

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202392443 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.10.27

(22) Дата подачи заявки
2022.03.01

(51) Int. Cl. A61K 31/4725 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/52 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)

(54) КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИНГИБИТОРА MALT1 И ИНГИБИТОРА ВТК

(31) 63/155,824

(32) 2021.03.03

(33) US

(86) PCT/EP2022/055156

(87) WO 2022/184716 2022.09.09

(71) Заявитель:

ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА НВ (BE)

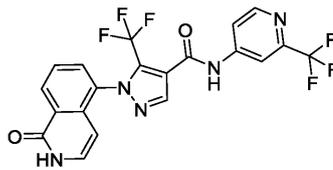
(72) Изобретатель:

Греузэй Энтони Т. (US), Филиппар
Ульрике, Вербист Бике (BE), Уайлд
Томас К. (US), Вильмен Мари Э. (BE),
Эльсайед Юсри А., Джеречитано
Джон (US)

(74) Представитель:

Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов
А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,
Кузнецова Т.В. (RU)

(57) Изобретение относится к способу лечения расстройства или состояния, зависящего от ингибирования MALT1, у нуждающегося в лечении субъекта, включающему введение упомянутому субъекту ингибитора ВТК и терапевтически эффективной дозы 1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-N-[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]-1Н-пиразол-4-карбоксамид (соединение А)



или его сольвата, или фармацевтически приемлемой солевой формы, при этом упомянутая терапевтически эффективная доза определена в описании.

A1

202392443

202392443

A1

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИНГИБИТОРА MALT1 И ИНГИБИТОРА ВТК

5

ПРИТЯЗАНИЕ НА ПРИОРИТЕТ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке на патент США № 63/155,824, поданной 3 марта 2021 г., озаглавленной COMBINATION THERAPY USING A THERAPEUTICALLY EFFECTIVE DOSE OF 1-(1-OXO-1,2-DIHYDROISOQUINOLIN-5-YL)-5-(TRIFLUOROMETHYL)-N-(2-(TRIFLUOROMETHYL)PYRIDIN-4-YL)-1H-PYRAZOLE-4-CARBOXAMIDE AND A BTK inhibitor, которая включена в настоящий документ путем ссылки.

10

ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002] Настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания, синдрома, состояния или расстройства у субъекта, включая млекопитающее и/или человека, причем на такое заболевание, синдром, состояние или расстройство влияет ингибирование MALT1, включая, без ограничений, рак и/или иммунологические заболевания, посредством введения указанному субъекту ингибитора тирозинкиназы Брутона (ВТК) и 1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-N-[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]-1H-пиразол-4-карбоксамиды или его сольвата, или его фармацевтически приемлемой солевой формы.

15

20

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] MALT1 (фермент транслокации 1 при лимфоме, ассоциированной со слизистой оболочкой лимфоидной ткани) является ключевым медиатором сигнального пути энхансера легкой цепи ядерного фактора каппа активированных В-клеток (NF-κB), и было показано, что он играет критическую роль в разных типах лимфом, включая диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL) подтипа, характеризующегося клетками, подобными активированным В-клеткам (ABC). MALT1 представляет собой единственную человеческую паракаспазу, которая передает сигналы от В-клеточного рецептора (BCR) и Т-клеточного рецептора (TCR). MALT1 представляет собой активную субъединицу комплекса CBM, который образуется при активации рецептора. «Комплекс CBM» состоит из множества субъединиц трех белков:

25

30

CARD11 (член семейства домена рекрутирования каспазы 11), BCL10 (CLL В-клеток / лимфома 10) и MALT1.

5 [0004] MALT1 влияет на передачу сигнала NF-κB посредством двух механизмов: во-первых, MALT1 выполняет функцию каркасного белка и рекрутирует сигнальные белки NF-κB, такие как TRAF6, TAB-TAK1 или NEMO-IKKα/β; и, во-вторых, MALT1 в качестве цистеиновой протеазы расщепляет и таким образом деактивирует негативные регуляторы передачи сигнала NF-κB, такие как RelB, A20 или CYLD. Итоговой конечной точкой активности MALT1 является транслокация комплекса транскрипционных факторов FKB в ядро и активация передачи сигнала FKB

10 (Jaworski *et al.*, *Cell Mol Life Science* 2016. 73, 459–473).

[0005] Неходжкинская лимфома представляет собой разнообразный набор заболеваний, из которых идентифицировано более 60 подтипов(<https://www.cancer.net/cancer-types/lymphoma-non-hodgkin/subtypes>). В мировых масштабах DLBCL является наиболее распространенным подтипом NHL, на

15 долю которого приходится от 30% до 40% всех вновь диагностированных случаев (Sehn LH, Gascoyne RD. *Blood*. 2015; 125(1):22–32). DLBCL обычно проявляется в виде агрессивной лимфомы, развивающейся в течение месяцев и приводящей к симптоматическому заболеванию, которое в отсутствие лечения приводит к летальному исходу (Ibid).

20 [0006] Конститутивная активация передачи сигнала NF-κB является отличительной чертой ABC-DLBCL (диффузная В-крупноклеточная лимфома подтипа, характеризующегося клетками, подобными активированным В-клеткам), более агрессивной формы DLBCL. DLBCL является самой распространенной формой неходжкинской лимфомы (NHL), на долю которой приходится приблизительно 25%

25 случаев лимфомы, причем ABC-DLBCL составляет приблизительно 40% случаев DLBCL. Активация пути NF-κB вызывается мутациями сигнальных компонентов, таких как CD79A/B, CARD11, MYD88 или A20, у пациентов с ABC-DLBCL (Staudt, *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2010, Jun; 2(6); Lim *et al.*, *Immunol Rev* 2012, 246, 359–378).

30 [0007] За последнее десятилетие после добавления ритуксимаба к циклофосфамиду, доксорубину, винкристину и преднизону отмечалось значительное улучшение результатов лечения DLBCL (R CHOP). В настоящее время данная схема остается стандартной терапией. Однако лечение R CHOP оказывается неудачным для

доли пациентов с DLBCL от около 30% до 50% (Coiffier B, *et al. Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016; 2016(1):366–378). Излечение менее половины этих пациентов возможно с помощью трансплантации стволовых клеток (Gisselbrecht *et al. J Clin Oncol*. 2010; 28(27): 4184–4190), а те, кого излечить не удастся, как правило, умирают от своего заболевания (Crump M, *et al. Blood*. 2017; 130(16):1800–1808). Поскольку лечение первой линии обеспечивает наибольший шанс излечения, предпринималось множество попыток усовершенствования R CHOP, но до настоящего времени таким схемам не удалось заметно улучшить результаты лечения (Goy A. *J Clin Oncol*. 2017; 35(31):3519–3522). В ряде недавних исследований изучали добавление целевых агентов к R CHOP при лечении первой линии. Обнадеживающие признаки активности в некоторых из этих исследований стимулировали дальнейшее изучения комбинаций, которые могут улучшать частоту излечения при применении целевых агентов у выбранных пациентов (Chiappella A, *et al. Hematological Oncology*. 2017; 35(S2):419–428; Younes A, *et al. Lancet Oncol*. 2014; 15(9):1019–1026). Таким образом, важной целью по-прежнему являются оптимизация терапии первой линии, а также разработка более эффективных стратегий спасения.

[0008] Фолликулярная лимфома (FL), лимфома, ассоциированная со слизистой оболочкой лимфоидной ткани (MALT), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома (SLL), мантийноклеточная лимфома (MCL) и макроглобулинемия Вальденстрема (WM) считаются по большей части неизлечимыми лимфомами, которые требуют терапии в течение всего времени наличия заболевания. В настоящее время для этих заболеваний существует ограниченное число линий терапии, и необходимы варианты лечения, которые позволяют избежать применения цитотоксической химиотерапии.

[0009] Применение ингибиторов ВТК, например ибрутиниба, обеспечивает клиническую проверку концепции об эффективности ингибирования передачи сигнала NF_κB при ABC-DLBCL. MALT1 находится ниже ВТК на сигнальном пути NF_κB , и ингибитор MALT1 может подходить для целевого применения у пациентов с ABC-DLBCL, которые не реагируют на ибрутиниб, главным образом пациентов с мутациями CARD11, а также для лечения пациентов, которые приобрели резистентность к ибрутинибу.

[0010] Низкомолекулярные фармакологически активные соединения, ингибиторы MALT1-протеазы, продемонстрировали эффективность в доклинических

моделях ABC-DLBCL (Fontan *et al.*, *Cancer Cell* 2012, 22, 812–824; Nagel *et al.*, *Cancer Cell* 2012, 22, 825–837). Интересно, что были описаны ковалентные ингибиторы каталитического сайта и аллостерические ингибиторы протеазной функции MALT1, и это указывает на возможность использования ингибиторов этой протеазы в качестве

5 фармацевтических агентов (Demeyer *et al.*, *Trends Mol Med* 2016, 22, 135–150).

[0011] Хромосомная транслокация, образующая слитный онкобелок API2-MALT1, является самой распространенной мутацией, выявленной при MALT-лимфоме (лимфоме ассоциированной со слизистой оболочкой лимфоидной ткани). API2-MALT1 является мощным активатором пути NF- κ B (Rosebeck *et al.*, *World J Biol Chem* 2016, 7, 128–137). API2-MALT1 имитирует связанный с лигандом рецептор TNF и стимулирует TRAF2-зависимое убиквитинирование RIP1, которое выступает в роли каркаса для активации канонической передачи сигнала NF- κ B. Более того, было показано, что API2-MALT1 отщепляет и образует стабильный конститутивно активный фрагмент NF- κ B-индуцирующей киназы (NIK), тем самым активируя неканонический путь NF- κ B

10

15 (Rosebeck *et al.*, *Science*, 2011, 331, 468–472).

[0012] Было показано, что наряду с лимфомами MALT1 играет критическую роль во врожденном и адаптивном иммунитете (Jaworski M, *et al.*, *Cell Mol Life Sci.* 2016). Ингибитор MALT1-протеазы может ослаблять наступление и прогрессирование экспериментального аллергического энцефаломиелита у мышей — мышинной модели рассеянного склероза (Mc Guire *et al.*, *J. Neuroinflammation* 2014, 11, 124). У мышей, экспрессирующих каталитически неактивную мутантную форму MALT1, выявили утрату В-клеток маргинальной зоны и В1В-клеток, а также общий иммунный дефицит, характеризующийся снижением активации и пролиферации Т- и В-клеток. Однако у этих мышей также развивалось спонтанное полиорганное аутоиммунное воспаление в

20

25 возрасте от 9 до 10 недель. До сих пор не понятно, почему у мышей с нокином функционально неактивной MALT1-протеазы проявляется прорыв толерантности, в то время как у обычных мышей с нокаутом MALT1 — нет. Согласно одной гипотезе, нарушение баланса иммунного гомеостаза у мышей с нокином функционально неактивной MALT1-протеазы может быть вызвано неполным дефицитом Т- и В-клеток,

30 но серьезным дефицитом иммунорегуляторных клеток (Jaworski *et al.*, *EMBO J.* 2014; Gewies *et al.*, *Cell Reports* 2014; Vornancin *et al.*, *J. Immunology* 2015; Yu *et al.*, *PLOS One* 2015). Аналогичным образом, дефицит MALT у людей ассоциируется с комбинированным иммунодефицитным расстройством (McKinnon *et al.*, *J. Allergy Clin.*

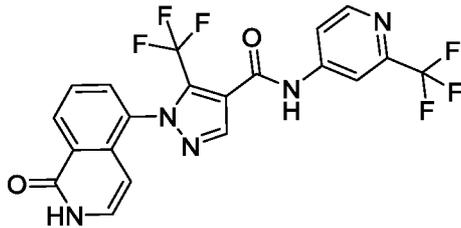
Immunol. 2014, 133, 1458–1462; Jabara *et al.*, *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013, 132, 151–158; Punwani *et al.*, *J. Clin. Immunol.* 2015, 35, 135–146). Учитывая разницу между генетической мутацией и фармакологическим ингибированием, фенотип мышей с нокином функционально неактивной MALT1-протеазы может не напоминать фенотип 5 пациентов, получавших ингибиторы MALT1-протеазы. Уменьшение числа иммуносупрессивных Т-клеток посредством ингибирования MALT1-протеазы может быть полезным для онкологических пациентов благодаря потенциальному усилению противоопухолевого иммунитета.

[0013] Таким образом, ингибиторы MALT1 могут обеспечивать полезный 10 терапевтический эффект у пациентов, страдающих раком и/или иммунологическими заболеваниями. Ингибирование MALT1 может быть эффективным при лечении ABC DLBCL и других подтипов DLBCL, лимфомы MALT, а также опухолей CLL, MCL и WM, включая опухоли, резистентные к ингибитору тирозинкиназы Брутона (ВТКі).

[0014] Кроме того, ингибиторы MALT1, применяемые вместе с ВТКі, могут 15 обеспечивать полезный терапевтический эффект у пациентов, страдающих раком и/или иммунологическими заболеваниями. В Nagel *et al.* было установлено, что «[к]омбинированное ингибирование ВТК ибрутинибом и MALT1 посредством S-мепазина аддитивно подавляло протеолитическую активность MALT1 и экспрессию факторов, способствующих выживанию NF-κB. Таким образом, комбинированное 20 лечение ибрутинибом и S-мепaziном усиливало уничтожение CD79 мутантных клеток ABC DLBCL». Nagel *et al.*, *Oncotarget* 2015, 6, 42232–42242 в реферате. В частности, в Nagel *et al.* было отмечено, что «[в] отличие от синергетических эффектов, наблюдаемых, например, при комбинировании ингибиторов ВТК и PI3K-AKT[24], совместное лечение ВТК и MALT1 приводило к аддитивным эффектам воздействия на 25 активность MALT1 и уничтожение CD79 мутантных клеток ABC DLBCL. Это подтверждает, что патологическая передача сигнала BCR-NFκB является основной мишенью для обоих ингибиторов». Nagel *et al.*, *Oncotarget* 2015, 6, 42239–42240. При этом, несмотря на то что ингибитор ВТК ибрутиниб продемонстрировал полезные противоопухолевые эффекты для многих В-клеточных злокачественных опухолей, 30 существует вероятность развития резистентности (Shah *et al. Trends Cancer.* 2018; 4:197–206), что обуславливает необходимость разработки других комбинированных видов терапии для улучшения противоопухолевой активности.

ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

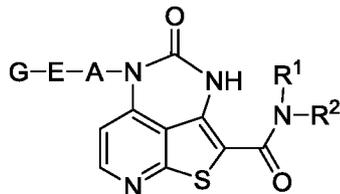
[0015] Настоящее изобретение относится к способу лечения расстройства или состояния, зависящего от ингибирования MALT1, у нуждающегося в лечении субъекта, включающему введение терапевтически эффективной дозы в диапазоне от около 25 до 1000 мг, альтернативно от около 100 до 1000 мг ингибитора ВТК и терапевтически эффективной дозы в диапазоне от около 25 до 1000 мг, альтернативно от около 100 до 1000 мг ингибитора MALT1 1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-*N*-[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]-1*H*-пиразол-4-карбоксамид (соединение А):



Соединение А

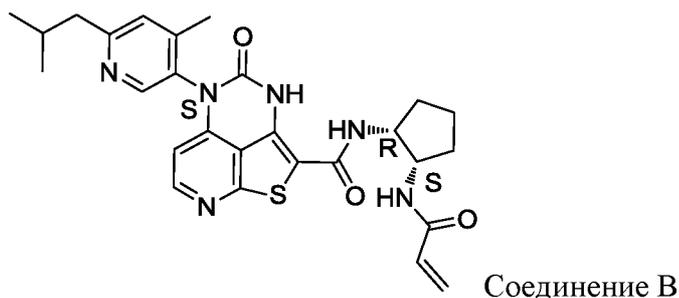
[0016] или его энантиомера, диастереомера, сольвата или фармацевтически приемлемой солевой формы упомянутому субъекту. В определенных вариантах осуществления расстройство или состояние, зависящее от ингибирования MALT1, также зависит от ингибирования ВТК. В некоторых вариантах осуществления комбинация соединения А и ингибитора ВТК обладает синергетическим эффектом при лечении субъекта.

[0017] Ингибитор ВТК может представлять собой соединение формулы (I):



(I),

[0018] или его энантиомер, диастереомер, сольват или фармацевтически приемлемую солевую форму. В определенных вариантах осуществления ингибитор ВТК представляет собой *N*-((1*R*,2*S*)-2-акриламидоциклопентил)-5-(*S*)-(6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3*H*-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (соединение В).



[0019] Настоящее изобретение также относится к терапевтически эффективной дозе в диапазоне от около 25 до 1000 мг, альтернативно от около 50 мг до 1000 мг, альтернативно от около 100 до 1000 мг соединения А или его фармацевтически приемлемой солевой формы, а также к терапевтически эффективной дозе в диапазоне от около 25 до 1000 мг, альтернативно от около 100 до 1000 мг ингибитора ВТК для применения при лечении расстройства или состояния, зависимо от ингибирования MALT1. Кроме того, настоящее изобретение относится к применению терапевтически эффективной дозы в диапазоне от около 50 до 1000 мг, альтернативно от около 100 мг до 1000 мг соединения А или его фармацевтически приемлемой солевой формы и терапевтически эффективной дозы в диапазоне от около 50 до 1000 мг, альтернативно от около 100 до 1000 мг ингибитора ВТК при лечении расстройства или состояния, зависимо от ингибирования MALT1. Также настоящее изобретение относится к применению терапевтически эффективной дозы в диапазоне от около 50 до 1000 мг, альтернативно от около 100 мг до 1000 мг соединения А или его фармацевтически приемлемой солевой формы и терапевтически эффективной дозы в диапазоне от около 50 до 1000 мг, альтернативно от около 100 до 1000 мг ингибитора ВТК при изготовлении лекарственного средства для лечения расстройства или состояния, зависимо от ингибирования MALT1.

[0020] Настоящее изобретение также относится к терапевтически эффективной дозе в диапазоне от около 25 до 100 мг, альтернативно от около 50 мг до 1000 мг соединения В или его фармацевтически приемлемой соли и терапевтически эффективной дозе в диапазоне от около 25 до 100 мг, альтернативно от около от 50 до 1000 мг соединения А или его фармацевтически приемлемой солевой формы при лечении расстройства или состояния, зависимо от ингибирования MALT1.

[0021] Кроме того, настоящее изобретение относится к применению терапевтически эффективной дозы в диапазоне от около 25 до 100 мг, альтернативно от около 50 до 1000 мг ибрутиниба и терапевтически эффективной дозы в диапазоне от около 25 до 1000 мг, альтернативно от около 50 до 1000 мг соединения А или его

фармацевтически приемлемой солевой формы при лечении расстройства или состояния, зависящего от ингибирования MALT1. Также настоящее изобретение относится к применению терапевтически эффективной дозы в диапазоне от около 25 до 100 мг, альтернативно от около 50 до 1000 мг ибрутиниба и терапевтически эффективной дозы в диапазоне от около 50 до 1000 мг соединения А или его фармацевтически приемлемой солевой формы при изготовлении лекарственного средства для лечения расстройства или состояния, зависящего от ингибирования MALT1.

[0022] В одном варианте осуществления расстройство или состояние представляет собой рак и/или иммунологическое заболевание. В другом варианте осуществления расстройство или состояние представляет собой лимфому, такую как, например, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL) или мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома (SLL). В еще одном варианте осуществления расстройство или состояние выбрано из группы, состоящей из диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), мантийноклеточной лимфомы (MCL), фолликулярной лимфомы (FL) и лимфомы ассоциированной со слизистой оболочкой лимфоидной ткани (MALT). В другом варианте осуществления расстройство или состояние представляет собой подтип диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL) из активированных В-клеток (ABC).

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0023] Изложение сущности изобретения, а также последующее подробное описание будут более понятными при рассмотрении вместе с прилагаемыми рисунками. С целью иллюстрации изобретения в графических материалах представлены примеры осуществления изобретения; однако изобретение не ограничено конкретным описанием графических материалов.

[0024] На ФИГ. 1А представлен график, отображающий оценку синергии соединения А и ибрутиниба в клетках HBL1 на основании модели HSA. Красным показаны данные, полученные для соединения А; золотым показаны данные, полученные для ибрутиниба; серым показан ожидаемый эффект комбинации; черным показан фактический измеренный эффект комбинации; а синим показан эффект синергии.

[0025] На ФИГ. 1Б представлен график, отображающий оценку синергии соединения А и ибрутиниба в клетках ОСI-Ly10 на основании модели HSA. Красным показаны данные, полученные для соединения А; золотым показаны данные, полученные для ибрутиниба; серым показан ожидаемый эффект комбинации; черным показан фактический измеренный эффект комбинации; а синим показан эффект синергии.

[0026] На ФИГ. 2 представлена визуализация поточечных значений статистики критерия MaxR в клеточной модели ОСI-Ly10, рассчитанных для нулевой модели Лоу и HSA. Синим показана синергия, а красным показан антагонизм. Чем больше размер точек, тем выше степень синергии/антагонизма, а интенсивность цвета коррелирует со статистической значимостью, определяемой р-значениями.

[0027] На ФИГ. 3 представлена трехмерная визуализация синергии в клеточной модели ОСI-Ly10, рассчитанной для нулевой модели Лоу и HSA. Красными точками показаны данные, полученные для монотерапии соединением А, золотыми точками отображены данные, полученные для монотерапии соединением В, серая область обозначает ожидаемые эффекты комбинации, черные точки отображают фактические данные, измеренные в эксперименте по комбинированию, синяя область обозначает статистически значимую синергию.

[0028] На ФИГ. 4 представлена визуализация поточечных значений статистики критерия MaxR в клеточной модели HBL1. Синим показана синергия, а красным показан антагонизм. Чем больше размер точек, тем выше степень синергии/антагонизма, а интенсивность цвета коррелирует со статистической значимостью, определяемой р-значениями.

[0029] На ФИГ. 5 представлена трехмерная визуализация синергии в клеточной модели HBL1. Красными точками показаны данные, полученные для монотерапии соединением А, золотыми точками отображены данные, полученные для монотерапии соединением В, серая область обозначает ожидаемые эффекты комбинации, черные точки отображают фактические данные, измеренные в эксперименте по комбинированию, синяя область обозначает статистически значимую синергию.

[0030] На ФИГ. 6 представлена визуализация поточечных значений статистики критерия MaxR в клеточной модели TMD8. Синим показана синергия, а красным показан антагонизм. Чем больше размер точек, тем выше степень

синергии/антагонизма, а интенсивность цвета коррелирует со статистической значимостью, определяемой р-значениями.

5 [0031] На ФИГ. 7 представлена трехмерная визуализация синергии в клеточной модели TMD8. Синим показана синергия, а красным показан антагонизм. Чем больше размер точек, тем выше степень синергии/антагонизма, а интенсивность цвета коррелирует со статистической значимостью, определяемой р-значениями.

10 [0032] На ФИГ. 8 представлена визуализация поточечных значений статистики критерия MaxR в клеточной модели ОСI-Ly3. Синим показана синергия, а красным показан антагонизм. Чем больше размер точек, тем выше степень синергии/антагонизма, а интенсивность цвета коррелирует со статистической значимостью, определяемой р-значениями.

15 [0033] На ФИГ. 9 представлена трехмерная визуализация синергии в клеточной модели ОСI-Ly3. Красными точками показаны данные, полученные для монотерапии соединением А, золотыми точками отображены данные, полученные для монотерапии соединением В, серая область обозначает ожидаемые эффекты комбинации, черные точки отображают фактические данные, измеренные в эксперименте по комбинированию, синяя область обозначает статистически значимую синергию.

20 [0034] На ФИГ. 10 представлена визуализация поточечных значений статистики критерия MaxR в клеточной модели REC-1. Синим показана синергия, а красным показан антагонизм. Чем больше размер точек, тем выше степень синергии/антагонизма, а интенсивность цвета коррелирует со статистической значимостью, определяемой р-значениями.

25 [0035] На ФИГ. 11 представлена трехмерная визуализация синергии в клеточной модели REC-1. Красными точками показаны данные, полученные для монотерапии соединением А, золотыми точками отображены данные, полученные для монотерапии соединением В, серая область обозначает ожидаемые эффекты комбинации, черные точки отображают фактические данные, измеренные в эксперименте по комбинированию, синяя область обозначает статистически значимую синергию.

30 [0036] На ФИГ. 12 представлена визуализация поточечных значений статистики критерия MaxR в клеточной модели JEKO-1. Синим показана синергия, а красным показан антагонизм. Чем больше размер точек, тем выше степень

синергии/антагонизма, а интенсивность цвета коррелирует со статистической значимостью, определяемой р-значениями.

5 [0037] На ФИГ. 13 представлена визуализация поточечных значений статистики критерия MaxR в клеточной модели MINO, синим показана синергия, а красным показан антагонизм. Чем больше размер точек, тем выше степень синергии/антагонизма, а интенсивность цвета коррелирует со статистической значимостью, определяемой р-значениями.

10 [0038] На ФИГ. 14 представлена визуализация поточечных значений статистики критерия MaxR в клеточной модели MAVER-1. Синим показана синергия, а красным показан антагонизм. Чем больше размер точек, тем выше степень синергии/антагонизма, а интенсивность цвета коррелирует со статистической значимостью, определяемой р-значениями.

15 [0039] На ФИГ. 15 представлено влияние соединения В на массу тела у мышей NSG с опухолями ОСI-LY10 в исследовании 1 примера 3. Станд. ош. среднего представляет собой стандартную ошибку среднего. PEG400/ PVP-VA6 представляет собой полиэтиленгликоль 400 / сополимер 1-винил-2-пирролидона и винилацетата 64. Изменения % массы тела в группе отложены на графике в виде среднего значения \pm станд. ош. среднего. Имплантацию самкам мышей проводили подкожно (п/к) в правый бок в день 0. Опухоли формировались через 33 дня после имплантации; мышей рандомизировали в экспериментальные группы и вводили пероральную дозу два или один раз в день в течение 3 недель (n = 10 / группа).

20 [0040] На ФИГ. 16 представлен эффект соединения В 1 р/день, соединения А 2 р/день и комбинации обоих соединений на массу тела у мышей NSG с опухолями ОСI-LY10 в исследовании 3 примера 3. Станд. ош. среднего представляет собой стандартную ошибку среднего. PEG400 представляет собой полиэтиленгликоль 400. Изменения % массы тела в группе отложены на графике в виде среднего значения \pm станд. ош. среднего. Имплантацию самкам мышей проводили подкожно (п/к) в правый бок в день 0. Опухоли формировались через 35 дней после имплантации; мышей рандомизировали в экспериментальные группы и вводили дозу один или два раза в день в течение 3 недель (n = 10 / группа).

30 [0041] На ФИГ. 17 представлен эффект соединения В 2 р/день, соединения А 2 р/день и комбинации обоих соединений на массу тела у мышей NSG с опухолями ОСI-LY10 в исследовании 4 примера 3. Станд. ош. среднего представляет собой

стандартную ошибку среднего. PEG400 представляет собой полиэтиленгликоль 400. Изменения % массы тела в группе отложены на графике в виде среднего значения \pm станд. ош. среднего. Имплантацию самкам мышей проводили подкожно (п/к) в правый бок в день 0. Опухоли формировались через 32 дня после имплантации; мышей рандомизировали в экспериментальные группы и вводили дозу два раза в день в течение 3 недель ($n = 10$ / группа).

[0042] На ФИГ. 18 представлено влияние соединения В на рост введенных OCI-LY10 человеческих DLBCL ксенотрансплантатов у мышей в исследовании 3 примера 3. PEG400/ PVP-VA64 представляет собой полиэтиленгликоль 400 / сополимер 1-винил-2-пирролидона и винилацетата 64; станд. ош. среднего представляет собой стандартную ошибку среднего. Объемы опухолей в группе представлены в виде средних значений \pm станд. ош. среднего. Черта под осью x обозначает период лечения. Данные по группам отображали до тех пор, пока по меньшей мере 2/3 животных продолжали участвовать в исследовании. Имплантацию мышам проводили п/к в правый бок в день 0. Опухоли формировались через 33 дня после имплантации; мышей рандомизировали в экспериментальные группы и вводили пероральную дозу два или один раз в день в течение 3 недель ($n = 10$ / группа).

[0043] На ФИГ. 19 представлено влияние комбинированного лечения соединением В 1 р/день и соединением А 2 р/день на рост опухоли OCI-LY10 у мышей в исследовании 3 примера 3. PEG400 представляет собой полиэтиленгликоль 400; станд. ош. среднего представляет собой стандартную ошибку среднего. Объемы опухолей в группе представлены в виде средних значений \pm станд. ош. среднего. Черта под осью x обозначает период лечения. Данные по группам отображали до тех пор, пока по меньшей мере 2/3 животных продолжали участвовать в исследовании. Имплантацию самкам мышей проводили подкожно (п/к) в правый бок в день 0. Опухоли формировались через 35 дней после имплантации; мышей рандомизировали в экспериментальные группы и вводили пероральную дозу 1 р/день или 2 р/день в течение 3 недель ($n = 10$ / группа).

[0044] На ФИГ. 20 представлено влияние комбинированного лечения соединением В 2 р/день и соединением А 2 р/день на рост опухоли OCI-LY10 у мышей в исследовании 4 примера 3. PEG400 представляет собой полиэтиленгликоль 400; станд. ош. среднего представляет собой стандартную ошибку среднего. Объемы опухолей в группе представлены в виде средних значений \pm станд. ош. среднего. Черта

под осью x обозначает период лечения. Данные по группам отображали до тех пор, пока по меньшей мере 2/3 животных продолжали участвовать в исследовании.

Имплантацию самкам мышей проводили подкожно (п/к) в правый бок в день 0. После формирования опухолей через 32 дня после имплантации мышей рандомизировали в экспериментальные группы и вводили пероральную дозу 2 р/день в течение 3 недель (n = 10 / группа).

[0045] На ФИГ. 21 представлены уровни сывороточного циркулирующего человеческого цитокина IL-10 у мышей, получавших ингибитор ВТК соединение В. Уровни цитокина IL-10 отображаются в %, нормализованных по контролю — несущей среде, уровни IL-10 ± станд. ош. среднего. Имплантацию самкам мышей NSG проводили п/к в правый бок в день 0. После формирования опухолей через 39 дней после имплантации мышей рандомизировали в экспериментальные группы и вводили пероральную однократную дозу (n = 5 / уровень дозы / момент времени). Образцы сыворотки собирали через 2, 4, 8, 12, 16 и 24 часа после введения соединения.

[0046] На ФИГ. 22 представлена степень занятости сайта связывания белка ВТК в лизатах опухоли OCI-LY10 DLBCL у мышей NSG, получавших ингибитор ВТК соединение В. Уровни незанятого сайта белка ВТК приведены в %, нормализованных по контролю — несущей среде, уровень ВТК ± станд. ош. среднего. Имплантацию самкам мышей проводили подкожно (п/к) в правый бок в день 0. Опухоли формировались через 39 дней после имплантации; рандомизировали в экспериментальные группы и вводили пероральную однократную дозу (n = 5 / уровень дозы / момент времени). Образцы опухолей отбирали через 4, 12 и 24 часа после введения соединения.

[0047] На ФИГ. 23 представлены кривые роста опухоли в модели мышей PDX после введения соединения А и соединения В как в виде монотерапии, так и в комбинации.

[0048] На ФИГ. 24 представлены уровни секреции сывороточного цитокина после дня 1 после введения соединения А и соединения В как в виде монотерапии, так и в комбинации.

30

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0049] В разделе «Предпосылки создания изобретения» и в тексте настоящей заявки приведены цитаты или описания различных публикаций, статей и патентов;

каждая из этих ссылок полностью включена в настоящее описание путем ссылки.

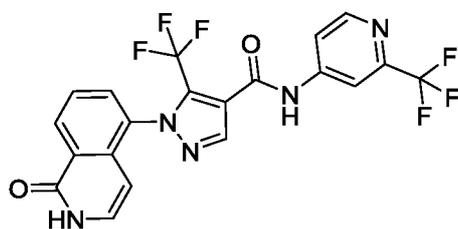
Описание документов, актов, материалов, устройств, изделий и т. п., которые были включены в настоящее описание, приведено в качестве контекста для изобретения.

5 Такое описание не является допущением того, что любой из таких источников или все такие источники являются частью предшествующего уровня техники в отношении каких-либо описываемых или заявленных изобретений.

[0050] Все патенты, опубликованные заявки на патенты и публикации, процитированные в настоящем документе, включены в него путем ссылки, как если бы они были полностью изложены в настоящем документе.

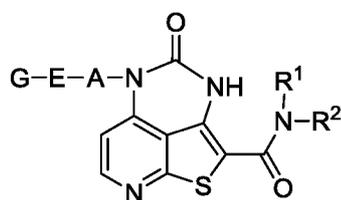
10 [0051] Все технические и научные термины в настоящем документе, если не указано иное, имеют общепринятое значение, понятное любому специалисту в области, к которой относится данное изобретение. В ином случае определенные термины в настоящем документе имеют значения, установленные в описании.

15 [0052] Настоящее описание относится к применению ингибитора MALT1 1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-*N*-[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]-1*H*-пиразол-4-карбоксамид (соединение А):



Соединение А

20 [0053] в комбинации с ингибитором ВКТ для лечения расстройств или состояний, таких как рак и/или иммунологические заболевания. В частности настоящее описание основано на неожиданном обнаружении того, что при применении соединения А в комбинации с ингибитором ВКТ формулы (I):



(I),

25 [0054] (такого как *N*-((1*R*,2*S*)-2-акриламидоциклопентил)-5-(*S*)-(6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3*H*-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид) для лечения определенных состояний, таких как рак, комбинированное лечение обеспечивает синергетический эффект.

[0055] В определенных вариантах осуществления настоящее описание относится к способу лечения рака с применением комбинированной терапии с соединением А и соединением формулы (I) (таким как, например, *N*-((1*R*,2*S*)-2-акриламидоциклопентил)-5-(*S*)-(6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3*H*-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид) для лечения рака, чувствительного к монотерапии как соединением А, так и ингибитором ВТК. В частности, в настоящем описании приведен способ лечения диффузных В-крупноклеточных лимфом посредством введения соединения А и *N*-((1*R*,2*S*)-2-акриламидоциклопентил)-5-(*S*)-(6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3*H*-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид, при этом соединение А и карбоксамид действуют синергетически.

Определения

[0056] Некоторые количественные выражения, приведенные в настоящем документе, не уточняются с использованием термина «около». Подразумевается, что независимо от того, применяется ли термин «около» явным образом или нет, предполагается, что каждое приведенное в настоящем документе численное значение относится к фактическому данному значению, а также предполагается, что оно относится к приближению к такому данному значению, которое может в разумной мере оценивать на основании знаний среднего специалиста в данной области, включая приближения, связанные с условиями проведения эксперимента и/или измерения для такого данного значения.

[0057] В описании и пунктах формулы настоящего описания слова «содержать» и «включать в себя» и их варианты, такие как «содержащий» и «содержит», означают «включая, без ограничений» и не предусматривают исключения (и не исключают), например, других компонентов. В настоящем документе и прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа допускают использование форм множественного числа, если контекстом явно не предусмотрено иное.

[0058] Термин «алкил», применяемый самостоятельно или в составе группы-заместителя, относится к алкильной группе с прямой или разветвленной цепью, содержащей от 1 до 12 атомов углерода («C₁₋₁₂»), предпочтительно от 1 до 6 атомов углерода («C₁₋₆») в цепи. Примеры алкильных групп включают в себя метил (Me, C₁ алкил) этил (Et, C₂ алкил), н-пропил (C₃ алкил), изопропил (C₃ алкил), бутил (C₄ алкил), изобутил (C₄ алкил), втор-бутил (C₄ алкил), трет-бутил (C₄ алкил), пентил (C₅ алкил),

изопентил (C_5 алкил), трет-пентил (C_5 алкил), гексил (C_6 алкил), изогексил (C_6 алкил) и группы, которые в свете знаний специалиста в данной области и идей, представленных в настоящем документе, будут рассматриваться как эквивалент любым вышеуказанным примерам.

5 **[0059]** Термин « C_{1-6} алк» относится к алифатическому линкеру, имеющими 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, и включает в себя, например, CH_2 , $CH(CH_3)$, $CH(CH_3)-CH_2$ и $C(CH_3)_2$. Термин « $-C_0$ алк-» относится к связи. В некоторых аспектах C_{1-6} алк может быть замещен оксо-группой или ОН-группой.

10 **[0060]** Термин «алкенил», применяемый самостоятельно или в составе группы-заместителя, относится к прямым и разветвленным углеродным цепям, имеющим от 2 до 12 атомов углерода (« C_{2-12} »), предпочтительно от 2 до 6 атомов углерода (« C_{2-6} »), причем углеродная цепь содержит по меньшей мере одну, предпочтительно от одной до двух, более предпочтительно одну двойную связь. Например, алкенильные фрагменты включают в себя, без ограничений, аллил, 1-пропен-3-ил, 1-бутен-4-ил, пропа-1,2-диен-
15 3-ил и т. п.

[0061] Термин «алкинил», применяемый самостоятельно или в составе группы-заместителя, относится к прямым и разветвленным углеродным цепям, имеющим от 2 до 12 атомов углерода (« C_{2-12} »), предпочтительно от 2 до 6 атомов углерода (« C_{2-6} »), причем углеродная цепь содержит по меньшей мере одну, предпочтительно от одной до
20 двух, более предпочтительно одну тройную связь. Например, алкинильные фрагменты включают в себя, без ограничений, винил, 1-пропин-3-ил, 2-бутин-4-ил и т. п.

[0062] Термин «арил» относится к карбоциклическим ароматическим группам, имеющим от 6 до 10 атомов углерода (« C_{6-10} »), таким как фенил, нафтил и т. п.

25 **[0063]** Термин «циклоалкил» относится к моноциклическим неароматическим углеводородным группам, имеющим от 3 до 10 атомов углерода (« C_{3-10} »), предпочтительно от 3 до 6 атомов углерода (« C_{3-6} »). Примеры циклоалкильных групп включают в себя, например, циклопропил (C_3), циклобутил (C_4), циклопентил (C_5), циклогексил (C_6), 1-метилциклопропил (C_4), 2-метилциклопентил (C_4), адамантанил (C_{10}) и т. п.

30 **[0064]** Термин «гетероциклоалкил» относится к любой пяти-десяти-членной моноциклической или бициклической насыщенной кольцевой структуре, содержащей по меньшей мере один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из O, N и S. Гетероциклоалкильная группа может быть присоединена при любом гетероатоме или

атоме углерода в кольце так, что в результате она представляет собой устойчивую структуру. Примеры приемлемых гетероциклоалкильных групп включают в себя, без ограничений, азепанил, азиридилил, азетидинил, пирролидинил, диоксоланил, имидазолидинил, пиразолидинил, пиперазинил, пиперидинил, диоксанил, морфолинил, дитианил, тиоморфолинил, оксазепанил, оксиранил, оксетанил, хинуклидинил, тетрагиофуранил, тетрагидропиранил, пиперазинил, гексагидро-5Н-[1,4]диоксино[2,3-с]пирролил, бензо[d][1,3]диоксолил и т. п.

[0065] Термин «гетероарил» относится к моно- или бициклической структуре ароматического кольца, включая атомы углерода, а также до четырех гетероатомов, выбранных из атомов азота, кислорода и серы. Гетероарильные кольца могут включать в себя в общей сложности 5, 6, 9 или 10 кольцевых атомов («C₅₋₁₀»). Примеры гетероарильных групп включают в себя, без ограничений, пирролил, фурил, тиенил, оксазолил, имидазолил, пиразолил, изоксазолил, изотиазолил, триазолил, тиадиазолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, пиранил, фуранил, индолизинил, индолил, изоиндолинил, индазолил, бензофурил, бензотиенил, бензимидазолил, бензтиазолил, пуринил, хинолизинил, хинолинил, изохинолинил, изотиазолил, циннолинил, фталазинил, хиназолинил, хиноксалинил, нафтиридилил, птеридинил и т. п.

[0066] Термин «галогеналкил» относится к алкильному фрагменту, в котором один или несколько атомов водорода были замещены одним или несколькими атомами галогена. Одним примером заместителей является фтор. Предпочтительные галогеналкильные группы настоящего раскрытия включают в себя тригалогенированные алкильные группы, такие как трифторметильные группы.

[0067] «Фармацевтически приемлемый» означает одобренный или подлежащий одобрению законодательным учреждением федерального правительства или правительства штата или соответствующего учреждения в странах помимо США или приведенный в Фармакопее США или других общепризнанных фармакопеех с целью использования для животных и, более конкретно, для человека. Приемлемые фармацевтически приемлемые соли включают в себя соли присоединения кислоты, которые, например, могут быть образованы посредством смешивания раствора соединения с раствором фармацевтически приемлемой кислоты, такой как, например, хлористоводородная кислота, серная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, янтарная кислота, уксусная кислота, бензойная кислота, лимонная кислота, винная

кислота, угольная кислота или фосфорная кислота. Кроме того, если соединения несут кислотную функциональную группу, их приемлемые фармацевтически приемлемые соли могут включать в себя соли щелочных металлов, такие как соли натрия или калия; соли щелочноземельных металлов, такие как соли кальция или магния; а также соли, образованные с приемлемыми органическими лигандами, такими как четвертичные аммониевые соли. Таким образом, репрезентативные фармацевтически приемлемые соли включают в себя ацетат, бензолсульфонат, бензоат, бикарбонат, бисульфат, битартрат, борат, бромид, эдетат кальция, камсилат, карбонат, хлорид, клавуланат, цитрат, дигидрохлорид, эдетат, эдисилат, эстолат, эсилат, фумарат, глюцептат, глюконат, глутамат, гликолиларсанилат, гексилрезорцинат, гидрабамин, гидробромид, гидрохлорид, гидроксинафтоат, йодид, изотионат, лактат, лактобионат, лаурат, малат, малеат, манделат, мезилат, метилбромид, метилнитрат, метилсульфат, мукат, напсилат, нитрат, N-метилглюкаминаммониевую соль, олеат, памоат (эмбонат), пальмитат, пантотенат, фосфат/дифосфат, полигалактуронат, салицилат, стеарат, сульфат, субацетат, сукцинат, таннат, тартрат, теоклат, тозилат, триэтиодид и валерат.

[0068] Термин «субъект» означает любое животное, конкретно млекопитающее, наиболее конкретно человека, которое будет или было подвергнуто лечению способом в соответствии с вариантом осуществления изобретения. В настоящем документе термин «млекопитающее» охватывает любое млекопитающее. Примеры млекопитающих включают в себя, без ограничений, коров, лошадей, овец, свиней, кошек, собак, мышей, крыс, кроликов, морских свинок, приматов кроме человека (ННР), таких как низшие и высшие обезьяны, и т. д., более конкретно человека.

[0069] Термин «терапевтически эффективная доза» обозначает количество активного соединения или фармацевтического агента, включая кристаллическую форму настоящего изобретения, которое вызывает биологическую или медицинскую реакцию в тканевой системе животного или человека, необходимую исследователю, ветеринару, врачу или другому клиницисту, включая снижение или ингибирование активности фермента или белка или ослабление симптомов, облегчение состояний, замедление или отсрочку прогрессирования заболевания или предотвращение заболевания.

[0070] Термин «синергия» относится к эффекту от комбинации двух (или более) лекарственных средств, который превышает ожидаемую аддитивную

биологическую активность отдельных соединений. В определенных вариантах осуществления итоговый/ожидаемый эффект зависит от выбранной нулевой модели, при этом распространенными нулевыми моделями являются HSA, Лоу и Блисс.

5 [0071] Если дозы настоящего изобретения выражены относительно массы субъекта, то для обозначения миллиграммов соединения на каждый килограмм массы тела субъекта применяется «мг/кг».

[0072] В одном варианте осуществления термин «терапевтически эффективная доза» относится к количеству соединения А или ингибитора ВТК и их соответствующих энантиомеров, диастереомеров, сольватов или фармацевтически приемлемым солевых форм, которые при введении субъекту являются эффективными для по меньшей мере частичного облегчения, ингибирования, предотвращения и/или улучшения состояния, или расстройства, или заболевания.

[0073] Термин «композиция» обозначает продукт, включающий в себя установленные ингредиенты в терапевтически эффективных количествах, а также любой продукт, полученный непосредственно или опосредованно из комбинаций установленных ингредиентов в установленных количествах.

20 [0074] Термин «вводить», или «введенный», или «введение» относится к введению соединения А или ингибитора ВТК и их соответствующих сольватов или их фармацевтически приемлемых солевых форм, или их фармацевтических композиций субъекту любым способом, известным специалистам в данной области в свете настоящего описания, например, внутримышечным, подкожным, пероральным, внутривенным, кожным, интрамукозальным (например, в слизистую кишечника), интраназальным или внутрибрюшинным способом введения. В конкретных вариантах осуществления фармацевтическую композицию изобретения вводят субъекту перорально.

25 [0075] Термин «зависимый от ингибирования MALT1» в контексте расстройства или заболевания относится к любому заболеванию, синдрому, состоянию или расстройству, которое может возникать в отсутствие MALT1, но может наблюдаться в присутствии MALT1. К приемлемым примерам заболевания, синдрома, состояния или расстройства, зависимо от ингибирования MALT1, относятся, без ограничений, лимфомы, лейкозы, карциномы и саркомы, например неходжкинская лимфома (NHL), В-клеточная NHL, диффузная В-крупноклеточная лимфома (DLBCL), мантийноклеточная лимфома (MCL), фолликулярная лимфома (FL), лимфома

ассоциированной со слизистой оболочкой лимфоидной ткани (MALT), лимфома маргинальной зоны, Т-клеточная лимфома, ходжкинская лимфома, лимфома Беркитта, множественная миелома, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома (SLL), макроглобулинемия Вальденстрема, лимфобластный Т-клеточный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз (СМL), волосатоклеточный лейкоз, острый лимфобластный Т-клеточный лейкоз, плазмацитома, иммунобластный крупноклеточный лейкоз, мегакариобластный лейкоз, острый мегакариоцитарный лейкоз, промиелоцитарный лейкоз, эритролейкоз, опухоли мозга (глиомы), глиобластомы, рак молочной железы, колоректальный рак / рак толстой кишки, рак предстательной железы, рак легкого, включая немелкоклеточный, рак желудка, рак эндометрия, меланома, рак поджелудочной железы, рак печени, рак почек, плоскоклеточная карцинома, рак яичника, саркома, остеосаркома, рак щитовидной железы, рак мочевого пузыря, рак головы и шеи, рак яичек, саркома Юинга, рабдомиосаркома, медуллобластома, нейробластома, рак шейки матки, рак почек, рак уротелия, рак влагалища, рак пищевода, рак слюнных желез, носоглоточный рак, рак щек, рак ротовой полости, первичная и вторичная лимфома центральной нервной системы, трансформированная фолликулярная лимфома, заболевания/рак, вызванные слиянием API2-MALT1, и GIST (желудочно-кишечная стромальная опухоль). К дополнительным примерам относятся, без ограничений, аутоиммунные и воспалительные заболевания, например артрит, ревматоидный артрит (RA), псориатический артрит (PsA), воспалительное заболевание кишечника, гастрит, анкилозирующий спондилит, язвенный колит, панкреатит, болезнь Крона, целиакия, рассеянный склероз, системная красная волчанка, волчаночный нефрит, ревматический полиартрит, подагра, отторжение органа или трансплантата, хроническое отторжение аллотрансплантата, острая или хроническая реакция «трансплантат против хозяина», дерматит, включая атопический, дерматомиозит, псориаз, болезнь Бехчета, увеит, миастения гравис, болезнь Грейвса, тиреоидит Хашимото, синдром Шегрена, пузырчатка, аллергические васкулиты, иммунокомплексные васкулиты, аллергические заболевания, астма, бронхит, хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), фиброзно-кистозная дегенерация, пневмония, легочные заболевания, включающие в себя отек, эмболия, фиброз, саркоидоз, гипертензия и эмфизема, силикоз, дыхательная недостаточность, синдром острой дыхательной недостаточности, болезнь BENTA, бериллиоз и полимиозит.

[0076] В настоящем документе термин «состояние» относится к любому заболеванию, синдрому или расстройству, выявленному или диагностированному исследователем, ветеринаром, врачом или другим клиническим специалистом, причем упомянутый исследователь, ветеринар, врач или другой клинический специалист устанавливает желательность получения биологической или медицинской ответной реакции в системе тканей животного, в частности в системе тканей млекопитающего или человека.

[0077] В настоящем документе термин «расстройство» относится к любому заболеванию, синдрому или состоянию, выявленному или диагностированному исследователем, ветеринаром, врачом или другим клиническим специалистом, причем упомянутый исследователь, ветеринар, врач или другой клинический специалист устанавливает желательность получения биологической или медицинской ответной реакции в системе тканей животного, в частности в системе тканей млекопитающего или человека.

[0078] В настоящем документе термин «ингибитор MALT1» относится к агенту, который подавляет или уменьшает по меньшей мере одно состояние, симптом, расстройство и/или заболевание, связанное с MALT1.

[0079] Если не указано иное, в настоящем документе термин «влиять» или «подверженный влиянию» (когда речь идет о заболевании, синдроме, состоянии или расстройстве, зависимом от ингибирования MALT1) включает в себя снижение частоты и/или степени тяжести одного или более симптомов или проявлений упомянутого заболевания, синдрома, состояния или расстройства; и/или включает в себя предотвращение развития одного или более симптомов или проявлений упомянутого заболевания, синдрома, состояния или расстройства, или развития заболевания, состояния, синдрома или расстройства.

[0080] В настоящем документе термин «лечить», «лечение», «терапия» какого-либо заболевания, состояния, синдрома или расстройства относится в одном варианте осуществления к облегчению заболевания, состояния, синдрома или расстройства (т. е. к замедлению, прекращению или подавлению развития заболевания или по меньшей мере одного из его клинических симптомов). В другом варианте осуществления термин «лечить», «лечение» или «терапия» относится к ослаблению или облегчению по меньшей мере одного физического параметра, включая те, которые пациент может не распознавать. В дополнительном варианте осуществления термин «лечить», «лечение»

или «терапия» относится к модуляции заболевания, состояния, синдрома или расстройства либо физически (например, стабилизации распознаваемого симптома), либо физиологически (например, стабилизации физического параметра), либо к обоим видам. В другом варианте осуществления термин «лечить», «лечение» или «терапия»
5 относится к предотвращению или отсрочке начала, развития или прогрессирования заболевания, состояния, синдрома или расстройства.

[0081] Специалисту в данной области будет очевидно, что ссылки на соединение А и ингибитор ВТК (включая примеры ингибиторов ВТК, такие как, например, N-((1R,2S)-2-акриламидоциклопентил)-5-(S)-(6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-гиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид, ибрутиниб,
10 акалабрутиниб, занубрутиниб) могут также относиться к их соответствующим энантиомерам, диастереомерам или сольватам, или их фармацевтически приемлемым солевым формам, даже в отсутствие прямой ссылки на них, и что они также включены в объем настоящего изобретения.

15

ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

Композиции

[0082] Хотя соединения вариантов осуществления настоящего изобретения можно вводить отдельно, они будут по существу введены в виде смеси с
20 фармацевтически приемлемым носителем, фармацевтически приемлемым эксципиентом и/или фармацевтически приемлемым разбавителем, выбранными с учетом предполагаемого пути введения и стандартной фармацевтической или ветеринарной практики. Таким образом, варианты осуществления настоящего изобретения относятся к фармацевтическим и ветеринарным композициям,
25 содержащим соединение А, и композициям, содержащим ингибитор ВТК, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, фармацевтически приемлемый эксципиент и/или фармацевтически приемлемый разбавитель.

[0083] В качестве примера в фармацевтических композициях вариантов осуществления настоящего изобретения соединение А и/или ингибитор ВТК могут
30 быть смешаны с любым (-и) приемлемым (-и) связующим (-и) веществом (-ами), смазывающим (-и) веществом (-ами), суспендирующим (-и) агентом (-ами), покрывающим (-и) агентом (-ами), солюбилизующим (-и) агентом (-ами) и их комбинациями.

[0084] Твердые дозированные формы для перорального введения, такие как таблетки или капсулы, содержащие соединение А и/или ингибитор ВТК, можно вводить в по меньшей мере одной дозированной форме за один раз, в зависимости от ситуации. Соединение А также можно вводить в составах с замедленным высвобождением. Альтернативно соединение А и/или ингибитор ВТК могут вводиться в качестве состава в виде гранул.

[0085] Дополнительные пероральные формы, в которых можно вводить соединение А и/или ингибитор ВТК, включают в себя эликсиры, растворы, сиропы и суспензии; причем каждое из них необязательно содержит ароматизаторы и красители.

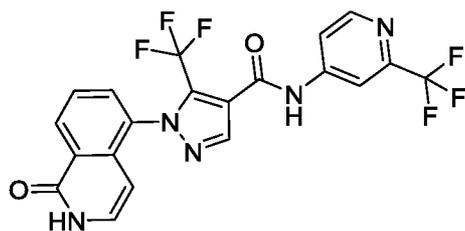
[0086] Для трансбуккального или сублингвального введения фармацевтические композиции настоящего изобретения можно вводить в форме таблеток или пастилок, которые можно получать традиционным способом.

[0087] В качестве дополнительного примера фармацевтические композиции, содержащие соединение А и/или ингибитор ВТК в качестве активного фармацевтического ингредиента, можно получать посредством смешивания соединения А и/или ингибитора ВТК с фармацевтически приемлемым носителем, фармацевтически приемлемым разбавителем и/или фармацевтически приемлемым эксципиентом в соответствии с традиционными фармацевтическими методиками смешивания. Носитель, эксципиент и разбавитель могут находиться в самых разнообразных формах в зависимости от требуемого способа введения (например, перорального, парентерального, внутримышечного, подкожного, внутривенного, кожного, интрамукозального, интраназального или внутрибрюшинного способа и т. д.). Таким образом, для жидких пероральных препаратов, таких как суспензии, сиропы, эликсиры и растворы, приемлемые носители, эксципиенты и разбавители включают в себя воду, гликоли, масла, спирты, вкусоароматические агенты, консерванты, стабилизаторы, красители и т. п.; для твердых пероральных препаратов, таких как порошки, капсулы и таблетки, приемлемые носители, эксципиенты и разбавители включают в себя крахмалы, сахара, разбавители, гранулирующие агенты, смазывающие вещества, связующие вещества, разрыхлители и т. п. Твердые пероральные препараты могут также быть необязательно покрыты веществами, такими как сахар, или энтеросолюбильным покрытием так, чтобы модулировать основной участок всасывания и распадаемости. Для парентерального введения носитель, эксципиент и разбавитель, как правило, включают в себя стерильную воду, а также для улучшения

растворимости и консервирования композиции можно добавлять другие ингредиенты. Инъекционные суспензии или растворы также могут быть получены с помощью водных носителей вместе с соответствующими добавками, такими как солюбилизаторы и консерванты.

5 Соединение А

[0088] Термин «соединение А» относится к 1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-*N*-[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]-1*H*-пиразол-4-карбоксамиду со следующей структурой:



10 [0089] В изобретении также рассматриваются соединение А или его энантиомер, диастереомер, сольват или фармацевтически приемлемая соль, и считается, что они находятся в рамках объема изобретения.

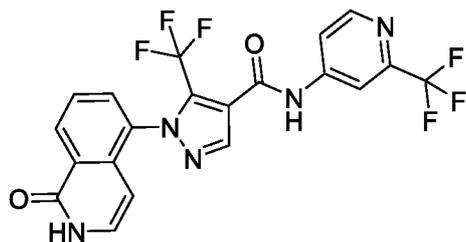
[0090] Соединение А может быть получено, например, так, как описано в примере 158 из WO 2018/119036 и WO 2020/169736, которые включены в настоящий документ путем ссылки. Процедура из примера 158 была отнесена к способу получения гидрата соединения А.

[0091] Соединение А может существовать в форме сольвата. «Сольват» может представлять собой сольват с водой (т. е. гидрат) или с распространенным органическим растворителем. Считается, что применение фармацевтически приемлемых сольватов, причем упомянутые сольваты включают в себя гидраты, а упомянутые гидраты включают в себя моногидраты, находится в рамках объема изобретения.

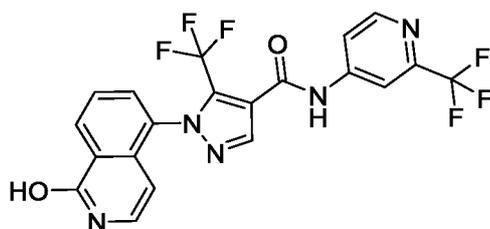
[0092] Состав соединения А может быть в аморфной форме или в растворенном состоянии; для примера и без ограничений, состав соединения А может быть в аморфной форме с полимером полиэтиленгликоля (PEG).

[0093] Рядовому специалисту в данной области будет очевидно, что соединение А может существовать в форме таутомеров. Следует понимать, что все таутомерные формы охватываются структурой, в которой описана одна возможная таутомерная конфигурация групп соединения, даже если это конкретно не указано.

30 [0094] Например, следует понимать, что



также включает в себя следующую структуру:



[0095] При описании соединений могут использоваться любые подходящие таутомерные формы.

Терапевтически эффективные дозы соединения А

[0096] В одном варианте осуществления изобретения терапевтически эффективная доза соединения А составляет от около 25 до 1000 мг. В другом варианте осуществления терапевтически эффективная доза соединения А составляет от около 25 до 200 мг. В еще одном варианте осуществления терапевтически эффективная доза соединения А составляет от около 25 до 150 мг. В альтернативном варианте осуществления терапевтически эффективная доза соединения А составляет от около 25 до 250 мг. В другом альтернативном варианте осуществления изобретения терапевтически эффективная доза соединения А составляет от около 25 до 350 мг.

[0097] В другом варианте осуществления изобретения терапевтически эффективная доза соединения А составляет от около 50 до 500 мг. В альтернативном варианте осуществления терапевтически эффективная доза соединения А составляет от около 50 до 200 мг. В еще одном варианте осуществления изобретения терапевтически эффективная доза соединения А составляет от около 50 до 150 мг.

[0098] В одном варианте осуществления изобретения терапевтически эффективная доза соединения А составляет от около 100 до 200 мг. В другом варианте осуществления изобретения терапевтически эффективная доза соединения А составляет около 110 мг. В еще одном варианте осуществления изобретения терапевтически эффективная доза соединения А составляет от около 100 до 400 мг. В еще одном варианте осуществления изобретения терапевтически эффективная доза

соединения А составляет от около 150 до 300 мг. В альтернативном варианте осуществления изобретения терапевтически эффективная доза соединения А составляет около 200 мг.

5 [0099] В другом варианте осуществления изобретения терапевтически эффективная доза соединения А составляет от около 100 до 150 мг. В дополнительном варианте осуществления изобретения терапевтически эффективная доза соединения А составляет от около 150 до 200 мг. В еще одном варианте осуществления изобретения терапевтически эффективная доза соединения А составляет от около 200 до 250 мг. В еще одном варианте осуществления изобретения терапевтически эффективная доза соединения А составляет от около 250 до 300 мг. В альтернативном варианте осуществления изобретения терапевтически эффективная доза соединения А составляет от около 300 до 350 мг. В еще одном варианте осуществления изобретения терапевтически эффективная доза соединения А составляет от около 350 до 400 мг.

10 [0100] В другом варианте осуществления изобретения терапевтически эффективная доза представляет собой количество, достаточное для поддержания уровня соединения А в плазме от около 4500 нг/мл до около 4750 нг/мл. В альтернативном варианте осуществления изобретения терапевтически эффективная доза представляет собой количество, достаточное для поддержания уровня соединения А в плазме около 4640 нг/мл. В еще одном варианте осуществления изобретения терапевтически эффективная доза представляет собой количество, достаточное для поддержания уровня соединения А в плазме от около 4550 до 4700 нг/мл. В другом варианте осуществления изобретения терапевтически эффективная доза представляет собой количество, достаточное для поддержания уровня соединения А в плазме от около 4600 до 4700 нг/мл. В альтернативном варианте осуществления изобретения терапевтически эффективная доза представляет собой количество, достаточное для поддержания уровня соединения А в плазме от около 4550 до 4680 нг/мл.

25 [0101] В другом варианте осуществления изобретения терапевтически эффективную дозу соединения А вводят дважды (два раза) в день. В альтернативном варианте осуществления изобретения терапевтически эффективную дозу соединения А вводят один раз в день. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективную дозу соединения А вводят два раза в день в течение 7 дней (нагрузочная доза) с последующим введением один раз в день.

[00102] В другом варианте осуществления изобретения терапевтически эффективную дозу соединения А вводят в непрерывном 28-дневном цикле. В альтернативном варианте осуществления изобретения терапевтически эффективную дозу соединения А вводят в непрерывном 21-дневном цикле.

5

Ингибиторы ВТК

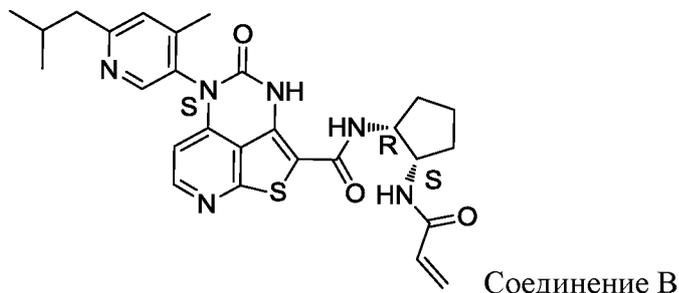
[00103] В комбинации с соединением А могут применяться различные ингибиторы ВТК. Ингибитор ВТК может применяться в комбинации с соединением А в любой терапевтически эффективной дозе, с интервалом между введениями и циклом дозирования для соединения А. Ингибитор ВТК может применяться в комбинации с соединением А для лечения любого заболевания или состояний, описанных в настоящем документе.

[00104] В определенных вариантах осуществления ингибитор ВТК и соединение А могут применяться для лечения рака. В частности, ингибитор ВТК и соединение А могут применяться для лечения диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL) подтипа, характеризующегося клетками, подобными активированным В-клеткам (ABC).

[00105] В одном варианте осуществления ингибитор ВТК представляет собой ибрутиниб (1-[(3*R*)-3-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-ил]проп-2-ен-1-он). В другом варианте осуществления ингибитор ВТК представляет собой Roche ВТКi RN486. В еще одном варианте осуществления ингибитор ВТК представляет собой акалабрутиниб (4-[8-амино-3-[(2*S*)-1-бут-2-иноилпирролидин-2-ил]имидазо[1,5-*a*]пиразин-1-ил]-*N*-пиридин-2-илбензамид). В еще одном варианте осуществления ингибитор ВТК представляет собой занубрутиниб (S)-7-(1-акрилоилпиперидин-4-ил)-2-(4- феноксифенил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-карбоксамид. К другим ингибиторам ВТК, которые могут применяться в комбинации с соединением А, относятся СТ-1530, DTRMWXHS-12, спебрутиниба безилат, векабрутиниб, эвобрутиниб, тирабрутиниб, фенебрутиниб, позелтиниб, BMS-986142, ARQ- 531, LOU-064, PRN-1008, ABBV-599, AC-058, ВІІВ-068, BMS-986195, HWH-486, PRN-2246, ТАК-020, GDC-0834, BMX-IN-1, RN486, SNS-062, LFM-A13 и PCI-32765.

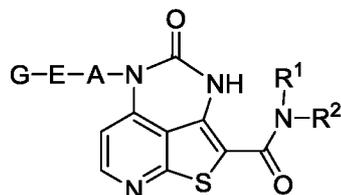
30

[00106] В другом варианте осуществления ингибитор ВТК представляет собой *N*-((1*R*,2*S*)-2-акриламидоциклопентил)-5-(*S*)-(6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3*H*-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (соединение В).



5 *N*-((1*R*,2*S*)-2-акриламидоциклопентил)-5-(*S*)-(6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3*H*-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид может быть получен, например, так, как описано в примере 298 в WO 2018/103060, WO 2017/100662, US 2017/0283430 и US 2019/0276471, которые включены в настоящий документ путем ссылки.

10 [00107] В альтернативных вариантах осуществления комбинированной терапии ингибитор ВТК представляет собой соединение формулы (I):



(I),

где

15 R^1 представляет собой H или C_{1-6} алкил;

R^2 выбран из группы, состоящей из: C_{0-6} алк-циклоалкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из: $NR^8-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5)$; NR^6R^7 ; OH; CN; оксо; $O-C_{1-6}$ алкила; галогена; C_{1-6} алкила; C_{1-6} галогеналкила; C_{1-6} алк-OH; C_{3-6} циклоалкила; C_{1-6} алкарила; SO_2C_{1-6} алкила; SO_2C_{2-6} алкенила; $NR^8-C(O)-C_{1-6}$ алк- NR^6R^7 ; $NR^8-C(O)-C_{1-6}$ алкила; $NR^8-C(O)-O-C_{1-6}$ алкила; $NR^8-C(O)-C_{3-6}$ циклоалкила; $NR^8-C(O)H$; $NR^8-C(O)-C_{3-6}$ циклоалкила; $NR^8-C(O)-C_{1-6}$ галогеналкила; $NR^8-C(O)$ -алкинила; $NR^8-C(O)-C_{6-10}$ арила; $NR^8-C(O)$ -гетероарила; $NR^8-C(O)-C_{1-6}$ алк-CN; $NR^8-C(O)-C_{1-6}$ алк-OH; $NR^8-C(O)-C_{1-6}$ алк- SO_2-C_{1-6} алкила; $NR^8-C(O)-C_{1-6}$ алк- NR^6R^7 ; $NR^8-C(O)-C_{1-6}$ алк- $O-C_{1-6}$ алкила, причем C_{1-6} алк необязательно замещен OH, OC_{1-6} алкилом или NR^6R^7 ; и NR^8-

25

$C(O)-C_{0-6}$ алк-гетероциклоалкила, при этом C_{0-6} алк необязательно замещен оксо, а гетероциклоалкил необязательно замещен C_{1-6} алкилом;

причем каждый из R^6 и R^7 независимо выбран из группы, состоящей из: H; C_{1-6} алкила; C_{3-6} циклоалкила; $C(O)H$; и CN;

5 R^3 выбран из группы, состоящей из: H, CN, галогена, C_{1-6} галогеналкила и C_{1-6} алкила;

каждый из R^4 и R^5 независимо выбран из группы, состоящей из: H; C_{0-6} алк- NR^6R^7 ; C_{1-6} алк-OH; C_{0-6} алк- C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного C_{1-6} алкилом; галогена; C_{1-6} алкила; OC_{1-6} алкила; C_{1-6} алк-O- C_{1-6} алкила; C_{1-6} алк-NH- C_{0-6} алк-O- C_{1-6} алкила; C_{0-6} алк-гетероциклоалкила, необязательно замещенного $C(O)C_{1-6}$ алкилом или C_{1-6} алкилом; C_{1-6} алк-NHSO₂- C_{1-6} алкила;

C_{1-6} алк-SO₂- C_{1-6} алкила; -NHC(O)- C_{1-6} алкила; и -линкер-PEG-биотина;

R^8 представляет собой H или C_{1-6} алкил;

15 или R^1 и R^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пирролидинильное кольцо, необязательно замещенное NR^6R^7 , в котором каждый из R^6 и R^7 независимо выбран из группы, состоящей из H; C_{1-6} алкила; $NR^8-C(O)-C_{1-6}$ алкила; и $NR^8-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5)$, где R^8 представляет собой H; R^3 представляет собой H или CN; R^4 представляет собой H; а R^5 представляет собой H или циклопропил;

20 А выбран из группы, состоящей из: связи; пиридила; фенила; нафталинила; пиримидинила; пиазинила; пиридазинила; бензо[d][1,3]диоксилила, необязательно замещенного галогеном; бензотиофенила; и пиазолила; причем А необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из: C_{1-6} алкила; галогена; SF₅; OC_{1-6} алкила; $C(O)-C_{1-6}$ алкила; и C_{1-6} галогеналкила;

25 Е выбран из группы, состоящей из: O, связи, $C(O)-NH$, CH_2 и CH_2-O ;

30 G выбран из группы, состоящей из: H; C_{3-6} циклоалкила; фенила; тиофенила; C_{1-6} алкила; пиримидинила; пиридила; пиридазинила; бензофуранила; C_{1-6} галогеналкила; гетероциклоалкила, который содержит гетероатом, представляющий собой атом кислорода; фенил- CH_2-O -фенила; C_{1-6} алк-O- C_{1-6} алкила; NR^6R^7 ; SO₂ C_{1-6} алкила; и OH; причем фенил; пиридил; пиридазинил; бензофуранил; или тиофенил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из: галогена; C_{1-6} алкила; C_{1-6} галогеналкила; OC_{1-6} галогеналкила; C_{3-6}

циклоалкила; OC_{1-6} алкила; CN; OH; C_{1-6} алк-O- C_{1-6} алкила; $C(O)-NR^6R^7$; и $C(O)-C_{1-6}$ алкила; и

их стереоизомеров, сольватов и изотопных вариантов; и его фармацевтически приемлемые соли.

5 **[00108]** Такие ингибиторы ВТК описаны в WO 2018/103060, WO 2017/100662, US 2017/0283430 и US 2019/0276471, описания каждого из которых, приведенные в той части, в которой они имеют отношение к ингибиторам ВТК и их синтезу, включены в текст настоящего документа.

10 *Терапевтически эффективные дозы ингибитора ВТК*

[00109] Эффективные количества или дозы ингибиторов ВТК настоящего описания могут быть подтверждены обычными способами, такими как моделирование, исследования с повышением дозы или клинические испытания, и с учетом обычных факторов, например, таких как режим или способ введения или доставки

15 лекарственного средства, фармакокинетика соединения, степень тяжести и течение заболевания, расстройства или состояния, предшествующее или текущее лечение субъекта, состояние здоровья и ответная реакция организма субъекта на лекарственное средство и оценка лечащего врача. Примером дозы является доза в диапазоне от около 0,001 до около 200 мг ингибитора ВТК на кг массы тела субъекта в день, альтернативно

20 от около 0,005 до 150 мг ингибитора ВТК на кг массы тела субъекта в день, альтернативно от около 0,05 до 150 мг/кг/день, альтернативно от около 0,05 до около 125 мг/кг/день, альтернативно от около 1 до около 50 мг/кг/день, альтернативно от около 0,05 до 100 мг/кг/день или от около 1 до 35 мг/кг/день в разовой или разделенных единицах дозирования (например, 2 р/день, 3 р/день, 1 р/день). Для человека с массой

25 тела 70 кг иллюстративный диапазон приемлемой дозировки составляет от около 0,05 до около 7 г/день или от около 0,2 до около 2,5 г/день.

[00110] В одном варианте осуществления изобретения терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет от около 25 до 1000 мг. В другом варианте осуществления терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет

30 от около 25 до 200 мг. В еще одном варианте осуществления терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет от около 25 до 150 мг. В альтернативном варианте осуществления терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет

от около 25 до 250 мг. В другом альтернативном варианте осуществления изобретения терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет от около 25 до 350 мг.

[00111] В другом варианте осуществления изобретения терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет от около 50 до 500 мг. В альтернативном варианте осуществления терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет от около 50 до 200 мг. В еще одном варианте осуществления изобретения терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет от около 50 до 150 мг.

[00112] В одном варианте осуществления изобретения терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет от около 100 до 200 мг. В другом варианте осуществления изобретения терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет около 110 мг. В еще одном варианте осуществления изобретения терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет от около 100 до 400 мг. В еще одном варианте осуществления изобретения терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет от около 150 до 300 мг. В альтернативном варианте осуществления изобретения терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет около 200 мг.

[00113] В другом варианте осуществления изобретения терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет от около 100 до 150 мг. В дополнительном варианте осуществления изобретения терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет от около 150 до 200 мг. В еще одном варианте осуществления изобретения терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет от около 200 до 250 мг. В еще одном варианте осуществления изобретения терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет от около 250 до 300 мг. В альтернативном варианте осуществления изобретения терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет от около 300 до 350 мг. В еще одном варианте осуществления изобретения терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет от около 350 до 400 мг.

Расстройство или состояние

[00114] Расстройство или состояние может представлять собой рак и/или иммунологические заболевания.

[00115] В одном варианте осуществления расстройство или состояние выбрано из типов рака гематопоэтического происхождения или солидных опухолей, таких как

хронический миелогенный лейкоз, миелоидный лейкоз, неходжкинская лимфома и другие В-клеточные лимфомы.

[00116] В другом варианте осуществления расстройство или состояние включает в себя, без ограничений, такие типы рака, как лимфомы, лейкозы, карциномы и саркомы, например неходжкинская лимфома (NHL), В-клеточная NHL, диффузная В-крупноклеточная лимфома (DLBCL), мантийноклеточная лимфома (MCL), фолликулярная лимфома (FL), лимфома ассоциированной со слизистой оболочкой лимфоидной ткани (MALT), лимфома маргинальной зоны, Т-клеточная лимфома, ходжкинская лимфома, лимфома Беркитта, множественная миелома, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома (SLL), макроглобулинемия Вальденстрема, лимфобластный Т-клеточный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз (СМЛ), волосатоклеточный лейкоз, острый лимфобластный Т-клеточный лейкоз, плазмацитома, иммунобластный крупноклеточный лейкоз, мегакариобластный лейкоз, острый мегакариоцитарный лейкоз, промиелоцитарный лейкоз, эритролейкоз, опухоли мозга (глиомы), глиобластомы, рак молочной железы, колоректальный рак / рак толстой кишки, рак предстательной железы, рак легкого, включая немелкоклеточный, рак желудка, рак эндометрия, меланома, рак поджелудочной железы, рак печени, рак почек, плоскоклеточная карцинома, рак яичника, саркома, остеосаркома, рак щитовидной железы, рак мочевого пузыря, рак головы и шеи, рак яичек, саркома Юинга, рабдомиосаркома, медуллобластома, нейробластома, рак шейки матки, рак почек, рак уротелия, рак влагалища, рак пищевода, рак слюнных желез, носоглоточный рак, рак щек, рак ротовой полости, первичная и вторичная лимфома центральной нервной системы, трансформированная фолликулярная лимфома, заболевания/рак, вызванные слиянием API2-MALT1, и GIST (желудочно-кишечная стромальная опухоль).

[00117] В другом варианте осуществления расстройство или состояние выбрано из диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), мантийноклеточной лимфомы (MCL), фолликулярной лимфомы (FL) и лимфомы ассоциированной со слизистой оболочкой лимфоидной ткани (MALT).

[00118] В другом варианте осуществления изобретения расстройство или состояние представляет собой лимфому.

[00119] В другом варианте осуществления изобретения расстройство или состояние представляет собой подтип диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL) из активированных В-клеток (ABC).

5 [00120] В другом варианте осуществления изобретения расстройство или состояние представляет собой хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL).

[00121] В другом варианте осуществления изобретения расстройство или состояние мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (SLL).

[00122] В другом варианте осуществления изобретения субъекты получали предшествующее лечение ингибитором тирозинкиназы Брутона (BTKi).

10 [00123] В другом варианте осуществления изобретения лимфома представляет собой MALT-лимфому.

[00124] В другом варианте осуществления изобретения расстройство или состояние представляет собой макроглобулинемию Вальденстрема (WM).

15 [00125] В другом варианте осуществления изобретения расстройство или состояние является рецидивирующим или рефрактерным к предшествующему лечению.

[00126] В другом варианте осуществления изобретения у субъекта имеется рецидивирующее или рефрактерное заболевание к предшествующему лечению ингибитором тирозинкиназы Брутона (BTKi).

20 [00127] В определенных вариантах осуществления расстройство или состояние, зависимое от ингибирования MALT1, также зависит от ингибирования BTK.

[00128] В другом варианте осуществления расстройство или состояние представляет собой иммунологическое заболевание, синдром, расстройство или состояние, которые выбраны из группы, состоящей из ревматоидного артрита (RA), псориатического артрита (PsA), аутоиммунных или воспалительных расстройств, таких как артрит, ревматоидный артрит (РА), псориатический артрит (PsA), воспалительного заболевания кишечника, гастрита, анкилозирующего спондилита, язвенного колита, панкреатита, болезни Крона, целиакии, рассеянного склероза, системной красной волчанки, волчаночного нефрита, ревматического полиартрита, подагры, отторжения органа или трансплантата, хронического отторжения аллотрансплантата, острой или хронической реакции «трансплантат против хозяина», дерматита, включая атопический, дерматомиозита, псориаза, болезни Бехчета, увеита, миастении гравис, болезни Грейвса, тиреоидита Хашимото, синдрома Шегрена, пузырчатки, аллергических

25
30

васкулитов, иммунокомплексных васкулитов, аллергических заболеваний, астмы, бронхита, хронического обструктивного заболевания легких (COPD), фиброзно-кистозной дегенерации, пневмонии, легочных заболеваний, включающих в себя отек, эмболию, фиброз, саркоидоз, гипертензию и эмфизему, силикоз, дыхательную
5 недостаточность, синдром острой дыхательной недостаточности, болезни BENTA, бериллиоза и полимиозита.

[00129] В другом варианте осуществления расстройство или состояние выбрано из группы, состоящей из диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), мантийноклеточной лимфомы (MCL), фолликулярной лимфомы (FL) и лимфомы
10 ассоциированной со слизистой оболочкой лимфоидной ткани (MALT), ревматоидного артрита (RA), псориатического артрита (PsA), псориаза (Pso), язвенного колита (ЯК), болезни Крона, системной красной волчанки (СКВ), астмы и хронического обструктивного заболевания легких (COPD).

[00130] В другом варианте осуществления расстройство или состояние выбрано из группы, состоящей из диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), мантийноклеточной лимфомы (MCL), фолликулярной лимфомы (FL), лимфомы
15 ассоциированной со слизистой оболочкой лимфоидной ткани (MALT), лимфомы маргинальной зоны, хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL) и макроглобулинемии Вальденстрема.

[00131] В другом варианте осуществления расстройство или состояние представляет собой неходжкинскую лимфому (NHL). В другом варианте осуществления неходжкинская лимфома (NHL) представляет собой В-клеточную NHL.
20

Способы лечения

[00132] Один аспект изобретения относится к способам лечения расстройства или состояния, зависящего от ингибирования MALT1, у нуждающегося в лечении субъекта, включающим введение терапевтически эффективной дозы ингибитора ВТК и терапевтически эффективной дозы соединения А. В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способам лечения рака или
25 иммунологического заболевания, описанного в настоящем документе, у нуждающегося в лечении субъекта, включающим введение терапевтически эффективной дозы ингибитора ВТК и терапевтически эффективной дозы соединения А. В некоторых вариантах осуществления комбинация соединения А и ингибитора ВТК обладает
30

синергетическим эффектом при лечении рака или иммунологического заболевания у субъекта.

5 [00133] Специалисту в данной области будет очевидно, что ссылки на соединение А и ингибитор ВТК в разделе «Способы лечения» могут также относиться к соответствующим энантиомерам, диастереомерам, сольватам или их фармацевтически приемлемым солевым формам, даже в отсутствие прямой ссылки на них, и что они также включены в объем настоящего изобретения.

10 [00134] Терапевтически эффективное количество соединения А или ингибитора ВТК включает в себя дозу в диапазоне от около 100 мг до около 1000 мг или любое конкретное количество или диапазон в этих пределах, в частности от около 100 мг до около 400 мг, или любое конкретное количество или диапазон в этих пределах, активного фармацевтического ингредиента в схеме от около 1 до около (4x) раз в день для среднего (70 кг) человека.

15 [00135] В альтернативном варианте осуществления терапевтически эффективное количество соединения А или ингибитора ВТК включает в себя дозу в диапазоне от около 25 мг до около 1000 мг или любое конкретное количество или диапазон в этих пределах, в частности от около 25 мг до около 400 мг, или любое конкретное количество или диапазон в этих пределах, активного фармацевтического ингредиента в схеме от около 1 до около (4x) раз в день для среднего (70 кг) человека.

20 [00136] Соединение А или ингибитор ВТК могут вводиться в разовой ежедневной дозе или же общая суточная доза может вводиться в разделенными дозами два, три или 4x в день.

25 [00137] В одном варианте осуществления изобретение включает в себя способ лечения расстройства или состояния, зависящего от ингибирования MALT1, у нуждающегося в лечении субъекта, включающий введение упомянутому субъекту терапевтически эффективной дозы в диапазоне от около 25 до 1000 мг, альтернативно от около 25 до 750 мг, альтернативно от около 25 до 500 мг, альтернативно от около 50 до 1000 мг, альтернативно от около 100 до 1000 мг ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемой солевой формы и терапевтически эффективной дозы в 30 диапазоне от около 25 до 1000 мг, альтернативно от около 25 до 750 мг, альтернативно от около 25 до 500 мг, альтернативно от около 50 до 1000 мг, альтернативно от около 100 до 1000 мг соединения А или его фармацевтически приемлемой солевой формы. В определенных вариантах осуществления способ включает получение композиции,

содержащей соединение А и ингибитор ВТК. В некоторых вариантах осуществления способ включает получение соединения А и ингибитора ВТК в разных композициях.

5 [00138] В одном варианте осуществления изобретение включает в себя соединение А или его фармацевтически приемлемую солевую форму и ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую солевую форму для применения при лечении расстройства или состояния, зависящего от ингибирования MALT1, у субъекта посредством введения упомянутому субъекту соединения А и ингибитора ВТК, каждого в количестве от около 25 до 1000 мг, альтернативно от около 50 до 1000 мг, альтернативно от около 100 до 1000 мг.

10 [00139] В одном варианте осуществления изобретение включает в себя соединение А или его фармацевтически приемлемую солевую форму и ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую солевую форму для применения при лечении расстройства или состояния, зависящего от ингибирования MALT1, у субъекта посредством введения упомянутому субъекту терапевтически эффективной дозы в
15 диапазоне от около 25 до 1000 мг, альтернативно от около 25 до 750 мг, альтернативно от около 25 до 500 мг, альтернативно от около 50 до 1000 мг, альтернативно от около 100 до 1000 мг ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемой солевой формы и терапевтически эффективной дозы в диапазоне от около 25 до 1000 мг, альтернативно от около 25 до 750 мг, альтернативно от около 25 до 500 мг, альтернативно от около 50
20 до 1000 мг, альтернативно от около 100 до 1000 мг соединения А или его фармацевтически приемлемой солевой формы упомянутому субъекту. В определенных вариантах осуществления изобретение включает в себя получение композиции, содержащей соединение А и ингибитор ВТК. В некоторых вариантах осуществления изобретение включает в себя приготовление соединения А и ингибитора ВТК в разных
25 композициях.

[00140] В одном варианте осуществления изобретение включает в себя терапевтически эффективную дозу в диапазоне от около 25 до 1000 мг, альтернативно от около 25 до 750 мг, альтернативно от около 25 до 500 мг, альтернативно от около 50 до 1000 мг, альтернативно от около 100 до 1000 мг ингибитора ВТК или его
30 фармацевтически приемлемой солевой формы и терапевтически эффективную дозу в диапазоне от около 25 до 1000 мг, альтернативно от около 25 до 750 мг, альтернативно от около 25 до 500 мг, альтернативно от около 50 до 1000 мг, альтернативно от около 100 до 1000 мг соединения А или его фармацевтически приемлемой солевой формы для

применения при лечении расстройства или состояния, зависящего от ингибирования MALT1. В определенных вариантах осуществления изобретение включает в себя получение композиции, содержащей соединение А и ингибитор ВТК. В некоторых вариантах осуществления изобретение включает в себя приготовление соединения А и ингибитора ВТК в разных композициях.

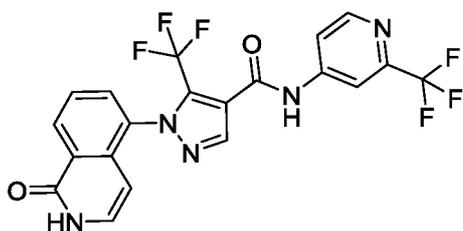
[00141] В одном варианте осуществления изобретение включает в себя ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую солевую форму и соединение А или его фармацевтически приемлемую солевую форму для применения при лечении расстройства или состояния, зависящего от ингибирования MALT1, причем ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую солевую форму вводят в терапевтически эффективной дозе в диапазоне от около 25 до 1000 мг, альтернативно от около 25 до 750 мг, альтернативно от около 25 до 500 мг, альтернативно от около 50 до 1000 мг, альтернативно от около 100 до 1000 мг, и при этом соединение А или его фармацевтически приемлемую солевую форму вводят в терапевтически эффективной дозе в диапазоне от около 25 до 1000 мг, альтернативно от около 25 до 750 мг, альтернативно от около 25 до 500 мг, альтернативно от около 50 до 1000 мг, альтернативно от около 100 до 1000 мг. В определенных вариантах осуществления изобретение включает в себя получение композиции, содержащей соединение А и ингибитор ВТК. В некоторых вариантах осуществления изобретение включает в себя приготовление соединения А и ингибитора ВТК в разных композициях.

[00142] В одном варианте осуществления изобретение включает в себя соединение А или его фармацевтически приемлемую солевую форму и ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую солевую форму для применения в способе лечения расстройства или состояния, зависящего от ингибирования MALT1, у субъекта, причем способ включает введение упомянутому субъекту соединения А и ингибитора ВТК, каждого в количестве от около 25 до 1000 мг, альтернативно от около 50 до 1000 мг, альтернативно от около 100 до 1000 мг.

[00143] В одном варианте осуществления изобретение включает в себя соединение А или его фармацевтически приемлемую солевую форму и ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую солевую форму для применения в способе лечения расстройства или состояния, зависящего от ингибирования MALT1, у субъекта посредством введения упомянутому субъекту терапевтически эффективной дозы в диапазоне от около 25 до 1000 мг, альтернативно от около 25 до 750 мг, альтернативно

от около 25 до 500 мг, альтернативно от около 50 до 1000 мг, альтернативно от около 100 до 1000 мг ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемой солевой формы и терапевтически эффективной дозы в диапазоне от около 25 до 1000 мг, альтернативно от около 25 до 750 мг, альтернативно от около 25 до 500 мг, альтернативно от около 50 до 1000 мг, альтернативно от около 100 до 1000 мг соединения А или его фармацевтически приемлемой солевой формы упомянутому субъекту. В определенных вариантах осуществления изобретение включает в себя получение композиции, содержащей соединение А и ингибитор ВТК. В некоторых вариантах осуществления изобретение включает в себя приготовление соединения А и ингибитора ВТК в разных композициях.

[00144] В одном варианте осуществления изобретение включает в себя соединение А или его фармацевтически приемлемую солевую форму и ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую солевую форму для применения при лечении расстройства или состояния, зависящего от ингибирования MALT1, у субъекта, причем соединение А представляет собой 1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-N-[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]-1*H*-пиразол-4-карбоксамид:



Соединение А

или его фармацевтически приемлемую солевую форму, и его вводят упомянутому субъекту в количестве от около 25 до 1000 мг, альтернативно от около 50 до 1000 мг, альтернативно от около 100 до 1000 мг, и ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую солевую форму вводят упомянутому субъекту в количестве от около 25 до 1000 мг, альтернативно от около 50 до 1000 мг, альтернативно от около 100 до 1000 мг.

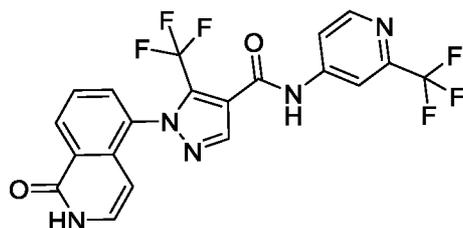
[00145] В одном варианте осуществления изобретение включает в себя способ лечения рака или иммунологического заболевания у нуждающегося в лечении субъекта, включающий введение упомянутому субъекту терапевтически эффективной дозы в диапазоне от около 25 до 1000 мг, альтернативно от около 50 до 1000 мг, альтернативно от около 100 до 1000 мг ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемой солевой формы и терапевтически эффективной дозы в диапазоне от около 25 до 1000 мг, альтернативно от около 50 до 1000 мг, альтернативно от около 100 до

1000 мг соединения А или его гидрата, или его фармацевтически приемлемой солевой формы.

[00146] В одном варианте осуществления изобретение включает в себя соединение А, или его гидрат, или его фармацевтически приемлемую солевую форму и ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую солевую форму для применения при лечении рака или иммунологического заболевания у субъекта посредством введения упомянутому субъекту соединения А и ингибитора ВТК, каждого в количестве от около 25 до 1000 мг, альтернативно от около 50 до 1000 мг, альтернативно от около 100 до 1000 мг.

[00147] В одном варианте осуществления изобретение включает в себя соединение А, или его гидрат, или его фармацевтически приемлемую солевую форму и ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую солевую форму для применения в способе лечения рака или иммунологического заболевания у субъекта, причем способ включает введение упомянутому субъекту соединения А и ингибитора ВТК, каждого в количестве от около 25 до 1000 мг, альтернативно от около 50 до 1000 мг, альтернативно от около 100 до 1000 мг.

[00148] В одном варианте осуществления изобретение включает в себя соединение А, или его гидрат, или его фармацевтически приемлемую солевую форму и ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую солевую форму для применения при лечении рака или иммунологического заболевания у субъекта, причем соединение А представляет собой 1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-*N*-[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]-1*H*-пирозол-4-карбоксамид:



Соединение А

или его гидрат, или его фармацевтически приемлемую солевую форму, и его вводят упомянутому субъекту в количестве от около 25 до 1000 мг, альтернативно от около 50 до 1000 мг, альтернативно от около 100 до 1000 мг, и ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую солевую форму вводят упомянутому субъекту в количестве от около 25 до 1000 мг, альтернативно от около 50 до 1000 мг, альтернативно от около 100 до 1000 мг.

[00149] В другом варианте осуществления изобретения субъект представляет собой человека.

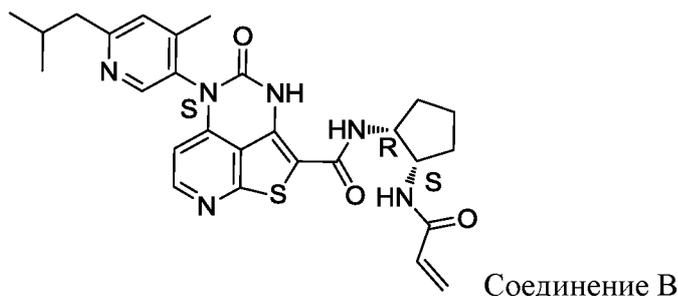
[00150] В другом варианте осуществления изобретения соединение А применяется в форме его гидрата. В другом варианте осуществления изобретения соединение А применяется в форме его моногидрата. В еще одном альтернативном варианте осуществления изобретения субъекту вводят фармацевтическую композицию соединения А, или его сольвата, или его фармацевтически приемлемой солевой формы, содержащей фармацевтически приемлемый носитель, фармацевтически приемлемый эксципиент и/или фармацевтически приемлемый разбавитель.

Конкретные варианты осуществления комбинации соединения А и ингибиторов ВТК

[00151] В определенных вариантах осуществления в настоящем документе приведены фармацевтические композиции, содержащие соединение А или его фармацевтически приемлемую форму, в комбинации с ингибитором ВТК или его фармацевтически приемлемой формой. В определенных вариантах осуществления комбинация представляет собой терапевтически эффективное количество. В определенных вариантах осуществления комбинация представляет собой синергетическое терапевтически эффективное количество. В определенных вариантах осуществления комбинация является синергетической. В определенных вариантах осуществления комбинация обладает синергетическим эффектом. В определенных вариантах осуществления комбинация обладает синергетическим противораковым эффектом. В определенных вариантах осуществления комбинация обладает синергетическим терапевтическим эффектом.

[00152] В определенных вариантах осуществления соединение А может быть включено в состав композиции, содержащей соединение А и ингибитор ВТК. В некоторых вариантах осуществления соединение А и ингибитор ВТК представлены в разных композициях. В одном варианте осуществления композиции ингибитор ВТК представляет собой ибрутиниб (1-[(3*R*)-3-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-ил]проп-2-ен-1-он). В другом варианте осуществления композиции ингибитор ВТК представляет собой Roche ВТКi RN486. В еще одном варианте осуществления ингибитор ВТК представляет собой акалабрутиниб (4-[8-амино-3-[(2*S*)-1-(1-оксо-2-бутин-1-ил)-2-пирролидинил]имидазо[1,5-*a*]пиразин-1-ил]-N-

2-пиридирил-бензамид). В еще одном варианте осуществления ингибитор ВТК представляет собой занубрутиниб (S)-7-(1-акрилоилпиперидин-4-ил)-2-(4-феноксифенил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамид. В другом варианте осуществления ингибитор ВТК представляет собой *N*-((1*R*,2*S*)-2-акриламидоциклопентил)-5-(*S*)-(6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3*H*-1-тия-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (соединение В).



10 [00153] В других вариантах осуществления могут применяться любые из комбинаций терапевтически эффективной дозы, интервала между введениями и цикла дозирования, приведенные ниже в таблице 1:

Таблица 1

| Терапевтически эффективная доза соединения А | Терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК | Интервал между введениями | Цикл дозирования |
|--|--|---------------------------|-----------------------------|
| от около 25 до около 500 мг, альтернативно от около 50 до около 500 мг; альтернативно от около 100 до 400 мг; альтернативно от около 150 до 300 мг; альтернативно около 200 мг; альтернативно от около 100 до 150 мг; альтернативно от около 150 до 200 мг; альтернативно от около 200 до 250 мг; альтернативно от около 250 до 300 мг; альтернативно от около 300 до 350 мг; альтернативно от около 350 до 400 мг | от около 25 до около 500 мг, альтернативно от около 50 до около 500 мг; альтернативно от около 100 до 400 мг; альтернативно от около 150 до 300 мг; альтернативно около 200 мг; альтернативно от около 100 до 150 мг; альтернативно от около 150 до 200 мг; альтернативно от около 200 до 250 мг; альтернативно от около 250 до 300 мг; альтернативно от около 300 до 350 мг; альтернативно от около 350 до 400 мг | один раз в день | непрерывный 7-дневный цикл |
| от около 25 до около 500 мг, альтернативно от около 50 до около 500 мг; альтернативно от около 100 до 400 мг; альтернативно от около 150 до 300 мг; альтернативно около 200 мг; альтернативно от около 100 до 150 мг; альтернативно от около 150 до 200 мг; альтернативно от около 200 до 250 мг; альтернативно от около 250 до 300 мг; альтернативно от около 300 до 350 мг; альтернативно от около 350 до 400 мг | от около 25 до около 500 мг, альтернативно от около 50 до около 500 мг; альтернативно от около 100 до 400 мг; альтернативно от около 150 до 300 мг; альтернативно около 200 мг; альтернативно от около 100 до 150 мг; альтернативно от около 150 до 200 мг; альтернативно от около 200 до 250 мг; альтернативно от около 250 до 300 мг; альтернативно от около 300 до 350 мг; альтернативно от около 350 до 400 мг | один раз в день | непрерывный 21-дневный цикл |

| Терапевтически эффективная доза соединения А | Терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК | Интервал между введениями | Цикл дозирования |
|--|--|--|------------------|
| альтернативно около 200 мг; альтернативно от около 100 до 150 мг; альтернативно от около 150 до 200 мг; альтернативно от около 200 до 250 мг; альтернативно от около 250 до 300 мг; альтернативно от около 300 до 350 мг; альтернативно от около 350 до 400 мг | альтернативно около 200 мг; альтернативно от около 100 до 150 мг; альтернативно от около 150 до 200 мг; альтернативно от около 200 до 250 мг; альтернативно от около 250 до 300 мг; альтернативно от около 300 до 350 мг; альтернативно от около 350 до 400 мг | | |
| около 100 мг, около 200 мг или около 300 мг | около 140 мг, около 210 мг, около 280 мг, около 420 мг или около 560 мг | соединение А два раза в день в течение 7 дней, после чего один раз в день; и ингибитор ВТК два раза в день | |
| около 100 мг, около 200 мг или около 300 мг | около 140 мг, около 210 мг, около 280 мг, около 420 мг или около 560 мг | соединение А два раза в день в течение 7 дней, после чего один раз в день; и ингибитор ВТК один раз в день | |
| около 100 мг, около 200 мг или около 300 мг | около 140 мг, около 210 мг, около 280 мг, около 420 мг или около 560 мг | соединение А один раз в день; и ингибитор ВТК два раза в день | |
| около 100 мг, около 200 мг или около 300 мг | около 140 мг, около 210 мг, около 280 мг, около 420 мг или около 560 мг | соединение А один раз в день; и ингибитор ВТК один раз в день | |

5 [00154] Другим вариантом осуществления изобретения является терапевтически эффективная доза соединения А и ингибитора ВТК, в каждом случае в диапазоне от около 25 до около 1000 мг, альтернативно от около 100 до 1000 мг, альтернативно от около 100 до 400 мг, альтернативно от около 150 до 300 мг, альтернативно около 200 мг, альтернативно от около 100 до 150 мг, альтернативно от около 150 до 200 мг, альтернативно от около 200 до 250 мг, альтернативно от около 250 до 300 мг, альтернативно от около 300 до 350 мг, альтернативно от около 350 до 400 мг для применения при лечении расстройства или состояния, зависящего от ингибирования

10 MALT1.

[00155] Еще одним вариантом осуществления изобретения является применение терапевтически эффективной дозы соединения А и ингибитора ВТК, в каждом случае в диапазоне от около 25 до около 1000 мг, альтернативно от около 100 до 1000 мг, альтернативно от около 100 до 400 мг, альтернативно от около 150 до 300 мг,

альтернативно около 200 мг, альтернативно от около 100 до 150 мг, альтернативно от около 150 до 200 мг, альтернативно от около 200 до 250 мг, альтернативно от около 250 до 300 мг, альтернативно от около 300 до 350 мг, альтернативно от около 350 до 400 мг при лечении расстройства или состояния, зависящего от ингибирования MALT1.

5 **[00156]** Альтернативным вариантом осуществления изобретения является применение терапевтически эффективной дозы соединения А и ингибитора ВТК, в каждом случае в диапазоне от около 25 до около 1000 мг, альтернативно от около 100 до 1000 мг, альтернативно от около 100 до 400 мг, альтернативно от около 150 до 300 мг, альтернативно около 200 мг, альтернативно от около 100 до 150 мг,
10 альтернативно от около 150 до 200 мг, альтернативно от около 200 до 250 мг, альтернативно от около 250 до 300 мг, альтернативно от около 300 до 350 мг, альтернативно от около 350 до 400 мг при изготовлении лекарственного средства для лечения расстройства или состояния, зависящего от ингибирования MALT1.

[00157] Альтернативным вариантом осуществления изобретения является применение терапевтически эффективной дозы соединения А и ибрутиниба, в каждом случае в диапазоне от около 25 до около 1000 мг, альтернативно от около 25 до 500 мг, альтернативно от около 25 до 250 мг, альтернативно от около 25 до 400 мг, альтернативно от около 25 до 300 мг, альтернативно от около 25 до 150 мг, альтернативно от около 25 до 200 мг, альтернативно от около 25 до 300 мг,
20 альтернативно от около 25 до 350 мг, альтернативно от около 35 до 400 мг, альтернативно от около 35 до около 500 мг при изготовлении лекарственного средства для лечения расстройства или состояния, зависящего от ингибирования MALT1.

[00158] Соответственно, один вариант осуществления изобретения представляет собой способ лечения расстройства или состояния, зависящего от ингибирования MALT1, у нуждающегося в лечении субъекта, включающий введение терапевтически эффективной дозы в диапазоне от около 25 до 1000 мг, альтернативно от около 25 до 500 мг, альтернативно от около 25 до 400 мг, альтернативно от около 25 до 300 мг, альтернативно от около 50 до 1000 мг ингибитора ВТК и терапевтически эффективной дозы в диапазоне от около 25 до 1000 мг, альтернативно от около 25 до 500 мг,
25 альтернативно от около 25 до 400 мг, альтернативно от около 25 до 300 мг, альтернативно от около 50 до 1000 мг соединения А. В определенных вариантах осуществления расстройство или состояние чувствительно к лечению как ингибитором ВТК, так и соединением А.
30

[00159] В другом варианте осуществления изобретения способ лечения расстройства или состояния, зависящего от ингибирования MALT1, у нуждающегося в лечении субъекта включает: стадию введения терапевтически эффективной дозы в диапазоне от около 25 до 1000 мг, альтернативно от около 25 до 500 мг, альтернативно от около 25 до 400 мг, альтернативно от около 25 до 300 мг, альтернативно от около 50 до 1000 мг соединения А; и стадию введения терапевтически эффективной дозы в диапазоне от около 25 до 1000 мг, альтернативно от около 25 до 500 мг, альтернативно от около 25 до 400 мг, альтернативно от около 25 до 300 мг, альтернативно от около 50 до 1000 мг ингибитора ВТК. Ингибитор ВТК могут вводить до соединения А, после соединения А или одновременно с соединением А.

[00160] Другим вариантом осуществления изобретения является терапевтически эффективная доза в диапазоне от около 25 до 1000 мг, альтернативно от около 25 до 500 мг, альтернативно от около 25 до 400 мг, альтернативно от около 25 до 300 мг, альтернативно от около 50 до 1000 мг ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемой солевой формы и терапевтически эффективная доза в диапазоне от около 25 до 1000 мг, альтернативно от около 25 до 500 мг, альтернативно от около 25 до 400 мг, альтернативно от около 25 до 300 мг, альтернативно от около 50 до 1000 мг соединения А или его фармацевтически приемлемой солевой формы для применения при лечении расстройства или состояния, зависящего от ингибирования MALT1. Кроме того, варианты осуществления изобретения относятся к применению терапевтически эффективной дозы в диапазоне от около 25 до 1000 мг, альтернативно от около 25 до 500 мг, альтернативно от около 25 до 400 мг, альтернативно от около 25 до 300 мг, альтернативно от около 50 до 1000 мг ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемой солевой формы и терапевтически эффективной дозы в диапазоне от около 25 до 1000 мг, альтернативно от около 25 до 500 мг, альтернативно от около 25 до 400 мг, альтернативно от около 25 до 300 мг, альтернативно от около 50 до 1000 мг соединения А или его фармацевтически приемлемой солевой формы для лечения рака или иммунологического заболевания.

[00161] Другие варианты осуществления изобретения относятся к применению терапевтически эффективной дозы в диапазоне от около 25 до 1000 мг, альтернативно от около 25 до 500 мг, альтернативно от около 25 до 400 мг, альтернативно от около 25 до 300 мг, альтернативно от около 50 до 1000 мг ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемой солевой формы и терапевтически эффективной дозы в

диапазоне от около 25 до 1000 мг, альтернативно от около 25 до 500 мг, альтернативно от около 25 до 400 мг, альтернативно от около 25 до 300 мг, альтернативно от около 50 до 1000 мг соединения А или его фармацевтически приемлемой солевой формы при изготовлении лекарственного средства для лечения расстройства или состояния, зависимо-
5 го от ингибирования MALT1. В конкретных вариантах осуществления ингибитор ВТК, применяемый в этих способах, представляет собой ибрутиниб или Roche ВТКi RN486. Альтернативно ингибитор ВТК представляет собой акалабрутиниб или забрутиниб. В еще одном варианте осуществления ингибитор ВТК представляет собой *N*-((1*R*,2*S*)-2-акриламидоциклопентил)-5-(*S*)-(6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3*H*-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид (соединение В).
10

[00162] Одним вариантом осуществления изобретения является способ лечения диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), включающий введение терапевтически эффективной дозы соединения А в комбинации с терапевтически эффективной дозой ингибитора ВТК. В некоторых вариантах осуществления DLBCL является рецидивирующей или рефрактерной к предшествующему лечению. В определенных вариантах осуществления способ включает получение композиции, содержащей соединение А и ингибитор ВТК. В одном варианте осуществления способ лечения диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL) включает: стадию введения терапевтически эффективной дозы соединения А; и стадию введения терапевтически эффективной дозы ингибитора ВТК. Ингибитор ВТК могут вводить до соединения А, после соединения А или одновременно с соединением А. В определенных вариантах осуществления терапевтически эффективная доза соединения А и ингибитора ВТК находится в диапазоне от около 25 до 1000 мг, альтернативно от около 25 до 500 мг, альтернативно от около 25 до 400 мг, альтернативно от около 25 до 300 мг, альтернативно от около 50 до 1000 мг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза соединения А составляет около 100–300 мг 1 р/день, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет около 140–560 мг 1 р/день. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза соединения А составляет около 100–300 мг 1 р/день, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет около 140–560 мг 2 р/день. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза соединения А составляет около 100–300 мг 2 р/день в течение 7 дней с последующими 100–300 мг 1 р/день, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет около 140–560 мг
20
25
30

1 р/день. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза соединения А составляет около 100–300 мг 2 р/день в течение 7 дней с последующими 100–300 мг 1 р/день, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет около 140–560 мг 2 р/день. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза соединения А составляет около 200 мг 1 р/день, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет около 560 мг 1 р/день. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза соединения А составляет около 300 мг 1 р/день, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет около 560 мг 1 р/день. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза соединения А составляет около 200 мг 1 р/день, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет около 420 мг 1 р/день. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза соединения А составляет около 300 мг 1 р/день, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет около 420 мг 1 р/день. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза соединения А составляет около 150 мг 2 р/день, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет около 280 мг 2 р/день. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза соединения А составляет около 100 мг 2 р/день, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет около 210 мг 2 р/день. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза соединения А составляет около 150 мг 2 р/день, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет около 210 мг 2 р/день. В других вариантах осуществления могут применяться любые из терапевтически эффективных доз, интервалов между введениями и циклов дозирования, описанных в настоящем документе. В любом из этих вариантов осуществления ингибитор ВТК, который применяется в этих способах, представляет собой ибрутиниб, Roche ВТКi RN486, акалабрутиниб, забрутиниб или *N*-((1*R*,2*S*)-2-акриламидоциклопентил)-5-(*S*)-(6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3*H*-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. В некоторых вариантах осуществления DLBC представляет собой подтип диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL) из активированных В-клеток (ABC). В некоторых вариантах осуществления DLBCL представляет собой подтип В-клеточного зародышевого центра (GCB) диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL). В некоторых вариантах осуществления DLBCL представляет собой подтип не-В-клеточного зародышевого центра (не-GCB) диффузной В-

крупноклеточной лимфомы (DLBCL). В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает достижение ORR по меньшей мере около 30% в группе субъектов, у которых диагностирована DLBCL.

[00163] Одним вариантом осуществления изобретения является способ лечения макроглобулинемии Вальденстрема (WM), включающий введение терапевтически эффективной дозы соединения А в комбинации с терапевтически эффективной дозы ингибитора ВТК. В некоторых вариантах осуществления WM является рецидивирующей или рефрактерной к предшествующему лечению. В определенных вариантах осуществления способ включает получение композиции, содержащей соединение А и ингибитор ВТК. В одном варианте осуществления способ лечения макроглобулинемии Вальденстрема (WM) включает: стадию введения терапевтически эффективной дозы соединения А; и стадию введения терапевтически эффективной дозы ингибитора ВТК. Ингибитор ВТК могут вводить до соединения А, после соединения А или одновременно с соединением А. В определенных вариантах осуществления терапевтически эффективная доза соединения А и ингибитора ВТК находится в диапазоне от около 25 до 1000 мг, альтернативно от около 25 до 500 мг, альтернативно от около 25 до 400 мг, альтернативно от около 25 до 300 мг, альтернативно от около 50 до 1000 мг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза соединения А составляет около 100–300 мг 1 р/день, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет около 140–560 мг 1 р/день. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза соединения А составляет около 100–300 мг 1 р/день, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет около 140–560 мг 2 р/день. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза соединения А составляет около 100–300 мг 2 р/день в течение 7 дней с последующими 100–300 мг 1 р/день, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет около 140–560 мг 1 р/день. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза соединения А составляет около 100–300 мг 2 р/день в течение 7 дней с последующими 100–300 мг 1 р/день, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет около 140–560 мг 2 р/день. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза соединения А составляет около 200 мг 1 р/день, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет около 560 мг 1 р/день. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза соединения А составляет

около 300 мг 1 р/день, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет около 560 мг 1 р/день. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза соединения А составляет около 200 мг 1 р/день, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет около 420 мг 1 р/день. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза соединения А составляет около 300 мг 1 р/день, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет около 420 мг 1 р/день. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза соединения А составляет около 150 мг 2 р/день, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет около 280 мг 2 р/день. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза соединения А составляет около 100 мг 2 р/день, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет около 210 мг 2 р/день. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза соединения А составляет около 150 мг 2 р/день, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет около 210 мг 2 р/день. В других вариантах осуществления могут применяться любые из терапевтически эффективных доз, интервалов между введениями и циклов дозирования, описанных в настоящем документе. В любом из этих вариантов осуществления ингибитор ВТК, который применяется в этих способах, представляет собой ибрутиниб, Roche ВТКi RN486, акалабрутиниб, забрутиниб или N-((1R,2S)-2-акриламидоциклопентил)-5-(S)-(6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает достижение ORR по меньшей мере около 30% в группе субъектов, у которых диагностирована WM.

[00164] Одним вариантом осуществления изобретения является способ лечения неходжкинской лимфомы (NHL), включающий введение терапевтически эффективной дозы соединения А в комбинации с терапевтически эффективной дозы ингибитора ВТК. В некоторых вариантах осуществления NHL является рецидивирующей или рефрактерной к предшествующему лечению. В определенных вариантах осуществления способ включает получение композиции, содержащей соединение А и ингибитор ВТК. В одном варианте осуществления способ лечения NHL включает: стадию введения терапевтически эффективной дозы соединения А; и стадию введения терапевтически эффективной дозы ингибитора ВТК. Ингибитор ВТК могут вводить до соединения А, после соединения А или одновременно с соединением А. В

вариантах осуществления могут применяться любые из терапевтически эффективных доз, интервалов между введениями и циклов дозирования, описанных в настоящем документе. В любом из этих вариантов осуществления ингибитор ВТК, который применяется в этих способах, представляет собой ибрутиниб, Roche ВТКi RN486, акалабрутиниб, забрутиниб или N-((1R,2S)-2-акриламидоциклопентил)-5-(S)-(6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает достижение ORR по меньшей мере около 30% в группе субъектов, у которых диагностирована NHL.

10 [00165] Одним вариантом осуществления изобретения является способ лечения мантийноклеточной лимфомы (MCL), включающий введение терапевтически эффективной дозы соединения А в комбинации с терапевтически эффективной дозы ингибитора ВТК. В некоторых вариантах осуществления MCL является рецидивирующей или рефрактерной к предшествующему лечению. В определенных вариантах осуществления способ включает получение композиции, содержащей соединение А и ингибитор ВТК. В одном варианте осуществления способ лечения MCL включает: стадию введения терапевтически эффективной дозы соединения А; и стадию введения терапевтически эффективной дозы ингибитора ВТК. Ингибитор ВТК могут вводить до соединения А, после соединения А или одновременно с соединением

15 А. В определенных вариантах осуществления терапевтически эффективная доза соединения А и ингибитора ВТК находится в диапазоне от около 25 до 1000 мг, альтернативно от около 25 до 500 мг, альтернативно от около 25 до 400 мг, альтернативно от около 25 до 300 мг, альтернативно от около 50 до 1000 мг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза соединения А составляет около 100–300 мг 1 р/день, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет около 140–560 мг 1 р/день. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза соединения А составляет около 100–300 мг 1 р/день, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет около 140–560 мг

20 2 р/день. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза соединения А составляет около 100–300 мг 2 р/день в течение 7 дней с последующими 100–300 мг 1 р/день, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет около 140–560 мг 1 р/день. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза соединения А составляет около 100–300 мг 2 р/день в течение 7 дней

25

30

с последующими 100–300 мг 1 р/день, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет около 140–560 мг 2 р/день. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза соединения А составляет около 200 мг 1 р/день, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет около 560 мг 1 р/день. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза соединения А составляет около 300 мг 1 р/день, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет около 560 мг 1 р/день. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза соединения А составляет около 200 мг 1 р/день, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет около 420 мг 1 р/день. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза соединения А составляет около 300 мг 1 р/день, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет около 420 мг 1 р/день. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза соединения А составляет около 150 мг 2 р/день, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет около 280 мг 2 р/день. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза соединения А составляет около 100 мг 2 р/день, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет около 210 мг 2 р/день. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза соединения А составляет около 150 мг 2 р/день, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет около 210 мг 2 р/день. В других вариантах осуществления могут применяться любые из терапевтически эффективных доз, интервалов между введениями и циклов дозирования, описанных в настоящем документе. В любом из этих вариантов осуществления ингибитор ВТК, который применяется в этих способах, представляет собой ибрутиниб, Roche ВТКi RN486, акалабрутиниб, забрутиниб или N-((1R,2S)-2-акриламидоциклопентил)-5-(S)-(6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-гиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает достижение ORR по меньшей мере около 30% в группе субъектов, у которых диагностирована MCL.

[00166] Одним вариантом осуществления изобретения является способ лечения лимфомы маргинальной зоны (MZL), включающий введение терапевтически эффективной дозы соединения А в комбинации с терапевтически эффективной дозы ингибитора ВТК. В некоторых вариантах осуществления MZL является рецидивирующей или рефрактерной к предшествующему лечению. В определенных

вариантах осуществления способ включает получение композиции, содержащей соединение А и ингибитор ВТК. В одном варианте осуществления способ лечения MZL включает: стадию введения терапевтически эффективной дозы соединения А; и стадию введения терапевтически эффективной дозы ингибитора ВТК. Ингибитор ВТК могут вводить до соединения А, после соединения А или одновременно с соединением А. В определенных вариантах осуществления терапевтически эффективная доза соединения А и ингибитора ВТК находится в диапазоне от около 25 до 1000 мг, альтернативно от около 25 до 500 мг, альтернативно от около 25 до 400 мг, альтернативно от около 25 до 300 мг, альтернативно от около 50 до 1000 мг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза соединения А составляет около 100–300 мг 1 р/день, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет около 140–560 мг 1 р/день. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза соединения А составляет около 100–300 мг 1 р/день, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет около 140–560 мг 2 р/день. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза соединения А составляет около 100–300 мг 2 р/день в течение 7 дней с последующими 100–300 мг 1 р/день, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет около 140–560 мг 1 р/день. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза соединения А составляет около 100–300 мг 2 р/день в течение 7 дней с последующими 100–300 мг 1 р/день, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет около 140–560 мг 2 р/день. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза соединения А составляет около 200 мг 1 р/день, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет около 560 мг 1 р/день. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза соединения А составляет около 300 мг 1 р/день, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет около 560 мг 1 р/день. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза соединения А составляет около 200 мг 1 р/день, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет около 420 мг 1 р/день. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза соединения А составляет около 300 мг 1 р/день, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет около 420 мг 1 р/день. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза соединения А составляет около 150 мг 2 р/день, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет около 280 мг 2 р/день. В некоторых

вариантах осуществления терапевтически эффективная доза соединения А составляет около 100 мг 2 р/день, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет около 210 мг 2 р/день. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза соединения А составляет около 150 мг 2 р/день, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет около 210 мг 2 р/день. В других вариантах осуществления могут применяться любые из терапевтически эффективных доз, интервалов между введениями и циклов дозирования, описанных в настоящем документе. В любом из этих вариантов осуществления ингибитор ВТК, который применяется в этих способах, представляет собой ибрутиниб, Roche ВТКi RN486, акалабрутиниб, забрутиниб или N-((1R,2S)-2-акриламидоциклопентил)-5-(S)-(6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает достижение ORR по меньшей мере около 30% в группе субъектов, у которых диагностирована MZL.

[00167] Одним вариантом осуществления изобретения является способ лечения фолликулярной лимфомы, включающий введение терапевтически эффективной дозы соединения А в комбинации с терапевтически эффективной дозы ингибитора ВТК. В некоторых вариантах осуществления фолликулярная лимфома является рецидивирующей или рефрактерной к предшествующему лечению. В определенных вариантах осуществления способ включает получение композиции, содержащей соединение А и ингибитор ВТК. В одном варианте осуществления способ лечения фолликулярной лимфомы включает: стадию введения терапевтически эффективной дозы соединения А; и стадию введения терапевтически эффективной дозы ингибитора ВТК. Ингибитор ВТК могут вводить до соединения А, после соединения А или одновременно с соединением А. В определенных вариантах осуществления терапевтически эффективная доза соединения А и ингибитора ВТК находится в диапазоне от около 25 до 1000 мг, альтернативно от около 25 до 500 мг, альтернативно от около 25 до 400 мг, альтернативно от около 25 до 300 мг, альтернативно от около 50 до 1000 мг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза соединения А составляет около 100–300 мг 1 р/день, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет около 140–560 мг 1 р/день. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза соединения А составляет около 100–300 мг 1 р/день, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет около

140–560 мг 2 р/день. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза соединения А составляет около 100–300 мг 2 р/день в течение 7 дней с последующими 100–300 мг 1 р/день, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет около 140–560 мг 1 р/день. В некоторых вариантах осуществления

5 терапевтически эффективная доза соединения А составляет около 100–300 мг 2 р/день в течение 7 дней с последующими 100–300 мг 1 р/день, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет около 140–560 мг 2 р/день. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза соединения А составляет около

10 200 мг 1 р/день, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет около 560 мг 1 р/день. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза соединения А составляет около 300 мг 1 р/день, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет около 560 мг 1 р/день. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза соединения А составляет около

15 200 мг 1 р/день, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет около 420 мг 1 р/день. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза соединения А составляет около 300 мг 1 р/день, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет около 420 мг 1 р/день. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза соединения А составляет около

20 150 мг 2 р/день, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет около 280 мг 2 р/день. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза соединения А составляет около 100 мг 2 р/день, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет около 210 мг 2 р/день. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза соединения А составляет около

25 150 мг 2 р/день, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет около 210 мг 2 р/день. В других вариантах осуществления могут применяться любые из терапевтически эффективных доз, интервалов между введениями и циклов дозирования, описанных в настоящем документе. В любом из этих вариантов осуществления ингибитор ВТК, который применяется в этих способах, представляет собой ибрутиниб, Roche ВТКi RN486, акалабрутиниб, забрутиниб или N-((1R,2S)-2-акриламидоциклопентил)-5-(S)-(6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-

30 3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает достижение ORR по меньшей мере около 30% в группе субъектов, у которых диагностирована фолликулярная лимфома.

[00168] Одним вариантом осуществления изобретения является способ лечения трансформированной фолликулярной лимфомы, включающий введение терапевтически эффективной дозы соединения А в комбинации с терапевтически эффективной дозы ингибитора ВТК. В некоторых вариантах осуществления трансформированная фолликулярная лимфома является рецидивирующей или рефрактерной к предшествующему лечению. В определенных вариантах осуществления способ включает получение композиции, содержащей соединение А и ингибитор ВТК. В одном варианте осуществления способ лечения трансформированной фолликулярной лимфомы включает: стадию введения терапевтически эффективной дозы соединения А; и стадию введения терапевтически эффективной дозы ингибитора ВТК. Ингибитор ВТК могут вводить до соединения А, после соединения А или одновременно с соединением А. В определенных вариантах осуществления терапевтически эффективная доза соединения А и ингибитора ВТК находится в диапазоне от около 25 до 1000 мг, альтернативно от около 25 до 500 мг, альтернативно от около 25 до 400 мг, альтернативно от около 25 до 300 мг, альтернативно от около 50 до 1000 мг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза соединения А составляет около 100–300 мг 1 р/день, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет около 140–560 мг 1 р/день. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза соединения А составляет около 100–300 мг 1 р/день, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет около 140–560 мг 2 р/день. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза соединения А составляет около 100–300 мг 2 р/день в течение 7 дней с последующими 100–300 мг 1 р/день, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет около 140–560 мг 1 р/день. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза соединения А составляет около 100–300 мг 2 р/день в течение 7 дней с последующими 100–300 мг 1 р/день, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет около 140–560 мг 2 р/день. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза соединения А составляет около 200 мг 1 р/день, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет около 560 мг 1 р/день. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза соединения А составляет около 300 мг 1 р/день, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет около 560 мг 1 р/день. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза соединения А составляет около 200 мг 1 р/день, а

терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет около 420 мг 1 р/день. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза соединения А составляет около 300 мг 1 р/день, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет около 420 мг 1 р/день. В некоторых вариантах осуществления

5 терапевтически эффективная доза соединения А составляет около 150 мг 2 р/день, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет около 280 мг 2 р/день. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза соединения А составляет около 100 мг 2 р/день, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет около 210 мг 2 р/день. В некоторых вариантах осуществления

10 терапевтически эффективная доза соединения А составляет около 150 мг 2 р/день, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет около 210 мг 2 р/день. В других вариантах осуществления могут применяться любые из терапевтически эффективных доз, интервалов между введениями и циклов дозирования, описанных в настоящем документе. В любом из этих вариантов осуществления ингибитор ВТК,

15 который применяется в этих способах, представляет собой ибрутиниб, Roche ВТКі RN486, акалабрутиниб, забрутиниб или N-((1R,2S)-2-акриламидоциклопентил)-5-(S)-(6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает достижение ORR по меньшей мере около 30% в группе субъектов, у которых

20 диагностирована трансформированная фолликулярная лимфома.

[00169] Одним вариантом осуществления изобретения является способ лечения хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), включающий введение терапевтически эффективной дозы соединения А в комбинации с терапевтически эффективной дозы ингибитора ВТК. В некоторых вариантах осуществления CLL является

25 рецидивирующим или рефрактерным к предшествующему лечению. В определенных вариантах осуществления способ включает получение композиции, содержащей соединение А и ингибитор ВТК. В одном варианте осуществления способ лечения хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL) включает: стадию введения

30 терапевтически эффективной дозы соединения А; и стадию введения терапевтически эффективной дозы ингибитора ВТК. Ингибитор ВТК могут вводить до соединения А, после соединения А или одновременно с соединением А. В определенных вариантах осуществления терапевтически эффективная доза соединения А и ингибитора ВТК находится в диапазоне от около 25 до 1000 мг, альтернативно от около 25 до 500 мг,

альтернативно от около 25 до 400 мг, альтернативно от около 25 до 300 мг, альтернативно от около 50 до 1000 мг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза соединения А составляет около 100–300 мг 1 р/день, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет около 140–560 мг 1 р/день. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза соединения А составляет около 100–300 мг 1 р/день, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет около 140–560 мг 2 р/день. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза соединения А составляет около 100–300 мг 2 р/день в течение 7 дней с последующими 100–300 мг 1 р/день, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет около 140–560 мг 1 р/день. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза соединения А составляет около 100–300 мг 2 р/день в течение 7 дней с последующими 100–300 мг 1 р/день, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет около 140–560 мг 2 р/день. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза соединения А составляет около 200 мг 1 р/день, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет около 560 мг 1 р/день. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза соединения А составляет около 300 мг 1 р/день, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет около 560 мг 1 р/день. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза соединения А составляет около 200 мг 1 р/день, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет около 420 мг 1 р/день. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза соединения А составляет около 300 мг 1 р/день, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет около 420 мг 1 р/день. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза соединения А составляет около 150 мг 2 р/день, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет около 280 мг 2 р/день. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза соединения А составляет около 100 мг 2 р/день, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет около 210 мг 2 р/день. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза соединения А составляет около 150 мг 2 р/день, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет около 210 мг 2 р/день. В других вариантах осуществления могут применяться любые из терапевтически эффективных доз, интервалов между введениями и циклов дозирования, описанных в настоящем

документе. В любом из этих вариантов осуществления ингибитор ВТК, который применяется в этих способах, представляет собой ибрутиниб, Roche ВТКi RN486, акалабрутиниб, забрутиниб или N-((1R,2S)-2-акриламидоциклопентил)-5-(S)-(6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает достижение ORR по меньшей мере около 30% в группе субъектов, у которых диагностирован CLL.

[00170] Одним вариантом осуществления изобретения является способ лечения мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы (SLL), включающий введение терапевтически эффективной дозы соединения А в комбинации с терапевтически эффективной дозы ингибитора ВТК. В некоторых вариантах осуществления SLL является рецидивирующей или рефрактерной к предшествующему лечению. В определенных вариантах осуществления способ включает получение композиции, содержащей соединение А и ингибитор ВТК. В одном варианте осуществления способ лечения SLL включает: стадию введения терапевтически эффективной дозы соединения А; и стадию введения терапевтически эффективной дозы ингибитора ВТК. Ингибитор ВТК могут вводить до соединения А, после соединения А или одновременно с соединением А. В определенных вариантах осуществления терапевтически эффективная доза соединения А и ингибитора ВТК находится в диапазоне от около 25 до 1000 мг, альтернативно от около 25 до 500 мг, альтернативно от около 25 до 400 мг, альтернативно от около 25 до 300 мг, альтернативно от около 50 до 1000 мг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза соединения А составляет около 100–300 мг 1 р/день, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет около 140–560 мг 1 р/день. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза соединения А составляет около 100–300 мг 1 р/день, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет около 140–560 мг 2 р/день. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза соединения А составляет около 100–300 мг 2 р/день в течение 7 дней с последующими 100–300 мг 1 р/день, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет около 140–560 мг 1 р/день. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза соединения А составляет около 100–300 мг 2 р/день в течение 7 дней с последующими 100–300 мг 1 р/день, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет около 140–560 мг 2 р/день. В некоторых вариантах

5 осуществления терапевтически эффективная доза соединения А составляет около 200 мг 1 р/день, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет около 560 мг 1 р/день. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная
10 доза соединения А составляет около 300 мг 1 р/день, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет около 560 мг 1 р/день. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза соединения А составляет около 200 мг 1 р/день, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет около 420 мг 1 р/день. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная
15 доза соединения А составляет около 300 мг 1 р/день, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет около 420 мг 1 р/день. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза соединения А составляет около 150 мг 2 р/день, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет около 280 мг 2 р/день. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная
20 доза соединения А составляет около 100 мг 2 р/день, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет около 210 мг 2 р/день. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза соединения А составляет около 150 мг 2 р/день, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет около 210 мг 2 р/день. В других вариантах осуществления могут применяться любые из терапевтически эффективных доз, интервалов между введениями и циклов
25 дозирования, описанных в настоящем документе. В любом из этих вариантов осуществления ингибитор ВТК, который применяется в этих способах, представляет собой ибрутиниб, Roche ВТКi RN486, акалабрутиниб, забрутиниб или N-((1R,2S)-2-акриламидоциклопентил)-5-(S)-(6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид. В некоторых вариантах
30 осуществления способ обеспечивает достижение ORR по меньшей мере около 30% в группе субъектов, у которых диагностирована SLL.

[00171] В некоторых вариантах осуществления субъект мог получать по
меньшей мере 2 предшествующих линии терапии до введения соединения А и
ингибитора ВТК. В некоторых вариантах осуществления субъект мог получать первую
30 линию химиотерапии и по меньшей мере 1 последующую линию системной терапии, включая аутологическую трансплантацию стволовых клеток (ASCT), до введения соединения А и ингибитора ВТК. В некоторых вариантах осуществления субъект мог
получать по меньшей мере 2 предшествующих линии терапии, включая стандартное

анти-CD20 антитело, до введения соединения А и ингибитора ВТК. В некоторых вариантах осуществления субъект мог получать ASCT до введения соединения А и ингибитора ВТК. В некоторых вариантах осуществления субъекты могут не соответствовать критериям для ASCT. В некоторых вариантах осуществления комбинация соединения А и ингибитора ВТК применяется в качестве терапии первой линии.

[00172] В другом варианте осуществления настоящего изобретения соединение А и ингибитор ВТК можно использовать в комбинации с одним или более другими медицинскими препаратами, более конкретно с другими противораковыми агентами, например химиотерапевтическими, антипролиферативными или иммуномодулирующими агентами, или с адъювантами для терапии рака, например иммуносупрессорными или противовоспалительными агентами.

[00173] В некоторых вариантах осуществления описанные в настоящем документе ингибиторы ВТК и соединение А при одновременном введении могут демонстрировать разные профили ФК из-за возможных межлекарственных взаимодействий. В некоторых вариантах осуществления при введении ингибитора ВТК в комбинации с соединением А Cmax ингибитора ВТК может увеличиваться на около 20%, около 25%, около 30%, около 35%, около 40%, около 45%, около 50%, около 55%, около 60% по сравнению с Cmax при введении только одного ингибитора ВТК. В некоторых вариантах осуществления при введении ингибитора ВТК в комбинации с соединением А AUC ингибитора ВТК может увеличиваться на около 20%, около 25%, около 30%, около 35%, около 40%, около 45%, около 50%, около 55%, около 60%, около 65%, около 70%, около 75%, около 80% по сравнению с AUC при введении только одного ингибитора ВТК. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ВТК представляет собой ибрутиниб. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ВТК представляет собой соединение В.

[00174] В некоторых вариантах осуществления способ лечения рака у субъекта включает введение субъекту около 300 мг соединения А в комбинации с ингибитором ВТК, причем количество ингибитора ВТК, которое вводится, не будет превышать около 150 мг, около 175 мг, около 200 мг, около 210 мг, около 225 мг, около 250 мг, около 280 мг или около 300 мг. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ВТК представляет собой соединение В или ибрутиниб. В некоторых вариантах осуществления рак выбран из неходжкинской лимфомы (NHL), диффузной В-

крупноклеточной лимфомы (DLBCL), лимфомы маргинальной зоны, мантийноклеточной лимфомы (MCL), фолликулярной лимфомы (FL), трансформированной фолликулярной лимфомы, хронического лимфоцитарного лейкоза и макроглобулинемии Вальденстрема.

5 **[00175]** В некоторых вариантах осуществления способ лечения рака у субъекта включает введение субъекту около 200 мг соединения А в комбинации с ингибитором ВТК, причем количество ингибитора ВТК, которое вводится, не будет превышать около 125 мг, около 150 мг, около 175 мг, около 200 мг, около 210 мг, около 225 мг, около 250 мг, около 280 мг или около 300 мг. В некоторых вариантах осуществления
10 ингибитор ВТК представляет собой соединение В или ибрутиниб. В некоторых вариантах осуществления рак выбран из неходжкинской лимфомы (NHL), диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), лимфомы маргинальной зоны, мантийноклеточной лимфомы (MCL), фолликулярной лимфомы (FL), трансформированной фолликулярной лимфомы, хронического лимфоцитарного
15 лейкоза и макроглобулинемии Вальденстрема.

[00176] Следует понимать, что могут быть разработаны варианты вышеприведенных вариантов осуществления изобретения, хотя они и остаются в пределах объема изобретения. Каждый элемент, раскрытый в настоящем описании, если не указано иное, может быть заменен на альтернативные элементы, которые
20 служат той же, эквивалентной или аналогичной цели. Таким образом, если не указано иное, каждый описанный элемент является примером только для типовых серий эквивалентов или аналогичных элементов.

[00177] Считается, что все возможные комбинации вышеуказанных вариантов осуществления входят в объем настоящего изобретения.

25 **[00178]** В соответствии с вариантом осуществления в изобретении предложены комбинации, как описано в настоящем документе.

[00179] В соответствии с вариантом осуществления в изобретении предложены комбинации, как описано в настоящем документе, для применения в качестве лекарственного средства.

30 **[00180]** В соответствии с вариантом осуществления в изобретении предложены комбинации, как описано в настоящем документе, для изготовления лекарственного средства.

[00181] В соответствии с вариантом осуществления в изобретении предложены комбинации, как описано в настоящем документе, для изготовления лекарственного средства для лечения любого из расстройств или состояний, упомянутых в настоящем документе.

5 [00182] В соответствии с вариантом осуществления в изобретении предложены комбинации, как описано в настоящем документе, для применения при лечении любого из расстройств или состояний, упомянутых в настоящем документе.

[00183] В соответствии с вариантом осуществления в изобретении предложены комбинации, как описано в настоящем документе, для применения при лечении любого
10 из расстройств или состояний, упомянутых в настоящем документе.

[00184] Все варианты осуществления, описанные в настоящем документе для способов лечения, также применимы для использования при лечении.

[00185] Все варианты осуществления, описанные в настоящем документе для способов лечения расстройства или состояния, также применимы для использования
15 при лечении упомянутого расстройства или состояния.

[00186] Все варианты осуществления, описанные в настоящем документе для лечения расстройства или состояния, также применимы для способов лечения упомянутого расстройства или состояния.

[00187] Все варианты осуществления, описанные в настоящем документе для
20 способов лечения расстройства или состояния, также применимы для использования в способе лечения упомянутого расстройства или состояния.

[00188] Все варианты осуществления, описанные в настоящем документе для использования в способе лечения расстройства или состояния, также применимы для способов лечения упомянутого расстройства или состояния.

25 [00189] Изобретение ниже описано со ссылкой на следующие примеры. Настоящие примеры приведены только с целью иллюстрации, и изобретение никоим образом не должно ограничиваться этими примерами; напротив, его следует рассматривать как охватывающее любые и все вариации, которые станут очевидными вследствие приведенных в настоящем документе идей.

30 [00190] Без дополнительного описания предполагается, что любой специалист в данной области может, применяя предыдущее описание и следующие иллюстративные примеры, реализовать и использовать соединения настоящего изобретения и на применять на практике заявленные способы. В связи с этим в следующих рабочих

примерах конкретно указываются предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения, и они не должны быть истолкованы как ограничивающие каким-либо образом остальную часть описания.

5 ПРИМЕРЫ

[00191] Для дополнительной иллюстрации характера изобретения предложены следующие примеры изобретения. Предполагается, что любой специалист в данной области может, используя предыдущее описание и следующие иллюстративные примеры, реализовать и использовать настоящее изобретение и применить на практике заявленные способы. Следует понимать, что следующие примеры не ограничивают изобретение и что объем изобретения определен прилагаемыми пунктами формулы изобретения.

[00192] В соответствии с применением термина «соединение А» выше термин «соединение А», применяемый во всех этих примерах, означает 1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-*N*-[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]-1*H*-пиразол-4-карбоксамид.

[00193] Применяемый в примерах 2 и 3 термин «соединение ВТК» относится к ингибитору ВТК *N*-((1*R*,2*S*)-2-акриламидоциклопентил)-5-(*S*)-(6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3*H*-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамиду.

Пример 1. Комбинации *in vitro* ингибитора MALT1 с ингибиторами ВТК для клеточных линий ABC-DLBCL

[00194] Жизнеспособность клеточных линий ABC-DLBCL после обработки соединением А в комбинации с ибрутинибом оценивали *in vitro*. Клеточные линии ABC-DLBCL (OCI-Ly10, TMD8 и HBL1) выращивали в 96-луночных планшетах и обрабатывали матрицей из семи ступенчато меняющихся концентраций соединения А (20–0,027 мкМ) и шести ступенчато меняющихся концентраций ибрутиниба (1-[*(3R)*]-3-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-ил]проп-2-ен-1-он) (6,4–0,026 нМ).

[00195] Через 4 дня после обработки оценивали потенциальные эффекты комбинации с помощью Cell Titer Glo. Данные ≥ 3 повторений объединяли и

анализировали для оценки синергии с помощью HSA или обобщенной модели Лоу с помощью расширенного пакета программ BIGL (моделирование дисперсии).

[00196] По результатам применения обеих моделей синергетический эффект наблюдали при определенных концентрациях ибрутиниба и соединения А в OCI-Ly10. Данные для модели HSA приведены на ФИГ. 1Б. Как показано на ФИГ. 1А и 1Б, концентрации ибрутиниба и соединения А отложены по оси Х (мкМ). Незначительные синергетические эффекты отмечались для клеток HBL1 (данные для модели HSA приведены на ФИГ. 1А), а синергетические эффекты для клеток TMD8 были выявлены только при применении менее строгой модели HSA (данные не представлены). Аналогичные синергетические эффекты (данные не представлены) наблюдались при применении Roche BTKi RN486 в комбинации с соединением А.

Пример 2. Активность *in vitro* комбинации соединения А и ингибитора ВТК N-((1R,2S)-2-акриламидоциклопентил)-5-(S)-(6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид

[00197] В исследованиях настоящего примера представлена характеристика комбинации ингибитора ВТК, соединения В и ингибитора MALT1 соединения А *in vitro*. Целью исследований была оценка антипролиферативной активности после обработки комбинацией ингибитора ВТК соединения В и ингибитора MALT1 соединения А *in vitro*. Панель клеточных линий DLBCL и MCL оценивали с точки зрения пролиферации клеток после обработки либо в рамках монотерапии соединением В или соединением А, либо комбинацией обоих агентов по результатам ответной реакции на дозу. Также оценивали аддитивные или синергетические эффекты.

[00198] Соединение В (N-((1R,2S)-2-акриламидоциклопентил)-5-(S)-(6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид) является перорально активной малой молекулой, которая является эффективным, селективным и необратимым ковалентным ингибитором ВТК. Соединение В эффективно подавляет активность киназы ВТК при исследованиях на клетках. Соединение В подавляет рост CD79b-мутантных клеточных линий DLBCL (диффузная В-крупноклеточная лимфома) *in vitro*.

[00199] Соединение А является аллостерическим ингибитором MALT1-протеазы по механизму смешанного типа. Соединение А эффективно подавляет активность MALT1-протеазы в биохимических экспериментах и в исследованиях на клетках.

Соединение А подавляет рост CD79b-мутантных DLBCL и ибрутиниб-резистентных DLBCL с мутациями ВТК С481S или CARD11 *in vitro*. Как будет показано ниже, комбинация соединения В и соединения А приводит к синергетической активности в отношении CD79b-мутантных DLBCL и подгруппы клеточных моделей MCL

5 (мантийноклеточная лимфома).

Материалы и методы

[00200] Соединение А и соединение В применяли во всех *in vitro* и клеточных оценках активности. Как указано, все малые молекулы готовили в виде исходных растворов в 100% диметилсульфоксиде (DMSO). В качестве контроля применяли

10 раствор 0,25% DMSO. Контроль с высокой концентрацией = клетки + DMSO 0,25%.

[00201] В исследованиях применяли следующие реагенты: L-глутамин (№ по кат. G7513) (Gibco); RPMI 1640 (№ по кат. R0883) (Gibco); DMSO (D2650) (Gibco), RPMI GlutaMax (№ по кат. 2183129) (Gibco), гентамицин (№ по кат. 15750-037) (Gibco) FBS (№ по кат. S1810-500) (Biowest); черные 96-луночные планшеты с прозрачным

15 плоским дном (№ по кат. 3904) (Corning); набор CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability Assay (G7573) (буфер, № по кат. G756B, и субстрат, № по кат. G755B) (Promega).

[00202] Применяли следующие клеточные линии: OCI-LY-3 и HBL-1 (Dr. Miguel A Piris, Hospital Universitario Marques de Valdecilla, г. Сантандер, Испания); OCI-LY-10

20 (UHN (University Hospital Network); TMD-8 (Tokyo University); REC-1 (DSMZ ACC 584); JEKO-1 (DSMZ ACC 553); MINO (DSMZ ACC 687) и MAVER-1 (ATCC CRL-3008). Ниже описаны культуральные среды, которые применяли с клеточными линиями.

Протокол для оценки ингибирования пролиферации рака DLBCL

[00203] Жизнеспособность клеточных линий ABC-DLBCL после обработки соединением А в комбинации с соединением В оценивали *in vitro*. Панель 4 линий В-клеточной лимфомы обрабатывали разными дозами обоих соединений. Применяли следующие клеточные линии ABC-DLBCL: OCI-Ly10; TMD8; OCI-Ly3 и HBL1. Клетки

25 выращивали в 96-луночных планшетах и обрабатывали матрицей семи ступенчато

30 меняющихся концентраций соединения А (20–0,027 мкМ) и шести ступенчато

меняющихся концентраций соединения В (0,5–0,002 мкМ) и всех их комбинаций. Шахматную схему эксперимента повторяли на максимум четырех отдельных планшетах. Конечная концентрация DMSO составляла 0,25%. После инкубирования в

течение четырех дней при 37 °С и 5% CO₂ жизнеспособность клеток определяли посредством добавления CellTiter-Glo®. Люминесценцию считывали на приборе Envision, и результаты применяли для расчета возможных эффектов комбинации. Данные 2–4 независимых экспериментов объединяли и анализировали для оценки синергии с помощью HSA или обобщенной модели Лоу с помощью расширенного пакета программ BIGL (моделирование дисперсии).

Протокол для оценки ингибирования пролиферации раковых клеток MCL

[00204] Жизнеспособность клеточных линий мантийноклеточной лимфомы (MCL) после обработки соединением А в комбинации с соединением В оценивали *in vitro* тем же методом, который применяли для клеток DLBCL. Панель из 4 клеточных линий MCL обрабатывали разными дозами обоих соединений (применяя ту же схему дозирования, как выше). Тестировали следующие клеточные линии MCL: REC-1; JEKO-1; MINO и MAVER-1. Проводили оценку для REC-1, которая, как известно, зависит от пути NF-κB, и было показано, что она подвержена воздействию монотерапии ингибитором ВТК и MALT1 *in vitro*.

Анализ данных

[00205] Для оценки воздействия комбинации на пролиферацию раковых клеток DLBCL или MCL наблюдаемые эффекты комбинации оценивали с помощью общедоступного пакета программ BIGL (биохимически интуитивная обобщенная модель Лоу) R, который в условиях вариабельности оценивает наличие доказательств в данных по определенным нулевым моделям, полученным по результатам монотерапии. На первой стадии результаты монотерапии обрабатывают по моделям 4PL с дополнительным ограничением общей точки отсчета между двумя агентами. В отсутствие активности данные монотерапии аппроксимируют прямой линией. На второй стадии проводится проверка гипотезы при 5%-м уровне значимости, в ходе которой по существу сопоставляют наблюдаемые результаты комбинированных экспериментов с предсказанными по нулевым моделям, построенным по результатам монотерапии, причем для таких исследований проводится оценка по HSA (наиболее активный индивидуальный агент) 17 и по обобщенной модели Лоу 18.

Результаты

Ингибирование пролиферации раковых клеток DLBCL

[00206] Эффекты комбинации ингибитора ВТК, соединения В и соединения А анализировали по результатам множества экспериментов *in vitro*. В частности, эффекты

комбинации оценивали для следующих клеточных линий: OCI-Ly10; HBL1; TMBD8 и OCI-Ly3.

5 [00207] Для анализа эффектов комбинации в клетках OCI-Ly10 объединяли результаты четырех независимых экспериментов с близкой активностью при монотерапии. По результатам наблюдений монотерапия соединением В приводила к ингибированию пролиферации до 75%, а соединение А приводило к ингибированию пролиферации клеток OCI-Ly10 приблизительно 50% при наивысшей протестированной концентрации. Высокий уровень синергии отмечался в условиях средних или высоких доз обоих ингибиторов в модели CD79b-мутантных клеток OCI-
10 Ly10. Статистически значимую синергию наблюдали при применении обоих методов анализа — обобщенной модели Лоу и HSA (ФИГ. 2 и ФИГ. 3).

[00208] Для анализа эффектов комбинации в клетках HBL1 объединяли результаты трех независимых экспериментов с близкой активностью при монотерапии. По результатам наблюдений монотерапия соединением В, а также монотерапия
15 соединением А приводили к ингибированию пролиферации клеток HBL1 до 75% при наивысшей протестированной концентрации. Четвертый эксперимент исключали из анализа, так как ответная реакция на дозу монотерапии для ингибитора ВТК соединения В была очевидным выпадающим значением, указывающим на полное отсутствие антипролиферативного эффекта, вероятнее всего, по причине технической
20 ошибки. Синергию наблюдали в условиях средних или высоких доз обоих ингибиторов в модели CD79b-мутантных клеток HBL1. Статистически значимую синергию наблюдали при применении обоих методов анализа — обобщенной модели Лоу и HSA, но менее выраженную или ограниченную несколькими концентрациями дозы для более строгой модели Лоу (ФИГ. 4 и ФИГ. 5).

25 [00209] Для анализа эффектов комбинации в клетках TMD8 объединяли результаты двух независимых экспериментов с близкой активностью при монотерапии. По результатам наблюдений монотерапия соединением В приводила к ингибированию пролиферации до 80%, а соединение А приводило к ингибированию пролиферации клеток TMD8 приблизительно 55% при наивысшей протестированной концентрации.
30 Два других эксперимента исключали из анализа, так как ответные реакции на дозу монотерапии для ингибитора ВТК соединения В были очевидными выпадающими значениями, указывающими на полное отсутствие антипролиферативного эффекта или на чрезвычайно высокую активность, вероятнее всего, по причине технических

ошибок. Синергию отмечали в условиях средних или высоких доз соединения А и более низких или средних доз соединения В в модели CD79b-мутантных клеток TMD8. Статистически значимую синергию наблюдали при применении HSA в качестве метода анализа (ФИГ. 6 и ФИГ. 7). По причине более высокой вариабельности между разными независимыми экспериментами оценки синергии были более затруднительными. При раздельном анализе отдельных экспериментов статистически значимую синергию также регистрировали с помощью обобщенной модели Лоу.

[00210] Для анализа эффектов комбинации в клетках OCI-Ly3 объединяли результаты двух независимых экспериментов с близкой активностью при монотерапии. Монотерапия соединением В не приводила к ингибированию пролиферации, а соединением А приводило к ингибированию пролиферации клеток OCI-Ly3 до 95% при наивысшей протестированной концентрации. Несмотря на то что была отмечена определенная синергия, она ограничивалась высокими дозами соединения А и высокими дозами соединения В в модели CARD11-мутантных клеток OCI-Ly3 (ФИГ. 8). Интересно, что также были отмечены некоторые области антагонистической активности, в частности при использовании метода анализа HSA. Наблюдаемые эффекты были статистически значимыми (HSA и Лоу), но, как видно из трехмерных графиков, синергетические или антагонистические эффекты были незначительными (ФИГ. 9) и гораздо меньше по сравнению с другими очевидными проявлениями синергии в линиях CD79b-мутантных клеток.

Ингибирование пролиферации раковых клеток MCL

[00211] Эффекты комбинации ингибитора ВТК, соединения В и соединения А анализировали по результатам множества экспериментов *in vitro*. В частности, эффекты комбинации оценивали для следующих линий клеток рака MCL: REC-1; JEKO-1; MINO и MAVER-1.

[00212] Для анализа эффектов комбинации в клетках REC-1 объединяли результаты трех независимых экспериментов с близкой активностью при монотерапии. Как монотерапия соединением В, так и монотерапия соединением А приводили к пролиферации клеток REC-1 до 95% при наивысшей протестированной концентрации. Четвертый эксперимент исключали из анализа, так как ответная реакция на дозу монотерапии для ингибитора ВТК, соединения В и ингибитора MALT1 соединения А были очевидными выпадающими значениями с заметным сдвигом в сторону пониженного максимального эффекта для соединения В и общего сдвига в сторону

снижения эффективности для соединения А. Синергию наблюдали в условиях средних или высоких доз для обоих ингибиторов в клеточной модели REC-1. Статистически значимую синергию регистрировали с помощью метода анализа HSA, а также для нескольких концентраций при использовании метода анализа по обобщенной модели Лоу (ФИГ. 10 и ФИГ. 11).

[00213] Для анализа эффектов комбинации в клетках JEKO-1 объединяли результаты трех независимых экспериментов с близкой активностью при монотерапии. Монотерапия соединением В демонстрировала лишь незначительное ингибирование пролиферации (~ 25%), а монотерапия соединением А приводила к ингибированию пролиферации клеток JEKO-1 до 60%, при этом значительное ингибирование отмечалось только при наивысшей протестированной концентрации. При любых условиях не отмечались никакие синергетические или антагонистические эффекты для клеточной модели JEKO-1 (ФИГ. 12).

[00214] Для анализа эффектов комбинации в клетках MINO объединяли результаты трех независимых экспериментов с близкой активностью при монотерапии. Монотерапия соединением В демонстрировала лишь незначительное ингибирование пролиферации (~ 30%), а монотерапия соединением А приводила к ингибированию пролиферации клеток MINO до 45%, при этом значительное ингибирование отмечалось только при наивысшей протестированной концентрации. При любых условиях не отмечалось никаких очевидных синергетических или антагонистических эффектов для клеточной модели MINO (ФИГ. 13).

[00215] Для анализа эффектов комбинации в клетках MAVER-1 объединяли результаты трех независимых экспериментов с близкой активностью при монотерапии. Монотерапия соединением В демонстрировала лишь незначительное ингибирование пролиферации; соединение А приводило к ингибированию пролиферации клеток MAVER-1 до 50%, при этом значительное ингибирование отмечалось только при наивысшей протестированной концентрации. При любых условиях не отмечались никакие очевидные синергетические или антагонистические эффекты для клеточной модели MAVER-1, несмотря на применение самых высоких доз обоих ингибиторов после анализа с помощью модели HSA, что может быть вызвано нецелевой активностью (ФИГ. 14).

Обсуждение

[00216] Классический сигнальный путь энхансера легкой цепи ядерного фактора каппа активированных В-клеток (NF-κB) конститутивно активируется при многих В-клеточных лимфомах и является отличительной чертой ABC-DLBCL (диффузная В-крупноклеточная лимфома подтипа, характеризующегося клетками, подобными активированным В-клеткам). Оба из тирозинкиназы Брутона (ВТК) и белка транслокации 1 при лимфоме ассоциированной со слизистой оболочкой лимфоидной ткани (MALT1) являются ключевыми медиаторами классического сигнального пути энхансера легкой цепи ядерного фактора каппа активированных В-клеток (NF-κB) и играют ключевую роль при диффузной В-крупноклеточной лимфоме подтипа, характеризующегося клетками, подобными активированным В-клеткам (ABC-DLBCL). Ингибиторы ВТК активно исследовали для лечения В-клеточных гематологических злокачественных опухолей, и в настоящее время на рынке предлагаются два ингибитора на основе малых молекул в качестве противораковых агентов для множества В-клеточных злокачественных опухолей: ибрутиниб и акалабрутиниб.

[00217] Соединение В представляет собой перорально активную малую молекулу, которая является эффективным, селективным и необратимым ковалентным ингибитором ВТК. Соединение А является аллостерическим ингибитором MALT1-протеазы. В данном примере представлены результаты исследования *in vitro*, оценивающие комбинацию соединения В и соединения А в рамках дозозависимого ответа для множества клеточных линий ABC-DLBCL и MCL. Синергетические эффекты наблюдались в линиях CD79b-мутантных клеток ABC-DLBCL (OCI-Ly10, HBL1 и TMD8), которые были чувствительны к обоим агентам при монотерапии. Незначительные синергетические эффекты отмечались в линии CARD11-мутантных клеток ABC-DLBCL OCI-Ly3. Синергетические эффекты дополнительно отмечали в линии MCL клеток REC1, которые проявляли чувствительность к обоим агентам при монотерапии. Никакие синергетические или антагонистические эффекты не были отмечены в линиях клеток MCL (JEKO-1, MINO и MAVER-1), где отмечалась лишь ограниченная ответная реакция на оба агента в виде монотерапии. Полученные данные *in vitro* подтверждают возможность использования комбинации соединения В и соединения А в первых клинических исследованиях с участием людей для пациентов с лимфомами ABC-DLBCL, вызванными мутациями CD79b, а также для подгруппы пациентов с MCL.

[00218] Соответственно, применение комбинации ингибитора ВТК, соединения В и ингибитора MALT1 соединения А является эффективной стратегией лечения пациентов с лимфомами ABC-DLBCL, в частности при таких лимфомах, которые вызваны мутациями CD79b, а также пациентов с MCL.

5

Пример 3. Эффективность монотерапии ингибитором ВТК и комбинацией с соединением А у мышей NSG с ксенотрансплататами диффузной В-крупноклеточной лимфомы

[00219] ВТК является частью сигнального пути В-клеточного антигенного рецептора и играет важную роль в созревании, дифференцировке и функционировании зрелых В-клеток. Abdalla *et al.*, *Immunol Rev*, 2009; 228(1):58–73. ВТК играет важнейшую роль в передаче онкогенного сигнала и имеет ключевое значение для пролиферации и выживания онкогенных клеток во многих В-клеточных злокачественных опухолях. Rudi *et al.*, *Nat Rev Cancer*, 2014; 14(4): 219–32. При этом, несмотря на то что ингибитор ВТК ибрутиниб продемонстрировал полезные противоопухолевые эффекты в отношении многих В-клеточных злокачественных опухолей, существует вероятность развития резистентности (Shah *et al. Trends Cancer*. 2018; 4:197–206), что определяет необходимость разработки дальнейших видов комбинированной терапии для улучшения противоопухолевой активности.

[00220] Соединение В представляет собой пероральный ковалентный ингибитор тирозинкиназы Брутона (ВТК). Ингибирование ВТК приводит к последующей блокаде передачи сигнала В-клеточного антигенного рецептора (BCR), в результате чего прекращается пролиферация и происходит уничтожение опухолевых клеток во многих В-клеточных злокачественных опухолях. Соединение В ингибирует пролиферацию клеточных линий ABC-DLBCL, содержащих мутации кластера дифференцировки (CD)79b, с IC₅₀ 18 нМ для OCI-LY10. Соединение В является перорально биодоступным с умеренным клиренсом и коротким (0,7 часа) периодом полувыведения у мышей NSG.

[00221] MALT1 является ключевым медиатором классического сигнального пути NF-κB, и, как было показано, играет критическую роль в ABC-DLBCL.12 Libermann *et al. Mol Cell Biol*. 1990 May;10(5): 2327–34. MALT1 представляет собой уникальную паракаспазу, которая передает сигналы от В-клеточного рецептора и Т-клеточного рецептора. MALT1 обладает двумя функциями: каркасной функцией для

30

рекрутирования сигнальных белков NF-κB; и протеазной функцией для расщепления и инактивации ингибиторов сигнального пути NF-κB. Предполагается, что ингибирование MALT1 будет нацелено против опухолей ABC-DLBCL с мутациями CD79 или белка с доменом рекрутирования каспазы 11 (CARD11), а также DLBCL, хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL) и мантийноклеточной лимфомы, макроглобулинемии Вальденстрема и опухолей с приобретенной резистентностью к ингибиторам BTK, например, IMBRUVICA® (ибрутиниб). Cao *et al.*, *J Biol Chem.* 2006 Sep 8; 281(36):26041–50; Fontan *et al.*, *Cancer Cell.* 2012; 22(6):812–24; Hailfinger *et al.*, *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009; 106(47):19946–51; Nagel *et al.*, *Cancer Cell.* 2012; 22(6):825–37; и Shat *et al.* (выше).

[00222] Соединение А представляет собой аллостерический ингибитор MALT1-протеазы, разработанный для нацеливания против В-клеточных лимфом, зависимых от классического сигнального пути NF-κB. Соединение А ингибирует пролиферацию клеточных линий ABC-DLBCL, содержащих мутации CD79b или CARD11, с IC₅₀ 0,332 мкМ для клеток OCI-LY10. Соединение А является перорально биодоступным (%F > 90 у мышей) с медленным или умеренным клиренсом и периодом полувыведения у мышей, превышающим 5 часов (T_{1/2} = 5,74 ч у мышей NSG).

[00223] Оценивали комбинацию ингибитора BTK, соединения В и ингибитора MALT1 соединения А по ответной реакции на дозу во многих клеточных линиях ABC-DLBCL (см. пример 2 выше). Синергетические эффекты наблюдались в линиях CD79b-мутантных клеток ABC-DLBCL (OCI-Ly10, HBL1 и TMD8), которые были чувствительны к обоим агентам при монотерапии.

[00224] Целью исследований, приведенных в этом примере, была оценка *in vivo* фармакодинамических эффектов и противоопухолевой эффективности только соединения В и в комбинации с соединением А в модели ксенотрансплантата OCI-LY10 ABC-DLBCL. Данная модель характеризуется конститутивной активацией сигнального пути NF-κB, вызванного мутацией CD79b. Чтобы добиться оптимальных уровней воздействия в сыворотке в мышинных моделях опухолей, в ходе настоящих исследований соединение А вводили 2 р/день, а для соединения В тестировали схемы дозирования 1 р/день и 2 р/день. В частности, фармакодинамический (ФД) эффект и противоопухолевую эффективность соединения В оценивали в модели человеческого ксенотрансплантата диффузной В-крупноклеточной лимфомы подтипа, характеризующегося клетками, подобными активированным В-клеткам (ABC-DLBCL),

у мышей NOD.Cg-Prkdc^{scid} IL2^{rgtmWjl}/SzJ gamma (NSG), как при монотерапии, так и в комбинации с пероральным введением аллостерического ингибитора протеазы белка транслокации 1 при лимфоме ассоциированной со слизистой оболочкой лимфоидной ткани (MALT1) (соединение А).

5 Материалы и методы

[00225] Соединение В (низкомолекулярный ингибитор ВТК, дигидратная соль) готовили в виде раствора для перорального (п/о) введения в PEG400 или PEG400 с 10% 6 : 4 линейного статистического сополимера 1-винил-2-пирролидона и винилацетата (PVP-VA64). Состав соединения готовили еженедельно, добавляя требуемый объем PEG400 или PEG400/PVP-VA64 к предварительно отвешенному количеству соединения, и перемешивали до растворения. Чтобы ограничить количество PEG-400, объемы доз 5 мл/кг вводили в исследовании 1, исследовании 2 и исследовании 3, а объем дозы 2,5 мл/кг применяли для соединения В в исследовании 4. Соединение А (низкомолекулярный ингибитор MALT1, моногидратная соль) готовили в виде раствора для перорального (п/о) введения в PEG400. Состав соединения готовили еженедельно, добавляя требуемый объем PEG400 к предварительно отвешенному количеству соединения, и перемешивали до растворения. Объемы доз вводимого ингибитора MALT1 во всех исследованиях комбинаций составляли 3,33 мл/кг. Составы обоих соединений хранили при комнатной температуре в защищенном от света месте.

20 Животные

[00226] Во всех исследованиях применяли самок мышей NSG (Jackson Laboratory) после достижения ими возраста приблизительно от 6 до 8 недель и веса приблизительно 20 грамм. Всем животным давали акклиматизироваться и восстановиться после стресса, связанного с транспортировкой, в течение по меньшей мере 5 дней до применения в экспериментах. Автоклавированную воду и облученный корм (NIH 31 Modified and Irradiated Lab Diet®) предоставляли без ограничений, и животных содержали с 12-часовым циклом свет/темнота. Клетки, подстилку и бутылки для воды автоклавировали перед применением и меняли еженедельно. Все эксперименты проводились в соответствии с Руководством по уходу и использованию лабораторных животных и утверждались Институциональным комитетом по уходу и использованию животных. Все исследования проводились в соответствии со внешними требованиями политик по проведению исследований на животных компании Johnson and Johnson.

Критические реагенты

В таблицах 2 и 3 приведены критические реагенты, применяемые в исследованиях данного примера.

| Реагент | Номер по каталогу | Источник |
|---------------------------------------|-------------------|----------|
| RPMI 1640 | 61870-036 | Gibco |
| FBS после тепловой инактивации | 10082-147 | Gibco |
| Пенициллин-стрептомицин | P4458 | Sigma |
| Гентамицин | 15750037 | Gibco |
| Matrigel™ Matrix | 354248 | Corning |
| RPMI, Roswell Park Memorial Institute | | |

| Реагент | Номер по каталогу | Источник |
|--|-------------------|------------------|
| Набор для провоспалительной панели 1 V-Plex, человеческий IL6/IL10 | K151A0H-4 | MSD |
| Разбавитель 2 | R51BB-3 | MSD |
| Покрываемые стрептавидином планшеты (MW96) | 15500 | ThermoScientific |
| Очищенное мышинное антитело против ВТК человека | 611116 | BD Biosciences |
| Рекомбинантный человеческий белок ВТК | PR5442A | LifeTechnologies |
| Козья антимышинная HRP | 31444 | ThermoFisher |
| Субстрат TMB | ES022 | MilliPore |
| H ₂ SO ₄ | 4701 | J.T. Baker |
| Твипен-20 | 170-6531 | BioRad |
| Бычий сывороточный альбумин | A9647 | Sigma |
| PBS | D8537 | Sigma |
| Круглодонные планшеты | 353910 | Falcon |

5

Способы культивирования клеток

[00227] Человеческую линию клеток ABC-DLBCL OCI-LY-10 получали в University Hospital Network, Ontario Cancer Institute. Клетки OCI-LY10 хранили в виде суспензии клеток при 37 °С в увлажненной атмосфере (5% CO₂, 95% воздух) в среде RPMI-1640 с добавлением 10% эмбриональной бычьей сыворотки (после тепловой инактивации в течение 2 часов при 57 °С), содержащей 2 мМ глутамина, 100 ЕД/мл натрий-пенициллина G, 100 мкг/мл стрептомицинсульфата и 25 мкг/мл гентамицина. Клетки пассивировали раз в неделю и высевали при 0,2 x 10⁶ клеток/мл в культуральные флаконы T225 с заменой среды через 3–4 дня. Каждая мышь получала 1 x 10⁶ или 5 x 10⁶ клеток OCI-LY10 в фосфатно-солевом буферном растворе Дульбекко

15

(DPBS), содержащем 50% Matrigel™ (BD Biosciences), в общем объеме 0,1 мл. Клетки имплантировали п/к в правый бок с помощью шприца 1 мл и иглы калибра 26. День имплантации опухоли обозначали как день 0.

Схемы исследования

- 5 [00228] Дозы, выбранные для противоопухолевой активности соединения В, определялись на основании данных ФК/ФД после однократной дозы. Дозы, выбранные для лечения комбинацией соединения В и соединения А, выбирали на основании данных противоопухолевой активности, полученных по результатам лечения одним соединением. Сводная информация по схемам исследования приведена в таблице 4 и в
- 10 описании ниже.

| Таблица 4. Схема исследования и варианты лечения | | | | | | |
|--|----------------------|---------------------------|---|---------------------------|----------------------|--|
| Исследование | Опухолевая модель | Тип исследования | Средний объем опухоли при рандомизации (мм ³) | Продолжительность лечения | Схема дозирования | Экспериментальные группы соединения В (+ соединения А при комбинациях) |
| Исследование 1 | OCI-LY10 у мышей NSG | ФК/ФД | 525 | Однократная доза | Однократная доза | 0, 1, 3, 10, 30, 100 мг/кг в PEG400 + PVP-VA, 5 мл/кг; (n = 15) |
| Исследование 2 | OCI-LY10 у мышей NSG | Эффективность монотерапии | 207 | 3 недели | 1 р/день 2 р/день | 0, 10, 30, 100 мг/кг, 0, 5, 15 и 50 мг/кг в PEG400 + PVPVA; 5 мл/кг (n = 10) |
| Исследование 3 | OCI-LY10 у мышей NSG | Эффективность комбинации | 165 | 3 недели | 1 р/день | 30 и 100 мг/кг |
| | | | | | 2 р/день | 10 и 30 мг/кг |
| | | | | | 1 р/день (+2 р/день) | 0 и 30 мг/кг (+ 0, 10 и 30 мг/кг) |
| | | | | | 1 р/день (+2 р/день) | 100 мг/кг (+ 10 и 30 мг/кг) в PEG400, 5 мл/кг (3,33 мл/кг) (n = 10) |
| Исследование 4 | OCI-LY10 у мышей NSG | Эффективность комбинации | 158 | 3 недели | 2 р/день | 15 и 30 мг/кг |
| | | | | | 2 р/день | 10 и 30 мг/кг |
| | | | | | 2 р/день (+2 р/день) | 0 и 15 мг/кг (+ 0, 10 и 30 мг/кг) |
| | | | | | 2 р/день (+2 р/день) | 30 мг/кг (+ 10 и 30 мг/кг) в |

| Таблица 4. Схема исследования и варианты лечения | | | | | | |
|---|-------------------|------------------|---|---------------------------|-------------------|--|
| Исследование | Опухолевая модель | Тип исследования | Средний объем опухоли при рандомизации (мм ³) | Продолжительность лечения | Схема дозирования | Экспериментальные группы соединения В (+ соединения А при комбинациях) |
| | | | | | нь) | PEG400, 2,5 мл/кг (3,33 мл/кг) (n = 10) |
| PEG400 представляет собой полиэтиленгликоль 400; ФК означает фармакокинетику; ФД означает фармакодинамику; PVP-VA64 представляет собой N-винилпирролидон и винилацетат 64; 2 р/день означает два раза в день (дважды в день); 1 р/день означает один раз в день (раз в день). | | | | | | |

5 [00229] В исследовании 1 5 x 10⁶ клеток OCI-LY10 в PBS, содержащем 50% Matrigel™, вводили подкожно (п/к) в правый бок самок мышей NSG. Измеряли рост опухоли во времени, и после того как опухоли достигали объемов приблизительно 525 мм³, мышей рандомизировали в группы по 15 и перорально вводили однократную дозу соединения В в соответствии со схемой лечения (см. таблицу 4). Образцы крови последовательно отбирали из мандибулярной вены у 5 животных в каждый момент времени на группу, чтобы определить концентрацию циркулирующего соединения и уровни IL10 через 2, 4, 8, 12, 16 и 24 часа после однократной дозы. Кровь собирали в 10 EDTA и отделяли плазму центрифугированием при 3000 об/мин в течение 10 минут. Кроме того, собирали образцы опухолей у 5 животных в каждый момент времени на экспериментальную группу для исследований занятости сайта связывания ВТК через 4, 12 и 24 часа после однократной дозы.

15 [00230] При исследовании эффективности в исследовании 2 самкам животных NSG вводили п/к в правый бок 5 x 10⁶ клеток OCI-LY10 в PBS, содержащем 50% Matrigel™. В день 32 мышей рандомизировали на основании объема опухоли (средний объем опухоли 207 мм³) и один или два раза в день перорально вводили ингибитор ВТК, соединение В, в течение 21 дня в соответствии с приведенной выше схемой исследования (см. таблицу 4). После последней дозы в день 53 последовательно 20 отбирали образцы крови из субмандибулярной вены у 5 животных в каждый момент времени на экспериментальную группу через 2, 4, 12 и 24 часа после дозирования. Кровь собирали в EDTA и отделяли плазму центрифугированием при 3000 об/мин в течение 10 минут. Образцы мгновенно замораживали и хранили при -800 °С для возможных анализов в будущем.

[00231] После преждевременных исключений животных из исследования 2 по причине прогрессирования опухоли (метастазы и паралич задней конечности) самкам мышей NSG в исследовании 3 и исследовании 4 в правый бок вводили п/к меньшее количество клеток (1×10^6 клеток OCI-LY10) в PBS, содержащем 50% Matrigel™. В день 35 (исследование 3) или в день 32 (исследование 4) мышей рандомизировали на основании объема опухоли (см. таблицу 4) и перорально вводили 1 р/день соединение В и 2 р/день соединение А (исследование 3) или 2 р/день оба соединения (исследование 4) с различными концентрациями дозы за период 21 день в соответствии со схемой лечения (см. таблицу 4).

10 **Мониторинг животных**

[00232] Из-за известных проблем с переносимостью носителей PEG400 и PVP-VA (см. Hermansky *et al.*, *Food Chem. Toxicol.* 1995; 33:139–149) ежедневно отслеживали массу тела всех животных в течение первых пяти дней лечения в исследованиях эффективности. Впоследствии массу тела животных и объем опухоли контролировали два или три раза в неделю. Осуществляли ежедневный контроль животных на предмет клинических признаков, связанных с токсичностью любого из соединений или опухолевой нагрузкой (т. е. паралич задней конечности, летаргия, одышка и т. д.). Если у отдельных животных наблюдали неблагоприятные клинические проявления, потеря массы тела достигала $> 20\%$ по сравнению с исходной массой тела, или достигалась конечная точка максимального объема опухоли 2000 мм^3 , их исключали из исследования и проводили гуманную эвтаназию.

Методы ФД

[00233] Передача сигнала NF-кВ регулирует секрецию множества цитокинов, в том числе интерлейкина-10 (IL-10). Эффект ингибирования как ВТК, так и MALT1 для передачи сигнала NF-кВ приводит к снижению транскрипции и секреции IL-10. Уровни циркулирующего человеческого цитокина IL-10 в сыворотке опухоли OCI-LY10 ABC-DLBCL у мышей NSG измеряли в рамках анализа Mesoscale Discovery (MSD). Двадцать пять мкл мышинной сыворотки переносили на планшет MSD (набор V-Plex Proinflammation Panel 1 [human]) и инкубировали вместе с 25 мкл разбавителя 2 (MSD; R51BB-3) в течение 2 часов при комнатной температуре с последующим 2-часовым инкубированием с раствором антитела к IL-6/-10. Планшеты считывали на визуализаторе SECTOR.

[00234] Соединение В является ковалентным пероральным биодоступным ингибитором, который необратимо связывается с ВТК, что позволяет оценить продолжительность нарушения передачи сигнала и занятость сайта связывания белка ВТК после введения соединения с учетом связывания соединения с ВТК, а также скорости синтеза нового белка ВТК. Взаимодействие с мишенью определяли, измеряя количество свободного белка ВТК в лизатах опухоли OCI-LY10 DLBCL у мышей, получавших различные концентрации дозирования соединения В, с помощью анализа занятости сайта связывания ВТК (формат твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА)). Ковалентный зонд ингибитора ВТК, химически связанный с биотином (зонд CNX-500), инкубировали в PBS/ВТ (PBS + 1% BSA + 0,05% tween-20) с лизатом опухоли в течение 1 часа при 28 °С. Инкубированные стандарты и образцы ВТК переносили в покрытые стрептавидином 96-луночные планшеты и перемешивали при встряхивании в течение 30 минут при комнатной температуре. Затем добавляли ВТК-антитело и инкубировали в течение ночи при 4 °С. После промывания добавляли козью антимышиную HRP и инкубировали в течение 1 часа при комнатной температуре. Проводили твердофазный ИФА с добавлением тетраметилбензидина (ТМВ) с последующей обработкой серной кислотой (стоп-раствор) и определяли оптическую плотность при 450 нм на приборе Envision.

Расчеты

[00235] Изменения массы тела для отдельных мышей рассчитывали по формуле: $[(W - W_0) / W_0] \times 100$, где «W» обозначает среднюю массу тела в определенный день, а «W₀» обозначает массу тела на момент начала лечения. Для массы тела строили график, отображающий изменение средней массы тела ± станд. ош. среднего. Токсичность устанавливали, если для ≥ 20% мышей в определенной группе отмечалось ≥ 20% потери массы тела и/или смерть.

[00236] Объем опухоли в моделях п/к рассчитывали по формуле: объем опухоли (мм³) = $(D \times d^2 / 2)$; где «D» обозначает наибольший диаметр, а «d» представляет собой наименьший диаметр, определяемые по измерениям штангенциркулем. Данные объема опухоли графически отображали как средний объем опухоли ± станд. ош. среднего.

[00237] Процент ΔTGI определяли как разность между средней опухолевой нагрузкой между группой лечения и контрольной группой, рассчитывая по следующей формуле:

$[(TV_c - TV_{c0}) - (TV_t - TV_{t0})] / (TV_c - TV_{c0}) \times 100$, где «TV_c» обозначает среднюю

опухолевую нагрузку в данной контрольной группе, «TVc0» обозначает среднюю исходную опухолевую нагрузку в данной контрольной группе, «TVt» обозначает среднюю опухолевую нагрузку в экспериментальной группе, а «TVt0» обозначает среднюю исходную опухолевую нагрузку в экспериментальной группе. Процент ингибирования роста опухоли (TGI) определяли как разность между средними объемами опухоли в группах лечения и контроля, рассчитывая его как: $((TVc - TVt) / TVc) \times 100$, где «TVc» обозначает средний объем опухоли в контрольной группе, а «TVt» обозначает средний объем опухоли в экспериментальной группе. В соответствии с критериями Национального института раковых заболеваний (NCI) биологически значимым считается $TGI \geq 60\%$. Johnson *et al.*, *Br J Cancer*. 2001; 84(10):1424–1431.

[00238] Регрессию опухоли рассчитывали, если средняя опухолевая нагрузка в группе лечения оказывалась меньше опухолевой нагрузки в начале лечения в той же группе лечения. Регрессию опухоли в % (TR), которую количественно определяли для описания связанного с лечением уменьшения объема опухоли по сравнению с исходным уровнем независимо от контрольной группы, рассчитывали по следующей формуле: $\%TR = (1 - \text{среднее}(Tvt_i / TVt0_i)) \times 100$, где «Tvti» обозначает опухолевую нагрузку индивидуальных животных в экспериментальной группе, а «TVt0i» обозначает исходную опухолевую нагрузку животного.

[00239] CR для п/к моделей опухоли определяли как полную регрессию опухоли с отсутствием пальпируемой опухоли в день анализа.

Анализ данных

[00240] Данные объема опухоли и массы тела представляли графически с помощью программного обеспечения Prism (GraphPad, версия 8). Статистическую значимость для большинства исследований оценивали для групп, получавших соединение В и соединение А, по сравнению с контрольными группами, получавшими несущую среду, в последний день исследования, если в каждой группе оставалось 2/3 или более мышей. Различия между группами считали значимыми при $p \leq 0,05$.

[00241] Статистическую значимость объема опухоли и массы тела животных для всех п/к исследований опухолей определяли на основании анализа линейной модели со смешанными эффектами (LME) с помощью программного обеспечения R, версия 3.4.2 (с использованием приложения Shiny, версия 4.0 собственной разработки), при этом лечение и время рассматривались в качестве фиксированных эффектов, а животные — как случайный эффект. Pinheiro J, Bates D. *Mixed-effects models in S and S-Plus*;

Heidelberg, Germany: Springer; 2000. Логарифмическое преобразование (основание 10) выполняли, если отдельные продольные траектории ответа были нелинейными.

Информацию, полученную в рамках данной модели, применяли для проведения попарных сопоставлений массы тела животных или объемов опухоли в

5 экспериментальной группе с показателями контрольной группы или между всеми экспериментальными группами. Данные комбинации лекарственных средств анализировали с помощью модели независимых взаимодействий по Блисссу. В рамках данного метода наблюдаемая ответная реакция на дозу комбинации лекарственных средств сопоставляется с прогнозируемой ответной реакцией на дозу комбинации
10 лекарственных средств, которую определяют на основании предположения об отсутствии эффекта межлекарственных взаимодействий. Комбинации называют синергетическими, если наблюдаемые ответные реакции выше прогнозируемых ответных реакций.

Результаты

15 Масса тела

[00242] Составы соединения В и соединения А готовят в PEG400 или PEG400/PVP-VA64 (исследование 1 и исследование 2), которые, как известно, вызывают диарею у грызунов. Hermansky *et al.*, *Food Chem. Toxicol.* 1995; 33:139–149. В целом, соединение В и соединение А хорошо переносились мышами NSG во всем
20 диапазоне протестированных уровней дозы (до 50 мг/кг 2 р/день или 100 мг/кг 1 р/день для соединения В и 30 мг/кг 2 р/день для соединения А), при этом в исследовании 2 ни одно из животных не достигало конечной точки максимальной потери массы тела 20%.

[00243] В исследовании эффективности, исследовании 2, в течение 3 недель лечения соединением В потери массы тела не отмечались (ФИГ. 15). Многих животных
25 исключали в ходе исследования из групп, получавших несущую среду, 1 р/день и 2 р/день низкую дозу соединения В, вследствие прогрессирования опухоли; либо достигалась конечная точка максимально допустимого объема опухоли, либо наблюдались клинические признаки, связанные с метастазами опухоли (паралич задней конечности).

30 [00244] По истечении 17 дней 21-дневного периода лечения половина животных в контрольной группе с 1 р/день несущей среды, 4 мыши в контрольной группе с 2 р/день несущей среды, двое животных в группе дозирования с 10 мг/кг соединения В

1 р/день и одна мышь в группе дозирования с 100 мг/кг соединения В 1 р/день погибли вследствие тяжести заболевания.

[00245] По истечении 21 дня лечения 7/10 животных были исключены из групп несущей среды (1 р/день) и 10 мг/кг (соединение В 1 р/день), а 9/10 мышей из контрольной группы несущей среды (2 р/день) были исключены из исследования по причине прогрессирования опухоли. Интересно, что всего 2/10, 3/10, 4/10 и 1/10 мышей были исключены из групп 30 мг/кг 1 р/день, 100 мг/кг 1 р/день, 5 мг/кг 2 р/день и 15 мг/кг 2 р/день соответственно. Это показывает, что ингибирование ВТК защищало мышей от прогрессирования опухоли, включая метастазы.

[00246] В исследовании 3 (ФИГ. 16) и исследовании 4 (ФИГ. 17), где изучали эффективность комбинации, несмотря на отсутствие токсической потери массы тела, отдельных животных исключали из-за неблагоприятных клинических проявлений, чрезмерной потери массы тела или спорадической смерти. Кроме того, в течение 3 недель лечения временная потеря массы тела также отмечалась для группы контроля — несущей среды, соединения В, соединения А или комбинаций. Такие наблюдения отмечались с аналогичной периодичностью в группах несущей среды, монотерапии и комбинации, указывая на возможное влияние частого дозирования/обработки (3–4 раза в день) и несущих сред которые, как известно, вызывают диарею.

[00247] В исследовании 3 лишь у одного животного была достигнута максимально допустимая потеря массы тела 20%, которая наблюдалась в день 56 после имплантации опухоли и через 3 недели лечения 30 мг/кг 1 р/день соединения В + 10 мг/кг 2 р/день соединения А.

[00248] Ряд отдельных животных из исследования 3 находили мертвыми или исключали из исследования из-за неблагоприятных клинических проявлений: двое животных в группе несущей среды: одно животное с 30 мг/кг 1 р/день соединения В, одно животное с 30 мг/кг 2 р/день соединения А, одно животное с 30 мг/кг 1 р/день соединения В + 10 мг/кг 2 р/день соединения А и одно животное с 100 мг/кг 1 р/день соединения В + 30 мг/кг 2 р/день соединения А в группах дозирования. Множество животных также исключали из исследования из группы 1 р/день несущей среды и 1 животное из группы 30 мг/кг 1 р/день соединения В из-за клинических признаков, связанных с прогрессированием опухоли.

[00249] В исследовании 4 четырех животных исключали из исследования из-за достижения максимально допустимой потери массы тела 20%, по одному из каждой

групп дозирования 15 мг/кг соединения В, 15 мг/кг соединения В + 10 мг/кг соединения А и 15 мг/кг соединения В + 30 мг/кг соединения А и из группы несущей среды. То, что эти неблагоприятные эффекты отмечались у одной мыши из каждой группы, указывает на то, что эти явления не связаны с соединением или дозой, а связаны, вероятнее всего, с токсичностью несущей среды PEG400 или чрезмерной обработкой (4 желудочных зонда/день).

[00250] Во время исследования погибли одна мышь в группе несущей среды, одно животное в группе 50 мг/кг соединения В, четыре животных в группе 10 мг/кг соединения А, два животных в группе 15 мг/кг соединения В + 10 мг/кг соединения А и 1 животное в группе 15 мг/кг соединения В + 30 мг/кг соединения А.

Эффективность

[00251] Противоопухолевую активность терапии только ингибитором ВТК и в комбинации с ингибитором MALT1 оценивали у мышей с введенными п/к ксенотрансплантатами OCI-LY10 человеческих CD79b-мутантных DLBCL у самок мышей NSG.

[00252] В исследовании 2 противоопухолевую эффективность соединения В оценивали в виде монотерапии у мышей с ксенотрансплантатами OCI-LY10 с дозированием либо один раз (1 р/день), либо два раза (2 р/день) в день. Анализ ингибирования роста опухоли проводили через 14 дней за 21-дневный период лечения (день 45), так как это был последний день, когда 2/3 участников группы контроля — несущей среды продолжали участие в исследовании. Соединение В индуцировало ингибирование роста опухоли на низком уровне в модели OCI-LY10 для всех уровней дозы. Лечение с 10, 30 и 100 мг/кг соединения В, вводимого 1 р/день, ингибировало рост опухоли на 24%, 35% и 51% TGI (30, 45 и 65% ΔTGI) соответственно по сравнению с контрольными мышами, получавшими несущую среду ($p < 0,05$). Лечение 2 р/день с 5, 15 и 50 мг/кг ингибитора ВТК соединения В индуцировало несколько более выраженное ингибирование роста опухоли с 26%, 51% и 78% TGI (34, 66 и 102% ΔTGI) ($p < 0,05$) соответственно по сравнению с контрольными мышами из группы контроля — несущей среды (ФИГ. 18). В целом, только группа, получавшая 50 мг/кг 2 р/день соединения В, соответствовала минимальным предельным критериям NCI для биологической значимости ($\geq 60\%$ TGI). Johnson *et al.*, *Br J Cancer*. 2001; 84(10):1424–1431.

[00253] При введении в комбинации с ингибитором MALT1 (соединение А) введение 1 р/день или 2 р/день ингибитора ВТК соединения В обеспечивало более выраженный противоопухолевый положительный эффект по сравнению с любой монотерапией, которая носила аддитивный / почти аддитивный характер для всех протестированных уровней дозы, при этом частичная регрессия опухоли наблюдалась для комбинаций с более высоким уровнем дозы (исследования 3 и 4). Наиболее выраженная противоопухолевая активность и регрессии опухолей отмечались при 50 мг/кг соединения В 2 р/день в комбинации с либо 10, либо 30 мг/кг соединения А.

[00254] В исследовании 3 анализ противоопухолевой активности проводили через 19 дней планируемого 21-дневного лечения (день 53), когда > 2/3 животных по-прежнему оставались во всех экспериментальных группах. Аналогично исследованию 2 в исследовании 3 30 мг/кг ингибитора ВТК соединения В, вводимого 1 р/день, индуцировало 50% TGI (65% ΔTGI), и более высокий уровень дозы 100 мг/кг 1 р/день соединения В близко соответствовал биологически значимой противоопухолевой эффективности 59% TGI (77% ΔTGI) по сравнению с контролем с несущей средой (ФИГ. 19). Аналогичным образом, монотерапия ингибитором MALT1 соединением А приводила к 42% TGI (54% ΔTGI) при 10 мг/кг 2 р/день и 61% TGI (79% ΔTGI) при 30 мг/кг 2 р/день по сравнению с группой несущей среды, что рассматривалось как биологически значимое. Эффективность была сопоставима с отмеченной ранее для ингибитора MALT1 (соединение А).

[00255] При введении соединения А (10 мг/кг 2 р/день) в комбинации с соединением В (30 мг/кг 1 р/день) отмечалась повышенная противоопухолевая активность на уровне 69% TGI (90% ΔTGI) (ФИГ. 19). Более того, достигался стазис опухоли с TGI 78% (103% ΔTGI) при введении ингибитора ВТК соединения В (30 мг/кг 1 р/день) в комбинации с 30 мг/кг 2 р/день ингибитора MALT1 соединения А.

[00256] При более интенсивной схеме 1 р/день 100 мг/кг соединения В в комбинации с либо 10, либо 30 мг/кг 2 р/день ингибитора MALT1 соединения А достигались 86% TGI (113% ΔTGI) и 90% TGI (118% ΔTGI) соответственно. Более того, регрессию со значениями TR 43% и 57% соответственно наблюдали при комбинации 100 мг/кг соединения В с либо 10, либо 30 мг/кг соединения А по сравнению с исходной опухолевой нагрузкой (ФИГ. 19).

[00257] В исследовании 4 анализ противоопухолевой активности проводили по завершении 21-дневного лечения (день 52), когда > 2/3 животных по-прежнему

оставались во всех экспериментальных группах, кроме группы с низкой дозой ингибитора MALT1 10 мг/кг, в которой оставалось меньше животных. Однако противоопухолевая эффективность для группы 10 мг/кг была сопоставима с результатами исследования 3 и исследования ингибитора MALT1 (данные не представлены). Аналогично исследованию 2 15 мг/кг ингибитора ВТК соединения В, вводимого 2 р/день, индуцировали 49% TGI (56% ΔTGI), и более высокий уровень дозы 50 мг/кг 2 р/день соединения В обеспечивал биологически значимые 90% TGI (102% ΔTGI) по сравнению с контролями с несущей средой (ФИГ. 20). Монотерапия ингибитором MALT1 соединением А приводила к 39%TGI (44% ΔTGI) при 10 мг/кг 2 р/день и 51% TGI (58% ΔTGI) при 30 мг/кг 2 р/день по сравнению с группой несущей среды, что не обеспечивало достижение биологической значимости по сравнению с мышами, получавшими несущую среду.

[00258] При введении соединения А (10 мг/кг 2 р/день) в комбинации с соединением В (15 мг/кг 2 р/день) отмечали повышенную противоопухолевую активность на уровне 82% TGI (93% ΔTGI) ($P < 0,05$) (ФИГ. 20). Аналогичная противоопухолевая активность также достигалась при 15 мг/кг 2 р/день ингибитора ВТК соединения В в комбинации с 30 мг/кг 2 р/день ингибитора MALT1 соединения А при 84% TGI (95% ΔTGI) по сравнению с группой контроля — несущей среды ($p < 0,05$).

[00259] При более интенсивной схеме 2 р/день 50 мг/кг соединения В в комбинации с либо 10, либо 30 мг/кг 2 р/день ингибитора MALT1 соединения А достигались 95% TGI (108% ΔTGI) и 96% TGI (109% ΔTGI) соответственно (ФИГ. 20). Частичная TR отмечалась как при более низкой (10 мг/кг), так и при более высокой 30 мг/кг комбинациях MALT1 с 50 мг/кг соединения В при 59% и 71% TR ($p < 0,05$) соответственно по сравнению с исходной опухолевой нагрузкой.

Эффекты ФД ингибитора ВТК

[00260] Для оценки эффекта воздействия соединения В на передачу сигнала NFκB анализировали уровни циркулирующего человеческого IL-10 в сыворотке мышей NSG с имплантированными опухолями OCI-LY10 DLBCL, получавших 0, 1, 3, 10, 30 и 100 мг/кг соединения В через 2, 4, 8, 12, 16 и 24 часа после введения однократной дозы. Уровни человеческого IL-10 падали до приблизительно 50% контроля — несущей среды через 2 часа после дозирования, снижаясь еще больше через 4 часа до менее 20%, 10% и 5% от уровней IL-10 для контроля — несущей среды в экспериментальных

5 группам с 10 мг/кг, 30 мг/кг и 100 мг/кг соединения В соответственно, оставаясь низкими до 12 часов. Через 16 часов после введения наблюдалось определенное восстановление до 23% от уровней контроля — несущей среды для групп дозирования 30 мг/кг и 100 мг/кг и до 39% для группы дозирования 10 мг/кг, при этом через 24 часа уровни IL-10 нормализовались (ФИГ. 21).

10 [00261] Для оценки продолжительности нарушения передачи сигнала и занятости сайта связывания белка ВТК после введения соединения определяли количество свободного белка ВТК в лизатах опухоли OCI-LY10 DLBCL, взятых в ходе исследования 1, в рамках анализа занятости сайта связывания ВТК. Не отмечали занятость сайта связывания ВТК в лизатах опухоли OCI-LY10 DLBCL у животных, получавших 1 и 3 мг/кг соединения В. Однако через 4 часа после дозирования соединения В отмечали 54%, 90% и 95% занятости сайта связывания белка ВТК при уровнях дозирования 10, 30 и 100 мг/кг соответственно. Уровни занятости сайта связывания белка ВТК оставались высокими при 71%, 94% и 96% соответственно через 15 12 часов и при 70%, 91% и 85% соответственно через 24 часа (ФИГ. 22).

Обсуждение

20 [00262] ФД и противоопухолевую эффективность соединения В оценивали в модели ксенотрансплантата человеческих ABC-DLBCL у мышей NSG либо в виде монотерапии, либо в комбинации с ингибитором MALT1 соединением А. Краткая сводная информация о проведенных исследованиях приведена в таблице 5.

| Таблица 5. Сводная информация об эффективности монотерапии ингибитором ВТК и в комбинации с ингибитором MALT1 | | | | |
|---|----------------------------|---------------------------|-------------------------|---|
| Тип исследования | Вид / система тестирования | Продолжительность лечения | Животных в группе (М/Ф) | Группы дозирования и основные результаты ^а |
| ФК/ФД для OCI-LY10 РК/PD (исследование 1) | Мыши NSG | Однократная доза | 5 (F) | Дозозависимое и времязависимое снижение уровней циркулирующего человеческого цитокина IL-10 в сыворотке мышей, получавших соединение В с дозой 1, 3, 10, 30 или 100 мг/кг, при этом максимальные показатели снижения отмечались при дозах ≥ 10 мг/кг, начиная с 4–8 часов, продолжалось подавление до 12 часов с возвратом к исходному уровню через 24 после однократной дозы. |

| Таблица 5. Сводная информация об эффективности монотерапии ингибитором ВТК и в комбинации с ингибитором MALT1 | | | | |
|---|----------------------------|---------------------------|-------------------------|---|
| Тип исследования | Вид / система тестирования | Продолжительность лечения | Животных в группе (М/Ф) | Группы дозирования и основные результаты ^a |
| | | | | Дозозависимое и времязависимое снижение занятого (свободного) ВТК в опухолях у мышей, получавших соединение В в дозе 1, 3, 10, 30 или 100 мг/кг, при этом максимальные показатели снижения отмечались при дозах \geq 30 мг/кг с устойчивым подавлением в течение 24 часов после однократной дозы. |
| Эффективность монотерапии для ОСI-LY10 (исследование 2) | Мыши NSG | 3 недели | 10 (F) | 24% TGI (30% Δ TGI) при 10 мг/кг 1 р/день; 35% TGI (45% Δ TGI) при 30 мг/кг 1 р/день; 51% TGI (65% Δ TGI) при 100 мг/кг 1 р/день; 26% TGI (34% Δ TGI) при 5 мг/кг 2 р/день; 51% TGI (66% Δ TGI) при 15 мг/кг 2 р/день; 78% TGI (102% Δ TGI) при 50 мг/кг 2 р/день; Соединение В п/о для 21 дозы |
| Эффективность комбинации для ОСI-LY10 (исследование 3) | Мыши NSG | 3 недели | 10 (F) | 50% TGI (65% Δ TGI) при 30 мг/кг 1 р/день соединения В; 59% TGI (77% Δ TGI) при 100 мг/кг 1 р/день соединения В; 42% TGI (54% Δ TGI) при 10 мг/кг 2 р/день соединения А; 61% TGI (79% Δ TGI) при 30 мг/кг 2 р/день соединения А; 69% TGI (90% Δ TGI) при 30 мг/кг 1 р/день соединения В + 10 мг/кг 2 р/день соединения А; 78% TGI (103% Δ TGI) при 30 мг/кг 1 р/день соединения В + 30 мг/кг 2 р/день соединения А; 86% TGI (113% Δ TGI) при 100 мг/кг 1 р/день соединения В + 10 мг/кг 2 р/день соединения А; 90% TGI (118% Δ TGI) при 100 мг/кг 1 р/день соединения В + 30 мг/кг 2 р/день соединения А; п/о для 21 дозы |
| Эффективность комбинации для ОСI-LY10 (исследование 4) | Мыши NSG | 3 недели | 10 (F) | 49% TGI (56% Δ TGI) при 15 мг/кг 2 р/день соединения В; 90% TGI (102% Δ TGI) при 50 мг/кг 2 р/день соединения |

| Таблица 5. Сводная информация об эффективности монотерапии ингибитором ВТК и в комбинации с ингибитором MALT1 | | | | |
|---|----------------------------|---------------------------|-------------------------|--|
| Тип исследования | Вид / система тестирования | Продолжительность лечения | Животных в группе (М/Ф) | Группы дозирования и основные результаты ^a |
| | | | | В: 39% TGI (44% ΔTGI) при 10 мг/кг 2 р/день соединения А; 51% TGI (58% ΔTGI) при 30 мг/кг 2 р/день соединения А; 82% TGI (93% ΔTGI) при 15 мг/кг 2 р/день соединения В + 10 мг/кг 2 р/день соединения А; 84% TGI (95% ΔTGI) при 15 мг/кг 2 р/день соединения В + 30 мг/кг 2 р/день соединения А; 95% TGI (108% ΔTGI) при 50 мг/кг 2 р/день соединения В + 10 мг/кг 2 р/день соединения А; 96% TGI (109% ΔTGI) при 50 мг/кг 2 р/день соединения В + 30 мг/кг 2 р/день соединения А; п/о для 21 дозы |
| <p>ВТК означает тирозинкиназу Брутона; М означает самцов; Ф означает самок; NSG означает без ожирения с диабетом с тяжелым комбинированным иммунодефицитом гамма; ΔTGI представляет собой изменение ингибирования роста опухоли (по сравнению с контрольной группой, получавшей несущую среду); TGI представляет собой ингибирование роста опухоли (по сравнению с контрольной группой, получавшей несущую среду); CR означает полный ответ; 1 р/день означает <i>один раз в день</i> (раз в день); ФД означает фармакодинамику; ФК означает фармакокинетику.</p> <p>^a Все р-значения были ≤ 0,05 по сравнению с контролем — несущей средой, кроме случаев, отмеченных как незначимые (н/з).</p> | | | | |

[00263] В рамках апробированной подкожной модели (п/к) OCI-LY10 DLBCL (исследование 2) соединение В индуцировало статистически значимую противоопухолевую эффективно при всех уровнях дозы, вводимых либо ежедневно (1 р/день), либо два раза в день (2 р/день). Ингибирование роста опухоли (TGI) на уровне 24%, 35% и 51% отмечали, если мыши получали 10, 30 и 100 мг/кг 1 р/день, и 26%, 51% и 78% TGI отмечали при введении 5, 15 и 50 мг/кг 2 р/день соответственно по сравнению с мышами, получавшими контроль — несущую среду.

[00264] В рамках модели опухоли п/к OCI-LY10 (исследование 1) однократная доза всего лишь 30 мг/кг соединения В полностью ингибировала секрецию сывороточного интерлейкина (IL)-10 и демонстрировала полную занятость сайтов связывания ВТК в опухолях, при этом эффекты сохранялись в течение до 24 часов после однократной дозы.

[00265] При введении в комбинации с ингибитором MALT1 соединением А введение 1 р/день или 2 р/день ингибитора ВТК соединения В обеспечивало более

выраженный противоопухолевый положительный эффект по сравнению с любой монотерапией, которая носила аддитивный / почти аддитивный характер для всех протестированных уровней дозы, при этом частичная регрессия опухоли наблюдалась для комбинаций с более высоким уровнем дозы (исследования 3 и 4). Наиболее

5 выраженная противоопухолевая активность и регрессии опухолей отмечались при 50 мг/кг соединения В 2 р/день в комбинации с либо 10, либо 30 мг/кг соединения А.

[00266] В рамках апробированной модели п/к OCI-LY10 DLBCL

комбинированное лечение соединением В 1 р/день с соединением А 2 р/день индуцировало статистически значимую противоопухолевую эффективность при всех

10 уровнях дозы комбинации ($p < 0,05$). При комбинации 30 мг/кг 1 р/день соединения В с 10 мг/кг 2 р/день соединения А отмечалось повышение TGI до 69% (90% Δ TGI) (по сравнению с 50% TGI (65% Δ TGI) и 42% TGI (54% Δ TGI) соответственно для видов монотерапии соединением В и соединением А). Более того, достигался стазис опухоли с TGI 78% (103% Δ TGI) при комбинировании 30 мг/кг 1 р/день соединения В с 30 мг/кг

15 2 р/день соединения А (по сравнению с 61% TGI (79% Δ TGI) при монотерапии соединением А). При более высоком уровне дозы 100 мг/кг 1 р/день монотерапия соединением В индуцировала 59% TGI (76% Δ TGI), а комбинация с введением 10 или 30 мг/кг 2 р/день соединения А индуцировала 86% TGI (113% Δ TGI) и 90% TGI (118% Δ TGI) соответственно, при этом наблюдалось 43% и 57% регрессии опухоли (TR).

20 **[00267]** Аналогичным образом, в исследовании 4 комбинированное лечение соединением В 2 р/день с соединением А 2 р/день индуцировало статистически значимую противоопухолевую эффективность при всех уровнях дозы комбинации ($p < 0,05$). TGI на уровне 82% и 84% наблюдалось при 15 мг/кг соединения В 2 р/день с 10 мг/кг и 30 мг/кг соединения А 2 р/день соответственно (по сравнению с 49%, 39% и

25 51% TGI при монотерапии 15 мг/кг соединения В 2 р/день, 10 мг/кг и 30 мг/кг соединения А 2 р/день соответственно) по сравнению с животными, получавшими несущую среду. При более высоком уровне дозы 50 мг/кг 2 р/день монотерапия соединением В индуцировала 90% TGI (102% Δ TGI, 8% TR), а комбинация с 10 или 30 мг/кг 2 р/день соединения А индуцировала 95% TGI (108% Δ TGI) и 96% TGI (109%

30 Δ TGI) соответственно, при этом наблюдалось 59% и 71% TR.

[00268] Несмотря на то что в этих исследованиях не отмечалась токсическая потеря массы тела, отдельных животных исключали из исследования по причине неблагоприятных клинических проявлений, чрезмерной потери массы тела или

спорадической смерти. Кроме того, в течение 3 недель лечения временная потеря массы тела также отмечалась для контроля — несущей среды, соединения В, соединения А или комбинаций. Такие наблюдения отмечались с аналогичной периодичностью в группах несущей среды, монотерапии и комбинации, указывая на возможное влияние частого дозирования/обработки (3–4 раза в день) с несущей средой, которая, как известно, вызывала диарею. В совокупности с данными *in vitro*, демонстрирующими синергетическое уничтожение опухолевых клеток, представленное в примерах 1 и 2, исследования в настоящем примере подтверждают целесообразность проведения клинического исследования комбинированной терапии с использованием ингибитора ВТК, соединения В и ингибитора MALT1, соединения А для лечения ABC-DLBCL и других В-клеточных злокачественных опухолей.

Пример 4. Комбинация соединения А и соединения В приводит к регрессии опухолей в полученном от пациента ксенотрансплантате LY2298ABC-подобной DLBCL

[00269] Терапевтическую эффективность *in vivo* вводимых вместе соединения А и соединения В дополнительно оценивали в рамках модели LY2298 полученного от пациента ксенотрансплантата (PDX) у самок мышей NOD/SCID. Эту опухоль получали от пациента с ABC-подобной DLBCL, и она была генетически охарактеризована как содержащая мутации в CD79b, MYD88 и TP53. Соединение А и соединение В вводили одновременно перорально мышам с опухолью LY2298 в дозах 100 мг/кг 1 р/день и 30 мг/кг 2 р/день соответственно. Через 12 дней после лечения по сравнению с несущей средой комбинация соединения А и соединения В демонстрировала значительную эффективность *in vivo* при TGI 108,7% ($p < 0,0001$) относительно исходного уровня. Напротив, терапия только соединением В 100 мг/кг 1 р/день или соединением А 30 мг/кг 2 р/день демонстрировала TGI 59,2% ($p = 0,03$) и 30,9% ($p =$ незначимое) соответственно в эквивалентных дозах. У всех 7 получавших лечение мышей через 12 дней после лечения отмечали регрессию опухолей, а в группах монотерапии этого не наблюдалось. Кривые роста опухоли и объемы отдельных опухолей после лечения соединением А и соединением В, вводимым вместе, представлены на ФИГ. 23. Эти результаты подтверждают, что соединение А и соединение В демонстрируют синергетический эффект в мышинной модели PDX лимфомы пациента. Для любой из экспериментальных групп не регистрировалась потеря массы тела $> 5\%$, в том числе для комбинации, что указывает на хорошую переносимость соединений.

[00270] После введения соединения А и соединения В измеряли секрецию цитокина в образцах сыворотки мышей с опухолью LY2298. По сравнению с несущей средой в день 1 после лечения монотерапия соединением А или соединением В значительно подавляла сывороточную секрецию связанных с 3 NF-kB цитокинов у мышей с опухолью LY2298: интерлейкина (IL)10, фактора некроза опухоли α (TNF α) и IL 12p70. Еще более высокий уровень подавления отмечался при совместном введении соединения А и соединения В (ФИГ. 24) с достижением статистической значимости для IL-10 по сравнению с группами монотерапии. Аналогичным образом, при исследовании эффективности через 12 дней после монотерапии уровни IL-10, TNF α и IL 12p70 также снижались до таких же или еще больших показателей (данные не представлены).

Пример 5. Предполагаемые межлекарственные взаимодействия между соединением А и ингибитором ВТК

[00271] Моделирование физиологической фармакокинетики (PBPK) является одним из подходов к характеристике распределения лекарственного средства в популяции. Модели PBPK представляют собой инструменты, которые имитируют воздействие лекарственного средства для описания ФК (всасывание, метаболизм и выведение), прогнозируют возможные межлекарственные взаимодействия (DDI) и формируют стратегии дозирования в виртуальных популяциях с достаточной точностью. Модели PBPK могут применяться для экстраполяции оценок ФК за пределы популяции исследования и экспериментальных условий и способствовать решению множества клинических проблем, с которыми можно столкнуться в реальности.

[00272] Была разработана модель PBPK для соединения А и ибрутиниба (SimCYP, версия 19), и она прошла проверку на достоверность с использованием полученных данных кинетики *in vivo* после отдельного введения. В комбинации с полученными *in vitro* данными о взаимодействии для соединения А такие модели применялись для оценки возможного DDI после множества доз соединения А (после достижения стационарных концентраций) при однократной дозе ибрутиниба в виртуальной популяции из 100 человек. Как показано ниже в таблице 6, прогнозировали увеличение значений C_{max} и AUC для ибрутиниба при введении в комбинации с соединением А. При дозе 420 мг ибрутиниба и 200 мг соединения А прогнозировали увеличение средней C_{max} ибрутиниба на 43% и увеличение AUC

ибрутиниба на 60% по сравнению с терапией только ибрутинибом. Аналогичным образом, при дозе 560 мг ибрутиниба и 300 мг соединения А прогнозировали увеличение средней C_{max} ибрутиниба на 50% и увеличение AUC ибрутиниба на 70% по сравнению с терапией только ибрутинибом.

5 **Таблица 6**

| | | AUC (нг/мл·ч) | C_{max} (нг/мл) | AUC (нг/мл·ч) | C_{max} (нг/мл) | Отноше- ние AUC | Отноше- ние C_{max} |
|---------------------|----------------------|---------------------------|----------------------|------------------|----------------------|--------------------|--------------------------|
| | | Терапия только препаратом | | MALT 200 мг | | | |
| Ибрутиниб 420 мг | Среднее | 442 | 131 | 678 | 182 | 1,60 | 1,43 |
| | 5-й процен- тиль | 168 | 41 | 285 | 59 | 1,27 | 1,20 |
| | 95-й процен- тиль | 883 | 246 | 1278 | 344 | 2,09 | 1,82 |
| Ибрутиниб 560 мг | Среднее | 590 | 174 | 904 | 243 | 1,60 | 1,43 |
| | 5-й процен- тиль | 224 | 54 | 381 | 79 | 1,27 | 1,20 |
| | 95-й процен- тиль | 1177 | 328 | 1704 | 459 | 2,09 | 1,82 |
| | | Терапия только препаратом | | MALT 300 мг | | | |
| Ибрутиниб 420 мг | Среднее | 442 | 131 | 718 | 191 | 1,70 | 1,50 |
| | 5-й процен- тиль | 168 | 41 | 305 | 62 | 1,34 | 1,24 |
| | 95-й процен- тиль | 883 | 246 | 1369 | 352 | 2,31 | 2,03 |
| Ибрутиниб 560 мг | Среднее | 590 | 174 | 957 | 255 | 1,70 | 1,50 |
| | 5-й процен- тиль | 224 | 54 | 406 | 82 | 1,34 | 1,24 |
| | 95-й процен- тиль | 1177 | 328 | 1826 | 469 | 2,31 | 2,03 |

10 [00273] Предварительные данные клинических исследований хорошо отражали прогнозируемые данные моделирования. Данные предварительных исследований (n = 3–6) показывают, что после дозирования 420 мг ибрутиниба и 200 мг соединения А в течение 22 дней AUC (среднее значение) ибрутиниба увеличилась на 58%. Аналогичным образом, после дозирования 420 мг ибрутиниба и 300 мг соединения А в течение 22 дней AUC (среднее значение) ибрутиниба увеличилось на 75%.

Пример 6. Открытое исследование фазы 1b безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики соединения В в комбинации с соединением А у участников с неходжкинской лимфомой и хроническим лимфоцитарным лейкозом

5 [00274] Тирозинкиназа Брутона (ВТК) представляет собой цитоплазмическую тирозинкиназу, которая играет критическую роль в активации В-клеток посредством сигнального пути В-клеточного рецептора (BCR). ВТК важна для активации нормальных В-клеток и в патофизиологии В-клеточных злокачественных опухолей, и несколько ингибиторов ВТК продемонстрировали клиническую активность при неходжкинской лимфоме (NHL) и хроническом лимфоцитарном лейкозе (CLL).
10 Соединение В представляет собой перорально активный необратимый ковалентный ингибитор ВТК. В свете своей способности ингибировать ВТК наряду с имеющимися до настоящего времени неклиническими данными JNJ-64264681, вероятнее всего, будет проявлять аналогичную противолимфомную активность, сходную с уже
утвержденными ингибиторами ВТК.

15 [00275] Белок транслокации 1 при лимфоме ассоциированной со слизистой оболочкой лимфоидной ткани (MALT1) является ключевым медиатором пути передачи сигнала BCR, идущего после ВТК. MALT1 играет ключевую роль в активации классического сигнального пути энхансера легкой цепи ядерного фактора каппа активированных В-клеток (NF-κB), который важен для В-клеточных лимфоидных
20 злокачественных опухолей, таких как MCL, WM и диффузная В-крупноклеточная лимфома (DLBCL). Таким образом, было показано, что MALT1 играет критическую роль в поддержании роста опухоли при разных типах лимфом, включая подтип DLBCL, характеризующийся клетками, подобными В-клеткам (ABC-DLBCL). Соединение А является перорально биодоступным, эффективным и аллостерическим ингибитором
25 MALT1, который продемонстрировал перспективную клиническую активность и благоприятный профиль токсичности в ходе исследования фазы 1. В настоящем исследовании будет оцениваться соединение А в комбинации с соединением В в первом исследовании NHL и CLL с участием людей.

Цели и конечные показатели

30 [00276] Первичные цели исследования включают в себя определение безопасности (часть А и часть В) и рекомендуемых доз для фазы 2 (RP2D) (в части А) соединения А и соединения В при введении в комбинации участникам с В-клеточными NHL и CLL.

[00277] Вторичные цели включают в себя определение безопасности этой комбинации в специализированных гистологических анализах / популяциях участников (часть В) при введении в RP2D, установленных в ходе части А. Вторичные цели также предполагали оценку фармакокинетики (ФК) и фармакодинамики (ФД) исследуемых лекарственных средств (часть А и часть В), а также определение предварительной клинической активности комбинации в специализированных гистологических анализах / популяциях участников (часть В) при введении в RP2D, установленных в ходе части А.

[00278] Первичным конечным показателем исследования является тип и степень тяжести нежелательных явлений, включая ограничивающую дозу токсичность (DLT). Вторичные конечные показатели исследования включают в себя временные профили концентрации в плазме, параметры ФК, занятость сайта связывания рецептора ВТК и профиль цитокинов и Т-клеток, общую частоту ответа, время до первого ответа и продолжительность ответной реакции.

15 **Схема исследования**

[00279] Данное исследование представляет собой открытое многоцентровое исследование фазы 1b соединения А и соединения В, вводимых в комбинации, у участников с В-клеточной NHL и CLL, у которых отмечалось рецидивирующее или рефрактерное заболевание, требующее лечения. Соединение А и соединение В будут вводить перорально в непрерывных 21-дневных циклах в соответствии со стратегией повышения дозы или расширения когорт, описанной ниже.

[00280] Исследование будут проводить в двух частях: Часть А исследования предназначена для того, чтобы определить RP2D соединения А и соединения В при совместном введении участникам с В-клеточной NHL и CLL. Повышение дозы начнется с когорты 1 повышения дозы при исходных дозах приведенных в таблице 7. Для дальнейшего исследования в части В могут определяться одна или более RP2D.

Таблица 7. Предлагаемая схема повышения дозы соединения А и соединения В

| Когорта | Соединение А | | Соединение В | |
|---------|--------------|------------------------|--------------|---------------------------------|
| | Доза | Лекарственный препарат | Доза | Лекарственный препарат |
| 1 | 200 мг | 2 x 100 мг 1 р/день | 140 мг | 1 x 140 мг 1 р/день |
| 2 | 300 мг | 3 x 100 мг 1 р/день | 140 мг | 1 x 140 мг 1 р/день |
| 3 | 300 мг | 3 x 100 мг 1 р/день | 280 мг | 1 x 140 мг 2 р/день |
| 4 | 300 мг | 3 x 100 мг 1 р/день | 420 мг | 1 x 140 мг + 2 x 35 мг 2 р/день |
| 5 | 300 мг | 3 x 100 мг 1 р/день | 560 мг | 2 x 140 мг 2 р/день |

[00281] Часть В предназначена для того, чтобы дополнительно оценить безопасность, а также предварительную клиническую эффективность RP2D соединения А и соединения В при совместном введении у участников со специфическими подтипами В-клеточной NHL (например, DLBCL, мантийноклеточная лимфома [MCL], фолликулярная лимфома [FL], лимфома ассоциированной со слизистой оболочкой лимфоидной ткани [MALT], лимфома маргинальной зоны [MZL], макроглобулинемия Вальденстрема [WM], мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома [SLL]) или CLL. На момент RP2D в исследование могли быть включены приблизительно 20 участников на когорту, чтобы подтвердить данные, полученные в части А, или на основании ожидаемой активности в представляющих интерес гистологиях.

[00282] Повышение дозы для продолжающих участников будут определять по правилам повышения дозы, и группа оценки исследования (SET) будет принимать решение на основании анализа безопасности, клинической активности, ФК, ФД и других значимых данных. Завершение исследования определяется как последняя плановая оценка безопасности для последнего участника исследования.

Количество участников

[00283] Целевое количество включаемых в исследование будет составлять приблизительно 135 участников. Так как количество формируемых когорт будет определяться и зависеть от приведенных в настоящем документе и в других источниках данных, конечный размер выборки может отличаться от 135.

Экспериментальные группы и продолжительность

[00284] Участники будут получать соединение А и соединение В, вводимые вместе, до прогрессирования заболевания, развития непереносимой токсичности, отзыва согласия или до того момента, когда исследователь не определит, что прием исследуемого лекарственного препарата необходимо прекратить в интересах участника. Исключения могут относиться к участникам, у которых продолжает отмечаться благоприятный клинический эффект.

Оценки эффективности

[00285] Исследователь будет проводить оценки, чтобы определить ответную реакцию на терапию согласно соответствующим критериям оценки, подходящим для гистологии/популяций.

Оценки ФК/ФД

[00286] Образцы опухоли, крови и плазмы будут собирать для оценки эффекта первой дозы, однократной и многократной дозы соединения А и соединения В при совместном введении. Образцы будут собирать во множество моментов времени и
5 использовать в разных анализах ФД, таких как биологическая активность соединения А (измеряемая по анализу NF-kB) или занятость сайта связывания ВТК для соединения В в мононуклеарных клетках периферической крови (РВМС) или опухолевой ткани.

Оценки безопасности

[00287] Безопасность соединения А и соединения В при совместном введении
10 будут оценивать по анамнезу, физиологическим показателям, общему состоянию по критериям Восточной объединенной онкологической группы США (ECOG), клиническим лабораторным анализам, основным показателям жизнедеятельности, электрокардиограммам (ЭКГ) и результатам мониторинга нежелательных явлений. Будет регистрироваться применение сопутствующих лекарственных средств. Степень
15 тяжести нежелательных явлений будут оценивать с применением общих терминологических критериев нежелательных явлений Национального института онкологии США, версия 5.0 (CTCAE V5.0).

Статистические способы

[00288] В данном исследовании не будут проводить формальную проверку
20 статистической гипотезы. Повышение дозы будут проводить по схеме оптимального Байесовского интервала (BOIN). Данные по повышению дозы и расширению когорты будут в основном обрабатывать с использованием методов описательной статистики.

Предварительные результаты

[00289] Двадцать четыре пациента с NHL и CLL получали 140 мг 1 р/день
25 соединения В в комбинации с 200 мг или 300 мг 1 р/день соединения А. Ответную реакцию на дозу оценивали для 23 пациентов, а у 12 пациентов (52%) отмечали частичный или полный ответ (10 PR, 2 CR). Из 24 пациентов у 10 пациентов была CLL/SLL, оценка ответа проводилась для 9 пациентов, а у 6 пациентов (67%) отмечали частичный ответ (PR). Для большинства этих пациентов ответ регистрировался при
30 первой оценке заболевания после лечения в цикле 3.

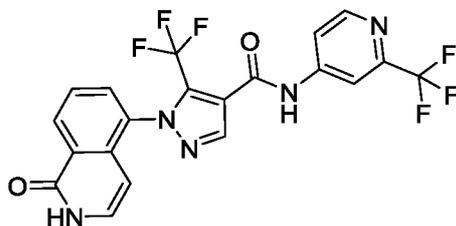
[00290] Другое клиническое исследование проводили на той же популяции
пациентов, которым проводилась монотерапия соединением В. При эквивалентной дозе (140 мг 1 р/день) и более высокой дозе (140 мг 2 р/день) ни у одного из 7 получавших

лечение пациентов не был отмечен PR или CR. У двух пациентов (1 MCL, 1 CLL) PR достигался вскоре после повышения дозы до 280 мг 2 р/день в циклах 7 и 9 соответственно. Эти результаты, хотя и для небольшого количества пациентов, показывают, что дозы 140 мг 1 р/день или 140 мг 2 р/день, вероятно, являются недостаточными при проведении монотерапии соединения В в отличие от комбинированной терапии с соединением А. Кроме того, если соединение А вводят как единственный агент (от 50 мг до 300 мг), у 10 пациентов с CLL/SLL не регистрировался частичный ответ или полный ответ. По этой причине маловероятно, что ответные реакции на дозу, наблюдавшиеся при комбинированном исследовании у пациентов с CLL/SLL, относятся только к одному из соединения А и соединения В.

ИЛЛЮСТРАТИВНЫЕ ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

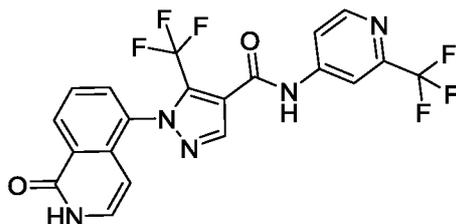
[00291] В настоящем документе представлены иллюстративные варианты осуществления описанной технологии. Эти варианты осуществления являются лишь иллюстративными и не ограничивают объем настоящего описания или прилагаемой формулы изобретения.

[00292] Вариант осуществления 1. Способ лечения расстройства или состояния, зависящего от ингибирования MALT1, у нуждающегося в лечении субъекта, включающий введение упомянутому субъекту терапевтически эффективной дозы ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемой солевой формы в диапазоне от около 25 до 1000 мг и терапевтически эффективной дозы в диапазоне от около 25 до 1000 мг 1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-N-[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]-1H-пиразол-4-карбоксамид (соединение А):



или его фармацевтически приемлемой солевой формы.

[00293] Вариант осуществления 1а. Ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемая солевая форма и 1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-N-[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]-1H-пиразол-4-карбоксамид (соединение А):



или его фармацевтически приемлемая солевая форма для применения при
лечении расстройства или состояния, которое зависит от ингибирования MALT1, у
субъекта, включающем в себя введение упомянутому субъекту терапевтически
5 эффективной дозы в диапазоне от около 25 до 1000 мг ингибитора ВТК или его
фармацевтически приемлемой солевой формы и терапевтически эффективной дозы в
диапазоне от около 25 до 1000 мг соединения А или его фармацевтически приемлемой
солевой формы.

[00294] Вариант осуществления 2. Способ по варианту осуществления 1, причем
10 субъект является человеком.

[00295] Вариант осуществления 2а. Применение по варианту осуществления 1а,
причем субъект является человеком.

[00296] Вариант осуществления 3. Способ по варианту осуществления 2, в
котором терапевтически эффективная доза соединения А составляет от около 50 до
15 1000 мг и терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет от около 50 до
1000 мг.

[00297] Вариант осуществления 3а. Применение по варианту осуществления 1а
или 2а, в котором терапевтически эффективная доза соединения А выбрана из одного
из от около 50 до 1000 мг и терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК
20 составляет от около 50 до 1000 мг.

[00298] Вариант осуществления 4. Способ по варианту осуществления 2, в
котором терапевтически эффективная доза соединения А составляет от около 25 до
500 мг, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет от около 50 до
1000 мг.

[00299] Вариант осуществления 4а. Применение по варианту осуществления 1а
или 2а, в котором терапевтически эффективная доза соединения А составляет от около
25 до 500 мг, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет от около
50 до 1000 мг.

[00300] Вариант осуществления 5. Способ по варианту осуществления 2, в
30 котором терапевтически эффективная доза соединения А составляет от около 25 до

300 мг, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет от около 50 до 500 мг.

5 [00301] Вариант осуществления 5а. Применение по варианту осуществления 1а или 2а, в котором терапевтически эффективная доза соединения А составляет от около 25 до 300 мг, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет от около 50 до 500 мг.

10 [00302] Вариант осуществления 6. Способ по варианту осуществления 2, в котором терапевтически эффективная доза соединения А составляет от около 25 до 250 мг, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет от около 50 до 300 мг.

[00303] Вариант осуществления 6а. Применение по варианту осуществления 1а или 2а, в котором терапевтически эффективная доза соединения А составляет от около 25 до 250 мг, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет от около 50 до 300 мг.

15 [00304] Вариант осуществления 7. Способ по варианту осуществления 2, в котором терапевтически эффективная доза соединения А составляет от около 25 до 100 мг и терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет от около 25 до 100 мг.

20 [00305] Вариант осуществления 7а. Применение по варианту осуществления 1а или 2а, в котором терапевтически эффективная доза соединения А составляет от около 25 до 100 мг и терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет от около 25 до 100 мг.

25 [00306] Вариант осуществления 8. Способ по варианту осуществления 2, в котором терапевтически эффективная доза соединения А составляет от около 75 до 150 мг, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет от около 50 до 300 мг.

30 [00307] Вариант осуществления 8а. Применение по варианту осуществления 1а или 2а, в котором терапевтически эффективная доза соединения А составляет от около 75 до 150 мг, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет от около 50 до 300 мг.

[00308] Вариант осуществления 9. Способ по варианту осуществления 2, в котором терапевтически эффективная доза соединения А составляет от около 50 до

150 мг, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет от около 50 до 300 мг.

5 [00309] Вариант осуществления 9а. Применение по варианту осуществления 1а или 2а, в котором терапевтически эффективная доза соединения А составляет от около 50 до 150 мг, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет от около 50 до 300 мг.

10 [00310] Вариант осуществления 10. Способ по варианту осуществления 2, в котором терапевтически эффективная доза соединения А составляет от около 50 до 350 мг и терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет от около 50 до 350 мг.

[00311] Вариант осуществления 10а. Применение по варианту осуществления 1а или 2а, в котором терапевтически эффективная доза соединения А составляет от около 50 до 350 мг и терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет от около 50 до 350 мг.

15 [00312] Вариант осуществления 11. Способ по варианту осуществления 2, в котором терапевтически эффективная доза соединения А составляет от около 100 до 400 мг, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет от около 50 до 600 мг.

20 [00313] Вариант осуществления 11а. Применение по варианту осуществления 1а или 2а, в котором терапевтически эффективная доза соединения А составляет от около 100 до 400 мг, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет от около 50 до 600 мг.

25 [00314] Вариант осуществления 12. Способ по варианту осуществления 2, в котором терапевтически эффективная доза соединения А составляет от около 150 до 300 мг, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет от около 150 до 1000 мг.

30 [00315] Вариант осуществления 12а. Применение по варианту осуществления 1а или 2а, в котором терапевтически эффективная доза соединения А составляет от около 150 до 300 мг, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет от около 150 до 1000 мг.

[00316] Вариант осуществления 13. Способ по варианту осуществления 2, в котором терапевтически эффективная доза соединения А составляет от около 200 мг до

500 мг, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет от около 50 до 400 мг.

5 [00317] Вариант осуществления 13а. Применение по варианту осуществления 1а или 2а, в котором терапевтически эффективная доза соединения А составляет около 200 мг, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет от около 50 до 400 мг.

10 [00318] Вариант осуществления 14. Способ по варианту осуществления 2, в котором терапевтически эффективная доза соединения А составляет от около 100 до 150 мг, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет от около 50 до 100 мг.

[00319] Вариант осуществления 14а. Применение по варианту осуществления 1а или 2а, в котором терапевтически эффективная доза соединения А составляет от около 100 до 150 мг, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет от около 50 до 100 мг.

15 [00320] Вариант осуществления 15. Способ по варианту осуществления 2, в котором терапевтически эффективная доза соединения А составляет от около 150 до 200 мг, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет от около 50 до 400 мг.

20 [00321] Вариант осуществления 15а. Применение по варианту осуществления 1а или 2а, в котором терапевтически эффективная доза соединения А составляет от около 150 до 200 мг, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет от около 50 до 400 мг.

25 [00322] Вариант осуществления 16. Способ по варианту осуществления 2, в котором терапевтически эффективная доза соединения А составляет от около 200 до 250 мг, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет от около 50 до 450 мг.

30 [00323] Вариант осуществления 16а. Применение по варианту осуществления 1а или 2а, в котором терапевтически эффективная доза соединения А составляет от около 200 до 250 мг, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет от около 50 до 450 мг.

[00324] Вариант осуществления 17. Способ по варианту осуществления 2, в котором терапевтически эффективная доза соединения А составляет от около 250 до

300 мг, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет от около 50 до 500 мг.

5 [00325] Вариант осуществления 17а. Применение по варианту осуществления 1а или 2а, в котором терапевтически эффективная доза соединения А составляет от около 250 до 300 мг, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет от около 50 до 500 мг.

10 [00326] Вариант осуществления 18. Способ по варианту осуществления 2, в котором терапевтически эффективная доза соединения А составляет от около 300 до 350 мг, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет от около 50 до 600 мг.

[00327] Вариант осуществления 18а. Применение по варианту осуществления 1а или 2а, в котором терапевтически эффективная доза соединения А составляет от около 300 до 350 мг, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет от около 50 до 600 мг.

15 [00328] Вариант осуществления 19. Способ по варианту осуществления 2, в котором терапевтически эффективная доза соединения А составляет от около 350 до 400 мг, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет от около 50 до 700 мг.

20 [00329] Вариант осуществления 19а. Применение по варианту осуществления 1а или 2а, в котором терапевтически эффективная доза соединения А составляет от около 350 до 400 мг, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет от около 50 до 700 мг.

25 [00330] Вариант осуществления 20. Способ по любому из вариантов осуществления 1–19, в котором терапевтически эффективную дозу соединения А вводят два раза в день в течение 7 дней с последующим введением один раз в день, а терапевтически эффективную дозу ингибитора ВТК вводят два раза в день.

30 [00331] Вариант осуществления 20а. Применение по любому из вариантов осуществления 1а–19а, в котором терапевтически эффективную дозу соединения А вводят два раза в день в течение 7 дней с последующим введением один раз в день, а терапевтически эффективную дозу ингибитора ВТК вводят два раза в день.

[00332] Вариант осуществления 21. Способ по любому из вариантов осуществления 1–19, в котором терапевтически эффективную дозу соединения А

вводят два раза в день в течение 7 дней с последующим введением один раз в день, а терапевтически эффективную дозу ингибитора ВТК вводят один раз в день.

5 [00333] Вариант осуществления 21а. Применение по любому из вариантов осуществления 1а–19а, в котором терапевтически эффективную дозу соединения А вводят два раза в день в течение 7 дней с последующим введением один раз в день, а терапевтически эффективную дозу ингибитора ВТК вводят один раз в день.

[00334] Вариант осуществления 22. Способ по любому из вариантов осуществления 1–21, в котором терапевтически эффективную дозу соединения А и терапевтически эффективную дозу ингибитора ВТК вводят один раз в день.

10 [00335] Вариант осуществления 22а. Применение по любому из вариантов осуществления 1а–21а, в котором терапевтически эффективную дозу соединения А и терапевтически эффективную дозу ингибитора ВТК вводят один раз в день.

15 [00336] Вариант осуществления 23. Способ по любому из вариантов осуществления 1–21, в котором терапевтически эффективную дозу соединения А вводят один раз в день, а терапевтически эффективную дозу ингибитора ВТК вводят два раза в день.

20 [00337] Вариант осуществления 23а. Применение по любому из вариантов осуществления 1а–21а, в котором терапевтически эффективную дозу соединения А вводят один раз в день, а терапевтически эффективную дозу ингибитора ВТК вводят два раза в день.

[00338] Вариант осуществления 24. Способ по любому из вариантов осуществления 1–23, причем упомянутое расстройство или состояние представляет собой рак и/или иммунологические заболевания.

25 [00339] Вариант осуществления 24а. Применение по любому из вариантов осуществления 1а–23а, причем упомянутое расстройство или состояние представляет собой рак и/или иммунологические заболевания.

30 [00340] Вариант осуществления 25. Способ по любому из вариантов осуществления 1–24, причем упомянутое расстройство или состояние выбрано из группы, состоящей из лимфом, лейкозов, карцином и сарком, например неходжкинской лимфомы (NHL), В-клеточной NHL, диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), мантийноклеточной лимфомы (MCL), фолликулярной лимфомы (FL), лимфомы ассоциированной со слизистой оболочкой лимфоидной ткани (MALT), лимфомы маргинальной зоны, Т-клеточной лимфомы, ходжкинской лимфомы,

лимфомы Беркитта, множественной миеломы, хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы (SLL), макроглобулинемии Вальденстрема, лимфобластного Т-клеточного лейкоза, хронического миелогенного лейкоза (CMML), волосатоклеточного лейкоза, острого лимфобластного Т-клеточного лейкоза, плазмацитомы, иммунобластного крупноклеточного лейкоза, мегакариобластного лейкоза, острого мегакариоцитарного лейкоза, промиелоцитарного лейкоза, эритролейкоза, опухолей мозга (глиом), глиобластом, рака молочной железы, колоректального рака / рака толстой кишки, рака предстательной железы, рака легкого, включая немелкоклеточный, рака желудка, рака эндометрия, меланомы, рака поджелудочной железы, рака печени, рака почек, плоскоклеточной карциномы, рака яичника, саркомы, остеосаркомы, рака щитовидной железы, рака мочевого пузыря, рака головы и шеи, рака яичек, саркомы Юинга, рабдомиосаркомы, медуллобластомы, нейробластомы, рака шейки матки, рака почек, рака уротелия, рака влагалища, рака пищевода, рака слюнных желез, носоглоточного рака, рака щек, рака ротовой полости, первичной и вторичной лимфомы центральной нервной системы, трансформированной фолликулярной лимфомы, заболеваний/рака, вызванного слиянием API2-MALT1, и GIST (желудочно-кишечная стромальная опухоль).

[00341] Вариант осуществления 25а. Применение по любому из вариантов осуществления 1а–24а, причем упомянутое расстройство или состояние выбрано из группы, состоящей из лимфом, лейкозов, карцином и сарком, например неходжкинской лимфомы (NHL), В-клеточной NHL, диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), мантийноклеточной лимфомы (MCL), фолликулярной лимфомы (FL), лимфомы ассоциированной со слизистой оболочкой лимфоидной ткани (MALT), лимфомы маргинальной зоны, Т-клеточной лимфомы, ходжкинской лимфомы, лимфомы Беркитта, множественной миеломы, хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы (SLL), макроглобулинемии Вальденстрема, лимфобластного Т-клеточного лейкоза, хронического миелогенного лейкоза (CMML), волосатоклеточного лейкоза, острого лимфобластного Т-клеточного лейкоза, плазмацитомы, иммунобластного крупноклеточного лейкоза, мегакариобластного лейкоза, острого мегакариоцитарного лейкоза, промиелоцитарного лейкоза, эритролейкоза, опухолей мозга (глиом), глиобластом, рака молочной железы, колоректального рака / рака толстой кишки, рака предстательной железы, рака легкого, включая немелкоклеточный, рака желудка, рака эндометрия, меланомы, рака

поджелудочной железы, рака печени, рака почек, плоскоклеточной карциномы, рака яичника, саркомы, остеосаркомы, рака щитовидной железы, рака мочевого пузыря, рака головы и шеи, рака яичек, саркомы Юинга, рабдомиосаркомы, медуллобластомы, нейробластомы, рака шейки матки, рака почек, рака уротелия, рака влагалища, рака пищевода, рака слюнных желез, носоглоточного рака, рака щек, рака ротовой полости, первичной и вторичной лимфомы центральной нервной системы, трансформированной фолликулярной лимфомы, заболеваний/рака, вызванного слиянием API2-MALT1, и GIST (желудочно-кишечная стромальная опухоль).

[00342] Вариант осуществления 2б. Способ по любому из вариантов осуществления 1–24, причем упомянутое иммунологическое заболевание выбрано из группы, состоящей из аутоиммунных и воспалительных расстройств, например артрита, ревматоидного артрита (РА), псориатического артрита (PsA), воспалительного заболевания кишечника, гастрита, анкилозирующего спондилита, язвенного колита, панкреатита, болезни Крона, целиакии, рассеянного склероза, системной красной волчанки, волчаночного нефрита, ревматического полиартрита, подагры, отторжения органа или трансплантата, хронического отторжения аллотрансплантата, острой или хронической реакции «трансплантат против хозяина», дерматита, включая атопический, дерматомиозита, псориаза, болезни Бехчета, увеита, миастении гравис, болезни Грейвса, тиреоидита Хашимото, синдрома Шегрена, пузырчатки, аллергических васкулитов, иммунокомплексных васкулитов, аллергических заболеваний, астмы, бронхита, хронического обструктивного заболевания легких (COPD), фиброно-кистозной дегенерации, пневмонии, легочных заболеваний, включающих в себя отек, эмболии, фиброза, саркоидоза, гипертензии и эмфиземы, силикоза, дыхательной недостаточности, синдрома острой дыхательной недостаточности, болезни BENTA, бериллиоза и полимиозита.

[00343] Вариант осуществления 2ба. Применение по любому из вариантов осуществления 1а–24а, причем упомянутое иммунологическое заболевание выбрано из группы, состоящей из аутоиммунных и воспалительных расстройств, например артрита, ревматоидного артрита (РА), псориатического артрита (PsA), воспалительного заболевания кишечника, гастрита, анкилозирующего спондилита, язвенного колита, панкреатита, болезни Крона, целиакии, рассеянного склероза, системной красной волчанки, волчаночного нефрита, ревматического полиартрита, подагры, отторжения органа или трансплантата, хронического отторжения аллотрансплантата, острой или

хронической реакции «трансплантат против хозяина», дерматита, включая атопический, дерматомиозита, псориаза, болезни Бехчета, увеита, миастении гравис, болезни Грейвса, тиреоидита Хашимото, синдрома Шегрена, пузырчатки, аллергических васкулитов, иммунокомплексных васкулитов, аллергических заболеваний, астмы, бронхита, хронического обструктивного заболевания легких (COPD), фиброзно-кистозной дегенерации, пневмонии, легочных заболеваний, включающих в себя отек, эмболии, фиброза, саркоидоза, гипертензии и эмфиземы, силикоза, дыхательной недостаточности, синдрома острой дыхательной недостаточности, болезни BENTA, бериллиоза и полимиозита.

10 **[00344]** Вариант осуществления 27. Способ по любому из вариантов осуществления 1–24, причем упомянутое расстройство или состояние выбрано из группы, состоящей из неходжкинской лимфомы (NHL), диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), лимфомы маргинальной зоны, мантийноклеточной лимфомы (MCL), фолликулярной лимфомы (FL), трансформированной фолликулярной лимфомы, хронического лимфоцитарного лейкоза и макроглобулинемии Вальденстрема.

15 **[00345]** Вариант осуществления 27а. Применение по любому из вариантов осуществления 1а–24а, причем упомянутое расстройство или состояние выбрано из группы, состоящей из неходжкинской лимфомы (NHL), диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), лимфомы маргинальной зоны, мантийноклеточной лимфомы (MCL), фолликулярной лимфомы (FL), трансформированной фолликулярной лимфомы, хронического лимфоцитарного лейкоза и макроглобулинемии Вальденстрема.

20 **[00346]** Вариант осуществления 28. Способ по любому из вариантов осуществления 1–24, причем упомянутое расстройство или состояние представляет собой лимфому.

25 **[00347]** Вариант осуществления 28а. Применение по любому из вариантов осуществления 1а–24а, причем упомянутое расстройство или состояние представляет собой лимфому.

30 **[00348]** Вариант осуществления 29. Способ по любому из вариантов осуществления 1–24, причем упомянутое расстройство или состояние представляет собой диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL).

[00349] Вариант осуществления 29а. Применение по любому из вариантов осуществления 1а–24а, причем упомянутое расстройство или состояние представляет собой диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL).

[00350] Вариант осуществления 30. Способ по любому из вариантов осуществления 1–24, причем упомянутое расстройство или состояние представляет собой хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL).

5 [00351] Вариант осуществления 30а. Применение по любому из вариантов осуществления 1а–24а, причем упомянутое расстройство или состояние представляет собой хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL).

[00352] Вариант осуществления 31. Способ по любому из вариантов осуществления 1–24, причем упомянутое расстройство или состояние мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (SLL).

10 [00353] Вариант осуществления 31а. Применение по любому из вариантов осуществления 1–24, причем упомянутое расстройство или состояние мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (SLL).

[00354] Вариант осуществления 32. Способ по любому из вариантов осуществления 1–31, в котором упомянутые субъекты получали предшествующее лечение ингибитором тирозинкиназы Брутона (BTKi).

15 [00355] Вариант осуществления 32а. Применение по любому из вариантов осуществления 1а–31а, в котором упомянутые субъекты получали предшествующее лечение ингибитором тирозинкиназы Брутона (BTKi).

[00356] Вариант осуществления 33. Способ по любому из вариантов осуществления 1–28, причем упомянутая лимфома представляет собой MALT-лимфому.

[00357] Вариант осуществления 33а. Применение по любому из вариантов осуществления 1а–28а, причем упомянутая лимфома представляет собой MALT-лимфому.

25 [00358] Вариант осуществления 34. Способ по любому из вариантов осуществления 1–24, причем упомянутое расстройство или состояние представляет собой макроглобулинемию Вальденстрема (WM).

[00359] Вариант осуществления 34а. Применение по любому из вариантов осуществления 1а–24а, причем упомянутое расстройство или состояние представляет собой макроглобулинемию Вальденстрема (WM).

30 [00360] Вариант осуществления 35. Способ по любому из вариантов осуществления 1–34, причем упомянутое расстройство или состояние является рецидивирующим или рефрактерным к предшествующему лечению.

[00361] Вариант осуществления 35а. Применение по любому из вариантов осуществления 1а–34а, в котором упомянутое расстройство или состояние является рецидивирующим или рефрактерным к предшествующему лечению.

5 [00362] Вариант осуществления 36. Способ по любому из вариантов осуществления 1–35, в котором соединение А применяется в своей гидратированной форме.

[00363] Вариант осуществления 36а. Применение по любому из вариантов осуществления 1а–35а, в котором соединение А применяется в своей гидратированной форме.

10 [00364] Вариант осуществления 37. Способ по любому из вариантов осуществления 1–35, в котором упомянутому субъекту вводят фармацевтическую композицию, содержащую соединение А или его фармацевтически приемлемую солевую форму и фармацевтически приемлемый эксципиент, и фармацевтическую композицию, содержащую ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую солевую форму и фармацевтически приемлемый эксципиент.

15 [00365] Вариант осуществления 37а. Применение по любому из вариантов осуществления 1а–35а, в котором упомянутому субъекту вводят фармацевтическую композицию, содержащую соединение А или его фармацевтически приемлемую солевую форму и фармацевтически приемлемый эксципиент, и фармацевтическую композицию, содержащую ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую солевую форму и фармацевтически приемлемый эксципиент.

20 [00366] Вариант осуществления 38. Способ по любому из вариантов осуществления 1–37, в котором ингибитор ВТК представляет собой ибрутиниб (1-[(3R)-3-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-ил]проп-2-ен-1-он).

[00367] Вариант осуществления 38а. Применение по любому из вариантов осуществления 1а–37а, в котором ингибитор ВТК представляет собой ибрутиниб (1-[(3R)-3-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-ил]проп-2-ен-1-он).

30 [00368] Вариант осуществления 39. Способ по любому из вариантов осуществления 1–37, в котором ингибитор ВТК представляет собой Roche ВТКі RN486, акалабрутиниб или занубрутиниб.

[00369] Вариант осуществления 39а. Применение по любому из вариантов осуществления 1а–37а, в котором ингибитор ВТК представляет собой Roche ВТКi RN486, акалабрутиниб или занубрутиниб.

5 [00370] Вариант осуществления 40. Способ по любому из вариантов осуществления 1–37, в котором ингибитор ВТК представляет собой *N*-((1*R*,2*S*)-2-акриламидоциклопентил)-5-(*S*)-(6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3*H*-1-тия-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

10 [00371] Вариант осуществления 40а. Применение по любому из вариантов осуществления 1а–37а, в котором ингибитор ВТК представляет собой *N*-((1*R*,2*S*)-2-акриламидоциклопентил)-5-(*S*)-(6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3*H*-1-тия-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

[00372] Вариант осуществления 41. Способ по любому из вариантов осуществления 1–37, при этом способ включает от около 0,001 до около 200 мг ингибитора ВТК на кг массы тела субъекта в день.

15 [00373] Вариант осуществления 42. Способ лечения диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL) у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение упомянутому субъекту терапевтически эффективной дозы соединения А или его фармацевтически приемлемой солевой формы и терапевтически эффективной дозы ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемой солевой формы.

20 [00374] Вариант осуществления 42а. Соединение А или его фармацевтически приемлемая солевая форма и ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемая солевая форма для применения при лечении диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL) у субъекта, включающем в себя введение упомянутому субъекту терапевтически эффективной дозы соединения А или его фармацевтически приемлемой солевой формы и терапевтически эффективной дозы ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемой солевой формы.

25 [00375] Вариант осуществления 43. Способ по варианту осуществления 42, причем терапевтически эффективная доза соединения А составляет от около 50 до 500 мг и терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет от около 50 до 500 мг.

30 [00376] Вариант осуществления 43а. Применение по варианту осуществления 42а, причем терапевтически эффективная доза соединения А составляет от около 50 до

500 мг и терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет от около 50 до 500 мг.

5 [00377] Вариант осуществления 44. Способ лечения макроглобулинемии Вальденстрема у нуждающегося в этом субъекта, включающий: введение упомянутому субъекту терапевтически эффективной дозы соединения А или его фармацевтически приемлемой солевой формы; и введение упомянутому субъекту терапевтически эффективной дозы ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемой солевой формы.

10 [00378] Вариант осуществления 44а. Соединение А или его фармацевтически приемлемая солевая форма и ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемая солевая форма для применения при лечении макроглобулинемии Вальденстрема у нуждающегося в этом субъекта, включающем в себя введение упомянутому субъекту терапевтически эффективной дозы соединения А или его фармацевтически приемлемой солевой формы и терапевтически эффективной дозы ингибитора ВТК или его
15 фармацевтически приемлемой солевой формы.

[00379] Вариант осуществления 45. Способ по варианту осуществления 44, причем терапевтически эффективная доза соединения А составляет от около 50 до 500 мг и терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет от около 50 до 500 мг.

20 [00380] Вариант осуществления 45а. Применение по варианту осуществления 44а, причем терапевтически эффективная доза соединения А составляет от около 50 до 500 мг и терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет от около 50 до 500 мг.

25 [00381] Вариант осуществления 46. Способ лечения мантийноклеточной лимфомы у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение упомянутому субъекту терапевтически эффективной дозы соединения А или его фармацевтически приемлемой солевой формы и терапевтически эффективной дозы ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемой солевой формы.

30 [00382] Вариант осуществления 46а. Соединение А или его фармацевтически приемлемая солевая форма и ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемая солевая форма для применения при лечении мантийноклеточной лимфомы у нуждающегося в этом субъекта, включающем в себя введение упомянутому субъекту терапевтически эффективной дозы соединения А или его фармацевтически приемлемой

солевой формы и терапевтически эффективной дозы ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемой солевой формы.

5 [00383] Вариант осуществления 47. Способ по варианту осуществления 46, причем терапевтически эффективная доза соединения А составляет от около 50 до 500 мг и терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет от около 50 до 500 мг.

10 [00384] Вариант осуществления 47а. Применение по варианту осуществления 46а, причем терапевтически эффективная доза соединения А составляет от около 50 до 500 мг и терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет от около 50 до 500 мг.

15 [00385] Вариант осуществления 48. Способ лечения хронического лимфоцитарного лейкоза у нуждающегося в этом субъекта, включающий: введение упомянутому субъекту терапевтически эффективной дозы соединения А или его фармацевтически приемлемой солевой формы; и введение упомянутому субъекту терапевтически эффективной дозы ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемой солевой формы.

20 [00386] Вариант осуществления 48а. Соединение А или его фармацевтически приемлемая солевая форма и ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемая солевая форма для применения при лечении хронического лимфоцитарного лейкоза у нуждающегося в этом субъекта, включающем в себя введение упомянутому субъекту терапевтически эффективной дозы соединения А или его фармацевтически приемлемой солевой формы и терапевтически эффективной дозы ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемой солевой формы.

25 [00387] Вариант осуществления 49. Способ по варианту осуществления 48, причем терапевтически эффективная доза соединения А составляет от около 50 до 500 мг и терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет от около 50 до 500 мг.

30 [00388] Вариант осуществления 49а. Применение по варианту осуществления 48а, причем терапевтически эффективная доза соединения А составляет от около 50 до 500 мг и терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет от около 50 до 500 мг.

[00389] Вариант осуществления 50. Способ по любому из вариантов осуществления 42–49, в котором ингибитор ВТК представляет собой ибрутиниб (1-

[(3*R*)-3-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-ил]проп-2-ен-1-он).

[00390] Вариант осуществления 50а. Применение по любому из вариантов осуществления 42а–49а, в котором ингибитор ВТК представляет собой ибрутиниб (1-
5 [(3*R*)-3-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-ил]проп-2-ен-1-он).

[00391] Вариант осуществления 51. Способ по любому из вариантов осуществления 42–49, в котором ингибитор ВТК представляет собой Roche ВТКі RN486.

10 [00392] Вариант осуществления 51а. Применение по любому из вариантов осуществления 42а–49а, в котором ингибитор ВТК представляет собой Roche ВТКі RN486.

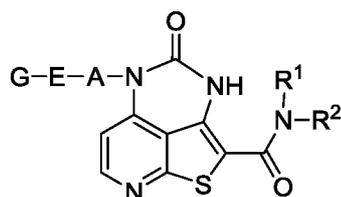
[00393] Вариант осуществления 52. Способ по любому из вариантов осуществления 42–49, в котором ингибитор ВТК представляет собой *N*-((1*R*,2*S*)-2-акриламидоциклопентил)-5-(*S*)-(6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-
15 3*H*-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

[00394] Вариант осуществления 52а. Применение по любому из вариантов осуществления 42а–49а, в котором ингибитор ВТК представляет собой *N*-((1*R*,2*S*)-2-акриламидоциклопентил)-5-(*S*)-(6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-
20 3*H*-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

[00395] Вариант осуществления 53. Способ по любому из вариантов осуществления 42–49, в котором ингибитор ВТК и/или соединение А вводят перорально.

[00396] Вариант осуществления 53а. Применение по любому из вариантов осуществления 42а–49а, в котором ингибитор ВТК и/или соединение А вводят перорально.

[00397] Вариант осуществления 54. Применение по любому из вариантов осуществления 1а–53а, в котором ингибитор ВТК представляет собой соединение формулы (I):



где

R^1 представляет собой H или C_{1-6} алкил;

R^2 выбран из группы, состоящей из: C_{0-6} алк-циклоалкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из: $NR^8-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5)$; NR^6R^7 ; OH; CN; оксо; $O-C_{1-6}$ алкила; галогена; C_{1-6} алкила; C_{1-6} галогеналкила; C_{1-6} алк-OH; C_{3-6} циклоалкила; C_{1-6} алкарила; SO_2C_{1-6} алкила; SO_2C_{2-6} алкенила; $NR^8-C(O)-C_{1-6}$ алк- NR^6R^7 ; $NR^8-C(O)-C_{1-6}$ алкила; $NR^8-C(O)-O-C_{1-6}$ алкила; $NR^8-C(O)-C_{3-6}$ циклоалкила; $NR^8-C(O)H$; $NR^8-C(O)-C_{3-6}$ циклоалкила; $NR^8-C(O)-C_{1-6}$ галогеналкила; $NR^8-C(O)$ -алкинила; $NR^8-C(O)-C_{6-10}$ арила; $NR^8-C(O)$ -гетероарила; $NR^8-C(O)-C_{1-6}$ алк-CN; $NR^8-C(O)-C_{1-6}$ алк-OH; $NR^8-C(O)-C_{1-6}$ алк- SO_2-C_{1-6} алкила; $NR^8-C(O)-C_{1-6}$ алк- NR^6R^7 ; $NR^8-C(O)-C_{1-6}$ алк-O- C_{1-6} алкила, причем C_{1-6} алк необязательно замещен OH, OC_{1-6} алкилом или NR^6R^7 ; и $NR^8-C(O)-C_{0-6}$ алк-гетероциклоалкила, при этом C_{0-6} алк необязательно замещен оксо, а гетероциклоалкил необязательно замещен C_{1-6} алкилом;

15 причем каждый из R^6 и R^7 независимо выбран из группы, состоящей из: H; C_{1-6} алкила; C_{3-6} циклоалкила; $C(O)H$; и CN;

R^3 выбран из группы, состоящей из: H, CN, галогена, C_{1-6} галогеналкила и C_{1-6} алкила;

каждый из R^4 и R^5 независимо выбран из группы, состоящей из: H; C_{0-6} алк- NR^6R^7 ; C_{1-6} алк-OH; C_{0-6} алк- C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного C_{1-6} алкилом; галогена; C_{1-6} алкила; OC_{1-6} алкила; C_{1-6} алк-O- C_{1-6} алкила; C_{1-6} алк-NH- C_{0-6} алк-O- C_{1-6} алкила; C_{0-6} алк-гетероциклоалкила, необязательно замещенного $C(O)C_{1-6}$ алкилом или C_{1-6} алкилом; C_{1-6} алк-NHSO₂- C_{1-6} алкила; C_{1-6} алк-SO₂- C_{1-6} алкила; -NHC(O)- C_{1-6} алкила; и -линкер-PEG-биотина;

25 R^8 представляет собой H или C_{1-6} алкил;

или R^1 и R^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пирролидинильное кольцо, необязательно замещенное NR^6R^7 , в котором каждый из R^6 и R^7 независимо выбран из группы, состоящей из H; C_{1-6} алкила; $NR^8-C(O)-C_{1-6}$ алкила; и $NR^8-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5)$, где R^8 представляет собой H; R^3 представляет собой H или CN; R^4 представляет собой H; а R^5 представляет собой H или циклопропил;

А выбран из группы, состоящей из: связи; пиридила; фенила; нафталинила; пиримидинила; пиразинила; пиридазинила; бензо[d][1,3]диоксила, необязательно

замещенного галогеном; бензотиофенила; и пиразолила; причем А необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из: C₁₋₆ алкила; галогена; SF₅; OC₁₋₆ алкила; C(O)-C₁₋₆ алкила; и C₁₋₆ галогеналкила;

5 Е выбран из группы, состоящей из: О, связи, C(O)-NH, CH₂ и CH₂-O;

Г выбран из группы, состоящей из: Н; C₃₋₆ циклоалкила; фенила; тиофенила; C₁₋₆ алкила; пиримидинила; пиридила; пиридазинила; бензофуранила; C₁₋₆ галогеналкила; гетероциклоалкила, который содержит гетероатом, представляющий собой атом кислорода; фенил-CH₂-O-фенила; C₁₋₆ алк-O-C₁₋₆ алкила; NR⁶R⁷; SO₂C₁₋₆ алкила; и
 10 OH; причем фенил; пиридил; пиридазинил; бензофуранил; или тиофенил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из: галогена; C₁₋₆ алкила; C₁₋₆ галогеналкила; OC₁₋₆ галогеналкила; C₃₋₆ циклоалкила; OC₁₋₆ алкила; CN; OH; C₁₋₆ алк-O-C₁₋₆ алкила; C(O)-NR⁶R⁷; и C(O)-C₁₋₆ алкила; и

15 их стереоизомеров и изотопных вариантов; и его фармацевтически приемлемые соли.

[00398] Ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемая солевая форма и соединение А или его фармацевтически приемлемая солевая форма для применения в способе в соответствии с описанием по любому из вариантов осуществления,
 20 описанных в настоящем документе.

[00399] Применение ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемой солевой формы и соединения А или его фармацевтически приемлемой солевой формы для изготовления лекарственного средства для способа по любому из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе.

25 [00400] Фармацевтический продукт, содержащий соединение А и соединение В в виде комбинированного препарата для одновременного, раздельного или последовательного применения при лечении неходжкинской лимфомы (NHL), диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), лимфомы маргинальной зоны, мантийноклеточной лимфомы (MCL), фолликулярной лимфомы (FL),
 30 трансформированной фолликулярной лимфомы, хронического лимфоцитарного лейкоза и макроглобулинемии Вальденстрема.

[00401] Все варианты осуществления, описанные в настоящем документе для способов лечения расстройства или состояния, также применимы для использования при лечении упомянутого расстройства или состояния.

5 [00402] Все варианты осуществления, описанные в настоящем документе для способов лечения расстройства или состояния, также применимы для использования в способе лечения расстройства или состояния.

[00403] Несмотря на то что в настоящем документе показаны и описаны предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения, специалистам в данной области будет очевидно, что указанные варианты осуществления предложены
10 только в качестве примера. Специалистам в данной области будут понятны многочисленные вариации, изменения и замены без выхода за рамки изобретения. Следует понимать, что различные альтернативы вариантам осуществления изобретения, описанным в настоящем документе, могут использоваться при реализации изобретения на практике и что варианты осуществления, входящие в объем этих
15 пунктов формулы изобретения, и их эквиваленты таким образом ими охвачены.

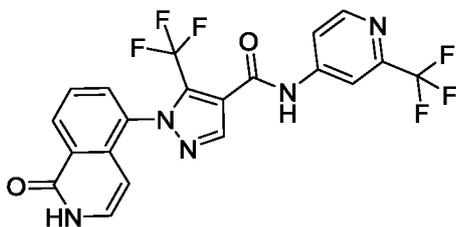
20

25

30

ПЕРВОНАЧАЛЬНАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения расстройства или состояния, зависящего от ингибирования MALT1, у нуждающегося в лечении субъекта, включающий введение упомянутому субъекту терапевтически эффективной дозы в диапазоне от около 25 до 1000 мг ингибитора тирозинкиназы Брутона (ВТК) или его фармацевтически приемлемой солевой формы и терапевтически эффективной дозы в диапазоне от около 25 до 1000 мг 1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-*N*-[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]-1*H*-пирозол-4-карбоксамид (соединение А):



или его фармацевтически приемлемой солевой формы.

2. Способ по п. 1, причем субъект является человеком.

3. Способ по п. 1, в котором терапевтически эффективная доза соединения А выбрана из одного из от около 50 до 1000 мг и терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет от около 50 до 1000 мг.

4. Способ по п. 1, в котором терапевтически эффективная доза соединения А составляет от около 25 до 500 мг, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет от около 50 до 1000 мг.

5. Способ по п. 1, в котором терапевтически эффективная доза соединения А составляет от около 25 до 300 мг, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет от около 50 до 500 мг.

6. Способ по п. 1, в котором терапевтически эффективная доза соединения А составляет от около 25 до 250 мг, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет от около 50 до 300 мг.

7. Способ по п. 1, в котором терапевтически эффективная доза соединения А составляет от около 25 до 100 мг и терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет от около 25 до 100 мг.
- 5 8. Способ по п. 1, в котором терапевтически эффективная доза соединения А составляет от около 75 до 150 мг, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет от около 50 до 300 мг.
9. Способ по п. 1, в котором терапевтически эффективная доза соединения А
10 составляет от около 50 до 150 мг, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет от около 50 до 300 мг.
10. Способ по п. 1, в котором терапевтически эффективная доза соединения А
15 составляет от около 50 до 350 мг и терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет от около 50 до 350 мг.
11. Способ по п. 1, в котором терапевтически эффективная доза соединения А
20 составляет от около 100 до 400 мг, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет от около 50 до 600 мг.
12. Способ по п. 1, в котором терапевтически эффективная доза соединения А
25 составляет от около 150 до 300 мг, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет от около 150 до 1000 мг.
13. Способ по п. 1, в котором терапевтически эффективная доза соединения А
30 составляет около 200 мг, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет от около 50 до 400 мг.
14. Способ по п. 1, в котором терапевтически эффективная доза соединения А
30 составляет от около 100 до 150 мг, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет от около 50 до 100 мг.

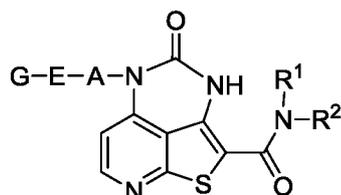
15. Способ по п. 1, в котором терапевтически эффективная доза соединения А составляет от около 150 до 200 мг, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет от около 50 до 400 мг.
- 5 16. Способ по п. 1, в котором терапевтически эффективная доза соединения А составляет от около 200 до 250 мг, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет от около 50 до 450 мг.
- 10 17. Способ по п. 1, в котором терапевтически эффективная доза соединения А составляет от около 250 до 300 мг, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет от около 50 до 500 мг.
- 15 18. Способ по п. 1, в котором терапевтически эффективная доза соединения А составляет от около 300 до 350 мг, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет от около 50 до 600 мг.
- 20 19. Способ по п. 1, в котором терапевтически эффективная доза соединения А составляет от около 350 до 400 мг, а терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет от около 50 до 700 мг.
- 25 20. Способ по любому из пп. 1–19, в котором терапевтически эффективную дозу соединения А и/или ингибитора ВТК делят пополам и упомянутую половинную дозу вводят дважды (два раза) в день.
- 30 21. Способ по любому из пп. 1–19, в котором терапевтически эффективную дозу соединения А и/или ингибитора ВТК вводят один раз в день.
22. Способ по любому из пп. 1–21, в котором терапевтически эффективную дозу соединения А и/или ингибитора ВТК вводят ежедневно в непрерывном 28-дневном цикле.

23. Способ по любому из пп. 1–21, в котором терапевтически эффективную дозу соединения А и/или ингибитора ВТК вводят ежедневно в непрерывном 21-дневном цикле.
- 5 24. Способ по любому из пп. 1–23, в котором соединение А вводят перорально.
25. Способ по любому из пп. 1–24, причем упомянутое расстройство или состояние представляет собой рак и/или иммунологические заболевания.
- 10 26. Способ по любому из пп. 1–24, причем упомянутое расстройство или состояние выбрано из группы, состоящей из лимфом, лейкозов, карцином и сарком, например неходжкинской лимфомы (NHL), В-клеточной NHL, диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), мантийноклеточной лимфомы (MCL), фолликулярной лимфомы (FL), лимфомы ассоциированной со слизистой оболочкой лимфоидной ткани (MALT),
- 15 лимфомы маргинальной зоны, Т-клеточной лимфомы, ходжкинской лимфомы, лимфомы Беркитта, множественной миеломы, хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы (SLL), макроглобулинемии Вальденстрема, лимфобластного Т-клеточного лейкоза, хронического миелогенного лейкоза (СМЛ), волосатоклеточного лейкоза, острого лимфобластного Т-клеточного
- 20 лейкоза, плазмацитомы, иммунобластного крупноклеточного лейкоза, мегакариобластного лейкоза, острого мегакариоцитарного лейкоза, промиелоцитарного лейкоза, эритролейкоза, опухолей мозга (глиом), глиобластом, рака молочной железы, колоректального рака / рака толстой кишки, рака предстательной железы, рака легкого, включая немелкоклеточный, рака желудка, рака эндометрия, меланомы, рака
- 25 поджелудочной железы, рака печени, рака почек, плоскоклеточной карциномы, рака яичника, саркомы, остеосаркомы, рака щитовидной железы, рака мочевого пузыря, рака головы и шеи, рака яичек, саркомы Юинга, рабдомиосаркомы, медуллобластомы, нейробластомы, рака шейки матки, рака почек, рака уротелия, рака влагалища, рака
- 30 пищевода, рака слюнных желез, носоглоточного рака, рака щек, рака ротовой полости, первичной и вторичной лимфомы центральной нервной системы, трансформированной фолликулярной лимфомы, заболеваний/рака, вызванного слиянием API2-MALT1, и GIST (желудочно-кишечная стромальная опухоль).

27. Способ по любому из пп. 1–24, причем упомянутое расстройство или состояние выбрано из группы, состоящей из неходжкинской лимфомы (NHL), диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), лимфомы маргинальной зоны, мантийноклеточной лимфомы (MCL), фолликулярной лимфомы (FL),
- 5 трансформированной фолликулярной лимфомы, хронического лимфоцитарного лейкоза и макроглобулинемии Вальденстрема.
28. Способ по любому из пп. 1–24, причем упомянутое расстройство или состояние представляет собой лимфому.
- 10
29. Способ по п. 28, причем лимфома представляет собой MALT-лимфому.
30. Способ по любому из пп. 1–24, причем упомянутое расстройство или состояние представляет собой диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL).
- 15
31. Способ по любому из пп. 1–24, причем упомянутое расстройство или состояние представляет собой хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL).
32. Способ по любому из пп. 1–24, причем упомянутое расстройство или состояние
- 20 мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (SLL).
33. Способ по любому из пп. 1–24, причем упомянутое расстройство или состояние представляет собой макроглобулинемию Вальденстрема (WM).
- 25
34. Способ по любому из пп. 1–33, причем упомянутое расстройство или состояние является рецидивирующим или рефрактерным к предшествующему лечению.
35. Способ по любому из пп. 1–34, в котором соединение А применяется в своей гидратированной форме.
- 30
36. Способ по любому из пп. 1–35, в котором упомянутому субъекту вводят фармацевтическую композицию, содержащую соединение А или его фармацевтически приемлемую солевую форму и фармацевтически приемлемый эксципиент, и

фармацевтическую композицию, содержащую ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую солевую форму и фармацевтически приемлемый эксципиент.

- 5 37. Способ по пункту по любому из пп. 1–36, в котором ингибитор ВТК представляет собой соединение формулы (I):



(I),

где

10 R^1 представляет собой H или C_{1-6} алкил;

R^2 выбран из группы, состоящей из: C_{0-6} алк-циклоалкила, необязательно

замещенного 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из

группы, состоящей из: $NR^8-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5)$; NR^6R^7 ; OH; CN; оксо; $O-C_{1-6}$ алкила;

галогена; C_{1-6} алкила; C_{1-6} галогеналкила; C_{1-6} алк-OH; C_{3-6} циклоалкила; C_{1-6}

15 алкарила; SO_2C_{1-6} алкила; SO_2C_{2-6} алкенила; $NR^8-C(O)-C_{1-6}$ алк- NR^6R^7 ; $NR^8-C(O)-C_{1-6}$

алкила; $NR^8-C(O)-O-C_{1-6}$ алкила; $NR^8-C(O)-C_{3-6}$ циклоалкила; $NR^8-C(O)H$; $NR^8-C(O)-$

C_{3-6} циклоалкила; $NR^8-C(O)-C_{1-6}$ галогеналкила; $NR^8-C(O)-$ алкинила; $NR^8-C(O)-C_{6-10}$

арила; $NR^8-C(O)-$ гетероарила; $NR^8-C(O)-C_{1-6}$ алк-CN; $NR^8-C(O)-C_{1-6}$ алк-OH; NR^8-

$C(O)-C_{1-6}$ алк- SO_2-C_{1-6} алкила; $NR^8-C(O)-C_{1-6}$ алк- NR^6R^7 ; $NR^8-C(O)-C_{1-6}$ алк- $O-C_{1-6}$

20 алкила, причем C_{1-6} алк необязательно замещен OH, OC_{1-6} алкилом или NR^6R^7 ; и NR^8-

$C(O)-C_{0-6}$ алк-гетероциклоалкила, при этом C_{0-6} алк необязательно замещен оксо, а

гетероциклоалкил необязательно замещен C_{1-6} алкилом;

причем каждый из R^6 и R^7 независимо выбран из группы, состоящей из: H; C_{1-6} алкила;

C_{3-6} циклоалкила; $C(O)H$; и CN;

25 R^3 выбран из группы, состоящей из: H, CN, галогена, C_{1-6} галогеналкила и C_{1-6} алкила;

каждый из R^4 и R^5 независимо выбран из группы, состоящей из: H; C_{0-6} алк- NR^6R^7 ; C_{1-6}

алк-OH; C_{0-6} алк- C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного C_{1-6} алкилом;

галогена; C_{1-6} алкила; OC_{1-6} алкила; C_{1-6} алк- $O-C_{1-6}$ алкила; C_{1-6} алк-NH- C_{0-6} алк- $O-$

C_{1-6} алкила; C_{0-6} алк-гетероциклоалкила, необязательно замещенного $C(O)C_{1-6}$ алкилом или C_{1-6} алкилом; C_{1-6} алк- $NHSO_2$ - C_{1-6} алкила;

C_{1-6} алк- SO_2 - C_{1-6} алкила; $-NHC(O)-C_{1-6}$ алкила; и -линкер-PEG-биотина;

R^8 представляет собой H или C_{1-6} алкил;

5 или R^1 и R^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пирролидинильное кольцо, необязательно замещенное NR^6R^7 , при этом каждый из R^6 и R^7 независимо выбран из группы, состоящей из H; C_{1-6} алкила; $NR^8-C(O)-C_{1-6}$ алкила; и $NR^8-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5)$, где R^8 представляет собой H; R^3 представляет собой H или CN; R^4 представляет собой H; а R^5 представляет собой H или циклопропил

10 А выбран из группы, состоящей из: связи; пиридила; фенила; нафталинила; пиримидинила; пиразинила; пиридазинила; бензо[d][1,3]диоксила, необязательно замещенного галогеном; бензотиофенила; и пиразолила; причем А необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из: C_{1-6} алкила; галогена; SF_5 ; OC_{1-6} алкила; $C(O)-C_{1-6}$ алкила; и C_{1-6} галогеналкила;

15 Е выбран из группы, состоящей из: O, связи, $C(O)-NH$, CH_2 и CH_2-O ;

Г выбран из группы, состоящей из: H; C_{3-6} циклоалкила; фенила; тиофенила; C_{1-6} алкила; пиримидинила; пиридила; пиридазинила; бензофуранила; C_{1-6} галогеналкила; гетероциклоалкила, который содержит гетероатом, представляющий собой атом
20 кислорода; фенил- CH_2-O -фенила; C_{1-6} алк- $O-C_{1-6}$ алкила; NR^6R^7 ; SO_2C_{1-6} алкила; и OH; причем фенил; пиридил; пиридазинил; бензофуранил; или тиофенил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из: галогена; C_{1-6} алкила; C_{1-6} галогеналкила; OC_{1-6} галогеналкила; C_{3-6} циклоалкила; OC_{1-6} алкила; CN; OH; C_{1-6} алк- $O-C_{1-6}$ алкила; $C(O)-NR^6R^7$; и $C(O)-C_{1-6}$
25 алкила; и

их стереоизомеров и изотопных вариантов; и его фармацевтически приемлемые соли.

38. Способ по пункту по любому из пп. 1-37, в котором ингибитор ВТК
30 представляет собой *N*-((1*R*,2*S*)-2-акриламидоциклопентил)-5-(*S*)-(6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3*H*-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

39. Способ по любому из пп. 1–36, в котором ингибитор ВТК представляет собой ибрутиниб (1-[(3*R*)-3-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-ил]проп-2-ен-1-он).
- 5 40. Способ по любому из пп. 1–36, в котором ингибитор ВТК представляет собой Roche ВТКi RN486.
41. Способ по любому из пп. 1–40, при этом способ включает от около 0,001 до около 200 мг ингибитора ВТК на кг массы тела субъекта в день.
- 10 42. Способ лечения диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL) у нуждающегося в этом субъекта, включающий:
введение упомянутому субъекту терапевтически эффективной дозы соединения А или его фармацевтически приемлемой солевой формы; и
15 введение упомянутому субъекту терапевтически эффективной дозы ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемой солевой формы.
43. Способ по п. 42, в котором терапевтически эффективная доза соединения А составляет от около 50 до 500 мг и терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК
20 составляет от около 50 до 500 мг.
44. Способ лечения макроглобулинемии Вальденстрема (WM) у нуждающегося в этом субъекта, включающий:
введение упомянутому субъекту терапевтически эффективной дозы соединения
25 А или его фармацевтически приемлемой солевой формы; и
введение упомянутому субъекту терапевтически эффективной дозы ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемой солевой формы.
45. Способ по п. 44, в котором терапевтически эффективная доза соединения А
30 составляет от около 50 до 500 мг и терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК составляет от около 50 до 500 мг.

46. Способ лечения хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL) у нуждающегося в этом субъекта, включающий:

введение упомянутому субъекту терапевтически эффективной дозы соединения А или его фармацевтически приемлемой солевой формы; и

5 введение упомянутому субъекту терапевтически эффективной дозы ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемой солевой формы.

47. Способ по п. 48, в котором терапевтически эффективная доза соединения А составляет от около 50 до 500 мг и терапевтически эффективная доза ингибитора ВТК
10 составляет от около 50 до 500 мг.

48. Способ по любому из пп. 42–47, в котором рак нечувствителен к обоим агентам при введении в виде монотерапии.

15 49. Способ по любому из пп. 42–47, в котором соединение А и/или ингибитор ВТК вводят перорально.

50. Способ по любому из пп. 42–47, в котором ингибитор ВТК представляет собой *N*-((1*R*,2*S*)-2-акриламидоциклопентил)-5-(*S*)-(6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-
20 4,5-дигидро-3*H*-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид.

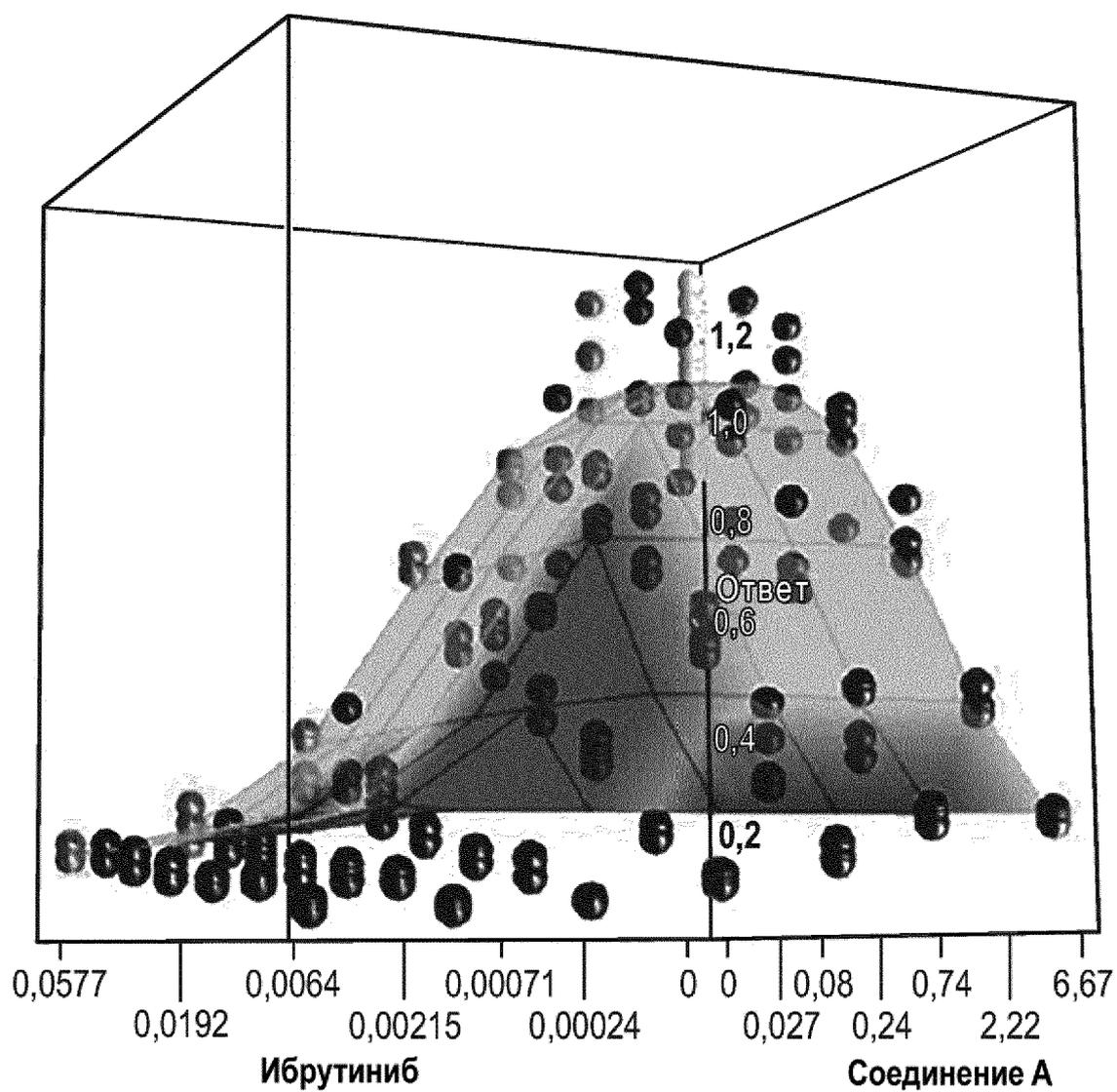
51. Способ по п. 52, в котором соединение А и *N*-((1*R*,2*S*)-2-акриламидоциклопентил)-5-(*S*)-(6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-
3*H*-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид действуют в синергии.

25 52. Способ по любому из пп. 42–47, в котором ингибитор ВТК представляет собой ибрутиниб (1-[(3*R*)-3-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-ил]проп-2-ен-1-он).

30 53. Способ по любому из пп. 42–47, в котором ингибитор ВТК представляет собой Roche ВТКi RN486.

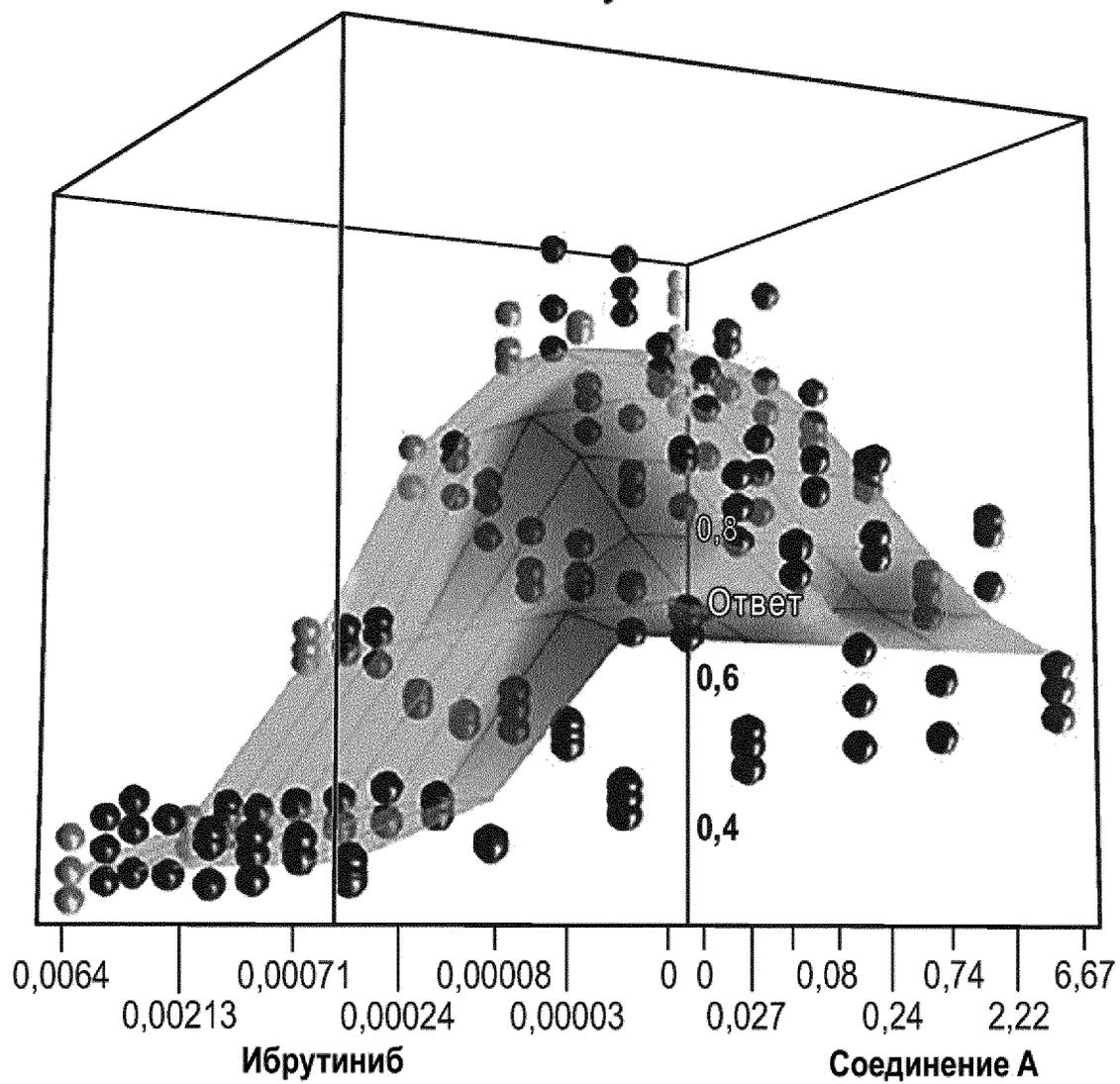
ФИГ. 1А

HBL1



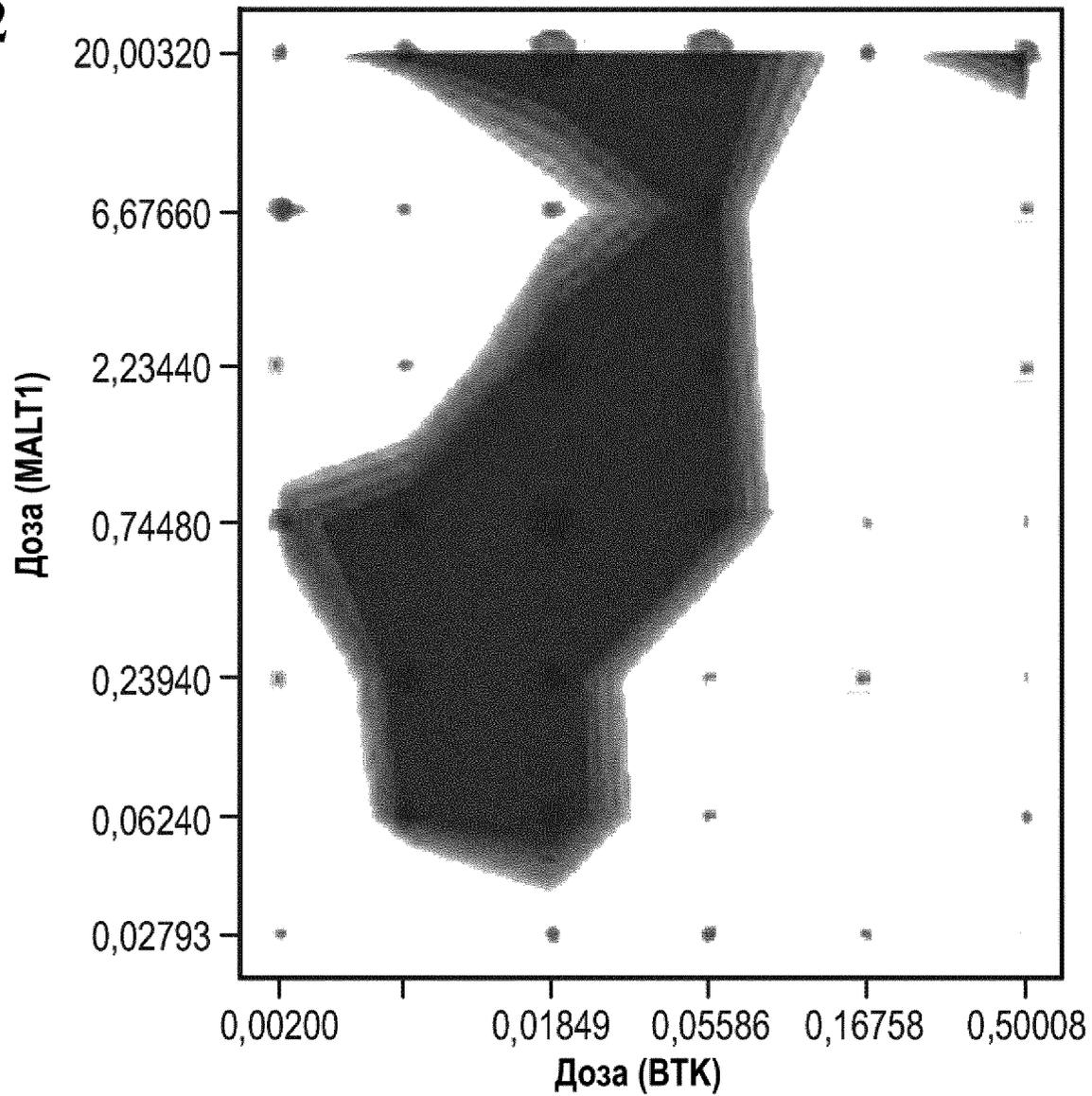
ФИГ. 1Б

OCI-Ly10



ФИГ. 2

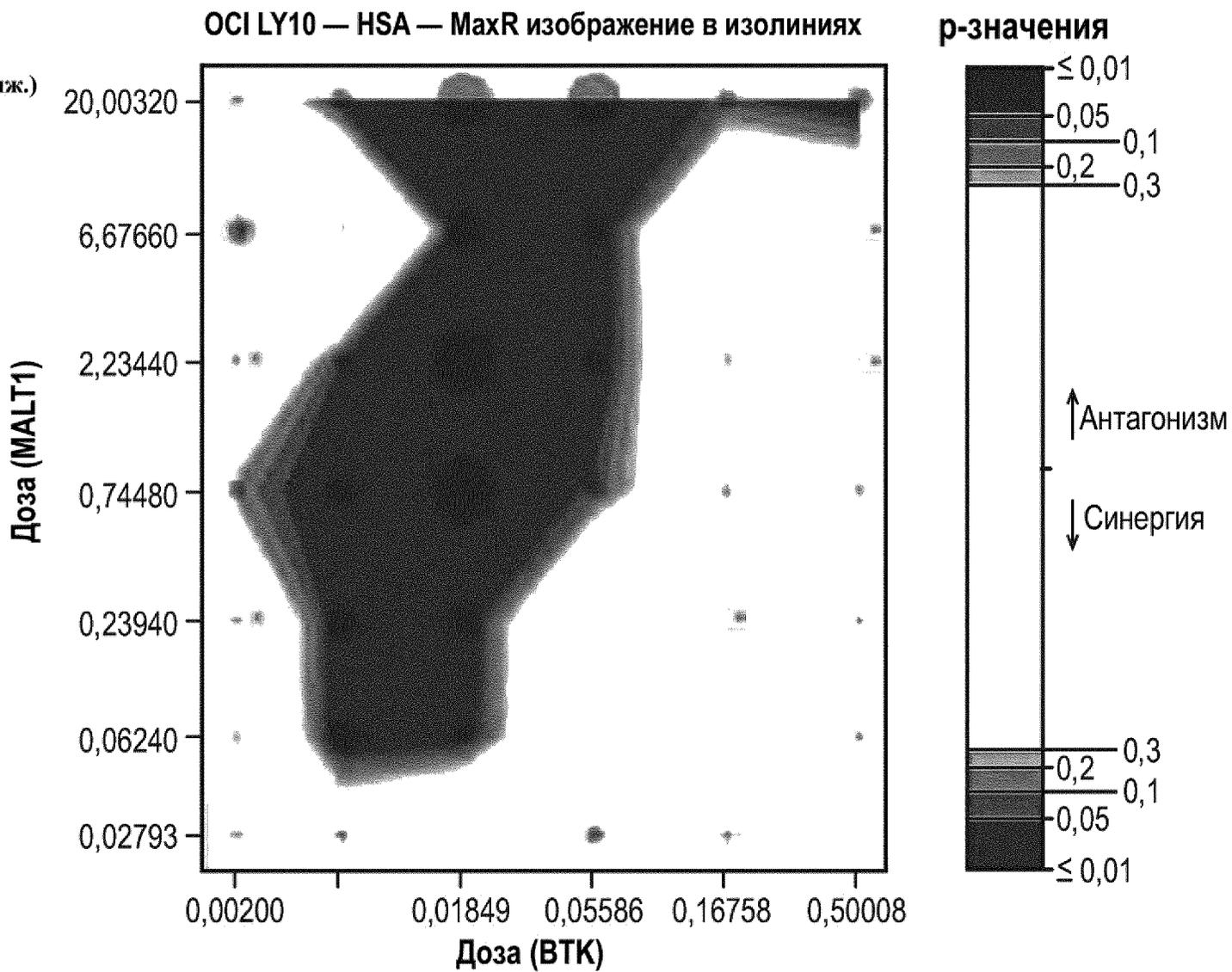
OCI LY10 — Лоу — MaxR изображение в изолиниях

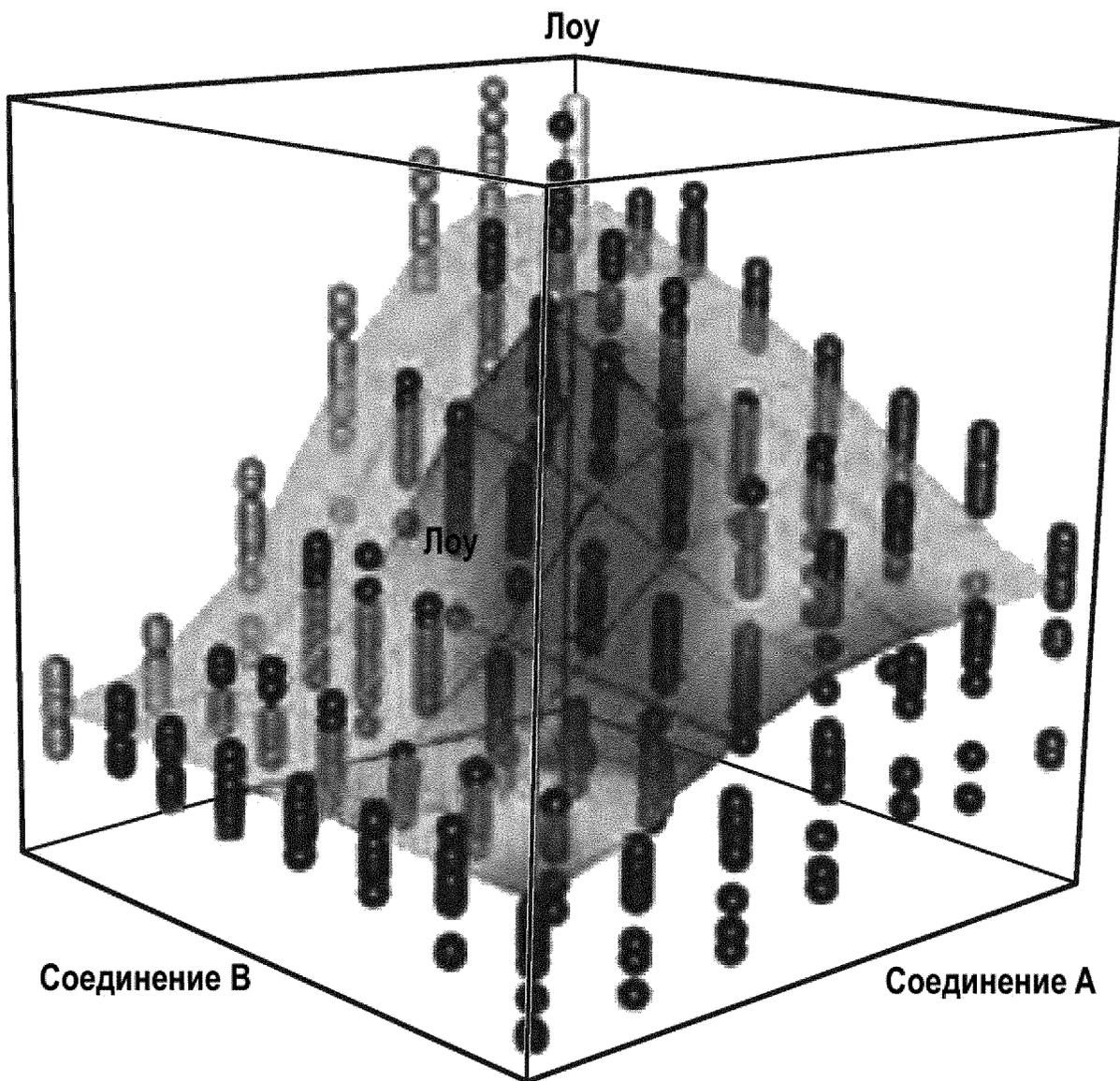


p-значения

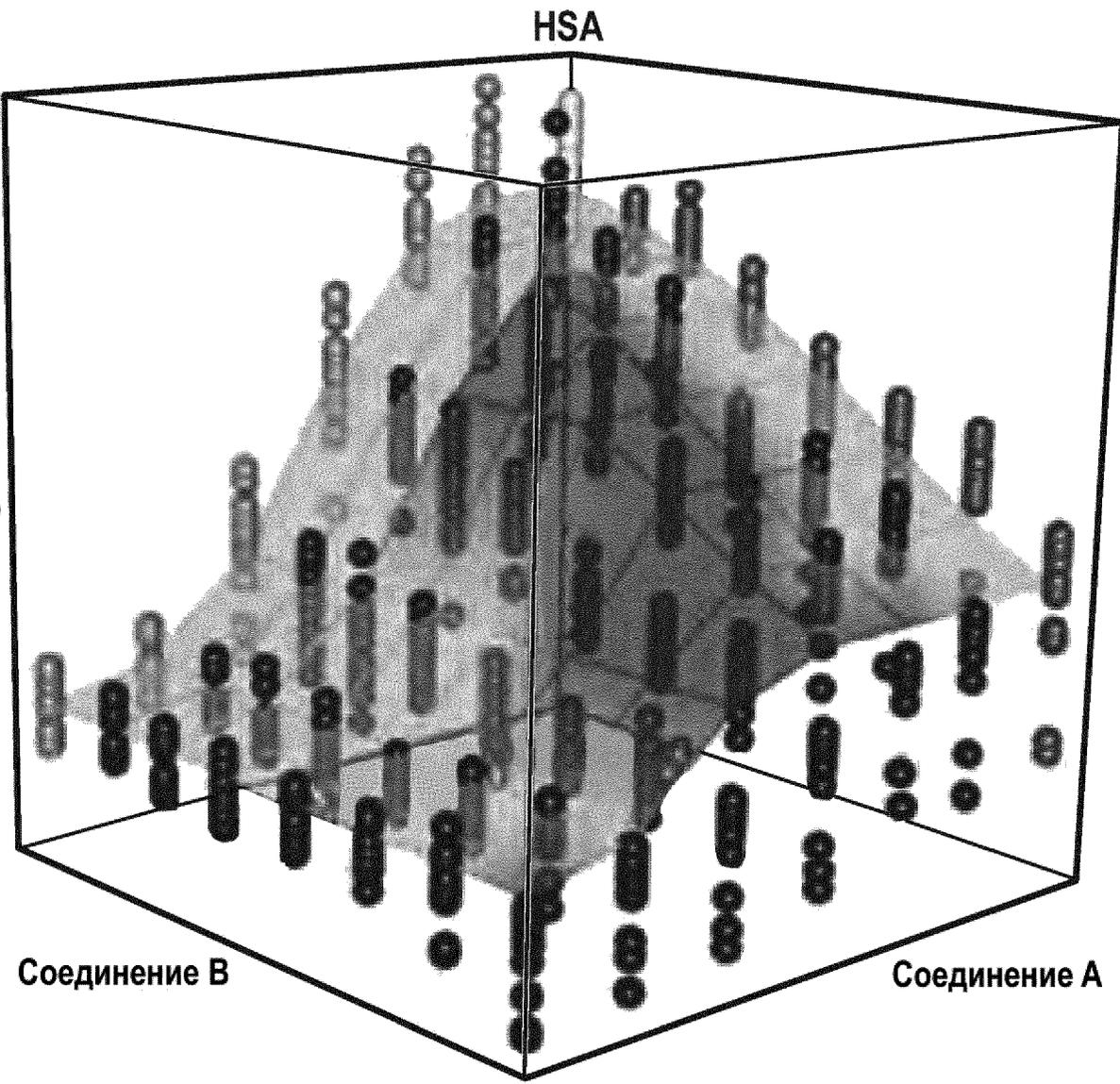


ФИГ. 2 (продолж.)



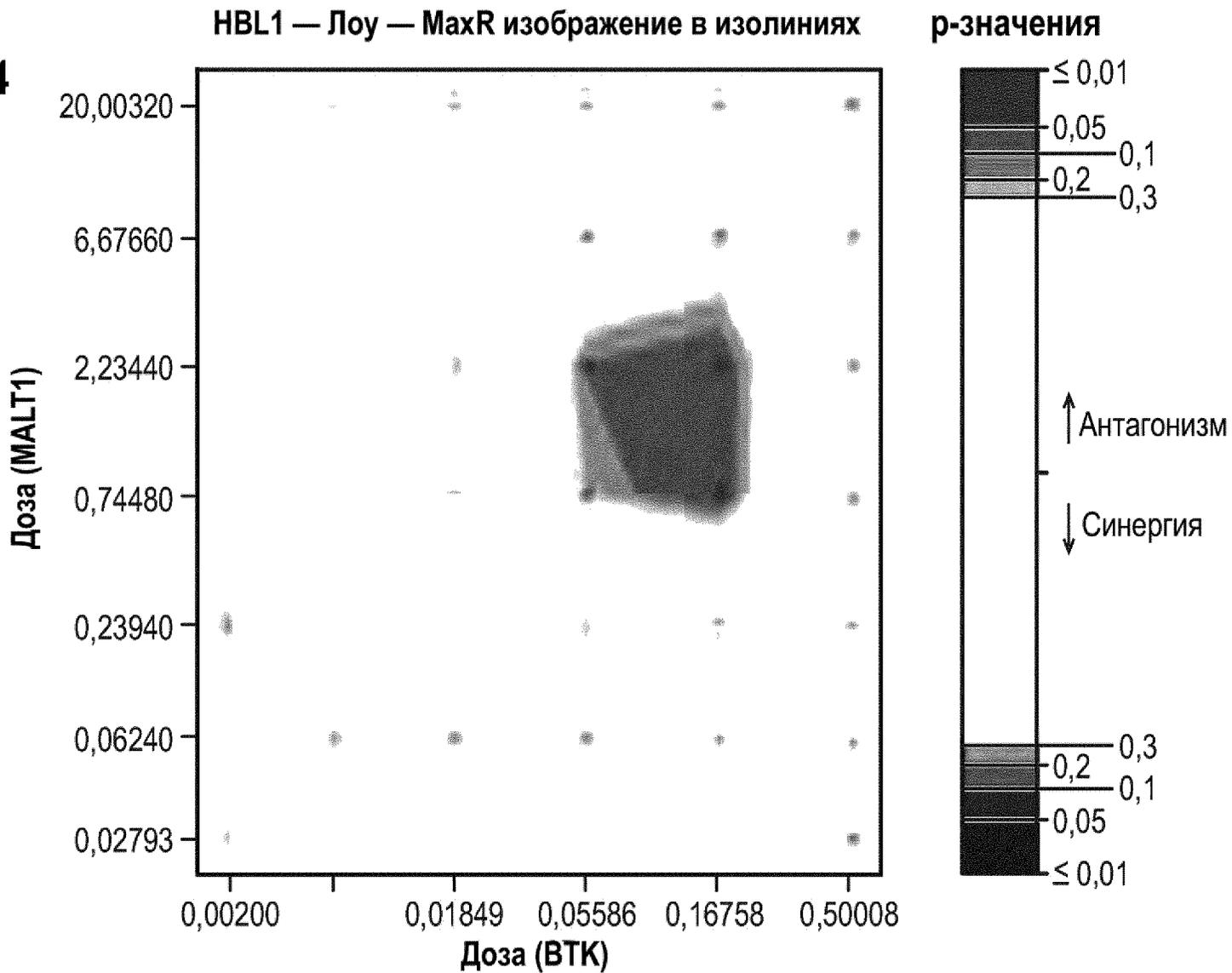


ФИГ. 3

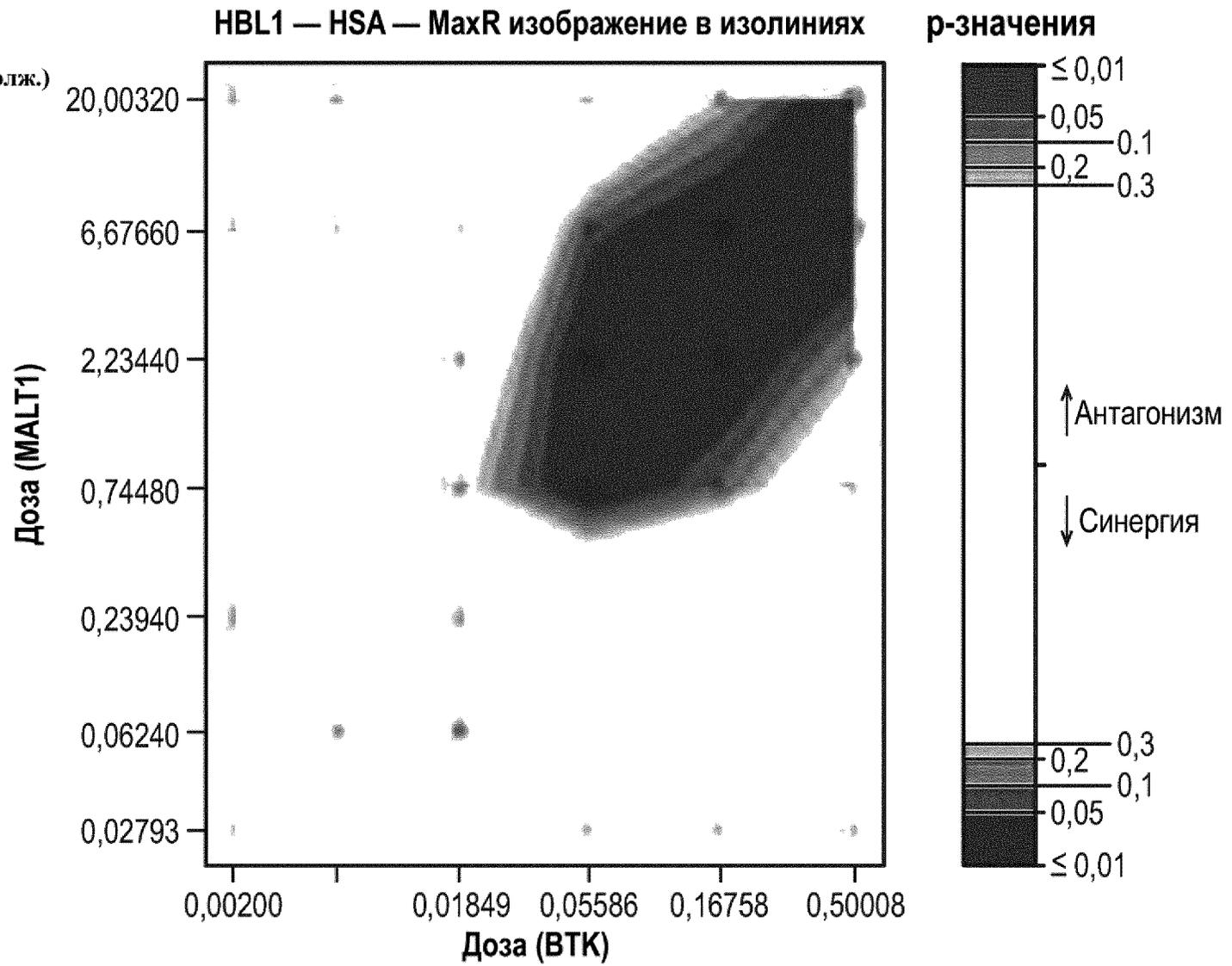


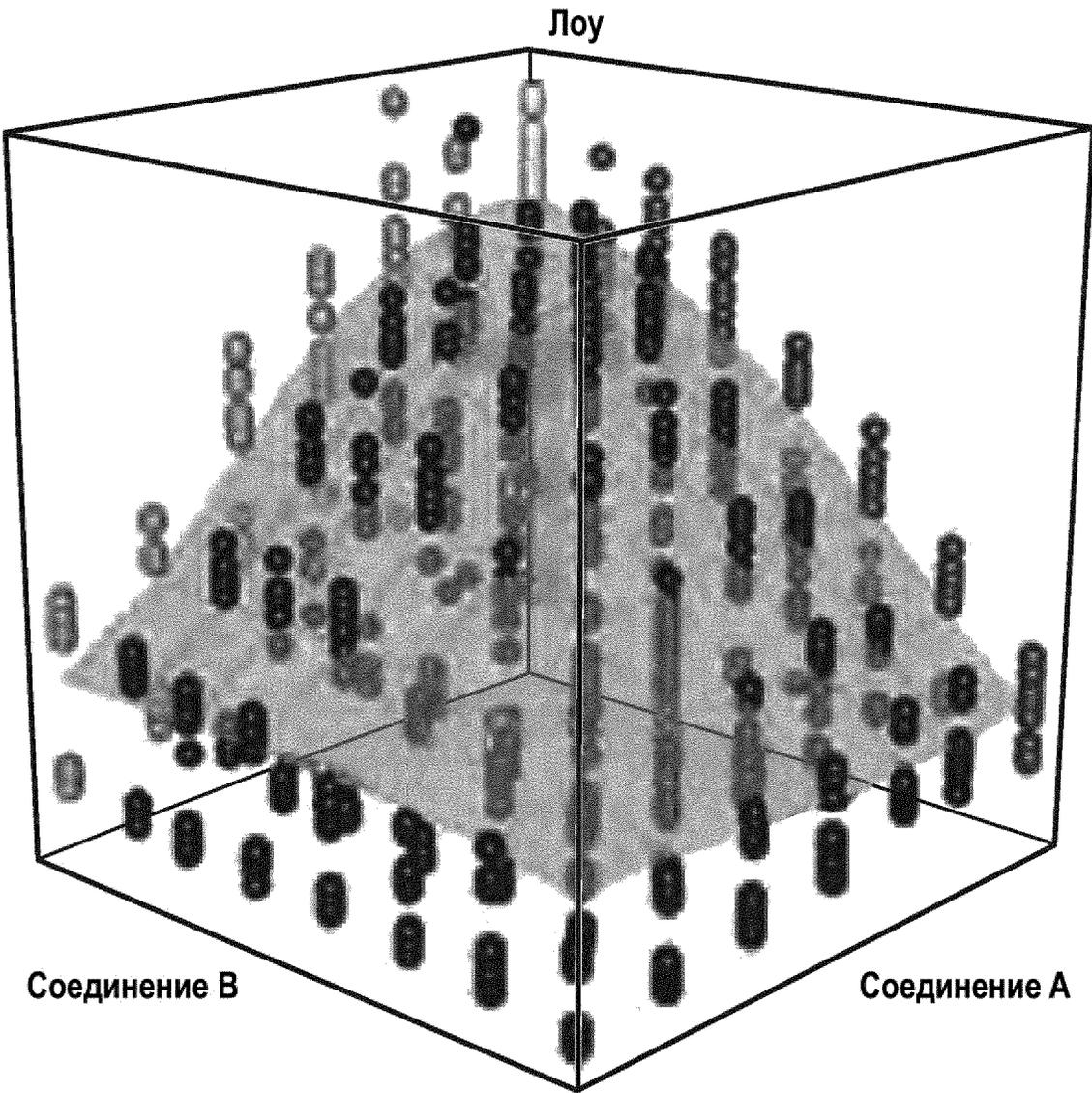
ФИГ. 3 (продолж.)

ФИГ. 4



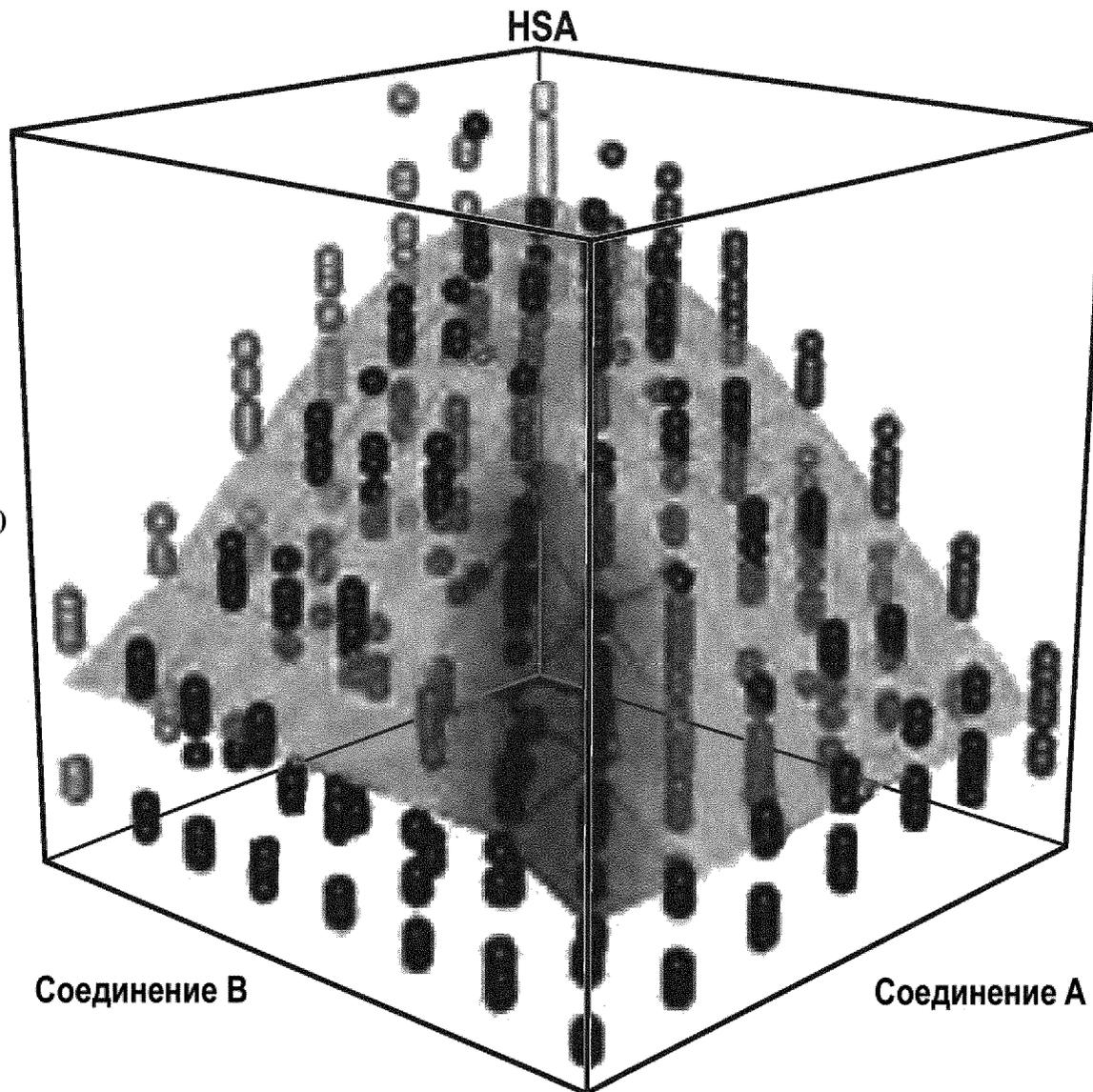
ФИГ. 4 (продолж.)



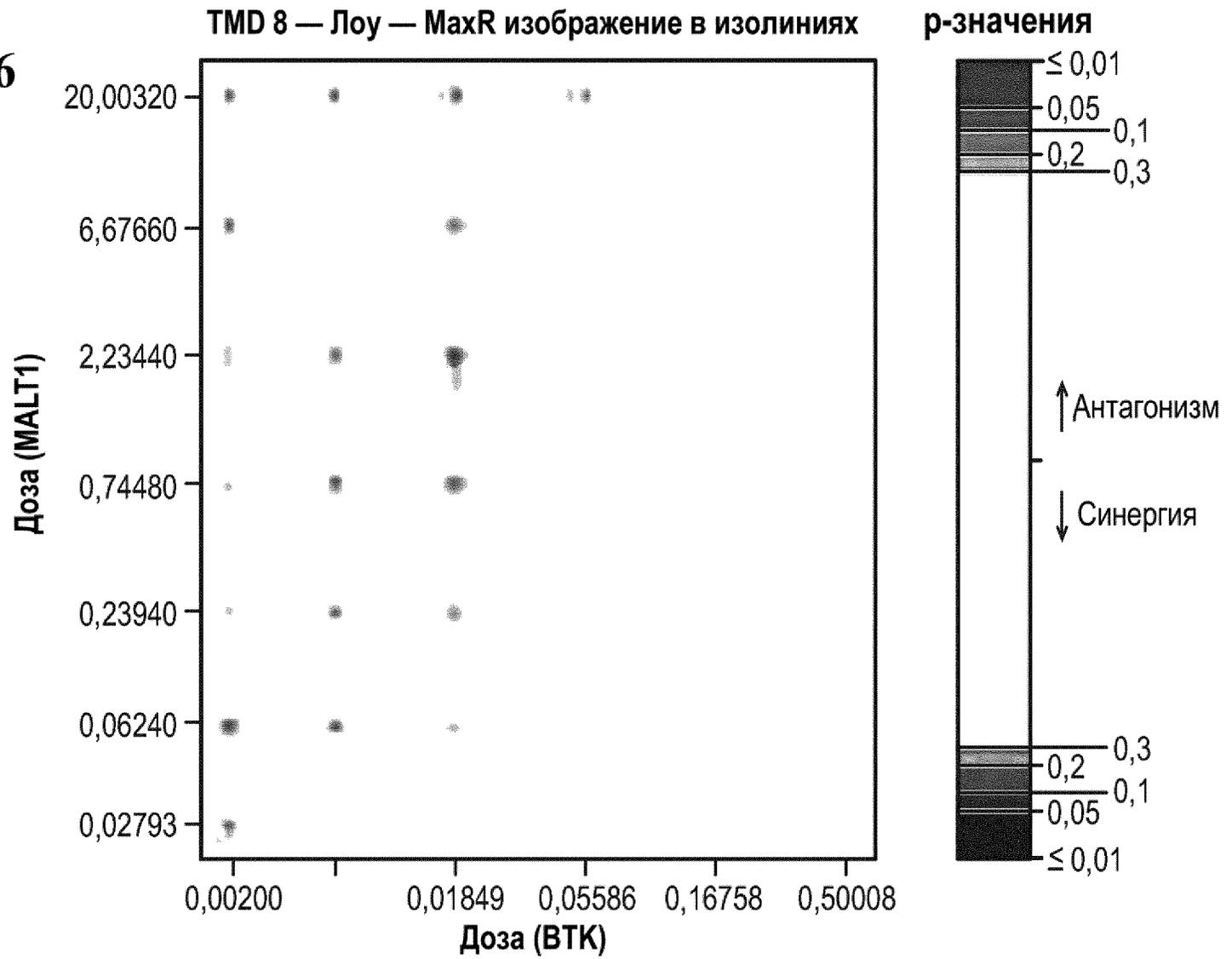


ФИГ. 5

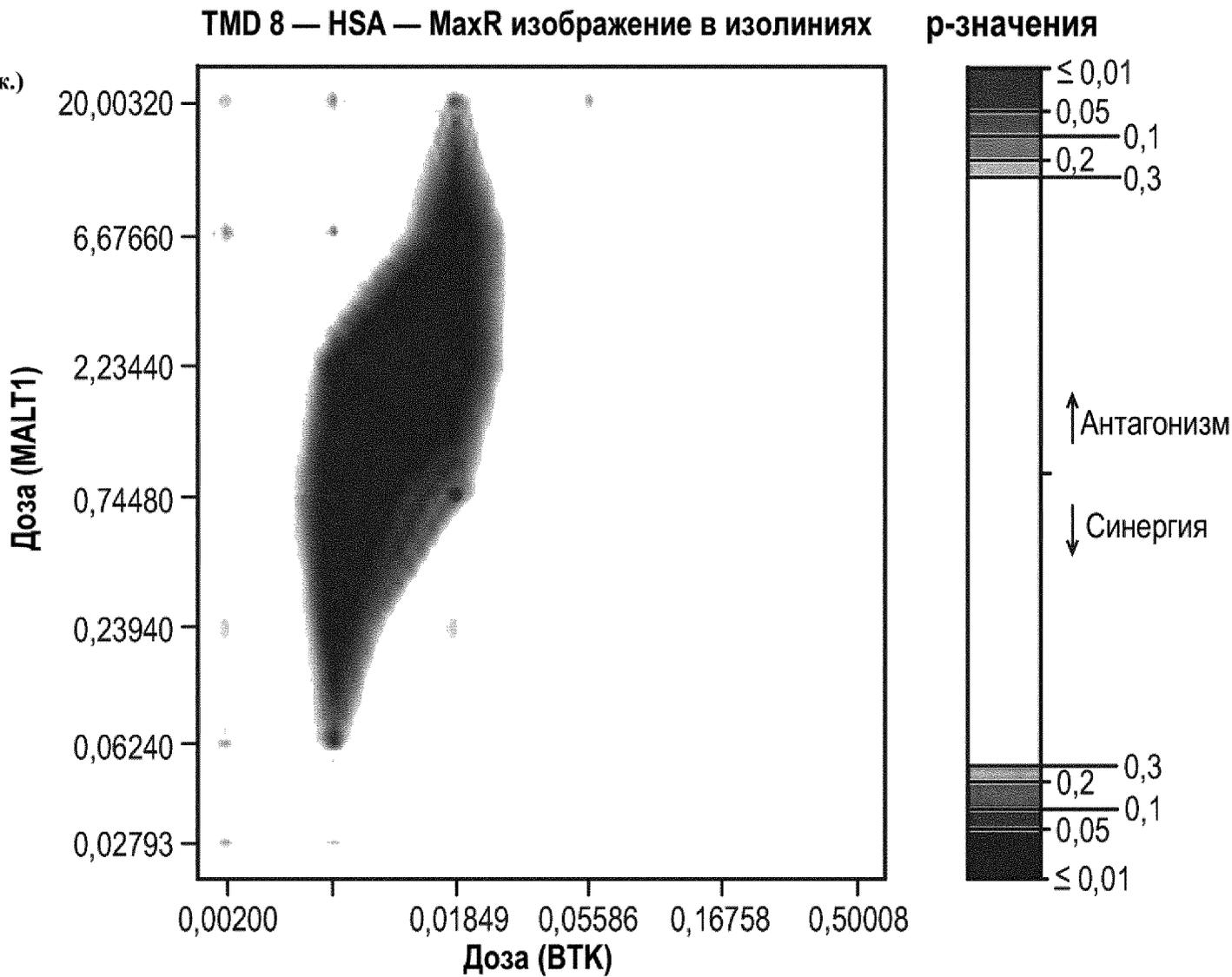
ФИГ. 5 (продолж.)

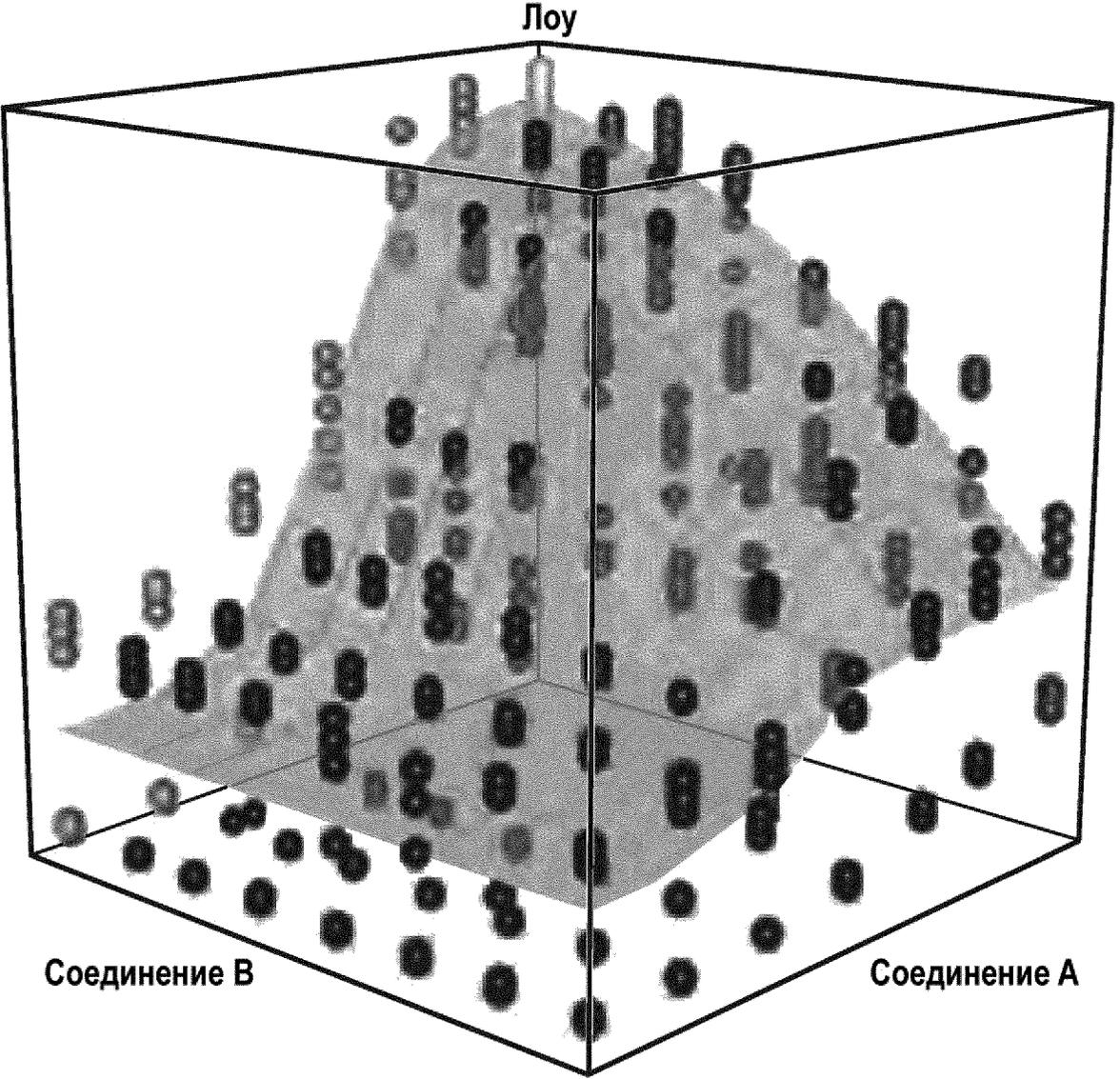


ФИГ. 6

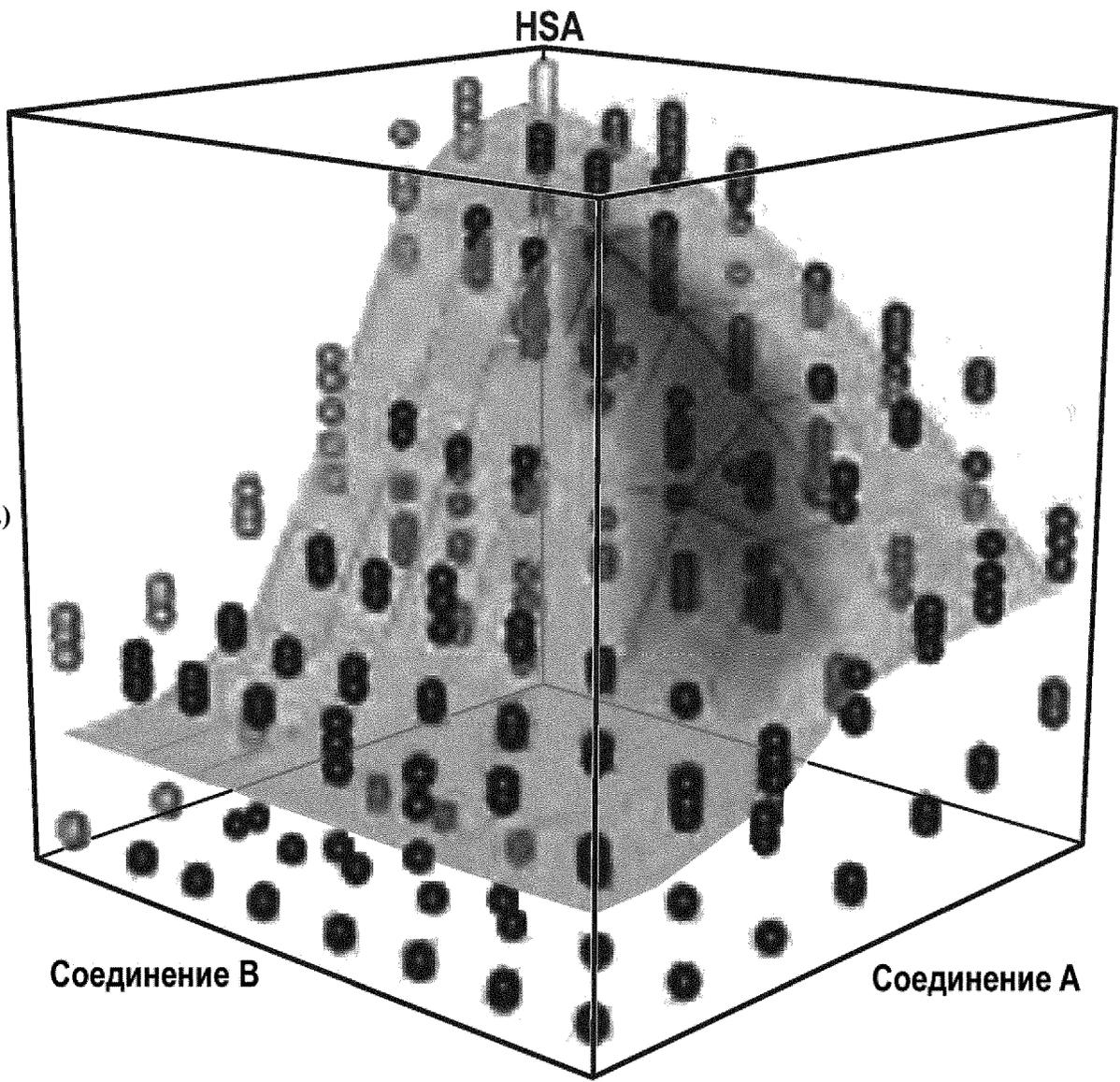


ФИГ. 6 (продолж.)



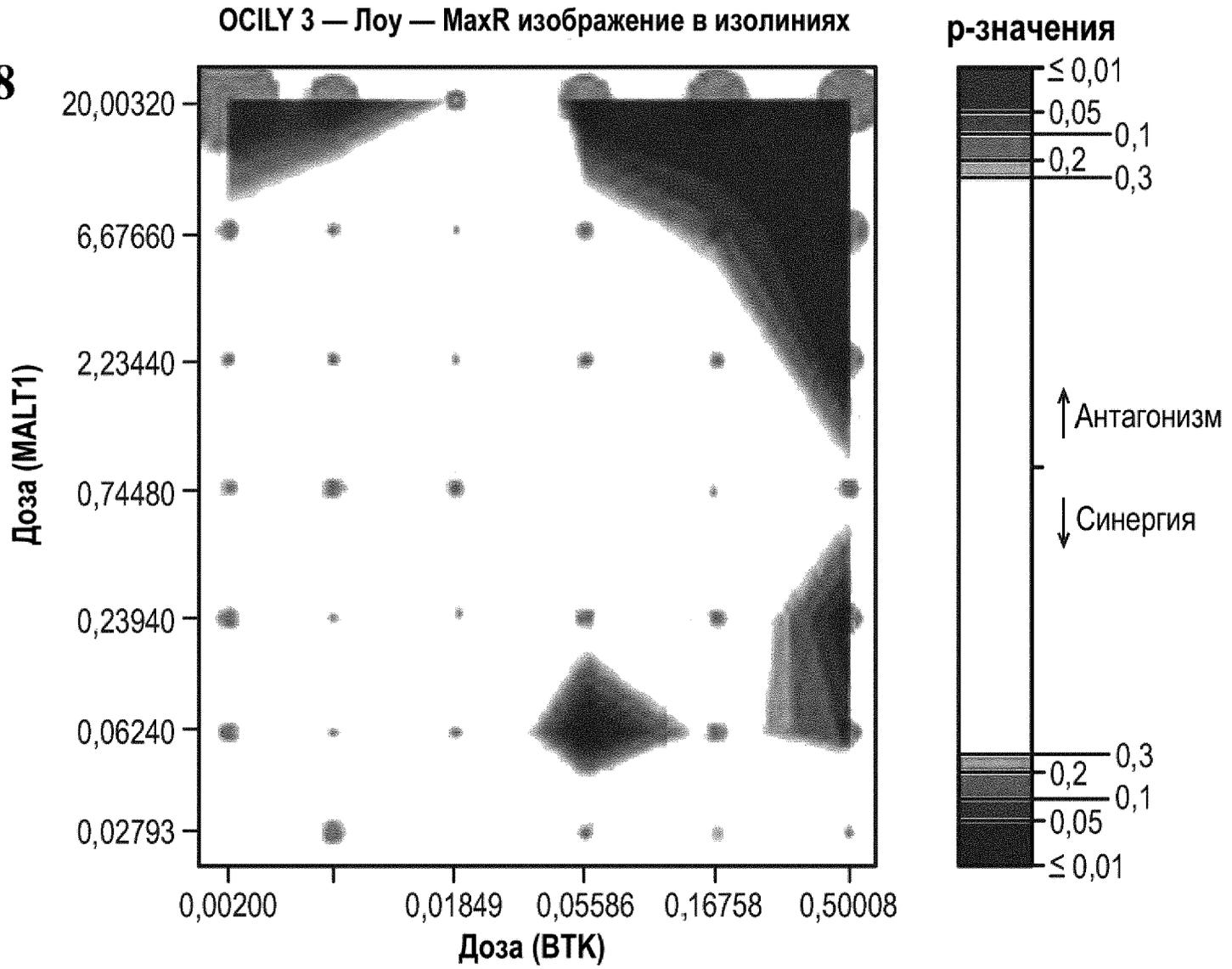


ФИГ. 7

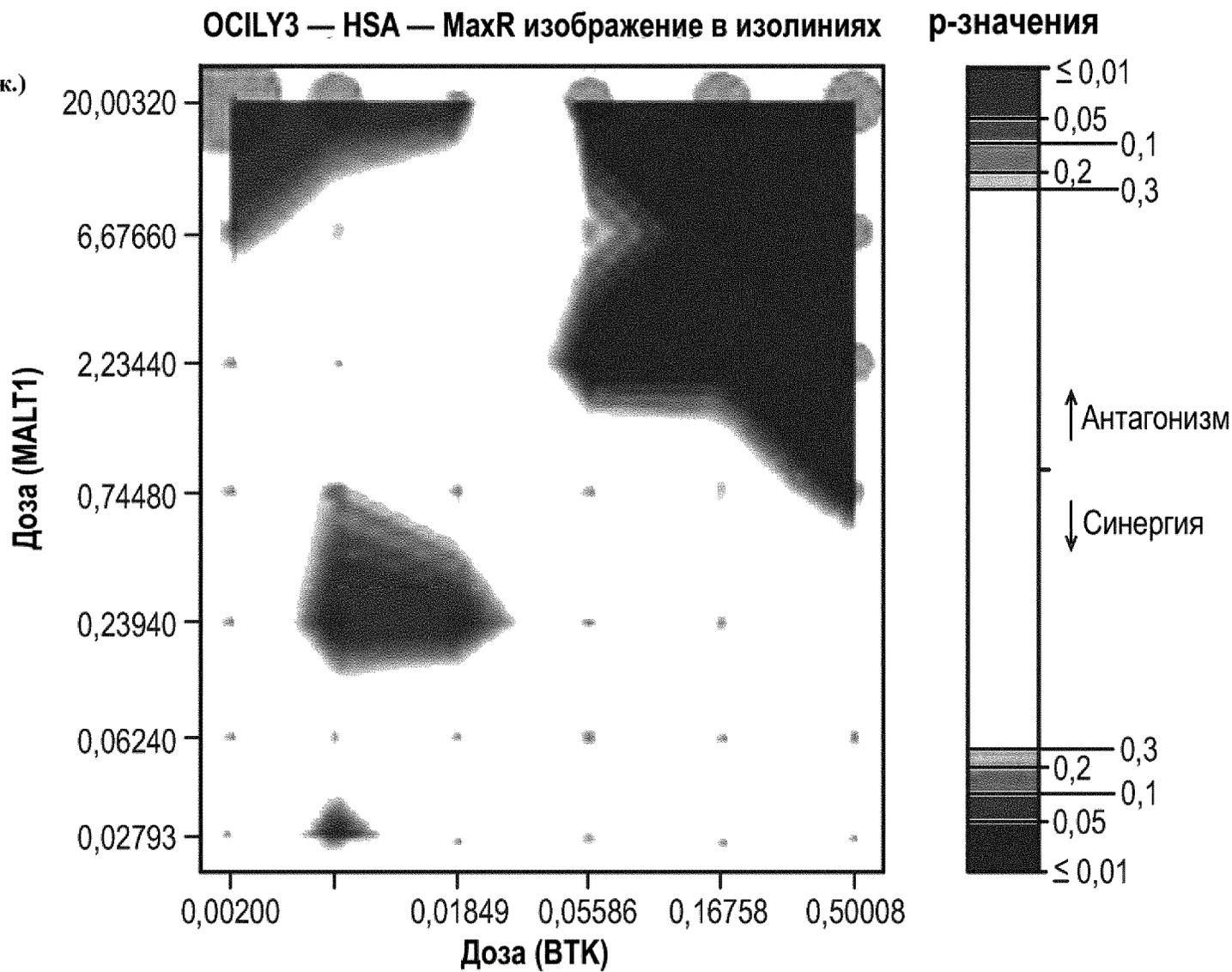


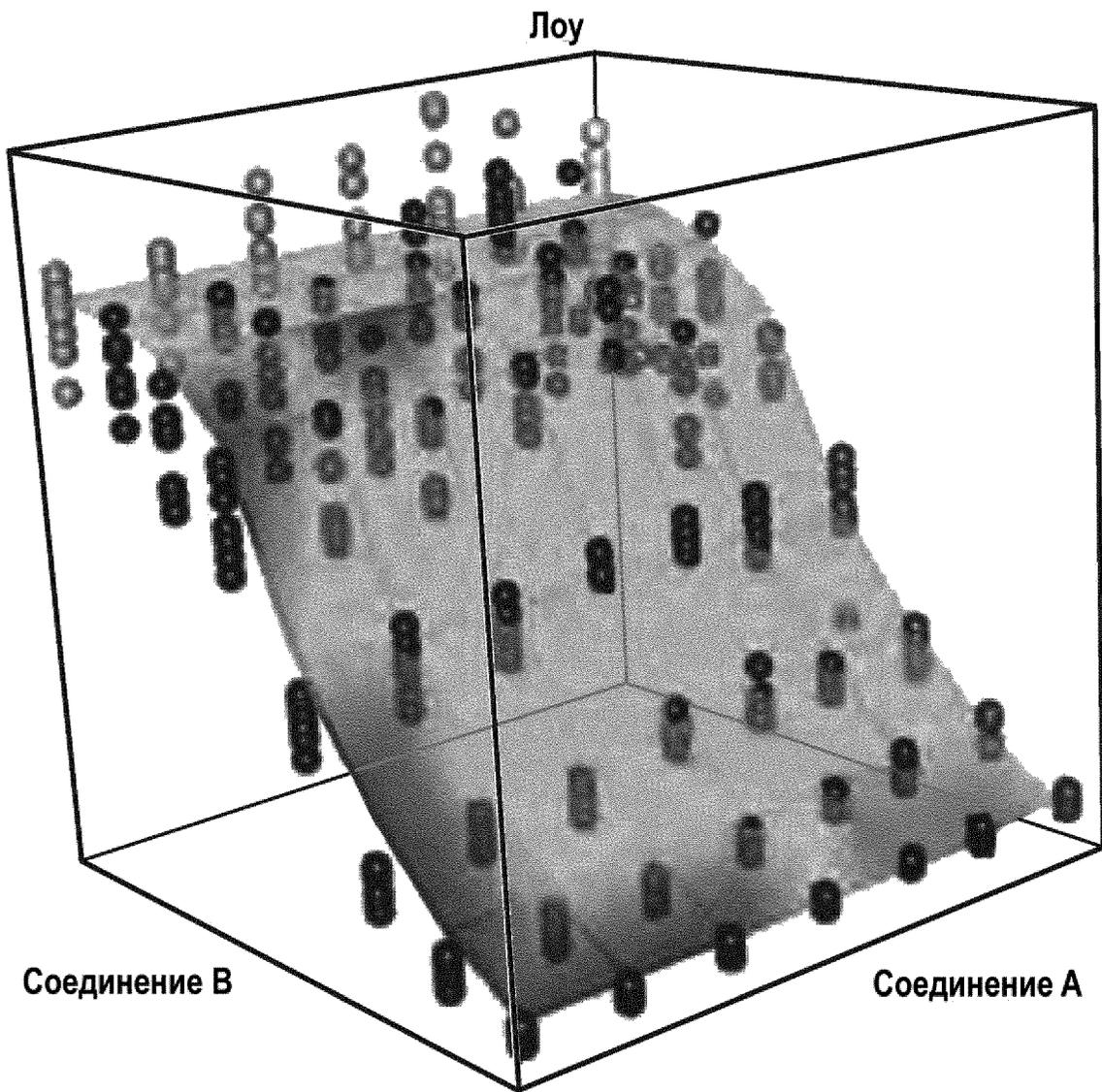
ФИГ. 7 (продолж.)

ФИГ. 8

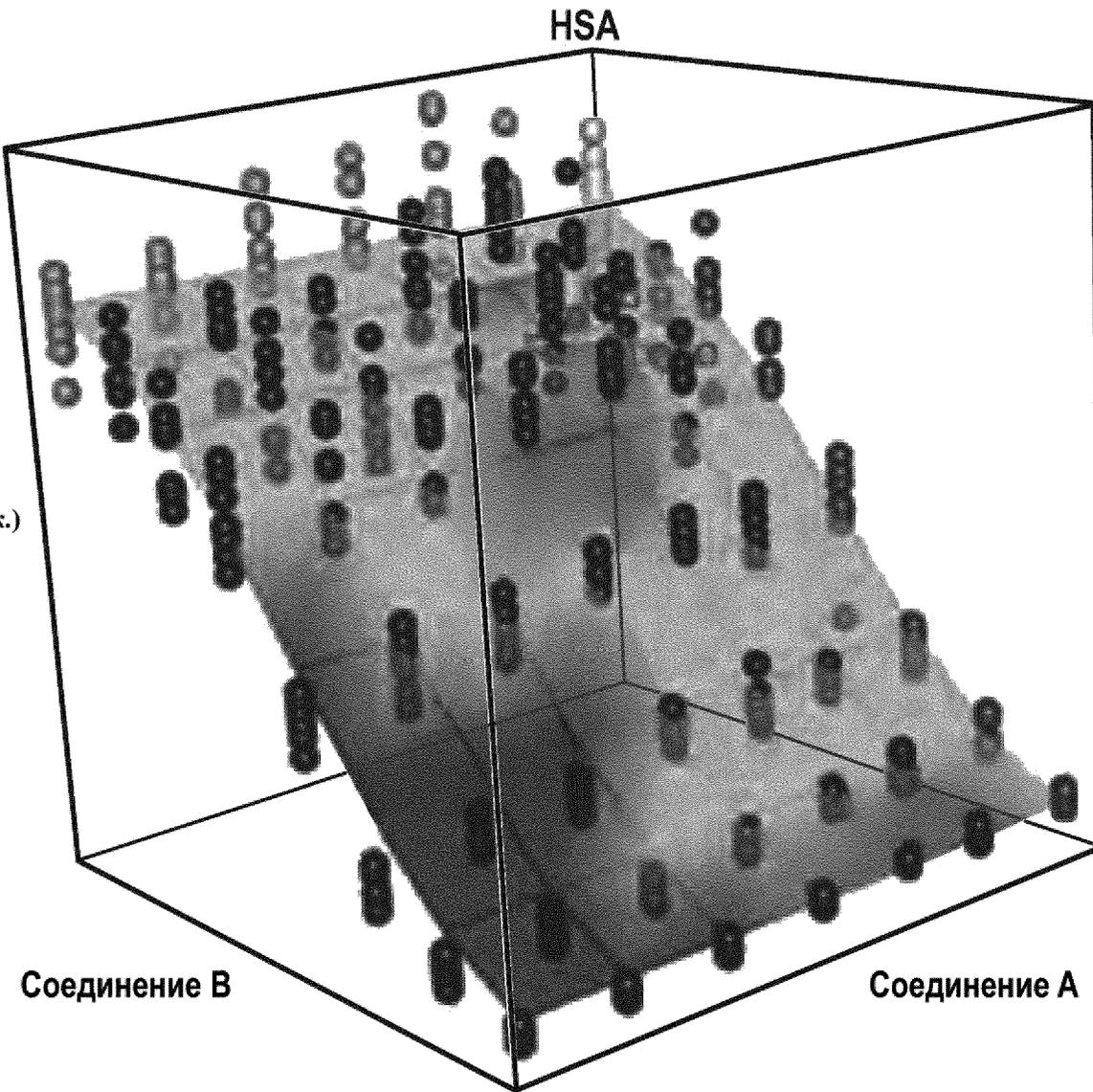


ФИГ. 8 (продолж.)



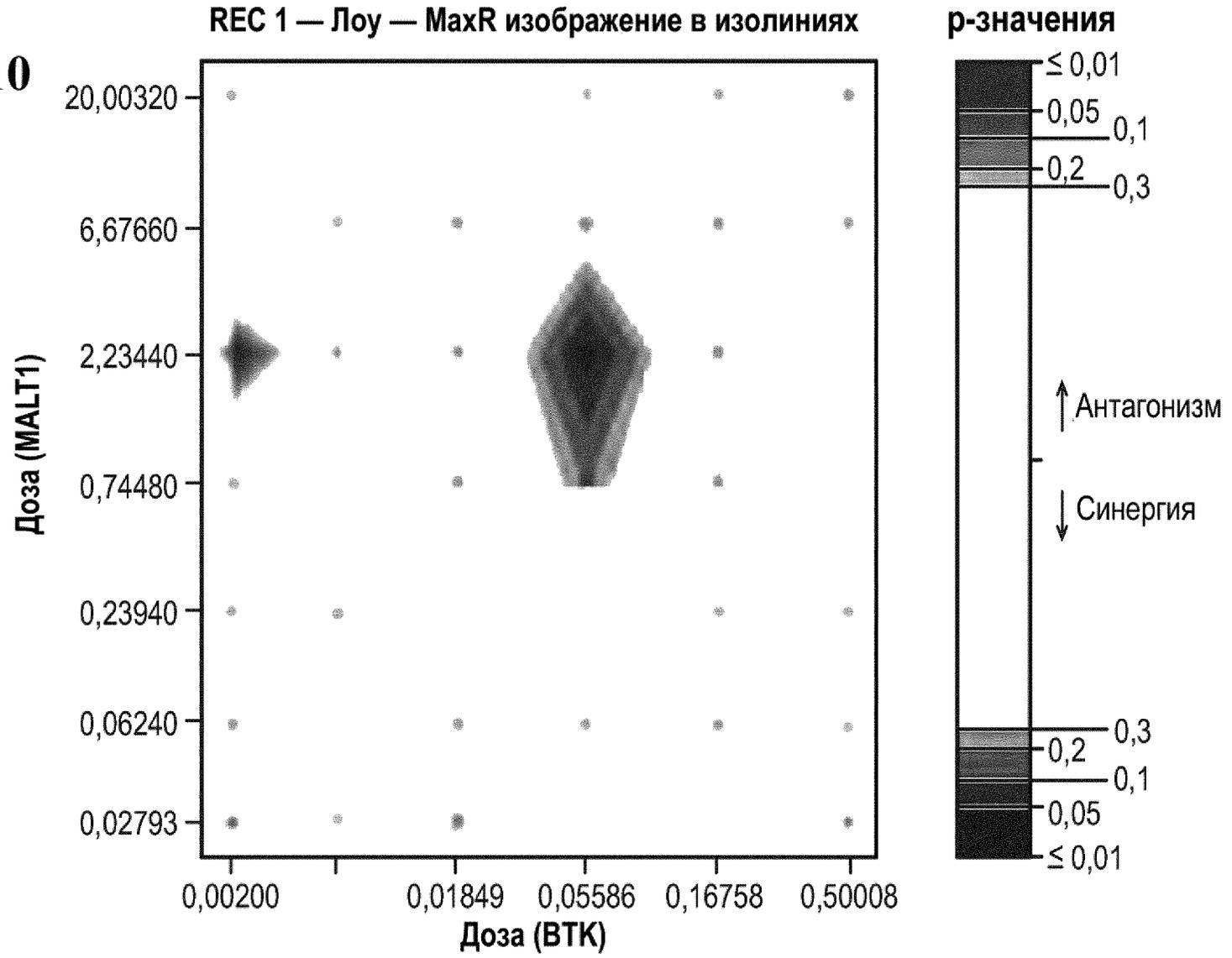


ФИГ. 9

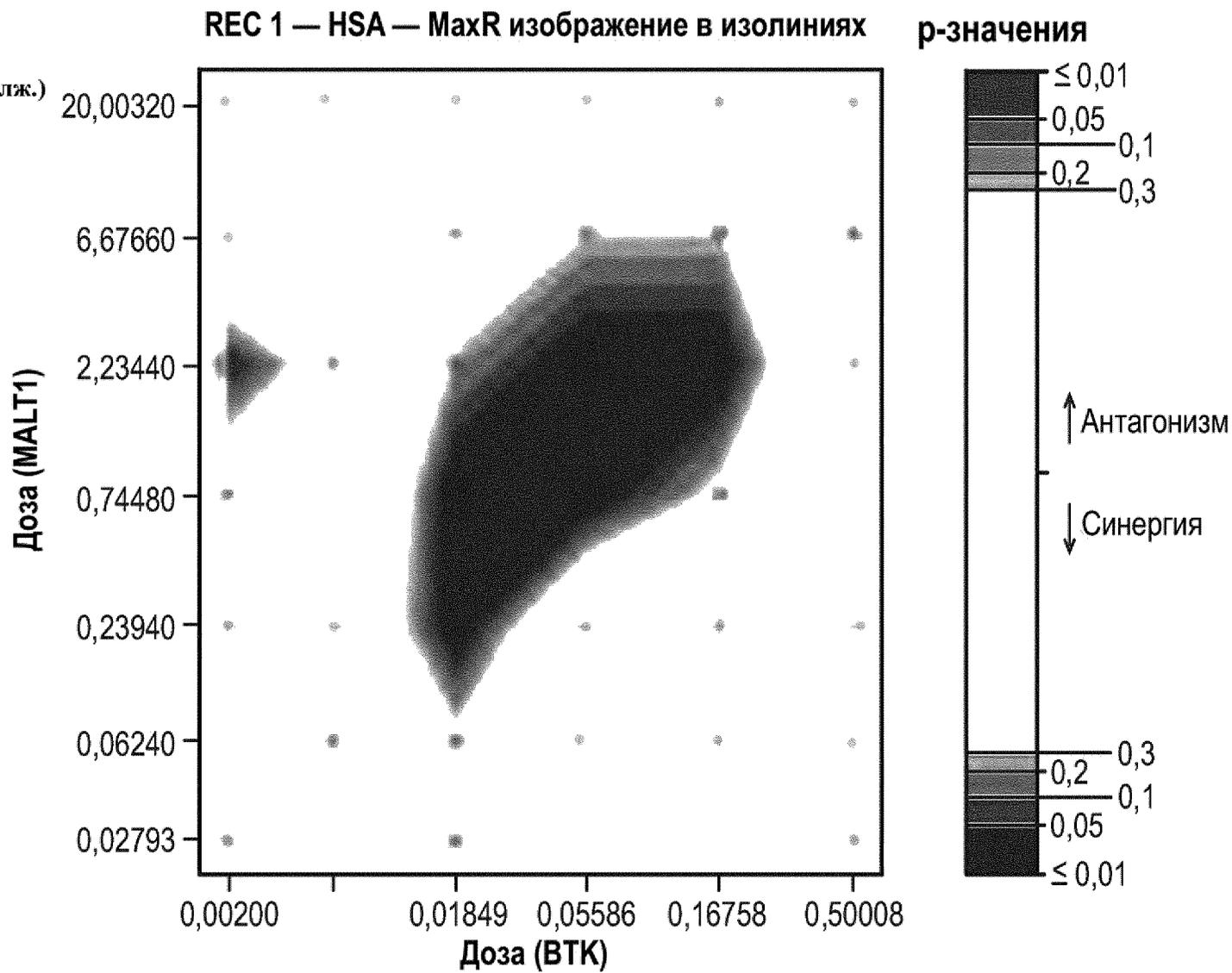


ФИГ. 9 (продолж.)

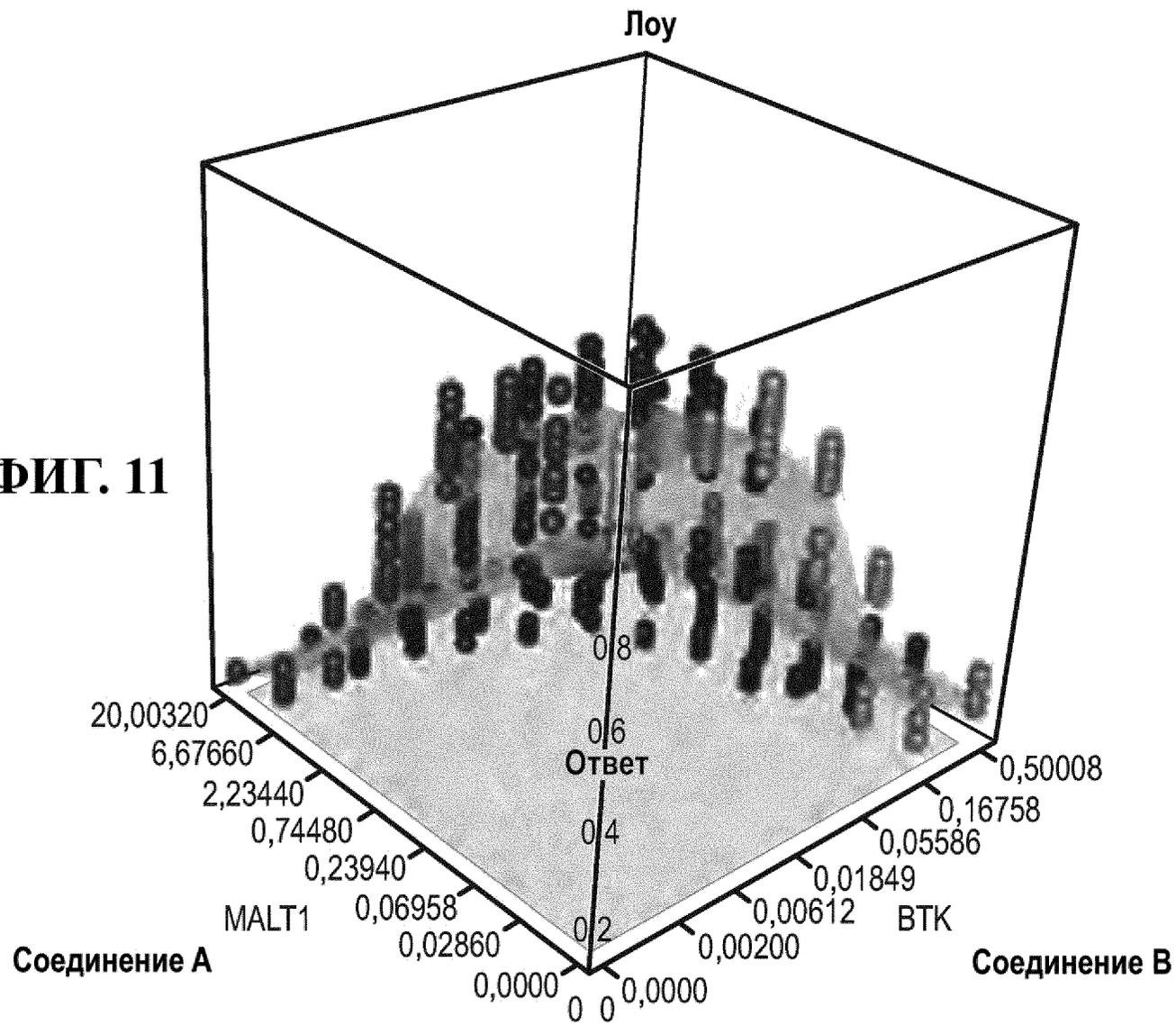
ФИГ. 10



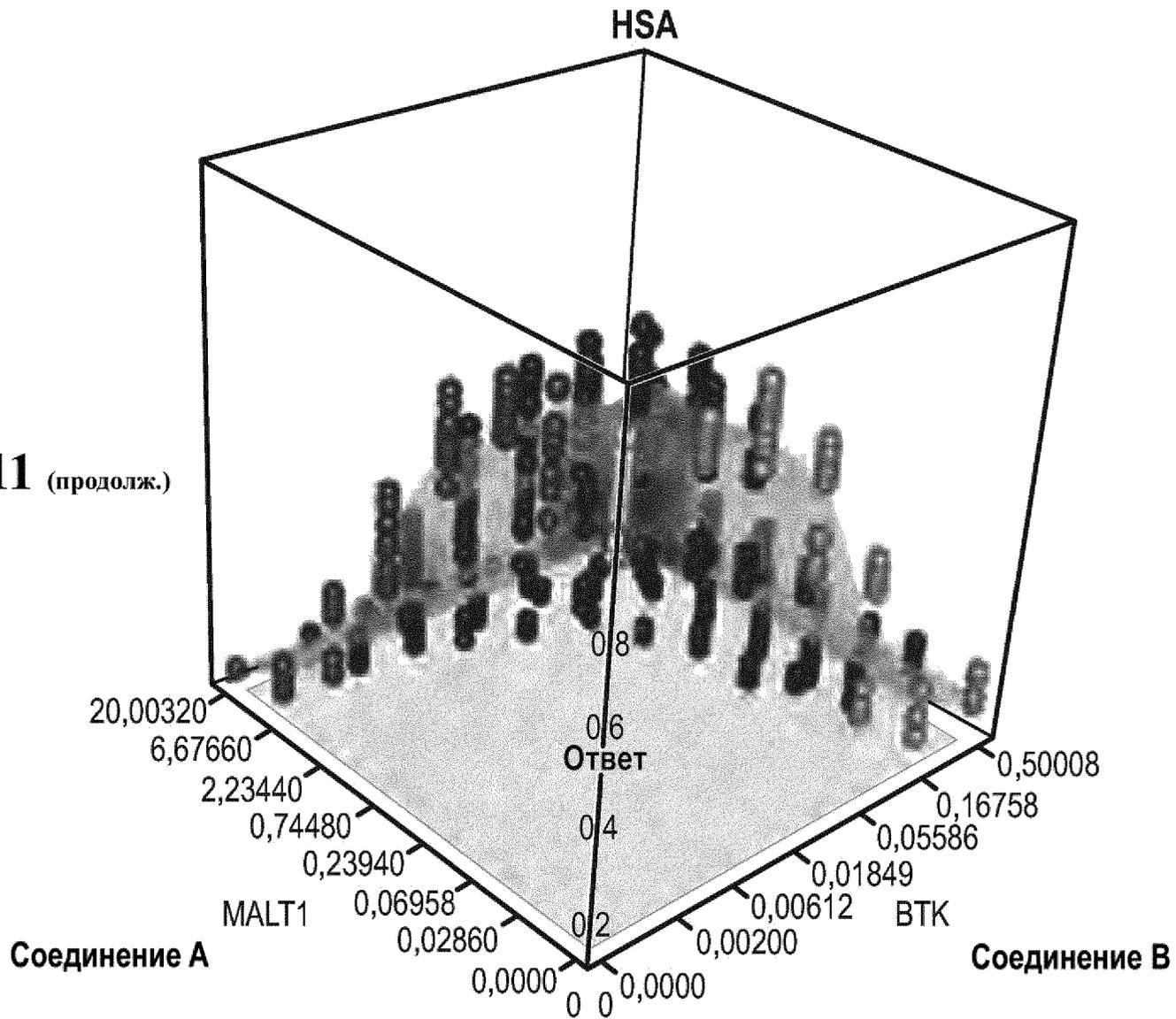
ФИГ. 10 (продолж.)



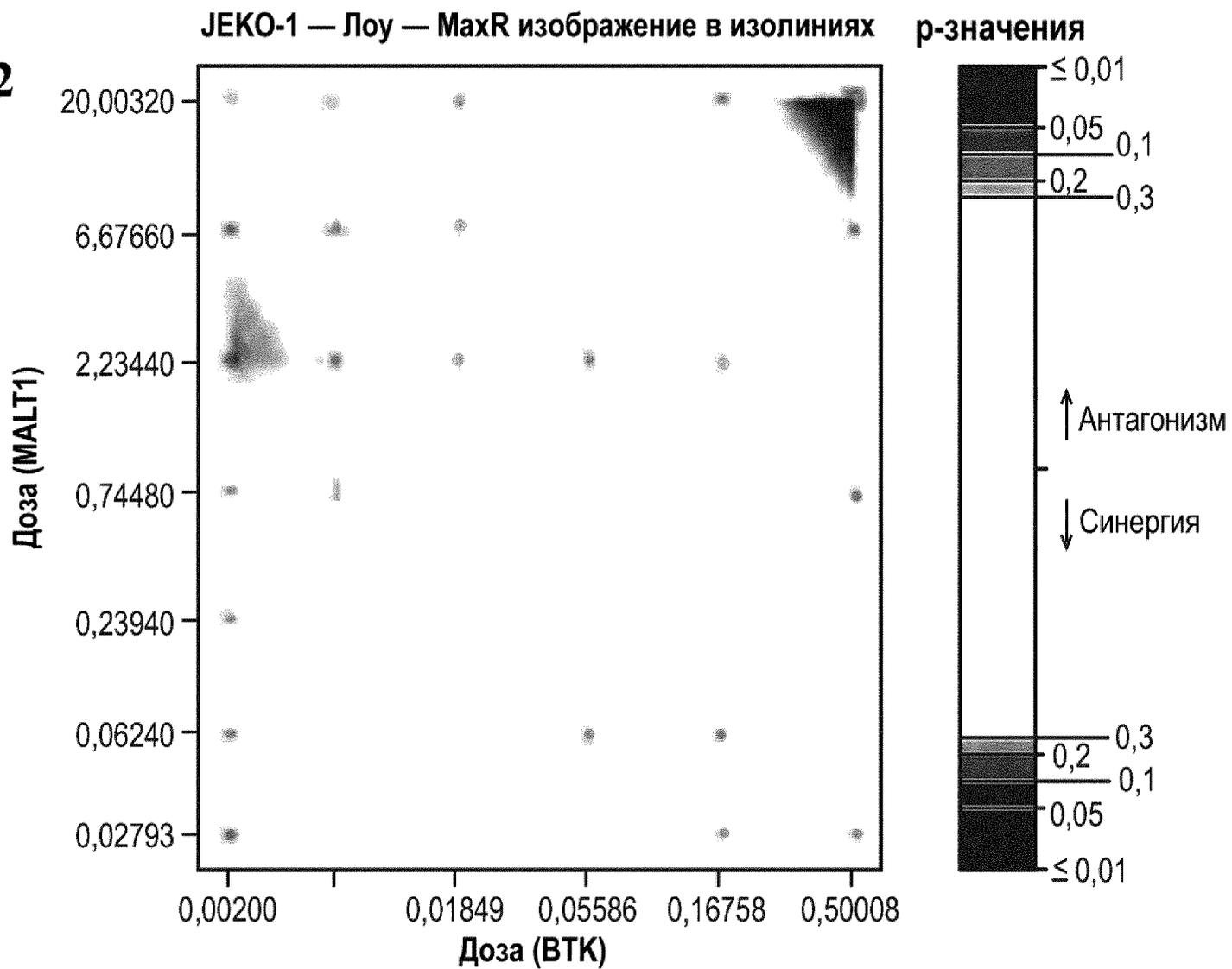
ФИГ. 11



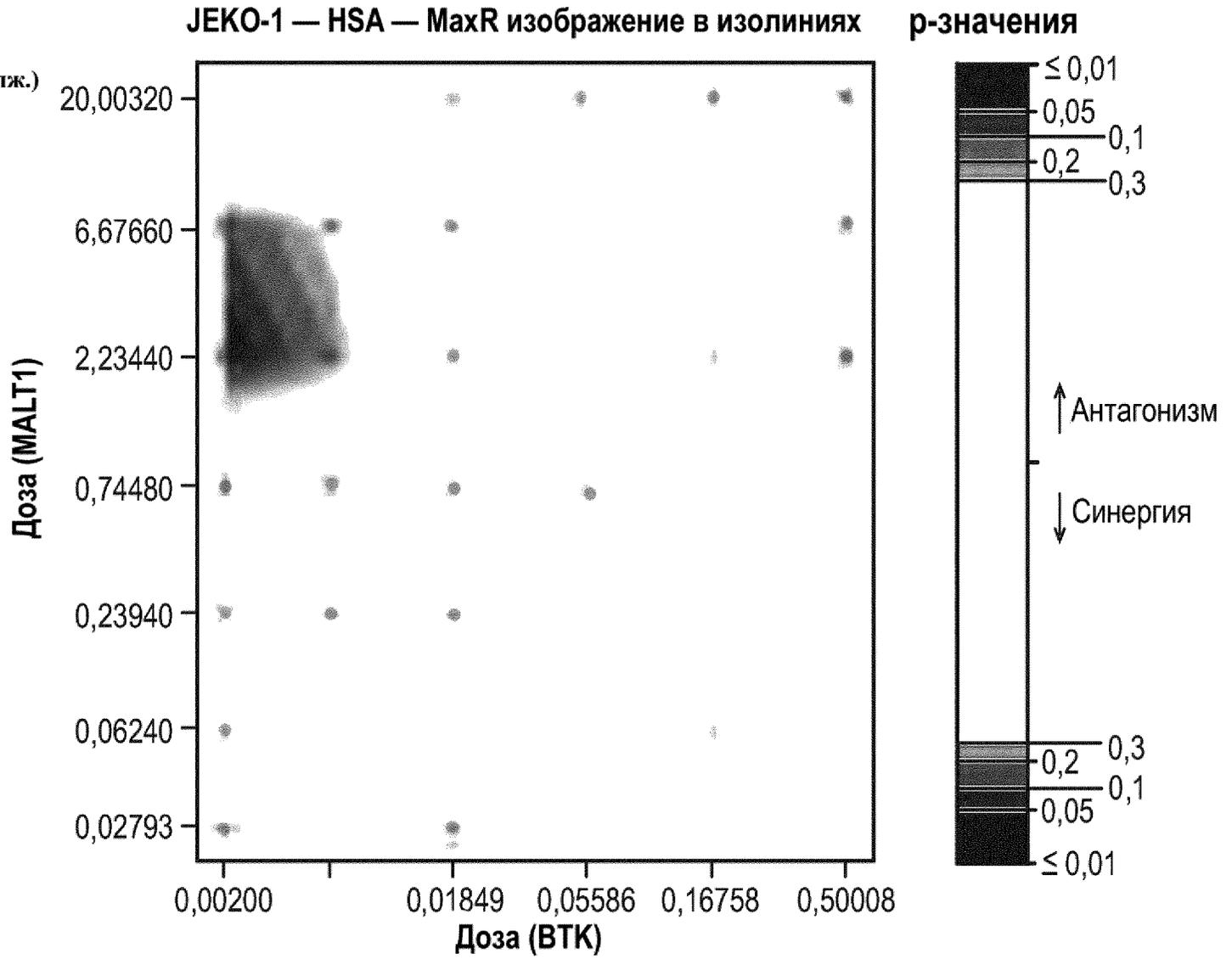
ФИГ. 11 (продолж.)



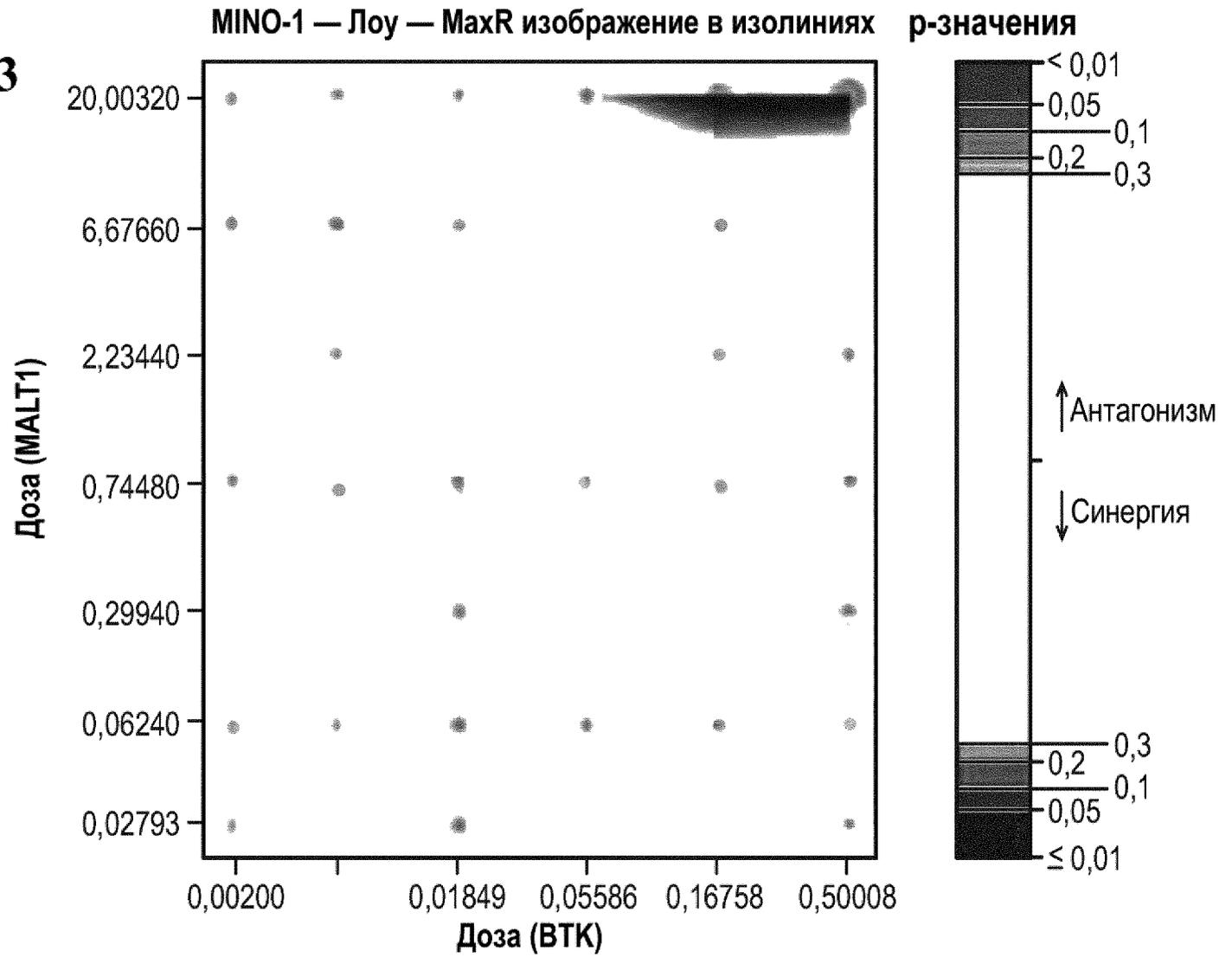
ФИГ. 12



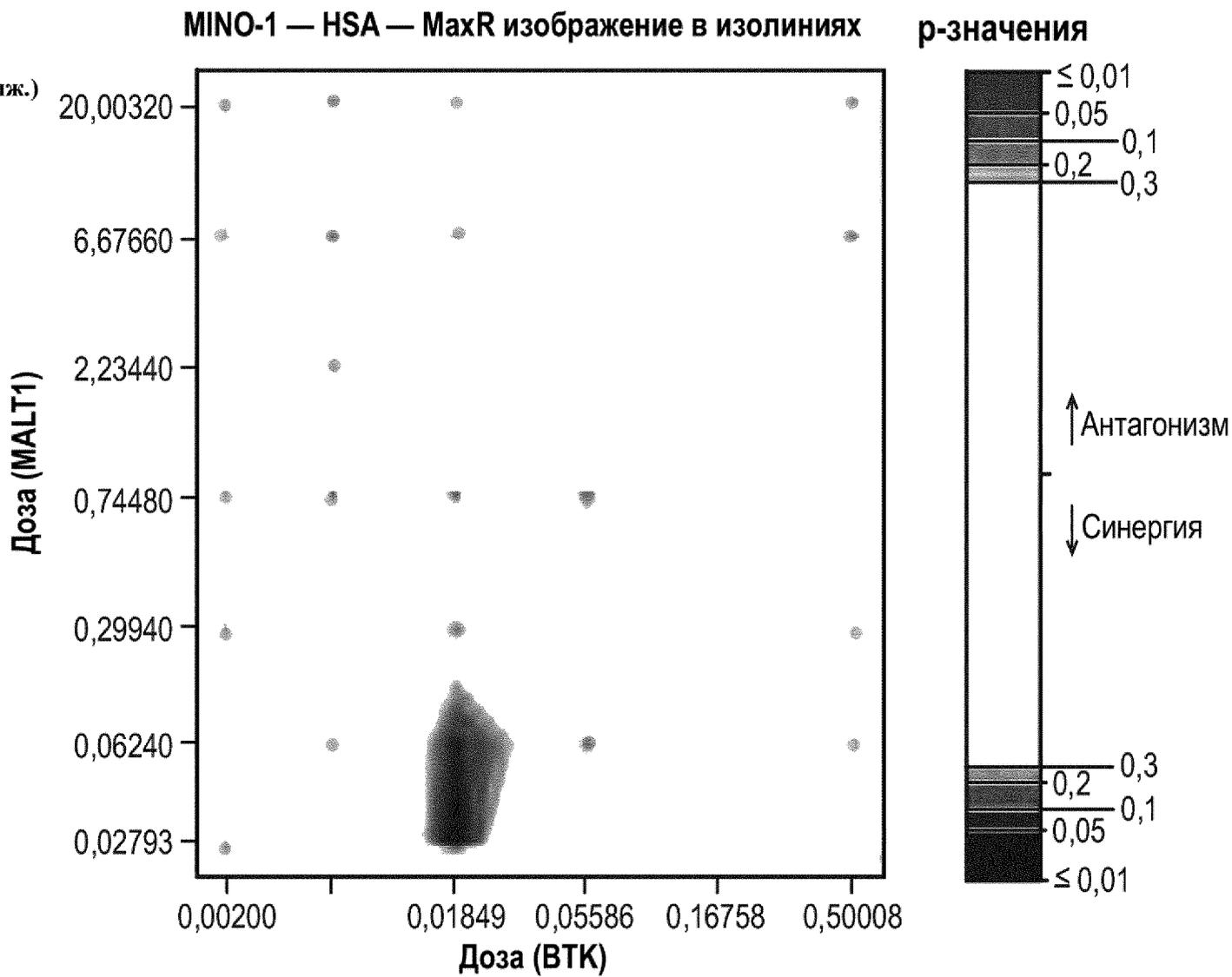
ФИГ. 12 (продолж.)



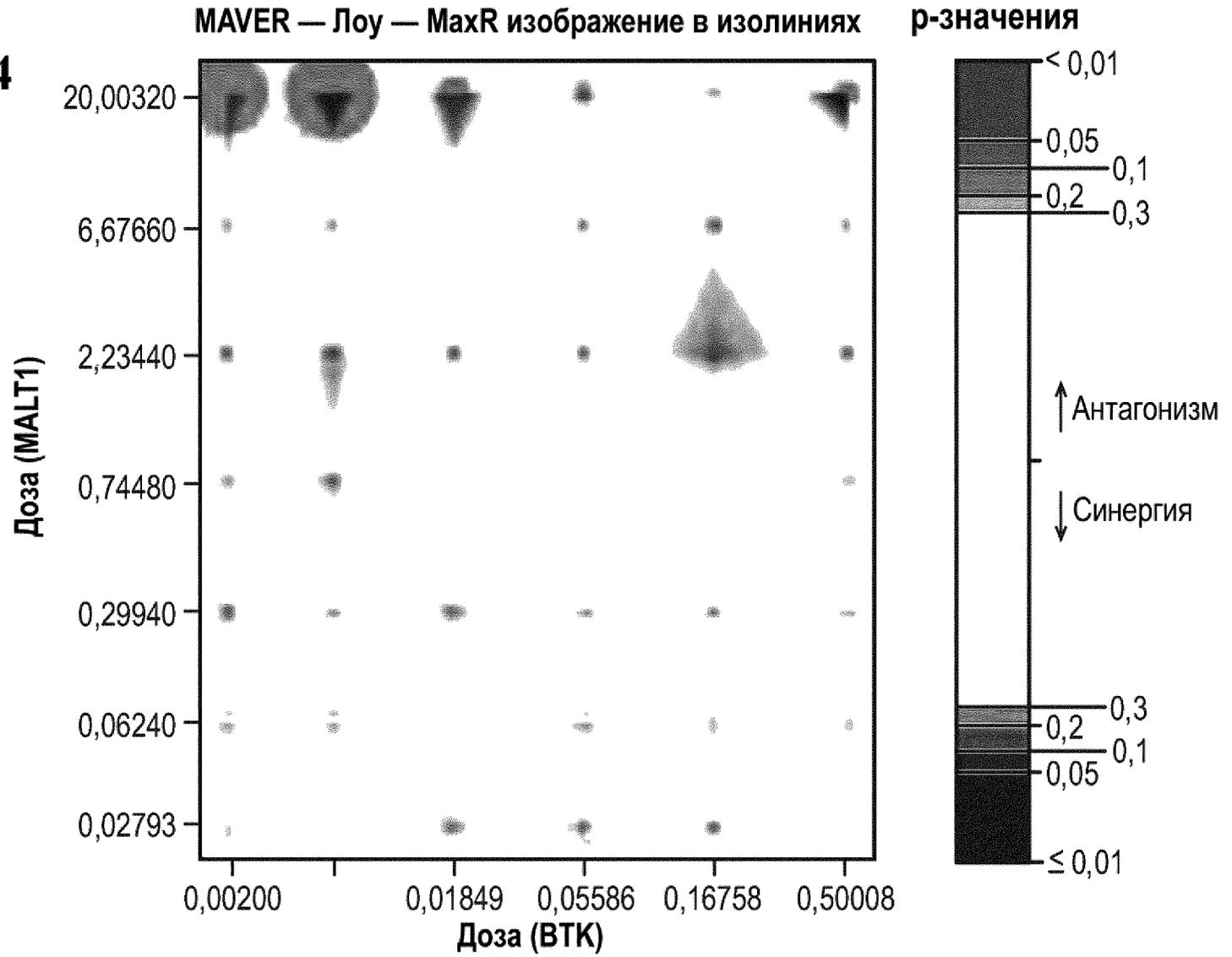
ФИГ. 13



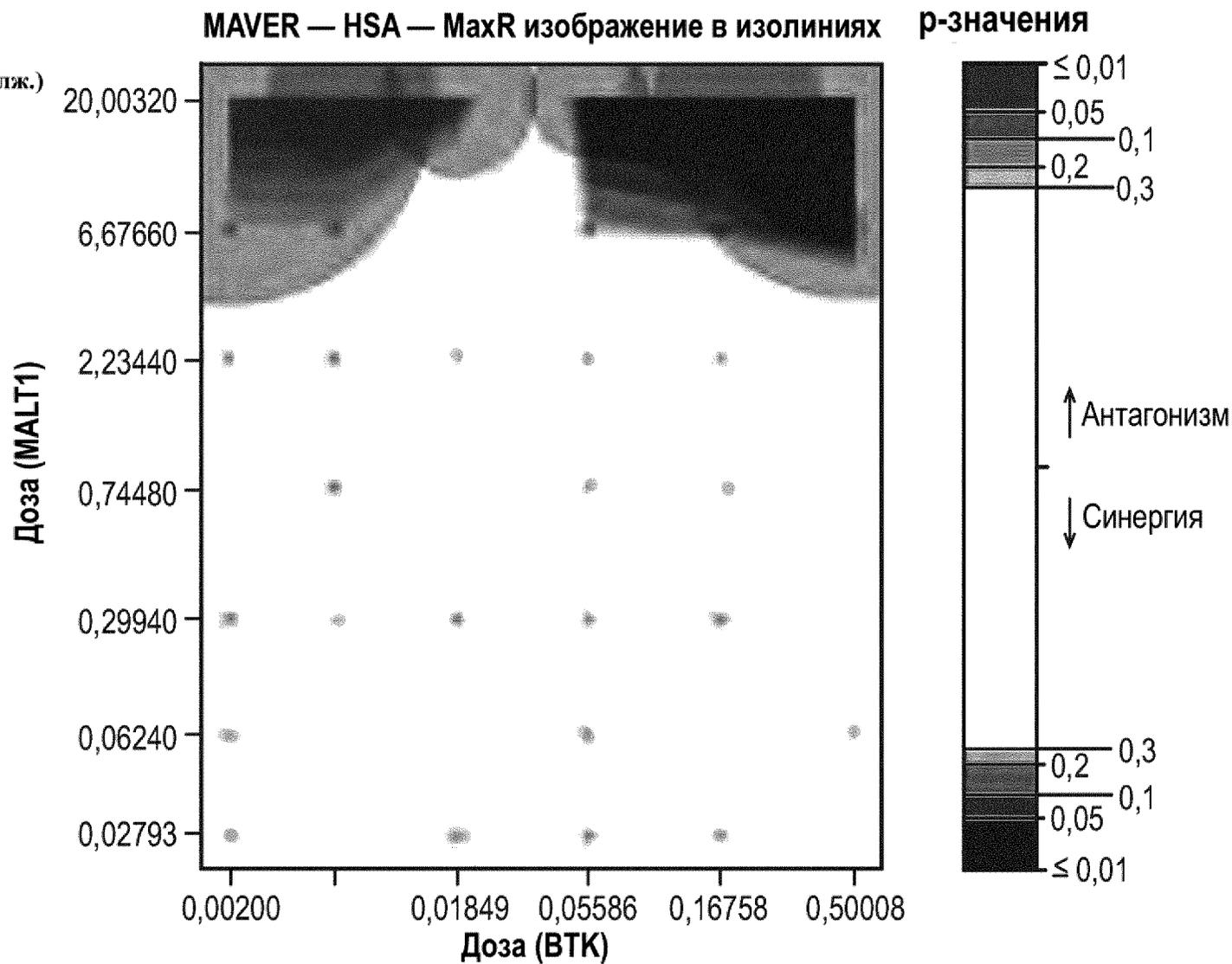
ФИГ. 13 (продолж.)

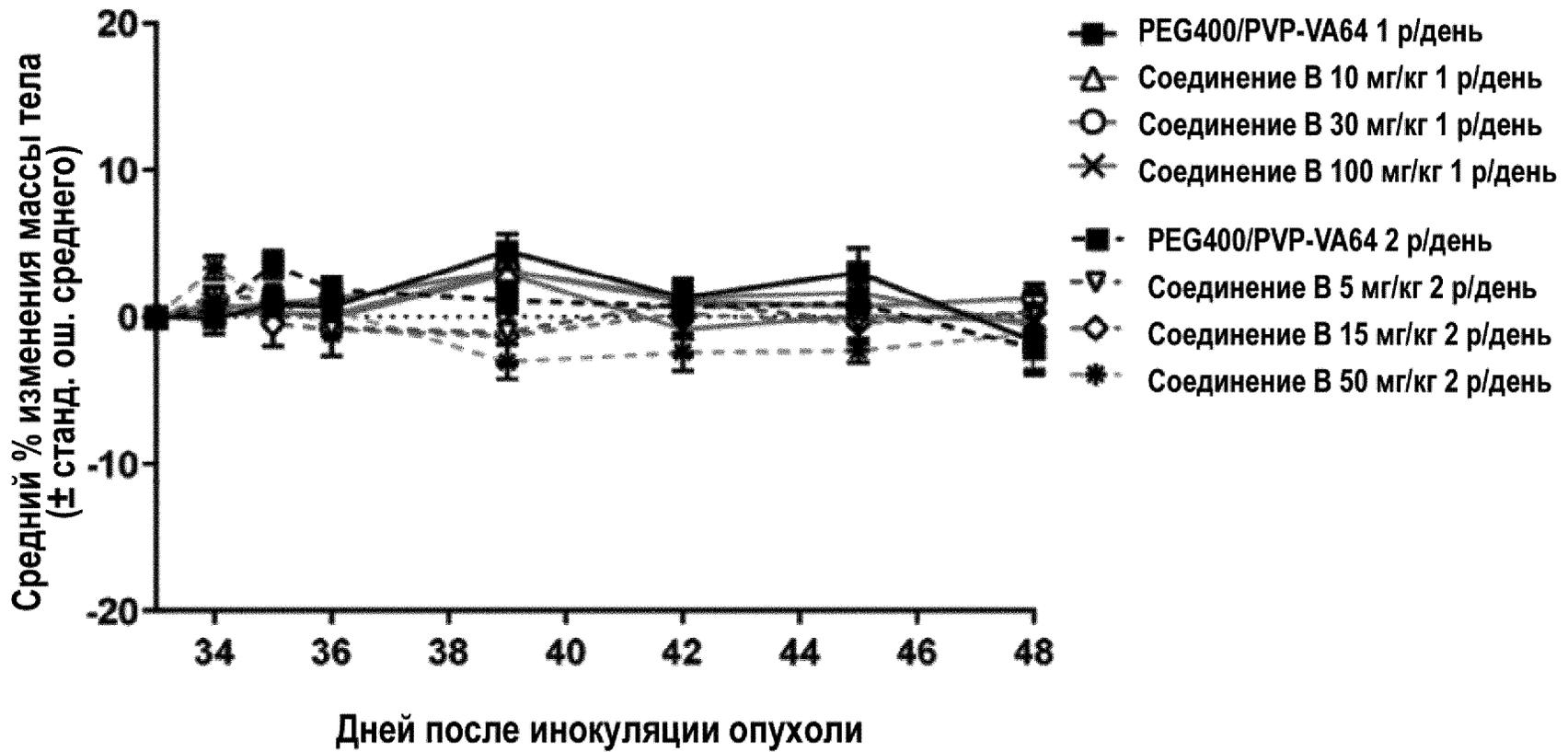


ФИГ. 14

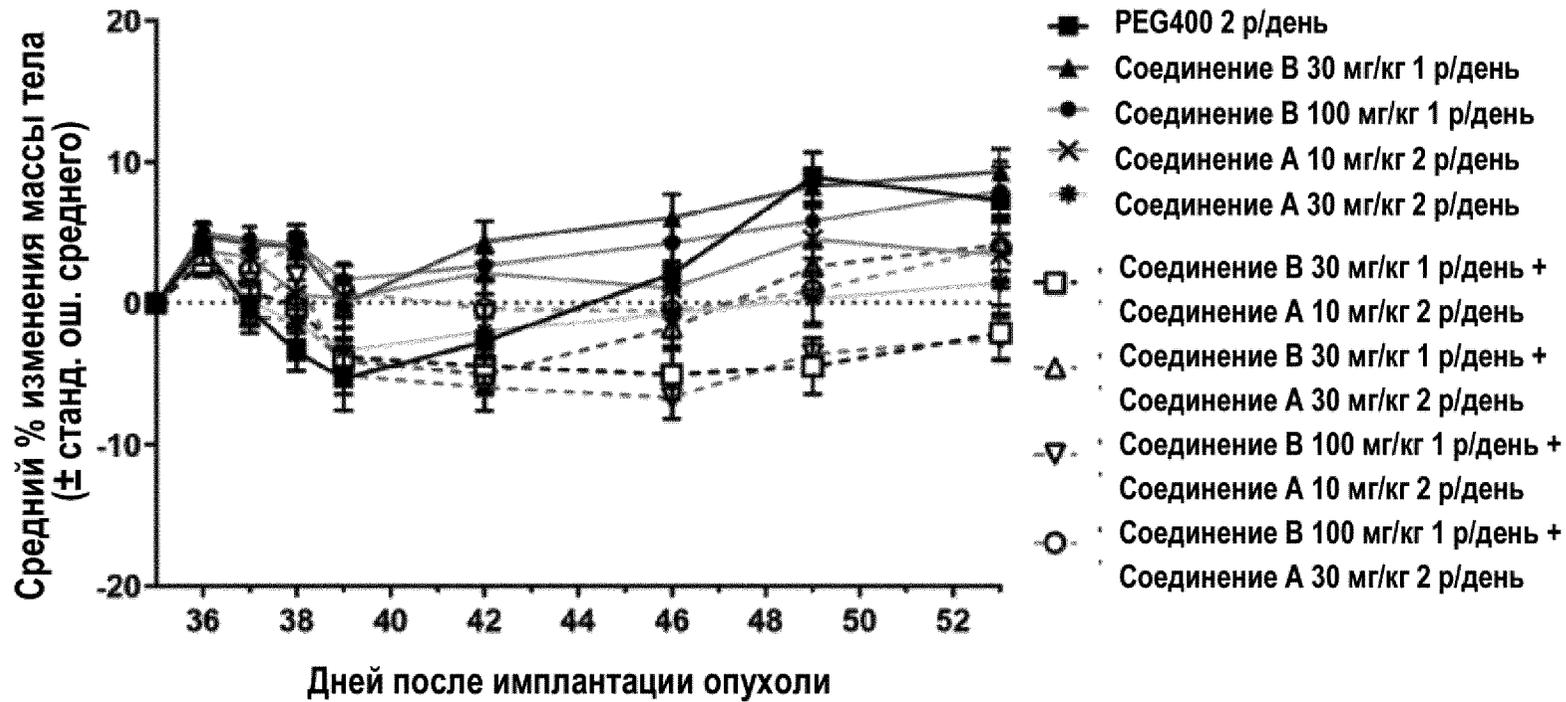


ФИГ. 14 (продолж.)

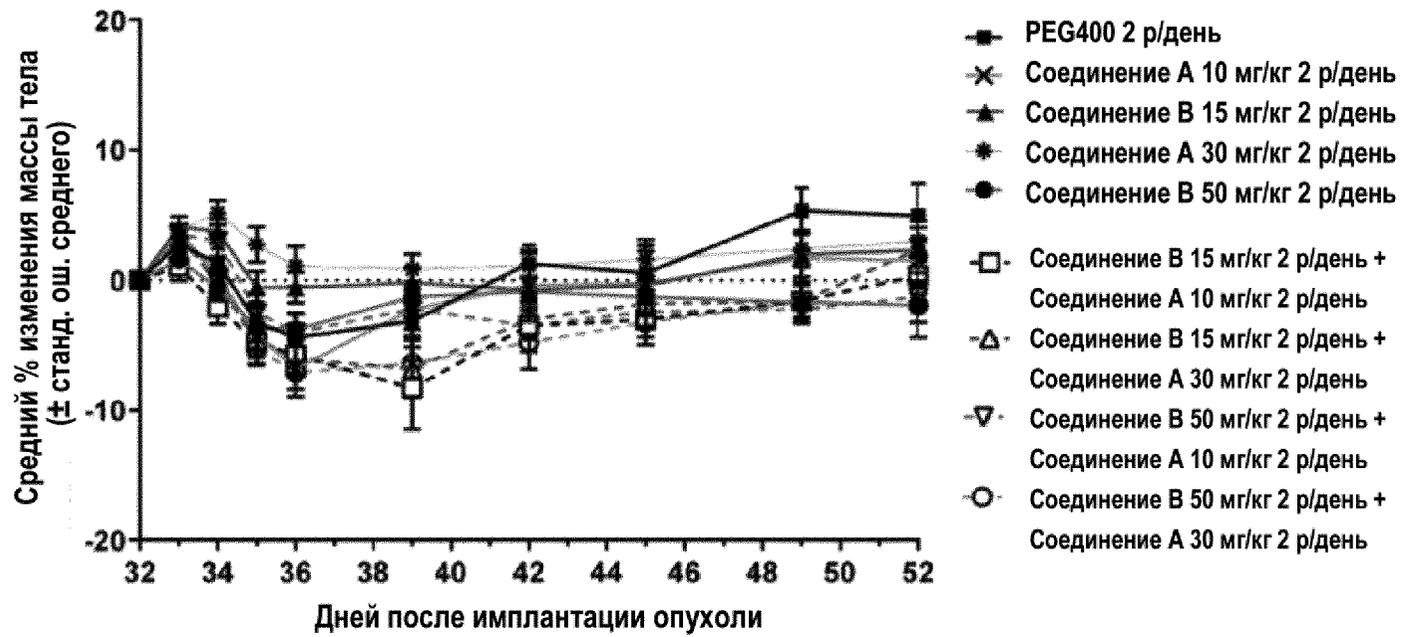




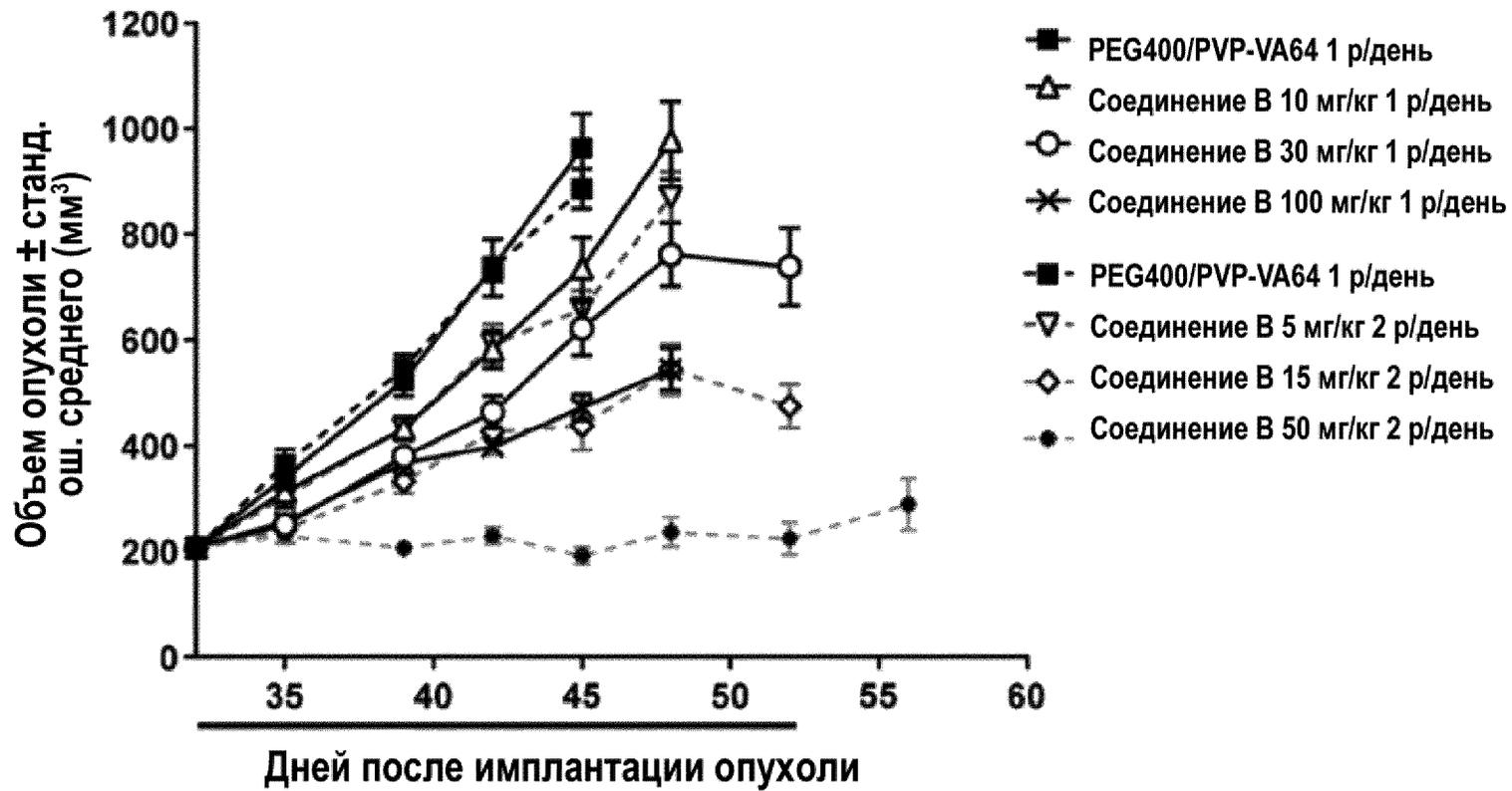
ФИГ. 15



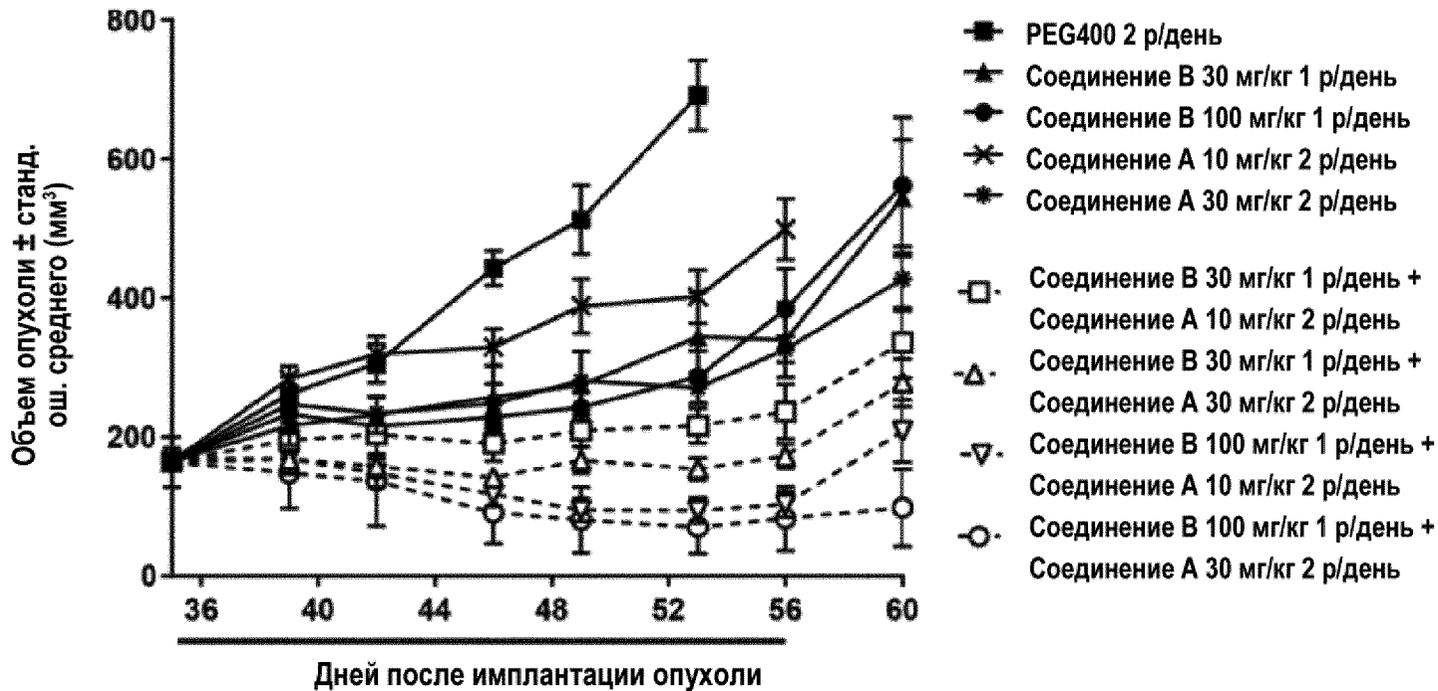
ФИГ. 16



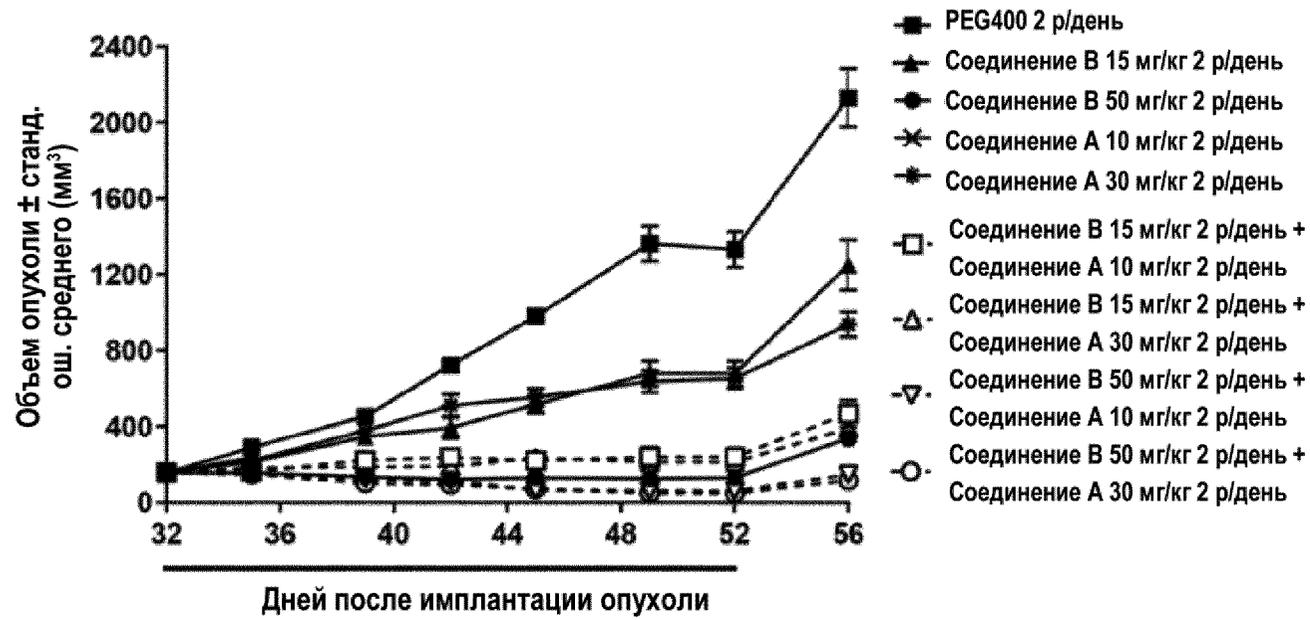
ФИГ.17



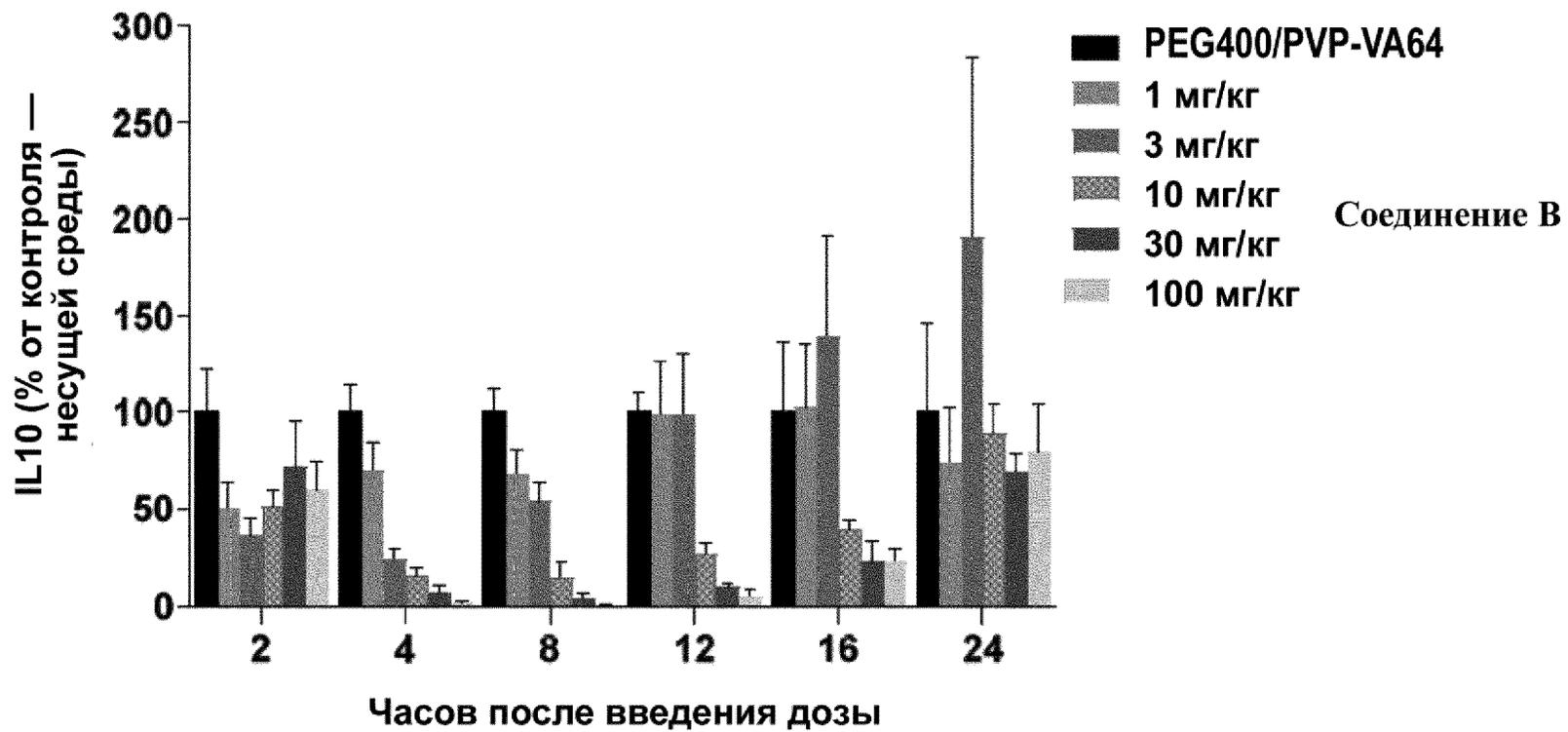
ФИГ. 18



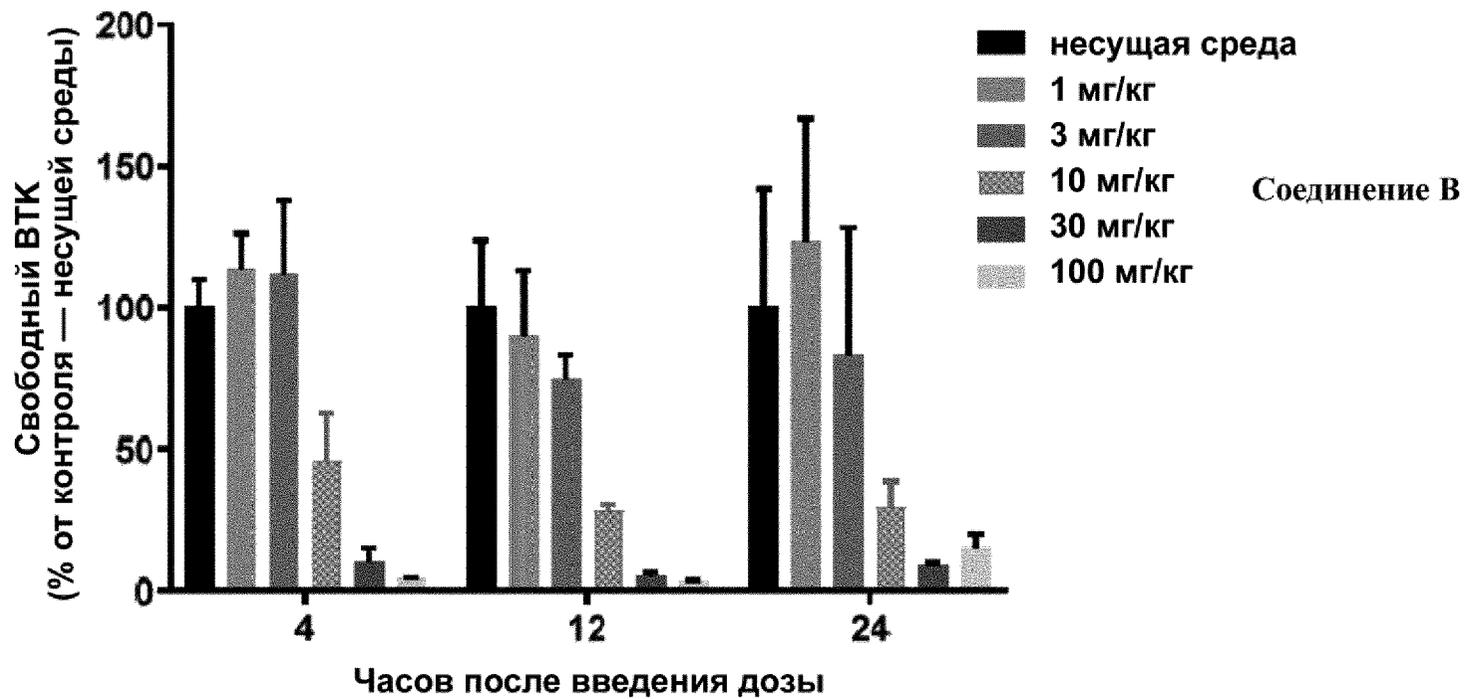
ФИГ.19



ФИГ. 20



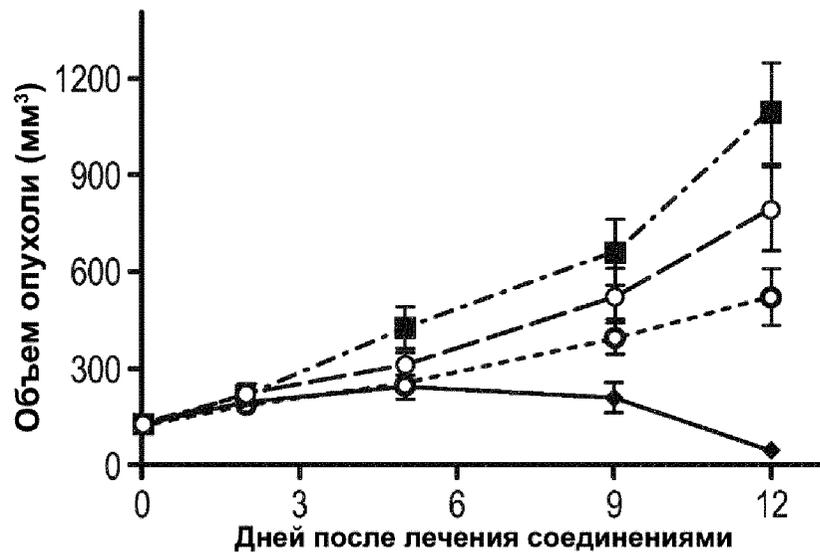
ФИГ. 21



ФИГ. 22

ФИГ. 23

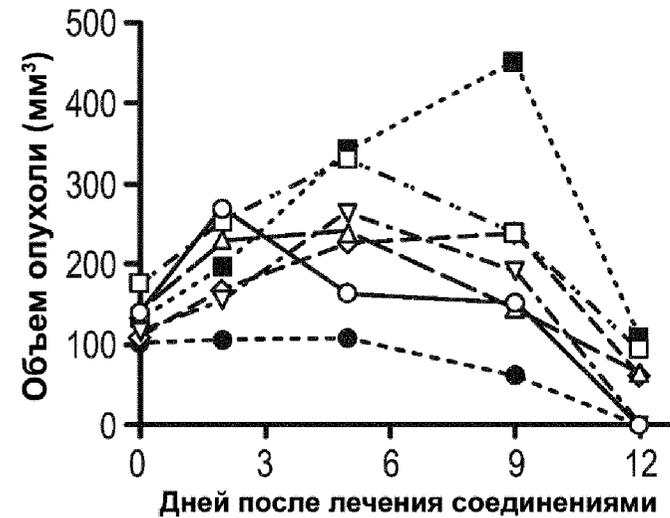
**Кривая роста опухоли LY2298
(Mud88-L265P и CD79B-мут.)**



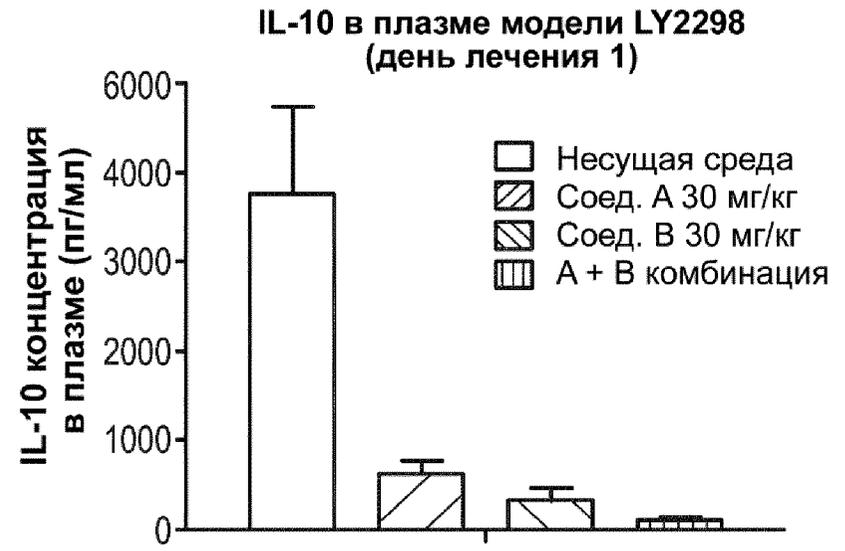
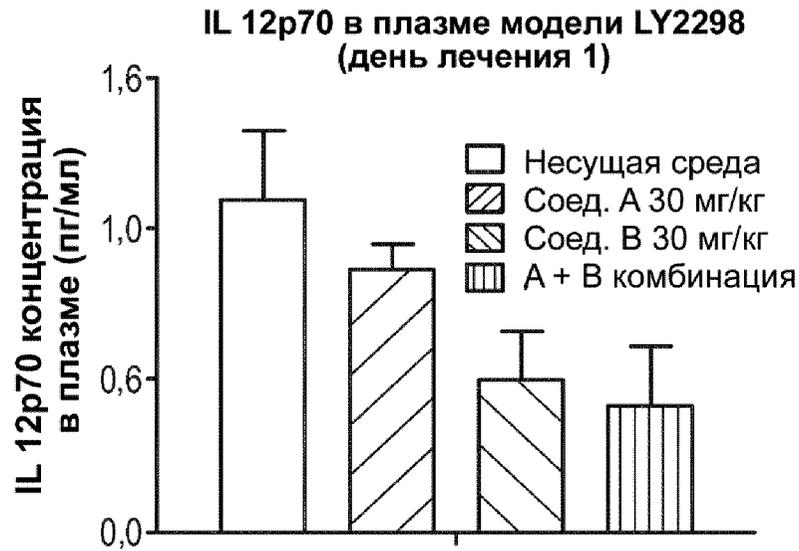
---■--- Контроль — несущая среда
 ---○--- В 100 мг/кг, 1 р/день
 —○— А 30 мг/кг, 2 р/день
 —◆— А+В 100 мг/кг, 1 р/день
 30 мг/кг, 2 р/день

**Объем отдельной опухоли
в ходе эксперимента
с комбинацией в LY2298**

Соед. А + соед. В в комбинации



—○— Мыши № 1
 ---□--- Мыши № 2
 —△— Мыши № 3
 ---▽--- Мыши № 4
 ---◇--- Мыши № 5
 ---●--- Мыши № 6
 ---■--- Мыши № 7



ФИГ. 24

