая кривая), руксолитиниб (серая кривая) и комбинацию соединения (I) с 30 нМ руксолитиниба (сине-голубая кривая) или 100 нМ руксолитиниба (темно-синяя кривая) в течение 14 дней. Данные показывают среднее значение для донора и эффект на CFU-GM.

[0084] На фигуре 14А показан график относительного количества колоний, образованных клетками, полученными от пациента с миелофиброзом (пациент А), получавшего соединение (I) (голубая кривая), федратиниб (серая кривая) и комбинацию соединения (I) с 100 нМ федратиниба (сине-голубая кривая) или 300 нМ федратиниба (темно-синяя кривая) в течение 14 дней.

[0085] На фигуре 14В показан график относительного числа колоний, образованных клетками, полученными от пациента с миелофиброзом (пациент В), получавшего соединение (I) (голубая кривая), руксолитиниб (серая кривая) и комбинацию соединения (I) с 30 нМ руксолитиниба (сине-голубая кривая) или 100 нМ руксолитиниба (темно-синяя кривая) в течение 14 дней.

[0086] На фигуре 15А и 15В показаны схемы плана исследования фазы IB/2, описанного в примере 3.

[0087] На фигуре 16 показана активация каспазы-3 с течением времени в клетках HEL при обработке соединением (I) (зеленый треугольник), федратинибом (желтый кружок и красный квадрат), руксолитинибом (серый кружок и золотой символ), комбинацией соединения (I) и федратиниба (черный кружок и черный треугольник) или комбинацией соединения (I) и руксолитиниба (персиковый треугольник или лавандовый кружок).

[0088] На фигуре 17 показана активация каспазы-3 с течением времени в клетках SET-2 при обработке соединением (I) (зеленый треугольник), федратинибом (желтый кружок и красный квадрат), руксолитинибом (серый кружок и золотой символ), комбинацией соединения (I) и федратиниба (черный кружок и черный треугольник) или

комбинацией соединения (I) и руксолитиниба (персиковый треугольник или лавандовый кружок).

[0089] На фигуре 18А показана активация каспазы-3 через 120 часов в клетках HEL 92.1.7 при обработке соединением (I), федратинибом, руксолитинибом, комбинацией соединения (I) и федратиниба или комбинацией соединения (I) и руксолитиниба.

[0090] На фигуре 18В показана активация каспазы-3 через 120 часов в клетках SET-2 при обработке соединением (I), федратинибом, руксолитинибом, комбинацией соединения (I) и федратиниба или комбинацией соединения (I) и руксолитиниба.

[0091] На фигуре 19А показаны графики жизнеспособности для соединения (I) и CPI-0610 в клетках HEL92.1.7 на 3-й день.

[0092] На фигуре 19В показаны графики жизнеспособности для соединения (I) и CPI-0610 в клетках SET-2 на 3-й день.

Подробное описание изобретения

[0093] Предлагаются способы и композиция для применения ингибитора белков, содержащих бромодомен и экстратерминальный домен (ВЕТ), отдельно и в комбинации с ингибитором янус-ассоциированной киназы (JAK) для лечения заболевания у субъекта, где ингибитор JAK выбран из федратиниба и руксолитиниба. Комбинации по настоящему изобретению применимы для ингибирования белка ВЕТ и/или белка JAK и для лечения заболеваний, нарушений или состояний, *например*, рака, в частности, гематологических злокачественных новообразований, которые отвечают на ингибирование белка ВЕТ и/или белка JAK.

[0094] Предпочтительно комбинация ингибитора ВЕТ и ингибитора JAK обеспечивает синергетический эффект.

[0095] В некоторых аспектах ингибитор ВЕТ и ингибитор JAK вводят в терапевтически эффективных количествах, достаточных для получения терапевтического эффекта. Терапевтический эффект от введения комбинированной терапии включает, но без ограничения, отсрочку, уменьшение или предупреждение повторного роста гематологического злокачественного новообразования, реакцию на объем селезенки, повышение уровня гемоглобина и независимость от переливания крови.

Определения

[0096] Чтобы настоящее описание было более понятно, сначала вводятся определения некоторых терминов. Дополнительные определения вводятся по ходу подробного описания.

[0097] Следует отметить, что термин «а» или «ап» перед объектом относится к одному или нескольким этим объектам; например, под «нуклеотидной последовательностью» понимается одна или несколько нуклеотидных последовательностей. Таким образом, термины «а» (или «ап»), «один или несколько» и «по меньшей мере один» могут быть использованы в настоящем документе взаимозаменяемо.

[0098] Используемое в настоящем документе слово «или», если специально не указано иное, используется во включающем смысле «и/или», а не в исключаящем смысле «либо/или».

[0099] Кроме того, «и/или» в настоящем документе следует рассматривать как конкретное раскрытие каждого из двух указанных признаков или компонентов с другим или без другого. Таким образом, подразумевается, что термин «и/или», используемый в настоящем документе в такой фразе, как «А и/или В», включает «А и В», «А или В», «А» (отдельно) и «В» (отдельно). Аналогично, подразумевается, что термин «и/или», используемый в такой фразе, как «А, В и/или С», охватывает каждый из следующих аспектов: А, В и С; А, В или С; А или С; А или В; В или С; А и С; А и В; В и С; А (отдельно); В (отдельно); и С (отдельно).

[0100] Используемый в настоящем документе термин «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» относится к количеству соединения, или комбинации одного или нескольких соединений, которое при введении (последовательно или одновременно) вызывает желаемый биологический или медицинский ответ, например, либо разрушает раковые клетки-мишени, замедляет или останавливает прогрессирование рака у пациента, либо иным образом уменьшает тяжесть симптомов заболевания. Терапевтически эффективное количество может варьироваться в зависимости от предполагаемого применения (*in vitro* или *in vivo*) или от подвергаемого лечению пациента и болезненного состояния, например, от массы тела и возраста пациента, тяжести болезненного состояния, пути введения и т.п., что может быть легко определено специалистом в данной области. Этот термин также применяется по отношению к дозе, которая будет индуцировать конкретный ответ в клетках-мишенях, например, снижение клеточной пролиферации и/или клеточной миграции. Например, в некоторых аспектах «терапевтически эффективное количество», используемое в настоящем документе, относится к количеству

соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и количеству ингибитора JAK, которое при введении отдельно или в комбинации оказывает благоприятный эффект. В некоторых аспектах объединенный эффект является аддитивным. В некоторых аспектах объединенный эффект является синергетическим. Кроме того, специалисту в данной области будет понятно, что в случае комбинированной терапии можно использовать количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или количество ингибитора JAK в «субтерапевтическом количестве», т.е. меньшем, чем терапевтически эффективные количества каждого соединения при использовании отдельно.

[0101] Термин «около» относится к приблизительно, порядка, ориентировочно или примерно. Когда термин «около» используется в сочетании с числом или числовым диапазоном, это означает, что указанное число или числовой диапазон является приближением в пределах экспериментальной изменчивости (или в пределах статистической экспериментальной ошибки), и, таким образом, число или числовой диапазон могут варьироваться, например, от 1% до 15% от указанного числа или числового диапазона. Как правило, термин «около» используется в настоящем документе для изменения числового значения выше и ниже указанного значения с отклонением в $\pm 10\%$.

[0102] Используемый в настоящем документе термин «пациент» обычно означает млекопитающее (например, человека), у которого диагностировано или который проявляет симптомы, или по иным причинам считается, что он поражен заболеванием, нарушением или патологическим состоянием (например, злокачественным новообразованием). В некоторых аспектах пациент представляет собой взрослого пациента (например, взрослого человека).

[0103] Термин «злокачественное новообразование» относится к гематологическому злокачественному новообразованию и раку. Гематологическое злокачественное новообразование представляет собой рак клетки гематологической/гематопозитической системы. Как правило, рак представляет собой рак негематологической/негематопозитической системы, включая солидный рак.

[0104] Термин «комбинированное введение», «введение в комбинации» и «введение комбинации» относится к введению пациенту более чем одного фармацевтически активного ингредиента (включая, но без ограничения, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и ингибитор янус-ассоциированной киназы, как раскрыто в настоящем документе). Комбинированное введение может относиться к

одновременному введению или может относиться к последовательному введению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и ингибитора янус-ассоциированной киназы, как раскрыто в настоящем документе.

[0105] Термины «одновременное» и «одновременно» относятся к введению пациенту соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и ингибитора янус-ассоциированной киназы, как раскрыто в настоящем документе, в одно и то же время, или в два разных момента времени, которые разделены интервалом в не более чем 2 часа. Одновременное введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и ингибитора янус-ассоциированной киназы может осуществляться в единой дозированной форме или в отдельных дозированных формах.

[0106] Термины «последовательное» и «последовательно» относятся к введению пациенту соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и ингибитора янус-ассоциированной киназы, как раскрыто в настоящем документе, в два разных момента времени, которые разделены интервалом в более чем 2 часа, например, приблизительно 3 часа, приблизительно 4 часа, приблизительно 5 часов, приблизительно 8 часов, приблизительно 12 часов, 1 день, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 7 дней и даже больше.

[0107] Термин «перерыв» относится к периоду, который следует за введением одного или нескольких конкретных фармацевтически активных ингредиентов пациенту по прерывистому режиму. Перерыв относится к периоду отдыха, когда конкретный фармацевтически активный ингредиент не вводят в течение по меньшей мере одного дня.

[0108] Термин «синергетический эффект» относится к ситуации, когда комбинация двух или более агентов дает больший эффект, чем сумма эффектов каждого из индивидуальных агентов. Термин включает не только уменьшение симптомов нарушения, подлежащего лечению, но также улучшенный профиль побочных эффектов, улучшенную переносимость, улучшенное соблюдение пациентом режима лечения, улучшенную эффективность или любой другой улучшенный клинический результат.

[0109] Определение синергетического взаимодействия между ингибитором ВЕТ и ингибитором JAK может быть основано на результатах, полученных из анализов, описанных в настоящем документе. Например, эффекты комбинирования можно оценить с использованием модели независимости Блисса. Балл по шкале Блисса оценивает степень потенцирования отдельных агентов, и балл Блисса > 0 предполагает

больше, чем просто аддитивность. В некоторых аспектах балл Блесса больше 10 указывает на сильный синергизм. В других аспектах балл 6 или выше указывает на синергизм. В некоторых аспектах балл Блесса составляет около 6, около 7, около 8, около 9, около 10, около 11, около 12, около 13, около 14, около 15, около 16, около 17, около 18, около 19, около 20 или около 25.

[0110] Используемые в настоящем документе иллюстративные термины «включают», «такие как», «например» и т.п. (и их варианты, *например*, «включает» и «включая», «примеры»), если не указано иное, рассматриваются как неограничивающие. То есть, если прямо не указано иное, такие термины подразумевают «но без ограничения», *например*, «включая» означает включая, но без ограничения.

[0111] Если не указано иное, подразумевается, что структуры, изображенные в настоящем документе, включают химические соединения, которые отличаются только присутствием одного или нескольких изотопно-обогащенных атомов. Например, химические соединения, имеющие данную структуру, за исключением замены атома водорода на дейтерий или тритий, или замены атома углерода на ^{13}C - или ^{14}C -обогащенный углерод, входят в объем настоящего изобретения.

[0112] Если не указана стереохимическая конфигурация, подразумевается, что структуры, изображенные в настоящем документе, включают все стереохимические формы структуры, т.е. *R*- и *S*-конфигурации для каждого асимметричного центра. Следовательно, если не указано иное, отдельные стереохимические изомеры, а также энантиомерные, рацемические и диастереомерные смеси настоящих химических соединений входят в объем настоящего изобретения. Когда для соединения указана стереохимическая конфигурация, диастереоизомерный или энантиомерный избыток соединения составляет по меньшей мере 99,0%, 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8% или 99,9%.

[0113] Как используется в настоящем документе, указание числового диапазона для переменной предназначено для того, чтобы показать, что изобретение может быть реализовано на практике с переменной, равной любому из значений в пределах этого диапазона. Так, в случае переменной, которая по сути является дискретной, эта переменная может быть равна любому целому числу числового диапазона, включая конечные точки этого диапазона. Аналогично, в случае переменной, которая по сути является непрерывной, эта переменная может быть равна любому реальному значению числового диапазона, включая конечные точки этого диапазона. В качестве примера, но без ограничений, переменная, которая описана как имеющая значения от 0 до 2, может быть равна 0, 1 или 2 для переменных, которые по сути дискретны, и может

быть равна 0,0, 0,1, 0,01, 0,001 или любому другому реальному значению > 0 и < 2 , которые по сути являются непрерывными.

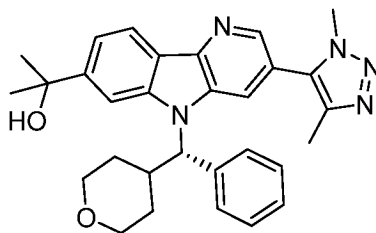
[0114] Все ссылки, цитируемые в данном документе, полностью включены в настоящий документ посредством ссылки.

Ингибиторы BET

[0115] В настоящем изобретении предлагается комбинированное лечение для пациентов со злокачественным новообразованием, включая гематологическое злокачественное новообразование. Комбинированное лечение включает, среди прочего, введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного ингибитора BET.

Ингибиторы белков, содержащих бромодомен и экстра терминальный домен (BET)

[0116] В некоторых аспектах ингибитор BET представляет собой соединение формулы (I) (также называемое соединением (I)):



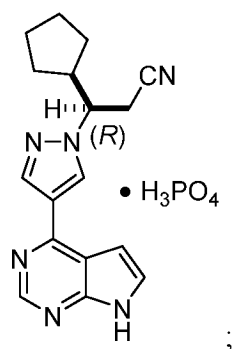
(I);

или его фармацевтически приемлемую соль. Соединение формулы (I) может быть получено, как описано в патенте США 9458156, полное содержание которого включено путем ссылки. В некоторых аспектах ингибитор BET представляет собой CPI-0610.

Ингибиторы янус-ассоциированной киназы (JAK)

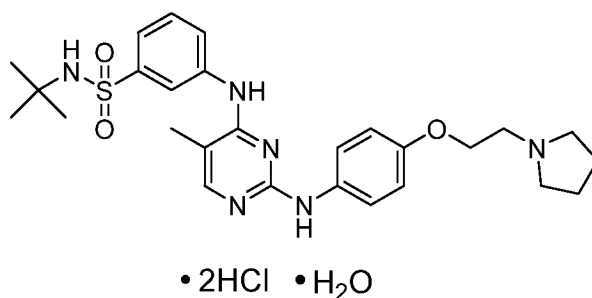
[0117] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предлагается комбинированное лечение, которое включает, среди прочего, введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного ингибитора янус-ассоциированной киназы (JAK) (например, руксолитиниба, федратиниба, тофацитиниба, оклацитиниба, барицитиниба, пефицитиниба или упадацитиниба).

[0118] В некоторых аспектах ингибитор JAK представляет собой ингибитор JAK1/2. В некоторых аспектах ингибитор JAK1/2 представляет собой руксолитиниб, который имеет химическую структуру, показанную ниже:



и описан в патентах США 7598257; 8415362; 8722693; 8822481; 8829013; 9079912; 9814722; и 10016429. Руксолитиниба фосфат представляет собой ингибитор киназы с химическим названием (R)-3-(4-(7H-пирроло[2,3d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-3-циклопентилпропаннитрил фосфат.

[0119] В некоторых аспектах ингибитор JAK представляет собой специфический ингибитор JAK2. В некоторых аспектах ингибитор JAK2 представляет собой федратиниб, который имеет химическую структуру, показанную ниже:



и был ранее описан, например, в патентах США 7528143; 7825246; 8138199; и 10391094; и в публикациях заявок PCT WO 2020/167845 и WO 2020/068755, каждая из которых полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

Способы лечения рака

[0120] В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к способу лечения злокачественного новообразования у пациента путем введения пациенту, нуждающемуся в указанном лечении, комбинации ингибитора ВЕТ, или его фармацевтически приемлемой соли, отдельно или в комбинации с ингибитором JAK или его фармацевтически приемлемой солью и/или сольватом (например, гидратом).

[0121] В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к применению ингибитора ВЕТ, или его фармацевтически приемлемой соли, в комбинации с ингибитором JAK, или его фармацевтически приемлемой солью и/или сольватом (например, гидратом), для лечения злокачественного новообразования у пациента.

[0122] В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к композиции, содержащей ингибитор ВЕТ, для применения в лечении злокачественного новообразования у пациента, где пациента также лечат ингибитором JAK. В некоторых аспектах изобретение относится к композиции, содержащей ингибитор ВЕТ, для применения в лечении рака у пациента, где ингибитор ВЕТ находится в комбинации с ингибитором JAK. В некоторых аспектах ингибитор ВЕТ можно вводить одновременно или последовательно с ингибитором JAK.

[0123] В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к способам лечения злокачественного новообразования, включающим введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли, и ингибитора JAK, или его фармацевтически приемлемой соли, в виде совместного состава или отдельных составов, при этом введение составов является одновременным, последовательным или чередующимся.

[0124] В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к способам лечения рака, включающим введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества комбинации взятого отдельно ингибитора ВЕТ или в сочетании с ингибитором JAK. В некоторых аспектах комбинация по настоящему изобретению является менее токсичной, чем взятый отдельно ингибитор ВЕТ. В некоторых аспектах комбинация по настоящему изобретению является менее токсичной, чем взятый отдельно ингибитор JAK.

[0125] В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к способу лечения рака путем введения пациенту комбинации соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли, и ингибитора JAK, или его фармацевтически приемлемой соли.

[0126] В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли, в комбинации с ингибитором JAK, или его фармацевтически приемлемой солью, для лечения рака.

[0127] В некоторых аспектах ингибитор JAK вводят совместно с тиамином.

[0128] В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к способу лечения нарушения, где нарушение представляет собой гематологическое злокачественное новообразование. В некоторых аспектах гематологическое злокачественное новообразование представляет собой острый миелоидный лейкоз (AML). В некоторых аспектах гематологическое злокачественное новообразование представляет собой миелопролиферативное новообразование. В некоторых аспектах

миелопролиферативное новообразование представляет собой миелофиброз. В некоторых аспектах миелофиброз представляет собой первичный миелофиброз. В некоторых аспектах первичный миелофиброз выбирают из первичного миелофиброза промежуточного риска и первичного миелофиброза высокого риска. В некоторых аспектах миелофиброз представляет собой вторичный миелофиброз. В некоторых аспектах миелофиброз представляет собой миелофиброз после эссенциальной тромбоцитемии. В некоторых аспектах миелофиброз представляет собой миелофиброз после истинной полицитемии.

[0129] В некоторых аспектах миелопролиферативное новообразование представляет собой истинную полицитемию. В некоторых аспектах миелопролиферативное новообразование представляет собой истинную полицитемию у взрослых с неадекватной реакцией на гидроксимочевину или с ее непереносимостью. В некоторых аспектах миелопролиферативное новообразование представляет собой миелофиброз промежуточного или высокого риска, включая первичный миелофиброз, миелофиброз после истинной полицитемии и миелофиброз после эссенциальной тромбоцитемии взрослых. В некоторых аспектах миелопролиферативное новообразование представляет собой первичный или вторичный миелофиброз (MF) промежуточного-2 или высокого риска (после истинной полицитемии или после эссенциальной тромбоцитемии) у взрослых пациентов. В некоторых аспектах миелопролиферативное новообразование представляет собой эссенциальную тромбоцитемию.

[0130] Другие неограничивающие примеры гематологических злокачественных новообразований включают хронический миелогенный лейкоз (СМЛ), включая ускоренную фазу СМЛ и бластную фазу СМЛ (СМЛ-ВР); острый лимфобластный лейкоз (ALL); хронический лимфоцитарный лейкоз (СLЛ); лимфому Ходжкина (НL), включая классическую лимфому Ходжкина; неходжкинскую лимфому (NHL), включая В-клеточную лимфому, Т-клеточную лимфому, фолликулярную лимфому (FL), лимфому маргинальной зоны (MZL), лимфому из клеток мантийной зоны (MCL), диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL), первичную медиастинальную крупноклеточную В-клеточную лимфому и лимфому Беркитта; множественную миелому (MM); амилоидоз; макроглобулинемию Вальденстрема; миелодиспластические синдромы (MDS), включая рефрактерную анемию (RA), рефрактерную анемию с кольцевидными сидеробластами (RARS), (рефрактерную анемию с избытком бластов (RAEB) и RAEB в трансформации (RAEB-T); и миелопролиферативные синдромы. В некоторых аспектах рак представляет собой

хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), лимфому Ходжкина или неходжкинскую лимфому, включая фолликулярную лимфому (FL), лимфому маргинальной зоны (MZL), лимфому из клеток мантийной зоны (MCL), диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL) и лимфому Беркитта.

[0131] В некоторых аспектах гематологическое злокачественное новообразование является рецидивирующим. В некоторых аспектах гематологическое рецидивирующее злокачественное новообразование представляет собой злокачественное новообразование, которое вернулось после периода времени, в течение которого гематологическое злокачественное новообразование не могло быть обнаружено.

[0132] В некоторых аспектах гематологическое злокачественное новообразование является рефрактерным. В некоторых аспектах рефрактерное гематологическое злокачественное новообразование не отвечает на лечение; это также известно как резистентное гематологическое злокачественное новообразование. В некоторых аспектах злокачественное новообразование является резистентным к руксолитинибу.

[0133] В некоторых аспектах злокачественное новообразование представляет собой гематологическое злокачественное новообразование и ранее не подвергалось лечению.

[0134] В некоторых аспектах у пациента имеется прогрессирующее гематологическое злокачественное новообразование, для которого по меньшей мере один предшествующий режим лечения оказался неэффективным.

Лекарственное средство

[0135] В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к лекарственному средству для применения в лечении рака у пациента, нуждающегося в таком лечении. В некоторых аспектах лекарственное средство содержит ингибитор ВЕТ. В некоторых аспектах лекарственное средство содержит ингибитор ВЕТ и ингибитор JAK, и представлено в единой дозированной форме или в отдельных дозированных формах.

[0136] В некоторых аспектах лекарственные средства, как описано в настоящем документе, могут включать комбинацию ингибитора ВЕТ, ингибитора JAK и необязательно одного или нескольких дополнительных терапевтических агентов.

[0137] В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к применению ингибитора ВЕТ в изготовлении лекарственного средства для лечения рака, где ингибитор ВЕТ вводят отдельно или в комбинации с ингибитором JAK. В некоторых аспектах, когда ингибитор ВЕТ вводят в комбинации с ингибитором JAK,

лекарственное средство представлено в единой дозированной форме или в отдельных дозированных формах.

[0138] В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к применению ингибитора ВЕТ для изготовления лекарственного средства для лечения рака у пациента, при этом пациент также получает лечение ингибитором JAK. В некоторых аспектах ингибитор ВЕТ можно вводить одновременно или последовательно с ингибитором JAK. В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к применению ингибитора ВЕТ для изготовления лекарственного средства для лечения рака у пациента, при этом ингибитор ВЕТ находится в комбинации с ингибитором JAK. В некоторых аспектах ингибитор ВЕТ находится в той же композиции, что и ингибитор JAK. В некоторых аспектах ингибитор ВЕТ находится в отдельной композиции, как и ингибитор JAK. В некоторых аспектах ингибитор ВЕТ находится в той же композиции, что и ингибитор JAK. В некоторых аспектах ингибитор ВЕТ находится в отдельной композиции, как и ингибитор JAK.

[0139] В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I), называемого соединением формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с ингибитором JAK в изготовлении лекарственного средства для применения в лечении рака. В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с ингибитором JAK в изготовлении лекарственного средства для лечения рака.

[0140] В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного средства для лечения рака, где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят отдельно или с ингибитором JAK.

[0141] В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для применения в качестве лекарственного средства в комбинации с ингибитором JAK, где соединение формулы (I) и ингибитор JAK можно вводить одновременно или последовательно.

[0142] В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и ингибитора JAK в изготовлении лекарственного средства для лечения рака у субъекта. В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и ингибитора JAK в изготовлении

лекарственного средства для лечения рака у субъекта, где соединение формулы (I) составлено для одновременного или последовательного введения субъекту. В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и ингибитора JAK в изготовлении лекарственного средства для лечения рака у субъекта, где соединение формулы (I) и ингибитор JAK составлены для одновременного или последовательного введения субъекту.

[0143] В некоторых аспектах ингибитор JAK представляет собой федратиниб или руксолитиниб.

Фармацевтические комбинированные композиции

[0144] Комбинации по настоящему изобретению можно вводить млекопитающему в форме сырьевых химических веществ без присутствия каких-либо других компонентов, или комбинации по настоящему изобретению также можно вводить млекопитающему как часть фармацевтической композиции, содержащей соединение в сочетании с подходящим фармацевтически приемлемым носителем (см., например, Gennaro, Remington: The Science and Practice of Pharmacy with Facts and Comparisons: Drugfacts Plus, 20th ed. (2003); Ansel et al., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 7th ed., Lippencott Williams and Wilkins (2004); Kibbe et al., Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3rd ed., Pharmaceutical Press (2000)). Такой носитель может быть выбран из фармацевтически приемлемых эксципиентов и вспомогательных веществ. Термин «фармацевтически приемлемый носитель» или «фармацевтически приемлемое инертное вещество» включает любой из стандартных фармацевтических носителей, растворителей, поверхностно-активных веществ или инертных веществ. Стандартные фармацевтические носители и их составы описаны в Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA, 19th ed. 1995.

[0145] Фармацевтическая комбинированная композиция по настоящему изобретению может быть изготовлена в виде жидких суспензий или растворов с использованием жидкости, такой как масло, вода, спирт и их комбинации.

[0146] Фармацевтические комбинированные композиции, используемые для введения *in vivo*, могут быть стерильными. Это легко достигается путем фильтрации, например, через стерильные фильтрационные мембраны.

[0147] Фармацевтические комбинированные композиции в рамках настоящего изобретения включают все композиции, в которых ингибитор BET и ингибитор JAK по

настоящему изобретению объединены с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями. В одном аспекте ингибитор ВЕТ и ингибитор JAK по настоящему изобретению присутствуют в композиции в количестве, эффективном для достижения предполагаемой терапевтической цели.

[0148] Фармацевтическую комбинированную композицию по настоящему изобретению можно вводить любому пациенту, который может испытывать благоприятные эффекты от комбинации по настоящему изобретению. В первую очередь к таким пациентам относятся млекопитающие, *например*, люди и животные-компаньоны, хотя не подразумевается, что изобретение ими ограничивается. В одном аспекте пациент представляет собой человека. В одном аспекте человек является взрослым. В другом аспекте фармацевтическую комбинированную композицию по настоящему изобретению можно вводить пациенту, имеющему рак, резистентный или рефрактерный к ингибитору JAK. В другом аспекте фармацевтическую комбинированную композицию по настоящему изобретению можно вводить пациенту, имеющему рак, резистентный или рефрактерный к ингибитору JAK.

[0149] В другом аспекте в настоящем изобретении предлагаются наборы, которые содержат комбинацию по изобретению, упакованную таким образом, который облегчает их использование для осуществления способов по настоящему изобретению. В одном аспекте набор включает ингибитор ВЕТ и ингибитор JAK по настоящему изобретению, упакованные в контейнер, такой как запечатанная бутылка или сосуд, при этом прикрепленная к контейнеру или включенная в набор этикетка содержит описание применения соединений для осуществления способов по изобретению. В одном аспекте комбинированная композиция упакована в стандартную дозированную форму. Набор дополнительно может включать устройство, подходящее для введения комбинированной композиции JAK предполагаемым путем введения. В некоторых аспектах в настоящем изобретении предлагается набор, который содержит ингибитор ВЕТ и ингибитор JAK по настоящему изобретению, или их фармацевтически приемлемую соль или сольват, а также инструкции по введению соединений или их фармацевтически приемлемых солей страдающему раком пациенту.

[0150] В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к фармацевтической комбинированной композиции, содержащей ингибитор ВЕТ и ингибитор JAK по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемые соли и фармацевтически приемлемый носитель.

[0151] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предлагается фармацевтическая комбинированная композиция, содержащая ингибитор ВЕТ и ингибитор JAK по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемые соли, и фармацевтически приемлемый носитель, при этом комбинация связывается с белком, кодируемым геном ВЕТ и/или геном JAK.

[0152] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предлагается фармацевтическая комбинированная композиция, содержащая ингибитор ВЕТ и ингибитор JAK по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемые соли и фармацевтически приемлемый носитель, при этом фармацевтическая композиция предназначена для применения в лечении рака.

[0153] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предлагается фармацевтическая комбинированная композиция, содержащая ингибитор ВЕТ и ингибитор JAK по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемые соли, и фармацевтически приемлемый носитель, при этом фармацевтическая композиция предназначена для изготовления лекарственного средства для лечения рака.

Введение комбинации

[0154] Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить в комбинации с ингибитором JAK в единой дозированной форме или в виде отдельных дозированных форм. В некоторых аспектах при введении в виде отдельной дозированной формы ингибитор JAK можно вводить до, одновременно или после введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых аспектах при введении в виде отдельной дозированной формы одну или несколько доз соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли можно вводить до ингибитора JAK. В некоторых аспектах ингибитор JAK вводят до введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. Используемое в настоящем документе введение в «комбинации» соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли с ингибитором JAK относится не только к одновременному или последовательному введению агентов, но также к введению агентов в течение одного цикла лечения, как это понимается специалистом в данной области. Когда соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в комбинации с ингибитором JAK, вводят терапевтически эффективное количество комбинации.

[0155] Ингибитор ВЕТ можно вводить любым способом, известным специалисту в данной области. Например, в некоторых аспектах ингибитор ВЕТ можно вводить в форме фармацевтической композиции, содержащей ингибитор ВЕТ и фармацевтически приемлемый носитель, такой как носители, описанные в настоящем документе. В некоторых аспектах фармацевтическая композиция является подходящей для перорального введения. В некоторых аспектах фармацевтическая композиция представляет собой таблетку, которая является подходящей для перорального введения.

[0156] В некоторых аспектах фармацевтическая композиция, содержащая ингибитор ВЕТ, составлена в виде капсулы, подходящей для перорального введения. В некоторых аспектах капсула представляет собой твердую желатиновую капсулу. В некоторых аспектах фармацевтическая композиция содержит полиэтиленгликоль. В некоторых аспектах фармацевтическая композиция содержит PEG 1450. В некоторых аспектах концентрация ингибитора ВЕТ в PEG 1450 составляет от около 1 мг/мл до около 10 мг/мл. В некоторых аспектах концентрация ингибитора ВЕТ в PEG 1450 составляет от около 1 мг/мл до около 6 мг/мл. В некоторых аспектах концентрация ингибитора ВЕТ в PEG 1450 составляет около 1,25 мг/мл. В некоторых аспектах концентрация ингибитора ВЕТ в PEG 1450 составляет около 6 мг/мл.

[0157] В некоторых других аспектах фармацевтическая композиция представляет собой жидкую дозированную форму, подходящую для перорального введения. В некоторых аспектах фармацевтическая композиция является подходящей для парентерального введения. В некоторых аспектах фармацевтическая композиция является подходящей для внутривенного введения. В некоторых аспектах фармацевтическая композиция является подходящей для внутривенного вливания. В некоторых аспектах фармацевтическая композиция является подходящей для инъекции. В некоторых аспектах фармацевтическая композиция является подходящей для внутривенной инъекции. В некоторых аспектах фармацевтическая композиция является подходящей для подкожной инъекции. В некоторых аспектах эти композиции необязательно дополнительно содержат один или несколько дополнительных терапевтических агентов.

[0158] Ингибитор JAK можно вводить любым способом, известным специалисту в данной области. В некоторых аспектах ингибитор JAK вводят внутривенно (i.v.). В некоторых аспектах ингибитор JAK вводят подкожно (s.c.). В некоторых аспектах ингибитор JAK вводят перорально. Например, ингибитор JAK можно вводить в виде

второй композиции, в некоторых аспектах фармацевтической композиции ингибитора JAK и фармацевтически приемлемого носителя, такого как носители, описанные в настоящем документе. В некоторых аспектах фармацевтическая композиция является подходящей для перорального введения. В некоторых аспектах фармацевтическая композиция представляет собой таблетку или капсулу, которая является подходящей для перорального введения. В некоторых других аспектах фармацевтическая композиция представляет собой жидкую дозированную форму, подходящую для перорального введения. В некоторых аспектах эти композиции необязательно дополнительно содержат один или несколько дополнительных терапевтических агентов.

[0159] В некоторых аспектах ингибитор JAK можно вводить перорально, парентерально, с помощью ингаляционного спрея, местно, ректально, назально, трансбуккально, вагинально или через имплантированный резервуар. Используемый в настоящем документе термин «парентеральный» включает подкожную, внутривенную, внутрибрюшинную, внутримышечную, внутрисуставную, интрасиновиальную, интрастернальную, подоболочечную, внутрипеченочную, внутриочаговую и внутричерепную инъекцию или инфузию. В некоторых аспектах ингибитор JAK вводят перорально, внутривенно или подкожно. В некоторых аспектах ингибитор JAK вводят перорально. В некоторых аспектах ингибитор JAK вводят внутривенно. В некоторых аспектах внутривенное введение может представлять собой внутривенную инфузию или внутривенную инъекцию. В некоторых аспектах ингибитор JAK вводят путем внутривенной инфузии. В некоторых аспектах ингибитор JAK вводят путем внутривенной инъекции. В некоторых аспектах ингибитор JAK вводят путем подкожной инъекции. В некоторых аспектах ингибитор JAK вводят путем внутривенной инфузии, а затем вводят путем подкожной инъекции. Эти способы введения могут быть предназначены для кратковременного действия, быстрого высвобождения или длительного действия. Кроме того, ингибитор JAK можно вводить местными, а не системными средствами, такими как введение (например, путем инъекции) в участок опухоли.

[0160] В некоторых аспектах каждый терапевтический агент в комбинации, раскрытой в настоящем документе (например, соединение формулы (I) и ингибитор JAK), можно вводить одним и тем же путем или разными путями. Например, первый терапевтический агент из комбинации можно вводить путем внутривенной инъекции, в то время как другой терапевтический агент или агенты из комбинации можно вводить

перорально. Альтернативно, например, все терапевтические агенты можно вводить перорально или все терапевтические средства можно вводить путем внутривенной инъекции. Терапевтические агенты также можно вводить попеременно.

[0161] В некоторых аспектах ингибитор JAK можно также вводить в виде назального аэрозоля или ингаляции. Ингибитор JAK может быть изготовлен согласно методикам, хорошо известным в данной области техники, и может быть изготовлен в виде растворов в физиологическом растворе с использованием бензилового спирта или других подходящих консервантов, промоторов абсорбции для повышения биодоступности, фторуглеродов и/или других обычных солюбилизующих или диспергирующих агентов.

[0162] Количества или подходящие дозы в способах по настоящему изобретению зависят от ряда факторов, включая характер тяжести патологического состояния, подлежащего лечению, конкретный ингибитор, путь введения, а также возраст, массу тела, общее состояние здоровья и реакцию отдельного пациента. В некоторых аспектах подходящий уровень дозы представляет собой такой уровень дозы, при котором достигается терапевтический ответ, измеряемый по регрессии опухоли или другим стандартным показателям прогрессирования заболевания, выживаемости без прогрессирования или общей выживаемости. В некоторых аспектах подходящий уровень дозы представляет собой такой уровень дозы, который обеспечивает достижение этого терапевтического ответа, а также сводит к минимуму любые побочные эффекты, связанные с введением терапевтического агента. Подходящими уровнями доз могут быть такие уровни, которые продлевают терапевтический ответ и/или продлевают жизнь.

[0163] Следует понимать, что подходящую дозу ингибитора VEGF, ингибитора JAK и необязательно одного или нескольких дополнительных терапевтических агентов можно принимать в любое время дня или ночи. В некоторых аспектах подходящую дозу каждого агента принимают утром. В некоторых других аспектах подходящую дозу каждого агента принимают вечером. В некоторых аспектах подходящую дозу каждого из агентов принимают как утром, так и вечером. Следует понимать, что подходящую дозу каждого агента можно принимать с пищей или без нее. В некоторых аспектах подходящую дозу агента принимают с пищей. В некоторых аспектах подходящую дозу агента принимают натощак.

[0164] В некоторых аспектах соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят ежедневно. В некоторых аспектах соединение формулы (I)

или его фармацевтически приемлемую соль вводят два раза в день. В некоторых аспектах соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят три раза в день. В некоторых аспектах соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят четыре раза в день. В некоторых аспектах соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят пять раз в день.

[0165] В некоторых аспектах соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят через день. В некоторых аспектах соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят один раз каждые три дня. В некоторых аспектах соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят два раза в неделю. В некоторых аспектах соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят три раза в неделю. В некоторых аспектах соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят еженедельно. В некоторых аспектах соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят один раз каждые две недели.

[0166] В некоторых аспектах соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят по меньшей мере 3 раза через день в рамках 7-дневного цикла. В некоторых аспектах соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в 1-й день и 4-й день 7-дневного цикла. В некоторых аспектах соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в последовательные дни 7-дневного цикла с последующим перерывом. В некоторых аспектах соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в течение 2 последовательных дней с последующим перерывом в 5 последовательных дней в течение по меньшей мере одного 7-дневного цикла. В некоторых аспектах соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в течение 3 последовательных дней с последующим перерывом в 4 последовательных дня в течение по меньшей мере одного 7-дневного цикла. В некоторых аспектах соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в течение 4 последовательных дней с последующим перерывом в 3 последовательных дня в течение по меньшей мере одного 7-дневного цикла. В некоторых аспектах соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в течение 5 последовательных дней с последующим перерывом в 2 последовательных дня в течение по меньшей мере одного 7-дневного цикла. В некоторых аспектах будут периоды отдыха между одним или несколькими 7-дневными циклами лечения. В

некоторых аспектах будет 7-дневный перерыв между одним или несколькими 7-дневными циклами лечения.

[0167] Настоящее описание предусматривает введение ингибитора ВЕТ в течение одного или нескольких циклов лечения, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6 или более циклов лечения. В некоторых аспектах цикл лечения составляет от около 7 дней до около 56 дней или более. В некоторых аспектах цикл лечения составляет 7 дней, 14 дней, 21 день, 28 дней, 35 дней, 42 дня, 49 дней или 56 дней. В некоторых аспектах цикл лечения составляет 21 день или 28 дней. В некоторых аспектах будут периоды отдыха внутри или между одним или несколькими циклами лечения. Например, в некоторых аспектах период отдыха будет в конце цикла лечения. В некоторых аспектах период отдыха будет между вторым и третьим циклами лечения, но не между первым и вторым циклами лечения. В другом аспекте период отдыха может быть между первым и вторым циклами лечения, но не между вторым и третьим циклами лечения. Схемы дозирования включают, например, введение ингибитора ВЕТ однократно во время схемы лечения, например, в 1-й день 21-дневного цикла, дважды во время цикла лечения, например, в 1-й и 15-й дни 21-дневного цикла или в 1-й и 15-й дни 28-дневного цикла, три раза во время цикла лечения, например, в 1-й, 8-й и 15-й дни 21-дневного цикла или в 1-й, 8-й и 15-й дни 28-дневного цикла, и четыре раза во время цикла лечения, например, в 1-й, 4-й, 8-й и 11-й дни 21-дневного цикла или в 1-й, 4-й, 8-й и 11-й дни 28-дневного цикла. Другие схемы дозирования охватываются настоящим изобретением.

[0168] В некоторых аспектах соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в течение 21-дневного цикла. В некоторых аспектах соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят по меньшей мере два раза в течение 21-дневного цикла. В некоторых аспектах соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят по меньшей мере четыре раза в течение 21-дневного цикла. В некоторых аспектах соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в 1-й день 21-дневного цикла. В некоторых аспектах соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят на 4-й день 21-дневного цикла. В некоторых аспектах соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят на 8-й день 21-дневного цикла. В некоторых аспектах соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят на 11-й день 21-дневного цикла. В некоторых аспектах соединение

формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в 1-й, 4-й, 8-й и 11-й дни 21-дневного цикла.

[0169] В некоторых аспектах соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в течение 1 года или менее. В некоторых аспектах соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в течение 1 года или более. В некоторых аспектах соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в течение 24 месяцев или менее. В некоторых аспектах соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в течение 24 месяцев или более.

[0170] В некоторых аспектах соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят один раз в неделю. В некоторых аспектах соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят один раз в неделю в течение двух недель. В некоторых аспектах соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят один раз в неделю в течение двух недель в рамках 21-дневного цикла.

[0171] В некоторых аспектах количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, которое вводят в каждый день дозирования, составляет от около 0,1 мг до около 20 мг. В некоторых аспектах количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, которое вводят в каждый день дозирования, составляет от около 0,1 мг до около 15 мг. В некоторых аспектах количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, которое вводят в каждый день дозирования, составляет от около 0,1 мг до около 10 мг. В некоторых аспектах количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, которое вводят в каждый день дозирования, составляет от около 0,1 мг до около 8 мг. В некоторых аспектах количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, которое вводят в каждый день дозирования, составляет от около 0,1 мг до около 5 мг. В некоторых аспектах количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, которое вводят в каждый день дозирования, составляет от около 0,2 мг до около 5 мг. В некоторых аспектах количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, которое вводят в каждый день дозирования, составляет от около 0,25 мг до около 5 мг.

[0172] В некоторых аспектах количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, которое вводят в каждый день дозирования,

[0174] Все дозируемые количества относятся к количеству вводимого соединения формулы (I) и не включают массовое количество какой-либо фармацевтически приемлемой соли.

[0175] В некоторых аспектах соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от около 0,25 мг до около 4,5 мг. В некоторых аспектах соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в течение 5 последовательных дней в рамках 28-дневного цикла с последующим 2-дневным периодом отдыха. В некоторых аспектах соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в течение 14 последовательных дней в рамках 21-дневного цикла с последующим 7-дневным периодом отдыха. В некоторых аспектах соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в течение 7 последовательных дней в рамках 21-дневного цикла с последующим 14-дневным периодом отдыха.

[0176] В некоторых аспектах соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде внутривенной (IV) инфузии. В некоторых аспектах соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде IV инфузии в течение 60 ± 10 минут. В некоторых аспектах соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде IV инфузии в течение 300 минут или менее. В некоторых аспектах соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде IV инфузии в течение от 60 до 300 минут.

[0177] В некоторых аспектах ингибитор JAK вводят ежедневно. В некоторых аспектах ингибитор JAK вводят через день. В некоторых аспектах ингибитор JAK вводят один раз каждые три дня. В некоторых аспектах ингибитор JAK вводят два раза в неделю. В некоторых аспектах ингибитор JAK вводят три раза в неделю. В некоторых аспектах ингибитор JAK вводят еженедельно. В некоторых аспектах ингибитор JAK вводят один раз в две недели. В некоторых аспектах ингибитор JAK вводят один раз каждые три недели. В некоторых аспектах ингибитор JAK вводят один раз каждые четыре недели. В некоторых аспектах ингибитор JAK вводят один раз каждые восемь недель. В некоторых аспектах ингибитор JAK вводят один раз каждые двенадцать недель.

[0178] В некоторых аспектах ингибитор JAK вводят по меньшей мере 3 раза через день в течение 7-дневного цикла. В некоторых аспектах ингибитор JAK вводят в 1-й день цикла лечения. В некоторых аспектах ингибитор JAK вводят в 1-й и 4-й день 7-дневного цикла. В некоторых аспектах ингибитор JAK вводят в последовательные дни в 7-дневном цикле с последующим перерывом. В некоторых аспектах ингибитор JAK

вводят в течение 2 последовательных дней с последующим перерывом в последовательных 5 дней в течение по меньшей мере одного 7-дневного цикла. В некоторых аспектах ингибитор JAK вводят в течение 3 последовательных дней с последующим перерывом в 4 последовательных дня в течение по меньшей мере одного 7-дневного цикла. В некоторых аспектах ингибитор JAK вводят в течение 4 последовательных дней с последующим перерывом в 3 последовательных дня в течение по меньшей мере одного 7-дневного цикла. В некоторых аспектах ингибитор JAK вводят в течение 5 последовательных дней с последующим перерывом в 2 последовательных дня в течение по меньшей мере одного 7-дневного цикла.

[0179] В настоящем документе описано введения ингибитора JAK в течение одного или более циклов лечения, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6 или более циклов лечения. В некоторых аспектах цикл лечения составляет от около 7 дней до около 84 дней или более. В некоторых аспектах цикл лечения составляет 7 дней, 14 дней, 21 день, 28 дней, 35 дней, 42 дня, 49 дней, 56 дней или 84 дня. В некоторых аспектах цикл лечения составляет 21 день или 28 дней. В некоторых аспектах будут периоды отдыха внутри или между одним или несколькими циклами лечения. Например, в некоторых аспектах период отдыха будет в конце цикла лечения. В некоторых аспектах период отдыха будет между вторым и третьим циклами лечения, но не между первым и вторым циклами лечения. В другом аспекте период отдыха может быть между первым и вторым циклами лечения, но не между вторым и третьим циклами лечения. Схемы дозирования включают, например, введение ингибитора JAK однократно во время схемы лечения, например, в 1-й день 21-дневного цикла, дважды во время цикла лечения, например, в 1-й и 15-й дни 21-дневного цикла или в 1-й и 15-й день 28-дневного цикла, три раза во время цикла лечения, например, в 1-й, 8-й и 15-й дни 21-дневного цикла или в 1-й, 8-й и 15-й дни 28-дневного цикла, и четыре раза во время цикла лечения, например, в 1-й, 4-й, 8-й и 11-й дни 21-дневного цикла или в 1-й, 4-й, 8-й и 11-й дни 28-дневного цикла. Другие схемы дозирования охватываются настоящим изобретением.

[0180] В некоторых аспектах ингибитор JAK вводят в рамках 21-дневного цикла. В некоторых аспектах ингибитор JAK вводят в 1-й день 21-дневного цикла.

[0181] В некоторых аспектах соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в тот же день, что и ингибитор JAK. В некоторых аспектах соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят перед ингибитором JAK, когда оба вводят в один и тот же день. В некоторых аспектах

ингибитор JAK вводят перед соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью, когда оба вводят в один и тот же день.

[0182] В некоторых аспектах доза соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли задерживается на 1-3 дня в рамках 21-дневного цикла. В некоторых аспектах доза ингибитора JAK задерживается на 1-3 дня в рамках 21-дневного цикла. В некоторых аспектах доза как соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, так и ингибитора JAK задерживается на 1-3 дня в рамках 21-дневного цикла.

[0183] В некоторых аспектах ингибитор JAK вводят путем подкожной инъекции. В некоторых аспектах ингибитор JAK вводят путем внутривенной инфузии с последующей одной или несколькими подкожными инъекциями. В некоторых аспектах внутривенную инфузию и одну или несколько последующих подкожных инъекций проводят в соответствии со схемами дозирования и способами, раскрытыми в настоящем документе.

[0184] В некоторых аспектах количество ингибитора JAK, вводимого в каждый день дозирования, составляет от около 5 мг до около 200 мг. В некоторых аспектах количество ингибитора JAK, вводимого в каждый день дозирования, составляет от около 5 мг до около 190 мг. В некоторых аспектах количество ингибитора JAK, вводимого в каждый день дозирования, составляет от около 5 мг до около 180 мг. В некоторых аспектах количество ингибитора JAK, вводимого в каждый день дозирования, составляет от около 5 мг до около 170 мг. В некоторых аспектах количество ингибитора JAK, вводимого в каждый день дозирования, составляет от около 5 мг до около 160 мг. В некоторых аспектах количество ингибитора JAK, вводимого в каждый день дозирования, составляет от около 5 мг до около 150 мг. В некоторых аспектах количество ингибитора JAK, вводимого в каждый день дозирования, составляет от около 5 мг до около 140 мг. В некоторых аспектах количество ингибитора JAK, вводимого в каждый день дозирования, составляет от около 5 мг до около 130 мг. В некоторых аспектах количество ингибитора JAK, вводимого в каждый день дозирования, составляет от около 5 мг до около 120 мг. В некоторых аспектах количество ингибитора JAK, вводимого в каждый день дозирования, составляет от около 5 мг до около 110 мг. В некоторых аспектах количество ингибитора JAK, вводимого в каждый день дозирования, составляет от около 5 мг до около 100 мг. В некоторых аспектах количество ингибитора JAK, вводимого в каждый день дозирования, составляет от около 5 мг до около 90 мг. В

фармацевтически приемлемую соль. В некоторых аспектах ингибитор JAK представляет собой оклацитиниб или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых аспектах ингибитор JAK представляет собой барицитиниб или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых аспектах ингибитор JAK представляет собой пефицитиниб или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых аспектах ингибитор JAK представляет собой упадацитиниб или его фармацевтически приемлемую соль.

[0188] В некоторых аспектах способ включает введение субъекту соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и федратиниба, или его фармацевтически приемлемой соли, или руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли, где соединение формулы (I) вводят в суточной дозе от около 0,25 мг до около 6 мг или около 0,3 мг, около 0,4 мг, около 0,5 мг, около 0,6 мг, около 0,7 мг, около 0,8 мг, около 0,9 мг, около 1,0 мг, около 1,1 мг, около 1,2 мг, около 1,3 мг, около 1,4 мг, около 1,5 мг, около 1,6 мг, около 1,7 мг, около 1,8 мг, около 1,9 мг, около 2,0 мг, около 2,1 мг, около 2,2 мг, около 2,3 мг, около 2,4 мг, около 2,5 мг, около 2,6 мг, около 2,7 мг, около 2,8 мг, около 2,9 мг, около 3,0 мг, около 3,1 мг, около 3,2 мг, около 3,3 мг, около 3,4 мг, около 3,5 мг, около 3,6 мг, около 3,7 мг, около 3,8 мг, около 3,9 мг, около 4,0 мг, около 4,1 мг, около 4,2 мг, около 4,3 мг, около 4,4 мг, около 4,5 мг, около 4,6 мг, около 4,7 мг, около 4,8 мг, около 4,9 мг, около 5,0 мг, около 5,1 мг, около 5,2 мг, около 5,3 мг, около 5,4 мг, около 5,5 мг, около 5,6 мг, около 5,7 мг, около 5,8 мг, около 5,9 мг, или 6 мг.

[0189] В одном аспекте способ включает введение субъекту соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и федратиниба или его фармацевтически приемлемой соли, где федратиниб вводят в суточной дозе от около 25 мг до около 600 мг или около 30 мг, около 40 мг, около 50 мг, около 60 мг, около 70 мг, около 80 мг, около 90 мг, около 100 мг, около 110 мг, около 120 мг, около 130 мг, около 140 мг, около 150 мг, около 160 мг, около 170 мг, около 180 мг, около 190 мг, около 200 мг, около 210 мг, около 220 мг, около 230 мг, около 240 мг, около 250 мг, около 260 мг, около 270 мг, около 280 мг, около 290 мг, около 300 мг, около 310 мг, около 320 мг, около 330 мг, около 340 мг, около 350 мг, около 360 мг, около 370 мг, около 380 мг, около 390 мг, около 400 мг, около 410 мг, около 420 мг, около 430 мг, около 440 мг, около 450 мг, около 460 мг, около 470 мг, около 480 мг, около 490 мг, около 500 мг, около 510 мг, около 520 мг, около 530 мг, около 540 мг, около 550 мг, около 560 мг, около 570 мг, около 580 мг, около 590 мг или около 600 мг.

[0190] В некоторых аспектах федратиниб или его фармацевтически приемлемая соль вводят в суточной дозе 50 мг, 100 мг, 200 мг, 300 или 400 мг вместе с соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью.

[0191] В некоторых аспектах способ включает введение субъекту соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли, где руксолитиниб вводят в суточной дозе от около 5 мг до около 100 мг или около 6 мг, около 8 мг, около 10 мг, около 12 мг, около 14 мг, около 15 мг, около 16 мг, около 18 мг, около 20 мг, около 22 мг, около 24 мг, около 26 мг, около 28 мг, около 30 мг, около 32 мг, около 34 мг, около 36 мг, около 38 мг, около 40 мг, около 42 мг, около 44 мг, около 46 мг, около 48 мг, около 50 мг, около 52 мг, около 54 мг, около 56 мг, около 58 мг, около 60 мг, около 62 мг, около 64 мг, около 66 мг, около 68 мг, около 70 мг, около 72 мг, около 74 мг, около 76 мг, около 78 мг, около 80 мг, около 82 мг, около 84 мг, около 86 мг, около 88 мг, около 90 мг, около 92 мг, около 94 мг, около 96 мг, около 98 мг или около 100 мг.

[0192] В некоторых аспектах руксолитиниб или его фармацевтически приемлемую соль вводят в суточной дозе 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 35 мг, 40 мг, 45 мг, 50 мг, 55 мг или 60 мг вместе с соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью.

[0193] В некоторых аспектах способ включает введение субъекту соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в дозе 0,25 мг; и федратиниба или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата (например, гидрата) в дозе 200 мг, 300 мг или 400 мг.

[0194] В некоторых аспектах способ включает введение субъекту соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в дозе 0,25 мг; и федратиниба или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата (например, гидрата) в начальной дозе 400 мг.

[0195] В некоторых аспектах способ включает введение субъекту соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в дозе 0,25 мг; и федратиниба или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата (например, гидрата) в дозе 400 мг.

[0196] В некоторых аспектах способ включает введение субъекту соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в дозе 0,5 мг; и федратиниба или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата (например, гидрата) в дозе 200 мг, 300 мг или 400 мг.

фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата (например, гидрата) в дозе 200 мг, 300 мг или 400 мг.

[0207] В некоторых аспектах способ включает введение субъекту соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в дозе 2,0 мг; и федратиниба или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата (например, гидрата) в дозе 400 мг.

[0208] В некоторых аспектах субъект, получающий лечение соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью в дозе 0,25 мг; и федратинибом или его фармацевтически приемлемой солью и/или сольватом (например, гидратом) в дозе 200 мг, 300 мг или 400 мг, имеет рецидивирующее заболевание, рефрактерное заболевание или непереносимость руксолитиниба.

[0209] В некоторых аспектах субъект, получающий лечение соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью в дозе 0,25 мг; и федратинибом или его фармацевтически приемлемой солью и/или сольватом (например, гидратом) в дозе 400 мг, имеет рецидивирующее заболевание, рефрактерное заболевание или непереносимость руксолитиниба.

[0210] В некоторых аспектах субъект, получающий лечение соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью в дозе 0,5 мг; и федратинибом или его фармацевтически приемлемой солью и/или сольватом (например, гидратом) в дозе 200 мг, 300 мг или 400 мг, имеет рецидивирующее заболевание, рефрактерное заболевание или непереносимость руксолитиниба.

[0211] В некоторых аспектах субъект, получающий лечение соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью в дозе 0,5 мг; и федратинибом или его фармацевтически приемлемой солью и/или сольватом (например, гидратом) в дозе 400 мг, имеет рецидивирующее заболевание, рефрактерное заболевание или непереносимость руксолитиниба.

[0212] В некоторых аспектах субъект, получающий лечение соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью в дозе 0,75 мг; и федратинибом или его фармацевтически приемлемой солью и/или сольватом (например, гидратом) в дозе 200 мг, 300 мг или 400 мг, имеет рецидивирующее заболевание, рефрактерное заболевание или непереносимость руксолитиниба.

[0213] В некоторых аспектах субъект, получающий лечение соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью в дозе 0,75 мг; и федратинибом или его фармацевтически приемлемой солью и/или сольватом (например, гидратом) в дозе 400

мг, имеет рецидивирующее заболевание, рефрактерное заболевание или непереносимость руксолитиниба.

[0214] В некоторых аспектах субъект, получающий лечение соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью в дозе 1,0 мг; и федратинибом или его фармацевтически приемлемой солью и/или сольватом (например, гидратом) в дозе 200 мг, 300 мг или 400 мг, имеет рецидивирующее заболевание, рефрактерное заболевание или непереносимость руксолитиниба.

[0215] В некоторых аспектах субъект, получающий лечение соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью в дозе 1,0 мг; и федратинибом или его фармацевтически приемлемой солью и/или сольватом (например, гидратом) в дозе 400 мг, имеет рецидивирующее заболевание, рефрактерное заболевание или непереносимость руксолитиниба.

[0216] В некоторых аспектах субъект, получающий лечение соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью в дозе 1,25 мг; и федратинибом или его фармацевтически приемлемой солью и/или сольватом (например, гидратом) в дозе 200 мг, 300 мг или 400 мг, имеет рецидивирующее заболевание, рефрактерное заболевание или непереносимость руксолитиниба.

[0217] В некоторых аспектах субъект, получающий лечение соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью в дозе 1,25 мг; и федратинибом или его фармацевтически приемлемой солью и/или сольватом (например, гидратом) в дозе 400 мг, имеет рецидивирующее заболевание, рефрактерное заболевание или непереносимость руксолитиниба.

[0218] В некоторых аспектах субъект, получающий лечение соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью в дозе 1,5 мг; и федратинибом или его фармацевтически приемлемой солью и/или сольватом (например, гидратом) в дозе 200 мг, 300 мг или 400 мг, имеет рецидивирующее заболевание, рефрактерное заболевание или непереносимость руксолитиниба.

[0219] В некоторых аспектах субъект, получающий лечение соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью в дозе 1,5 мг; и федратинибом или его фармацевтически приемлемой солью и/или сольватом (например, гидратом) в дозе 400 мг, имеет рецидивирующее заболевание, рефрактерное заболевание или непереносимость руксолитиниба.

[0220] В некоторых аспектах субъект, получающий лечение соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью в дозе 2,0 мг; и федратинибом или его

фармацевтически приемлемой солью и/или сольватом (например, гидратом) в дозе 200 мг, 300 мг или 400 мг, имеет рецидивирующее заболевание, рефрактерное заболевание или непереносимость руксолитиниба.

[0221] В некоторых аспектах субъект, получающий лечение соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью в дозе 2,0 мг; и федратинибом или его фармацевтически приемлемой солью и/или сольватом (например, гидратом) в дозе 400 мг, имеет рецидивирующее заболевание, рефрактерное заболевание или непереносимость руксолитиниба.

[0222] В некоторых аспектах способ включает введение субъекту соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в дозе 0,75 мг; и руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата (например, гидрата) в дозе 5 мг, 10 мг, 15 мг или 20 мг. В некоторых аспектах руксолитиниб или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват (например, гидрат) вводят два раза в день.

[0223] В некоторых аспектах способ включает введение субъекту соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в дозе 0,75 мг; и руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата (например, гидрата) в начальной дозе 15 мг. В некоторых аспектах руксолитиниб или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват (например, гидрат) вводят два раза в день.

[0224] В некоторых аспектах способ включает введение субъекту соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в дозе 0,75 мг; и руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата (например, гидрата) в дозе 15 мг. В некоторых аспектах руксолитиниб или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват (например, гидрат) вводят два раза в день.

[0225] В некоторых аспектах способ включает введение субъекту соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в дозе 1,0 мг; и руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата (например, гидрата) в дозе 5 мг, 10 мг, 15 мг или 20 мг. В некоторых аспектах руксолитиниб или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват (например, гидрат) вводят два раза в день.

[0226] В некоторых аспектах способ включает введение субъекту соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в дозе 1,0 мг; и руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата (например, гидрата) в начальной дозе 15 мг. В некоторых аспектах руксолитиниб или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват (например, гидрат) вводят два раза в день.

ингибиторами JAK. В некоторых аспектах руксолитиниб или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват (например, гидрат) вводят два раза в день.

[0270] В некоторых аспектах субъект, получающий лечение соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью в дозе 4,5 мг; и руксолитинибом или его фармацевтически приемлемой солью и/или сольватом (например, гидратом) в дозе 15 мг, ранее не получал лечение руксолитинибом и другими ингибиторами JAK. В некоторых аспектах руксолитиниб или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват (например, гидрат) вводят два раза в день.

[0271] В некоторых аспектах субъект, получающий лечение соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью в дозе 2,0 мг; и руксолитинибом или его фармацевтически приемлемой солью и/или сольватом (например, гидратом) в дозе 30 мг, ранее не получал лечение руксолитинибом и другими ингибиторами JAK. В некоторых аспектах руксолитиниб или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват (например, гидрат) вводят два раза в день.

Фармацевтические композиции

[0272] Ингибиторы BET и ингибиторы JAK, используемые в способах и наборах, описанных в настоящем документе, могут быть составлены в фармацевтические композиции, подходящие для введения. Фармацевтические композиции могут содержать фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества. Фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, используемое в настоящем документе, включает, но без ограничения, любые и все растворители, дисперсионные среды или другие жидкие носители, добавки для дисперсии или суспензии, разбавители, гранулирующие и/или диспергирующие агенты, поверхностно-активные агенты, изотонические агенты, загущающие или эмульгирующие агенты, консерванты, связующие вещества, смазывающие вещества или масла, окрашивающие, подслащивающие или ароматизирующие агенты, стабилизаторы, антиоксиданты, противомикробные или противогрибковые агенты, регулирующие осмоляльность агенты, регулирующие pH агенты, буферы, хелатирующие агенты, криопротекторы и/или объемобразующие агенты, в зависимости от конкретной желаемой дозированной формы. Различные вспомогательные вещества для составления фармацевтических композиций и способы изготовления композиций известны в данной области (см. Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., A. R. Gennaro (Lippincott, Williams & Wilkins, Baltimore, MD), 2006; полное содержание которого включено посредством ссылки).

[0273] Любой из описанных в настоящем документе терапевтических агентов может быть представлен в форме фармацевтически приемлемой соли. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но без ограничения, соли минеральных или органических кислот основных групп, таких как амины; и щелочные или органические соли кислотных групп, таких как карбоновые кислоты. Фармацевтически приемлемые соли включают обычные нетоксичные соли или соли четвертичного аммония исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Например, такие обычные нетоксичные соли включают соли, полученные из неорганических кислот, таких как хлористоводородная, бромистоводородная, серная, сульфаминовая, фосфорная и азотная; и соли, полученные из органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, янтарная, гликолевая, стеариновая, молочная, яблочная, винная, лимонная, аскорбиновая, палмитиновая, малеиновая, гидроксималеиновая, фенилуксусная, глутаминовая, бензойная, салициловая, сульфаниловая, 2-ацетоксибензойная, фумаровая, толуолсульфоновая, метансульфоновая, этандисульфоновая, щавелевая и изетионовая, и т.п.

[0274] Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основной или кислотный фрагмент, обычными химическими способами. Как правило, такие соли могут быть получены путем реакции форм свободной кислоты или основания этих соединений со стехиометрическим количеством соответствующего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе, или в их смеси; как правило, предпочтительны неводные среды, такие как эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил. Списки подходящих солей можно найти в *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 22nd Edition, Allen, L. V. Jr., Ed.; Pharmaceutical Press, London, UK (2012), раскрытие которого включено в настоящий документ посредством ссылки.

[0275] Фармацевтические композиции могут содержать фармацевтически приемлемые носители. Используемый в настоящем документе термин «фармацевтически приемлемый носитель» относится к материалу, который является совместимым с субъектом-реципиентом (человеком) и является подходящим для доставки активного агента в целевой участок без прерывания активности агента. Токсичность или неблагоприятные эффекты, если таковые имеются, связанные с носителем, предпочтительно соизмеримы с разумным соотношением риск/польза для предполагаемого применения активного агента.

[0276] Фармацевтически приемлемые носители, которые можно использовать в этих композициях, включают ионообменники, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, сывороточные белки, такие как человеческий сывороточный альбумин, буферные вещества, такие как фосфаты или карбонаты, глицин, сорбиновую кислоту, сорбат калия, частичные глицеридные смеси насыщенных растительных жирных кислот, воду, соли или электролиты, такие как сульфат протамина, гидрофосфат динатрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, натрий карбоксиметилцеллюлозу, полиакрилаты, воски, блок-полимеры полиэтилена и полиоксипропилена, полиэтиленгликоль и ланолин.

[0277] Фармацевтические композиции для применения в способах по настоящему изобретению могут быть изготовлены способами, хорошо известными в данной области, такими как обычные процессы гранулирования, смешивания, растворения, инкапсулирования, лиофилизации или эмульгирования, среди прочих. Композиции могут быть изготовлены в различных формах, включая гранулы, осадки или частицы, порошки, в том числе порошки, высушенные замораживанием, высушенные в роторном испарителе или высушенные распылением, аморфные порошки, таблетки, капсулы, сироп, суппозитории, инъекции, эмульсии, эликсиры, суспензии или растворы. Составы могут содержать стабилизаторы, модификаторы pH, поверхностно-активные вещества, солюбилизующие агенты, модификаторы биодоступности и их комбинации. Эти фармацевтические композиции составлены для фармацевтического введения человеку. Такие композиции можно вводить перорально, парентерально, с помощью ингаляционного спрея, местно, ректально, назально, трансбуккально, вагинально или через имплантированный резервуар. Используемый в настоящем документе термин «парентеральная» включает подкожную, внутривенную, внутрибрюшинную, внутримышечную, внутрисуставную, интрасиновиальную, интрастернальную, подоболочечную, внутрипеченочную, внутриочаговую и внутричерепную инъекцию или инфузию. В некоторых аспектах композиции вводят перорально, внутривенно или подкожно. В некоторых аспектах композиции вводят перорально. В некоторых аспектах композиции вводят внутривенно. В некоторых аспектах внутривенное введение может представлять собой внутривенную инфузию или внутривенную инъекцию. В некоторых аспектах композиции вводят путем внутривенной инфузии. В некоторых аспектах композиции вводят путем внутривенной инъекции. В некоторых аспектах композиции вводят путем подкожной инъекции. В

некоторых аспектах композиции вводят путем внутривенной инфузии, а затем вводят путем подкожной инъекции. Эти составы могут быть предназначены для короткого действия, быстрого высвобождения или длительного действия. Кроме того, композиции можно вводить локальным, а не системным путем, например, путем введения (например, путем инъекции) в очаг опухоли.

[0278] Фармацевтические составы могут быть изготовлены в виде жидких суспензий или растворов с использованием жидкости, такой как масло, вода, спирт и их комбинации. Могут быть включены солюбилизующие агенты, такие как циклодекстрины. Фармацевтически подходящие поверхностно-активные вещества, суспендирующие агенты или эмульгирующие агенты могут быть добавлены для перорального или парентерального введения. Суспензии могут включать масла, такие как арахисовое масло, кунжутное масло, хлопковое масло, кукурузное масло и оливковое масло. Суспензионные препараты могут также содержать сложные эфиры жирных кислот, такие как этилолеат, изопропилмирикат, глицериды жирных кислот и ацелированные глицериды жирных кислот. Составы суспензий могут включать спирты, такие как этанол, изопропиловый спирт, гексадециловый спирт, глицерин и пропиленгликоль; простые эфиры, такие как полиэтиленгликоль; нефтяные углеводороды, такие как минеральное масло и петролатум; и воду.

[0279] Стерильные инъекционные формы этих фармацевтических композиций могут представлять собой водные или масляные суспензии. Эти суспензии могут быть составлены в соответствии с методами, известными в данной области, с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов. Стерильный инъекционный препарат может также представлять собой стерильный инъекционный раствор или суспензию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. В число приемлемых носителей и растворителей, которые можно использовать, входят вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды обычно используют стерильные нелетучие масла. Для этой цели можно использовать любое мягкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Жирные кислоты, такие как олеиновая кислота и ее глицеридные производные, являются пригодными для изготовления инъекционных препаратов, как и натуральные фармацевтически приемлемые масла, такие как оливковое масло или касторовое масло, особенно в их полиоксиэтилированных версиях. Эти масляные растворы или суспензии могут также

содержать разбавитель или диспергатор на основе длинноцепочечного спирта, такой как карбоксиметилцеллюлоза или подобные диспергирующие агенты, которые обычно используют в составе фармацевтически приемлемых дозированных форм, включая эмульсии и суспензии. Другие обычно используемые поверхностно-активные вещества, такие как сложные алкиловые эфиры сорбитана, такие как Tweens или Span, и другие эмульгаторы или усилители биодоступности, которые обычно используют в производстве фармацевтически приемлемых твердых, жидких или других дозированных форм, также могут быть использованы для целей составления. Соединения могут быть составлены для парентерального введения путем инъекции, такой как болюсная инъекция или непрерывная инфузия. Стандартная лекарственная форма для инъекций может быть в ампулах или в многодозовых контейнерах.

[0280] Эти фармацевтические композиции можно вводить перорально в любой приемлемой для перорального введения лекарственной форме, включая капсулы, таблетки, водные суспензии или растворы. Когда для перорального применения требуются водные суспензии, активный ингредиент комбинируют с эмульгирующими и суспендирующими агентами. При желании также могут быть добавлены определенные подслащивающие, ароматизирующие или окрашивающие агенты. Для перорального введения в форме капсул полезные разбавители включают лактозу и высушенный кукурузный крахмал. В случае таблеток для перорального применения обычно используемые носители включают лактозу и кукурузный крахмал. Также обычно добавляют смазывающие агенты, такие как стеарат магния. Покрытия могут быть использованы для различных целей, например, для маскировки вкуса, воздействия на место растворения или всасывания, или для продления действия лекарственного средства. Покрытия можно наносить на таблетку или на гранулированные частицы для использования в капсуле.

[0281] Альтернативно, эти фармацевтические композиции можно вводить в форме суппозиторий для ректального введения. Они могут быть изготовлены путем смешивания агента с подходящим нераздражающим вспомогательным веществом, которое является твердым при комнатной температуре, но жидким при ректальной температуре и, следовательно, будет плавиться в прямой кишке, высвобождая лекарственное средство. К таким материалам относятся масло какао, пчелиный воск и полиэтиленгликоли.

[0282] Эти фармацевтические композиции также можно вводить местно, особенно когда целью лечения являются области или органы, легко доступные для местного

применения, включая заболевания глаз, кожи или нижнего отдела кишечного тракта. Подходящие препараты для местного применения легко изготовить для каждой из этих областей или органов.

[0283] Местное применение в нижних отделах кишечного тракта может осуществляться в форме ректального суппозитория (см. выше) или в подходящей форме для клизмы. Также можно использовать трансдермальные пластыри для местного применения. Для местного применения фармацевтические композиции могут быть составлены в виде подходящей мази, содержащей активный компонент, суспендированный или растворенный в одном или нескольких носителях. Носители для местного введения соединений по настоящему изобретению включают минеральное масло, жидкий вазелин, белый вазелин, пропиленгликоль, полиоксиэтилен, соединение полиоксипропилена, эмульгирующий воск и воду. Альтернативно, фармацевтические композиции могут быть составлены в виде подходящего лосьона или крема, содержащего активный компонент(ы), суспендированный или растворенный в одном или нескольких фармацевтически приемлемых носителях. Подходящие носители включают минеральное масло, моностеарат сорбитана, полисорбат 60, воск на основе сложных цетиловых эфиров, цетеариловый спирт, 2-октилдодеканол, бензиловый спирт и воду.

[0284] Для офтальмологического применения фармацевтические композиции могут быть составлены в виде микронизированных суспензий в изотоническом стерильном солевом растворе с отрегулированным рН или, предпочтительно, в виде растворов в изотоническом стерильном солевом растворе с отрегулированным рН, либо с добавлением или без консерванта, такого как хлорид бензилалкония. Альтернативно, для офтальмологических применений фармацевтические композиции могут быть составлены в виде мази, такой как вазелин.

[0285] Фармацевтические композиции также можно вводить в виде назального аэрозоля или ингаляции. Такие композиции изготавливают в соответствии с методами, хорошо известными в области изготовления фармацевтических препаратов, и могут быть изготовлены в виде растворов в физиологическом растворе с использованием бензилового спирта или других подходящих консервантов, промоторов абсорбции для повышения биодоступности, фторуглеродов и/или других обычных солюбилизирующих или диспергирующих агентов.

[0286] В некоторых аспектах соединение формулы (I), соединение формулы (I), составляют в виде раствора для внутривенной инфузии. В некоторых аспектах

соединение формулы (I) составляют в виде раствора с буферным агентом или агентом, изменяющим рН, и циклодекстрином, таким как бета-циклодекстрин. В некоторых аспектах раствор включает фосфорную кислоту и каптизол (бетадекс сульфобутиловый эфир натрия) в воде. В некоторых аспектах раствор для внутривенной инфузии содержит 10 мг/мл соединения формулы (I).

[0287] В некоторых аспектах соединение формулы (I) составляют в виде лекарственного препарата, где лекарственный препарат содержит соединение формулы (I) в растворе фосфорной кислоты и каптизола (бетадекс сульфобутиловый эфир натрия) в воде. В некоторых аспектах лекарственный препарат упакован с объемом 10 мл стерильного раствора соединения формулы (I).

[0288] В некоторых аспектах ингибитор JAK составляют в виде раствора для инъекций.

[0289] В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции для применения в лечении или профилактике рака у нуждающегося в этом субъекта, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и ингибитор JAK. В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции применения в лечении или профилактике рака у нуждающегося в этом субъекта, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и ингибитор JAK. В некоторых аспектах фармацевтическая композиция составлена для одновременного или последовательного введения указанного соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых аспектах фармацевтическая композиция составлена для одновременного или последовательного введения указанного соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, указанного ингибитора JAK.

Наборы

[0290] В некоторых аспектах ингибитор BET или ингибитор JAK, описанные в настоящем документе, могут быть изготовлены для включения в набор. «Набор» представляет собой любое промышленное изделие (например, упаковку или контейнер), содержащее по меньшей мере один реагент или химиотерапевтический агент. Набор для применения в описанных в настоящем документе способах может содержать ингибитор BET, такой как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль. В некоторых аспектах набор может дополнительно включать ингибитор JAK. В некоторых аспектах набор может включать соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, ингибитор JAK. В некоторых аспектах

набор может включать один или несколько ингибиторов ВЕТ или их фармацевтически приемлемых солей. В некоторых аспектах набор может включать один или несколько ингибиторов JAK.

[0291] В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к набору, содержащему лекарственное средство для применения в лечении рака у нуждающегося в таком лечении пациента. Набор содержит лекарственное средство, содержащее ингибитор ВЕТ, и инструкции по введению ингибитора ВЕТ и ингибитора JAK; или набор содержит лекарственное средство, содержащее ингибитор JAK, и инструкции по введению ингибитора JAK и ингибитора ВЕТ. Набор может содержать лекарственное средство, содержащее ингибитор ВЕТ и ингибитор JAK, и инструкции по введению ингибитора ВЕТ и ингибитора JAK.

Примеры

ПРИМЕР 1 - Антипролиферативные эффекты соединения (I) и ингибиторов JAK в клеточных линиях миелофиброза

[0292] HEL92.1.7 и SET-2 представляют собой клеточные линии вторичного острого миелоидного лейкоза (sAML) с прогрессированием ранее существовавшего миелопролиферативного заболевания (post-MPN), которые несут мутацию JAK2 V617F и служат в качестве моделей клеточных линий злокачественных клонов, играющих роль в развитии миелопролиферативного заболевания (MPN).

[0293] HEL92.1.792.1.7 (post-MPN sAML), гомозиготный мутант (V617F), SET-2 (post-MPN sAML), гетерозиготный мутант (V617F), культивировали в среде 1640 Roswell Park Memorial Institute (RPMI) (ATCC), дополненной 10% или 20% эмбриональной бычьей сывороткой (FBS) (Corning) для HEL92.1.792.1.7 или SET-2, соответственно, 2 mM L-глутамин (Gibco) и заменимой аминокислотой 1X (NEAA) в качестве добавки к среде для культивирования клеток (Gibco). WI-38 первичные фибробласты легкого WI-38 культивировали в минимальной питательной среде Игла (EMEM) (ATCC) с 10% FBS, 2 mM L-глутамин и 1X NEAA. Клетки обрабатывали соединением (I) в качестве единственного агента и в комбинации с руксолитинибом (Rux) или федратинибом (Fed) для исследования антипролиферативной активности и цитотоксичности.

[0294] CellTiter-Glo® (CTG), люминесцентный краситель, который измеряет аденозин-5'-трифосфат (АТР), использовали для количественной оценки клеточной пролиферации в 3 типах клеток в двух повторностях. Соединение (I) предварительно вносили в 384-луночные планшеты (разбавленное в 0,1% конечной концентрации

диметилсульфоксида [DMSO] для анализируемого объема 50 мкл). Для каждой клеточной линии строили кривую доза-ответ по 10 точкам, начиная с 1 мкМ, с 4-кратным разбавлением, которое включало одну точку с DMSO и девять точек с лекарственным средством. Ингибиторы JAK (JAKi) Rux и Fed также предварительно вносили при концентрациях 0, 0,03, 0,1, 0,3 и 0,6 мкМ, и постоянной HEL92.1.7 для каждой 10-точечной кривой доза-ответ для соединения (I) (dose-response curve, DRC) с получением кривых DRC для пяти соединений формулы (I) для каждого JAKi в каждой клеточной линии.

[0295] Клеточную суспензию объемом 50 мкл при соответствующих плотностях посева добавляли в 384-луночные планшеты, содержащие соединение (I) плюс JAKi. Эффект соединения (I) в качестве единственного агента или в комбинации с JAKi на пролиферацию/жизнеспособность клеток оценивали через 3 дня инкубации. Затем в клеточную суспензию вносили двадцать пять микролитров CTG на лунку, и после 30-минутной инкубации измеряли АТФ, высвобождаемый жизнеспособными клетками, в относительных единицах люминесценции (RLU) с использованием планшет-ридера EnVision (PerkinElmer, Covina, CA). На цитотоксичность указывал более низкий уровень АТФ в среде после 3-дневной обработки лекарственным средством по сравнению с уровнем АТФ в день 0. CTG в день 0 считывали для суспензионных клеточных линий HEL92.1. и SET-2, в то время как CTG на день 0, считываемый для WI-38, не мог быть считан, так как эта клеточная линия является адгезивной.

[0296] Рост в процентах (% Рост) рассчитывали по уравнению $[\% \text{ Рост} = (\text{День 5 RLU} - \text{День 0 RLU}) / (\text{День 0 RLU})]$, тогда как процент DMSO (% DMSO) рассчитывали по уравнению $[\% \text{ DMSO} = (\text{Обработка RLU} / \text{DMSO RLU}) \times 100]$. Все данные анализировали с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 7 с подгонкой кривых методом нелинейной регрессии XY-анализов с использованием параметров для «логарифм (ингибитор) в сравнении с откликом - переменный наклон (четыре параметра)». Цитотоксичность вызывалась, если какая-либо часть сигнала CTG DRC опускалась ниже показания CTG в день 0, и цитостатические эффекты указывались сигналом CTG DRC, остающимся выше линии в день 0.

[0297] Комбинированный анализ проводили с помощью программного обеспечения Combenefit версии 2.021. Графические представления комбинированной матрицы, описывающие аддитивные эффекты, были созданы с помощью модели Highest Single-Agent (HSA), графические представления комбинированной матрицы, описывающие синергетические эффекты, были созданы с помощью модели Бласса, и оценки с

помощью моделей HSA и Блисса для каждого графического представления комбинированной матрицы были сведены в таблицу. Произвольное отсечение в 10 баллов для показателей HSA и Блисса использовали для отражения значительной аддитивности и синергизма, соответственно.

[0298] Наконец, относительные значения 50% ингибирующих концентраций (IC₅₀) для кривых доза-ответ для соединения (I) (DRC) плюс Rux или Fed наносили на график для иллюстрации любых сдвигов активности, которые могут поддерживать расчетные оценки аддитивности/синергизма. Приведенные оценки аддитивности и синергизма не учитывали числа антагонизма.

[0299] Соединение (I) показало IC₅₀ одного агента 6,2 нМ в HEL92.1.7 с цитотоксическими эффектами; добавление фиксированных концентраций Rux привело к сдвигу активности (фигуры 1A, 1B).

[0300] Кривые доза-ответ для соединения (I) с Rux в HEL92.1.7 показали аддитивность с оценкой аддитивности по HSA 15,8 (фигура 2A) и оценкой синергизма по Блисссу 7,6 (фигура 2B) с оптимальным дозированием при 4 нМ соединения формулы (I) + 600 нМ Rux.

[0301] Соединение (I) показало IC₅₀ одного агента 1,9 нМ в SET-2 с цитотоксическими эффектами; добавление фиксированных концентраций Rux привело к сдвигу активности (фигуры 3A, 3B).

[0302] Кривые доза-ответ для соединения (I) с Rux в SET-2 показали аддитивность с оценкой аддитивности по HSA 20,5 (фигура 4A) и оценкой синергизма по Блисссу 5,8 (фигура 4B) с оптимальным дозированием при 1 нМ соединения (I) + 30 нМ Rux.

[0303] Сравнение кривых доза-ответа для соединения (I) с Rux в JAK2 мутантных линиях post-MPN sAML (HEL92.1.792.1.7 и SET-2) с JAK2 дикого типа, адгезивной клеточной линией фибробластов WI-38 позволяет предположить возможное терапевтическое окно для соединения (I) +/- Rux (фигура 5A, 5B и 5C).

[0304] Во второй серии экспериментов соединение (I) показало IC₅₀ одного агента 5,6 нМ в HEL92.1.792.1.7 с цитотоксическими эффектами, и добавление фиксированных концентраций федратиниба (Fed) не привело к сдвигу активности (фигура 6A, 6B).

[0305] Кривые доза-ответа для соединения (I) с Fed в HEL92.1.7 показали аддитивность с аддитивностью по HSA с показателем аддитивности по HSA 13,9 (фигура 7A) и показателем синергизма по Блисссу 5,4 (фигура 7B) с оптимальным дозированием при 16 нМ соединения (I) + 600 нМ.

[0306] В клетках SET-2 соединение (I) показало IC50 одного агента 1,9 нМ с цитотоксическими эффектами; добавление фиксированных концентраций Fed привело к небольшому сдвигу активности (фигуры 8А, 8В).

[0307] Кривые доза-ответа для соединения (I) с Fed в SET-2 показали синергизм с показателем аддитивности по HSA 28,9 (фигура 9А) и показателем синергизма по Блиссу 16,9 (фигура 9В) с оптимальным дозированием при 1 нМ соединения (I) + 600 нМ Fed.

[0308] Сравнение кривых доза-ответ для соединения (I) с Fed в JAK2 мутантных линиях post-MPN sAML HEL92.1.792.1.7 и SET-2 с JAK2 дикого типа, адгезивной клеточной линией фибробластов WI-38, позволяет предположить возможное терапевтическое окно для соединения (I) +/- Fed (фигура 10А, 10В и 10С).

[0309] Эти результаты показали, что соединение (I) было активным в качестве единственного агента и в комбинации с Rux и Fed в post-MPN sAML клеточных линиях HEL92.1.7 и SET-2.

ПРИМЕР 2 - Оценка эффективности соединения (I) в качестве единственного агента или в комбинации с федратинибом (Fed) или руксолитинибом (Rux) на первичных образцах миелофиброза (MF)

[0310] Мононуклеарные клетки костного мозга или периферической крови от пациентов с миелофиброзом (MF) высевали непосредственно в полутвердую среду Methocult (H3404) только с соединением (I) (в диапазоне концентраций от 1,25 до 10 нМ) или в комбинации с Fed (при 100 и 300 нМ) или Rux (30 и 100 нМ). Лекарственные средства добавляли вначале и сохраняли на протяжении 14-дневного инкубационного периода без вымывания соединений.

[0311] Для тестирования эффектов соединения (I) на функциональность нормальных гематопозитических клеток-предшественников также проводили анализы на колониобразующую способность с CD34+ клетками костного мозга от здоровых добровольцев с использованием тех же условий обработки, описанных для образцов MF.

[0312] Сбор данных по колониобразующей единице (CFU) и автоматический подсчет колоний выполняли с использованием устройства и программного обеспечения STEMvision (StemCell Technologies, Vancouver, Canada). Подсчет поправок по стандартным критериям проводился вручную обученным пользователем. GraphPad Prism 7 использовали для построения графиков и анализа данных.

[0313] Различная чувствительность к соединению (I) наблюдалась среди 10 образцов первичного миелофиброза человека (фигура 11). Значения IC50 для ингибирования колоний находились в диапазоне от 1,25 до 4,46 нМ (фигура 11).

[0314] Оценка эффектов соединения (I) на нормальных предшественниках с использованием клоногенных анализов показала нарушение функциональности как CFU гранулоцитов/моноцитов (CFU-GM), так и взрывообразующей единицы эритроцитов (BFU-E). Результаты показали значения IC50 для ингибирования CFU-GM и BFU-E, которые были сопоставимы по величине между донорами и находились в диапазоне от 3 до 2,3 нМ (фигуры 12А и 12В).

[0315] Для анализа благоприятных эффектов соединения (I) в клетках MF по сравнению с нормальными клетками-предшественниками костного мозга рассчитывали показатель, называемый терапевтическим индексом (TI), как отношение IC50 в каждом образце MF к среднему IC50 в нормальных CD34+ клетках костного мозга. Как показано в таблице 1, значение терапевтического индекса было >1-кратного в 7 из 10 протестированных образцов MF, и чувствительность к соединению (I) не была явно связана с мутационным статусом JAK2.

Таблица 1: Значения IC50 для соединения (I) в клетках первичного миелофиброза из образцов периферической крови

<i>ID образца</i>	<i>IC 50 Соединения (I) (нМ)</i>	<i>Мутация</i>
MF 54	1,25	JAK2
MF 77	1,27	JAK2
MF 18	1,58	JAK2
MF 31	2,02	CALR
MF 38	2,11	WT
MF 29	2,56	JAK2
MF 63	2,60	CALR
MF 76	3,43	JAK2
MF 22	3,70	WT
MF 33	4,46	CALR

нМ = наномоль; MF = миелофиброз

[0316] Для дальнейшего исследования терапевтического потенциала соединения (I) в отношении MF соединение также тестировали в комбинации с Fed или Rux в первичных клетках от пациентов с MF и от здоровых доноров с использованием анализа колониеобразующей способности.

[0317] Количество нормальных предшественников уменьшалось при использовании комбинаций соединения (I) с обоими ингибиторами JAK2 (фигуры 13A и 13B).

[0318] Наблюдали усиленный эффект комбинации соединения (I) и Fed на образование колоний клеток от пациентов с миелофиброзом (фигура 14A).

[0319] Как показано в таблице 2, умеренные синергетические/аддитивные эффекты комбинации соединения (I) с Fed наблюдались в 8 из 10 образцов, хотя эти эффекты не сопровождались улучшением TI. Образцы, которые не проявляли эффекта при комбинировании соединения (I) и Fed, были резистентными к Fed (выделены **жирным шрифтом**).

Таблица 2: Значения IC50 в клетках первичного миелофиброза при комбинировании соединения (I) с федратинибом

ID образца	IC50 Соединения (I) (нМ)	IC50 FEDR (нМ)	IC50 Соединения (I)+ F100 (нМ)	IC50 Соединения (I)+ F300 (нМ)	Мутация
MF 54	1,25	381	0,99	1,09	JAK2
MF 77	1,27	695	1,89	0,9	JAK2
MF 18	1,58	146,2	1,23	0,77	JAK2
MF 31	2,02	908	1,98	1,73	CALR
MF 38	2,11	931	1,68	1,65	WT
MF 29	2,56	472	1,74	1,56	JAK2
MF 63	2,6	779	1,4	1,15	CALR
MF 76	3,43	>1000	3,77	3,2	JAK2
MF 22	3,7	309	2,56	1,94	WT
MF 33	4,46	930	NA	4,22	CALR

[0320] Комбинация с Rux усиливала активность соединения (I) в 6 из 10 образцов MF. Однако, когда этот эффект сравнивали с эффектом у нормальных предшественников, улучшение TI, опосредованное этой комбинацией, наблюдалось только в 1 образце (фигура 14B, MF22). Образцы, которые не проявляли эффекта при комбинировании соединения (I) и Rux, были высоко резистентными к Rux (выделено **жирным шрифтом**; таблица 3).

Таблица 3: Значения IC50 в клетках первичного миелофиброза при комбинировании соединения (I) с руксолитинибом

<i>ID образца</i>	<i>IC50 Соединения (I) (нМ)</i>	<i>IC50 RUX (нМ)</i>	<i>IC50 Соединения (I)+ R30 (нМ)</i>	<i>IC50 Соединения (I) + R100 (нМ)</i>	<i>Мутация</i>
MF 54	1,25	685,6	1,5	0,9	JAK2
MF 77	1,27	527,8	1,2	0,9	JAK2
MF 18	1,58	35,5	1	0,8	JAK2
MF 31	2,02	283,6	2,1	1	CALR
MF 38	2,11	216,7	1,5	1,2	WT
MF 29	2,56	211,8	1,2	1,2	JAK2
MF 63	2,6	70,6	2	1,4	CALR
MF 76	3,43	685,6	3,3	3,1	JAK2
MF 22	3,7	211,8	1,4	1,1	WT
MF 33	4,46	862	5,2	4,3	CALR

ПРИМЕР 3 – Исследование фазы IB/2 соединения (I) (также известного как соединение (1)) отдельно или в комбинации с руксолитинибом или федратинибом у участников с миелофиброзом промежуточного или высокого риска

Цели и конечные точки:

<i>Цели</i>	<i>Конечные точки</i>
<p><i>Первичные цели</i></p> <p><i>Увеличение дозы (часть 1)</i></p> <p>1. Для оценки безопасности и переносимости, а также для определения MTD и/или RP2D соединения (I) в комбинации с руксолитинибом у ранее не получавших лечение (1L) участников с MF, и в комбинации с федратинибом у ранее получавших руксолитиниб (2L) участников с MF.</p> <p><i>Увеличение дозы (Часть 2)</i></p> <p>2. Для дальнейшего определения безопасности и переносимости соединения (I) в комбинации с руксолитинибом в 1L или в качестве «дополнения» к руксолитинибу у участников с MF, и в комбинации с федратинибом, или в качестве монотерапии у участников 2L MF на RP2D.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Частота АЕ, SAE, АЕ, соответствующих установленным протоколом критериям DLT, АЕ, приведших к прекращению лечения и смерти. • Частота АЕ, SAE, АЕ, приведших к прекращению лечения и смерти.

<p><i>Вторичные</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Оценить предварительную эффективность соединения (I) в комбинации с руксолитинибом в 1L или в качестве «дополнения» к руксолитинибу у участников с MF или в комбинации с федратинибом, или в качестве монотерапии у участников 2L MF на основе SVR (модифицированный IWG-MPT 2013). • Оценить связанные с MF симптомы, измеренные с помощью MFSAF у участников, получавших монотерапию соединением (I) и в комбинации либо с руксолитинибом, либо с федратинибом в Части 2. • Улучшение анемии в Части 2 (модифицированный IWG-MRT 2013) на основе предварительно определенных изменений как у участников Т1, так и у участников TD. 	<ul style="list-style-type: none"> • SVR в конце 6-го цикла (и частота ответа определяется как доля участников с SVR \geq 35%) по данным MRI (предпочтительно) или СТ (если MRI противопоказана), оцененным с помощью BICR. • SRR и дополнительные критерии, основанные на TSS, по данным измерения MFSAF; SRR рассчитывается в конце цикла 6 (и определяется как доля участников со снижением TSS на \geq 50%). • Для Т1 доля участников, имеющих увеличение Hgb \geq 2,0 г/дл по сравнению с исходным уровнем, а для TD доля участников, достигших Т1, измеренная по отсутствию переливания эритроцитов, ESA и гидроксимочевины в течение любого последующего 12-недельного периода.
<ul style="list-style-type: none"> • Охарактеризовать фармакокинетику соединения (I) в комбинации с руксолитинибом и в комбинации с федратинибом, а также в монотерапии. 	<ul style="list-style-type: none"> • Сводные данные по фармакокинетическим параметрам (ПК) соединения (I) в комбинации с руксолитинибом и в комбинации с федратинибом, а также при монотерапии соединением (I).
<ul style="list-style-type: none"> • SDPFS участников, получавших соединение (I) в комбинации с руксолитинибом или федратинибом и в монотерапии. 	<ul style="list-style-type: none"> • Время от дозы 1, день 1 до смерти по любой причине или прогрессирования заболевания (согласно модифицированному IWG-MRT 2013 г.) по оценке BICR; медиана SDPFS и показатели SDPFS через 6 месяцев и 12 месяцев.

Сокращения: 1L = первая линия; 2L = вторая линия; AE = нежелательное явление; BICR = слепой независимый центральный обзор; CT = компьютерная томография; DLT = дозолимитирующая токсичность; ESA = агенты, стимулирующие эритропоэз; Hgb = гемоглобин; MF = миелофиброз; MFSAF = форма оценки симптомов миелофиброза; MRI = магнитно-резонансная томография; MTD = максимально переносимая доза; PK = фармакокинетика; RBC = эритроциты; RP2D = рекомендуемая доза фазы 2; SAE = серьезное нежелательное явление; SDPFS = селезенка и выживаемость без прогрессирования заболевания; SRR = частота ответа на симптомы; SVR = уменьшение объема селезенки; TD = зависимый от трансфузии; Т1 = независимый от трансфузии; TSS = общая оценка симптомов.

Общий дизайн:

[0321] Это исследование представляет собой многоцентровое открытое исследование фазы 1b/2 с увеличением дозы (dose escalation) и последующим применением установленной максимально переносимой дозы (dose expansion) у участников с PMF

промежуточного или высокого риска, MF после истинной полицитемии или MF после эссенциальной тромбоцитемии.

[0322] Исследование будет состоять из следующих 3 периодов:

[0323] *Скрининговый период* до 28 дней: Скрининговый период будет начинаться с момента подписания формы информированного согласия и длиться до 28 дней (+ 3 дня) до Дозы 1 исследуемого лечения.

Период лечения:

[0324] Часть 1: Увеличение дозы (Dose Escalation)

[0325] Часть 1A – когорты, получающие руксолитиниб в комбинации (соединение (I) + руксолитиниб) и

[0326] Часть 1B – когорты, получающие федратиниб в комбинации (соединение (I) + федратиниб), а затем

[0327] Часть 2: Применение установленной максимально переносимой дозы (Dose Expansion)

[0328] Часть 2A1 – когорта, получающая руксолитиниб в комбинации (соединение (I) + руксолитиниб)

[0329] Часть 2A2 дополнительно к когорте, получающей руксолитиниб (соединение (I) + руксолитиниб) и

[0330] рандомизированная часть 2B1 – группа, получающая федратиниб в комбинации (соединение (I) + федратиниб) по сравнению с частью 2B2- группа, получающая монотерапию соединением (I) (только соединение (I)).

[0331] *Последующее наблюдение для оценки безопасности:* Первый визит через 28 дней после последней дозы соединения (I), и последующие визиты планируются каждые 30 дней (± 7 дней) вплоть до максимум 90 дней после последней дозы соединения (I).

[0332] *Период последующего наблюдения для оценки выживаемости:* Два года для всех когорт/групп. За участниками будут наблюдать каждые последующие 3 месяца (± 2 недели) для оценки выживаемости в течение до 2 лет или до смерти, отзыва согласия, утраты контакта для последующего наблюдения или окончания исследования, в зависимости от того, что произойдет раньше.

[0333] Схема дизайна исследования представлена на фигурах 15A и 15B.

ПРИМЕР 4 - Прижизненные анализы клеток Caspase 3/7 Incucyte Live Cell Assays

[0334] Для экспериментов с единственным агентом и комбинированным лекарственным средством клетки высевали в 96-луночные планшеты по 5000 клеток на

лунку на 5 дней в 100 мкл среды Caspase 3/7 Green Dye 1:1000 (Essen Bioscience, Ann Arbor, Michigan, US), содержащей либо 0,1% DMSO, различные концентрации лекарственного средства, либо комбинацию лекарственных средств-ингибиторов BET и JAK.

[0335] Клетки помещали в систему Incucyte Zoom System (Essen Bioscience, Ann Arbor, Michigan, US) и программировали на захват изображений каждые 4 часа в течение 5 дней (120 часов). Затем клетки анализировали с использованием программного обеспечения Incucyte Zoom 2018A Software.

[0336] Результаты анализа CellTiter-Glo® (CTG) (Promega Corporation, Madison, Wisconsin, US) выражены в виде среднего процентного роста \pm стандартное отклонение (SD) в трех повторностях. Сигмоидальные кривые IC50 рассчитывали с использованием нелинейной регрессии в пакете статистических программ (три параметра) в GraphPad Prism 8 (GraphPad Software, La Jolla, CA, USA) от активных соединений. Графики представляют собой сигмоидальные кривые для расчета IC50 репрезентативного эксперимента.

[0337] Результаты визуализации живых клеток с помощью реактива Caspase 3/7 Incucyte выражены как среднее количество Caspase 3/7 (1/изображение) \pm SD в двух повторностях репрезентативного эксперимента.

[0338] Как показано на фигурах 16 и 17, комбинации соединения (I) с федратинибом или соединения (I) с руксолитинибом активировали Caspase-3 с большей скоростью, чем федратиниб или руксолитиниб по отдельности, что указывает на то, что комбинация эффективно индуцирует клеточную гибель/апоптоз. На фигурах 18А и 18В показан количественный анализ данных, представленных на фигурах 16 и 17 через 120 часов.

ПРИМЕР 5 - Анализ жизнеспособности клеток

[0339] Клетки высевали в 96-луночные планшеты по 10000 клеток на лунку в 100 мкл среды, содержащей либо 0,1% DMSO, либо различные концентрации лекарственного средства. Жизнеспособность клеток определяли через 3 дня и через 5 дней с помощью люминесцентного анализа жизнеспособности клеток CellTiter Glo от Promega (Madison, WI) в соответствии с протоколом производителя. В частности, в каждую лунку добавляли 50 мкл реагента и планшеты инкубировали в течение 10 минут в темноте для стабилизации люминесцентного сигнала. Затем для обнаружения люминесценции

использовали системы обнаружения хемилюминесценции (многорежимный считыватель микропланшетов EnVision; PerkinElmer).

[0340] Соединение (I) показало IC50 единственного агента 15 нМ и 19 нМ в HEL92.1.7 в дни 3 и 5, соответственно (фигуры 19А и 19В).

[0341] Соединение (I) показало IC50 единственного агента 2,8 нМ и 2,4 нМ в SET-2 в дни 3 и 5, соответственно (фигуры 20А и 20В).

[0342] Сравнение соединения (I) с известным ингибитором ВЕТ СРI-0610 в клетках HEL92.1.7 и SET-2 показано на фигурах 19А и 19В, соответственно. Как показано на фигурах, соединение (I) показало лучшую активность в отношении обеих клеточных линий по сравнению с СРI-0610.

ПРИМЕР 6 – Фармакокинетические (РК) исследования - соединение (I)

[0343] Первое исследование соединения (I) проводили с участием человека с выбранными распространенными опухолями и гематологическими злокачественными новообразованиями. Данные фармакокинетики были доступны для 65 субъектов по 5 дозам и 3 схемам. Интенсивный отбор образцов проводили в день 1 цикла 1 и день 5 цикла 2, день 7 или день 14 в зависимости от схемы дозирования (5 дней приема/2 дня перерыва, 7 дней приема/14 дней перерыва и 14 дней приема/7 дней перерыва). В таблице 4 показаны данные фармакокинетики для схемы дней приема/2 дней перерыва. Было обнаружено, что конечный период полувыведения однократной дозы соединения (I) при таком режиме дозирования составляет приблизительно 64 часа.

Таблица 4. Значения C_{\max} соединения (I) (среднее геометрическое)

Доза (мг)	Число субъектов	C_{\max} Цикл 2 устойчивое состояние (нМ)*
0,75	5	272
1,25	4	577
2,0	7	892
3,0	9	1202
4,5	8	1842

*Среднее геометрическое значений C_{\max} было получено в день 5 цикла 2, что соответствует режиму дозирования 5 дней приема/2 дня перерыва.

[0344] Напротив, в клинических исследованиях, в которых СРІ-0610 вводили в дозе 125 мг QD, значение C_{max} составило 4 микромоля и T_{1/2} 16 часов.

[0345] Следует понимать, что раздел «Подробное описание изобретения», а не разделы «Краткое описание изобретения» и «Реферат», предназначен для интерпретации формулы изобретения. В разделах «Краткое описание изобретения» и «Реферат» может быть приведен один или более, но не все иллюстративные аспекты настоящего изобретения, предусмотренные автором (авторами) изобретения, и, таким образом, они никоим образом не предназначены для ограничения настоящего изобретения и прилагаемой формулы изобретения.

[0346] Настоящее изобретение было описано выше с помощью функциональных составляющих блоков, иллюстрирующих реализацию оговоренных функций и их взаимосвязей. Для удобства описания границы этих функциональных составляющих блоков были произвольно определены в настоящем документе. Могут быть определены альтернативные границы, если оговоренные функции и их взаимосвязи осуществляются соответствующим образом.

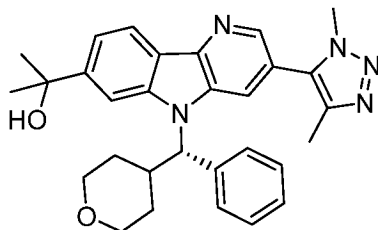
[0347] Приведенное выше описание конкретных аспектов настолько полно раскрывает общую природу данного изобретения, что другие лица, используя обычные знания, могут легко модифицировать и/или адаптировать для различных целей эти конкретные аспекты без излишнего экспериментирования, не выходя за рамки общей концепции настоящего изобретения. Таким образом, предполагается, что такие адаптации и модификации находятся в пределах значения и диапазона эквивалентов раскрытых аспектов на основании принципов и рекомендаций, представленных в настоящем документе. Следует понимать, что фразеология или терминология в настоящем документе предназначены для описания, а не для ограничения, таким образом, терминология или фразеология настоящего описания должны интерпретироваться специалистом в данной области в свете указаний и руководств.

[0348] Широта и объем настоящего изобретения не должны ограничиваться каким-либо из вышеописанных иллюстративных аспектов, а должны определяться только в соответствии со следующей формулой изобретения и ее эквивалентами.

Формула изобретения

1. Способ лечения гематологического злокачественного новообразования у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту:

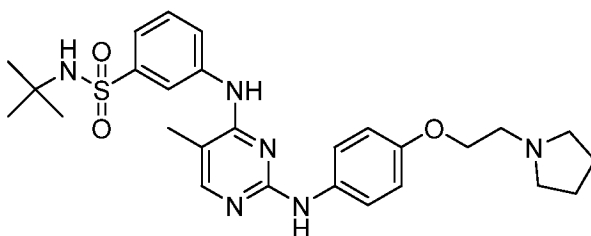
соединения формулы (I):



(I),

или его фармацевтически приемлемой соли; и

соединения формулы (II):



(II),

или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата.

2. Способ по п. 1, в котором соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, и соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват вводят одновременно.

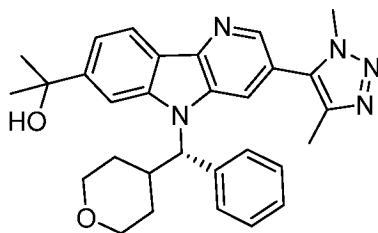
3. Способ по п. 1, в котором соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, и соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват вводят последовательно.

4. Способ по любому из пп. 1-3, в котором введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, и соединения формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата обеспечивает синергетический эффект.

5. Способ по любому из пп. 1-4, в котором каждое из соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, и соединения формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата вводят перорально.
6. Способ по любому из пп. 1-5, в котором соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от около 0,1 мг до около 10 мг.
7. Способ по любому из пп. 1-6, в котором соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от около 0,25 мг до около 4,5 мг.
8. Способ по любому из пп. 1-7, в котором соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе 0,25 мг, 0,5 мг, 0,75 мг, 1,0 мг, 1,25 мг, 1,5 мг или 2,0 мг.
9. Способ по любому из пп. 1-8, в котором соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват вводят в количестве от около 50 мг до около 500 мг.
10. Способ по любому из пп. 1-9, в котором соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват вводят в количестве около 400 мг.
11. Способ по любому из пп. 1-10, в котором соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят один раз в день.
12. Способ по любому из пп. 1-11, в котором соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль вводят один раз в день.
13. Способ по любому из пп. 1-12, в котором вводят соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль и/или гидрат.
14. Способ по любому из пп. 1-13, в котором вводят дигидрохлорида моногидрат соединения формулы (II).

15. Способ лечения гематологического злокачественного новообразования у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту:

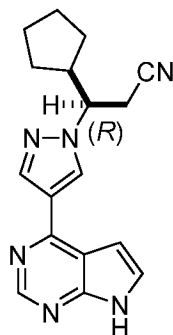
соединения формулы (I):



(I),

или его фармацевтически приемлемой соли; и

соединения формулы (III):



(III),

или его фармацевтически приемлемой соли.

16. Способ по п. 15, в котором соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, и соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват вводят одновременно.

17. Способ по п. 15, в котором соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемую соль вводят последовательно.

18. Способ по любому из пп. 15-17, в котором введение соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли, и соединения формулы (III), или его фармацевтически приемлемой соли, обеспечивает синергетический эффект.

19. Способ по любому из пп. 15-18, в котором соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемую соль, и соединение формулы (III), или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально.
20. Способ по любому из пп. 15-19, в котором соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемую соль, вводят в дозе от около 0,1 мг до около 10 мг.
21. Способ по любому из пп. 15-20, в котором соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемую соль, вводят в дозе от около 0,25 мг до около 4,5 мг.
22. Способ по любому из пп. 15-21, в котором соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемую соль, вводят в дозе 1,25 мг, 2,0 мг, 3,0 мг, 4,0 мг или 4,5 мг.
23. Способ по любому из пп. 15-22, в котором соединение формулы (III), или его фармацевтически приемлемую соль, вводят в количестве от около 5 мг до около 50 мг.
24. Способ по любому из пп. 15-23, в котором соединение формулы (III), или его фармацевтически приемлемую соль, вводят в количестве около 15 мг.
25. Способ по любому из пп. 15-24, в котором дозу соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли вводят два раза в день.
26. Способ по любому из пп. 15-25, в котором соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят один раз в день.
27. Способ по любому из пп. 15-25, в котором дозу соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли вводят два раза в день.
28. Способ по любому из пп. 15-27, в котором вводят соль фосфорной кислоты соединения формулы (III).

37. Способ по п. 36, в котором первичный миелофиброз выбран из первичного миелофиброза промежуточного риска и первичного миелофиброза высокого риска.

38. Способ по п. 32, в котором миелофиброз представляет собой вторичный миелофиброз.

39. Способ по п. 32, в котором миелофиброз представляет собой миелофиброз после эссенциальной тромбоцитемии.

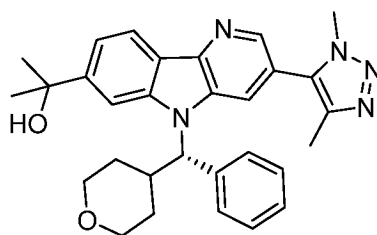
40. Способ по п. 32, в котором миелофиброз представляет собой миелофиброз после истинной полицитемии.

41. Способ по п. 31, в котором миелопролиферативное новообразование представляет собой истинную полицитемию.

42. Способ по п. 31, в котором миелопролиферативное новообразование представляет собой эссенциальную тромбоцитемию.

43. Способ по любому из пп. 1-30, в котором гематологическое злокачественное новообразование представляет собой острый миелоидный лейкоз (AML).

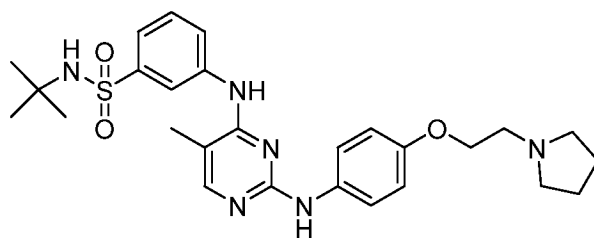
44. Композиция, содержащая соединение формулы (I):



(I),

или его фармацевтически приемлемую соль; и

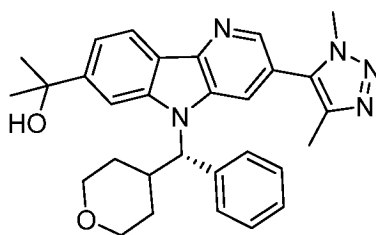
соединение формулы (II):



(II),

или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват.

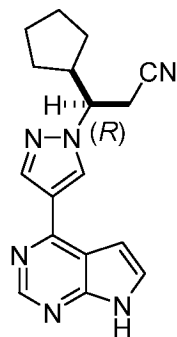
45. Композиция, содержащая соединение формулы (I):



(I);

или его фармацевтически приемлемую соль; и

соединение формулы (III):



(III);

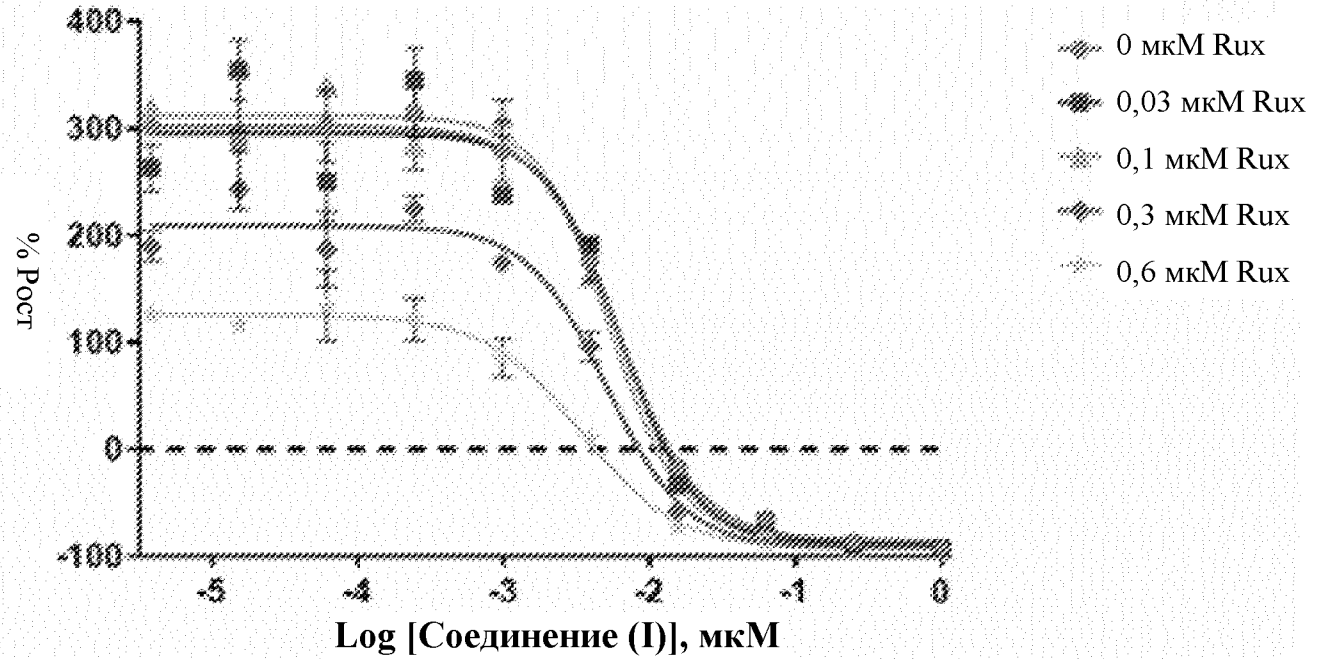
или его фармацевтически приемлемую соль.

46. Применение композиции по п. 40 или 41 для изготовления лекарственного средства для лечения гематологического злокачественного новообразования.

47. Фармацевтическая композиция, содержащая композицию по п. 44 или 45 и фармацевтически приемлемый носитель.

48. Фармацевтическая композиция по п. 44 или 45 для применения в лечении гематологического злокачественного новообразования.

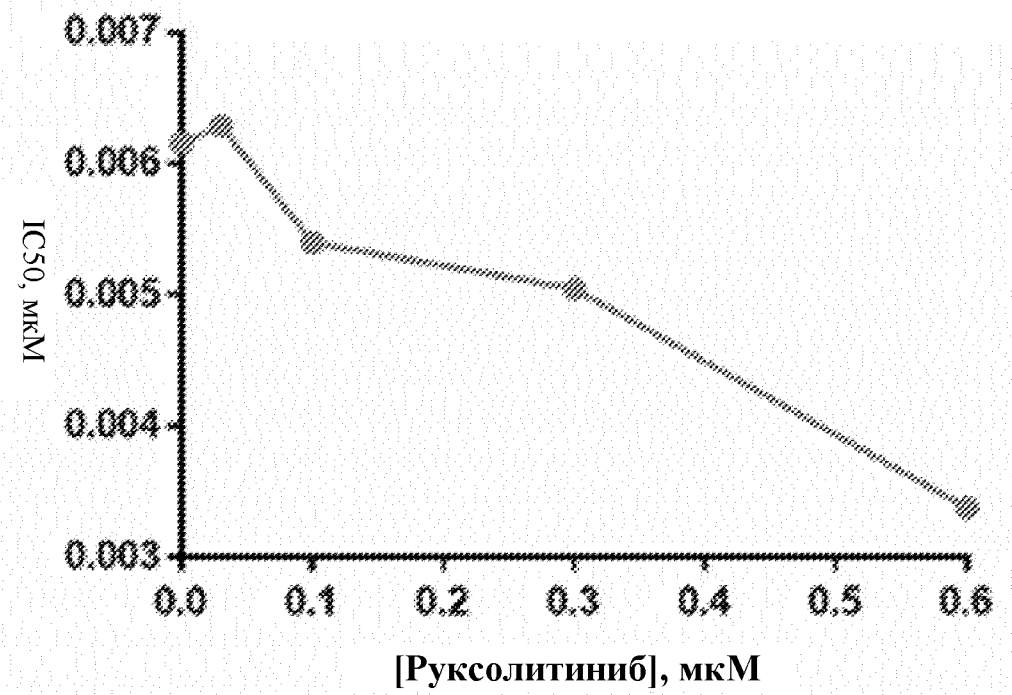
HEL92.1.7 – Кривые доза-ответ (DRC) для соединения (I) +
руксолитиниб



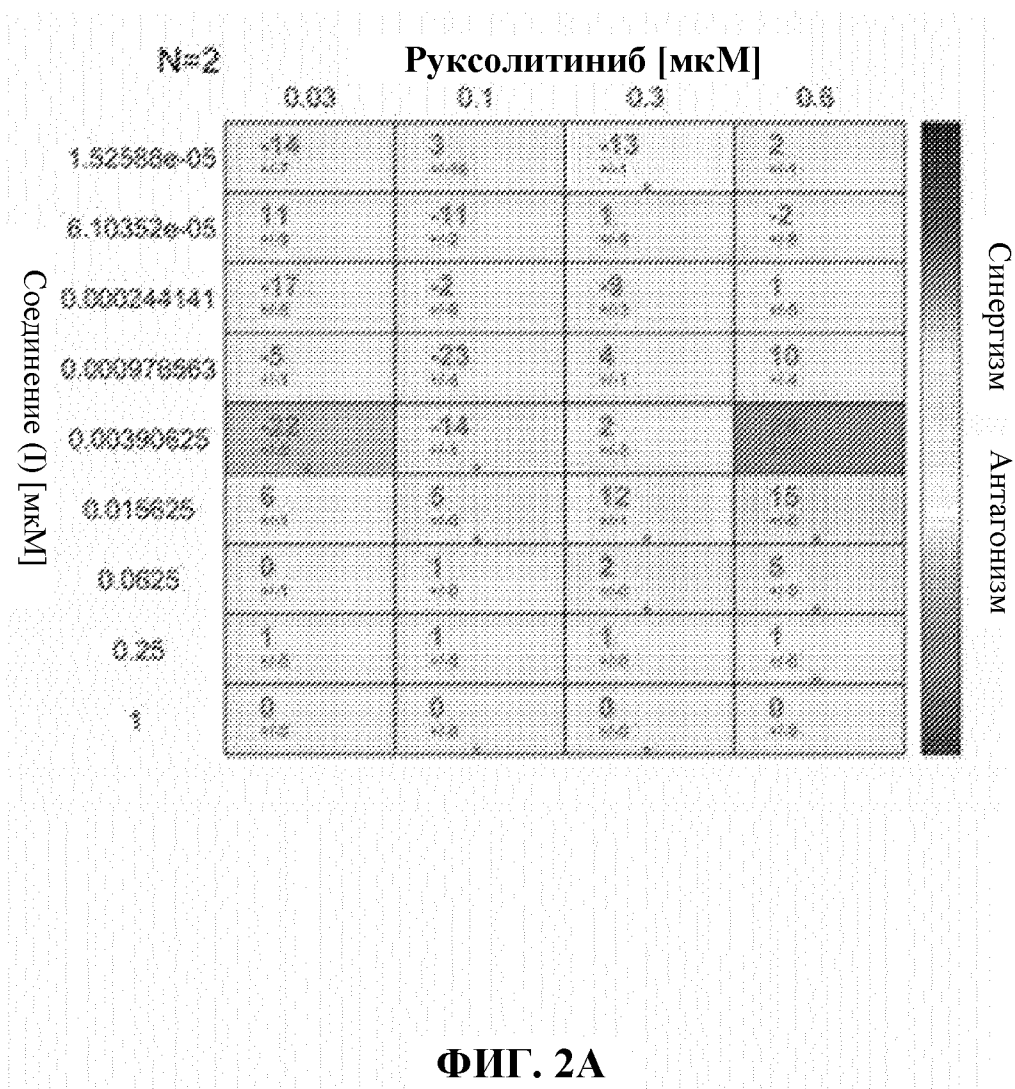
μM	0 μM Rux	0.03 μM Rux	0.1 μM Rux	0.3 μM Rux	0.6 μM Rux
IC ₅₀	0.006157	0.006289	0.005397	0.00505	0.003379

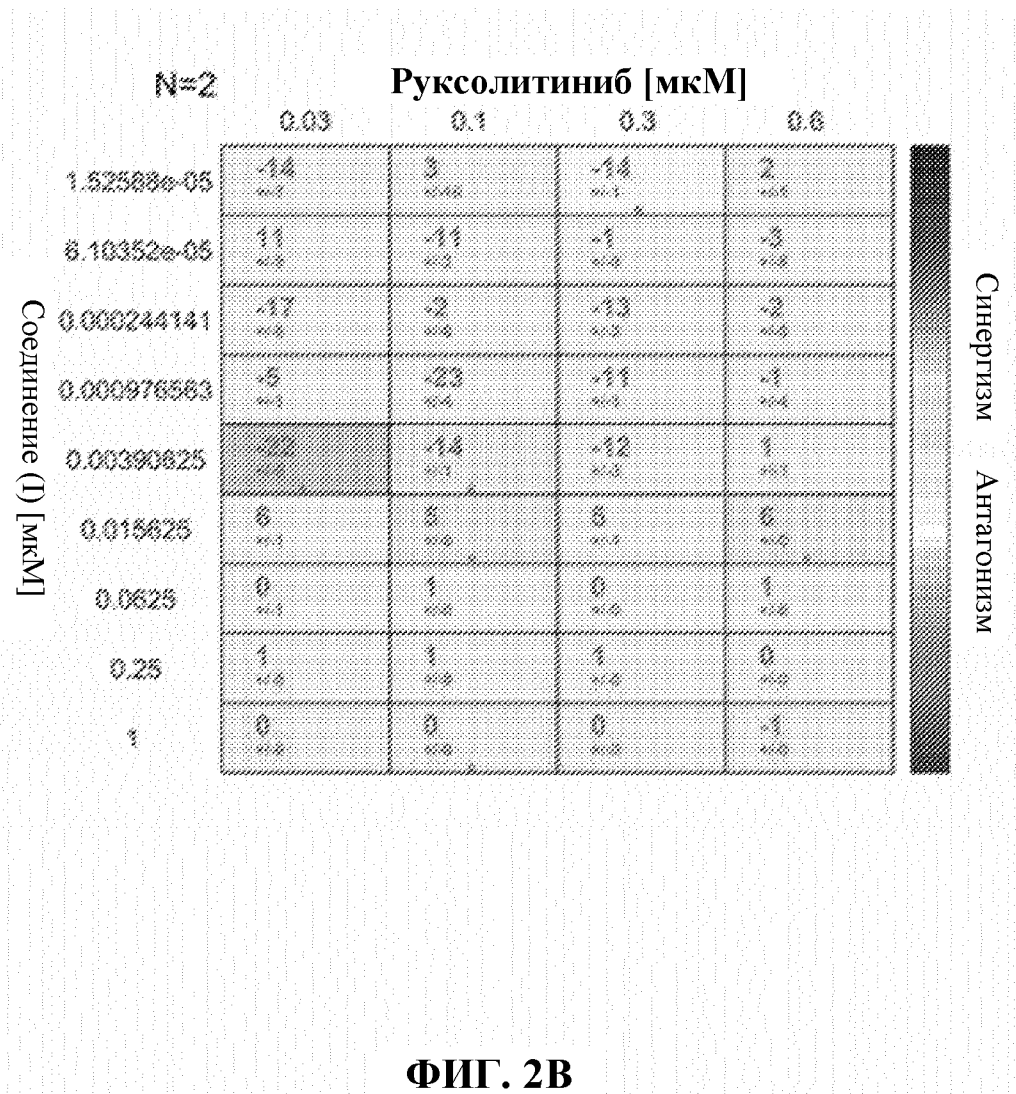
ФИГ. 1А

Значения IC50 на кривой доза-ответ (DRC) для соединения (I) + руксолитиниб в HEL92.1.7



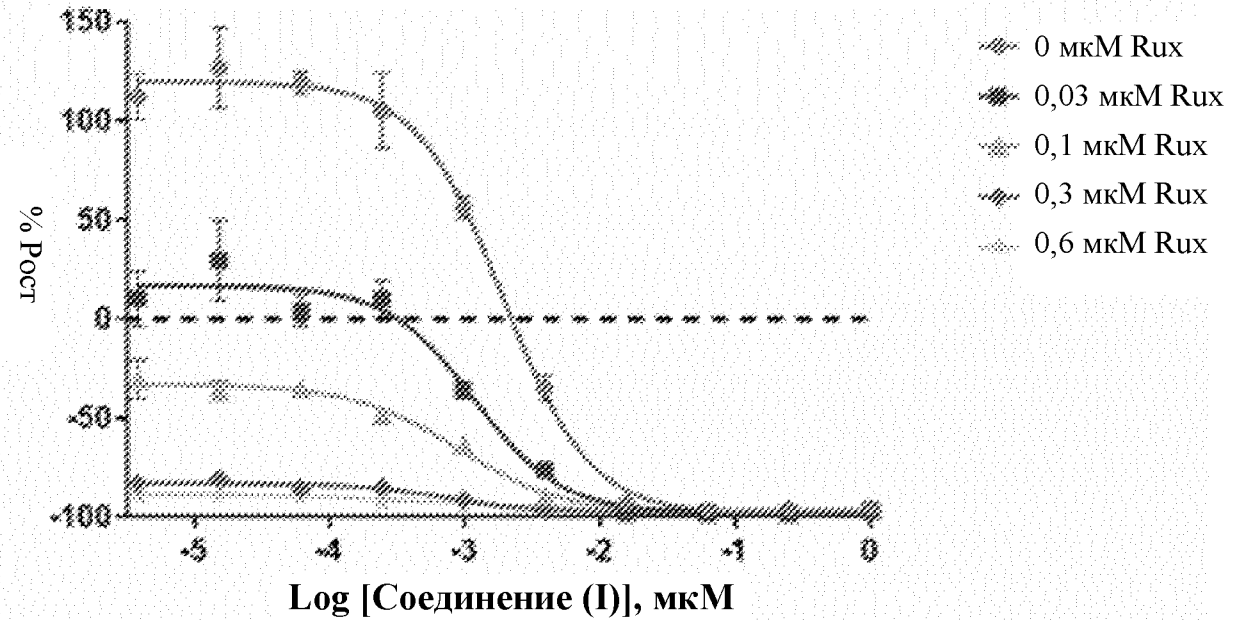
ФИГ. 1В





ФИГ. 2В

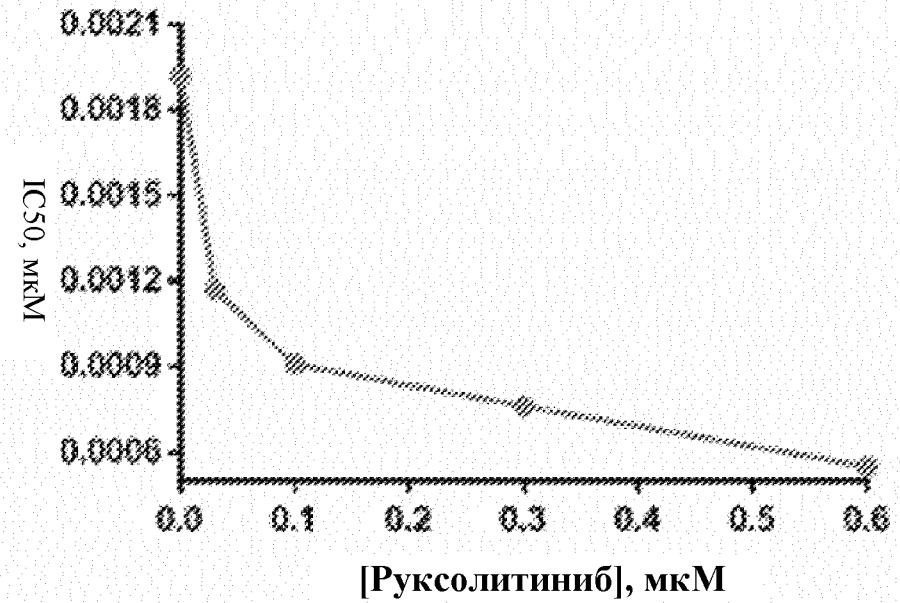
SET-2 – Кривые доза-ответ для соединения (I) +
руксолитиниб



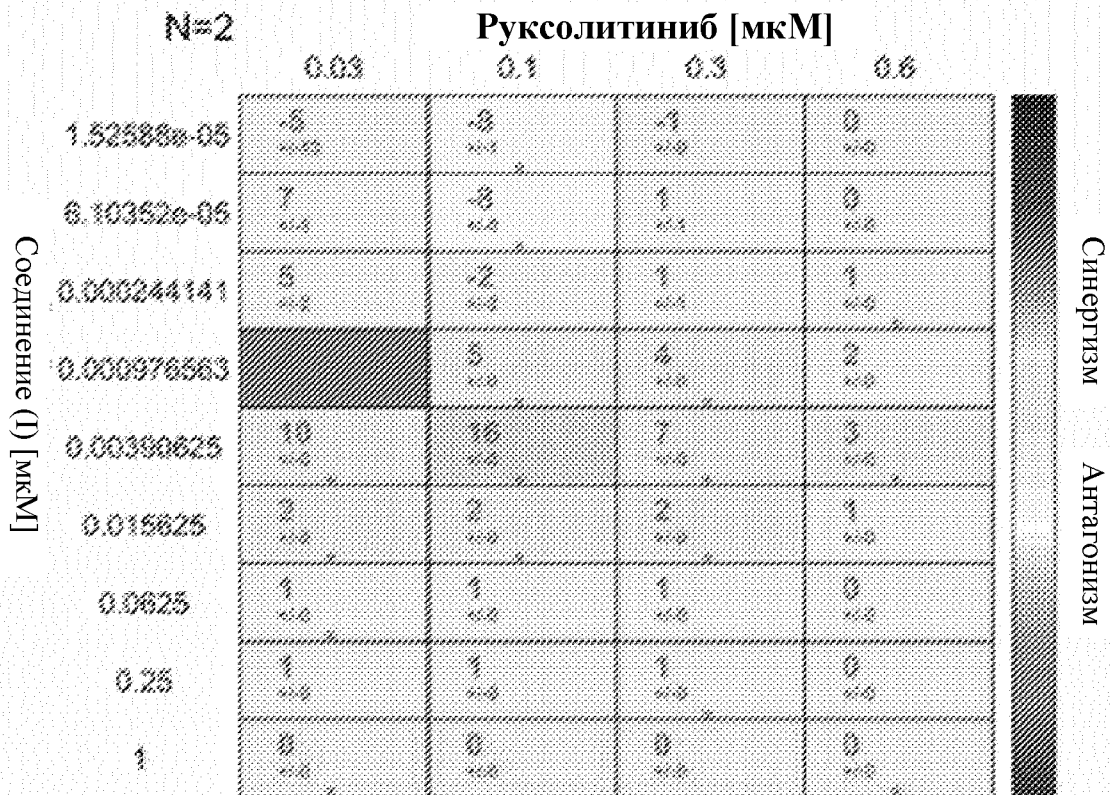
μM	0 μM Rux	0.03 μM Rux	0.1 μM Rux	0.3 μM Rux	0.6 μM Rux
IC50	0.001921	0.00117	0.0009092	0.0007616	0.0005503

ФИГ. 3А

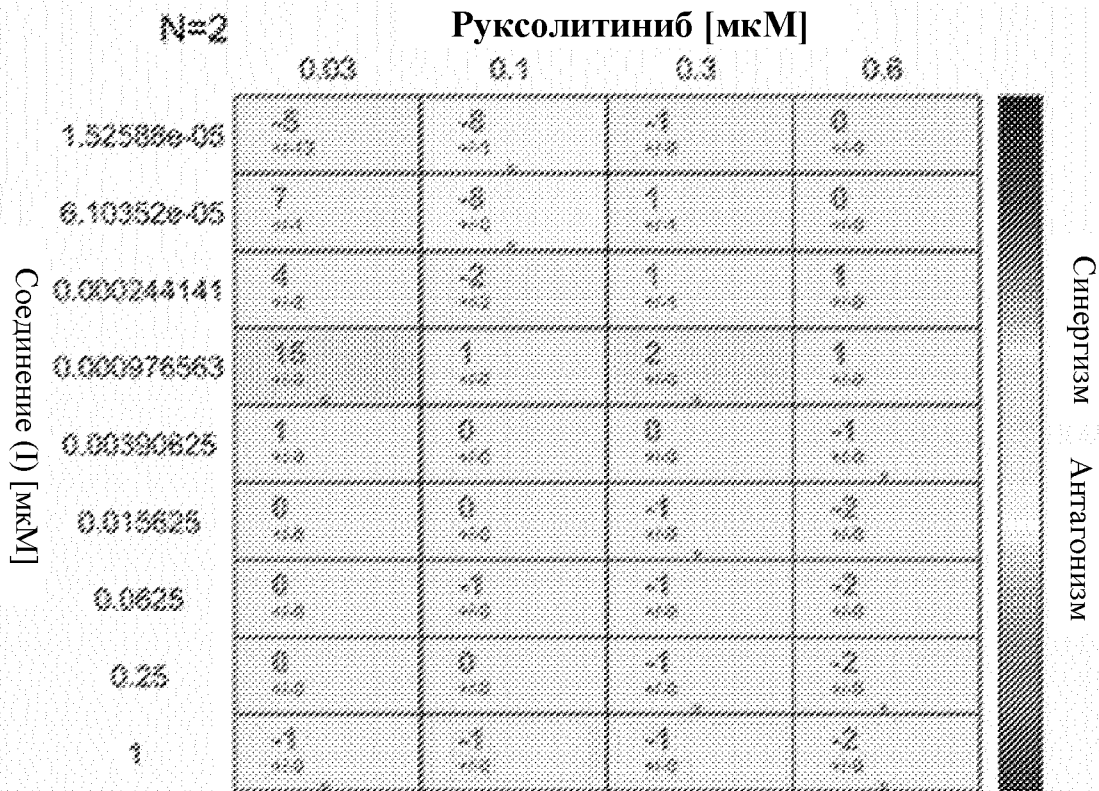
Значения IC50 для соединения (I) + Rux в SET-2



ФИГ. 3В

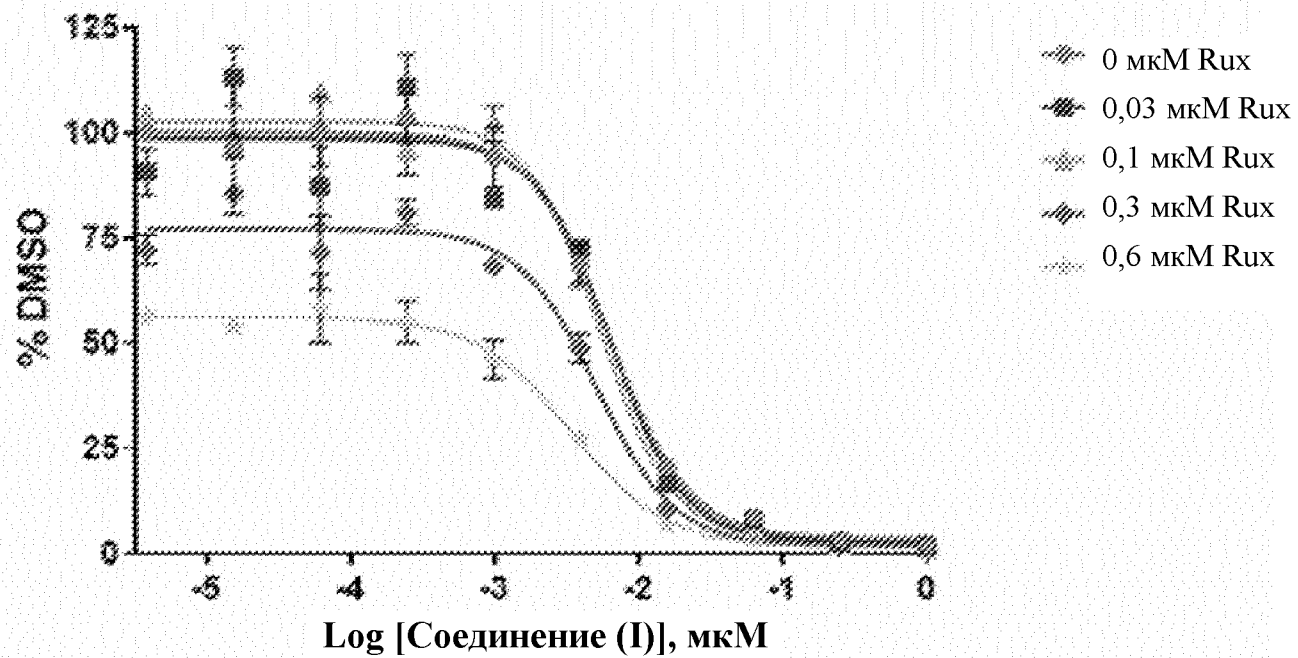


ФИГ. 4А



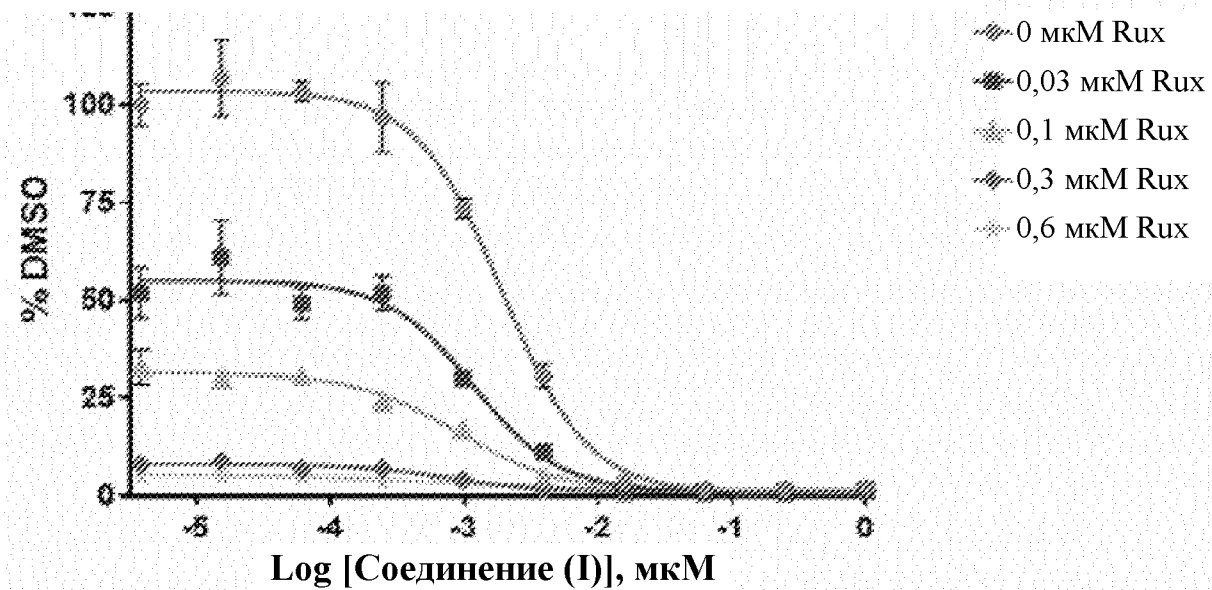
ФИГ. 4В

HEL92.1.7 – Кривые доза-ответ для соединения (I) + руксолитиниб

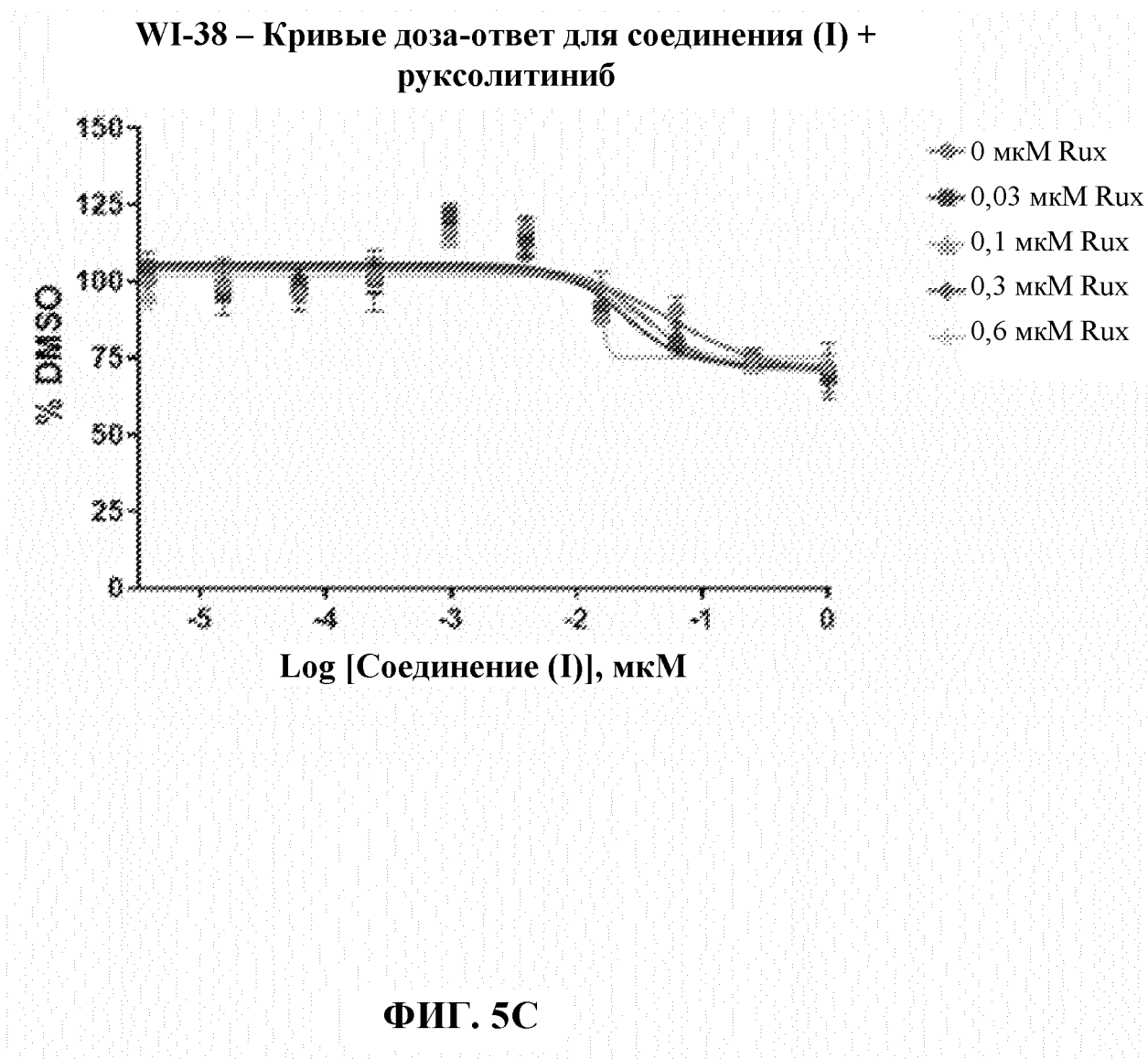


ФИГ. 5А

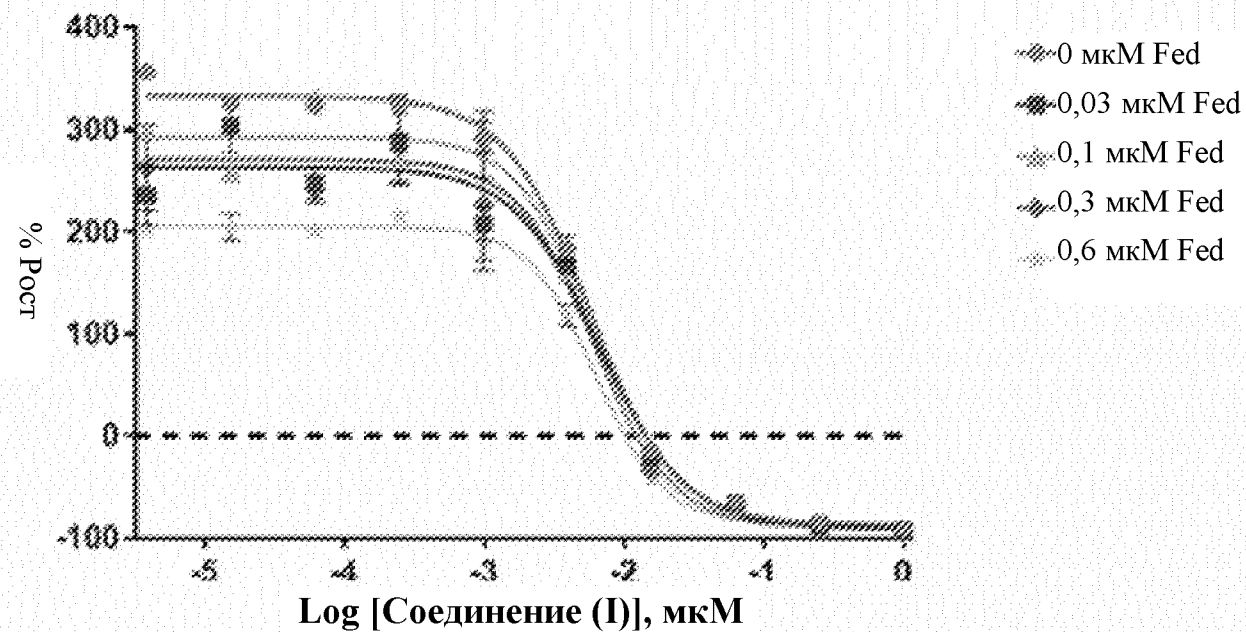
SET-2 – Кривые доза-ответ для соединения (I) +
руксолитиниб



ФИГ. 5В



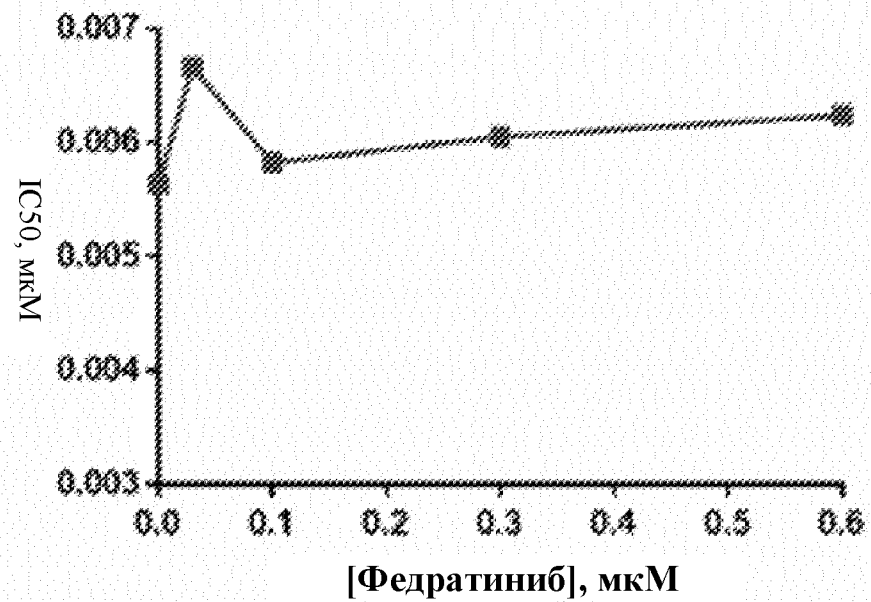
HEL92.1.7 – Кривые доза-ответ для соединения (I) + федратиниб



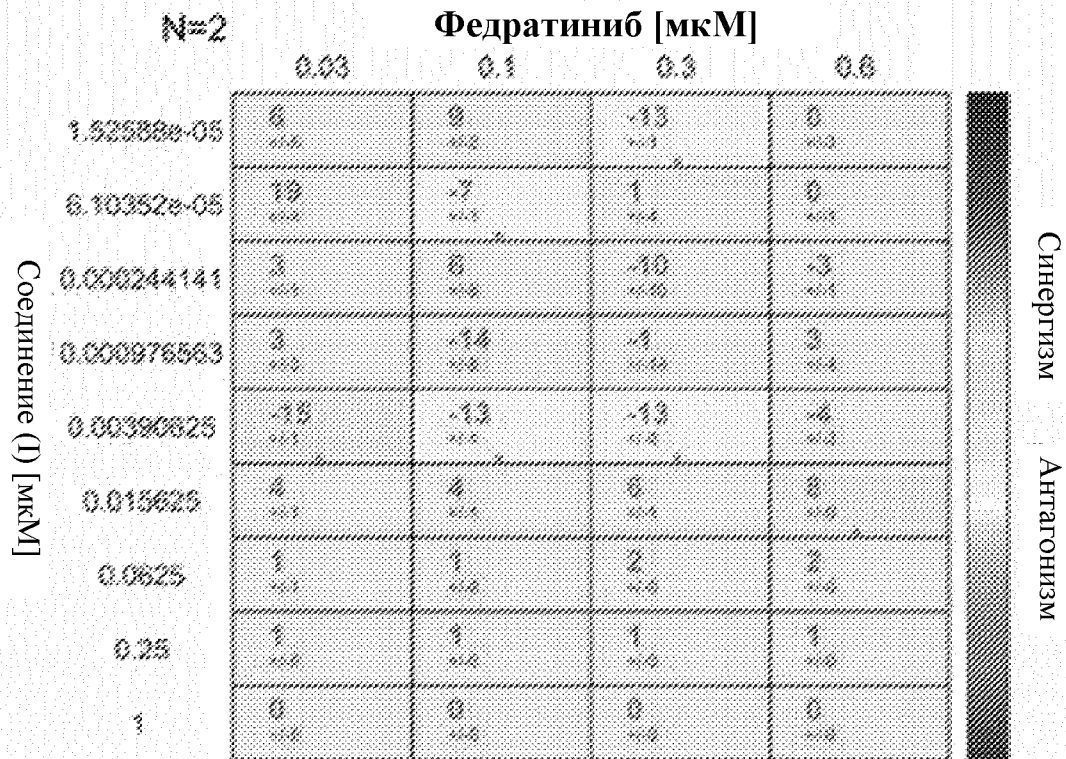
мкМ	0 мкМ Fed	0.03 мкМ Fed	0.1 мкМ Fed	0.3 мкМ Fed	0.6 мкМ Fed
IC ₅₀	0.005837	0.006663	0.005825	0.006052	0.006239

ФИГ. 6А

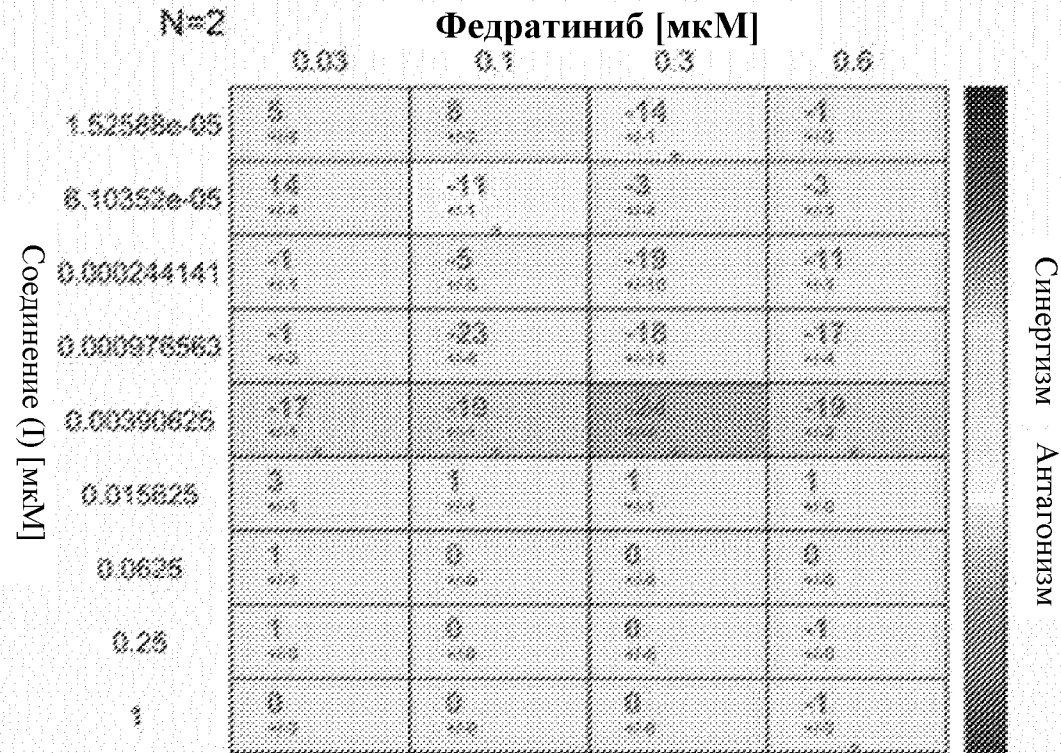
Кривые доза-ответ для соединения (I) + федратиниб в клетках HEL92.1.7



ФИГ. 6В

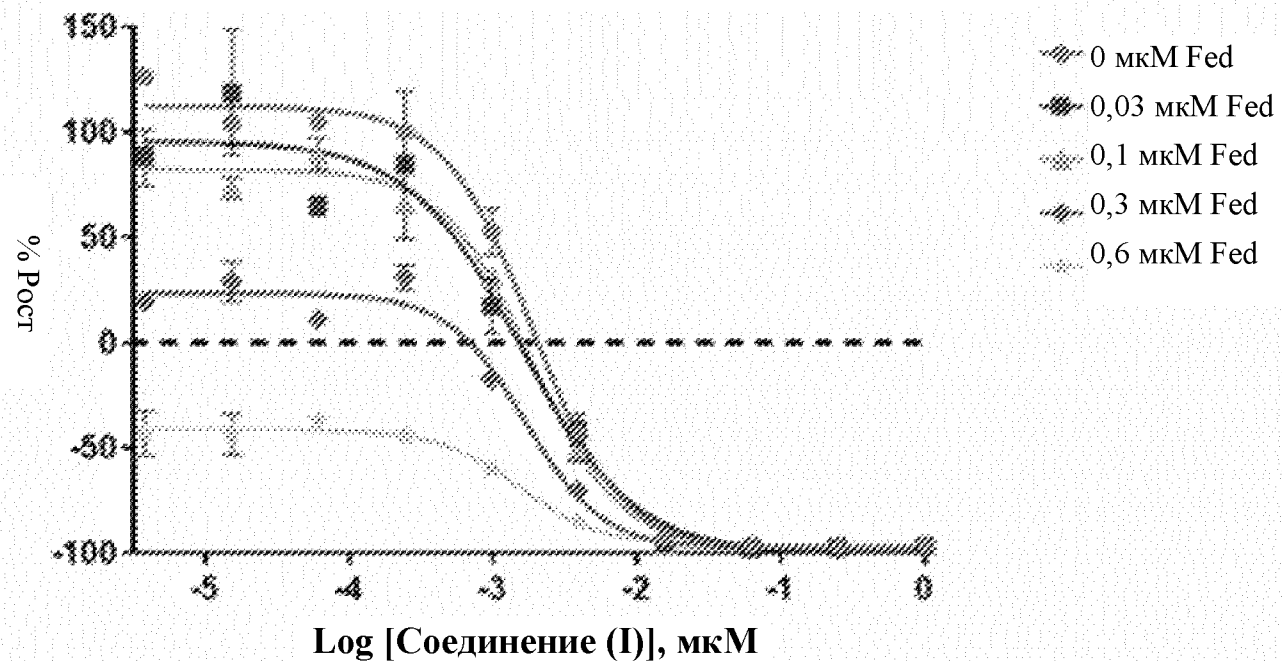


ФИГ. 7А



ФИГ. 7В

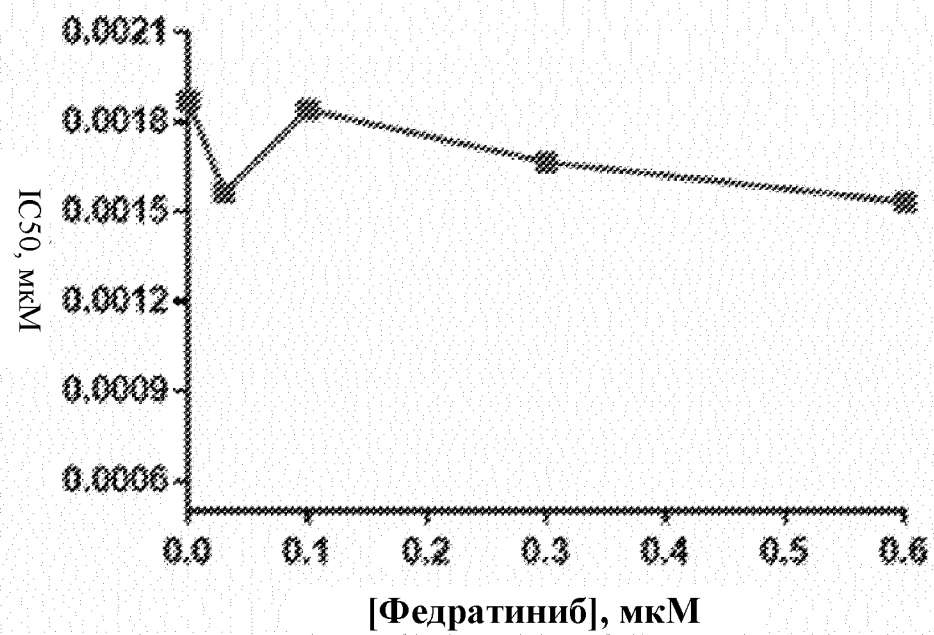
SET-2 – Кривые доза-ответ для соединения (I) + фкдратиниб



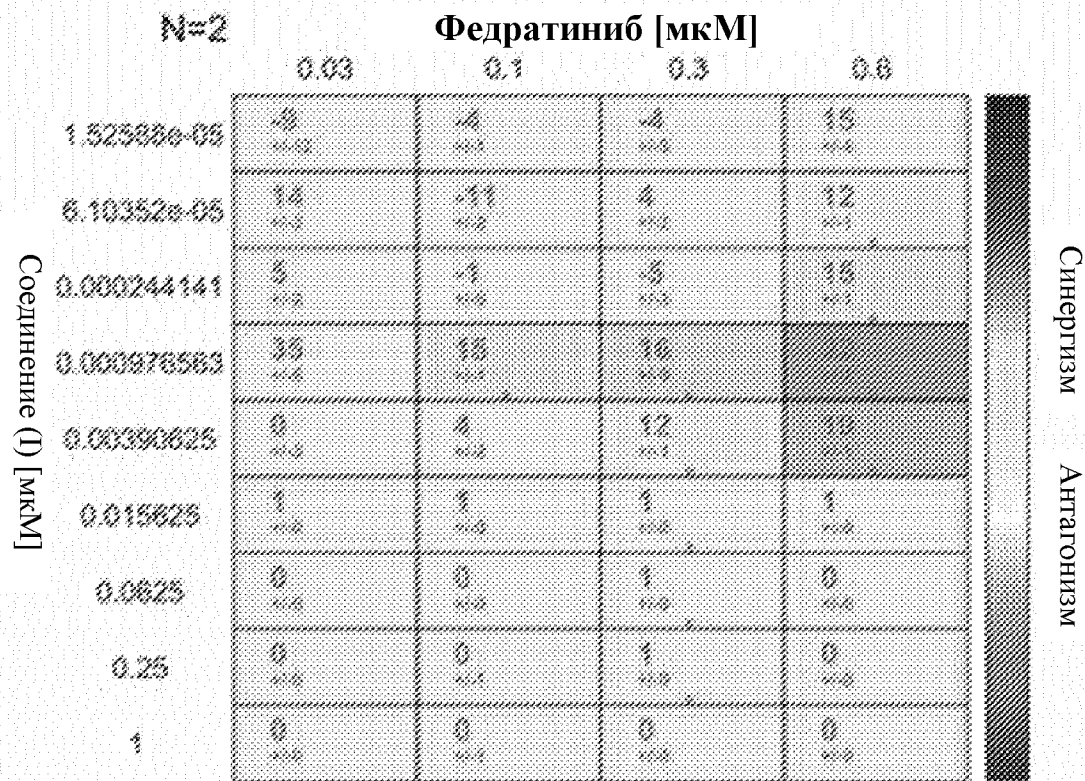
μM	0 μM Fed	0,03 μM Fed	0,1 μM Fed	0,3 μM Fed	0,6 μM Fed
IC50	0,00187	0,001565	0,00184	0,001668	0,001532

ФИГ. 8А

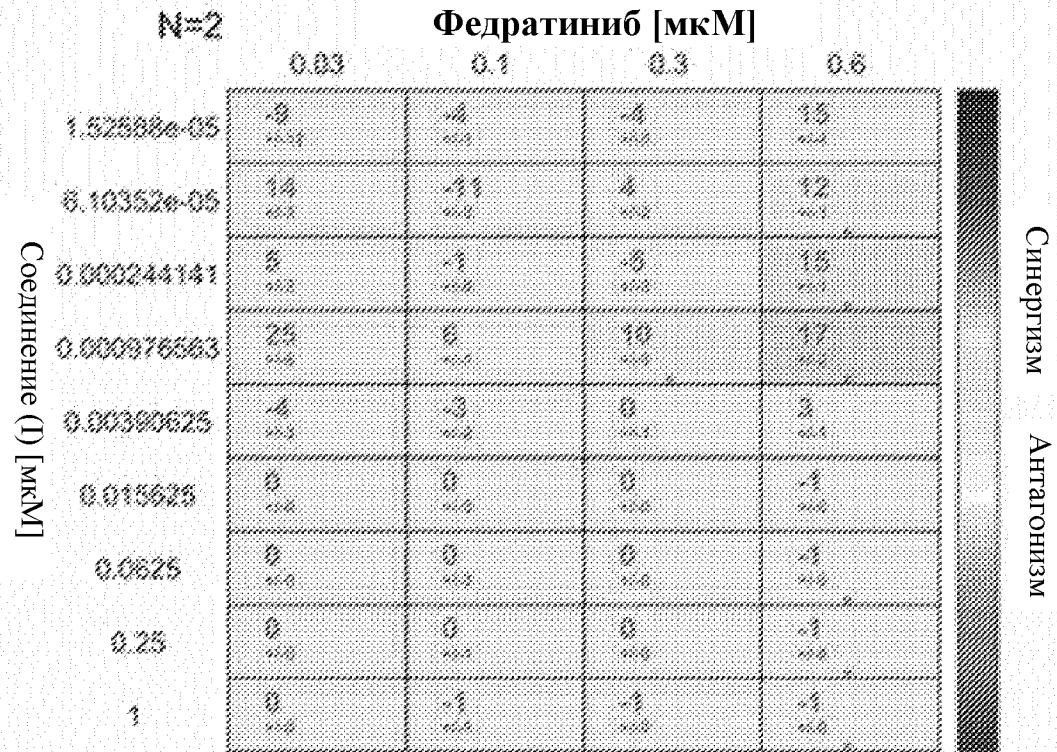
Кривые доза-ответ для соединения (I) + федратиниб в клетках SET-2



ФИГ. 8В

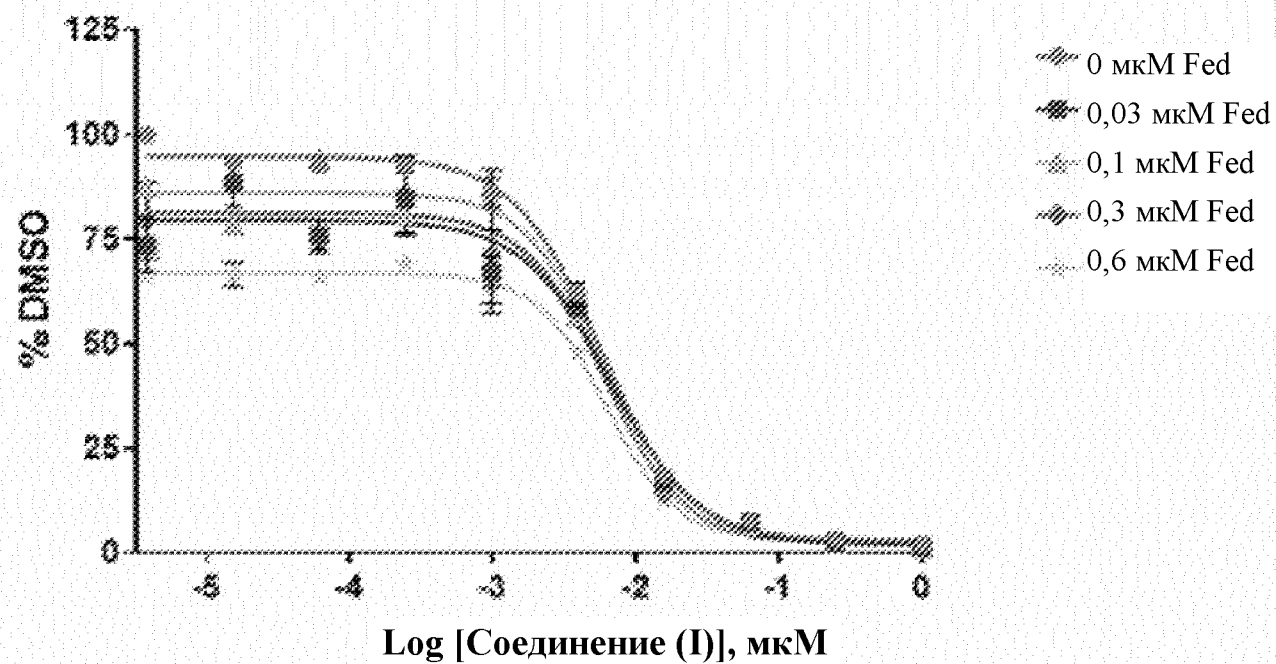


ФИГ. 9А



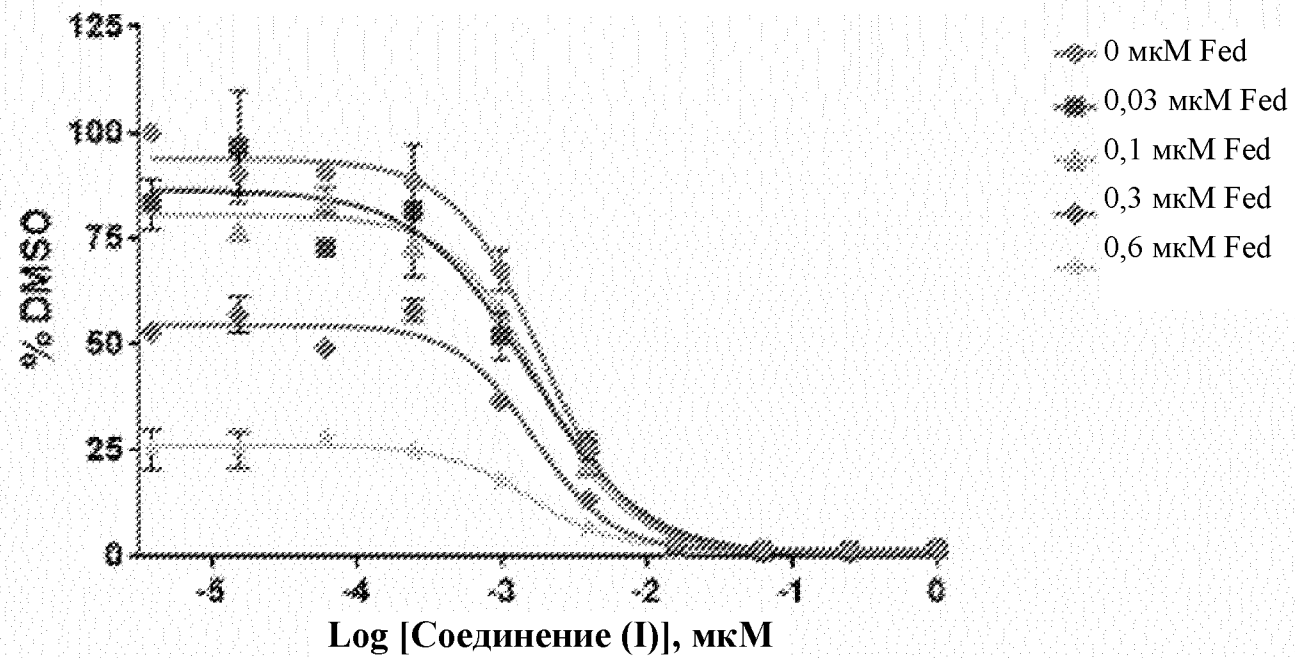
ФИГ. 9В

HEL92.1.7 - Кривые доза-ответ для соединения (I) + федратиниб

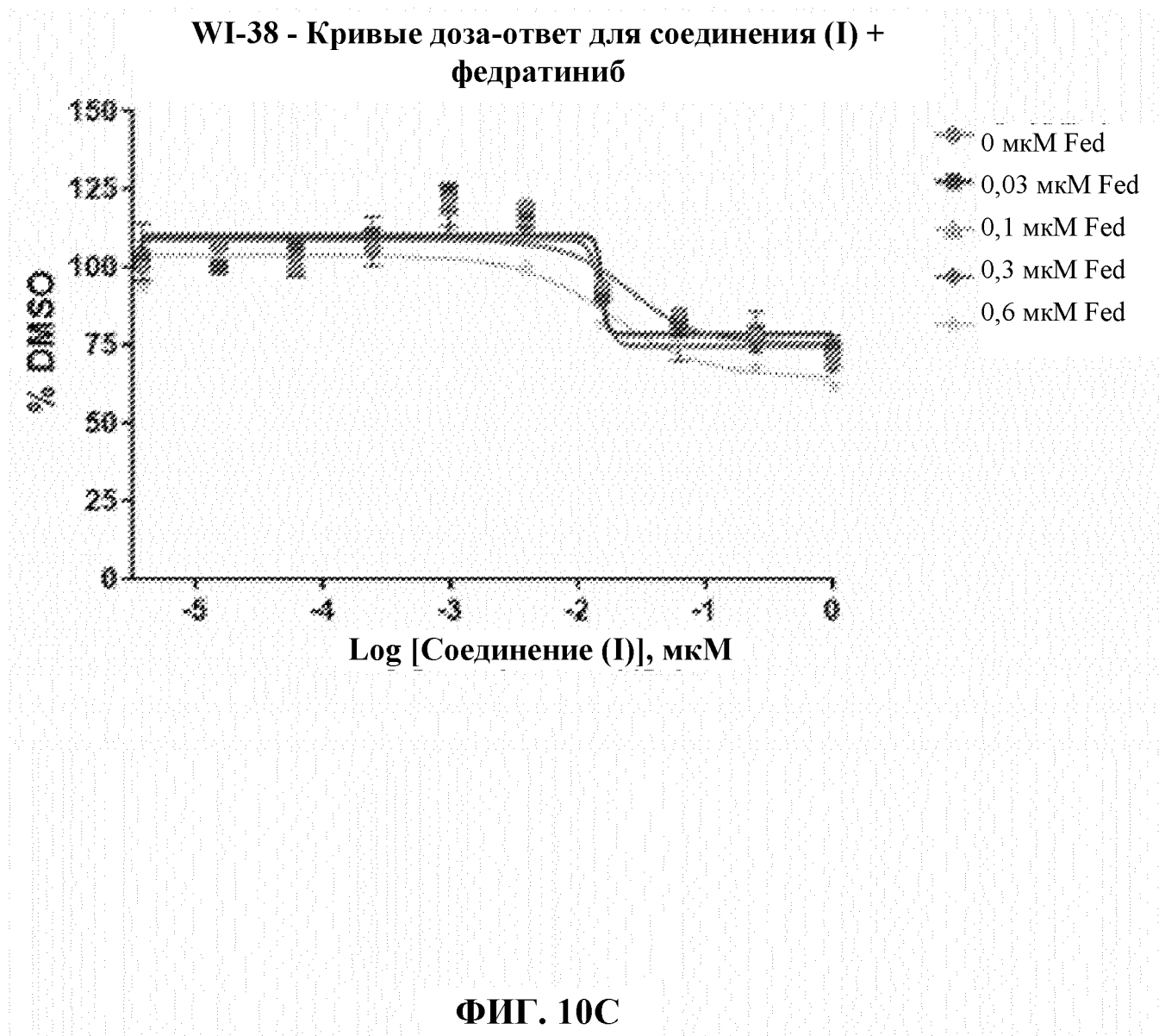


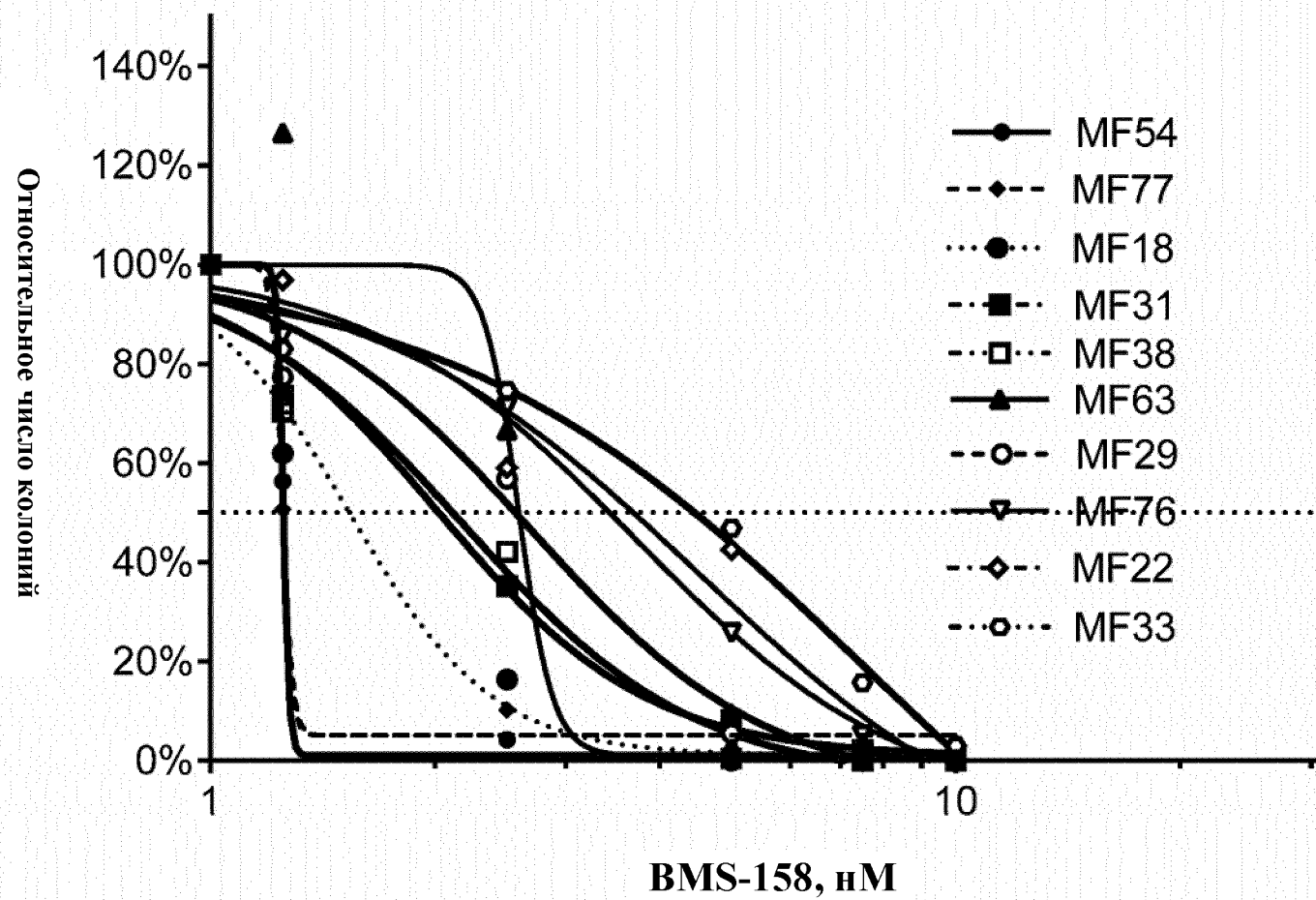
ФИГ. 10А

SET-2 - Кривые доза-ответ для соединения (I) +
федрастиниб

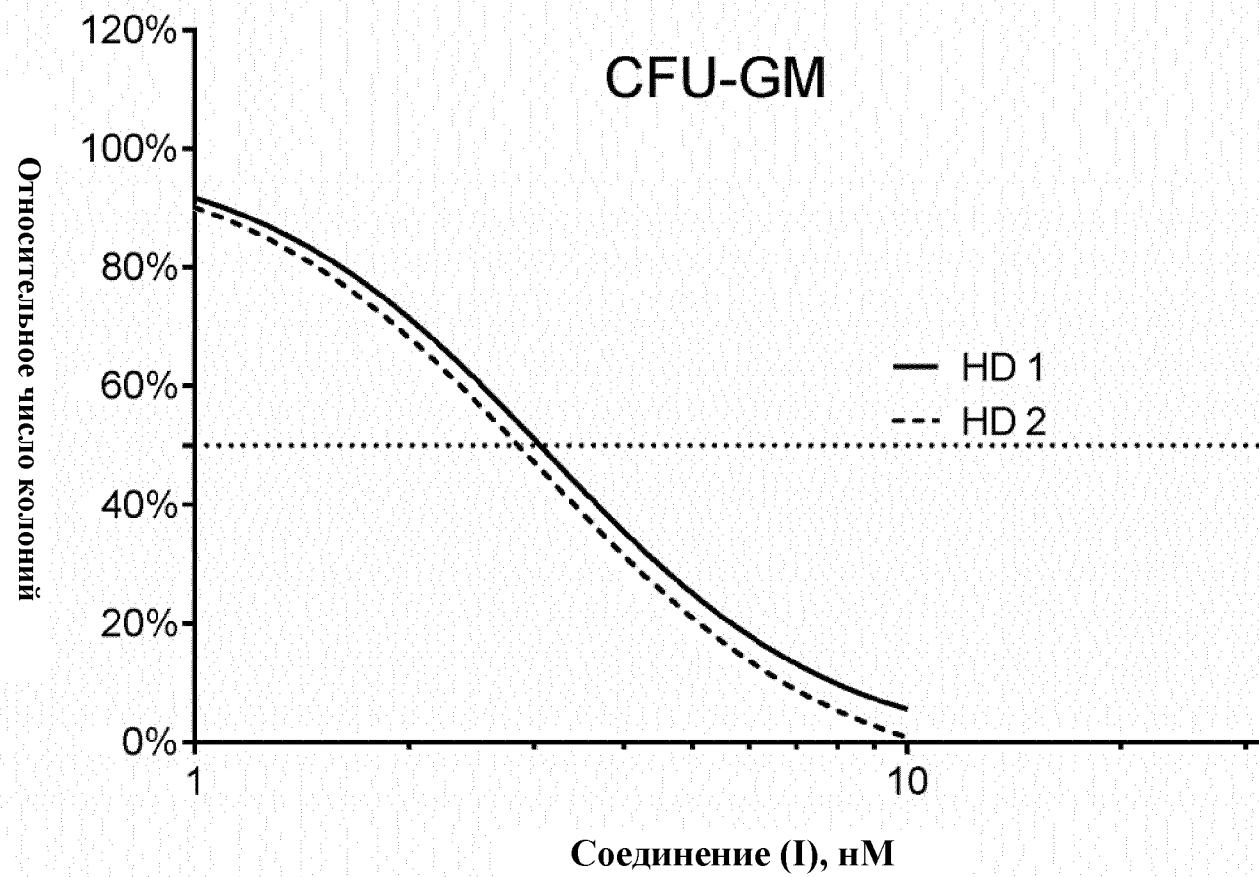


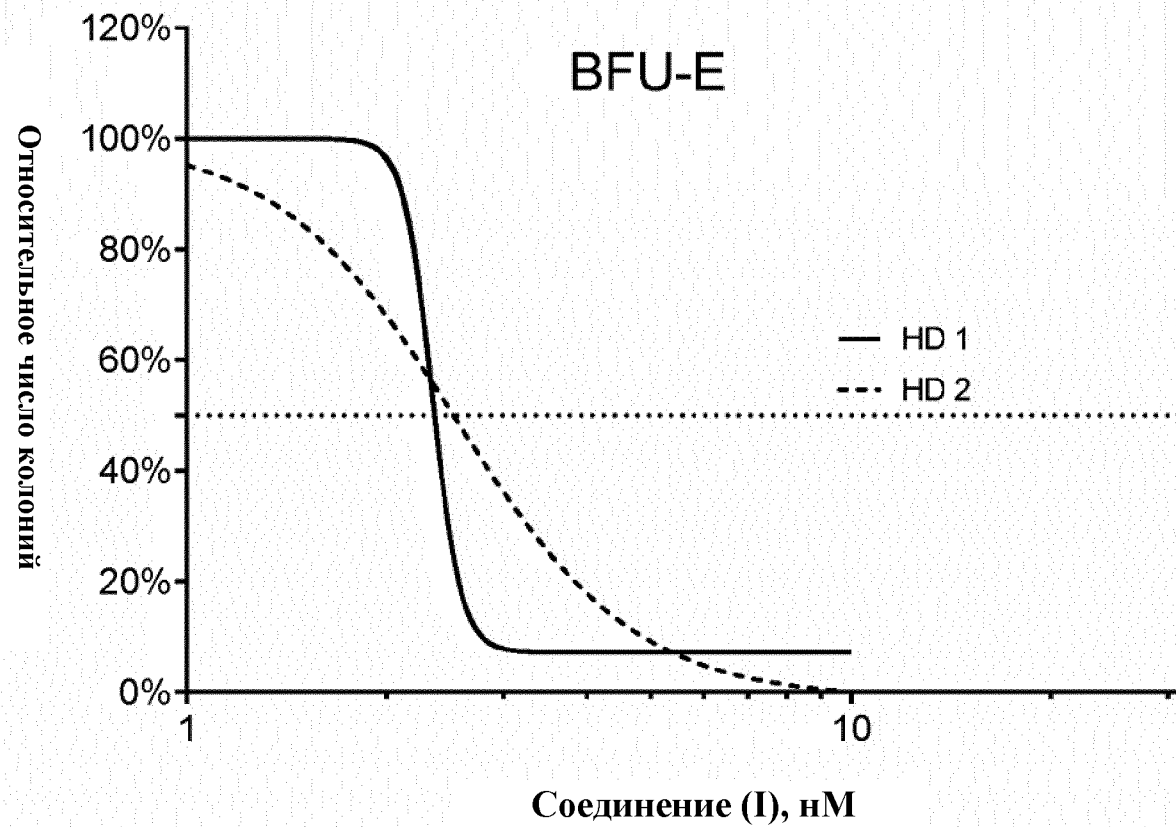
ФИГ. 10В

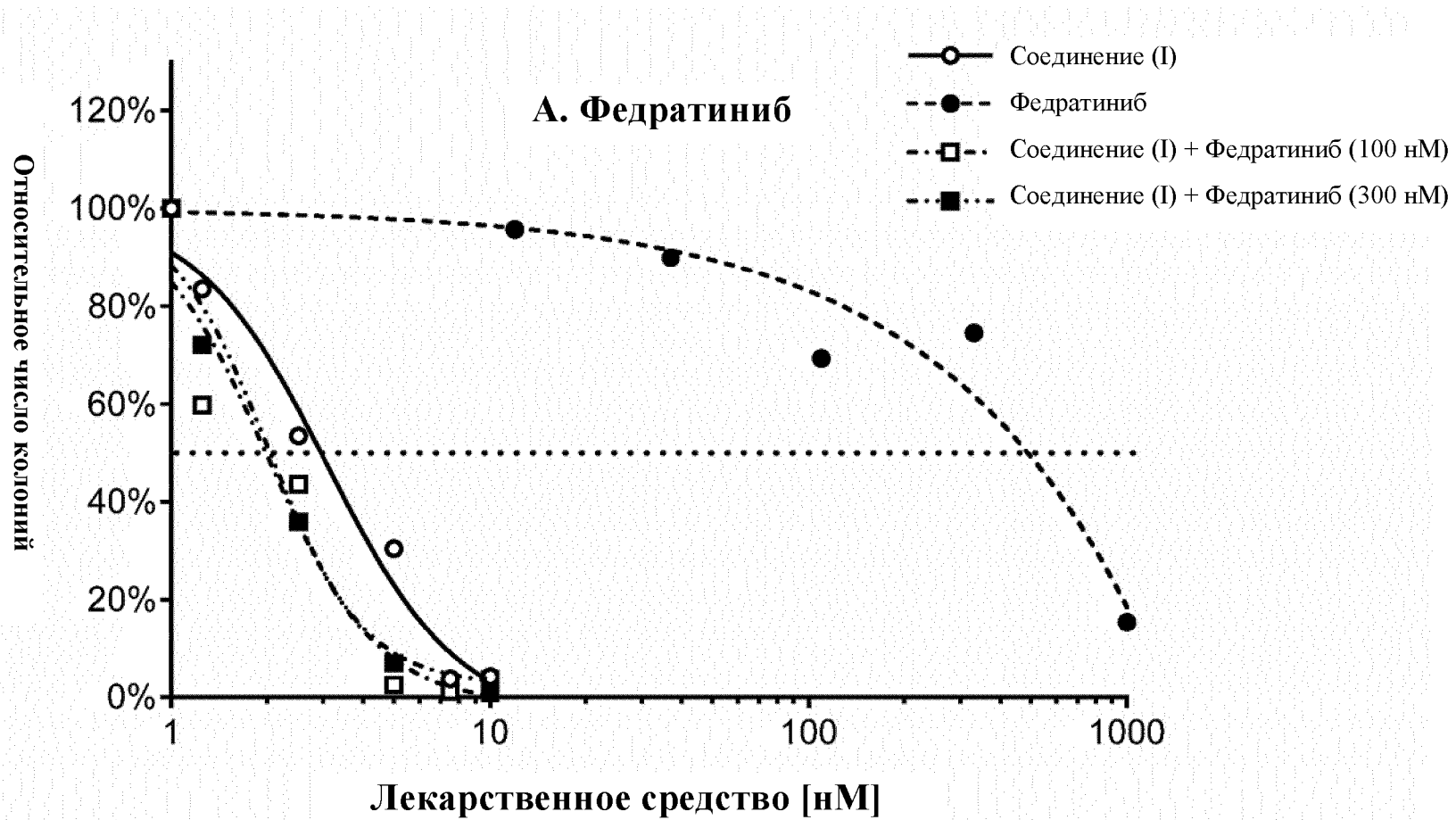




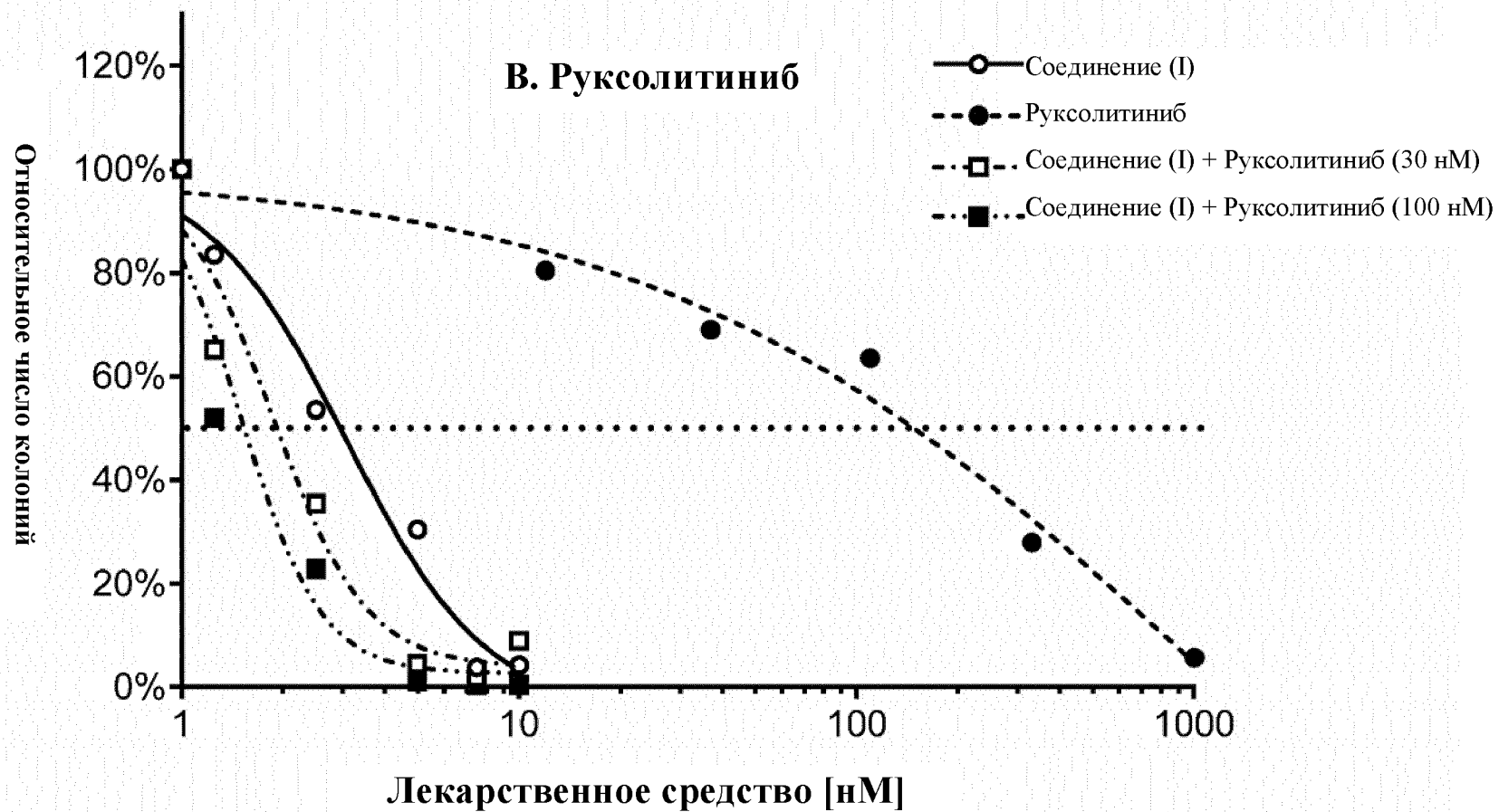
ФИГ. 11

**ФИГ. 12А**

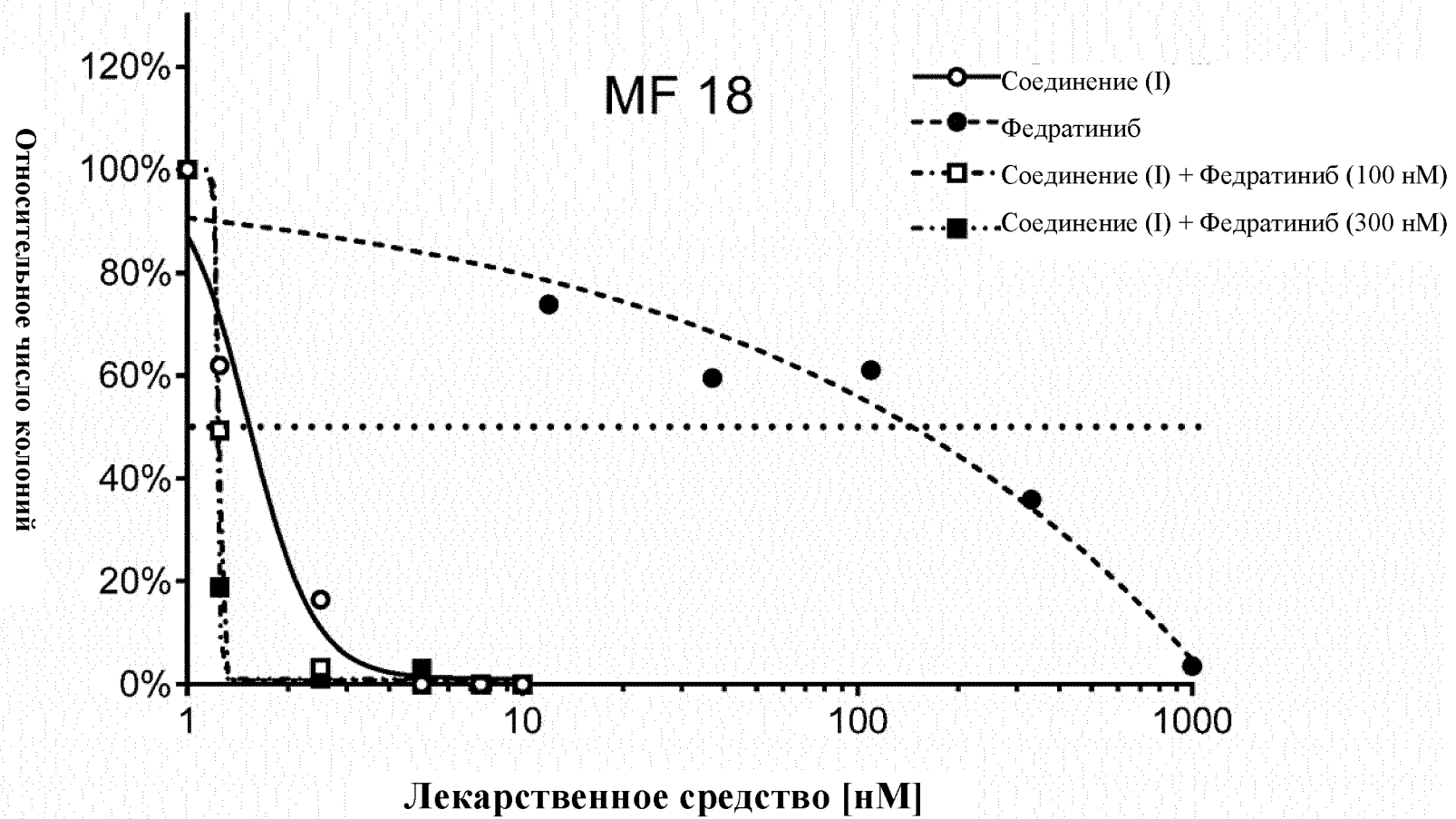
**ФИГ. 12В**



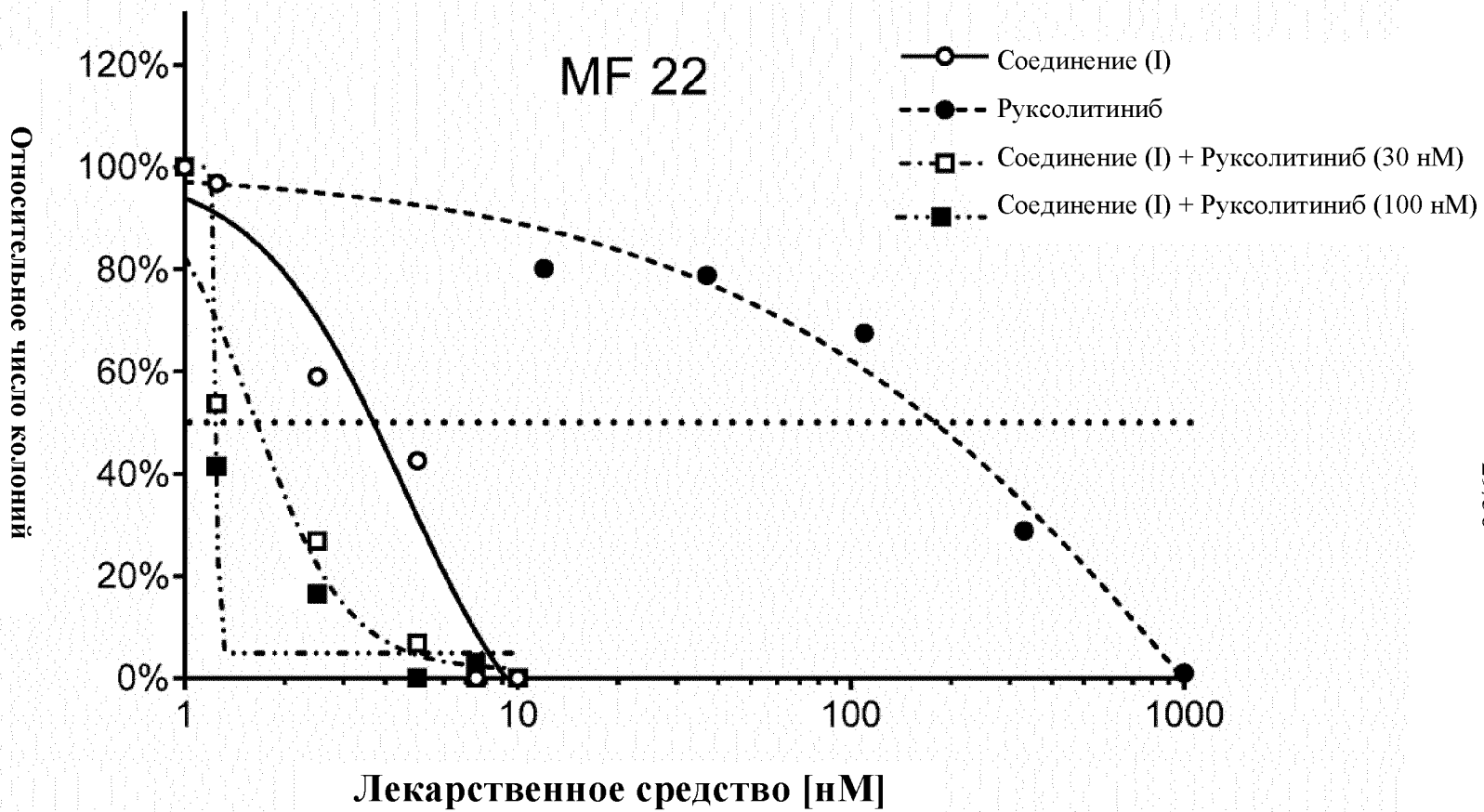
ФИГ. 13А



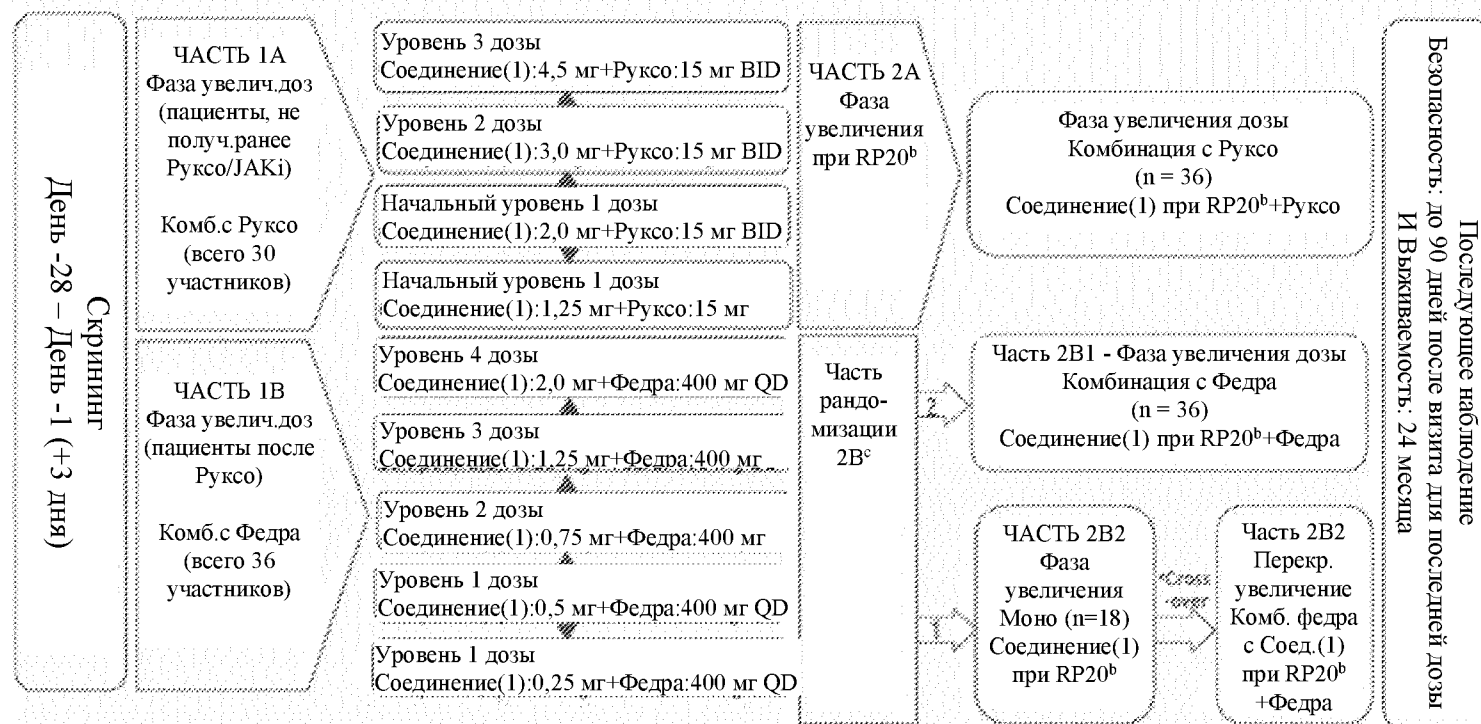
ФИГ. 13В



ФИГ. 14А



ФИГ. 14В



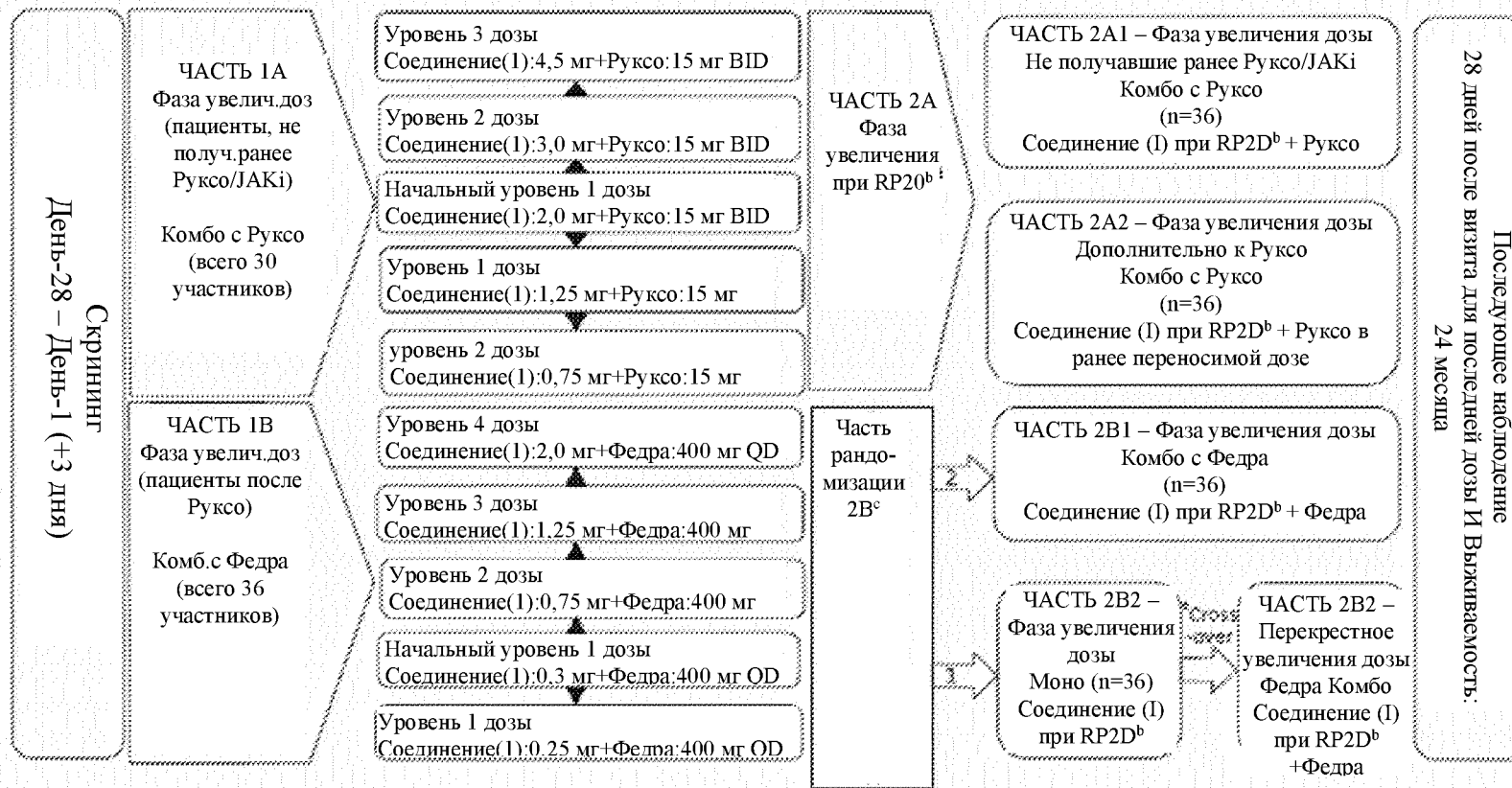
Сокращения: BID = два раза в день; С = цикл; Комбо = комбинация; Д = День; Федра = федратиниб; JAKi = ингибитор JAK; Моно = монотерапия; PD = Фармакодинамика; PK = фармакокинетика; PLT = число тромбоцитов; QD = один раз в день; Руксо = Руксолитиниб; RP20 = Рекомендуемая доза в Фазе 2; TD = Зависимый от трансфузии; TI = независимый от трансфузии.

Схема 5 дней приема/2 дня перерыв будет тестирована в этом исследовании. Альтернативные уровни доз и схемы, например, 5 дней прием/2 дня перерыв в течение 3 недель с последующими 7 днями отдыха (28-дневный цикл) или 14 дней приема/7 дней перерыв (21-дневный цикл) может быть использован на основе рассмотрения данных по безопасности, PK и PD. Клиническая команда спонсора будет рассматривать доступные данные по безопасности, PK и PD перед определением дозы для Части 2 увеличения дозы.

Часть 2В рандомизации будет стратифицирована по RBC статусу трансфузии (TD против TI).

Дозу выбирали для достижения воздействий монотерапии соединением (1), эквивалентных воздействиям при RP20, и могут использовать более низкую дозу соединения (1) в комбинации с федратинибом.

ФИГ. 15А



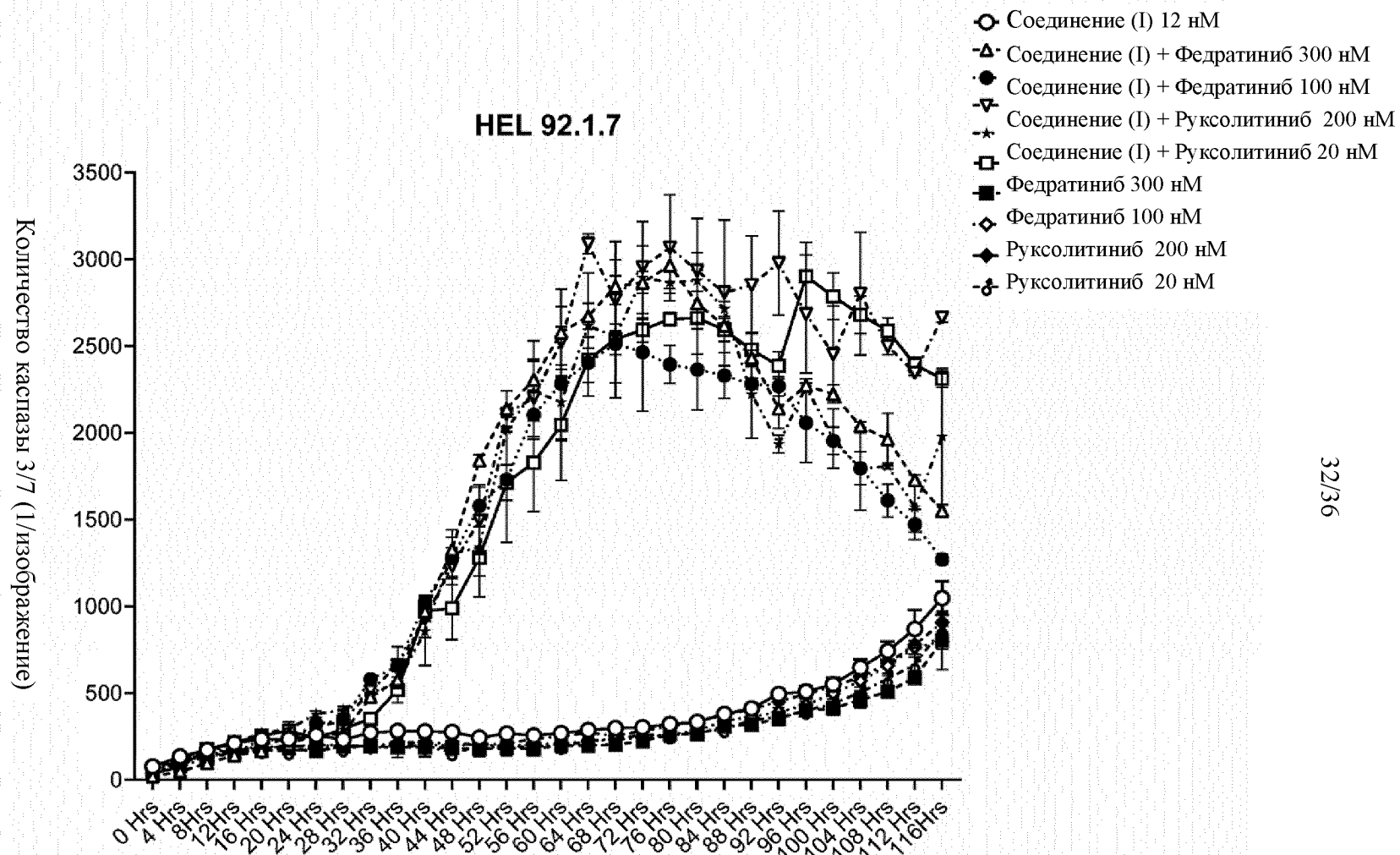
По соглашению со Спонсором/Медицинским наблюдателем было получено разрешение на проведение перекрестного исследования участников из группы, получающей монотерапию Соединением (I), получать комбинированное лечение с федратинибом при RP20D соединения (I) после оценки эффективности на Цикле 6 в случае неадекватного ответа (например, стабильное заболевание или прогрессирование заболевания) или до оценок эффективности на Цикле 6 в случае прогрессирования заболевания.

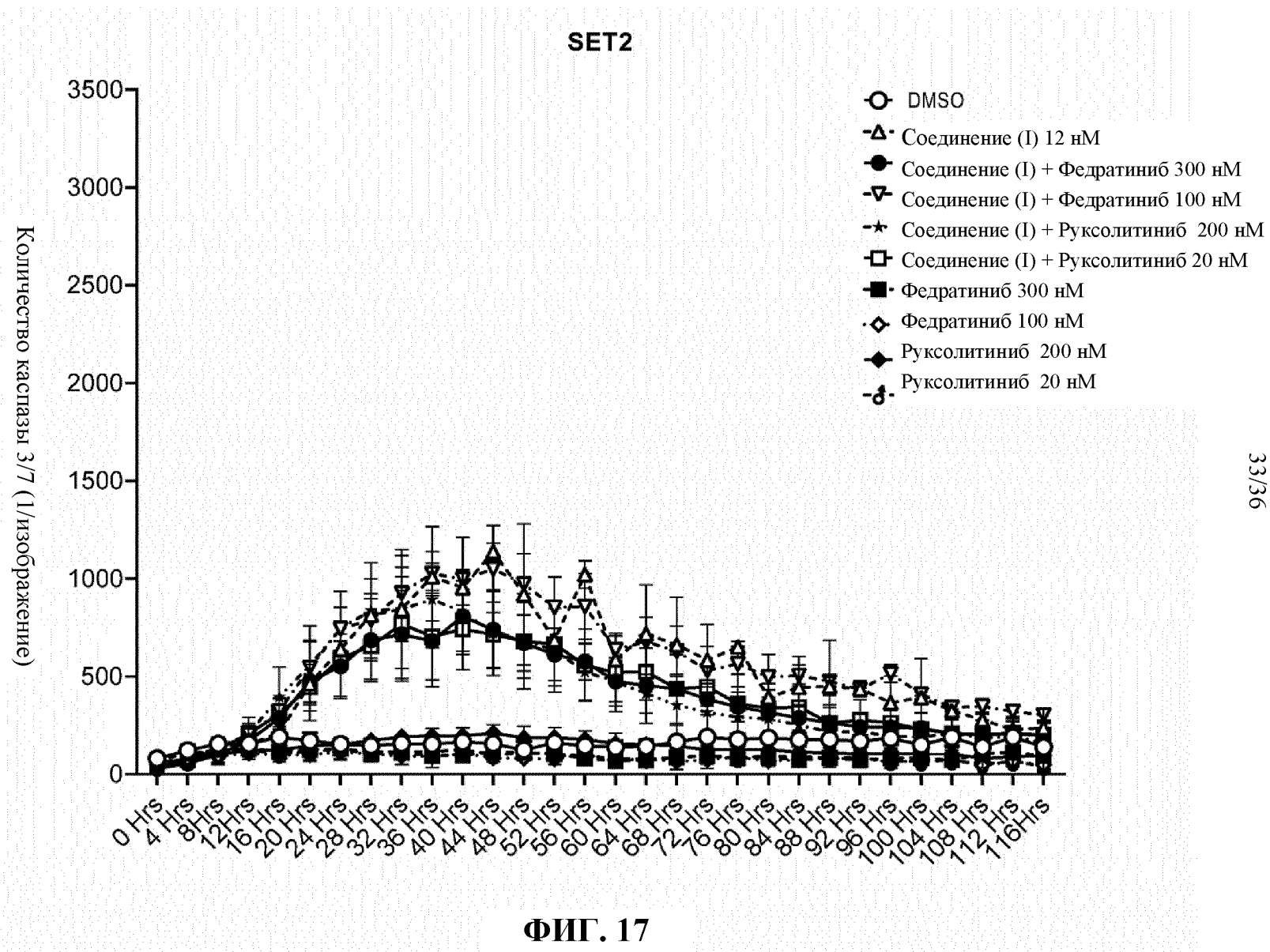
В Части 1А руксолитиниб вводят, начиная с дозы 15 мг BID для участников с предварительной дозой C1D1 PLT $100 * 10^9/л$

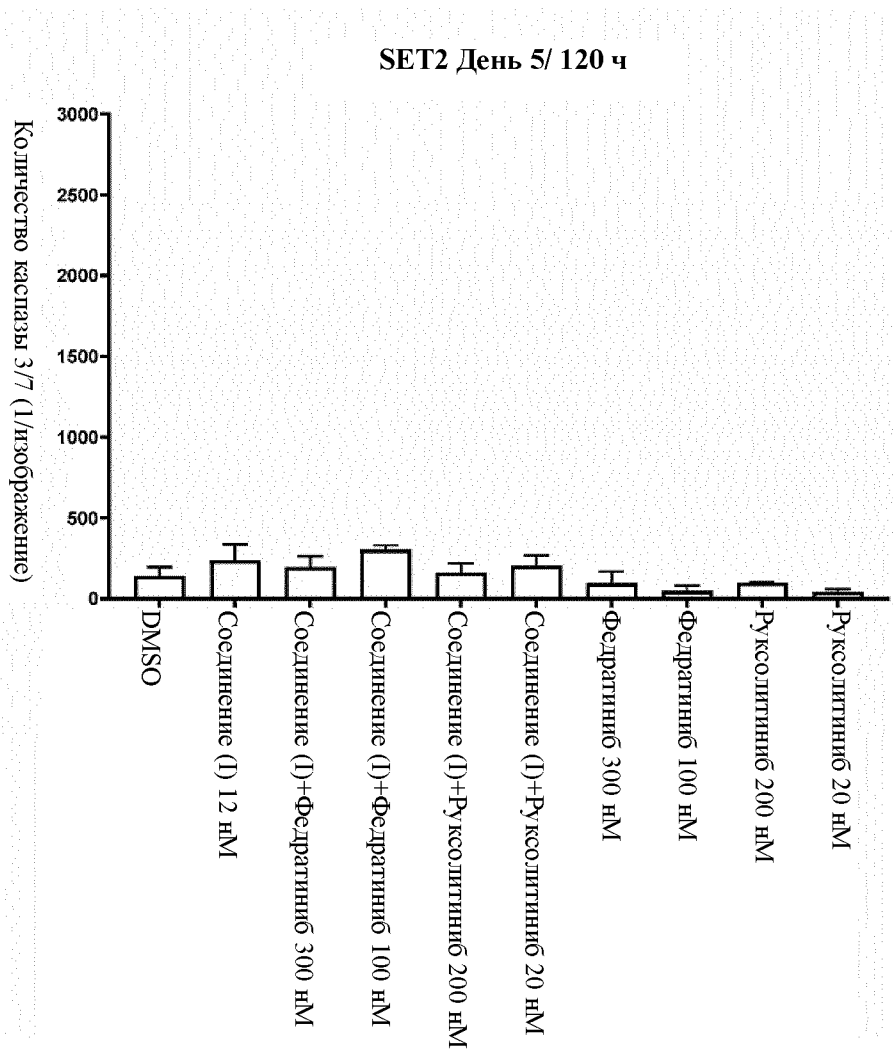
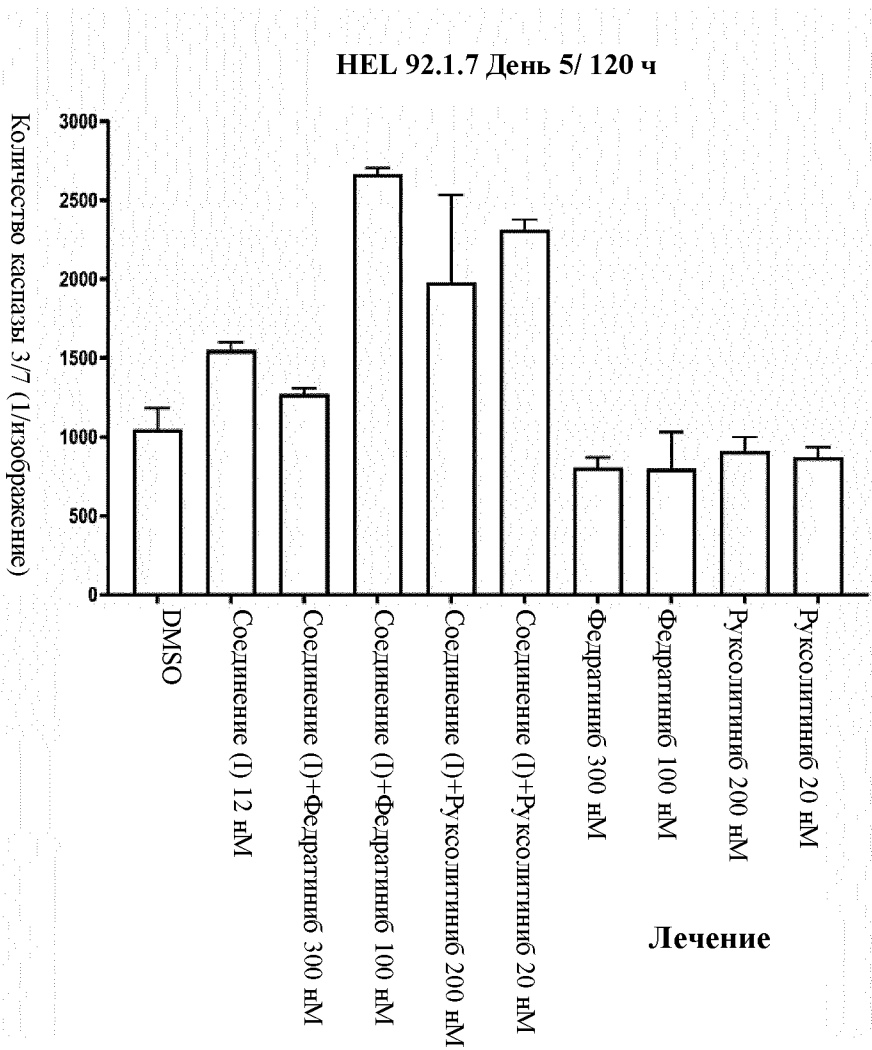
В Части 2А2 (дополнительно к Руксо) участники получали руксолитиниб в течение 3 месяцев или более, и получали стабильную дозу в течение 8 недель или более при неадекватном ответе эффективности (относится к критерию включения).

Руксолитиниб будет вводиться в последней переносимой дозе или как рекомендуется местно утвержденной информацией по применению руксолитиниба

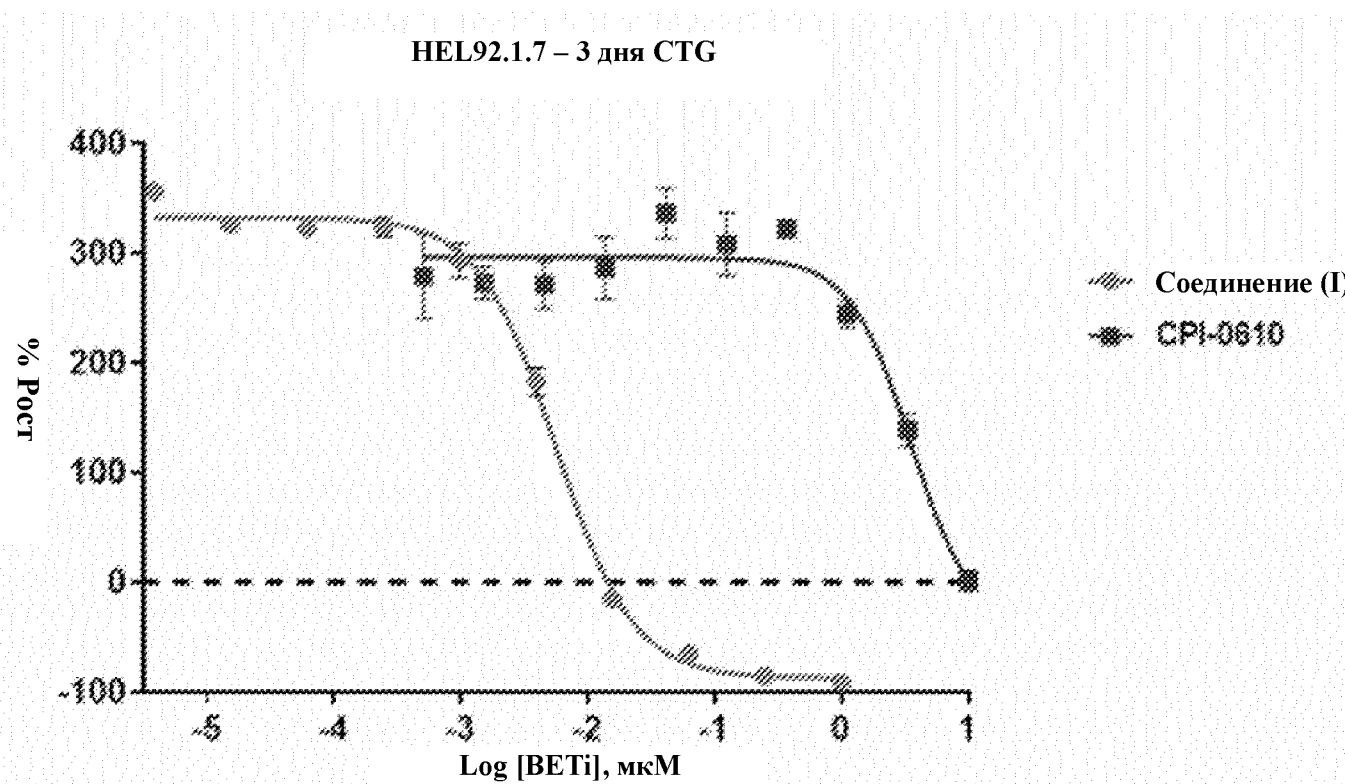
ФИГ. 15В





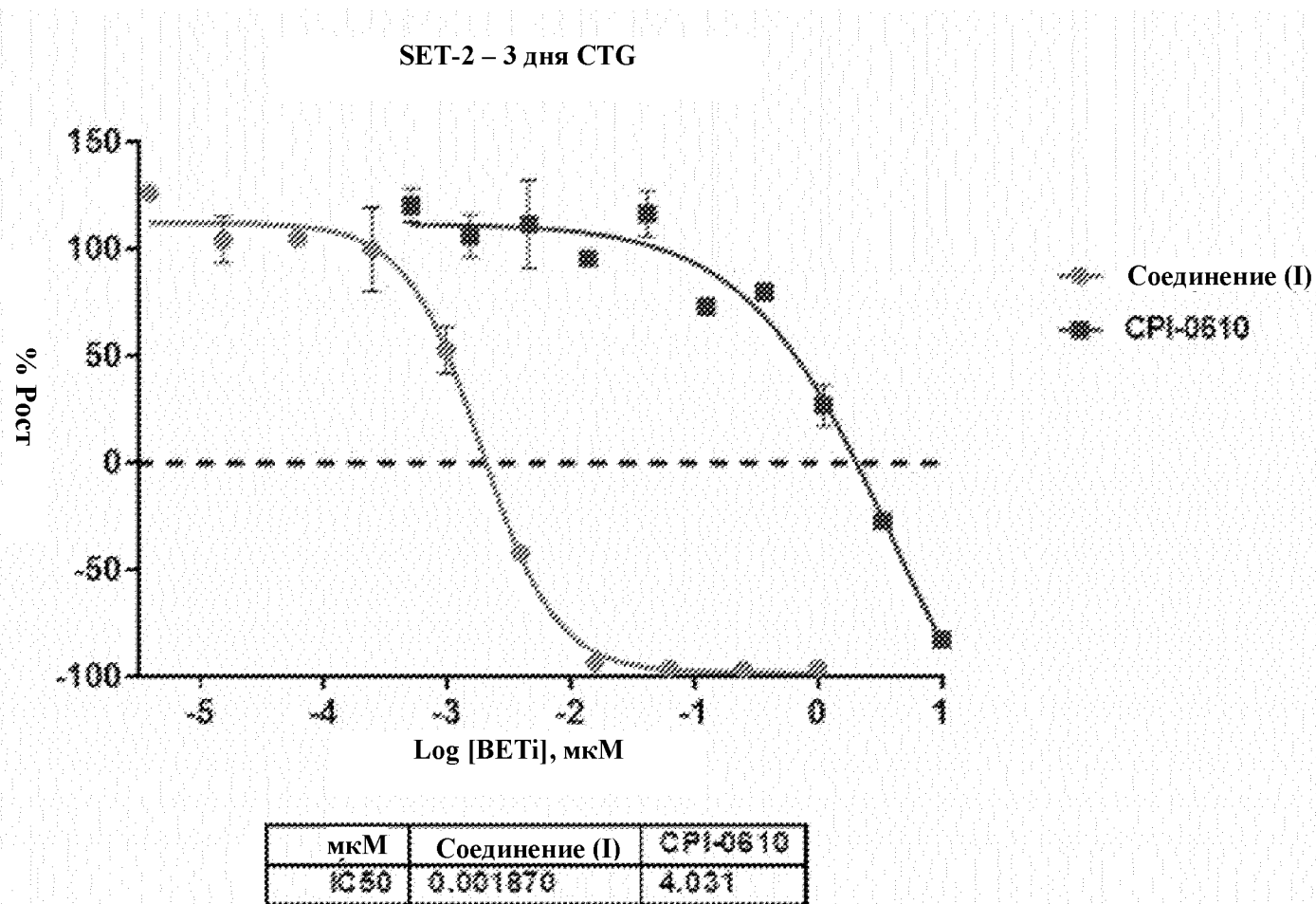


ФИГ. 18В



мкМ	Соединение (I)	СР1-0810
IC50	0.005637	3.536

ФИГ. 19А



ФИГ. 19В