

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202392445 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.10.27(51) Int. Cl. A61K 31/4725 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2021.03.03

(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ СОСТОЯНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИ
ЭФФЕКТИВНОЙ ДОЗЫ ИНГИБИТОРА MALT1 JNJ-67856633 (1-(1-
ОКСО-1,2-ДИГИДРОИЗОХИНОЛИН-5-ИЛ)-5-(ТРИФТОРМЕТИЛ)-N-(2-
(ТРИФТОРМЕТИЛ)ПИРИДИН-4-ИЛ)-1Н-ПИРАЗОЛ-4-КАРБОКСАМИДА)

(86) PCT/IB2021/051776

(74) Представитель:

(87) WO 2022/185097 2022.09.09

Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,

(71) Заявитель:

Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов

ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА НВ (BE)

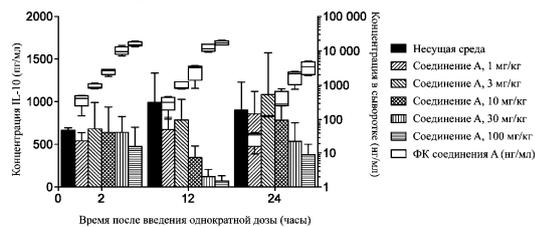
А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,

(72) Изобретатель:

Кузнецова Т.В. (RU)

Греузэй Энтони Т. (US), Филиппар
Ульрике (BE), Уайлд Томас К. (US),
Вильмен Мари Э. (BE)

(57) Изобретение относится к способу лечения расстройства или состояния, которое зависит от ингибирования MALT1 у субъекта, нуждающегося в лечении, включающему введение терапевтически эффективной дозы 1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-N-[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]-1Н-пиразол-4-карбоксамид (соединения А) или его сольвата или фармацевтически приемлемой солевой формы упомянутому субъекту, причем упомянутая терапевтически эффективная доза определена в описании.



A1

202392445

202392445

A1

СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ СОСТОЯНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИ
ЭФФЕКТИВНОЙ ДОЗЫ ИНГИБИТОРА MALT1 JNJ -67856633 (1 -(1- ОКСО-1 ,2-
5 ДИГИДРОИЗОХИНОЛИН-5-ИЛ)-5-(ТРИФТОРМЕТИЛ)-N-(2-
(ТРИФТОРМЕТИЛ)ПИРИДИН-4-ИЛ)-1H-ПИРАЗОЛ-4-КАРБОКСАМИДА)

ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[001] Настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания,
10 синдрома, состояния или расстройства у субъекта, включая млекопитающее и/или
человека, в котором заболевание, синдром, состояние или расстройство зависит от
ингибирования MALT1, включая, без ограничений, рак и/или иммунологические
заболевания, путем введения такому субъекту терапевтически эффективной дозы 1-(1-
15 оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-N-[2-(трифторметил) пиридин-4-
ил]-1H-пиразол-4-карбоксамиды или его сольвата или фармацевтически приемлемой
солевой формы.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[002] MALT1 (транслокационный белок лимфомы-1 лимфоидной ткани,
20 ассоциированной со слизистыми оболочками) является ключевым медиатором
сигнального пути ядерного фактора усилителя каппа-легкой цепи активированных В-
клеток (NF-κB) и, как показано, играет решающую роль в различных типах лимфомы,
включая подтип, подобный активированным В-клеткам (ABC) диффузной
крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL). MALT1 представляет собой
25 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: CARD11 (член 11
30 семейства доменов рекрутирования каспазы), BCL10 (В-клеточный
СХЛ / Lymphoma 10) и MALT1.

[003] Существует два механизма воздействия MALT1 на сигнализацию NF-κB:
во-первых, MALT1 функционирует как каркасный белок 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 сигнального пути NF-κB, такие как RelB, A20 или CYLD. Итоговой конечной точкой активности MALT1 является транслокация комплекса транскрипционных факторов FKB в ядро и активация сигнализации FKB (Jaworski et al., Cell Mol Life Science 2016. 73, 459-473).

5 **[004]** Неходжкинская лимфома (НХЛ) представляет собой разнообразный набор заболеваний, из которых было идентифицировано более 60 подтипов (<https://www.cancer.net/cancer-types/lymphoma-non-hodgkin/subtypes>). Во всем мире DLBCL представляет собой наиболее распространенный подтип НХЛ, который составляет от 30% до 40% всех вновь диагностированных случаев (Sehn LH, Gascoyne RD. Diffuse large B-cell lymphoma: optimizing outcome in the context of clinical and biologic heterogeneity. *Blood*. 2015;125(1):22-32). DLBCL, как правило, представляет собой агрессивную лимфому, развивающуюся в течение нескольких месяцев и приводящую к заболеванию с клиническими симптомами, которое является смертельным при отсутствии лечения (там же).

15 **[005]** Конститутивная активация сигнального пути NF-κB является отличительной чертой ABC-DLBCL (диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома подтипа, характеризующегося клетками, подобными активированным В-клеткам), более агрессивной формы DLBCL. DLBCL является наиболее распространенной формой неходжкинской лимфомы (НХЛ), на долю которой приходится приблизительно 25% случаев лимфомы, причем ABC-DLBCL составляет приблизительно 40% случаев DLBCL. Активацию сигнального пути NF-κB вызывают мутации 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).

25 **[006]** Результаты в отношении лечения DLBCL значительно улучшились за последнее десятилетие при добавлении ритуксимаба к циклофосфамиду, доксорубину, винкристину и преднизону (R CHOP). Этот режим остается текущей стандартной терапией. Однако лечение с помощью R CHOP не дает результата у от около 30% до 50% пациентов с DLBCL (Coiffier B, Sarkozy C. Diffuse large B-cell lymphoma: R-CHOP failure-what to do? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016;2016(1):366-378). Менее половины этих пациентов можно излечить с помощью трансплантации стволовых клеток (Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol*. 2010; 28(27): 4184–4190), а те из них, кого не удалось излечить,

обычно умирают от заболевания (Crump M, Neelapu SS, Farooq U, *et al.* Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood*. 2017; 130(16):1800-1808). Поскольку наилучшим шансом на излечение является лечение первой линии, было предпринято множество попыток улучшить лечение R-CHOP, но до сих пор эти варианты лечения не привели к значительному улучшению результатов (Goy A. Succeeding in breaking the R-CHOP ceiling in DLBCL: Learning from negative trials. *J Clin Oncol*. 2017;35(31):3519-3522). В последнее время в нескольких исследованиях изучали добавление препаратов направленного действия к R-CHOP при лечении первой линии. Многообещающие признаки эффективности в некоторых из этих исследований стимулируют дальнейшее изучение комбинаций, которые могут улучшить показатель излечения для препаратов направленного действия у отдельных пациентов (Chiappella A, Witzig TE, Vitolo U, *et al.* ROBUST: Phase III randomized study of lenalidomide/R-CHOP vs placebo/R-CHOP in untreated ABC-type diffuse large B-cell lymphoma and feasibility of cell of origin subtyping. *Hematological Oncology*. 2017;35(S2):419-428, Younes A, Thieblemont C, Morschhauser F, *et al.* Combination of ibrutinib with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) for treatment-naïve patients with CD20-positive B-cell non-Hodgkin lymphoma: a non-randomised, phase 1b study. *Lancet Oncol*. 2014;15(9):1019-1026). Таким образом, важной целью остается оптимизация лечения передней линии, а также разработка более эффективных стратегий спасения.

[007] Фолликулярная лимфома (FL), лимфома лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками (MALT), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома (SLL), мантийноклеточная лимфома (MCL) и макроглобулинемия Вальденстрема (WM) считаются в значительной степени неизлечимыми лимфомами, которые требуют лечения на протяжении всего течения заболевания. В настоящее время существуют ограниченные линии терапии, доступные для этих заболеваний, и необходимы способы лечения, которые позволяют избежать применения цитотоксической химиотерапии.

[008] Применение ингибиторов ВТК, например ибрутиниба, обеспечивает клиническую проверку концепции об эффективности ингибирования сигнализации 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.

[009] Низкомолекулярные 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 фармацевтических агентов (Demeyer *et al.*, *Trends Mol Med* 2016, 22, 135–150).

[010] Хромосомная транслокация, образующая слитый онкобелок API2-MALT1, является наиболее распространенной мутацией, выявленной при MALT-лимфоме (лимфоме ассоциированной со слизистой оболочкой лимфоидной ткани). API2-MALT1 представляет собой мощный активатор пути NF-κB (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 сигнализации NF-κB. Более того, было показано, что API2-MALT1 отщепляет и формирует стабильный, конститутивно активный фрагмент NF-κB-индуцирующей киназы (NIK), тем самым активируя неканонический путь NF-κB (Rosebeck *et al.*, *Science*, 2011, 331, 468–472).

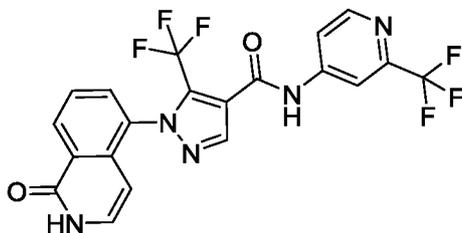
[011] Было показано, что наряду с лимфомами MALT1 играет важную роль во врожденном и адаптивном иммунитете (Jaworski M, *et al.*, *Cell Mol Life Sci.* 2016). Ингибитор MALT1-протеазы может ослаблять наступление и прогрессирование экспериментального аллергического энцефаломиелита у мышей — мышинной модели 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 мультиорганное аутоиммунное воспаление в возрасте от 9 до 10 недель. До сих пор не понятно, почему у мышей с нокином функционально неактивной протеазы MALT1 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 протеазы MALT1 может быть вызвано неполным дефицитом Т- и В-клеток, но серьезным дефицитом иммунорегуляторных клеток (Jaworski *et al.*, *EMBO J.* 2014;

Gewies *et al.*, *Cell Reports* 2014; Bornancin *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 протеазы MALT1 может не напоминать фенотип пациентов, получавших ингибиторы протеазы MALT1. Уменьшение числа иммуносупрессивных Т-клеток посредством ингибирования протеазы MALT1 может быть полезным для онкологических пациентов благодаря потенциальному усилению противоопухолевого иммунитета.

[012] Таким образом, ингибиторы MALT1 могут обеспечивать полезный терапевтический эффект у пациентов, страдающих раком и/или иммунологическими заболеваниями. Ингибирование MALT1 может быть эффективным при лечении ABC-DLBCL и других подтипов DLBCL, MALT-лимфомы, а также в опухолях CLL, MCL и WM, включая опухоли, которые устойчивы к ингибитору тирозинкиназы Брутона (BTKi).

ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

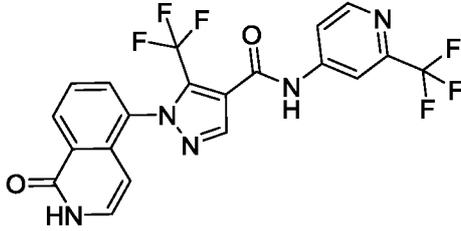
[013] Настоящее изобретение относится к способам лечения расстройства или состояния, которое зависит от ингибирования MALT1 у субъекта, нуждающегося в лечении, включающим введение терапевтически эффективной дозы в диапазоне от около 50 до около 1000 мг, альтернативно от около 100 до около 1000 мг, альтернативно около 300 мг 1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-N-[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]-1H-пиразол-4-карбоксамид (соединения А):



или его энантиомера, диастереомера, сольвата или фармацевтически приемлемой солевой формы упомянутому субъекту.

[014] Кроме того, изобретение относится к способам уменьшения соотношения T_{reg}/T_{eff} у пациента, страдающего от расстройства или состояния, которое зависит от

ингибирования MALT1, включающим введение терапевтически эффективной дозы 1- (1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-*N*-[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]-1*H*-пиразол-4-карбоксамид (соединения А):



5 или его энантиомера, диастереомера, сольвата или фармацевтически приемлемой солевой формы упомянутому пациенту.

[015] Настоящее изобретение также относится к терапевтически эффективной дозе в диапазоне от около 25 до около 1000 мг, альтернативно от около 50 до около 1000 мг, альтернативно от около 100 до около 1000 мг соединения А или его фармацевтически приемлемой солевой формы для применения при лечении расстройства или состояния, которое зависит от ингибирования MALT1. Кроме того, настоящее изобретение относится к применению терапевтически эффективной дозы в диапазоне от около 50 до около 1000 мг, альтернативно от около 100 до около 1000 мг соединения А или его фармацевтически приемлемой солевой формы для лечения расстройства или состояния, которое зависит от ингибирования MALT1. Кроме того, настоящее изобретение относится к применению терапевтически эффективной дозы в диапазоне от около 50 до около 1000 мг, альтернативно от около 100 до около 1000 мг соединения А или его фармацевтически приемлемой солевой формы в производстве лекарственного препарата для лечения расстройства или состояния, которое зависит от ингибирования MALT1.

[016] В одном варианте осуществления расстройство или состояние представляет собой рак и/или иммунологическое заболевание. В другом варианте осуществления расстройство или состояние представляет собой лимфому, например хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL) или мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (SLL). В еще одном варианте осуществления расстройство или состояние выбрано из группы, состоящей из диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL), мантийноклеточной лимфомы (MCL), фолликулярной лимфомы (FL) и лимфомы лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками лимфоидной ткани (MALT). В другом варианте осуществления расстройство или

состояние представляет собой подтип диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL) из активированных В-клеток (ABC).

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

- 5 **[017]** Файл данного патента или заявки содержит по меньшей мере один цветной чертеж/фотографию. Все цветные чертежи/фотографии также имеют соответствующие черно-белые версии. Копии данного патента или публикации заявки на патент с цветным (-и) чертежом (-ами) / фотографией (-ями) можно получить после подачи соответствующей заявки и внесения оплаты.
- 10 **[018]** 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. На графических материалах:
- 15 **[019]** **ФИГ. 1** представляет собой график воздействия IL-10 в сыворотке и фармакокинетику (ФК) после однократной дозы соединения А у самцов NSG-мышей с опухолями OCI-LY3.
- [020]** **ФИГ. 2** представляет собой график нерасщепленного BCL10 после однократной дозы соединения А у самцов NSG-мышей с опухолями OCI-LY3.
- 20 **[021]** **ФИГ. 3** представляет собой график воздействия IL-10 в сыворотке и ФК после однократной дозы соединения А у самок NSG-мышей с опухолями OCI-LY10.
- [022]** **ФИГ. 4** представляет собой график влияния соединения А на рост установленных ксенотрансплантатов DLBCL человека OCI-LY3 у самцов NSC-мышей.
- [023]** **ФИГ. 5** представляет собой график влияния соединения А на рост установленных ксенотрансплантатов DLBCL человека OCI-LY10 у самок NSC-мышей.
- 25 **[024]** **ФИГ. 6** представляет собой анализ вестерн-блот, показывающий расщепление RelB в клетках OCI-LY3 после обработки соединением А.
- [025]** **ФИГ. 7** представляет собой график, показывающий нерасщепленный BCL10 в клетках OCI-LY3 после обработки соединением А.
- 30 **[026]** **ФИГ. 8** представляет собой график, показывающий расщепление RelB в клетках ВJAB, сверхэкспрессирующих API2-MALT1, после обработки соединением А.
- [027]** **ФИГ. 9** демонстрирует анализ вестерн-блот, оценивающий каркасную функцию MALT1 в клетках OCI-LY3 после обработки соединением А.

[028] ФИГ. 10 представляет собой график, демонстрирующий антипролиферативную активность соединения А в панели линии клеток НХЛ.

[029] ФИГ. 11А и ФИГ. 11Б представляют собой графики, демонстрирующие антипролиферативную активность ибрутиниба (ФИГ. 11А) или соединения А (ФИГ. 11Б) в клетках TMD8 и линиях клеток TMD8, сконструированных для имитации резистентности к ибрутинибу.

[030] ФИГ. 12 представляет собой график, показывающий цитометрию посредством сортировки клеток с активацией флуоресценции (FACS) после обработки соединением А. На ФИГ. 12 NOSTIM означает отсутствие стимуляции; STIM означает стимуляцию CD3/28. Для анализа использовали следующую популяцию T_{reg}: CD4⁺, CD25⁺, FoxP3^{hi}. ФИГ. 12 представлена в цвете, а ФИГ. 21 представляет собой соответствующую черно-белую версию.

[031] ФИГ. 13 представляет собой график, показывающий соотношение T_{reg}/T_{eff} после обработки соединением А.

[032] ФИГ. 14 представляет собой график, показывающий цитометрию по времени пролета (CyTOF) популяций Т-клеток, идентифицированных в дереве SPADE, и экспрессии MALT1, измеренной посредством CyTOF в Т-клетках после обработки соединением А. ФИГ. 14 представлена в цвете, а ФИГ. 22 представляет собой соответствующую черно-белую версию.

[033] ФИГ. 15А представляет собой график, показывающий соотношение T_{reg}/T_{eff} после обработки соединением А, измеренное посредством CyTOF.

[034] ФИГ. 15Б представляет собой график, показывающий популяцию CD8⁺ после обработки соединением А, измеренную посредством CyTOF.

[035] ФИГ. 16А представляет собой график, показывающий экспрессию маркера истощения PD-1 на Т-клетках CD8⁺ после обработки соединением А, измеренную посредством CyTOF.

[036] ФИГ. 16Б представляет собой график, показывающий экспрессию маркера истощения LAG3 на Т-клетках CD8⁺ после обработки соединением А, измеренную посредством CyTOF.

[037] ФИГ. 16В представляет собой график, показывающий экспрессию маркера истощения CTLA4 на Т-клетках CD8⁺ после обработки соединением А, измеренную посредством CyTOF.

[038] ФИГ. 17 демонстрирует графики Radviz, полученные из панели CyTOF, анализирующие множество маркеров после моделирования CD3/28 с обработкой

соединением А или без нее. ФИГ. 17 представлена в цвете, а ФИГ. 23 представляет собой соответствующую черно-белую версию.

[039] ФИГ. 18 представляет собой график, показывающий концентрации в плазме (в нг/мл) после введения различных составов соединения А у собак.

5 Перорально, через желудочный зонд; раствор PEG400 для перорального введения, PEG400/вода 70 : 30 для в/в; сусп., 0,5%-я суспензия ГПМЦ.

[040] ФИГ. 19А представляет собой график, показывающий концентрации в плазме (в нг/мл) после введения множества доз соединения А у самцов крыс.

10 [041] ФИГ. 19Б представляет собой график, показывающий концентрации в плазме (в нг/мл) после введения множества доз соединения А у самок крыс.

[042] ФИГ. 20 представляет собой график, показывающий концентрации в плазме (в нг/мл) после введения множества доз соединения А у самок собак.

15 [043] ФИГ. 21 представляет собой график, показывающий цитометрию посредством сортировки клеток с активацией флуоресценции (FACS) после обработки соединением А. На ФИГ. 21 NOSTIM означает отсутствие стимуляции; STIM означает стимуляцию CD3/28. Для анализа использовали следующую популяцию Treg: CD4⁺, CD25⁺, FoxP3^{hi}. ФИГ. 21 представляет собой черно-белую версию ФИГ. 12.

20 [044] ФИГ. 22 представляет собой график, показывающий цитометрию по времени пролета (CyTOF) популяций Т-клеток, идентифицированных в дереве SPADE, и экспрессии MALT1, измеренной посредством CyTOF в Т-клетках после обработки соединением А. ФИГ. 22 представляет собой черно-белую версию ФИГ. 14.

[045] ФИГ. 23 демонстрирует графики Radviz, полученные из панели CyTOF, анализирующие множество маркеров после моделирования CD3/28 с обработкой соединением А или без нее. ФИГ. 23 представляет собой черно-белую версию ФИГ. 17.

25

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[046] 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.

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

[047] 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.

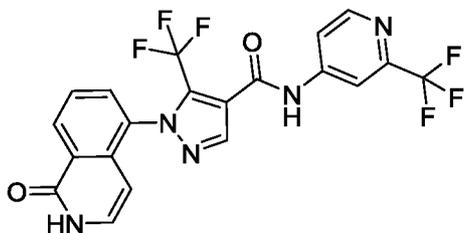
[048] Все технические и научные термины в настоящем документе, если не
5 указано иное, имеют общепринятое значение, понятное любому специалисту в области, к которой относится данное изобретение. В ином случае определенные термины в настоящем документе имеют значения, установленные в описании.

Определения

[049] Некоторые количественные выражения, приведенные в настоящем
10 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
15 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.

[050] В описании и формуле настоящего описания слова «содержать» и
20 «включать» 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.

[051] Термин «соединение А» означает 1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-
25 ил)-5-(трифторметил)-*N*-[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]-1*H*-пиразол-4-карбоксамид, имеющий следующую структуру:



[052] В изобретении также рассматривается соединение А или его энантиомер,
30 диастереомер, сольват или фармацевтически приемлемая соль, и они рассматриваются в пределах объема изобретения.

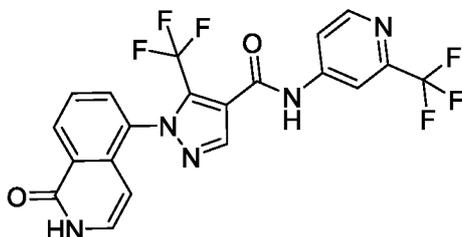
[053] Соединение А может быть получено, например, как описано в примере 158 WO 2018/119036 и WO 2020/169736, которые включены в настоящий документ путем ссылки. Было определено, что процедура из примера 158 позволяет получать гидрат соединения А.

5 **[054]** Соединение А может существовать в виде сольвата. «Сольват» может представлять собой сольват с водой (т. е. гидрат) или с обычным органическим растворителем. Применение фармацевтически приемлемых сольватов, упомянутых сольватов, включая гидраты, и упомянутых гидратов, включая моногидраты, считается входящим в объем настоящего изобретения.

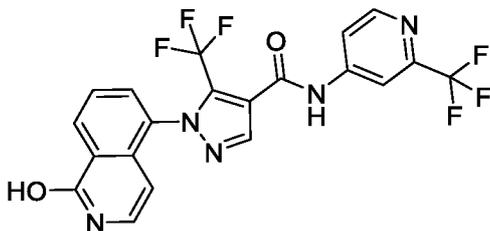
10 **[055]** Соединение А может быть приготовлено в аморфной форме или в растворенном состоянии; например и без ограничений соединение А может быть приготовлено в аморфной форме с полимером полиэтиленгликоля (PEG).

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

[057] Например, следует понимать, что



также охватывается следующей структурой:



20 При описании соединений могут использоваться любые подходящие таутомерные формы.

[058] Для применения в медицине соли соединения А относятся к нетоксичным «фармацевтически приемлемым солям».

25 **[059]** «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 фармакопеях с целью использования для животных и, более конкретно, для человека. Подходящие фармацевтически приемлемые соли соединения А включают соли присоединения кислоты, которые, например, могут быть образованы путем 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 подходящие фармацевтически приемлемые соли могут включать 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 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.

[060] 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, 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.

[061] Термин «терапевтически эффективная доза» означает такое количество активного соединения или фармацевтического агента, включая кристаллическую форму настоящего изобретения, которое вызывает биологическую или медицинскую реакцию в системе тканей животного или человека, необходимую исследователю,

ветеринару, врачу или другому клиническому специалисту, включая снижение или ингибирование активности фермента или белка или облегчение симптомов, ослабление состояний, замедление или отсрочку прогрессирования заболевания или профилактику заболевания.

5 **[062]** Если дозы настоящего изобретения выражены относительно массы субъекта, то для обозначения миллиграммов соединения на каждый килограмм массы тела субъекта применяется «мг/кг».

10 **[063]** В одном варианте осуществления термин «терапевтически эффективная доза» относится к количеству соединения А, его энантиомера, диастереомера, сольвата или фармацевтически приемлемой солевой формы, которое при введении субъекту является эффективным для (1) по меньшей мере частичного ослабления, ингибирования, предотвращения и/или облегчения состояния, или расстройства, или заболевания, (i) опосредованного MALT1; или (ii) связанного с активностью MALT1; или (iii) характеризующегося активностью (нормальной или аномальной) MALT1; или 15 (2) снижения или ингибирования активности MALT1; или (3) снижения или ингибирования экспрессии MALT1; или (4) изменения уровней белка MALT1.

20 **[064]** Термин «композиция» обозначает продукт, включающий установленные ингредиенты в терапевтически эффективных количествах, а также любой продукт, полученный непосредственно или опосредованно из комбинаций установленных ингредиентов в установленных количествах.

25 **[065]** Термин «вводить», или «введенный», или «введение» относится к введению соединения А, или его сольвата, или фармацевтически приемлемой солевой формы, или его фармацевтической композиции субъекту любым способом, известным специалистам в данной области в контексте настоящего описания, например посредством внутримышечного, подкожного, перорального, внутривенного, кожного, интрамукозального (например, в слизистую кишечника), интраназального или внутрибрюшинного способа введения. В конкретных вариантах осуществления фармацевтическую композицию изобретения вводят субъекту перорально.

30 **[066]** Термин «зависящий от ингибирования MALT1» в контексте расстройства или заболевания относится к любому заболеванию, синдрому, состоянию или расстройству, которое могло бы возникнуть в отсутствие MALT1, но может возникать в присутствии MALT1. К приемлемым примерам заболевания, синдрома, состояния или расстройства, зависящего от ингибирования MALT1, относятся, без ограничений, лимфомы, лейкозы, карциномы и саркомы, например неходжкинская лимфома (НХЛ

(включая В-клеточную НХЛ)), диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (DLBCL), мантийноклеточная лимфома (MCL), фолликулярная лимфома (FL), лимфома лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками (MALT), лимфома маргинальной зоны, Т-клеточная лимфома, лимфома Ходжкина, лимфома Беркитта, множественная миелома, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома (SLL), макроглобулинемия Вальденстрема, лимфобластный Т-клеточный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз (CML), волосатоклеточный лейкоз, острый лимфобластный Т-клеточный лейкоз, плазмацитома, иммунобластный крупноклеточный лейкоз, мегакариобластный лейкоз, острый мегакариоцитарный лейкоз, промиелоцитарный лейкоз, эритролейкоз, (глиомы) головного мозга, 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 (гастроинтестинальная стромальная опухоль). Дополнительные примеры включают, без ограничений, аутоиммунные и воспалительные расстройства, например артрит, воспалительное заболевание кишечника, гастрит, анкилозирующий спондилит, язвенный колит, панкреатит, болезнь Крона, целиакию, рассеянный склероз, системную красную волчанку, волчаночный нефрит, ревматическую лихорадку, подагру, отторжение органа или трансплантата, хроническое отторжение аллотрансплантата, острую или хроническую реакцию «трансплантат против хозяина», дерматит, включая атопический, дерматомиозит, псориаз, болезнь Бехчета, увеит, миастению гравис, заболевание Грейвса, тиреоидит Хашимото, синдром Шегрена, расстройства, вызывающие волдыри, васкулитные синдромы, опосредованные антителами, иммунокомплексные васкулиты, аллергические расстройства, астму, бронхит, хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), муковисцидоз, пневмонию, легочные заболевания, включающие отек, эмболию, фиброз, саркоидоз, гипертензию и эмфизему, силикоз, дыхательную

недостаточность, синдром острой дыхательной недостаточности, экспансию В-клеток с NF-κB и анергию Т-клеток (болезнь BENTA), бериллиоз и полимиозит.

[067] Используемый в настоящем документе термин «состояние» относится к любому заболеванию, синдрому или расстройству, обнаруженному или
5 диагностированному исследователем, ветеринаром, врачом или другим клиническим специалистом, причем упомянутый исследователь, ветеринар, врач или другой клинический специалист определяет, что желательно искать биологический или медицинский ответ в системе тканей животного, в частности в системе тканей млекопитающего или человека.

[068] Используемый в настоящем документе термин «расстройство» относится к любому заболеванию, синдрому или состоянию, обнаруженному или
10 диагностированному исследователем, ветеринаром, врачом или другим клиническим специалистом, причем упомянутый исследователь, ветеринар, врач или другой клинический специалист определяет, что желательно искать биологический или медицинский ответ в системе тканей животного, в частности в системе тканей млекопитающего или человека.

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

[070] 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 снижение частоты и/или степени тяжести одного или более симптомов или проявлений упомянутого
20 заболевания, синдрома, состояния или расстройства; и/или включает предотвращение развития одного или более симптомов или проявлений упомянутого заболевания, синдрома, состояния или расстройства, или развития заболевания, состояния, синдрома или расстройства.

[071] В настоящем документе термин «лечить», «лечение» или «терапия» какого-либо заболевания, состояния, синдрома или расстройства означает в одном
30 варианте осуществления облегчение заболевания, состояния, синдрома или расстройства (т. е. замедление, прекращение или подавление развития заболевания или по меньшей мере одного из его клинических симптомов). В другом варианте осуществления термин «лечить», «лечение» или «терапия» означает ослабление или облегчение по меньшей мере одного физического параметра, включая те, которые

пациент может не распознавать. В еще одном варианте осуществления термин «лечить», «лечение» или «терапия» означает модуляцию заболевания, состояния, синдрома или расстройства либо физически (например, стабилизацию распознаваемого симптома), либо физиологически (например, стабилизацию физического параметра), либо оба вида. В другом варианте осуществления термин «лечить», «лечение» или «терапия» означает профилактику или отсрочку начала, развития или прогрессирования заболевания, состояния, синдрома или расстройства.

[072] Специалисту в данной области будет понятно, что ссылки на соединение А также могут относиться к его энантиомеру, диастереомеру, сольвату или фармацевтически приемлемой солевой форме, даже если это явно не указано, и что они также включены в объем настоящего изобретения.

ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

Композиции

[073] Хотя соединения вариантов осуществления настоящего изобретения можно вводить отдельно, они будут по существу введены в виде добавки к фармацевтически приемлемому носителю, фармацевтически приемлемому эксципиенту и/или фармацевтически приемлемому разбавителю, выбранным с учетом предполагаемого пути введения и стандартной фармацевтической или ветеринарной практики. Таким образом, конкретные варианты осуществления настоящего изобретения относятся к фармацевтическим и ветеринарным композициям, содержащим соединение А и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, фармацевтически приемлемый эксципиент и/или фармацевтически приемлемый разбавитель.

[074] В качестве примера в фармацевтических композициях вариантов осуществления настоящего изобретения соединение А может быть смешано с любым (-и) приемлемым (-и) связующим (-и) веществом (-ами), смазывающим (-и) веществом (-ами), суспендирующим (-и) агентом (-ами), покрывающим (-и) агентом (-ами), солубилизирующим (-и) агентом (-ами) и их комбинациями.

[075] Твердые дозированные формы для перорального введения, такие как таблетки или капсулы, содержащие соединение А, 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 можно вводить в виде вскрываемых капсул.

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

[077] Альтернативно соединение А можно вводить путем ингаляции (интратрахеальной или интраназальной) или в форме суппозитория или пессария, либо их можно наносить местно в форме лосьона, раствора, крема, мази или присыпки. Например, соединения можно включать в крем, содержащий, или состоящий, и/или по существу состоящий из водной эмульсии полиэтиленгликолей или жидкого парафина. При необходимости в концентрации от около 1% масс. до около 10% масс. крема их также можно включать в состав мази, содержащей, состоящей и/или по существу состоящей из воска или полутвердого парафина в качестве основы вместе с любыми стабилизаторами и консервантами. Альтернативные способы введения включают трансдермальное введение с использованием накожного или трансдермального пластыря.

[078] Фармацевтические композиции настоящего изобретения (а также соединения настоящего изобретения по отдельности) можно также вводить парентерально в виде инъекций, например, посредством внутрикавернозного, внутривенного, внутримышечного, подкожного, внутрикожного или интратекального введения. В этом случае композиции будут также включать по меньшей мере один приемлемый носитель, приемлемый эксципиент и/или приемлемый разбавитель.

[079] Для парентерального введения фармацевтические композиции настоящего изобретения лучше всего применять в форме стерильного водного раствора, который может содержать другие вещества, например соли и моносахариды, в достаточном количестве для получения раствора, изотоничного крови.

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

[081] В качестве дополнительного примера фармацевтические композиции, содержащие в качестве активного ингредиента соединение А, можно получать путем смешивания соединения А с фармацевтически приемлемым носителем, фармацевтически приемлемым разбавителем и/или фармацевтически приемлемым эксципиентом в соответствии с традиционными фармацевтическими способами смешивания. Носитель, эксципиент и разбавитель могут принимать широкое

разнообразие форм в зависимости от требуемого пути введения (например, перорального, парентерального, внутримышечного, подкожного, внутривенного, кожного, интрамукозального (например, в слизистую кишечника), интраназального или внутрибрюшинного путей введения). Таким образом, для жидких пероральных препаратов, таких как суспензии, сиропы, эликсиры и растворы, приемлемые носители, эксципиенты и разбавители включают 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 крахмалы, сахара, разбавители, гранулирующие агенты, смазывающие вещества, связующие вещества, разрыхлители, стабилизаторы (например, коповидон), солюбилизаторы (например, PEG 400, PEG 1500), антиоксиданты (например, альфа-токоферол) 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 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.

[082] Для перорального введения фармацевтическая композиция, содержащая соединение А, может быть представлена в форме таблеток или желатиновых капсул, содержащих терапевтически эффективную дозу, как описано ниже. В некоторых вариантах осуществления таблетка может быть изготовлена из порошка, полученного распылительной сушкой (SDP), причем SDP представляет собой твердую дисперсию соединения А в полимере сукцината ацетата (AS) гипромеллозы (гидроксипропилметилцеллюлозы ацетата сукцинате [ГПМЦ]) в соотношении 1 : 2. Таблетка может содержать около 100 мг соединения А, альтернативно около 150 мг соединения А, альтернативно около 200 мг соединения А, альтернативно около 250 мг соединения А, альтернативно около 300 мг соединения А, альтернативно около 350 мг соединения А.

Способы лечения

[083] Специалисту в данной области будет понятно, что ссылки на соединение А в разделе «Способы лечения» также могут относиться к его энантиомеру, диастереомеру, сольвату или фармацевтически приемлемой солевой форме, даже если это явно не указано, и что они также включены в объем настоящего изобретения.

5 **[084]** Один аспект изобретения относится к способам лечения расстройства или состояния, которое зависит от ингибирования MALT1 у субъекта, нуждающегося в лечении, включающим введение терапевтически эффективной дозы соединения А или его фармацевтически приемлемой солевой формы. В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способам лечения рака или
10 иммунологического заболевания, описанного в настоящем документе, у субъекта, нуждающегося в лечении, включающим введение терапевтически эффективной дозы соединения А или его фармацевтически приемлемой солевой формы.

[085] Как отмечалось, соединение А или его фармацевтически приемлемую солевую форму можно использовать для лечения расстройства или состояния, которое
15 зависит от ингибирования MALT1. В конкретных вариантах осуществления изобретения расстройство или состояние представляет собой рак и/или иммунологическое заболевание. Соответственно, в одном варианте осуществления расстройство или состояние представляет собой рак. Альтернативно в другом варианте осуществления расстройство или состояние представляет собой иммунологическое
20 заболевание.

[086] В еще одном варианте осуществления расстройство или состояние включает, без ограничений, виды рака, такие как лимфомы, лейкозы, карциномы и саркомы, например неходжкинскую лимфому (НХЛ (включая В-клеточную НХЛ)),
25 диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL), мантийноклеточную лимфому (MCL), фолликулярную лимфому (FL), лимфому лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками (MALT), лимфому маргинальной зоны, Т-клеточную лимфому, лимфому Ходжкина, лимфому Беркитта, множественную миелому, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (SLL), макроглобулинемию Вальденстрема, лимфобластный
30 Т-клеточный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз (СМЛ), волосатоклеточный лейкоз, острый лимфобластный Т-клеточный лейкоз, плазмацитому, иммунобластный крупноклеточный лейкоз, мегакариобластный лейкоз, острый мегакариоцитарный лейкоз, промиелоцитарный лейкоз, эритролейкоз, (глиомы) головного мозга, глиобластомы, рак молочной железы, колоректальный рак / рак толстой кишки, рак

предстательной железы, рак легкого, включая немелкоклеточный, рак желудка, рак эндометрия, меланому, рак поджелудочной железы, рак печени, рак почек, плоскоклеточную карциному, рак яичника, саркому, остеосаркому, рак щитовидной железы, рак мочевого пузыря, рак головы и шеи, рак яичек, саркому Юинга, рабдомиосаркому, медуллобластому, нейробластому, рак шейки матки, рак почек, рак уротелия, рак влагалища, рак пищевода, рак слюнных желез, носоглоточный рак, рак щек, рак ротовой полости, первичную и вторичную лимфому центральной нервной системы, трансформированную фолликулярную лимфому, заболевания/рак, вызванные слиянием API2-MALT1, и GIST (гастроинтестинальную стромальную опухоль).

10 **[087]** В альтернативном варианте осуществления расстройство или состояние выбрано из неходжкинской лимфомы (НХЛ), диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL), лимфомы маргинальной зоны, мантийноклеточной лимфомы (MCL), фолликулярной лимфомы (FL), трансформированной фолликулярной лимфомы, хронического лимфоцитарного лейкоза и макроглобулинемии Вальденстрема.

15 **[088]** В еще одном варианте осуществления изобретения расстройство или состояние представляет собой лимфому. В другом варианте осуществления изобретения расстройство или состояние представляет собой подтип диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL) из активированных В-клеток (ABC).
20 В другом варианте осуществления изобретения расстройство или состояние представляет собой подтип В-клеточного зародышевого центра (GCB) диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL). В другом варианте осуществления изобретения расстройство или состояние представляет собой подтип не-В-клеточного зародышевого центра (не-GCB) диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы
25 (DLBCL).

[089] В другом варианте осуществления изобретения расстройство или состояние представляет собой хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL). В другом варианте осуществления расстройство или состояние представляет собой мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (SLL).

30 **[090]** В другом варианте осуществления изобретения лимфома представляет собой MALT-лимфому.

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

[092] В еще одном варианте осуществления расстройство или состояние выбрано из группы, состоящей из диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL), мантийноклеточной лимфомы (MCL), фолликулярной лимфомы (FL) и лимфомы лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками лимфоидной ткани (MALT).

[093] В альтернативном варианте осуществления расстройство или состояние представляет собой неходжкинскую лимфому (НХЛ). В другом варианте осуществления неходжкинская лимфома (НХЛ) представляет собой В-клеточную НХЛ.

[094] В еще одном варианте осуществления расстройство или состояние представляет собой первичную и вторичную лимфому центральной нервной системы, трансформированную фолликулярную лимфому или заболевание, зависящее от слияния API2-MALT1.

[095] В другом варианте осуществления изобретения расстройство или состояние (рак или иммунологическое заболевание (например, любой из перечисленных выше видов рака)) является рецидивирующим или резистентным к предшествующему лечению.

[096] В другом варианте осуществления изобретения расстройство или состояние представляет собой рак (например, любой из упомянутых выше видов рака), и субъект ранее получил лечение ингибитором тирозинкиназы Брутона (ВТКi).

[097] В альтернативном варианте осуществления изобретения расстройство или состояние представляет собой рак (например, любой из упомянутых выше видов рака), и у субъекта развился рецидив или заболевание является резистентным к предшествующему лечению ингибитором тирозинкиназы Брутона (ВТКi).

[098] В других вариантах осуществления расстройство или состояние представляет собой иммунологическое заболевание. Альтернативно в варианте осуществления заболевание или состояние представляет собой иммунологическое заболевание, синдром, расстройство или состояние, выбранное из группы, состоящей из аутоиммунных и воспалительных расстройств, например артрит, ревматоидный артрит (РА), псориазический артрит (PsA), воспалительное заболевание кишечника, гастрит, анкилозирующий спондилит, язвенный колит, панкреатит, болезнь Крона, целиакию, рассеянный склероз, системную красную волчанку, волчаночный нефрит, ревматическую лихорадку, подагру, отторжение органа или трансплантата, хроническое отторжение аллотрансплантата, острую или хроническую реакцию «трансплантат против хозяина», дерматит, включая атопический, дерматомиозит,

псориаз, болезнь Бехчета, увеит, миастению гравис, заболевание Грейвса, тиреоидит Хашимото, синдром Шегрена, расстройства, вызывающие волдыри, васкулитные синдромы, опосредованные антителами, иммунокомплексные васкулиты, аллергические расстройства, астму, бронхит, хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), муковисцидоз, пневмонию, легочные заболевания, включающие отек, эмболию, фиброз, саркоидоз, гипертензию и эмфизему, силикоз, дыхательную недостаточность, синдром острой дыхательной недостаточности, болезнь BENTA, бериллиоз и полимиозит.

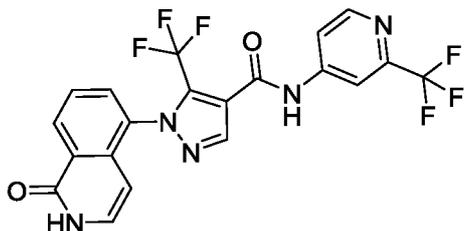
[099] Терапевтически эффективная доза соединения А или его фармацевтической композиции включает диапазон доз от около 100 мг до около 1000 мг или любое конкретное количество или диапазон в упомянутом диапазоне, в частности от около 100 мг до около 400 мг или любое конкретное количество или диапазон количества активного фармацевтического ингредиента в упомянутом диапазоне при схеме приема от около 1 до около (4 раз) в сутки для среднего человека (70 кг).

[0100] В альтернативном варианте осуществления терапевтически эффективная доза соединения А или его фармацевтической композиции включает диапазон доз от около 25 мг до около 1000 мг или любое конкретное количество или диапазон в упомянутом диапазоне, в частности от около 25 мг до около 400 мг или любое конкретное количество или диапазон количества активного фармацевтического ингредиента в упомянутом диапазоне при схеме приема от около 1 до около (4 раз) в сутки для среднего человека (70 кг).

[0101] Соединение А можно вводить в виде однократной суточной дозы, либо суммарную суточную дозу можно вводить дробными дозировками дважды, трижды или 4 раза в сутки.

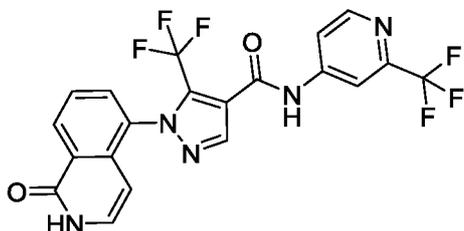
[0102] В одном варианте осуществления изобретение включает способ лечения расстройства или состояния, которое зависит от ингибирования MALT1 у субъекта, нуждающегося в лечении, включающий введение терапевтически эффективной дозы в диапазоне от около 25 до около 1000 мг, альтернативно от около 25 до около 750 мг, альтернативно от около 25 до около 500 мг, альтернативно от около 50 до около 1000 мг, альтернативно от около 100 до около 1000 мг, альтернативно от около 150 до около 350 мг, альтернативно от около 200 до около 350 мг, альтернативно от около 275 до около 375 мг, альтернативно около 300 мг, альтернативно по меньшей мере около

300 мг 1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-*N*-[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]-1*H*-пиразол-4-карбоксамид (соединения А):



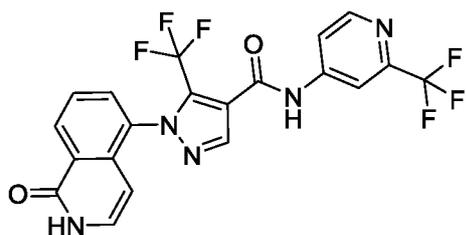
или его фармацевтически приемлемой солевой формы упомянутому субъекту.

- 5 **[0103]** В одном варианте осуществления соединение 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):



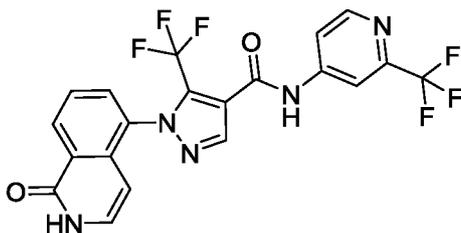
- 10 или его фармацевтически приемлемую солевую форму для применения при лечении расстройства или состояния, которое зависит от ингибирования MALT1 у субъекта, путем введения соединения А или его фармацевтически приемлемой солевой формы упомянутому субъекту в количестве от около 25 до около 1000 мг, альтернативно от около 50 до около 1000 мг, альтернативно от около 100 до около 1000 мг, альтернативно от около 50 до около 500 мг, альтернативно от около 100 до около 500 мг, альтернативно от около 100 до около 400 мг, альтернативно от около 150 до около 350 мг, альтернативно от около 200 до около 350 мг, альтернативно от около 275 до около 375 мг, альтернативно около 300 мг, альтернативно по меньшей мере около 300 мг.

- 20 **[0104]** В одном варианте осуществления соединение 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 для применения в способе
лечения расстройства или состояния, которое зависит от ингибирования MALT1 у
субъекта, причем способ включает введение соединения А или его фармацевтически
приемлемой солевой формы упомянутому субъекту в количестве от около 25 до около
5 1000 мг, альтернативно от около 50 до около 1000 мг, альтернативно от около 100 до
около 1000 мг, альтернативно от около 50 до около 500 мг, альтернативно от около 100
до около 500 мг, альтернативно от около 100 до около 400 мг, альтернативно от около
150 до около 350 мг, альтернативно от около 200 до около 350 мг, альтернативно от
около 275 до около 375 мг, альтернативно около 300 мг, альтернативно по меньшей
10 мере около 300 мг.

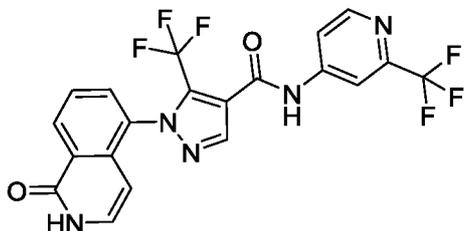
[0105] В одном варианте осуществления изобретение включает соединение А
или его фармацевтически приемлемую солевую форму для применения при лечении
расстройства или состояния, которое зависит от ингибирования MALT1 у субъекта,
причем соединение А, представляющее собой 1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-
15 5-(трифторметил)-*N*-[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]-1*H*-пиразол-4-карбоксамид:



или его фармацевтически приемлемую солевую форму, вводят упомянутому субъекту в
количестве от около 25 до около 1000 мг, альтернативно от около 50 до около 1000 мг,
альтернативно от около 100 до около 1000 мг, альтернативно от около 50 до около
20 500 мг, альтернативно от около 100 до около 500 мг, альтернативно от около 100 до
около 400 мг, альтернативно от около 150 до около 350 мг, альтернативно от около 200
до около 350 мг, альтернативно от около 275 до около 375 мг, альтернативно около
300 мг, альтернативно по меньшей мере около 300 мг.

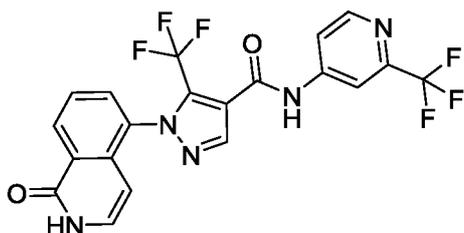
[0106] В одном варианте осуществления изобретение включает способ лечения
25 рака или иммунологического заболевания у субъекта, нуждающегося в лечении,
включающий введение терапевтически эффективной дозы в диапазоне от около 25 до
около 1000 мг, альтернативно от около 50 до около 1000 мг, альтернативно от около
100 до около 1000 мг, альтернативно от около 50 до около 500 мг, альтернативно от
около 100 до около 500 мг, альтернативно от около 100 до около 400 мг, альтернативно
30 от около 150 до около 350 мг, альтернативно от около 200 до около 350 мг,

альтернативно от около 275 до около 375 мг, альтернативно около 300 мг,
альтернативно по меньшей мере около 300 мг 1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-
5-(трифторметил)-*N*-[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]-1*H*-пиразол-4-карбоксамид
(соединения А):



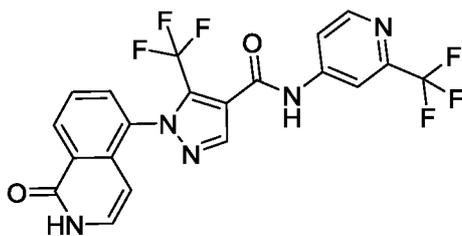
5 или его гидрата или фармацевтически приемлемой солевой формы упомянутому субъекту.

[0107] В одном варианте осуществления соединение представляет собой 1-(1-
оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-*N*-[2-(трифторметил)пиридин-4-
10 ил]-1*H*-пиразол-4-карбоксамид (соединение А):



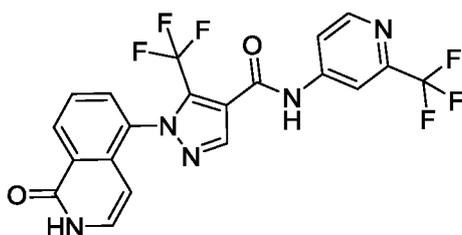
или его фармацевтически приемлемую солевую форму для применения при лечении
рака или иммунологического заболевания у субъекта путем введения соединения А или
его гидрата или фармацевтически приемлемой солевой формы упомянутому субъекту в
15 количестве от около 25 до около 1000 мг, альтернативно от около 50 до около 1000 мг,
альтернативно от около 100 до около 1000 мг, альтернативно от около 50 до около
500 мг, альтернативно от около 100 до около 500 мг, альтернативно от около 100 до
около 400 мг, альтернативно от около 150 до около 350 мг, альтернативно от около 200
до около 350 мг, альтернативно от около 275 до около 375 мг, альтернативно около
20 300 мг, альтернативно по меньшей мере около 300 мг.

[0108] В одном варианте осуществления соединение 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 для применения в способе
лечения рака или иммунологического заболевания у субъекта, причем способ включает
введение соединения А или его гидрата или фармацевтически приемлемой солевой
5 формы упомянутому субъекту в количестве от около 25 до около 1000 мг,
альтернативно от около 50 до около 1000 мг, альтернативно от около 100 до около
1000 мг, альтернативно от около 50 до около 500 мг, альтернативно от около 100 до
около 500 мг, альтернативно от около 100 до около 400 мг, альтернативно от около 150
до около 350 мг, альтернативно от около 200 до около 350 мг, альтернативно от около
10 275 до около 375 мг, альтернативно около 300 мг, альтернативно по меньшей мере
около 300 мг.

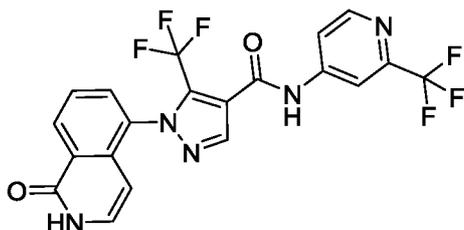
[0109] В одном варианте осуществления изобретение включает соединение А
или его фармацевтически приемлемую солевую форму для применения при лечении
рака или иммунологического заболевания у субъекта, причем соединение А,
15 представляющее собой 1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-N-[2-
(трифторметил)пиридин-4-ил]-1H-пиразол-4-карбоксамид:



или его гидрат или фармацевтически приемлемую солевую форму, вводят упомянутому
субъекту в количестве от около 25 до около 1000 мг, альтернативно от около 50 до
20 около 1000 мг, альтернативно от около 100 до около 1000 мг, альтернативно от около
50 до около 500 мг, альтернативно от около 100 до около 500 мг, альтернативно от
около 100 до около 400 мг, альтернативно от около 150 до около 350 мг, альтернативно
от около 200 до около 350 мг, альтернативно от около 275 до около 375 мг,
альтернативно около 300 мг, альтернативно по меньшей мере около 300 мг.

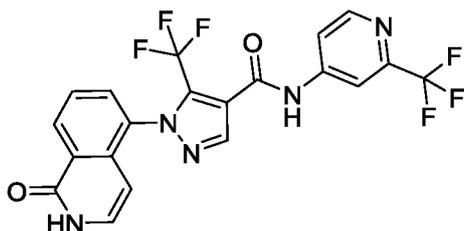
[0110] В другом варианте осуществления изобретение относится к способу
лечения расстройства или состояния, которое зависит от ингибирования MALT1, у

пациента, нуждающегося в этом, путем введения ежедневной дозы в диапазоне от около 50 до около 500 мг, альтернативно от около 100 до около 500 мг, альтернативно от около 100 до около 400 мг, альтернативно от около 150 до около 350 мг, альтернативно от около 200 до около 350 мг, альтернативно от около 275 до около 375 мг, альтернативно около 300 мг, альтернативно по меньшей мере около 300 мг 1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-*N*-[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]-1*H*-пиразол-4-карбоксамида (соединения А):



или его фармацевтически приемлемой солевой формы пациенту в течение около 7–21 дня. Способ также может повторяться, т. е. включать один или более повторных циклов. В определенных вариантах осуществления способ включает повторные циклы и достигает следующих параметров для соединения А: первый день первоначального введения: C_{\max} около 8,81 мкг/мл, площадь под кривой зависимости концентрации от времени (AUC) около 152 мкг·ч/мл и T_{\max} около 4 часов; и первый день повторного цикла: C_{\max} около 55,2 мкг/мл, AUC около 1144 мкг·ч/мл и T_{\max} около 4 часов.

[0111] Еще один вариант осуществления изобретения представляет собой способ лечения расстройства или состояния, которое зависит от ингибирования MALT1, у субъекта, нуждающегося в лечении, путем введения дозы в диапазоне от около 50 до около 500 мг, альтернативно от около 100 до около 500 мг, альтернативно от около 100 до около 400 мг, альтернативно от около 150 до около 350 мг, альтернативно от около 200 до около 350 мг, альтернативно от около 275 до около 375 мг, альтернативно около 300 мг, альтернативно по меньшей мере около 300 мг 1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-*N*-[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]-1*H*-пиразол-4-карбоксамида (соединения А):

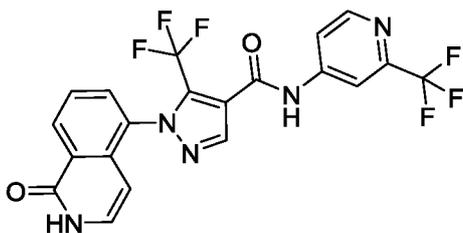


или его фармацевтически приемлемой солевой формы упомянутому субъекту, причем способ включает введение дозы дважды в сутки в течение около семи дней с последующим ежедневным введением дозы в течение около 14 дней. Способ может повторяться, т. е. включать повторный цикл. В некоторых вариантах осуществления способ включает повторный цикл и достигает следующих параметров для соединения А: первый день первоначального введения: C_{\max} 4,31 мкг/мл, T_{\max} около 6 часов; первый день повторного цикла: C_{\max} около 29,2–67 мкг/мл, альтернативно C_{\max} около 29,2 мкг/мл, альтернативно C_{\max} около 67 мкг/мл, T_{\max} около 3 часов, AUC около 651–1406 мкг·ч/мл, альтернативно AUC около 651 мкг·ч/мл, альтернативно AUC около 1406 мкг·ч/мл. Альтернативно в способе могут быть достигнуты следующие параметры для соединения А в первый день повторного цикла: C_{\max} около 29,2 мкг/мл, T_{\max} около 3 часов, AUC около 651 мкг·ч/мл; или C_{\max} около 67 мкг/мл, T_{\max} около 3 часов, AUC около 1406 мкг·ч/мл.

[0112] В некоторых вариантах осуществления изобретение представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество соединения А, причем для фармацевтической композиции достигается C_{\max} от около 2 мкг/мл до около 120 мкг/мл, от около 2 мкг/мл до около 100 мкг/мл, от около 2 мкг/мл до около 80 мкг/мл, от около 2 мкг/мл до около 60 мкг/мл или от около 2 мкг/мл до около 20 мкг/мл. В некоторых вариантах осуществления для фармацевтической композиции достигается AUC от около 50 мкг·ч/мл до около 2500 мкг·ч/мл, от около 50 мкг·ч/мл до около 2000 мкг·ч/мл, от около 50 мкг·ч/мл до около 1500 мкг·ч/мл, от около 50 мкг·ч/мл до около 1000 мкг·ч/мл или от около 50 мкг·ч/мл до около 600 мкг·ч/мл.

[0113] В некоторых вариантах осуществления способ включает введение соединения А в количестве 300 мг/сут. 1 р./сут. непрерывно в течение 7–21 дня

[0114] В еще одном варианте осуществления изобретение представляет собой способ уменьшения соотношения $T_{\text{reg}}/T_{\text{eff}}$ у пациента, страдающего от расстройства или состояния, которое зависит от ингибирования MALT1, включающий введение терапевтически эффективного количества 1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-*N*-[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]-1*H*-пирозол-4-карбоксамид (соединения А):



или его фармацевтически приемлемой солевой формы упомянутому пациенту. Способ может также включать определение пропорций $CD8^+ T_{eff}$ и $CD4^+ CD25^{hi} FOXP3^{hi} T^{reg}$ клеток. Терапевтически эффективное количество может быть таким, как указано ниже.

- 5 В определенных вариантах осуществления терапевтически эффективное количество составляет от около 50 до около 500 мг, альтернативно от около 100 до около 500 мг, альтернативно от около 100 до около 400 мг, альтернативно от около 150 до около 350 мг, альтернативно от около 200 до около 350 мг, альтернативно от около 275 до около 375 мг, альтернативно около 300 мг, альтернативно по меньшей мере около
- 10 300 мг.

Дополнительные примеры терапевтически эффективных доз и путей введения

- [0115] Как отмечалось выше, по существу соединение А или его фармацевтически приемлемую солевую форму можно использовать в терапевтически
- 15 эффективной дозе, такой как, например, количество от около 25 до около 1000 мг. Дополнительные примеры приемлемых терапевтически эффективных доз и путей введения описаны ниже.

- [0116] В одном варианте осуществления изобретения терапевтически эффективная доза составляет от около 25 до около 500 мг. В другом варианте
- 20 осуществления изобретения терапевтически эффективная доза составляет от около 25 до около 200 мг. В еще одном варианте осуществления изобретения терапевтически эффективная доза составляет от около 25 до около 150 мг. В альтернативном варианте осуществления изобретения терапевтически эффективная доза составляет от около 25 до около 250 мг. В дополнительном варианте осуществления изобретения
- 25 терапевтически эффективная доза составляет от около 25 до около 350 мг.

- [0117] В другом варианте осуществления изобретения терапевтически эффективная доза составляет от около 50 до около 500 мг. В еще одном варианте осуществления терапевтически эффективная доза составляет от около 50 до около 200 мг. В альтернативном варианте осуществления терапевтически эффективная доза
- 30 составляет от около 50 до около 150 мг. В еще одном варианте осуществления

изобретения терапевтически эффективная доза составляет от около 100 до около 200 мг.

[0118] В другом варианте осуществления изобретения терапевтически эффективная доза составляет около 110 мг. В другом варианте осуществления изобретения терапевтически эффективная доза составляет от около 100 до около 400 мг. В еще одном варианте осуществления изобретения терапевтически эффективная доза составляет от около 150 до около 300 мг. В альтернативном варианте осуществления изобретения терапевтически эффективная доза составляет около 200 мг. В другом варианте осуществления изобретения терапевтически эффективная доза составляет от около 100 до около 150 мг.

[0119] В другом варианте осуществления изобретения терапевтически эффективная доза составляет от около 150 до около 200 мг. В еще одном варианте осуществления терапевтически эффективная доза составляет от около 200 до около 250 мг. В альтернативном варианте осуществления терапевтически эффективная доза составляет от около 250 до около 300 мг. В дополнительном варианте осуществления терапевтически эффективная доза составляет от около 300 до около 350 мг. В другом варианте осуществления изобретения терапевтически эффективная доза составляет от около 350 до 400 мг. В другом варианте осуществления терапевтически эффективная доза составляет около 300 мг. В еще одном варианте осуществления терапевтически эффективная доза составляет по меньшей мере около 300 мг.

[0120] В определенных вариантах осуществления терапевтически эффективная доза соединения А или его фармацевтически приемлемой солевой формы может быть определена с точки зрения уровней плазмы. Соответственно, в варианте осуществления изобретения терапевтически эффективная доза представляет собой количество, достаточное для поддержания уровня соединения А в плазме от около 2300 нг/мл до около 9300 нг/мл. В еще одном варианте осуществления изобретения терапевтически эффективная доза представляет собой количество, достаточное для поддержания уровня соединения А в плазме от около 2320 нг/мл до около 9280 нг/мл. В другом варианте осуществления терапевтически эффективная доза представляет собой количество, достаточное для поддержания уровня соединения А в плазме от около 3000 нг/мл до около 9000 нг/мл. В дополнительном варианте осуществления изобретения терапевтически эффективная доза представляет собой количество, достаточное для поддержания уровня соединения А в плазме от около 3500 нг/мл до около 8500 нг/мл.

[0121] В другом варианте осуществления изобретения терапевтически эффективная доза представляет собой количество, достаточное для поддержания уровня соединения А в плазме от около 4000 нг/мл до около 8000 нг/мл. В альтернативном варианте осуществления терапевтически эффективная доза

5 представляет собой количество, достаточное для поддержания уровня соединения А в плазме от около 4000 нг/мл до около 6000 нг/мл. В еще одном 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.

10 **[0122]** В варианте осуществления терапевтически эффективная доза представляет собой количество, достаточное для поддержания уровня соединения А в плазме около 4640 нг/мл. В другом варианте осуществления изобретения терапевтически эффективная доза представляет собой количество, достаточное для поддержания уровня соединения А в плазме от около 4550 нг/мл до около 4700 нг/мл. В

15 еще одном варианте осуществления изобретения терапевтически эффективная доза представляет собой количество, достаточное для поддержания уровня соединения А в плазме от около 4 600 нг/мл до около 4700 нг/мл. В альтернативном варианте осуществления терапевтически эффективная доза представляет собой количество, достаточное для поддержания уровня соединения А в плазме от около 4550 нг/мл до

20 около 4680 нг/мл.

[0123] Для введения терапевтически эффективной дозы можно использовать различные циклы дозирования. Эти циклы дозирования можно комбинировать с различными путями введения, такими как описанные выше.

[0124] Соединение А можно вводить дважды в сутки, ежедневно, раз в два дня.

25 Соединение А также можно вводить непрерывно в течение 2 дней, альтернативно 3 дней, альтернативно 4 дней, альтернативно 5 дней, альтернативно 6 дней, альтернативно 7 дней, альтернативно 8 дней, альтернативно 9 дней, альтернативно 10 дней, альтернативно 11 дней, альтернативно 12 дней, альтернативно 13 дней, альтернативно 14 дней, альтернативно 15 дней, альтернативно 16 дней, альтернативно

30 17 дней, альтернативно 18 дней, альтернативно 19 дней, альтернативно 20 дней, альтернативно 21 дня, альтернативно 22 дней, альтернативно 23 дней, альтернативно 24 дней, альтернативно 25 дней, альтернативно 26 дней, альтернативно 27 дней или альтернативно 28 дней.

[0125] Например, в одном варианте осуществления изобретения терапевтически эффективную дозу вводят дважды (два раза) в сутки. В другом варианте осуществления терапевтически эффективную дозу вводят один раз в сутки. В еще одном варианте осуществления изобретения терапевтически эффективную дозу вводят в течение непрерывного 28-дневного цикла. Альтернативно в другом варианте осуществления изобретения терапевтически эффективную дозу вводят в течение непрерывного 21-дневного цикла.

[0126] В определенных вариантах осуществления циклы введения могут быть повторены один раз, дважды, три раза, четыре раза, пять раз, шесть раз, семь раз, восемь раз или более по мере необходимости. Циклы также могут включать период отдыха, в течение которого соединение А не вводят.

[0127] В одном варианте осуществления терапевтически эффективная доза составляет от около 150 до около 350 мг, альтернативно от около 100 до около 300 мг, альтернативно от около 200 до около 300 мг или альтернативно около 300 мг. Эту терапевтически эффективную дозу можно вводить ежедневно непрерывно в течение цикла, составляющего 7–21 день. Альтернативно это эффективное количество можно вводить дважды в сутки в течение 7 дней. В определенных вариантах осуществления цикл может быть повторен.

[0128] В одном варианте осуществления изобретения терапевтически эффективная доза составляет около 300 мг, и ее можно вводить ежедневно (1 р./сут.) непрерывно в течение 21 дня с одним или более необязательными повторными циклами. В некоторых вариантах осуществления при введении 300 мг 1 р./сут. достигается C_{\max} от около 4 мкг/мл до около 12 мкг/мл, от около 4 мкг/мл до около 10 мкг/мл, от около 4 мкг/мл до около 8 мкг/мл, от около 4 мкг/мл до около 6 мкг/мл, от около 2 мкг/мл до около 12 мкг/мл в день 1 цикла 1 введения. В некоторых вариантах осуществления при введении 300 мг 1 р./сут. достигается C_{\max} от около 40 мкг/мл до около 100 мкг/мл, от около 40 мкг/мл до около 80 мкг/мл, от около 40 мкг/мл до около 60 мкг/мл, от около 40 мкг/мл до около 50 мкг/мл, от около 20 мкг/мл до около 100 мкг/мл в день 1 цикла 2 введения. В некоторых вариантах осуществления при введении 300 мг 1 р./сут. достигается AUC от около 50 мкг·ч/мл до около 250 мкг·ч/мл, от около 50 мкг·ч/мл до около 200 мкг·ч/мл, от около 50 мкг·ч/мл до около 150 мкг·ч/мл, от около 50 мкг·ч/мл до около 100 мкг·ч/мл или от около 140 мкг·ч/мл до около 160 мкг·ч/мл в день 1 цикла 1 введения. В некоторых вариантах осуществления при введении 300 мг 1 р./сут. достигается AUC от около 500 мкг·ч/мл до около

2500 мкг·ч/мл, от около 500 мкг·ч/мл до около 2000 мкг·ч/мл, от около 500 мкг·ч/мл до около 1500 мкг·ч/мл, от около 500 мкг·ч/мл до около 1100 мкг·ч/мл или от около 1000 мкг·ч/мл до около 1200 мкг·ч/мл в день 1 цикла 2 введения.

[0129] В других вариантах осуществления два разных пути введения могут быть объединены. Например, в одном варианте осуществления режим дозирования, который включает введение соединения А ежедневно, комбинируют с последующим введением дважды в сутки. В другом варианте осуществления режим дозирования, который включает введение соединения А дважды в сутки, комбинируют с последующим введением ежедневно. Соответственно, в одном варианте осуществления терапевтически эффективную дозу около 300 мг вводят дважды в сутки (2 р./сут.) в течение около 7 дней с последующим введением терапевтически эффективной дозы около 300 мг/сут. (1 р./сут.) в течение 14 дней с необязательными повторными циклами по 21 дню. В некоторых вариантах осуществления при введении достигается C_{\max} от около 1 мкг/мл до около 10 мкг/мл, от около 1 мкг/мл до около 8 мкг/мл, от около 1 мкг/мл до около 6 мкг/мл, от около 1 мкг/мл до около 4 мкг/мл, от около 2 мкг/мл до около 4 мкг/мл в день 1 цикла 1 введения. В некоторых вариантах осуществления при введении достигается C_{\max} от около 20 мкг/мл до около 100 мкг/мл, от около 20 мкг/мл до около 80 мкг/мл, от около 20 мкг/мл до около 60 мкг/мл, от около 20 мкг/мл до около 50 мкг/мл, от около 30 мкг/мл до около 70 мкг/мл в день 1 цикла 2 введения. В некоторых вариантах осуществления при введении достигается AUC от около 500 мкг·ч/мл до около 2500 мкг·ч/мл, от около 500 мкг·ч/мл до около 2000 мкг·ч/мл, от около 500 мкг·ч/мл до около 1500 мкг·ч/мл, от около 500 мкг·ч/мл до около 1100 мкг·ч/мл или от около 1000 мкг·ч/мл до около 1200 мкг·ч/мл в день 1 цикла 2 введения.

[0130] Соответственно, в одном варианте осуществления терапевтически эффективную дозу около 300 мг вводят дважды в сутки (2 р./сут.) в течение около 7 дней с последующим введением терапевтически эффективной дозы около 300 мг/сут. (1 р./сут.) до ремиссии.

[0131] В одном варианте осуществления терапевтически эффективная доза составляет от около 150 до около 350 мг/сут., альтернативно от около 100 до около 300 мг/сут., альтернативно от около 200 до около 300 мг/сут., альтернативно около 300 мг/сут. или альтернативно по меньшей мере около 300 мг/сут. Это количество можно вводить непрерывно в течение 7–21 дня. Альтернативно терапевтически эффективную дозу делят пополам, упомянутую половинную дозу вводят дважды (два

раза) в сутки и необязательно в течение 7 дней. В определенных вариантах осуществления цикл может быть повторен.

[0132] Таким образом, в одном варианте осуществления изобретения терапевтически эффективная доза составляет около 300 мг/сут, и ее можно вводить ежедневно (1 р./сут.) непрерывно в течение 7–21 дня с одним или более 5 необязательными повторными циклами.

[0133] В другом варианте осуществления терапевтически эффективная доза составляет около 300 мг/сут., и терапевтически эффективную дозу делят пополам, упомянутую половинную дозу вводят дважды (два раза) в сутки в течение семи дней с 10 последующим ежедневным введением около 300 мг/сут. в течение 14 дней с одним или более необязательными повторными циклами.

[0134] В других вариантах осуществления могут использоваться любые комбинации терапевтически эффективной дозы, интервала введения и цикла дозирования, показанные ниже в таблице 1:

15 **Таблица 1**

Терапевтически эффективная доза	Интервал введения	Цикл дозирования
от около 25 до около 500 мг, альтернативно от около 50 до около 500 мг; альтернативно от около 100 до около 500 мг; альтернативно от около 100 до 400 мг; альтернативно от около 150 до около 300 мг; альтернативно около 200 мг; альтернативно от около 100 до около 150 мг; альтернативно от около 150 до около 200 мг; альтернативно от около 200 до около 250 мг; альтернативно от около 250 до около 300 мг; альтернативно около 300 мг; альтернативно от около 300 до около 350 мг; альтернативно от около 350 до около 400 мг	один раз в сутки	
от около 25 до около 500 мг, альтернативно от около 50 до около 500 мг; альтернативно от около 100 до около 500 мг; альтернативно от около 100 до около 400 мг; альтернативно от около 150 до около 300 мг; альтернативно около 200 мг; альтернативно от около 100 до около 150 мг; альтернативно от около 150 до около 200 мг; альтернативно от около 200 до около 250 мг; альтернативно от около 250 до около 300 мг; альтернативно около 300 мг; альтернативно от около 300 до около 350 мг; альтернативно от около 350 до около 400 мг	один раз в сутки	непрерывный 28-дневный цикл
от около 25 до около 500 мг, альтернативно от около 50 до около 500 мг; альтернативно	один раз в сутки	непрерывный 21-дневный

Терапевтически эффективная доза	Интервал введения	Цикл дозирования
от около 25 до около 500 мг, альтернативно от около 50 до около 500 мг; альтернативно от около 100 до около 500 мг; альтернативно от около 100 до около 400 мг; альтернативно от около 150 до около 300 мг; альтернативно около 200 мг; альтернативно от около 100 до около 150 мг; альтернативно от около 150 до 200 мг; альтернативно от около 200 до 250 мг; альтернативно от около 250 до около 300 мг; альтернативно около 300 мг; альтернативно от около 300 до около 350 мг; альтернативно от около 350 до около 400 мг		непрерывный 28-дневный цикл
от около 25 до около 500 мг, альтернативно от около 50 до около 500 мг; альтернативно от около 100 до около 500 мг; альтернативно от около 100 до около 400 мг; альтернативно от около 150 до около 300 мг; альтернативно около 200 мг; альтернативно от около 100 до около 150 мг; альтернативно от около 150 до около 200 мг; альтернативно от около 200 до около 250 мг; альтернативно от около 250 до около 300 мг; альтернативно около 300 мг; альтернативно от около 300 до около 350 мг; альтернативно от около 350 до около 400 мг		непрерывный 21-дневный цикл

[0135] Терапевтически эффективную дозу, как описано в настоящем документе, можно вводить в однократной дневной дозировке, либо можно вводить суммарную дневную дозу дробными дозировками дважды, трижды или 4 раза в сутки.

5 [0136] Другой вариант осуществления изобретения представляет собой терапевтически эффективную дозу в диапазоне от около 50 до около 1000 мг, альтернативно от около 100 до около 1000 мг, альтернативно от около 100 до около 400 мг, альтернативно от около 150 до 300 мг, альтернативно около 200 мг, альтернативно от около 100 мг до около 150 мг, альтернативно от около 150 мг до 10 около 200 мг, альтернативно от около 200 до около 250 мг, альтернативно от около 250 до около 300 мг, альтернативно от около 300 до около 350 мг, альтернативно от около 350 до около 400 мг соединения А или его фармацевтически приемлемой солевой формы для применения при лечении расстройства или состояния, которое зависит от ингибирования MALT1.

15 [0137] Еще один вариант осуществления изобретения представляет собой применение терапевтически эффективной дозы в диапазоне от около 50 до около

1000 мг, альтернативно от около 100 до около 1000 мг, альтернативно от около 100 до около 400 мг, альтернативно от около 150 до около 300 мг, альтернативно около 200 мг, альтернативно от около 100 мг до около 150 мг, альтернативно от около 150 мг до около 200 мг, альтернативно от около 200 до около 250 мг, альтернативно от около 250 до около 300 мг, альтернативно от около 300 до около 350 мг, альтернативно от около 350 до около 400 мг соединения А или его фармацевтически приемлемой солевой формы для лечения расстройства или состояния, которое зависит от ингибирования MALT1.

[0138] Альтернативный вариант осуществления изобретения представляет собой применение терапевтически эффективной дозы в диапазоне от около 50 до около 1000 мг, альтернативно от около 100 до около 1000 мг, альтернативно от около 100 до около 400 мг, альтернативно от около 150 до около 300 мг, альтернативно около 200 мг, альтернативно от около 100 мг до около 150 мг, альтернативно от около 150 мг до около 200 мг, альтернативно от около 200 до около 250 мг, альтернативно от около 250 до около 300 мг, альтернативно от около 300 до около 350 мг, альтернативно от около 350 до около 400 мг соединения А или его фармацевтически приемлемой солевой формы в производстве лекарственного препарата для лечения расстройства или состояния, которое зависит от ингибирования MALT1.

[0139] Альтернативный вариант осуществления изобретения представляет собой применение терапевтически эффективной дозы в диапазоне от около 25 до около 1000 мг, альтернативно от около 25 до около 500 мг, альтернативно от около 25 до около 250 мг, альтернативно от около 25 до около 400 мг, альтернативно от около 25 до около 300 мг, альтернативно от около 25 до около 150 мг, альтернативно от около 25 мг до около 200 мг, альтернативно от около 25 мг до около 300 мг, альтернативно от около 25 до около 350 мг, альтернативно от около 35 до около 400 мг, альтернативно от около 35 до около 500 мг соединения А или его фармацевтически приемлемой солевой формы в производстве лекарственного препарата для лечения расстройства или состояния, которое зависит от ингибирования MALT1.

[0140] В некоторых вариантах осуществления способ лечения неходжкинской лимфомы (НХЛ) у субъекта включает введение терапевтически эффективной дозы от около 100 мг до около 300 мг соединения А один раз в сутки в течение непрерывного цикла длительностью 7–21 день. В некоторых вариантах осуществления цикл введения один раз в сутки повторяют 3–10 раз. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение от около 100 мг до около 400 мг соединения А дважды в сутки в

течение 7 дней с последующим введением от около 100 мг до около 300 мг соединения А один раз в сутки в течение 14 дней. В некоторых вариантах осуществления этот цикл повторяют 3–10 раз. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение от около 100 мг до около 300 мг соединения А дважды в сутки в течение 7 дней с последующим введением от около 100 мг до около 300 мг соединения А один раз в сутки, и 21-дневный цикл повторяют до ремиссии.

[0141] В некоторых вариантах осуществления способ лечения неходжкинской лимфомы (НХЛ) у субъекта включает введение терапевтически эффективной дозы соединения А, причем у субъекта достигается C_{\max} в плазме крови от около 2 мкг/мл до около 12 мкг/мл в день 1 введения и от около 40 мкг/мл до около 80 мкг/мл в день 22 введения. В некоторых вариантах осуществления способ лечения неходжкинской лимфомы (НХЛ) у субъекта включает введение терапевтически эффективной дозы соединения А, причем у субъекта достигается AUC от около 100 мкг·ч/мл до около 1500 мкг·ч/мл в день 1 введения и от около 500 мкг·ч/мл до около 2000 мкг·ч/мл в день 22 введения.

[0142] В некоторых вариантах осуществления способ лечения диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL) у субъекта включает введение терапевтически эффективной дозы от около 100 мг до около 300 мг соединения А один раз в сутки в течение непрерывного цикла длительностью 7–21 день. В некоторых вариантах осуществления цикл введения один раз в сутки повторяют 3–10 раз. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение от около 100 мг до около 400 мг соединения А дважды в сутки в течение 7 дней с последующим введением от около 100 мг до около 300 мг соединения А один раз в сутки в течение 14 дней. В некоторых вариантах осуществления этот цикл повторяют 3–10 раз. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение от около 100 мг до около 300 мг соединения А дважды в сутки в течение 7 дней с последующим введением от около 100 мг до около 300 мг соединения А один раз в сутки, и 21-дневный цикл повторяют до ремиссии. В некоторых вариантах осуществления изобретения DLBCL представляет собой подтип диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL) из активированных В-клеток (ABC). В некоторых вариантах осуществления изобретения DLBCL представляет собой подтип В-клеточного зародышевого центра (GCB) диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL). В некоторых вариантах осуществления изобретения DLBCL представляет собой подтип не-В-клеточного

зародышевого центра (не-GCB) диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL).

[0143] В некоторых вариантах осуществления способ лечения диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL) у субъекта включает введение терапевтически эффективной дозы соединения А, причем у субъекта достигается C_{\max} в плазме крови от около 2 мкг/мл до около 12 мкг/мл в день 1 введения и от около 40 мкг/мл до около 80 мкг/мл в день 22 введения. В некоторых вариантах осуществления способ лечения неходжкинской лимфомы (НХЛ) у субъекта включает введение терапевтически эффективной дозы соединения А, причем у субъекта достигается AUC от около 100 мкг·ч/мл до около 1500 мкг·ч/мл в день 1 введения и от около 500 мкг·ч/мл до около 2000 мкг·ч/мл в день 22 введения. В некоторых вариантах осуществления изобретения DLBCL представляет собой подтип диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL) из активированных В-клеток (ABC). В некоторых вариантах осуществления изобретения DLBCL представляет собой подтип В-клеточного зародышевого центра (GCB) диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL). В некоторых вариантах осуществления изобретения DLBCL представляет собой подтип не-В-клеточного зародышевого центра (не-GCB) диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL).

[0144] В некоторых вариантах осуществления способ лечения макроглобулинемии Вальденстрема (WM) у субъекта включает введение терапевтически эффективной дозы от около 100 мг до около 300 мг соединения А один раз в сутки в течение непрерывного цикла длительностью 7–21 день. В некоторых вариантах осуществления цикл введения один раз в сутки повторяют 3–10 раз. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение от около 100 мг до около 400 мг соединения А дважды в сутки в течение 7 дней с последующим введением от около 100 мг до около 300 мг соединения А один раз в сутки в течение 14 дней. В некоторых вариантах осуществления этот цикл повторяют 3–10 раз. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение от около 100 мг до около 300 мг соединения А дважды в сутки в течение 7 дней с последующим введением от около 100 мг до около 300 мг соединения А один раз в сутки, и 21-дневный цикл повторяют до ремиссии.

[0145] В некоторых вариантах осуществления способ лечения макроглобулинемии Вальденстрема (WM) у субъекта включает введение терапевтически эффективной дозы соединения А, причем у субъекта достигается C_{\max} в

плазме крови от около 2 мкг/мл до около 12 мкг/мл в день 1 введения и от около 40 мкг/мл до около 80 мкг/мл в день 22 введения. В некоторых вариантах осуществления способ лечения неходжкинской лимфомы (НХЛ) у субъекта включает введение терапевтически эффективной дозы соединения А, причем у субъекта достигается АUC от около 100 мкг·ч/мл до около 1500 мкг·ч/мл в день 1 введения и от около 500 мкг·ч/мл до около 2000 мкг·ч/мл в день 22 введения.

[0146] В некоторых вариантах осуществления способ лечения мантийноклеточной лимфомы (MCL) у субъекта включает введение терапевтически эффективной дозы от около 100 мг до около 300 мг соединения А один раз в сутки в течение непрерывного цикла длительностью 7–21 день. В некоторых вариантах осуществления цикл введения один раз в сутки повторяют 3–10 раз. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение от около 100 мг до около 400 мг соединения А дважды в сутки в течение 7 дней с последующим введением от около 100 мг до около 300 мг соединения А один раз в сутки в течение 14 дней. В некоторых вариантах осуществления этот цикл повторяют 3–10 раз. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение от около 100 мг до около 300 мг соединения А дважды в сутки в течение 7 дней с последующим введением от около 100 мг до около 300 мг соединения А один раз в сутки, и 21-дневный цикл повторяют до ремиссии.

[0147] В некоторых вариантах осуществления способ лечения мантийноклеточной лимфомы (MCL) у субъекта включает введение терапевтически эффективной дозы соединения А, причем у субъекта достигается C_{\max} в плазме крови от около 2 мкг/мл до около 12 мкг/мл в день 1 введения и от около 40 мкг/мл до около 80 мкг/мл в день 22 введения. В некоторых вариантах осуществления способ лечения неходжкинской лимфомы (НХЛ) у субъекта включает введение терапевтически эффективной дозы соединения А, причем у субъекта достигается АUC от около 100 мкг·ч/мл до около 1500 мкг·ч/мл в день 1 введения и от около 500 мкг·ч/мл до около 2000 мкг·ч/мл в день 22 введения.

[0148] В некоторых вариантах осуществления способ лечения лимфомы маргинальной зоны (MZL) у субъекта включает введение терапевтически эффективной дозы от около 100 мг до около 300 мг соединения А один раз в сутки в течение непрерывного цикла длительностью 7–21 день. В некоторых вариантах осуществления цикл введения один раз в сутки повторяют 3–10 раз. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение от около 100 мг до около 400 мг соединения А дважды в сутки в течение 7 дней с последующим введением от около 100 мг до около

300 мг соединения А один раз в сутки в течение 14 дней. В некоторых вариантах осуществления этот цикл повторяют 3–10 раз. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение от около 100 мг до около 300 мг соединения А дважды в сутки в течение 7 дней с последующим введением от около 100 мг до около 300 мг соединения А один раз в сутки, и 21-дневный цикл повторяют до ремиссии.

[0149] В некоторых вариантах осуществления способ лечения лимфомы маргинальной зоны (MZL) у субъекта включает введение терапевтически эффективной дозы соединения А, причем у субъекта достигается C_{\max} в плазме крови от около 2 мкг/мл до около 12 мкг/мл в день 1 введения и от около 40 мкг/мл до около 80 мкг/мл в день 22 введения. В некоторых вариантах осуществления способ лечения неходжкинской лимфомы (НХЛ) у субъекта включает введение терапевтически эффективной дозы соединения А, причем у субъекта достигается АUC от около 100 мкг·ч/мл до около 1500 мкг·ч/мл в день 1 введения и от около 500 мкг·ч/мл до около 2000 мкг·ч/мл в день 22 введения.

[0150] В некоторых вариантах осуществления способ лечения фолликулярной лимфомы или трансформированной фолликулярной лимфомы у субъекта включает введение терапевтически эффективной дозы от около 100 мг до около 300 мг соединения А один раз в сутки в течение непрерывного цикла длительностью 7–21 день. В некоторых вариантах осуществления цикл введения один раз в сутки повторяют 3–10 раз. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение от около 100 мг до около 400 мг соединения А дважды в сутки в течение 7 дней с последующим введением от около 100 мг до около 300 мг соединения А один раз в сутки в течение 14 дней. В некоторых вариантах осуществления этот цикл повторяют 3–10 раз. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение от около 100 мг до около 300 мг соединения А дважды в сутки в течение 7 дней с последующим введением от около 100 мг до около 300 мг соединения А один раз в сутки, и 21-дневный цикл повторяют до ремиссии.

[0151] В некоторых вариантах осуществления способ лечения фолликулярной лимфомы или трансформированной фолликулярной лимфомы у субъекта включает введение терапевтически эффективной дозы Соединения А, причем у субъекта достигается C_{\max} в плазме крови от около 2 мкг/мл до около 12 мкг/мл в день 1 введения и от около 40 мкг/мл до около 80 мкг/мл в день 22 введения. В некоторых вариантах осуществления способ лечения неходжкинской лимфомы (НХЛ) у субъекта включает введение терапевтически эффективной дозы соединения А, причем у

субъекта достигается AUC от около 100 мкг·ч/мл до около 1500 мкг·ч/мл в день 1 введения и от около 500 мкг·ч/мл до около 2000 мкг·ч/мл в день 22 введения.

5 [0152] В некоторых вариантах осуществления способ лечения хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL) у субъекта включает введение терапевтически эффективной дозы от около 100 мг до около 300 мг соединения А один раз в сутки в течение непрерывного цикла длительностью 7–21 день. В некоторых вариантах осуществления цикл введения один раз в сутки повторяют 3–10 раз. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение от около 100 мг до около 400 мг соединения А дважды в сутки в течение 7 дней с последующим введением от около 100 мг до около 300 мг соединения А один раз в сутки в течение 14 дней. В некоторых вариантах осуществления этот цикл повторяют 3–10 раз. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение от около 100 мг до около 300 мг соединения А дважды в сутки в течение 7 дней с последующим введением от около 100 мг до около 300 мг соединения А один раз в сутки, и 21-дневный цикл повторяют до ремиссии.

15 [0153] В некоторых вариантах осуществления способ лечения хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL) у субъекта включает введение терапевтически эффективной дозы соединения А, причем у субъекта достигается C_{\max} в плазме крови от около 2 мкг/мл до около 12 мкг/мл в день 1 введения и от около 40 мкг/мл до около 80 мкг/мл в день 22 введения. В некоторых вариантах осуществления способ лечения неходжкинской лимфомы (НХЛ) у субъекта включает введение терапевтически эффективной дозы соединения А, причем у субъекта достигается AUC от около 100 мкг·ч/мл до около 1500 мкг·ч/мл в день 1 введения и от около 500 мкг·ч/мл до около 2000 мкг·ч/мл в день 22 введения.

20 [0154] В любом из указанных выше вариантов осуществления субъект (пациент) может представлять собой человека. Кроме того, в любом из вариантов осуществления, приведенных выше, соединение А используется в его моногидратной форме. В другом варианте осуществления соединение А используется в его гидратной форме. В еще одном альтернативном варианте осуществления изобретения субъекту вводят фармацевтическую композицию соединения А или его фармацевтически приемлемой солевой формы, содержащей фармацевтически приемлемый носитель, фармацевтически приемлемый эксципиент и/или фармацевтически приемлемый разбавитель.

30 [0155] В некоторых вариантах осуществления субъект мог получать по меньшей мере 2 предшествующие линии терапии, включая ингибитор ВТК, перед введением

соединения А. В некоторых вариантах осуществления субъект мог получать ибрутиниб перед введением соединения А. В некоторых вариантах осуществления субъект мог получать первую линию химиотерапии и по меньшей мере 1 последующую линию системной терапии, включая аутологичную трансплантацию стволовых клеток (аутоТСК), перед введением соединения А. В некоторых вариантах осуществления субъект мог получать по меньшей мере 2 предшествующие линии системной терапии, включая стандартное антитело к CD20, перед введением соединения А. В некоторых вариантах осуществления субъект мог получать по меньшей мере 2 предшествующие линии системной терапии перед введением соединения А.

10 **[0156]** В любом из вариантов осуществления способов лечения соединение А или его фармацевтически приемлемую солевую форму можно вводить посредством приемлемого пути введения. Примеры таких приемлемых путей включают, без ограничений, пероральный, парентеральный, внутримышечный, подкожный, внутривенный, кожный, интрамукозальный (например, в слизистую кишечника),
15 интраназальный или внутрибрюшинный пути).

[0157] В другом варианте осуществления настоящего изобретения соединение А можно применять в комбинации с одним или более другими медицинскими препаратами, в частности с другими противораковыми агентами, например химиотерапевтическими, антипролиферативными или иммуномодулирующими
20 агентами, или со вспомогательными веществами для терапии рака, например иммуносупрессорными или противовоспалительными агентами.

[0158] Возможные комбинации соединения А могут включать, без ограничений, ингибиторы ВТК (тирозинкиназы Брутона), такие как ибрутиниб, ингибиторы SYK, ингибиторы РКС, ингибиторы пути PI3K, ингибиторы семейства BCL, ингибиторы
25 JAK, ингибиторы киназы PIM, ритуксимаб или другие антитела, связывающиеся с В-клеточным антигеном, а также агенты, перенаправляющие иммунные клетки (например, блинатумомаб или Т-клетки с химерным антигенным рецептором (Т-клетки CAR)), и иммуномодулирующие агенты, такие как даратумумаб, антитела к PD1 и антитела к PD-L1.

30 **[0159]** Считается, что все возможные комбинации вышеуказанных вариантов осуществления входят в объем настоящего изобретения.

[0160] 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 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.

5 **[0161]** Ниже приведены ссылки на следующие примеры, которые иллюстрируют изобретение, но не имеют ограничительного характера.

ПРИМЕРЫ

10 **[0162]** 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.

Эффективность соединения А в отношении лимфом (примеры 1–5)

15 **[0163]** Фармакодинамические эффекты и противоопухолевая эффективность соединения А *in vivo* в моделях ABC-DLBCL ксенотрансплантата у мышей показаны в следующих примерах с использованием двух моделей ксенотрансплантата лимфомы у
20 NSG-мышей (линии клеток OCI-LY3 и OCI-LY10). Обе линии клеток характеризуются конститутивной активацией канонического сигнального пути NF-κB, приводимого в действие мутацией CARD11 (OCI-LY3) или мутацией CD79b (OCI-LY10). Чтобы достичь оптимальной экспозиции сыворотки в мышечных моделях опухолей, соединение вводили 2 р./сут. в текущих исследованиях.

25 **МАТЕРИАЛЫ И СПОСОБЫ**

Мыши

30 **[0164]** NSG-мышей получали от Charles River (Франция) или Jackson Laboratory (США). Все эксперименты проводились в соответствии с Руководством по содержанию и использованию лабораторных животных, Директивами Совета Европейских сообществ 2010/63/EU и Законом США о защите животных и были одобрены местным комитетом по этике Janssen Pharmaceutica N.V., г. Берсе, Бельгия или Институциональным комитетом по уходу за животными и их использованию Janssen R&D, г. Спринг Хаус, штат Пенсильвания, США.

Клетки

[0165] Линия клеток OCI-LY3 ABC-DLBCL человека была получена от Dr. Miguel A Piris, Hospital Universitario Marques de Valdecilla, г. Сантандер, Испания. Линия клеток OCI-LY10 ABC-DLBCL человека была получена от University Hospital Network, Ontario Cancer Institute. Клетки OCI-LY3 поддерживали при 37 °С в увлажненной атмосфере (5% CO₂, 95% воздуха) в среде RPMI-1640 с GlutaMAX™ с добавлением 10% эмбриональной бычьей сыворотки (подвергнутой тепловой инактивации при 57 °С и с 1% пенициллина-стрептомицина). Каждая мышь получала 1 x 10⁶ клеток в бессывороточной среде RPMI-1640 или фосфатно-солевой буферный раствор (PBS) с матриксом Matrigel в общем объеме 0,2 мл. Клетки имплантировали подкожно (п/к) в правый бок с использованием шприца 1 мл и иглы 26 калибра. День имплантации опухоли был обозначен как день 0.

Соединение А

[0166] В примерах 1–5 соединение А получали в виде раствора для перорального (п/о) введения в PEG400 или PEG400 с 10% 6 : 4 линейного статистического сополимера N-винилпирролидона и винилацетата (PVP-VA64). Соединение получали каждые 2 недели посредством добавления необходимого объема PEG400 или PEG400/PVP-VA64 до предварительно взвешенного соединения и перемешивания до растворения. Полученное соединение хранили при комнатной температуре. Свободное основание соединения А использовали для всех исследований.

Способы определения ФД

[0167] Сигнализация NF-κB регулирует секрецию множества цитокинов, включая интерлейкин-10 (IL-10). Ингибирование MALT1 приводит к уменьшению транскрипции IL-10 и трансляции, а также секреции. Уровни человеческого цитокина IL-10 измеряли в сыворотке мышей, несущих опухоли ABC-DLBCL OCI-LY3 или OCI-LY10, с использованием анализа Mesoscale Discovery (MSD). 25 мкл мышинной сыворотки переносили в планшет MSD (набор V-Plex Proflammation Panel I (человек)) и инкубировали вместе с 25 мкл разбавителя 2 (MSD; R51BB-3) в течение 2 часов при комн. темп. с последующей 2-часовой инкубацией с раствором антитела к IL-10. Планшеты считывали на аппарате для визуализации SECTOR. Уровни IL-10 человека в сыворотке коррелировали с концентрацией соединения в сыворотке.

[0168] Протеазная активность MALT1 приводит к расщеплению отрицательных регуляторов классического пути NF-κB, таких как A20, CYLD, RelB и BCL10. Расщепление субстрата MALT1 BCL10 оценивали в образцах опухолей после обработки соединением А. Образцы опухолей OCI-LY3 или OCI-LY10 анализировали

посредством анализа Mesoscale BCL10. Анализ измеряет нерасщепленный BCL10, уровень которого увеличивается при ингибировании MALT1. Опухоли OCI-LY3 или OCI-LY10 были измельчены перед лизисом в буфере для реагента для извлечения белков млекопитающих в течение 30 минут при 4 °С. Проводили центрифугирование лизата и хранили супернатант для анализа MSD. Планшеты MSD (небольшая лунка, покрытие из антитела козы к кролику, MSD L45RA-1) блокировали в течение 1 часа с 3% бычьего сывороточного альбумина (в трис-буферизированном физрастворе, 0,1% Tween 20) и метили антителом к BCL10 (Abcam № 33905) для захвата нерасщепленного BCL10. 25 мкг лизатов опухоли переносили в BCL10-меченный планшет MSD и инкубировали в течение 24 часов при 4 °С с последующей 2-часовой инкубацией с антителом к BCL10 с обнаружением расщепленного/нерасщепленного BCL10 (ab93022) и 2-часовым обнаружением антител. Планшеты считывали на аппарате для визуализации SECTOR.

[0169] Объем опухоли рассчитывали по формуле: объем опухоли (мм³) = $(D \times d^2 / 2)$; где D обозначает наибольший диаметр, а d — наименьший диаметр опухоли, определяемые по измерениям штангенциркулем. Данные объема опухоли графически отображали как средний объем опухоли ± станд. ош. среднего.

[0170] Процент ингибирования роста опухоли (TGI) определяли как разницу между средним объемом опухоли в группах лечения и контроля, рассчитываемую как

$$\text{[0171] \%TGI} = [(TV_c - TV_t) / TV_c] \times 100,$$

[0172] где TV_c представляет собой средний объем опухоли данной контрольной группы, а TV_t представляет собой средний объем опухоли группы лечения. В соответствии с критериями Национального онкологического института TGI ≥ 60% считается биологически значимым.

Анализ данных

[0173] Данные объема опухоли или массы тела представляли графически с использованием программного обеспечения Prism (GraphPad, вер. 7). Статистическую значимость для большинства исследований оценивали для групп лечения по сравнению с контрольными группами в последний день лечения. Различия между группами считали значимыми при $p \leq 0,05$.

[0174] Статистическую значимость рассчитывали на основании линейной модели со смешанными эффектами с помощью программного обеспечения R вер. 3.4.2 (с использованием приложения Shiny вер. 3.3 собственной разработки Janssen), при этом лечение и время рассматривались в качестве фиксированных эффектов, а

животные — как случайный эффект. Логарифмическое преобразование (основание 10) выполняли, если отдельные продольные траектории ответа были нелинейными. Информацию, полученную в рамках данной модели, использовали для проведения попарных сопоставлений лечения с контрольной группой или между всеми группами

5 лечения.

Пример 1

[0175] Фармакодинамическую (ФД) активность *in vivo* соединения А оценивали в CARD11-мутантных OCI-LY3 ABC-DLBCL п/к ксенотрансплантатах. Дозы 30 и

10 100 мг/кг соединения А полностью ингибировали или снижали уровень IL-10 в сыворотке через 12 часов после введения дозы, в то время как средний уровень ингибирования или снижения наблюдался при 10 мг/кг (ФИГ. 1). Ингибирование или снижение уровня IL-10 в сыворотке прекращалось через 24 часа после введения дозы, коррелируя со снижением экспозиции соединения А в сыворотке у мышей в период с

15 12 до 24 часов.

[0176] Уровни IL-10 графически представлены как среднее +/- СО. Самцам NSG-мышей давали однократную дозу несущей среды PEG400 или соединения А (n = 5/группа). Уровни IL-10 коррелировали с экспозицией соединения А в сыворотке (ФИГ. 1, нанесены на график в виде диаграммы типа «ящик с усами»).

20

Пример 2

[0177] В качестве более прямого определения ФД образцы опухолей OCI-LY3 были проанализированы посредством анализа Mesoscale BCL10 с целью выявления ингибирования расщепления субстрата MALT1 BCL10. В анализе измеряют

25 нерасщепленный BCL10 в опухоли.

[0178] Обработка соединением А дозозависимым образом увеличивала долю нерасщепленного BCL10, а максимальные уровни были получены при обработке \geq 10 мг/кг соединения А (ФИГ. 2).

[0179] Уровни нерасщепленного BCL10 графически представлены как среднее \pm

30 СО. Самцам NSG-мышей давали однократную дозу несущей среды PEG400 или соединения А (n = 5/группа).

Пример 3

[0180] Аналогично активность соединения А *in vivo* оценивали в п/к ксенотрансплантатах CD79b-мутантных клеток OCI-LY10 ABC-DLBCL. NSG-мыши, несущие опухоли OCI-LY10, получали однократную пероральную дозу несущей среды или соединения А в объеме 3, 10, 30 или 100 мг/кг. Кроме того, одна группа мышей получала 100 мг/кг соединения А плюс ингибитор осаднения PVP/VA64. Образцы сыворотки собирали через 2, 12 и 24 часа после введения дозы, а образцы опухоли собирали через 24 часа после введения дозы. IL-10 человека измеряли в образцах сыворотки с использованием анализа Mesoscale.

[0181] Дозы 30 и 100 мг/кг соединения А полностью ингибировали или снижали уровни IL-10 в сыворотке через 12 часов после введения дозы, в то время как сильное ингибирование или снижение наблюдалось при 10 мг/кг, а средний уровень ингибирования или снижения наблюдался при 3 мг/кг (ФИГ. 3). Благодаря большей исходной вариабельности концентрации IL-10 каждую временную точку нормализовали к группе применения несущей среды в упомянутой временной точке. Ингибирование или снижение уровня IL-10 в сыворотке возобновлялось через 24 часа после введения дозы, скорее всего, из-за короткого периода $t_{1/2}$ соединения А у мышей, о чем свидетельствуют более низкие концентрации соединения в сыворотке через 24 часа, представленные на ФИГ. 3. Добавление ингибитора осаднения PVP/PA64 приводило к увеличению экспозиции, коррелирующему с повышенной изоляцией ФД через 24 часа.

[0182] Уровни IL-10 в сыворотке представлены в виде среднего +/- стандартное отклонение. Самкам NSG-мышей давали однократную дозу несущей среды PEG400 или соединения А (n = 5/группа). Уровни IL-10 коррелировали с экспозицией соединения А в сыворотке (нанесены на график в виде диаграммы типа «ящик с усами»).

Пример 4

[0183] Соединение А индуцировало статистически значимую противоопухолевую эффективность в модели OCI-LY3 DLBCL. Обработка 1 или 3 мг/кг соединения А 2 р./сут. приводила к очень незначительной противоопухолевой активности с TGI 37% и 19% соответственно по сравнению с контрольными мышами, получавшими несущую среду. При 10 мг/кг 2 р./сут. соединение А было эффективным, при этом значение TGI достигало 53% и $p = 0,0015$ (по сравнению с контрольной группой; анализ данных в динамике *in vivo* 3.3) (ФИГ. 4). Эффективность 30 и 100 мг/кг

была сопоставимой и приводила к TGI 72% для обеих доз по сравнению с контрольной группой, получавшей PEG400.

5 [0184] Чтобы оценить важность стабильного введения лекарственного средства каждые 12 часов во время исследований эффективности, была включена дополнительная группа, получавшая 10 мг/кг соединения А. Однако дозирование для этой группы выполняли с использованием схемы 8/16 ч вместо 12/12 ч. Несмотря на различные схемы дозирования, для обеих групп, получавших 10 мг/кг, были достигнуты аналогичные значения TGI (57%, данные не показаны)

10 [0185] Для оценки влияния на частоту дозирования соединение А тестировали при 60 мг/кг 1 р./сут., при этом был достигнут статистически значимый уровень TGI 57% по сравнению с контрольной группой, получавшей несущую среду. Это значение было немного ниже достигнутого при 30 мг/кг 2 р./сут. (TGI 72%). Это указывает на то, что уровни минимальной концентрации лекарственного средства важны для эффективности.

15 [0186] Объемы опухолей в группе представлены в виде средних значений +/- СОС. Мышам выполняли имплантацию п/к в правый бок в день 0. Через 32 дня после имплантации, когда опухоли прижились (средний объем слуха 164 мм³), мышей рандомизировали в экспериментальные группы и в течение 4 недель выполняли пероральное дозирование несущей среды PEG400 или соединения А два или один раз в сутки. Статистические анализы групп, получавших лечение, по сравнению с группами, получавшими несущую среду, выполняли в день 59 с использованием анализа LME в программном обеспечении R вер. 3.4.2 (приложение Janssen Shiny, вер. 3.3) и результаты считали значимыми при *p < 0,05.

20

25 [0187] СОС — стандартная ошибка среднего значения. 2 р./сут. — дважды в сутки; 1 р./сут. — один раз в сутки; LME — линейная модель со смешанными эффектами.

Пример 5

30 [0188] Соединение А индуцировало статистически значимую противоопухолевую эффективность в модели OCI-LY10 DLBCL. В результате лечения 3 мг/кг соединения А 2 р./сут. было получено значение TGI, равное только 11%, которое не являлось статистически значимым, тогда как при уровнях доз 10, 30 и 100 мг/кг 2 р./сут. были получены значения TGI 41%, 54% и 62% соответственно по

сравнению с контрольными животными, получавшими несущую среду ($p < 0,01$ и $p < 0,001$, $p < 0,001$) (ФИГ. 5).

[0189] Объемы опухолей в группе представлены в виде средних значений \pm СОС. Мышам выполняли имплантацию п/к в правый бок в день 0. Через 15 дней после имплантации, когда опухоли прижились (средний объем опухоли 169 мм^3), мышей рандомизировали в экспериментальные группы и, начиная с дня 16, в течение 3,5 недели выполняли пероральное дозирование несущей среды PEG400 или соединения А ($n = 10/\text{группа}$) дважды в сутки. Статистические анализы групп, получавших лечение, по сравнению с группами, получавшими несущую среду, выполняли в день 40 с использованием анализа LME в программном обеспечении R вер. 3.4.2 (приложение Janssen Shiny, вер. 3.3) и результаты считали значимыми при $*p < 0,05$.

Обсуждение примеров 1–5

[0190] Цель этих исследований заключалась в том, чтобы оценить фармакодинамическую и противоопухолевую активность вводимого перорально соединения А, аллостерического ингибитора протеазы MALT1, в CD79b- и CARD11-мутантных моделях ксенотрансплантатов ABC-DLBCL с конститутивной активацией канонического сигнального пути NF- κ B. Соединение А оценивали в дозе от 1 до 100 мг/кг (2 р./сут. или 1 р./сут.) в прижившихся моделях ксенотрансплантатов OCI-LY3 и OCI-LY10 у NSG-мышей, и оно хорошо переносилось.

[0191] В модели опухоли OCI-LY3 однократная доза 30 и 100 мг/кг соединения А полностью ингибировала или снижала IL-10 в сыворотке через 12 часов после введения дозы, в то время как средний уровень ингибирования или снижения наблюдался при 10 мг/кг. Ингибирование или снижение уровня IL-10 в сыворотке прекращалось через 24 часа после введения дозы, коррелируя со снижением экспозиции соединения А в сыворотке у мышей в период с 12 до 24 часов. Соединение А также ингибировало способность MALT1 расщеплять субстрат BCL10 в опухолях, при этом максимальная увеличенная доля нерасщепленного BCL10 наблюдалась при уровнях дозы ≥ 10 мг/кг.

[0192] В модели опухоли OCI-LY10 однократные дозы 30 и 100 мг/кг соединения А полностью ингибировали или снижали IL-10 в сыворотке через 12 часов после введения дозы, в то время как сильное ингибирование или снижение наблюдалось при 10 мг/кг, а средний уровень ингибирования или снижения наблюдался при 3 мг/кг.

[0193] В созданной модели OCI-LY3 DLBCL соединение А индуцировало статистически значимую противоопухолевую эффективность при уровнях доз 10, 30 и 100 мг/кг, вводимых дважды в сутки, со значениями TGI 53%, 72% и 72%

соответственно по сравнению с мышами, получавшими контрольную несущую среду.

5 Эти данные были сопоставимы с предыдущими исследованиями эффективности в модели OCI-LY3, где эффективность при 10 мг/кг соединения А 2 р./сут. давала TGI 51–76%, при 30 мг/кг 2 р./сут. — TGI 60–86% и при 100 мг/кг TGI — 62–89%. В целом в 3 независимых исследованиях противоопухолевой эффективности в отношении OCI-LY3 доза соединения А 10 мг/кг 2 р./сут. приводила к среднему значению TGI 60% и, следовательно, считается минимальной эффективной дозой.

15 [0194] В созданной модели OCI-LY10 статистически значимая противоопухолевая активность была вызвана обработкой соединением А, со значениями TGI 41%, 54% и 62%, наблюдаемыми соответственно при 10, 30 и 100 мг/кг соединения А, по сравнению с контрольными животными, получавшими несущую среду.

Обоснование дозирования

[0195] Параметры дозирования соединения А для человека были выбраны в соответствии с рекомендациями S9 для противораковых фармацевтических препаратов с использованием доклинических данных (рекомендации для промышленности).

20 Фармакокинетическое моделирование и симуляции проводили для прогнозирования дозы у людей, которая обеспечивала бы наблюдаемую концентрацию плазмы непосредственно перед введением следующей дозы (C_{trough}), равную 4640 нг/мл в равновесном состоянии. Эта C_{trough} соответствует наблюдаемой минимальной концентрации (общей), равной 2202 нг/мл, после минимальной эффективной дозы 25 10 мг/кг 2 р./сут. в исследовании эффективности у мышей, несущих опухоли (после учета разницы в связывании белка между мышами и человеком). В соответствии с испытанным сценарием минимальная прогнозируемая эффективная доза составляет приблизительно 110 мг, вводимые один раз в сутки.

30 [0196] Фармакокинетическое моделирование использовали на основе доступных доклинических фармакокинетических данных и аллометрического масштабирования. Кроме того, для получения прогнозирования ФК-параметров также использовали моделирование с использованием GastroPlus и SimCYP.

Пример 6

Анализ секреции IL-6/10 с использованием линии клеток DLBCL

[0197] Сигнализация NF-κB регулирует секрецию множества цитокинов, включая интерлейкин (IL)-6 и IL-10. Libermann TA *et al.* Mol Cell Biol. 1990;10(6):3155-3162; и Cao S, *et al.* J Biol Chem. 2006;281(36):26041-26050. Секрецию цитокинов IL-6 и IL-10 клетками OCI-LY3 ABC-DLBCL измеряли с использованием анализа MesoScale Discovery (MSD). Использование анализа Mesoscale из супернатантов клеток OCI-LY3, значение IC₅₀ соединения А по 16 независимым экспериментам составляло 114 ± 41 нМ для IL-6 и 77 ± 24 нМ для IL-10 (см. таблицу 2 ниже).

Клеточное расщепление субстратов MALT1

[0198] Протеазная активность MALT1 приводит к расщеплению ингибиторов канонического пути NF-κB, таких как A20, CYLD, RelB и BCL10. Расщепление 2 субстратов MALT1, BCL10 и RelB, исследовали после обработки ингибитором MALT1. Nachmann J, *et al.* Biochimie. 2016; 122:324-338. Клетки OCI-LY3 обрабатывали различными дозами соединения А в течение 5 часов. Для стабилизации расщепленного RelB в течение 4 часов добавляли клеточно-проницаемый ингибитор протеасом MG132. Ингибирование MALT1 соединением А приводило к ингибированию расщепления RelB в клетках OCI-LY3 *in vitro* (ФИГ. 6). Значение IC₅₀ соединения А в трех независимых экспериментах, определенное с помощью капиллярного вестерн-блоттинга (автоматизированное устройство для вестерн-блоттинга Peggy Sue от Protein Simple), составляло 69,31 ± 9,6 нМ. Ингибирование MALT1 посредством соединения А в клетках OCI-LY3 привело к уменьшению расщепления BCL10 и, следовательно, увеличению нерасщепленного BCL10 (ФИГ. 7). Рассчитанное значение IC₅₀ для ингибирования расщепления BCL10 (при В-клеточном хроническом лимфоцитарном лейкозе/лимфоме 10) соединения А по четырем независимым экспериментам составляло 49,6 ± 30,7 нМ, проанализированное с помощью капиллярного вестерн-блоттинга (автоматизированное устройство для вестерн-блоттинга Peggy Sue от Protein Simple), и 27,8 ± 13,1 нМ, проанализированное с помощью Mesoscale (ФИГ. 7).

[0199] В таблице 2 ниже представлена клеточная активность соединения А *in vitro* в клетках OCI-LY3.

Таблица 2. Клеточная активность <i>in vitro</i>		
		Соединение А, IC ₅₀ (нМ)
Фермент MALT1		74 ± 23
OCI-LY3	IL-10	77 ± 24

Таблица 2. Клеточная активность <i>in vitro</i>		
		Соединение А, IC ₅₀ (нМ)
	Пролиферация	496 ± 262
	RelB	69,31 ± 9,6
	BCL10	27,8 ± 13,1
	IL-6	114 ± 41

Пример 7

Транскриптомика полного гена в линиях клеток DLBL

[0200] Обработка соединением А приводила к явным дозозависимым изменениям экспрессии генов в клетках OCI-LY3, несущих мутации Myd88 и CARD11. Аналогичные изменения (хотя и в меньшей степени) наблюдались в клетках TMD8, несущих мутации Myd88 и CD79b. Линии клеток TMD8, сверхэкспрессирующие мутации ВТК С481S или CARD11 L244P, демонстрировали сходную с исходным TMD8 экспрессию генов, но при немного более высоких концентрациях соединения А. Мутация С481S в ВТК предотвращает ковалентное связывание ибрутиниба с ВТК, что приводит к резистентности. Мутации в суперспиральном домене CARD11, например L244P, приводят к активации комплекса СВМ в отсутствие внеклеточного стимула после ВТК и, следовательно, приводят к резистентности к лечению ибрутинибом. Wilson WH, *et al.* Nat Med. 2015, 21, 922-926. Напротив, лечение ибрутинибом приводило только к изменениям экспрессии генов в клеточных линиях TMD8, тогда как клетки OCI-LY3 и клеточные линии TMD8, экспрессирующие известные мутации резистентности к ибрутинибу (ВТК С481S или CARD11 L244P), не демонстрировали никаких изменений экспрессии генов.

Ингибирование транслоцированных API2-MALT1

[0201] В 43% случаев лимфомы MALT обнаруживается генетическая аномалия, возникающая в результате транслокации генов API2 и MALT1, приводящей к появлению гибридного онкобелка API2-MALT1. Экспрессия API2-MALT1 сама по себе может стимулировать активацию комплекса киназы IκB (IKK) и индуцировать передачу сигналов NF-κB. См. Rosebeck S, *et al.* Future Oncol. 2011, 7, 613-617.

[0202] MALT-лимфома может являться вторичным показанием к применению ингибитора MALT1. Для оценки того, ингибирует ли соединение А API2-MALT1, использовали клетки VJAB, сверхэкспрессирующие API2-MALT1. Соединение А

дозозависимым образом ингибировало расщепление RelB посредством сверхэкспрессируемого API2-MALT1 в клетках ВJAB (ФИГ. 8).

Пример 8. Каркасная функция MALT1

5 [0203] Помимо протеазной функции, MALT1 обладает каркасной функцией при передаче сигналов NF-κB путем привлечения сигнальных белков. Последующее влияние каркасной функции MALT1 можно оценить путем оценки фосфорилирования IκBα. В условиях покоя IκBα образует комплекс с NF-κB, который предотвращает его ядерную транслокацию и, следовательно, его функционирование в качестве транскрипционного фактора. При стимуляции IκBα фосфорилируется, и протеасома передает сигнал о деградации, что приводит к высвобождению NF-κB. Было показано, что для фосфорилирования IκBα требуется комплекс CBM и каркасная функция MALT1. См. Turvey SE *et al. J Allergy Clin Immunol.* 2014, 134, 276-284.

15 [0204] Обработка клеток OCI-LY3 соединением A не ингибировала фосфо-IκBα, что приводило к заключению о том, что соединение A не влияло на каркасную функцию MALT1 в условиях отсутствия стимуляции (ФИГ. 9). Сигнал фосфо-IκBα (pIκBα) количественно определяли как процент контроля ДМСО и нормализовали по отношению к β-тубулину. Не было обнаружено никаких изменений в фосфорилировании IκBα после обработки соединением A.

20

Пример 9. Ингибирование пролиферации раковых клеток

Линии DLBCL-клеток

[0205] Для определения антипролиферативной активности соединения A следующую панель из 10 линий В-клеточных лимфом обрабатывали различными дозами соединения A: линии клеток ABC-DLBCL (OCI-LY3, OCI-LY10, TMD8, HBL-1, NLY-1 и U-2932), линии клеток GCB-DLBCL (OCI-LY1, OCI-LY7 и SU-DHL-4). Оценивали четыре клеточные линии ABC-DLBCL с активирующими мутациями в каноническом пути NFκB (OCI-OCI-LY3 (мутации CARD11, MYD88 и A20), TMD8, HBL1 и OCI-LY10 (мутации CD79B и MYD88)), которые по существу чувствительны к ингибированию пути NF-κB. Ни одна из линий клеток GCB-DLBCL не содержит мутаций в пути NF-κB. Линии клеток GCB-DLBCL служили отрицательным контролем для исключения соединений с общими цитотоксическими эффектами. Кроме того, оценивали линию клеток MCL REC-1, которая, как известно, зависит от пути NF-κB, и было показано, что она чувствительна к ибрутинибу.

30

[0206] CD79b- и CARD11-мутантные линии клеток ABC-DLBCL

демонстрировали антипролиферативную активность с субмикромольными значениями IC₅₀ после обработки соединением А, как показано на ФИГ. 10. В таблице 3 показана антипролиферативная активность (IC₅₀) после 8 дней обработки соединением А. Кроме того, антипролиферативную активность наблюдали в линии клеток MCL REC1. Линии клеток GCB-DLBCL или линии ABC-DLBCL с гомозиготными мутациями A20 или двойными мутациями A20/TAK1 показали гораздо более высокие значения IC₅₀ или были полностью нечувствительны к соединению А вплоть до 10 мкМ. При концентрациях ≥ 20 мкМ наблюдали общую цитотоксичность.

Антипролиферативные эффекты были сильнее после 8 дней инкубации по сравнению с 4 днями, что согласуется с данными, полученными для ибрутиниба.

Таблица 3. Антипролиферативная активность соединения А в панели линии клеток DLBCL

Линия клеток	IC ₅₀ , мкМ
OCI-LY3 (Myd88/CARD11 мут. A20)	0,496
OCI-LY10 (мут. CD79b/Myd99/A20)	0,332
TMD8 (мут. CD79b/Myd88/A20)	0,635
HBL1 (мут. CD79b/Myd88/A20)	0,547
Rec1 (MCL, чувствительная к ибрутинибу)	1,17
HLY-1 (Myd88/CARD11/гомоз. мут. A20)	8,8
U2932 (мут. A20/TAK1)	3,9
OCI-Ly1 (без мут. NF-κB)	> 10
OCT-Ly7 (без мут. NF-κB)	> 10
SU-DHL4 (без мут. NF-κB)	6,0

Модели сконструированных линий клеток

[0207] Линии клеток TMD8, несущие мутации CD79b и Myd88, являются чувствительными к ингибированию BTK и MALT1. Полученные мутации BTK C481S были связаны с резистентностью к ибрутинибу у пациентов с CLL. Ahn IE, *et al. Blood.* 2017, 129, 1469-1479. Сверхэкспрессия мутанта BTK C481S в клетках TMD8 приводит к резистентности к ибрутинибу вплоть до 100 нМ, что имитирует результаты, полученные у пациентов с резистентным к ибрутинибу хроническим лимфоцитарным лейкозом. Аналогичным образом сверхэкспрессия мутанта CARD11 L244P в клетках

TMD8 приводит к резистентности к ибрутинибу вплоть до 100 нМ.

Антипролиферативная активность соединения А была аналогичной в ВТК С481S-мутантных и CARD11 L244P-мутантных клетках TMD8, и наблюдался лишь

5 незначительный сдвиг IC_{50} по сравнению с линиями клеток TMD8 дикого типа, что подтверждает гипотезу о том, что ингибитор MALT1 является потенциальным вариантом лечения злокачественных новообразований, резистентных к ибрутинибу. Концентрации ибрутиниба выше 100 нМ могут приводить к нецелевой активности и неспецифическому уничтожению клеток.

10 **[0208]** Активность соединения А осталась аналогичной в ВТК С481S- и CARD11 L244P-мутантных клетках TMD8, и наблюдался лишь незначительный сдвиг IC_{50} по сравнению с линиями клеток TMD8 дикого типа, что подтверждает гипотезу о том, что ингибитор MALT1 является ценным вариантом лечения опухолей, резистентных к ибрутинибу (ФИГ. 11А и 11Б).

Ингибирование роста при различных показаниях, относящихся к раку

15 **[0209]** Для оценки активности соединения А в отношении жизнеспособности широкого спектра опухолевых клеток соединение А тестировали на панели из 91 линии опухолевых клеток из нескольких показаний с различными свойствами роста и генетическими характеристиками. Панель представляет линии раковых клеток из более чем 18 различных опухолей, включая рак молочной железы, толстой кишки, легкого,

20 яичника и крови. Ни одна из линий клеток рака крови не была получена от пациентов с ABC-DLBCL и не содержит известных мутаций, активирующих NF-κB. Отсутствовали отдельные линии клеток, демонстрирующие чувствительность к соединению А в концентрациях до 20 мкМ.

CARD11-мутантная модель DLBCL

25 **[0210]** Противоопухолевую эффективность соединения А оценивали в прижившихся подкожных (п/к) CARD11-мутантных ксенотрансплантатах OCI-LY3 человека у самцов NSG-мышей и в прижившихся п/к CD79b-мутантных ксенотрансплантатах OCI-LY10 человека у самок NSG-мышей. Для определения антипролиферативной активности соединения А мышью обрабатывали дозами 1 мг/кг,

30 3 мг/кг, 10 мг/кг, 30 мг/кг, 60 мг/кг и 100 мг/кг в течение 28 дней. Эффективность обработки соединением А в клетках OCI-LY3 оценивали путем сравнения изменений среднего объема опухоли в зависимости от времени (см. ФИГ. 4 и таблицу 4 ниже).

Таблица 4. Эффективность соединения А в клетках OCI-LY3	
	TGI (%) в день 28
Соединение А (1 мг/кг, 2 р./сут.)	46
Соединение А (3 мг/кг, 2 р./сут.)	23
Соединение А (10 мг/кг, 2 р./сут.)	66
Соединение А (30 мг/кг, 2 р./сут.)	90
Соединение А (100 мг/кг, 2 р./сут.)	90
Соединение А (60 мг/кг, 1 р./сут.)	71

[0211] Для оценки влияния на частоту дозирования соединения А тестировали при 60 мг/кг один раз в сутки, при этом был достигнут статистически значимый уровень TGI 57% по сравнению с контрольной группой, получавшей несущую среду. Значение TGI при 60 мг/кг один раз в сутки было немного ниже, чем при 30 мг/кг дважды в сутки (TGI 72%).

[0212] Кроме того, уровни IL-10 в сыворотке измеряли как функцию от времени после введения однократной дозы различных дозировок соединения А. Кроме того, уровни нерасщепленного BCL10 в опухолях измеряли через двадцать четыре часа после введения различных доз соединения А. Эти данные демонстрируют, что введение соединения А приводит к мощной фармакодинамической изоляции и ингибированию роста опухоли *in vivo* в CARD11-мутантной модели DLBCL.

Пример 10. Оценка эффективности соединения А в ксенотрансплантатах диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы у NSG-мышей

Клеточная культура

[0213] Как и в примерах 1–5 выше, линия клеток OCI-LY3 ABC-DLBCL человека была получена от Dr. Migel A Piris, Hospital Universitario Marques de Valdecilla, г. Сантандер, Испания. Линия клеток OCI-LY10 ABC-DLBCL человека была получена от University Hospital Network, Ontario Cancer Institute. Клетки OCI-LY3 поддерживали при 37 °С в увлажненной атмосфере (5% CO₂, 95% воздуха) в среде RPMI-1640 с GlutaMAX™ с добавлением 10% эмбриональной бычьей сыворотки (подвергнутой тепловой инактивации при 57 °С) и 1% пенициллина-стрептомицина. Каждая мышь получала 1 x 10⁷ клеток OCI-LY3 в бессывороточной среде RPMI-1640 или фосфатно-

солевой буферный раствор (PBS) с матриксом Matrigel в соотношении 1 : 1 в общем объеме 0,2 мл или 0,1 мл. Клетки имплантировали подкожно (п/к) в правый бок с использованием шприца 1 мл и иглы 26 калибра. День имплантации опухоли был обозначен как день 0.

- 5 [0214] Клетки OCY-LY10 поддерживали при 37 °С в увлажненной атмосфере (5% CO₂, 95% воздуха) в среде RPMI-1640 с GlutaMAX™ с добавлением 10% эмбриональной бычьей сыворотки (подвергнутой тепловой инактивации при 57 °С) и 1% пенициллина-стрептомицина. Каждая мышь получала 1 x 10⁶ клеток OCY-LY10 в бессывороточной среде RPMI-1640 с Matrigel в соотношении 1 : 1 в общем объеме 0,2 мл. Клетки имплантировали подкожно (п/к) в правый бок с использованием шприца 1 мл и иглы 26 калибра. День имплантации опухоли был обозначен как день 0.

Дизайн исследования

- 15 [0215] Дозы, выбранные для исследований противоопухолевой эффективности соединения А, были основаны на данных ФК/ФД однократной дозы. Дизайны исследования приведены в таблице 5 и описаны ниже.

Таблица 5. Дизайн исследования и варианты лечения					
Сутки	Модель опухоли	Тип исследования	Средний объем опухоли при рандомизации	Продолжительность лечения	Группы лечения соединением А
1	OCI-LY3 у самцов NSG-мышей	ФК/ФД	690 мм ³	Однократная доза	0, 1, 3, 10, 30, 100 мг/кг в PEG400; 10 мл/кг (n = 5)
2	OCI-LY10 у самок NSG-мышей	ФК/ФД	568 мм ³	Однократная доза	0, 3, 10, 30, 100 мг/кг в PEG400; 10 мл/кг (n = 5)
3	OCI-LY3 у самцов NSG-мышей	Эффективность	164 мм ³ (день 32)	4 недели	0, 1, 3, 10, 30, 100 мг/кг 2 р./сут., 60 мг/кг 1 р./сут. в PEG400, 5 мл/кг 2 р./сут., 5 мл/кг 1 р./сут.; (n = 10)
4	OCI-	Эффективность	164 мм ³	3,5 недели	100 мг/кг

	LY10 у самок NSG-мышей		(день 15)		2 р./сут. в PEG400 + PVP VA, 5 мл/кг; (n = 5)
ФК — фармакокинетика; ФД — фармакодинамика; 2 р./сут. — дважды в сутки, 1 р./сут. — один раз в сутки.					

[0216] Для оценки ФД, когда опухоли достигали 550–750 мм³, животных случайным образом распределяли по группам лечения и обрабатывали, как указано в таблице 5. Объемы дозы корректировали в зависимости от индивидуальных масс тела при 10 мл/кг. Для обоих исследований ФД сыворотку собирали через 2 и 12 часов после обработки из ретро-орбитальной пазухи. Через 24 часа после обработки животных умерщвляли путем обезглавливания, и опухоли вырезали, взвешивали и разделяли для биоанализа и анализа ФД *ex vivo*. Кровь центрифугировали при 10 000 об/мин и сыворотку делили для биоанализа и анализа ФД.

[0217] Для исследований эффективности объемы доз соединения А или контрольной несущей среды корректировали в зависимости от индивидуальных масс тела при 5 мл/кг 2 р./сут., в общей сложности 10 мл/кг/сут. или 5 мл/кг 1 р./сут.

[0218] Для исследования 3 животных случайным образом распределяли по группам лечения, когда средний объем опухоли OCI-LY3 составлял 164 мм³ (день 32 после имплантации опухолевых клеток). Лечение начинали в день рандомизации (день 32). После 28 дней лечения в день 60 сыворотку собирали через 2, 4 и 12 часов после последней дозы для групп, обрабатываемых 2 р./сут., или через 2, 4 и 24 часа после последней дозы для групп, обрабатываемых 1 р./сут., в когортах по 5 мышей. Кровь собирали из ретро-орбитальной пазухи и предоставляли для биоаналитического анализа.

[0219] Для исследования 4 испытуемых животных случайным образом распределяли по группам лечения, когда средний объем опухоли OCI-LY10 составлял 169 мм³ (день 15 после имплантации опухолевых клеток). Лечение начинали на следующий день после рандомизации (день 16). Лечение для исследования противоопухолевого эффекта длилось 24 дня до дня 40, когда у большинства животных в группе контроля — несущей среды объем опухоли достигал этических ограничений. Оставшиеся мыши в группах, обрабатываемых соединением А, продолжали получать лечение до дня 44, когда сыворотку собрали через 2, 4, 12 и 24 часа после последней

дозы в когортах по 5 мышей. Кровь собирали из ретро-орбитальной пазухи и предоставляли для биоаналитического анализа.

Уровни соединения А в сыворотке и опухолях *in vivo*

5 [0220] Воздействие соединения А оценивали в п/к ксенотрансплантатах ОСІ-LY3 у NSG-мышей. Оценивали воздействие после однократного перорального введения несущей среды или соединения А в дозах 1, 3, 10, 30 или 100 мг/кг. Образцы сыворотки собирали через 2, 12 и 24 часа после введения дозы, а образцы опухоли собирали через 24 часа после введения дозы. Экспозиции в опухоли и в сыворотке представлены в таблице 6.

Таблица 6. Средние (СО) уровни в сыворотке и опухоли у самцов NSG-мышей, несущих опухоли ОСІ-LY3, после однократной пероральной дозы соединения А						
Доза (мг/кг)	N	Концентрация соединения А				Отношение опухоль : сыворотка
		Сыворотка (нг/мл)		Опухоль (нг/г)		
		Время после введения дозы (ч)				
		2	12	24	24	24
100	5	3734 (1633)	4118 (1322)	1062 (514)	1180 (223) ^b	0,98 (0,19) ^b

N — количество мышей; СО — стандартное отклонение.
 Примечание. Соединение А дозировали в виде раствора PEG400
^a Нижний уровень количественного определения (LLOQ) в сыворотке = 25,0 нг/мл; LLOQ в опухоли = 44,4–57,5 нг/г.
^b N = 4; отсутствие образца опухоли для одной мыши через 24 часа после введения дозы.

10

[0221] Оценивали воздействие после многократного перорального введения несущей среды или соединения А в количестве 10, 30 и 100 мг/кг дважды в сутки или 60 и 100 мг/кг один раз в сутки. Образцы сыворотки собирали через 7 и 12 часов после введения дозы, а образцы опухоли собирали через 12 часов после введения последней дозы у животных, обрабатываемых дважды в сутки. У животных, обрабатываемых один раз в сутки, образцы сыворотки собирали через 4, 12 и 24 часа после введения дозы, а образцы опухоли собирали через 24 часа после введения последней дозы. Уровни соединения А в сыворотке и в опухоли представлены в таблице 7 (дозирование дважды в сутки) и таблице 8 (дозирование один раз в сутки).

15

Таблица 7. Средние (СО) уровни в сыворотке и опухоли у самцов NSG-мышей, несущих опухоли ОСІ-LY3, после пероральных доз соединения А дважды в сутки						
Доза (мг/кг)	Суммарная суточная доза (мг)	N	День	Концентрация в сыворотке ^a	Концентрация в опухоли	Отношение опухоль : сыворотка
				(нг/мл)	(нг/г)	
Общее время после введения дозы (ч)						

				7	12	12	12
10	20	6	1 ^b	3260 (708)	2442 (390)	—	—
10	20	6	4 ^c	3760 (573)	—	—	—
10	20	6	5 ^d	—	2202 (313)	2161 (962)	1,0 (0,4)
30	60	6	1 ^b	9967 (1739)	9000 (2655)	—	—
30	60	6	4 ^c	7425 (1880)	—	—	—
30	60	6	5 ^d	—	3892 (1271)	5052 (1641)	1,3 (0,2)
100	200	6	1 ^b	16 250 (2400)	13 317 (3358)	—	—
100	200	6	4 ^c	—	—	—	—
100	200	6	5 ^d	—	6910 (1923)	8827 (2713)	1,3 (0,4)

= не оценивалось / не рассчитывалось; N — количество мышей; CO — стандартное отклонение.
ПРИМЕЧАНИЕ. Соединение А дозировали в виде раствора PEG400.
^a Нижний уровень количественного определения (LLOQ) в сыворотке = 10,0 нг/мл; LLOQ в опухоли = 10,4–27,5 нг/г
^b После первой дозы.
^c Введено семь доз.
^d Введено восемь доз.

Таблица 8. Средние (CO) уровни в сыворотке и опухоли у самцов NSG-мышей, несущих опухоли OCI-LY3, после пероральных доз соединения А один раз в сутки

N	День	Концентрация соединения А ^a			Опухоль (нг/г)	Отношение опухоль : сыворотка
		Сыворотка (нг/мл)		24		
		Время после введения дозы (ч)				
		4	12	24	24	24
6	1	14 967 (1999)	—	2063 (540)	—	—
6	4	9850 (700)	8683 (343)	1380 (325)	2463 (625)	1,9 (1,0)
6	1	18 100 (4239)	—	1967 (712)	—	—
6	4	12 558 (2829)	11 033 (2792)	2802 (1177)	4303 (1370)	1,6 (0,4)

— = не оценивалось / не рассчитывалось; N — количество мышей; CO — стандартное отклонение.
ПРИМЕЧАНИЕ. Соединение А дозировали в виде раствора PEG400.
^a Нижний уровень количественного определения (LLOQ) в сыворотке = 10,0 нг/мл; LLOQ в опухоли = 10,4–27,5 нг/г.

[0222] Оценивали уровень в сыворотке после перорального введения несущей среды или соединения А в течение 28 дней в дозах 1, 3, 10, 30 и 100 мг/кг дважды в сутки или 60 мг/кг один раз в сутки. Образцы сыворотки собирали через 1, 2, 4, 8 и 12 часов после введения дозы (для животных, обрабатываемых дважды в сутки) или через 24 часа (для животных, обрабатываемых один раз в сутки). Результаты по уровням в сыворотке приведены в таблице 9 ниже.

Таблица 9. Средняя (СО) концентрация в сыворотке у самцов NSG-мышей, несущих опухоли OSI-LY3, после пероральных доз соединения А один раз или дважды в сутки в течение 28 дней

Доза (мг/кг)	Суммарная суточная доза (мг/кг)	N	Концентрация в сыворотке (нг/мл)						
			Время после введения последней дозы (ч)						
			0,25	1	2	4	8	12	24
1; 2 р./сут ^a	2	3	323 (147)	550 (123)	449 (87)	526 (176)	721 (321)	307 (85) ^c	—
3; 2 р./сут ^a	6	3	1019 (151)	1935 ^b	1560 (399)	1147 (200)	2675 ^b	1025 (115)	—
10; 2 р./сут ^a	20	3	4047 (1290)	5080 (943)	4603 (436)	6247 (3449)	5497 (2307)	4168 (461) ^c	—
30; 2 р./сут ^a	60	3	5967 (813)	11 400 (721)	12 283 (3029)	10 367 (1595)	14 700 (954)	9000 (737)	—
60 QD	60	3	6993 (3281)	9267 (3800)	15 967 (2442)	11 400 (3360)	10 633 (3907)	—	2507 (1404)
100; 2 р./сут ^a	200	3	16 500 (6974)	21 233 (5108)	21 633 (3564)	12 833 (3564)	20 500 (6151)	10 338 (2319) ^c	—

— = не оценивалось / не рассчитывалось; 2 р./сут. — дважды в сутки; 1 р./сут. — один раз в сутки; N — количество мышей; СО — стандартное отклонение.

ПРИМЕЧАНИЕ. Нижний уровень количественного определения (LLOQ) в сыворотке = 1 нг/мл для доз 1, 3 и 10 мг/кг дважды в сутки; LLOQ = 5 нг/мл для доз 30 и 100 мг/кг дважды в сутки и 60 мг/кг один раз в сутки.

^a через 12 часов дважды в сутки.

^b N = 2

^c N = 4

Обсуждение

[0223] Цель этих исследований заключалась в том, чтобы оценить фармакодинамическую и противоопухолевую активность вводимого перорально соединения А, аллостерического ингибитора протеазы MALT1, в CD79b- и CARD11-

мутантных моделях ксенотрансплантатов ABC-DLBCL с конститутивной активацией сигнального пути NF-κB. Соединение А оценивали в дозе от 1 до 100 мг/кг (2 р./сут. или 1 р./сут.) в прижившихся моделях ксенотрансплантата OCI-LY3 и OCI-LY10 у NSG-мышей, и оно хорошо переносилось.

5 **[0224]** В модели опухоли OCI-LY3 однократная доза 30 и 100 мг/кг соединения А полностью ингибировала или снижала IL-10 в сыворотке через 12 часов после введения дозы, в то время как средний уровень ингибирования или снижения наблюдался при 10 мг/кг. Ингибирование или снижение уровня IL-10 в сыворотке прекращалось через 24 часа после введения дозы, коррелируя со снижением
10 экспозиции соединения А в сыворотке у мышей в период с 12 до 24 часов. Соединение А также ингибировало способность MALT1 расщеплять субстрат BCL10 в опухолях, при этом максимальная увеличенная доля нерасщепленного BCL10 наблюдалась при уровнях дозы ≥ 10 мг/кг.

[0225] В модели опухоли OCI-LY10 однократные дозы 30 и 100 мг/кг
15 соединения А полностью ингибировали или снижали уровни IL-10 в сыворотке через 12 часов после введения дозы, в то время как сильное ингибирование или снижение наблюдалось при 10 мг/кг, а средний уровень ингибирования наблюдался при 3 мг/кг.

[0226] В созданной модели OCI-LY3 DLBCL соединение А индуцировало статистически значимую противоопухолевую эффективность при уровнях доз 10, 30 и
20 100 мг/кг, вводимых дважды в сутки, со значениями TGI 53%, 72% и 72% соответственно по сравнению с мышами, получавшими контрольную несущую среду. Эти данные были сопоставимы с предыдущими исследованиями эффективности в модели OCI-LY3, где эффективность при 10 мг/кг соединения А 2 р./сут. давала TGI 51–76%, при 30 мг/кг 2 р./сут. — TGI 60–86% и при 100 мг/кг TGI — 62–89%. В целом
25 в 3 независимых исследованиях противоопухолевой эффективности в отношении OCI-LY3 доза соединения А 10 мг/кг 2 р./сут. приводила к среднему значению TGI 60% и, следовательно, считается минимальной эффективной дозой.

[0227] В созданной модели DLBCL OCI-LY10 статистически значимая противоопухолевая активность была вызвана обработкой соединением А, со
30 значениями TGI 41%, 54% и 62%, наблюдаемыми соответственно при 10, 30 и 100 мг/кг соединения А, по сравнению с контрольными животными, получавшими несущую среду.

[0228] Если экспозиции пропорциональны дозе, можно использовать фракционирование дозы для оценки ФК-параметров, влияющих на противоопухолевую

эффективность. Соединение А тестировали при 60 мг/кг 1 р./сут. в модели OCI-LY3, где было получено значение TGI 57% по сравнению с TGI 72% для 30 мг/кг 2 р./сут.

Пример 11. Иммунная функция MALT1 — влияние соотношения T_{reg}/T_{eff} после стимуляции

[0229] Роль MALT1 в иммунологической активности Т-клеток исследовали с помощью анализа пропорций T_{reg} и эффекторных Т-клеток (T_{eff}). Эти клетки находятся в динамическом балансе, и их соотношение коррелирует с эффективностью защитного иммунитета. Накопление T_{reg} с получением более высокого соотношения T_{reg}/T_{eff} в опухолевой ткани связано с более плохим прогнозом для рака. Whiteside TL. What are regulatory T cells (Treg) regulating in cancer and why? *Semin Cancer Biol.* 2012, 22, 327-34. *In vitro* активация Т-клеток посредством стимуляции TCR увеличивает соотношение T_{reg}/T_{eff} за счет увеличения популяции T_{reg} , как определено с помощью $CD4^+CD25^{hi}FOXP3^{hi}$.

[0230] Для оценки влияния соединения А на соотношение T_{reg}/T_{eff} первичные Т-клетки, свежесыведенные с помощью отрицательного отбора от трех здоровых доноров-добровольцев (NHV), активировали посредством стимуляции TCR CD3/28. Через 24 часа предварительной стимуляции соединение добавляли в течение 72 часов. Альтернативно соединение добавляли совместно со стимуляцией CD3/28 в течение 96 часов. Клетки окрашивали для анализа методом проточной цитометрии (BD FACSVerse). После гейтирования на живой синглетной популяции анализировали пропорции $CD8^+ T_{eff}$ и субпопуляции $CD4^+CD25^{hi}FOXP3^{hi} T^{reg}$.

[0231] Добавление соединения А через двадцать четыре (24) часа после стимуляции CD3/28 не влияло на популяции T_{reg} и T_{eff} (см. ФИГ. 12, ФИГ. 21 и ФИГ. 13). Однако, если Т-клетки стимулировали в присутствии соединения А, увеличение соотношения T_{reg}/T_{eff} предотвращалось дозозависимым образом.

[0232] Аналогичным образом Т-клетки, полученные от четырех разных здоровых доноров, которые стимулировали CD3/28 в течение 4 дней в присутствии соединения А, анализировали с использованием цитометрии по времени пролета (CyTOF). После фиксации и штрихкодирования образцы объединяли по донорам и окрашивали с использованием панели из 32 меченых металлом антител для идентификации фенотипа и функции популяций иммунных клеток и получали результаты на системе CyTOF® C5. После снятия штрихкода и нормализации клеточные популяции либо гейтировали вручную, либо кластеризовали путем анализа

прогрессирования в связующем дереве нормализованных по плотности событий (SPADE) с использованием программного обеспечения Cytobank®. Примечательно, что стимуляция CD3/28 приводила к увеличению процента MALT1-экспрессирующих клеток в различных популяциях, а также увеличению экспрессии белка MALT1 в

5 большинстве популяций (см. ФИГ. 14, ФИГ. 22).

[0233] Моделирование гейтированных вручную популяций клеток показало, что обработка соединением А дозозависимым образом ингибировала образование CD4⁺CD25⁺CD127^{low}FoxP3^{hi} клеток после стимуляции CD3/28, при этом не

10 наблюдалось сильного влияния на количество CD8⁺ Т-клеток (ФИГ. 15А и ФИГ. 15Б).

Эти наблюдения согласуются с данными цитометрии посредством сортировки клеток с активацией флуоресценции (FACS). Активация CD8⁺ Т-клеток снижалась после обработки соединением А, в частности процентная доля двойных положительных CD69⁺CD25⁺ клеток после стимуляции CD3/28 снижалась, в то время как количество двойных отрицательных CD69⁻CD25⁻ клеток увеличивалось (данные не показаны).

15 Кроме того, экспрессия маркеров истощения, таких как PD-1, цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный белок 4 (CTLA4) или ген 3 активации лимфоцитов (LAG3), снижалась в CD8⁺ Т-клетках в присутствии соединения А (ФИГ. 16А–В). Аналогичные дозозависимые изменения в экспрессии LAG3 и PD-1 наблюдались в CD4⁺ Т-клетках, тогда как экспрессия CTLA4 не снижалась (данные не показаны).

20 Отсутствие снижения экспрессии Т-клеточного иммуноглобулина и домена 3 муцина (TIM3), наблюдалось в CD4⁺ и CD8⁺ Т-клетках.

[0234] Для визуализации трендов на уровне одной клетки использовали Radviz. Radviz представляет собой способ, в котором клетки проецируют в двух измерениях таким образом, чтобы сохранялись их исходные размеры, и он обеспечивает быструю

25 интерпретацию изменений в популяции. Эффекты обработки для конкретных подмножеств клеток визуализировали с использованием соответствующих каналов, представляющих различные активационные и функциональные маркеры. Сдвиги Radviz использовали для управления ручным гейтированием и последующим статистическим анализом.

30 **[0235]** Графики Radviz продемонстрировали, что в Т-клетках изменялась экспрессия множества маркеров после стимуляции CD3/28 и что обработка соединением А частично обратила экспрессию этих маркеров в нестимулированное состояние (ФИГ. 17, ФИГ. 23).

Пример 12. Фармакокинетика однократной дозы *in vivo* у мышей, крыс, обезьян и собак

Внутривенное введение

5 [0236] Оценку ФК при однократной внутривенной (в/в) дозе проводили у мышей (две линии), крыс, обезьян и собак в дозе 1 мг/кг в 70%-м PEG400 (PEG400/вода 70 : 30) путем болюсной инъекции. Временной интервал для образцов плазмы был оптимизирован, чтобы полностью охарактеризовать фармакокинетический профиль каждого вида. Анализ ФК проводили некомпартментным методом.

10 [0237] Полученные ФК-параметры представлены в таблице 10. После болюсного введения лекарственное средство медленно выводилось у всех видов. Системный клиренс (CL) был намного меньше, чем кровоток через печень (LBF). Фракции LBF, представленные значениями CL, составляли 1,4, 1,5, 1,7 и 3,0% от значений LBF, равных 90, 55,2, 43,6 и 30,9 мл/мин/кг для мышей, крыс, обезьян и собак соответственно. Кажущийся объем распределения в равновесном состоянии (V_{dss}) был
15 аналогичен во всех видах (~ 1 л/кг) и приблизительно эквивалентен общему количеству воды в теле животных. $T_{1/2}$ варьировался от 5,28 часов у NSG-мышей до 16,9 часов у собак (биглей).

Таблица 10. Средние (СО) ФК-параметры соединения А в плазме после однократного в/в введения в 70%-м растворе PEG400.

Виды, линии	N / пол	Доза (мг/кг)	C_0 (нг/мл)	$t_{1/2}$ (ч)	V_{dss} (л/кг)	CL (мл/мин/кг)	AUC_{inf} (нг·ч/мл)
Мышь, CD-1	3М	1	940 (61)	—	1,402 (0,175)	1,3 (0,2)	12 216 (1763)
Мышь, NSG	3М	1	1130 (60,1)	5,28 (0,087)	1,23 (0,053)	3,04 (0,116)	5 490 (206)
Крыса, S-D	3М	1	2202 (430)	10,0 (4,1)	0,860 (0,095)	2,15 (0,40)	7946 (1550)
Крыса, S-D	6М ^a	1 ^b	1450 (120)	5,33	0,622	1,70	9780
Собака, бигль	3М	1	2070 (153)	16,9 (1,15)	1,01 (0,07)	0,772 (0,258)	23 100 (6910)
Обезьяна, яванский макак	3М	1	1840 (202)	11,9 (3,14)	0,748 (0,117)	1,12 (0,404)	16 400 (6560)

— = не подлежит оценке / не выполнялось; N — количество животных; C_0 — концентрация в плазме в момент времени = 0; AUC_{inf} — площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени от временной точки 0 до бесконечности с экстраполяцией конечной фазы; S-D — Спрег-Доули; М — самец.
^a N = 3 для первых четырех временных точек; N = 6 для последней (24 часа) временной точки.

^b Дозировалось в виде -ZAF соли; все остальные -AAA.

Пероральное введение

[0238] После пероральной дозы 5 мг/кг, вводимой в виде раствора в PEG400, биодоступность определяли у мышей, крыс, собак и обезьян. Биодоступность составляла > 50% для всех видов и варьировались от 51,2% у крыс до 100% у собак. (Данные для мышей, крыс и обезьян не показаны.)

Собаки

[0239] У собак предполагаемое осаждение соединения А из дозированного раствора приводило к необычным ФК-профилям зависимости концентрации от времени (ФИГ. 18). Этот двойной пик со вторым C_{max} через ~ 24 часов приводит к нелинейности при повышении дозы с 5 до 20 мг/кг, когда соединение А вводили в виде раствора в PEG400 (таблица 11). Также на ФИГ. 18 представлен профиль после введения соединения А (в виде суспензии при 20 мг/кг в 0,5% ГПМЦ). Для состава в виде суспензии явление двойного пика является еще более выраженным.

[0240] Как наблюдалось у крыс, повышение дозы у собак, приводящее к пропорциональной или дозозависимой экспозиции раствора PEG400, не привело к выявлению несущей среды, приемлемой для токсикологических исследований. В исследовании 7 введение соединения А в дозах 100, 280 и 560 мг/кг не увеличивало C_{max} или AUC больше, чем на приблизительно 25%. Как и у крыс, состав раствора соединения А, включая ингибитор осаждения PVP VA в PEG400, приводил к более высокой экспозиции и дозозависимому, но менее чем пропорциональному увеличению (приблизительно 5-кратному) C_{max} и AUC с 22,5 до 280 мг/кг (таблица 11) у собак. При 480 мг/кг экспозиция не увеличивалась относительно дозы 280 мг/кг. Эти дозы были выше, чем максимальная переносимая доза (МПД) через 14 дней дозирования у собак.

Таблица 11. Средние (СО) ФК-параметры соединения А в плазме после однократного перорального введения собакам натошак

Виды, линии (исследование)	N / пол	Доза (мг/кг)	C_{max} (нг/мл)	T_{max} (ч)	$t_{1/2}$ (ч)	AUC _{last} (нг·ч/мл)	AUC _{inf} (нг·ч/мл)	%F
Собака, бигль (исследование 1) ^a	3М	5 ^d	6150	2	17,3	143 000 ^l	146 000	> 100p
Собака, бигль (исследование 2) ^b	3М	20 ^e	4010 (3370)	16,7 (12,7)	17,8	153 000 (160 000) ^k	15 600 ^m	3,2 –
Собака, бигль (исследование 3)	3М	20 ^d	5770 (2960)	8,33 (13,6)	18,6 (6,2)	215 000 (91 800) ^l	224 000 (96 300)	33–72
Собака, бигль (исследование 4)	3М	5 ^e	2030 (836)	9 (13)	21,8	43 700 (30 500) ^m	30 700	14–66
Собака, бигль (исследование 4)	3М	20 ^e	4080 (5100)	16,7 (12,7)	14,3	160 000 (219 000) ^m	31 800	7–89
Собака, бигль (исследование 5) ^c	3М	5 ^f	1450 (627)	9,33 (12,7)	11,5	43 700 (33 200) ^m	26 400	12–69
Собака, бигль	3М	20 ^f	3510	9 (13)	16,6	111 000	87 000	6,7

Таблица 11. Средние (СО) ФК-параметры соединения А в плазме после однократного перорального введения собакам натошак								
(исследование 5) ^c			(1850)			(72 300) ^m		
Собака, бигль (исследование 6)	3M	22,5 ^{g,h}	21 000	1,25	14,1	741 000 ^l	757 000	> 100
Собака, бигль (исследование 7)	2F	100 ^d	24 300	15,5 (7–24) ⁱ	—	1 250 000 ^l	1 360 000	—
Собака, бигль (исследование 7)	2F	280 ^d	30 600	24,0 (24–24) ⁱ	—	1 510 000 ^l	1 680 000	—
Собака, бигль (исследование 7)	2F	560 ^d	31 800	24,0 (24–24) ⁱ	—	2 010 000 ^l	1 760 000 ⁿ	
Собака, бигль (исследование 7)	2F	280 ^g	106 000	24,0 (24–24) ⁱ	—	1 970 000 ^l	— ^o	—
Собака, бигль (исследование 7)	2F	480 ^g	76 600	27,5 (7–48) ⁱ	—	1 510 000 ^l		—

— = не подлежит оценке / не выполнялось; N — количество животных; T_{max} — время, соответствующее максимальной наблюдаемой концентрации в плазме; AUC_{last} — AUC от временной точки 0 до момента, соответствующего последней количественно определяемой концентрации; AUC_{inf} — AUC от временной точки 0 до бесконечности с экстраполяцией конечной фазы; %F — пероральная биодоступность, выраженная в процентах; F — самка; M — самец.

^a Дозировали 1 мг/кг в/в, затем 5 мг/кг перорально после 1-недельного периода вымывания в перекрестном дизайне. Концентрации в плазме, наблюдаемые у двух собак в образцах режима перорального дозирования перед введением дозы, были равны таковым в образце режима в/в через 168 часов после введения дозы и использовались для расчетов ФК. Кроме того, у одной собаки была обильная рвота в период от 0,5 до 1 часа после введения дозы, поэтому все ее данные были исключены из расчета параметров (N = 2).

^b Для собак, которые получали дозы по перекрестной схеме с 1-недельным вымыванием между пероральным дозированием 5 мг/кг и 20 мг/кг, оба варианта вводили в виде 0,5%-й суспензии ГПМЦ. Все концентрации 5 мг/кг были ниже предела количественного определения (ПКО) и, следовательно, были зарегистрированы только данные для 20 мг/кг.

^c -ZAF соль дозировали в виде наносуспензии. Во всех других исследованиях дозировали -AAA соль.

^d 100%-й раствор PEG400.

^e 0,5%-я суспензия ГПМЦ.

^f суспензия ГПМЦ : додецил сульфат натрия.

^g раствор (90 : 10) PEG400 / PVP VA.

^h Состав заказан в неверной концентрации. Конечная доза 22,5 мг/кг вместо 20 мг/кг.

ⁱ Медианное значение (диапазон).

^j T_{last} = 48 часов.

^k T_{last} = 72 часа.

^l T_{last} = 96 часов.

^m N = 1 животное с низкой экспозицией. AUC_{inf} для двух других животных с гораздо более высоким уровнем экспозиции не удалось точно рассчитать, и, следовательно, данные не были зарегистрированы.

ⁿ N = 1.

^o N = 0.

^p Рассчитано с использованием данных в/в введения из исследования 1.

[0241] Для определения потенциальной твердой пероральной дозированной формы для возможного применения в клинических исследованиях фазы 1 соединение А получали в виде трех различных смесей для капсул по 20 мг, каждая из которых содержала 10 мг лекарственного вещества (ЛВ) и 10 мг лаурилсульфата натрия (SLS), т. е. форма 1, форма 3 и мелкодисперсная форма 3, и вводили натошак самцам собак

породы бигль (N = 3/группа). После однократной дозы уровни плазмы определяли в период до 24 часов после введения дозы. В этом интервале количественно определяемые концентрации были очевидны без реальной конечной фазы, поэтому можно было рассчитать ограниченные ФК-параметры.

- 5 [0242] Пиковое всасывание наблюдалось для всех составов приблизительно через два часа после введения дозы, за исключением одной собаки, которая получила форму 1 и у которой концентрация в плазме через 24 часа после введения дозы была на 5% выше, чем через два часа после введения дозы (таблица 12). Была очевидна
- 10 вариабельность между животными, что привело к перекрытию отдельных значений C_{max} и AUC. Не наблюдалось очевидных различий между составами, хотя наибольшая экспозиция наблюдалась у формы 3, а наименьшая — у формы 1.

Таблица 12. Средние (СО) ФК-параметры в плазме после однократной дозы трех капсул по 20 мг соединения А.

	Форма 1	Форма 3	Мелкодисперсная форма 3
C_{max} (нг/мл)	396 (204)	509 (162)	643 (188)
T_{max} (ч)	9,33 (12,7)	2	1,33 (0,577)
AUC_{last} (нг·ч/мл)	4490 (1060)	6630 (2080)	7700 (2220)
T_{last} (ч)	24	24	24

$AUC_{посл}$ — площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени от временной точки 0 до последней количественно определяемой концентрации в плазме; СО — стандартное отклонение; T_{last} — время, соответствующее последней количественно определяемой концентрации в плазме; T_{max} — время, соответствующее максимальной наблюдаемой концентрации в плазме
Все капсулы содержали смесь 10 мг лекарственного вещества и 10 мг SLS.

Пример 13. Фармакокинетика повторных доз *in vivo* у крыс и собак

- 15 [0243] ФК повторных доз (токсикокинетика) получали в рамках исследования переносимости токсичности при введении повторных пероральных доз крысам и собакам. Соединение А вводили в виде пероральных составов растворов в PEG400/PVP VA 90 : 10.

Крысы

- 20 [0244] Соединение А вводили перорально самцам и самкам крыс (N = 5/пол/группа) в дозах 30, 200 и 1000 мг/кг/сут. в течение 14 дней на основании отсутствия результатов, наблюдаемых в фазе однократной дозы. Ежедневная экспозиция (C_{max} и площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени от 0 до 24 часов после введения дозы ($AUC_{0-24 ч}$)) увеличивалась с 30 до 200 мг/кг, но менее чем пропорционально дозе (таблица 13). Отсутствовало
- 25 дополнительное увеличение параметров ежедневной экспозиции при дозе 1000 мг/кг по

сравнению с таковыми при 200 мг/кг/сут. Отсутствовало влияние пола на экспозицию, и не наблюдалось увеличения параметров ежедневной экспозиции в день 14 по сравнению с теми, которые наблюдались после первой дозы.

Таблица 13. Средние токсикокинетические параметры соединения А, вводимого в виде раствора 90 : 10 PEG400 / PVP VA, в 14-дневных исследованиях токсичности при пероральном введении у крыс Спрег-Доули^а

N / пол	День	Доза (мг/кг/сут.)	C _{max} (нг/мл)	T _{max} ^b (ч)	AUC _{0-24 ч} (нг·ч/мл)
5M	0	30	24 400	2–4	247 000
5F	0	30	27 100	1–7	366 000
5M	0	200	96 700	7–9	1 410 000
5F	0	200	93 100	93 100	93 100
5M	0	1000	90 800	2–9	1 120 000
5F	0	1000	83 200	2–4	1 140 000
5M	13	30	26 700	2–2	305 000
5F	13	30	33 400	2–4	451 000
5M	13	200	63 900	2–7	803 000
5F	13	200	96 100	2–7	1 300 000
4M	13	1000	83 200	2–4	898 000
5F	13	1000	83 200	83 200	83 200

N — количество животных; T_{max} — время, соответствующее максимальной наблюдаемой концентрации в плазме; F — самка; M — самец; ПД — фаза повторных доз исследования токсичности

^a День 0 — первый день дозирования

^b Диапазон

- 5 [0245] Профили экспозиции из исследований переносимости у крыс показаны на ФИГ. 19А и ФИГ. 19Б соответственно. На ФИГ. 19А показан профиль экспозиции у самцов крыс. На ФИГ. 19Б показан профиль экспозиции у самок крыс.

Собаки

- 10 [0246] На основании результатов, полученных в фазе однократной дозы, соединение А вводили перорально самкам собак (биглям) (N = 2/группа) в дозах 10, 50 и 250 мг/кг/сут. в течение 14 дней. Параметры ежедневной экспозиции (C_{max} и AUC_{0-24 ч}) увеличивались пропорционально дозе от 10 до 250 мг/кг/сут. в день 1 введения дозы, а 5- и 25-кратное увеличение дозы приводило к 5,5- и 20-кратному увеличению значения C_{max} и 5,8- и 23-кратному увеличению AUC_{0-24 ч} (таблица 14).
- 15 Наблюдалось увеличение параметров ежедневной экспозиции в последний день отбора проб плазмы (заболеваемость и смертность привели к досрочному умерщвлению в группах дозирования 50 и 250 мг/кг) по сравнению с результатами, измеренными после первой дозы. В день 14 C_{max} увеличилось в 6,5 раза, а AUC_{0-24 ч} увеличилось в 8,4 раза при 10 мг/кг/сут., и в день 9 C_{max} увеличилось в 5,6 раза, а AUC_{0-24 ч}

увеличилось в 6,5 раза при 50 мг/кг/сут. Однако не наблюдалось увеличения параметров экспозиции при 250 мг/кг/сут. с первого дня введения дозы до дня 7, когда группа дозирования была умерщвлена. По-видимому, увеличение экспозиции, наблюдаемое при 50 мг/кг/сут. в день 9, привело к наибольшим значениям экспозиции, достигнутым в исследовании. Профиль экспозиции из исследований по переносимости у собак показан на ФИГ. 20.

Таблица 14. Средние токсикокинетические параметры соединения А, вводимого в виде раствора 90 : 10 PEG400 / PVP VA, в 14-дневных исследованиях токсичности при пероральном введении у собак (биглей)^a

N / пол	День	Доза (мг/кг/сут.)	C _{max} (нг/мл)	T _{max} ^b (ч)	AUC _{0-24 ч} (нг·ч/мл)
2F	1	10	10 200	1-1	180 000
2F	1	50	55 900	24-24	1 050 000
2F	7	10	Отсутствие отбора проб		
2F	7	50	Отсутствие отбора проб		
2F	7	250	290 000	2-2	2 550 000
2F	9	10	41 900	2-7	936 000
1F	9	50	311 000	2-2	6 880 000
1F	9	250	263 000	0-0	5 800 000
2F	14	10	66 500	7-24	1 520 000
2F	14	50	Отсутствие отбора проб		
2F	14	250	Отсутствие отбора проб		

N — количество животных; T_{max} — время, соответствующее максимальной наблюдаемой концентрации в плазме; F — самка; M — самец; ПД — фаза повторных доз исследования токсичности
^a День 1, 7, 9 и 14 зарегистрированы как день 35, 41, 43 и 48 исследования.
^b Диапазон

Пример 14. Введение у людей

[0247] Исследование 67856633LYM1001 представляет собой открытое исследование первого применения у человека JNJ-67856633 у субъектов с НХЛ и CLL. Исследование состоит из фазы повышения дозы (часть 1) для определения рекомендуемых (-ой) доз (-ы) фазы 2 (RP2D) с последующей фазой применения препарата в стабильной дозе RP2D (часть 2). Фаза повышения дозы осуществляется с использованием адаптивной стратегии увеличения дозы по модифицированному способу непрерывной переоценки (mCRM) на основе байесовской модели логистической регрессии (BLRM) с использованием принципа повышения дозы с контролем вероятности передозировки (EWOC). Модель mCRM позволяет

использовать все данные ограничивающей дозу токсичности (DLT) для кумулятивной дозы, вплоть до когорты текущей дозы.

[0248] Предварительные клинические данные о безопасности и эффективности были доступны для 99 субъектов. В части 1 субъекты были включены в когорты ежедневных пероральных доз по 50 мг, 100 мг, 200 мг (1 x 200 мг или 4 x 50 мг), 300 мг (3 x 100 мг или 6 x 50 мг), 400 мг (2 x 200 мг или 8 x 50 мг) и 600 мг (3 x 200 мг) и в когорты нагрузочных доз — нагрузочной дозы 400 мг один раз в сутки в течение 14 дней с последующим введением 300 мг один раз в сутки и нагрузочной дозы 300 мг дважды в сутки в течение 7 дней с последующим введением 300 мг один раз в сутки. В части 2 субъекты получали ежедневные пероральные дозы 300 мг. Из-за различий в свойствах ФК между капсулами 50 мг и 200 мг, которые наблюдались во время исследования (т. е. более высокая и более устойчивая экспозиция лекарственного средства с использованием капсул 50 мг), субъекты, получавшие дозы по 200 мг и 400 мг, были распределены в отдельные когорты, где назначенная доза вводилась с использованием множества капсул 50 мг или 200 мг.

[0249] Данные о концентрации в плазме крови JNJ-67856633 были доступны от 85 субъектов, включенных в текущее исследование 67856633LYM1001 первого применения у человека (74 субъекта из части 1 и 11 субъектов из части 2). В части 1 данные по ФК были доступны у субъектов, получавших дозы 50 мг (1 × 50 мг), 100 мг (2 × 50 мг), 200 мг (4 × 50 мг или 1 × 200 мг), 300 мг (6 × 50 мг или 3 × 100 мг), 400 мг (8 × 50 мг или 2 × 200 мг) и 600 мг (3 × 200 мг). Фармакокинетические данные также были доступны из схем введения нагрузочной дозы 400 мг (8 × 50 мг) один раз в сутки в течение 14 дней с последующим введением 300 мг (6 × 50 мг) один раз в сутки и нагрузочной дозы 300 мг (6 × 50 мг) дважды в сутки в течение 7 дней с последующим введением 300 мг (6 × 50 мг) один раз в сутки. Средние концентрации в плазме после введения первой дозы JNJ-67856633 в день 1 цикла 1 и после введения многократных доз JNJ-67856633 в день 1 цикла 2 приведены в таблице 15.

Таблица 15. Предварительные средние (%КВ) фармакокинетические параметры JNJ-67856633 в плазме в части 1

Время	Прочность капсулы	N	Когорта	C _{max} (МКГ/МЛ)	T _{max} ^a (ч)	C _{min} (НГ/МЛ)	AUC _τ (МКГ·Ч/МЛ)	AR _{Cmax}	AR _{AUC}	
Цикл 1, день 1	50 мг	7	50 мг	1,60 (38,6)	3,00 (2,00– 4,00)	—	29,1 (37,1)	—	—	
		7	2 × 50 мг	3,00 (40,3)	4,00 (2,00– 4,00)	—	51,4 (41,2)	—	—	
		5	4 × 50 мг	6,75 ^b (32,0)	4,00 ^b (2,00– 24,0)	—	118 ^b (32,3)	—	—	
		10	6 × 50 мг	8,81 (43,1)	4,00 (1,00– 8,00)	—	152 ^c (38,0)	—	—	
		4	8 × 50 мг	7,56 (29,9)	3,00 (1,00– 24,0)	—	131 (48,4)	—	—	
		7	8 × 50 мг > 6 × 50 мг	10,3 ^d (35,6)	3,00 (2,00– 24,0)	—	186 ^d (31,0)	—	—	
		3	6 × 50 мг 2 р./сут. > 1 р./сут.	4,31 (44,6)	6,00 (6,00– 8,00)	—	—	—	—	
	200 мг	5	200 мг	4,06 (30,3)	4,00 (2,00– 24,0)	—	61,9 (31,5)	—	—	
		6	2 × 200 мг	4,19 (51,6)	5,00 (2,00– 24,0)	—	68,0 (44,4)	—	—	
		6	2 × 200 мг, прием пищи по желанию	6,83 (30,1)	4,50 (2,00– 8,00)	—	112 (21,9)	—	—	
		2	3 × 200 мг	7,79, 4,50	3,00, 3,00	—	123, 76,6	—	—	
	Цикл 2, день 1	50 мг	3	50 мг	8,74 (3,80)	2,00 (0,00– 3,00)	6,85 (8,00)	180 (10,0)	7,30 (4,70)	8,37 (21,4)
			5	2 × 50 мг	19,9 (40,6)	2,00 (0,00– 3,00)	15,6 (58,9)	366 (34,9)	6,56 (27,6)	7,80 (23,3)
			5	4 × 50 мг	44,8 ^e (16,6)	2,00 ^e (1,00– 4,00)	30,4 < (10,7)	882 ^e (13,2)	7,32 (40,4)	8,10 (31,8)
7			6 × 50 мг	55,2 (15,3)	4,00 (2,00– 24,0)	39,5 (15,6)	1144 (13,1)	7,32 (22,0)	8,50 (26,1)	
4			8 × 50 мг	94,1 (42,9)	3,50 (2,00– 6,00)	55,6 (35,8)	1588 (39,6)	11,3 ^f (55,9)	12,4 ^f (68,3)	
7			8 × 50 мг > 6 × 50 мг	72,2 ^g (30,6)	3,00 ^g (0,50– 24,0)	55,8 ^g (31,1)	1700 ^j (14,5)	7,7 ^g (40,8)	9,80 ^{g, h} (24,2)	
2			6 × 50 мг 2 р./сут. > 1 р./сут.	29,2, 67,0	3,00, 3,00	26,1, 50,6	651, 1406	10,4 ^j	—	
200 мг		2	200 мг	25,7, 14,5	0,5, 2,00	15,5, 11,4	453 ^j	4,81, 3,21	5,51 ⁱ	
		3	2 × 200 мг	43,2 (46,5)	3,00 (0,00– 3,00)	30,7 (39,9)	824 (38,4)	7,40 (14,4)	9,35 (9,50)	
		5	2 × 200 мг, прием пищи по желанию	72,3 (24,4)	8,00 (0,50– 24,0)	33,3 (24,8)	1326 (14,0)	12,0 (26,0)	12,7 (21,1)	
	2	3 × 200 мг	21,2, 98,6	0,00 ^j , 0,50	13,5, 71,2	458, 1811	2,72, 21,9	3,73, 23,7		

— = не подлежит оценке / не выполнялось; AUC_τ = площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени в течение интервала дозирования (24 часа); C_{max} = максимальная наблюдаемая концентрация в плазме; C_{min} = минимальная наблюдаемая концентрация в плазме; КВ = коэффициент вариации; N = количество субъектов; ФК = фармакокинетика; AR_{Cmax} = коэффициент накопления C_{max} в день 1 цикла 2 и день 1 цикла 1; AR_{AUC} = коэффициент накопления AUC_τ в день 1 цикла 2 и день 1 цикла 1; T_{max} = время, соответствующее максимальной наблюдаемой концентрации в плазме.

^a Медианное значение (диапазон).

^b Данные, полученные от субъекта 100032, были исключены из описательной статистики из-за неожиданно высокой экспозиции по сравнению с другими субъектами в той же когорте. С включением данных от субъекта 100032 среднее значение C_{\max} составляет 8,06 мкг/мл с КВ 46,4%, среднее значение AUC составляет 139 мкг·ч/мл с КВ 45,3%.

^c $n = 9$.

Данные, полученные от субъекта 10070, были исключены из описательной статистики из-за неожиданно высокой экспозиции по сравнению с другими субъектами в той же когорте. С включением данных от субъекта 100070 среднее значение C_{\min} составляет 12,8 мкг/мл с КВ 61,3%, среднее значение AUC составляет 237 мкг·ч/мл с КВ 65,1%.

Данные, полученные от субъекта 100 032, были исключены из описательной статистики из-за неожиданно высокой экспозиции по сравнению с другими субъектами в той же когорте. С включением данных от субъекта 100032 среднее значение C_{\max} составляет 58,2 мкг/мл с КВ 57,4%, среднее значение AUC составляет 1140 мкг·ч/мл с КВ 56,2%, C_{\min} составляет 40,6 мкг/мл с КВ 62,0%.

$n = 3$.

Данные, полученные от субъекта 100 070, были исключены из описательной статистики из-за неожиданно высокой экспозиции по сравнению с другими субъектами в той же когорте. С включением данных от субъекта 100070 среднее значение C_{\max} составляет 79,7 мкг/мл с КВ 36,9%, среднее значение AUC составляет 1813 мкг·ч/мл с КВ 22,5%, среднее значение C_{\min} составляет 58,8 мкг/мл с КВ 30,9%.

$n = 6$.

$n = 1$.

Перед введением дозы в день 1 цикла 2.

ФК после схем ежедневного дозирования (без нагрузочной дозы)

[0250] Предварительные результаты ФК после введения первой пероральной дозы JNJ-67856633 в день 1 цикла 1 показали, что медианное время достижения максимальной концентрации в плазме (T_{\max}) составляло от 3 до 6 часов при дозах от 50 до 600 мг (таблица 15). При уровне дозы 200 мг (4×50 мг или 1×200 мг) или 400 мг (8×50 мг или 2×200 мг), где капсулы как 50 мг, так и 200 мг оценивали при одной и той же общей дозе, максимальная концентрация в плазме (C_{\max}) и площадь под кривой в течение интервала дозирования (24 ч) (AUC_{τ}) JNJ-67856633 при использовании капсул 50 мг были выше, чем при использовании капсул 200 мг (таблица 15). В день 1 цикла 1 средние значения C_{\max} и средние значения AUC_{τ} при 4×50 мг составляют 1,66 и 1,91 соответственно по сравнению с таковыми при 1×200 мг. Средние значения C_{\max} и AUC_{τ} при 8×50 мг составляют 1,80 и 1,93 соответственно по сравнению с таковыми при 2×200 мг.

[0251] Предварительную ФК при многократных дозах JNJ-67856633 после перорального ежедневного введения оценивали в день 1 цикла 2. Медианное значение T_{\max} составляло от 2 до 4 часов и от 3 до 8 часов после капсул 50 мг и 200 мг соответственно (таблица 15). С ограниченными данными при уровне дозы 200 мг (4×50 мг или 1×200 мг) или 400 мг (8×50 мг или 2×200 мг), где капсулы как 50 мг, так и 200 мг оценивали при одной и той же общей дозе, C_{\max} и AUC_{τ} для JNJ-67856633 при использовании капсул 50 мг были выше, чем при использовании капсул 200 мг (таблица 15). В день 1 цикла 2 средние значения C_{\max} и AUC_{τ} при 8×50 мг составляют 2,18 и 1,93 соответственно по сравнению с таковыми при 2×200 мг. При

введении капсулы 50 мг C_{max} и AUC₀₋₂₄ для JNJ-67856633, как оказалось, увеличивались пропорционально дозе при увеличении дозы с 50 мг до 400 мг (8 × 50 мг). JNJ-67856633 накапливался при многократном дозировании после введения капсул как 50 мг, так и 200 мг. Учитывая все данные для капсулы 50 мг, средний коэффициент накопления составляет 7,6 (на основе C_{max}) и 8,8 (на основе AUC₀₋₂₄) между первой дозой в день 1 цикла 1 и многократными дозами в день 1 цикла 2.

ФК после схем введения нагрузочных доз

[0252] Экспозиция ФК (C_{max} и AUC₀₋₂₄) в день 1 цикла 2 после нагрузочной дозы 400 мг (8 × 50 мг) один раз в сутки в течение 14 дней с последующим введением 300 мг (6 × 50 мг) один раз в сутки было немного выше, чем при 300 мг (6 × 50 мг) один раз в сутки (таблица 15). Это может быть связано с изменчивостью, учитывая, что экспозиция у этих субъектов в этой когорте также показала немного более высокую экспозицию после первой дозы 400 мг (8 × 50 мг) по сравнению с субъектами из когорты, в которой вводили дозу 400 мг (8 × 50 мг) один раз в сутки. Ограниченные данные доступны для дня 1 цикла 2 после нагрузочной дозы 300 мг (6 × 50 мг) дважды в сутки в течение 7 дней с последующим введением 300 мг (6 × 50 мг) один раз в сутки, как показано в таблице 15.

Оценка влияния предварительного приема пищи

[0253] Влияние предварительного приема пищи оценивали у 8 субъектов в равновесном состоянии: 2 субъекта при 100 мг (2 × 50 мг), 1 субъект при 400 мг (2 × 200 мг), 1 субъект при 200 мг (4 × 50 мг) и 4 субъекта при 300 мг (3 × 100 мг). В условиях натощак: JNJ-67856633 вводили после голодания в течение ночи на протяжении по меньшей мере 8 часов. В условиях после приема пищи: после голодания в течение ночи (по меньшей мере 8 часов) субъектам давали пищу с высоким содержанием жира за 30 минут до приема лекарственного средства. В обоих случаях не разрешалось принимать пищу в течение по меньшей мере 4 часов после приема исследуемого лекарственного средства. Индивидуальные концентрации JNJ-67856633 в плазме в условиях натощак и после приема пищи с использованием капсул 50 мг или 200 мг показаны в таблице 16. T_{max} в целом было более продолжительным в условиях после приема пищи (диапазон: от 0,5 до 24 часов) по сравнению с условиями натощак (диапазон: от 0 до 4 часов), что позволяет предположить, что пища может задерживать абсорбцию JNJ-67856633 (таблица 16). Экспозиция в равновесном состоянии (C_{max} и AUC₀₋₂₄) натощак или после приема пищи была сопоставимой.

Таблица 16. Фармакокинетические параметры JNJ-67856633 в плазме в условиях натощак и после приема пищи

Доза		Натощак (эталон)	После приема пищи (испытание)	Соотношение средних значений по методу наименьших квадратов (%) ^b	90% доверительный интервал (%)
2 × 50 мг		N = 2	N = 2		
	C _{max} (мкг/мл)	15,3, 18,2	13,4, 18,4	—	—
	AUC _τ (мкг·ч/мл)	313, 392	304, 421	—	—
	T _{max} (ч)	2,00, 4,00	6,00, 8,00	—	—
4 × 50 мг		N = 1	N = 1		
	C _{max} (мкг/мл)	47,5	48,4	—	—
	AUC _τ (мкг·ч/мл)	958	1013	—	—
2 × 200 мг		N = 1	N = 1		
	C _{max} (мкг/мл)	61,1	64,0	—	—
	AUC _τ (мкг·ч/мл)	1097	1318	—	—

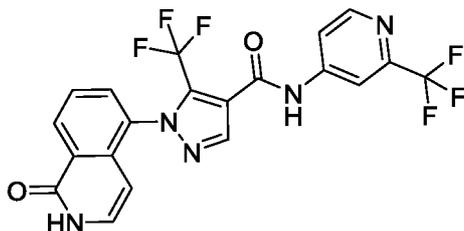
[0254] Несмотря на то что в настоящем документе показаны и описаны
5 предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения, специалистам в
данной области будет очевидно, что такие варианты осуществления предложены
только в качестве примера. Специалистам в данной области будут понятны
многочисленные вариации, изменения и замены без выхода за рамки изобретения.
Следует понимать, что различные альтернативы вариантам осуществления
10 изобретения, описанным в настоящем документе, могут использоваться при реализации
изобретения на практике и что варианты осуществления, входящие в объем этих
пунктов формулы изобретения, и их эквиваленты таким образом ими охвачены.

Пронумерованные варианты осуществления изобретения

15 [0255] 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.

20 [0256] Вариант осуществления 1. Способ лечения расстройства или состояния,
которое зависит от ингибирования MALT1 у субъекта, нуждающегося в лечении,
включающий введение терапевтически эффективной дозы в диапазоне от около 50 мг

до около 1000 мг 1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-*N*-[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]-1*H*-пиразол-4-карбоксамид (соединения А):



или его фармацевтически приемлемой солевой формы упомянутому субъекту.

5 **[0257]** Вариант осуществления 2. Способ по варианту осуществления 1, причем субъект является человеком.

[0258] Вариант осуществления 3. Способ по варианту осуществления 1 или 2, в котором терапевтически эффективная доза составляет от около 50 до около 500 мг.

10 **[0259]** Вариант осуществления 4. Способ по варианту осуществления 1 или 2, в котором терапевтически эффективная доза составляет от около 100 до около 400 мг.

[0260] Вариант осуществления 5. Способ по варианту осуществления 1 или 2, в котором терапевтически эффективная доза составляет от около 150 до около 300 мг.

[0261] Вариант осуществления 6. Способ по варианту осуществления 1 или 2, в котором терапевтически эффективная доза составляет около 300 мг.

15 **[0262]** Вариант осуществления 7. Способ по варианту осуществления 1 или 2, в котором терапевтически эффективная доза составляет от около 100 до около 150 мг.

[0263] Вариант осуществления 8. Способ по варианту осуществления 1 или 2, в котором терапевтически эффективная доза составляет от около 150 до около 200 мг.

20 **[0264]** Вариант осуществления 9. Способ по варианту осуществления 1 или 2, в котором терапевтически эффективная доза составляет от около 200 до около 250 мг.

[0265] Вариант осуществления 10. Способ по варианту осуществления 1 или 2, в котором терапевтически эффективная доза составляет от около 250 до около 300 мг.

[0266] Вариант осуществления 11. Способ по варианту осуществления 1 или 2, в котором терапевтически эффективная доза составляет от около 300 до 350 мг.

25 **[0267]** Вариант осуществления 12. Способ по варианту осуществления 1 или 2, в котором терапевтически эффективная доза составляет от около 350 до 400 мг.

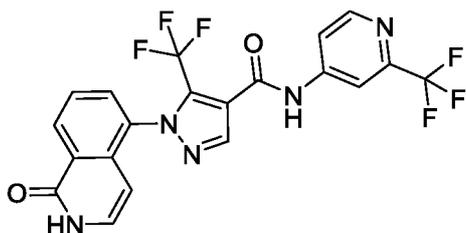
[0268] Вариант осуществления 13. Способ по любому из вариантов осуществления 1–12, в котором терапевтически эффективную дозу делят пополам, упомянутую половинную дозу вводят дважды (два раза) в сутки.

[0269] Вариант осуществления 14. Способ по любому из вариантов осуществления 1–12, в котором терапевтически эффективную дозу вводят один раз в сутки.

5 **[0270]** Вариант осуществления 15. Способ по любому из вариантов осуществления 1–14, в котором терапевтически эффективную дозу вводят ежедневно в течение непрерывного 28-дневного цикла.

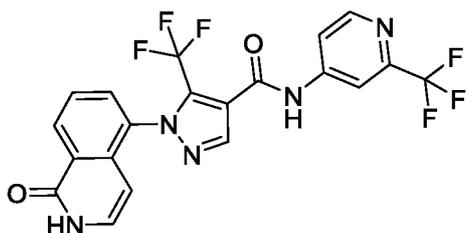
[0271] Вариант осуществления 16. Способ по любому из вариантов осуществления 1–14, в котором терапевтически эффективную дозу вводят ежедневно в течение непрерывного 21-дневного цикла.

10 **[0272]** Вариант осуществления 17. Способ лечения расстройства или состояния, которое зависит от ингибирования MALT1 у субъекта, нуждающегося в лечении, включающий введение терапевтически эффективной дозы 1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-*N*-[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]-1*H*-пиразол-4-карбоксамид (соединения А):



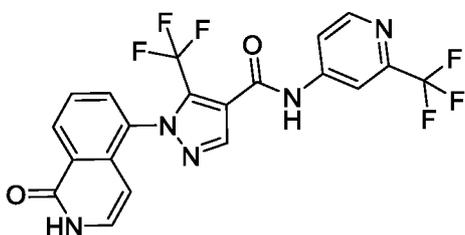
15 или его фармацевтически приемлемой солевой формы упомянутому субъекту в количестве, достаточном для поддержания уровня соединения А в плазме от около 2 мкг/мл до около 120 мкг/мл, от около 2 мкг/мл до около 100 мкг/мл, от около 2 мкг/мл до около 80 мкг/мл, от около 2 мкг/мл до около 60 мкг/мл или от около 2 мкг/мл до
20 около 20 мкг/мл.

[0273] Вариант осуществления 18. Способ лечения расстройства или состояния, которое зависит от ингибирования MALT1 у субъекта, нуждающегося в лечении, включающий введение терапевтически эффективной дозы 1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-*N*-[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]-1*H*-
25 пиразол-4-карбоксамид (соединения А):



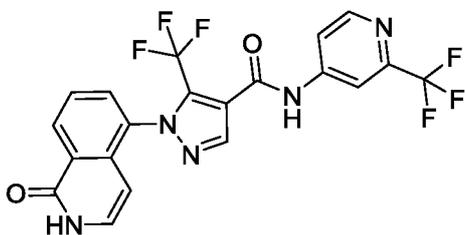
или его фармацевтически приемлемой солевой формы упомянутому субъекту в количестве, достаточном для достижения AUC от около 50 мкг·ч/мл до около 2500 мкг·ч/мл, от около 50 мкг·ч/мл до около 2000 мкг·ч/мл, от около 50 мкг·ч/мл до около 1500 мкг·ч/мл, от около 50 мкг·ч/мл до около 1000 мкг·ч/мл или от около 50 мкг·ч/мл до около 600 мкг·ч/мл.

[0274] Вариант осуществления 19. Способ лечения рака или иммунологического заболевания у субъекта, нуждающегося в лечении, включающий введение терапевтически эффективной дозы 1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-*N*-[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]-1*H*-пиразол-4-карбоксамид (соединения А):



или его фармацевтически приемлемой солевой формы упомянутому субъекту в количестве, достаточном для поддержания уровня соединения А в плазме от около 2 мкг/мл до около 120 мкг/мл, от около 2 мкг/мл до около 100 мкг/мл, от около 2 мкг/мл до около 80 мкг/мл, от около 2 мкг/мл до около 60 мкг/мл или от около 2 мкг/мл до около 20 мкг/мл.

[0275] Вариант осуществления 20. Способ лечения рака или иммунологического заболевания у субъекта, нуждающегося в лечении, включающий введение 1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-*N*-[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]-1*H*-пиразол-4-карбоксамид (соединения А):



или его фармацевтически приемлемой солевой формы упомянутому субъекту в количестве, достаточном для достижения AUC от около 50 мкг·ч/мл до около 2500 мкг·ч/мл, от около 50 мкг·ч/мл до около 2000 мкг·ч/мл, от около 50 мкг·ч/мл до около 1500 мкг·ч/мл, от около 50 мкг·ч/мл до около 1000 мкг·ч/мл или от около 50 мкг·ч/мл до около 600 мкг·ч/мл.

[0276] Вариант осуществления 21. Способ по любому из вариантов осуществления 1–20, в котором расстройство или состояние представляет собой рак, выбранный из лимфом, лейкозов, карцином и сарком, например неходжкинскую лимфому (НХЛ (включая В-клеточную НХЛ)), диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL), мантийноклеточную лимфому (MCL), фолликулярную лимфому (FL), лимфому лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками (MALT), лимфому маргинальной зоны, Т-клеточную лимфому, лимфому Ходжкина, лимфому Беркитта, множественную миелому, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (SLL), макроглобулинемию Вальденстрема, лимфобластный Т-клеточный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз (СМЛ), волосатоклеточный лейкоз, острый лимфобластный Т-клеточный лейкоз, плазмацитому, иммунобластный крупноклеточный лейкоз, мегакариобластный лейкоз, острый мегакариоцитарный лейкоз, промиелоцитарный лейкоз, эритролейкоз, (глиомы) головного мозга, глиобластомы, рак молочной железы, колоректальный рак / рак толстой кишки, рак предстательной железы, рак легкого, включая немелкоклеточный, рак желудка, рак эндометрия, меланому, рак поджелудочной железы, рак печени, рак почек, плоскоклеточную карциному, рак яичника, саркому, остеосаркому, рак щитовидной железы, рак мочевого пузыря, рак головы и шеи, рак яичек, саркому Юинга, рабдомиосаркому, медуллобластому, нейробластому, рак шейки матки, рак почек, рак уротелия, рак влагалища, рак пищевода, рак слюнных желез, носоглоточный рак, рак щек, рак ротовой полости, первичную и вторичную лимфому центральной нервной системы, трансформированную фолликулярную лимфому, заболевания/рак, вызванные слиянием API2-MALT1, и GIST (гастроинтестинальную стромальную опухоль).

[0277] Вариант осуществления 22. Способ по любому из вариантов осуществления 1–20, в котором расстройство или состояние представляет собой иммунологическое заболевание, выбранное из аутоиммунных и воспалительных расстройств, например артрит, ревматоидный артрит (РА), псориатический артрит (PsA), воспалительное заболевание кишечника, гастрит, анкилозирующий спондилит, язвенный колит, панкреатит, болезнь Крона, целиакию, рассеянный склероз, системную красную волчанку, волчаночный нефрит, ревматическую лихорадку, подагру, отторжение органа или трансплантата, хроническое отторжение аллотрансплантата, острую или хроническую реакцию «трансплантат против хозяина», дерматит, включая атопический, дерматомиозит, псориаз, болезнь Бехчета, увеит, миастению гравис,

заболевание Грейвса, тиреоидит Хашимото, синдром Шегрена, расстройства, вызывающие волдыри, васкулитные синдромы, опосредованные антителами, иммунокомплексные васкулиты, аллергические расстройства, астму, бронхит, хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), муковисцидоз, пневмонию, легочные заболевания, включающие отек, эмболию, фиброз, саркоидоз, гипертензию и эмфизему, силикоз, дыхательную недостаточность, синдром острой дыхательной недостаточности, болезнь BENTA, бериллиоз и полимиозит.

[0278] Вариант осуществления 23. Способ по любому из вариантов осуществления 1–20, в котором расстройство или состояние выбрано из неходжкинской лимфомы (НХЛ), диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL), лимфомы маргинальной зоны, мантийноклеточной лимфомы (MCL), фолликулярной лимфомы (FL), трансформированной фолликулярной лимфомы, хронического лимфоцитарного лейкоза и макроглобулинемии Вальденстрема.

[0279] Вариант осуществления 24. Способ лечения неходжкинской лимфомы (НХЛ) у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективной дозы от около 100 мг до около 300 мг соединения А.

[0280] Вариант осуществления 25. Способ лечения диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL) у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективной дозы от около 100 мг до около 300 мг соединения А.

[0281] Вариант осуществления 26. Способ лечения лимфомы маргинальной зоны (MZL) у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективной дозы от около 100 мг до около 300 мг соединения А.

[0282] Вариант осуществления 27. Способ лечения мантийноклеточной лимфомы (MCL) у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективной дозы от около 100 мг до около 300 мг соединения А.

[0283] Вариант осуществления 28. Способ лечения фолликулярной лимфомы (FL) у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективной дозы от около 100 мг до около 300 мг соединения А.

[0284] Вариант осуществления 29. Способ лечения трансформированной фолликулярной лимфомы (tFL) у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективной дозы от около 100 мг до около 300 мг соединения А.

[0285] Вариант осуществления 30. Способ лечения хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL) у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективной дозы от около 100 мг до около 300 мг соединения А.

[0286] Вариант осуществления 31. Способ лечения макроглобулинемии Вальденстрема у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективной дозы от около 100 мг до около 300 мг соединения А.

5 **[0287]** Вариант осуществления 32. Способ по варианту осуществления 25, в котором DLBCL представляет собой подтип диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL) из активированных В-клеток (ABC).

[0288] Вариант осуществления 33. Способ по варианту осуществления 25, в котором DLBCL представляет собой подтип В-клеточного зародышевого центра (GCB) диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL).

10 **[0289]** Вариант осуществления 34. Способ по варианту осуществления 25, в котором DLBCL представляет собой подтип не-В-клеточного зародышевого центра (не-GCB) диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL).

[0290] Вариант осуществления 35. Способ по любому из вариантов осуществления 24–34, включающий введение от около 100 мг до около 300 мг соединения А один раз в сутки в течение непрерывного цикла длительностью 7–21 день и необязательно в течение 3–10 циклов.

[0291] Вариант осуществления 36. Способ по любому из вариантов осуществления 24–34, включающий введение от около 100 мг до около 300 мг соединения А дважды в сутки в течение 7 дней с последующим введением от около 100 мг до около 300 мг соединения А один раз в сутки в течение 14 дней и необязательно в течение 3–10 циклов.

20 **[0292]** Вариант осуществления 37. Способ по любому из вариантов осуществления 24–34, включающий введение терапевтически эффективной дозы от 100 мг до около 300 мг соединения А дважды в сутки в течение 7 дней с последующим введением от около 100 мг до около 300 мг соединения А один раз в сутки до ремиссии.

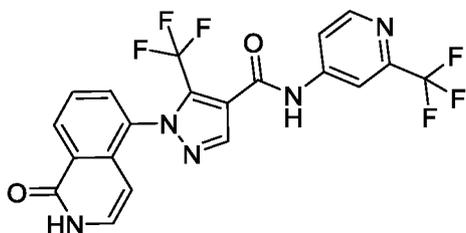
[0293] Вариант осуществления 38. Способ по любому из вариантов осуществления 24–34, в котором упомянутый субъект получал предшествующее лечение ингибитором тирозинкиназы Брутона (ВТКi).

30 **[0294]** Вариант осуществления 39. Способ по любому из вариантов осуществления 24–34, в котором у упомянутого субъекта наблюдается рецидив или резистентность к предшествующему лечению ингибитором тирозинкиназы Брутона (ВТКi).

[0295] Вариант осуществления 40. Способ по любому из вариантов осуществления 1–39, в котором соединение А используют в его гидратной или моногидратной форме.

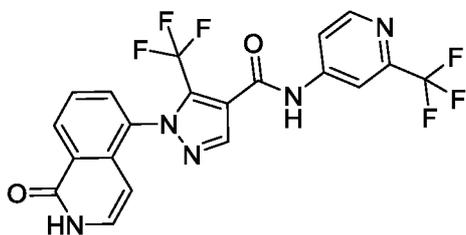
[0296] Вариант осуществления 41. Способ по любому из вариантов осуществления 1–40, в котором упомянутому субъекту вводят фармацевтическую композицию соединения А или его фармацевтически приемлемой солевой формы, дополнительно содержащую фармацевтически приемлемый носитель, фармацевтически приемлемый эксципиент и/или фармацевтически приемлемый разбавитель.

[0297] Вариант осуществления 42. 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 приемлемая солевая форма для применения при лечении расстройства или состояния, которое зависит от ингибирования MALT1, причем применение включает терапевтически эффективную дозу от около 50 мг до около 1000 мг соединения А или его фармацевтически приемлемой солевой формы.

[0298] Вариант осуществления 43. Фармацевтическая композиция, содержащая 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, для применения при лечении расстройства или состояния, которое зависит от ингибирования MALT1, причем применение включает терапевтически эффективную дозу от около 50 мг до около 1000 мг соединения А или его фармацевтически приемлемой солевой формы.

[0299] Вариант осуществления 44. Соединение А или его фармацевтически приемлемая солевая форма для применения в соответствии с вариантом осуществления 42 или фармацевтическая композиция для применения в соответствии с вариантом осуществления 43, причем применение включает: терапевтически эффективную дозу от около 50 до около 1000 мг; терапевтически эффективную дозу от около 50 до около 500 мг; терапевтически эффективную дозу от около 100 до около 400 мг; терапевтически эффективную дозу от около 150 до около 300 мг; терапевтически эффективную дозу около 200 мг; терапевтически эффективную дозу от около 100 до около 150 мг; терапевтически эффективную дозу от около 150 до около 200 мг; терапевтически эффективную дозу от около 200 до около 250 мг; терапевтически эффективную дозу от около 250 до около 300 мг; терапевтически эффективную дозу от около 300 до около 350 мг; или терапевтически эффективную дозу от около 350 до около 400 мг.

[0300] Вариант осуществления 45. Соединение А или его фармацевтически приемлемая солевая форма для применения по вариантам осуществления 42 или 44 или фармацевтическая композиция для применения по вариантам осуществления 43 или 44, причем терапевтически эффективную дозу делят пополам, упомянутую половинную дозу вводят дважды (два раза) в сутки.

[0301] Вариант осуществления 46. Соединение А или его фармацевтически приемлемая солевая форма для применения по вариантам осуществления 42 или 44 или фармацевтическая композиция для применения по вариантам осуществления 43 или 44, причем терапевтически эффективную дозу вводят один раз в сутки.

[0302] Вариант осуществления 47. Соединение А или его фармацевтически приемлемая солевая форма для применения по вариантам осуществления 42 или 44 или фармацевтическая композиция для применения по вариантам осуществления 43 или 44, причем терапевтически эффективную дозу вводят ежедневно в течение непрерывного 28-дневного цикла.

[0303] Вариант осуществления 48. Соединение А или его фармацевтически приемлемая солевая форма для применения по вариантам осуществления 42 или 44 или фармацевтическая композиция для применения по вариантам осуществления 43 или 44, причем терапевтически эффективную дозу вводят ежедневно в течение непрерывного 21-дневного цикла.

[0304] Вариант осуществления 49. Соединение А или его фармацевтически приемлемая солевая форма для применения по вариантам осуществления 42 или 44, причем соединение А используют в его гидратной или моногидратной форме.

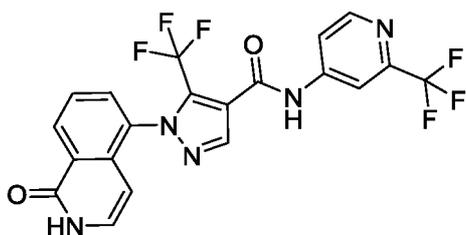
5 **[0305]** Вариант осуществления 50. Фармацевтическая композиция для применения по вариантам осуществления 43 или 44, причем соединение А используют в его гидратной или моногидратной форме.

10 **[0306]** Вариант осуществления 51. Соединение А или его фармацевтически приемлемая солевая форма для применения или фармацевтическая композиция для применения по любому из вариантов осуществления 42–50, причем упомянутое расстройство или состояние представляет собой рак, выбранный из лимфом, лейкозов, карцином и сарком, например неходжкинскую лимфому (НХЛ (включая В-клеточную НХЛ)), диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL), мантийноклеточную лимфому (MCL), фолликулярную лимфому (FL), лимфому лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками (MALT), лимфому
15 маргинальной зоны, Т-клеточную лимфому, лимфому Ходжкина, лимфому Беркитта, множественную миелому, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (SLL), макроглобулинемию Вальденстрема, лимфобластный Т-клеточный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз (CML), волосатоклеточный лейкоз, острый лимфобластный Т-клеточный лейкоз,
20 плазмацитому, иммунобластный крупноклеточный лейкоз, мегакариобластный лейкоз, острый мегакариоцитарный лейкоз, промиелоцитарный лейкоз, эритролейкоз, (глиомы) головного мозга, глиобластомы, рак молочной железы, колоректальный рак / рак толстой кишки, рак предстательной железы, рак легкого, включая немелкоклеточный, рак желудка, рак эндометрия, меланому, рак поджелудочной железы, рак печени, рак
25 почек, плоскоклеточную карциному, рак яичника, саркому, остеосаркому, рак щитовидной железы, рак мочевого пузыря, рак головы и шеи, рак яичек, саркому Юинга, рабдомиосаркому, медуллобластому, нейробластому, рак шейки матки, рак почек, рак уротелия, рак влагалища, рак пищевода, рак слюнных желез, носоглоточный рак, рак щек, рак ротовой полости, первичную и вторичную лимфому центральной
30 нервной системы, трансформированную фолликулярную лимфому, заболевания/рак, вызванные слиянием API2-MALT1, и GIST (гастроинтестинальную стромальную опухоль).

[0307] Вариант осуществления 52. Соединение А или его фармацевтически приемлемая солевая форма для применения или фармацевтическая композиция для

применения по любому из вариантов осуществления 42–50, причем упомянутое расстройство или состояние представляет собой иммунологическое заболевание, выбранное из аутоиммунных и воспалительных расстройств, например артрит, ревматоидный артрит (РА), псориатический артрит (PsA), воспалительное заболевание кишечника, гастрит, анкилозирующий спондилит, язвенный колит, панкреатит, болезнь Крона, целиакию, рассеянный склероз, системную красную волчанку, волчаночный нефрит, ревматическую лихорадку, подагру, отторжение органа или трансплантата, хроническое отторжение аллотрансплантата, острую или хроническую реакцию «трансплантат против хозяина», дерматит, включая атопический, дерматомиозит, псориаз, болезнь Бехчета, увеит, миастению гравис, заболевание Грейвса, тиреоидит Хашимото, синдром Шегрена, расстройства, вызывающие волдыри, васкулитные синдромы, опосредованные антителами, иммунокомплексные васкулиты, аллергические расстройства, астму, бронхит, хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), муковисцидоз, пневмонию, легочные заболевания, включающие отек, эмболию, фиброз, саркоидоз, гипертензию и эмфизему, силикоз, дыхательную недостаточность, синдром острой дыхательной недостаточности, болезнь BENTA, бериллиоз и полимиозит.

[0308] Вариант осуществления 53. Применение 1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-*N*-[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]-1*H*-пирозол-4-карбоксамид (соединения А):



или его фармацевтически приемлемой солевой формы для лечения расстройства или состояния, которое зависит от ингибирования MALT1, причем применение включает терапевтически эффективную дозу от около 50 мг до около 1000 мг соединения А или его фармацевтически приемлемой солевой формы.

[0309] Вариант осуществления 54. Применение по варианту осуществления 53, включающее: терапевтически эффективную дозу от около 50 до около 1000 мг; терапевтически эффективную дозу от около 50 до около 500 мг; терапевтически эффективную дозу от около 100 до около 400 мг; терапевтически эффективную дозу от около 150 до около 300 мг; терапевтически эффективную дозу от около 200 мг;

терапевтически эффективную дозу от около 100 до около 150 мг; терапевтически эффективную дозу от около 150 до около 200 мг; терапевтически эффективную дозу от около 200 до около 250 мг; терапевтически эффективную дозу от около 250 до около 300 мг; терапевтически эффективную дозу от около 300 до около 350 мг; или
5 терапевтически эффективную дозу от около 350 до около 400 мг.

[0310] Вариант осуществления 55. Применение по вариантам осуществления 53 или 54, причем терапевтически эффективную дозу делят пополам, упомянутую половинную дозу вводят дважды (два раза) в сутки.

10 **[0311]** Вариант осуществления 56. Применение по любому из вариантов осуществления 53–55, причем терапевтически эффективную дозу: вводят один раз в сутки; вводят ежедневно в течение непрерывного 28-дневного цикла; или вводят ежедневно в течение непрерывного 21-дневного цикла.

15 **[0312]** Вариант осуществления 57. Применение по любому из вариантов осуществления 53–56, включающее: количество, достаточное для поддержания уровня соединения А в плазме от около 2300 нг/мл до около 9300 нг/мл; количество, достаточное для поддержания уровня соединения А в плазме от около 2320 нг/мл до около 9280 нг/мл; количество, достаточное для поддержания уровня соединения А в плазме от около 3000 нг/мл до около 9000 нг/мл; количество, достаточное для
20 поддержания уровня соединения А в плазме от около 3500 нг/мл до около 8500 нг/мл; количество, достаточное для поддержания уровня соединения А в плазме от около 4000 нг/мл до около 8000 нг/мл; количество, достаточное для поддержания уровня соединения А в плазме от около 4000 нг/мл до около 6000 нг/мл; количество, достаточное для поддержания уровня соединения А в плазме, равного по меньшей мере
25 4600 нг/мл; количество, достаточное для поддержания уровня соединения А в плазме от около 4500 нг/мл до около 4750 нг/мл; количество, достаточное для поддержания уровня соединения А в плазме от около 4640 нг/мл; количество, достаточное для поддержания уровня соединения А в плазме от около 4550 до около 4700 нг/мл; или количество, достаточное для поддержания уровня соединения А в плазме от около 4550 до около 4680 нг/мл.

30 **[0313]** Вариант осуществления 58. Применение по любому из вариантов осуществления 53–57, причем соединение А используют в его гидратной или моногидратной форме.

[0314] Вариант осуществления 59. Применение по любому из вариантов осуществления 53–58, включающее фармацевтическую композицию соединения А, или

его сольвата, или его фармацевтически приемлемой солевой формы, дополнительно содержащую фармацевтически приемлемый носитель, фармацевтически приемлемый эксципиент и/или фармацевтически приемлемый разбавитель.

[0315] Вариант осуществления 60. Применение по любому из вариантов осуществления 53–59, причем упомянутое расстройство или состояние представляет собой рак, выбранный из лимфом, лейкозов, карцином и сарком, например неходжкинскую лимфому (НХЛ (включая В-клеточную НХЛ)), диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL), мантийноклеточную лимфому (MCL), фолликулярную лимфому (FL), лимфому лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками (MALT), лимфому маргинальной зоны, Т-клеточную лимфому, лимфому Ходжкина, лимфому Беркитта, множественную миелому, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (SLL), макроглобулинемию Вальденстрема, лимфобластный Т-клеточный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз (СМЛ), волосатоклеточный лейкоз, острый лимфобластный Т-клеточный лейкоз, плазмацитому, иммунобластный крупноклеточный лейкоз, мегакариобластный лейкоз, острый мегакариоцитарный лейкоз, промиелоцитарный лейкоз, эритролейкоз, (глиомы) головного мозга, глиобластомы, рак молочной железы, колоректальный рак / рак толстой кишки, рак предстательной железы, рак легкого, включая немелкоклеточный, рак желудка, рак эндометрия, меланому, рак поджелудочной железы, рак печени, рак почек, плоскоклеточную карциному, рак яичника, саркому, остеосаркому, рак щитовидной железы, рак мочевого пузыря, рак головы и шеи, рак яичек, саркому Юинга, рабдомиосаркому, медуллобластому, нейробластому, рак шейки матки, рак почек, рак уротелия, рак влагалища, рак пищевода, рак слюнных желез, носоглоточный рак, рак щек, рак ротовой полости, первичную и вторичную лимфому центральной нервной системы, трансформированную фолликулярную лимфому, заболевания/рак, вызванные слиянием API2-MALT1, и GIST (гастроинтестинальную стромальную опухоль).

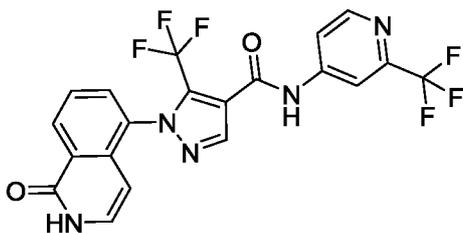
[0316] Вариант осуществления 61. Применение по любому из вариантов осуществления 53–59, причем упомянутое расстройство или состояние представляет собой иммунологическое заболевание, выбранное из аутоиммунных и воспалительных расстройств, например артрит, ревматоидный артрит (РА), псориатический артрит (PsA), воспалительное заболевание кишечника, гастрит, анкилозирующий спондилит, язвенный колит, панкреатит, болезнь Крона, целиакию, рассеянный склероз, системную красную волчанку, волчаночный нефрит, ревматическую лихорадку, подагру,

отторжение органа или трансплантата, хроническое отторжение аллотрансплантата, острую или хроническую реакцию «трансплантат против хозяина», дерматит, включая атопический, дерматомиозит, псориаз, болезнь Бехчета, увеит, миастению гравис, заболевание Грейвса, тиреоидит Хашимото, синдром Шегрена, расстройства, вызывающие волдыри, васкулитные синдромы, опосредованные антителами, иммунокомплексные васкулиты, аллергические расстройства, астму, бронхит, хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), муковисцидоз, пневмонию, легочные заболевания, включающие отек, эмболию, фиброз, саркоидоз, гипертензию и эмфизему, силикоз, дыхательную недостаточность, синдром острой дыхательной недостаточности, болезнь ВЕНТА, бериллиоз и полимиозит.

[0317] Вариант осуществления 62. Применение по любому из вариантов осуществления 53–61, причем упомянутое расстройство или состояние является рецидивирующим или резистентным к предшествующему лечению

[0318] Вариант осуществления 63. Применение по любому из вариантов осуществления 53–61, причем упомянутое расстройство или состояние является рецидивирующим или резистентным к предшествующему лечению ингибитором тирозинкиназы Брутона (BTKi).

[0319] Вариант осуществления 64. Способ уменьшения соотношения T_{reg}/T_{eff} у пациента, страдающего от расстройства или состояния, которое зависит от ингибирования MALT1, включающий введение терапевтически эффективной дозы 1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-*N*-[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]-1*H*-пиразол-4-карбоксамид (соединения А):



или его фармацевтически приемлемой солевой формы упомянутому пациенту.

[0320] Вариант осуществления 65. Способ по варианту осуществления 64, в котором терапевтически эффективная доза составляет:

- от около 50 до около 500 мг;
- от около 100 до около 500 мг; или
- от около 100 до около 400 мг.

[0321] Вариант осуществления 66. Способ по варианту осуществления 64, в котором терапевтически эффективная доза составляет:

от около 150 до около 350 мг;

от около 200 до около 350 мг;

5 от около 275 до около 375 мг; или

около 300 мг.

[0322] Вариант осуществления 67. Способ по любому из вариантов осуществления 64–66, в котором терапевтически эффективную дозу делят пополам, упомянутую половинную дозу вводят дважды (два раза) в сутки.

10 **[0323]** Вариант осуществления 68. Способ по любому из вариантов осуществления 64–66, в котором терапевтически эффективную дозу вводят один раз в сутки.

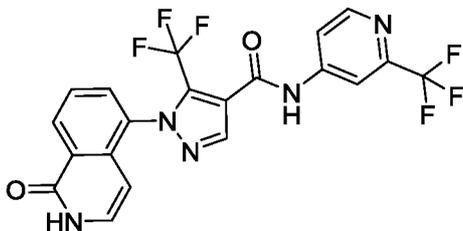
15 **[0324]** Вариант осуществления 69. Способ по любому из вариантов осуществления 64–68, в котором терапевтически эффективную дозу вводят ежедневно в течение непрерывного 28-дневного цикла.

[0325] Вариант осуществления 70. Способ по любому из вариантов осуществления 64–68, в котором терапевтически эффективную дозу вводят ежедневно в течение непрерывного цикла длительностью 7 дней – 21 день.

20 **[0326]** Вариант осуществления 71. Способ по вариантам осуществления 69 или 70, в котором цикл повторяют.

[0327] Вариант осуществления 72. Способ по любому из вариантов осуществления 64–71, дополнительно включающий определение пропорции $CD8^+ T_{eff}$ и $CD4^+ CD25^{hi} FOXP3^{hi} T^{reg}$ клеток.

25 **[0328]** Вариант осуществления 73. 1-(1-Оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-*N*-[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]-1*H*-пиразол-4-карбоксамид (соединение А):



30 или его фармацевтически приемлемая солевая форма для применения при лечении расстройства или состояния, которое зависит от ингибирования MALT1, у субъекта, нуждающегося в лечении, включая введение терапевтически эффективной дозы от

около 50 мг до около 1000 мг соединения А или его фармацевтически приемлемой солевой формы упомянутому субъекту.

5 [0329] Вариант осуществления 74. Соединение А или его фармацевтически приемлемая солевая форма для применения по варианту осуществления 73, причем субъект представляет собой человека.

[0330] Вариант осуществления 75. Соединение А или его фармацевтически приемлемая солевая форма для применения по варианту осуществления 73 или 74, причем терапевтически эффективная доза составляет от около 50 до около 500 мг.

10 [0331] Вариант осуществления 76. Соединение А или его фармацевтически приемлемая солевая форма для применения по варианту осуществления 73 или 74, причем терапевтически эффективная доза составляет от около 100 до около 400 мг.

[0332] Вариант осуществления 77. Соединение А или его фармацевтически приемлемая солевая форма для применения по варианту осуществления 73 или 74, причем терапевтически эффективная доза составляет от около 150 до около 300 мг.

15 [0333] Вариант осуществления 78. Соединение А или его фармацевтически приемлемая солевая форма для применения по варианту осуществления 73 или 74, причем терапевтически эффективная доза составляет около 300 мг.

20 [0334] Вариант осуществления 79. Соединение А или его фармацевтически приемлемая солевая форма для применения по варианту осуществления 73 или 74, причем терапевтически эффективная доза составляет от около 100 до около 150 мг.

[0335] Вариант осуществления 80. Соединение А или его фармацевтически приемлемая солевая форма для применения по варианту осуществления 73 или 74, причем терапевтически эффективная доза составляет от около 150 до около 200 мг.

25 [0336] Вариант осуществления 81. Соединение А или его фармацевтически приемлемая солевая форма для применения по варианту осуществления 73 или 74, причем терапевтически эффективная доза составляет от около 200 до около 250 мг.

[0337] Вариант осуществления 82. Соединение А или его фармацевтически приемлемая солевая форма для применения по варианту осуществления 73 или 74, причем терапевтически эффективная доза составляет от около 250 до около 300 мг.

30 [0338] Вариант осуществления 83. Соединение А или его фармацевтически приемлемая солевая форма для применения по варианту осуществления 73 или 74, причем терапевтически эффективная доза составляет от около 300 до около 350 мг.

[0339] Вариант осуществления 84. Соединение А или его фармацевтически приемлемая солевая форма для применения по варианту осуществления 73 или 74, причем терапевтически эффективная доза составляет от около 350 до около 400 мг.

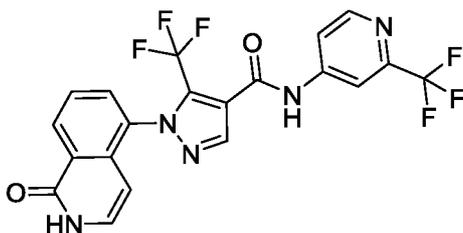
5 **[0340]** Вариант осуществления 85. Соединение А или его фармацевтически приемлемая солевая форма для применения по любому из вариантов осуществления 73–84, причем терапевтически эффективную дозу делят пополам, упомянутую половинную дозу вводят дважды (два раза) в сутки.

10 **[0341]** Вариант осуществления 86. Соединение А или его фармацевтически приемлемая солевая форма для применения по любому из вариантов осуществления 73–84, причем терапевтически эффективную дозу вводят один раз в сутки.

15 **[0342]** Вариант осуществления 87. Соединение А или его фармацевтически приемлемая солевая форма для применения по любому из вариантов осуществления 73–86, причем терапевтически эффективную дозу вводят ежедневно в течение непрерывного 28-дневного цикла.

[0343] Вариант осуществления 88. Соединение А или его фармацевтически приемлемая солевая форма для применения по любому из вариантов осуществления 73–86, причем терапевтически эффективную дозу вводят ежедневно в течение непрерывного 21-дневного цикла.

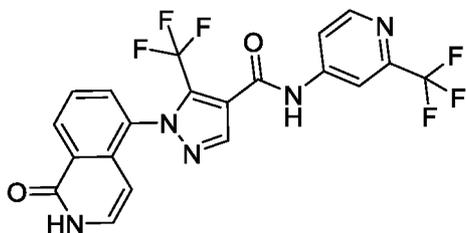
20 **[0344]** Вариант осуществления 89. 1-(1-Оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-*N*-[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]-1*H*-пиразол-4-карбоксамид (соединение А):



25 или его фармацевтически приемлемая солевая форма для применения при лечении расстройства или состояния, которое зависит от ингибирования MALT1, у субъекта, нуждающегося в лечении, включая введение терапевтически эффективной дозы соединения А или его фармацевтически приемлемой солевой формы упомянутому субъекту в количестве, достаточном для поддержания уровня соединения А в плазме от около 2 мкг/мл до около 120 мкг/мл, от около 2 мкг/мл до около 100 мкг/мл, от около

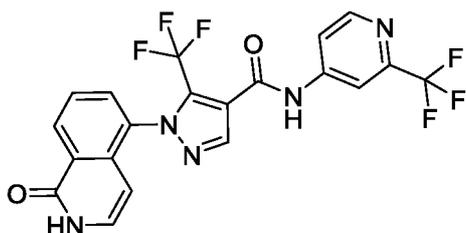
2 мкг/мл до около 80 мкг/мл, от около 2 мкг/мл до около 60 мкг/мл или от около 2 мкг/мл до около 20 мкг/мл.

[0345] Вариант осуществления 90. 1-(1-Оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-*N*-[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]-1*H*-пиразол-4-карбоксамид (соединение А):



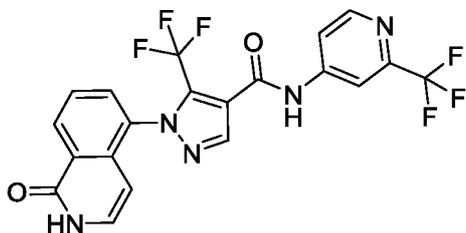
или его фармацевтически приемлемая солевая форма для применения при лечении расстройства или состояния, которое зависит от ингибирования MALT1, у субъекта, нуждающегося в лечении, включая введение терапевтически эффективной дозы соединения А или его фармацевтически приемлемой солевой формы упомянутому субъекту в количестве, достаточном для достижения AUC от около 50 мкг·ч/мл до около 2500 мкг·ч/мл, от около 50 мкг·ч/мл до около 2000 мкг·ч/мл, от около 50 мкг·ч/мл до около 1500 мкг·ч/мл, от около 50 мкг·ч/мл до около 1000 мкг·ч/мл или от около 50 мкг·ч/мл до около 600 мкг·ч/мл.

[0346] Вариант осуществления 91. 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 приемлемая солевая форма для применения при лечении рака или иммунологического заболевания у субъекта, нуждающегося в лечении, включая введение терапевтически эффективной дозы соединения А или его фармацевтически приемлемой солевой формы упомянутому субъекту в количестве, достаточном для поддержания уровня соединения А в плазме от около 2 мкг/мл до около 120 мкг/мл, от около 2 мкг/мл до около 100 мкг/мл, от около 2 мкг/мл до около 80 мкг/мл, от около 2 мкг/мл до около 60 мкг/мл или от около 2 мкг/мл до около 20 мкг/мл.

[0347] Вариант осуществления 92. 1-(1-Оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-*N*-[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]-1*H*-пиразол-4-карбоксамид (соединение А):



5 или его фармацевтически приемлемая солевая форма для применения при лечении рака или иммунологического заболевания у субъекта, нуждающегося в лечении, включая введение соединения А или фармацевтически приемлемой соли упомянутому субъекту в количестве, достаточном для достижения AUC от около 50 мкг·ч/мл до около 2500 мкг·ч/мл, от около 50 мкг·ч/мл до около 2000 мкг·ч/мл, от около 50 мкг·ч/мл до около 1500 мкг·ч/мл, от около 50 мкг·ч/мл до около 1000 мкг·ч/мл или от около 50 мкг·ч/мл до около 600 мкг·ч/мл.

[0348] Вариант осуществления 93. Соединение А или его фармацевтически приемлемая солевая форма для применения по любому из вариантов осуществления 73–92, причем расстройство или состояние представляет собой рак, выбранный из лимфом, лейкозов, карцином и сарком, например неходжкинскую лимфому (НХЛ (включая В-клеточную НХЛ)), диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL), мантийноклеточную лимфому (MCL), фолликулярную лимфому (FL), лимфому лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками (MALT), лимфому маргинальной зоны, Т-клеточную лимфому, лимфому Ходжкина, лимфому Беркитта, множественную миелому, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (SLL), макроглобулинемию Вальденстрема, лимфобластный Т-клеточный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз (СМЛ), волосатоклеточный лейкоз, острый лимфобластный Т-клеточный лейкоз, плазмацитому, иммунобластный крупноклеточный лейкоз, мегакариобластный лейкоз, острый мегакариоцитарный лейкоз, промиелоцитарный лейкоз, эритролейкоз, (глиомы) головного мозга, глиобластомы, рак молочной железы, колоректальный рак / рак толстой кишки, рак предстательной железы, рак легкого, включая немелкоклеточный, рак желудка, рак эндометрия, меланому, рак поджелудочной железы, рак печени, рак почек, плоскоклеточную карциному, рак яичника, саркому, остеосаркому, рак щитовидной железы, рак мочевого пузыря, рак головы и шеи, рак яичек, саркому

Юинга, рабдомиосаркому, медуллобластоме, нейробластоме, раке шейки матки, раке почек, раке уротелия, раке влагалища, раке пищевода, раке слюнных желез, носоглоточный рак, раке щек, раке ротовой полости, первичную и вторичную лимфому центральной нервной системы, трансформированную фолликулярную лимфому, заболевания/рак, вызванные слиянием API2-MALT1, и GIST (гастроинтестинальную стромальную опухоль).

[0349] Вариант осуществления 94. Соединение А или его фармацевтически приемлемая солевая форма для применения по любому из вариантов осуществления 73–92, причем расстройство или состояние представляет собой иммунологическое заболевание, выбранное из аутоиммунных и воспалительных расстройств, например артрит, ревматоидный артрит (РА), псориатический артрит (PsA), воспалительное заболевание кишечника, гастрит, анкилозирующий спондилит, язвенный колит, панкреатит, болезнь Крона, целиакию, рассеянный склероз, системную красную волчанку, волчаночный нефрит, ревматическую лихорадку, подагру, отторжение органа или трансплантата, хроническое отторжение аллотрансплантата, острую или хроническую реакцию «трансплантат против хозяина», дерматит, включая атопический, дерматомиозит, псориаз, болезнь Бехчета, увеит, миастению гравис, заболевание Грейвса, тиреоидит Хашимото, синдром Шегрена, расстройства, вызывающие волдыри, васкулитные синдромы, опосредованные антителами, иммунокомплексные васкулиты, аллергические расстройства, астму, бронхит, хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), муковисцидоз, пневмонию, легочные заболевания, включающие отек, эмболию, фиброз, саркоидоз, гипертензию и эмфизему, силикоз, дыхательную недостаточность, синдром острой дыхательной недостаточности, болезнь BENTA, бериллиоз и полимиозит.

[0350] Вариант осуществления 95. Соединение А или его фармацевтически приемлемая солевая форма для применения по любому из вариантов осуществления 73–92, причем расстройство или состояние выбрано из неходжкинской лимфомы (НХЛ), диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL), лимфомы маргинальной зоны, мантийноклеточной лимфомы (MCL), фолликулярной лимфомы (FL), трансформированной фолликулярной лимфомы, хронического лимфоцитарного лейкоза и макроглобулинемии Вальденстрема.

[0351] Вариант осуществления 96. Соединение А для применения при лечении неходжкинской лимфомы (НХЛ) у субъекта, включая введение субъекту терапевтически эффективной дозы от около 100 мг до около 300 мг соединения А.

[0352] Вариант осуществления 97. Соединение А для применения при лечении диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL) у субъекта, включая введение субъекту терапевтически эффективной дозы от около 100 мг до около 300 мг соединения А.

5 **[0353]** Вариант осуществления 98. Соединение А для применения при лечении лимфомы маргинальной зоны (MZL) у субъекта, включая введение субъекту терапевтически эффективной дозы от около 100 мг до около 300 мг соединения А.

10 **[0354]** Вариант осуществления 99. Соединение А для применения при лечении мантийноклеточной лимфомы (MCL) у субъекта, включая введение субъекту терапевтически эффективной дозы от около 100 мг до около 300 мг соединения А.

[0355] Вариант осуществления 100. Соединение А для применения при лечении фолликулярной лимфомы (FL) у субъекта, включая введение субъекту терапевтически эффективной дозы от около 100 мг до около 300 мг соединения А.

15 **[0356]** Вариант осуществления 101. Соединение А для применения при лечении трансформированной фолликулярной лимфомы (tFL) у субъекта, включая введение субъекту терапевтически эффективной дозы от около 100 мг до около 300 мг соединения А.

20 **[0357]** Вариант осуществления 102. Соединение А для применения при лечении хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL) у субъекта, включая введение субъекту терапевтически эффективной дозы от около 100 мг до около 300 мг соединения А.

[0358] Вариант осуществления 103. Соединение А для применения при лечении макроглобулинемии Вальденстрема у субъекта, включая введение субъекту терапевтически эффективной дозы от около 100 мг до около 300 мг соединения А.

25 **[0359]** Вариант осуществления 104. Соединение А или его фармацевтически приемлемая солевая форма для применения по варианту осуществления 97, причем DLBCL представляет собой подтип диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL) из активированных В-клеток (ABC).

30 **[0360]** Вариант осуществления 105. Соединение А или его фармацевтически приемлемая солевая форма для применения по варианту осуществления 97, причем DLBCL представляет собой подтип В-клеточного зародышевого центра (GCB) диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL).

[0361] Вариант осуществления 106. Соединение А или его фармацевтически приемлемая солевая форма для применения по варианту осуществления 97, причем

DLBCL представляет собой подтип не-В-клеточного зародышевого центра (не-GCB) диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL).

5 [0362] Вариант осуществления 107. Соединение А или его фармацевтически приемлемая солевая форма для применения по любому из вариантов осуществления 96–106, причем способ включает введение от около 100 мг до около 300 мг соединения А один раз в сутки в течение непрерывного цикла длительностью 7–21 день и необязательно в течение 3–10 циклов.

10 [0363] Вариант осуществления 108. Соединение А или его фармацевтически приемлемая солевая форма для применения по любому из вариантов осуществления 96–106, причем способ включает введение от около 100 мг до около 300 мг соединения А дважды в сутки в течение 7 дней с последующим введением от около 100 мг до около 300 мг соединения А один раз в сутки в течение 14 дней и необязательно в течение 3–10 циклов.

15 [0364] Вариант осуществления 109. Соединение А или его фармацевтически приемлемая солевая форма для применения по любому из вариантов осуществления 96–106, причем способ включает введение терапевтически эффективной дозы от 100 мг до около 300 мг соединения А дважды в сутки в течение 7 дней с последующим введением от около 100 мг до около 300 мг соединения А один раз в сутки до ремиссии.

20 [0365] Вариант осуществления 110. Соединение А или его фармацевтически приемлемая солевая форма для применения по любому из вариантов осуществления 96–106, причем упомянутый субъект получал предшествующее лечение ингибитором тирозинкиназы Брутона (ВТКi).

25 [0366] Вариант осуществления 111. Соединение А или его фармацевтически приемлемая солевая форма для применения по любому из вариантов осуществления 96–106, причем у упомянутого субъекта наблюдается рецидив или резистентность к предшествующему лечению ингибитором тирозинкиназы Брутона (ВТКi).

30 [0367] Вариант осуществления 112. Соединение А или его фармацевтически приемлемая солевая форма для применения по любому из вариантов осуществления 73–111, причем соединение А используют в его гидратной или моногидратной форме.

[0368] Вариант осуществления 113. Соединение А или его фармацевтически приемлемая солевая форма для применения по любому из вариантов

осуществления 73–112, причем упомянутому субъекту вводят фармацевтическую композицию соединения А или его фармацевтически приемлемой солевой формы, дополнительно содержащую фармацевтически приемлемый носитель, фармацевтически приемлемый эксципиент и/или фармацевтически приемлемый разбавитель.

[0369] Вариант осуществления 114. Соединение А или его фармацевтически приемлемая солевая форма для применения по любому из вариантов осуществления 73–88, причем применение включает: количество, достаточное для поддержания уровня соединения А в плазме от около 2300 нг/мл до около 9300 нг/мл; количество, достаточное для поддержания уровня соединения А в плазме от около 2320 нг/мл до около 9280 нг/мл; количество, достаточное для поддержания уровня соединения А в плазме от около 3000 нг/мл до около 9000 нг/мл; количество, достаточное для поддержания уровня соединения А в плазме от около 3500 нг/мл до около 8500 нг/мл; количество, достаточное для поддержания уровня соединения А в плазме от около 4000 нг/мл до около 8000 нг/мл; количество, достаточное для поддержания уровня соединения А в плазме от около 4000 нг/мл до около 6000 нг/мл; количество, достаточное для поддержания уровня соединения А в плазме, равного по меньшей мере 4600 нг/мл; количество, достаточное для поддержания уровня соединения А в плазме от около 4500 нг/мл до около 4750 нг/мл; количество, достаточное для поддержания уровня соединения А в плазме от около 4640 нг/мл; количество, достаточное для поддержания уровня соединения А в плазме от около 4550 до около 4700 нг/мл; или количество, достаточное для поддержания уровня соединения А в плазме от около 4550 до около 4680 нг/мл.

[0370] Вариант осуществления 115. Соединение А или его фармацевтически приемлемая солевая форма для применения по любому из вариантов осуществления 73–88 или 114, причем соединение А используют в его гидратной или моногидратной форме.

[0371] Вариант осуществления 116. Соединение А или его фармацевтически приемлемая солевая форма для применения по любому из вариантов осуществления 73–88 или 114–115, причем применение включает фармацевтическую композицию соединения А или его сольвата или фармацевтически приемлемой солевой формы, дополнительно содержащую фармацевтически приемлемый носитель, фармацевтически приемлемый эксципиент и/или фармацевтически приемлемый разбавитель.

[0372] Вариант осуществления 117. Соединение А или его фармацевтически приемлемая солевая форма для применения по любому из вариантов осуществления 73–88 или 114–116, причем упомянутое расстройство или состояние представляет собой рак, выбранный из лимфом, лейкозов, карцином и сарком, например неходжкинскую лимфому (НХЛ (включая В-клеточную НХЛ)), диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL), мантийноклеточную лимфому (MCL), фолликулярную лимфому (FL), лимфому лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками (MALT), лимфому маргинальной зоны, Т-клеточную лимфому, лимфому Ходжкина, лимфому Беркитта, множественную миелому, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (SLL), макроглобулинемию Вальденстрема, лимфобластный Т-клеточный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз (СМЛ), волосатоклеточный лейкоз, острый лимфобластный Т-клеточный лейкоз, плазмацитому, иммунобластный крупноклеточный лейкоз, мегакариобластный лейкоз, острый мегакариоцитарный лейкоз, промиелоцитарный лейкоз, эритролейкоз, (глиомы) головного мозга, глиобластомы, рак молочной железы, колоректальный рак / рак толстой кишки, рак предстательной железы, рак легкого, включая немелкоклеточный, рак желудка, рак эндометрия, меланому, рак поджелудочной железы, рак печени, рак почек, плоскоклеточную карциному, рак яичника, саркому, остеосаркому, рак щитовидной железы, рак мочевого пузыря, рак головы и шеи, рак яичек, саркому Юинга, рабдомиосаркому, медуллобластому, нейробластому, рак шейки матки, рак почек, рак уротелия, рак влагалища, рак пищевода, рак слюнных желез, носоглоточный рак, рак щек, рак ротовой полости, первичную и вторичную лимфому центральной нервной системы, трансформированную фолликулярную лимфому, заболевания/рак, вызванные слиянием API2-MALT1, и GIST (гастроинтестинальную стромальную опухоль).

[0373] Вариант осуществления 118. Соединение А или его фармацевтически приемлемая солевая форма для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 73–88 или 114–116, причем упомянутое расстройство или состояние представляет собой иммунологическое заболевание, выбранное из аутоиммунных и воспалительных расстройств, например артрит, ревматоидный артрит (РА), псориатический артрит (PsA), воспалительное заболевание кишечника, гастрит, анкилозирующий спондилит, язвенный колит, панкреатит, болезнь Крона, целиакию, рассеянный склероз, системную красную волчанку, волчаночный нефрит, ревматическую лихорадку, подагру, отторжение органа или трансплантата,

хроническое отторжение аллотрансплантата, острую или хроническую реакцию «трансплантат против хозяина», дерматит, включая атопический, дерматомиозит, псориаз, болезнь Бехчета, увеит, миастению гравис, заболевание Грейвса, тиреоидит Хашимото, синдром Шегрена, расстройства, вызывающие волдыри, васкулитные синдромы, опосредованные антителами, иммунокомплексные васкулиты, 5 аллергические расстройства, астму, бронхит, хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), муковисцидоз, пневмонию, легочные заболевания, включающие отек, эмболию, фиброз, саркоидоз, гипертензию и эмфизему, силикоз, дыхательную недостаточность, синдром острой дыхательной недостаточности, болезнь BENTA, 10 бериллиоз и полимиозит.

[0374] Вариант осуществления 119. Соединение А или его фармацевтически приемлемая солевая форма для применения по любому из вариантов осуществления 73–88 или 114–118, причем упомянутое расстройство или состояние является рецидивирующим или резистентным к предшествующему лечению

15 **[0375]** Вариант осуществления 120. Соединение А или его фармацевтически приемлемая солевая форма для применения по любому из вариантов осуществления 73–88 или 114–118, причем упомянутое расстройство или состояние является рецидивирующим или резистентным к предшествующему лечению ингибитором тирозинкиназы Брутона (BTKi).

20 **[0376]** Вариант осуществления 121. Соединение А или его фармацевтически приемлемая солевая форма для применения в способе снижения соотношения T_{reg}/T_{eff} у пациента, страдающего от расстройства или состояния, которое зависит от ингибирования MALT1, включающем введение терапевтически эффективной дозы соединения А или его фармацевтически приемлемой солевой формы упомянутому 25 пациенту.

[0377] Вариант осуществления 122. Соединение А или его фармацевтически приемлемая солевая форма для применения по варианту осуществления 121, причем терапевтически эффективная доза составляет:

от около 50 до около 500 мг;

30 от около 100 до около 500 мг; или

от около 100 до около 400 мг.

[0378] Вариант осуществления 123. Соединение А или его фармацевтически приемлемая солевая форма для применения по варианту осуществления 121, причем терапевтически эффективная доза составляет:

от около 150 до около 350 мг;
от около 200 до около 350 мг;
от около 275 до около 375 мг; или
около 300 мг.

5 **[0379]** Вариант осуществления 124. Соединение А или его фармацевтически приемлемая солевая форма для применения по любому из вариантов осуществления 121–123, причем терапевтически эффективную дозу делят пополам, упомянутую половинную дозу вводят дважды (два раза) в сутки.

10 **[0380]** Вариант осуществления 125. Соединение А или его фармацевтически приемлемая солевая форма для применения по любому из вариантов осуществления 121–123, причем терапевтически эффективную дозу вводят один раз в сутки.

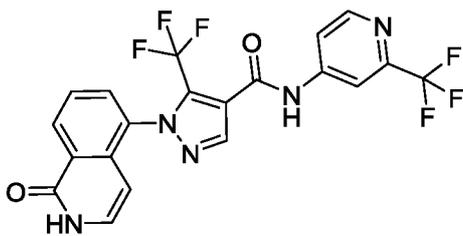
15 **[0381]** Вариант осуществления 126. Соединение А или его фармацевтически приемлемая солевая форма для применения по любому из вариантов осуществления 121–125, причем терапевтически эффективную дозу вводят ежедневно в течение непрерывного 28-дневного цикла.

20 **[0382]** Вариант осуществления 127. Соединение А или его фармацевтически приемлемая солевая форма для применения по любому из вариантов осуществления 121–125, причем терапевтически эффективную дозу вводят ежедневно в течение непрерывного цикла длительностью 7 дней – 21 день.

[0383] Вариант осуществления 128. Соединение А или его фармацевтически приемлемая солевая форма для применения по вариантам осуществления 126 или 127, причем цикл повторяют.

25 **[0384]** Вариант осуществления 129. Соединение А или его фармацевтически приемлемая солевая форма для применения по любому из вариантов осуществления 121–127, причем способ дополнительно включает определение пропорции $CD8^+ T_{eff}$ и $CD4^+ CD25^{hi} FOXP3^{hi} T^{reg}$ клеток.

30 **[0385]** Вариант осуществления 130. Применение 1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-*N*-[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]-1*H*-пиразол-4-карбоксамид (соединения А):



или его фармацевтически приемлемой солевой формы для производства
 лекарственного средства для лечения расстройства или состояния, которое зависит от
 ингибирования MALT1, у субъекта, нуждающегося в лечении, включающее введение
 5 терапевтически эффективной дозы от около 50 мг до около 1000 мг соединения А или
 его фармацевтически приемлемой солевой формы упомянутому субъекту.

[0386] Вариант осуществления 131. Применение по варианту
 осуществления 130, причем субъект является человеком.

10 **[0387]** Вариант осуществления 132. Применение по варианту осуществления 130
 или 131, причем терапевтически эффективная доза составляет от около 50 до около
 500 мг.

[0388] Вариант осуществления 133. Применение по варианту осуществления 130
 или 131, причем терапевтически эффективная доза составляет от около 100 до около
 400 мг.

15 **[0389]** Вариант осуществления 134. Применение по варианту осуществления 130
 или 131, причем терапевтически эффективная доза составляет от около 150 до около
 300 мг.

[0390] Вариант осуществления 135. Применение по варианту осуществления 130
 или 131, причем терапевтически эффективная доза составляет около 300 мг.

20 **[0391]** Вариант осуществления 136. Применение по варианту осуществления 130
 или 131, причем терапевтически эффективная доза составляет от около 100 до около
 150 мг.

25 **[0392]** Вариант осуществления 137. Применение по варианту осуществления 130
 или 131, причем терапевтически эффективная доза составляет от около 150 до около
 200 мг.

[0393] Вариант осуществления 138. Применение по варианту осуществления 130
 или 131, причем терапевтически эффективная доза составляет от около 200 до около
 250 мг.

[0394] Вариант осуществления 139. Применение по варианту осуществления 130 или 131, причем терапевтически эффективная доза составляет от около 250 до около 300 мг.

[0395] Вариант осуществления 140. Применение по варианту осуществления 130 или 131, причем терапевтически эффективная доза составляет от около 300 до 350 мг.

[0396] Вариант осуществления 141. Применение по варианту осуществления 130 или 131, причем терапевтически эффективная доза составляет от около 350 до 400 мг.

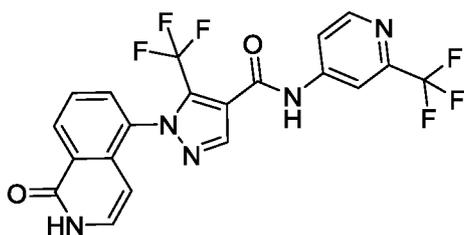
[0397] Вариант осуществления 142. Применение по любому из вариантов осуществления 130–141, причем терапевтически эффективную дозу делят пополам, упомянутую половинную дозу вводят дважды (два раза) в сутки.

[0398] Вариант осуществления 143. Применение по любому из вариантов осуществления 130–141, причем терапевтически эффективную дозу вводят один раз в сутки.

[0399] Вариант осуществления 144. Применение по любому из вариантов осуществления 130–143, причем терапевтически эффективную дозу вводят ежедневно в течение непрерывного 28-дневного цикла.

[0400] Вариант осуществления 145. Применение по любому из вариантов осуществления 130–143, в котором терапевтически эффективную дозу вводят ежедневно в течение непрерывного 21-дневного цикла.

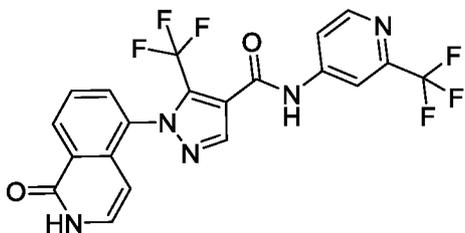
[0401] Вариант осуществления 146. Применение 1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-*N*-[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]-1*H*-пирозол-4-карбоксамид (соединения А):



или его фармацевтически приемлемой солевой формы для производства лекарственного средства для лечения расстройства или состояния, которое зависит от ингибирования MALT1, у субъекта, нуждающегося в лечении, включающее введение терапевтически эффективной дозы соединения А или его фармацевтически приемлемой солевой формы упомянутому субъекту в количестве, достаточном для поддержания уровня соединения А в плазме от около 2 мкг/мл до около 120 мкг/мл, от около

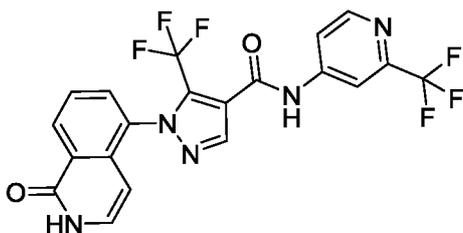
2 мкг/мл до около 100 мкг/мл, от около 2 мкг/мл до около 80 мкг/мл, от около 2 мкг/мл до около 60 мкг/мл или от около 2 мкг/мл до около 20 мкг/мл.

[0402] Вариант осуществления 147. Применение 1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-*N*-[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]-1*H*-пирозол-4-карбоксамида (соединения А):



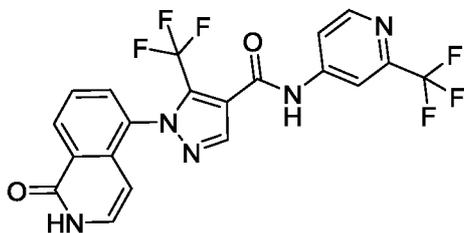
или его фармацевтически приемлемой солевой формы для производства лекарственного средства для лечения расстройства или состояния, которое зависит от ингибирования MALT1, у субъекта, нуждающегося в лечении, включающее введение терапевтически эффективной дозы соединения А или его фармацевтически приемлемой солевой формы упомянутому субъекту в количестве, достаточном для достижения AUC от около 50 мкг·ч/мл до около 2500 мкг·ч/мл, от около 50 мкг·ч/мл до около 2000 мкг·ч/мл, от около 50 мкг·ч/мл до около 1500 мкг·ч/мл, от около 50 мкг·ч/мл до около 1000 мкг·ч/мл или от около 50 мкг·ч/мл до около 600 мкг·ч/мл.

[0403] Вариант осуществления 148. Применение 1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-*N*-[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]-1*H*-пирозол-4-карбоксамида (соединения А):



или его фармацевтически приемлемой солевой формы для производства лекарственного средства для лечения рака или иммунологического заболевания у субъекта, нуждающегося в лечении, включающее введение терапевтически эффективной дозы соединения А или его фармацевтически приемлемой солевой формы упомянутому субъекту в количестве, достаточном для поддержания уровня соединения А в плазме от около 2 мкг/мл до около 120 мкг/мл, от около 2 мкг/мл до около 100 мкг/мл, от около 2 мкг/мл до около 80 мкг/мл, от около 2 мкг/мл до около 60 мкг/мл или от около 2 мкг/мл до около 20 мкг/мл.

[0404] Вариант осуществления 149. Применение 1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-*N*-[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]-1*H*-пиразол-4-карбоксамид (соединения А):



5 или его фармацевтически приемлемой солевой формы для производства лекарственного средства для лечения рака или иммунологического заболевания у субъекта, нуждающегося в лечении, включая введение терапевтически эффективной дозы соединения А или его фармацевтически приемлемой солевой формы упомянутому субъекту в количестве, достаточном для достижения AUC от около 50 мкг·ч/мл до
10 около 2500 мкг·ч/мл, от около 50 мкг·ч/мл до около 2000 мкг·ч/мл, от около 50 мкг·ч/мл до около 1500 мкг·ч/мл, от около 50 мкг·ч/мл до около 1000 мкг·ч/мл или от около 50 мкг·ч/мл до около 600 мкг·ч/мл.

[0405] Вариант осуществления 150. Применение по любому из вариантов осуществления 130–149, причем расстройство или состояние представляет собой рак,
15 выбранный из лимфом, лейкозов, карцином и сарком, например неходжкинскую лимфому (НХЛ (включая В-клеточную НХЛ)), диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL), мантийноклеточную лимфому (MCL), фолликулярную лимфому (FL), лимфому лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками (MALT), лимфому маргинальной зоны, Т-клеточную лимфому, лимфому
20 Ходжкина, лимфому Беркитта, множественную миелому, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (SLL), макроглобулинемию Вальденстрема, лимфобластный Т-клеточный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз (СМЛ), волосатоклеточный лейкоз, острый лимфобластный Т-клеточный лейкоз, плазмацитому, иммунобластный крупноклеточный лейкоз, мегакариобластный
25 лейкоз, острый мегакариоцитарный лейкоз, промиелоцитарный лейкоз, эритролейкоз, (глиомы) головного мозга, глиобластомы, рак молочной железы, колоректальный рак / рак толстой кишки, рак предстательной железы, рак легкого, включая немелкоклеточный, рак желудка, рак эндометрия, меланому, рак поджелудочной железы, рак печени, рак почек, плоскоклеточную карциному, рак яичника, саркому,
30 остеосаркому, рак щитовидной железы, рак мочевого пузыря, рак головы и шеи, рак

яичек, саркому Юинга, рабдомиосаркому, медуллобластому, нейробластому, рак шейки матки, рак почек, рак уротелия, рак влагалища, рак пищевода, рак слюнных желез, носоглоточный рак, рак щек, рак ротовой полости, первичную и вторичную лимфому центральной нервной системы, трансформированную фолликулярную лимфому, заболевания/рак, вызванные слиянием API2-MALT1, и GIST (гастроинтестинальную стромальную опухоль).

[0406] Вариант осуществления 151. Применение по любому из вариантов осуществления 130–149, причем расстройство или состояние представляет собой иммунологическое заболевание, выбранное из аутоиммунных и воспалительных расстройств, например артрит, ревматоидный артрит (РА), псориатический артрит (PsA), воспалительное заболевание кишечника, гастрит, анкилозирующий спондилит, язвенный колит, панкреатит, болезнь Крона, целиакию, рассеянный склероз, системную красную волчанку, волчаночный нефрит, ревматическую лихорадку, подагру, отторжение органа или трансплантата, хроническое отторжение аллотрансплантата, острую или хроническую реакцию «трансплантат против хозяина», дерматит, включая атопический, дерматомиозит, псориаз, болезнь Бехчета, увеит, миастению гравис, заболевание Грейвса, тиреоидит Хашимото, синдром Шегрена, расстройства, вызывающие волдыри, васкулитные синдромы, опосредованные антителами, иммунокомплексные васкулиты, аллергические расстройства, астму, бронхит, хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), муковисцидоз, пневмонию, легочные заболевания, включающие отек, эмболию, фиброз, саркоидоз, гипертензию и эмфизему, силикоз, дыхательную недостаточность, синдром острой дыхательной недостаточности, болезнь BENTA, бериллиоз и полимиозит.

[0407] Вариант осуществления 152. Применение по любому из вариантов осуществления 130–149, причем расстройство или состояние выбрано из неходжкинской лимфомы (НХЛ), диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL), лимфомы маргинальной зоны, мантийноклеточной лимфомы (MCL), фолликулярной лимфомы (FL), трансформированной фолликулярной лимфомы, хронического лимфоцитарного лейкоза и макроглобулинемии Вальденстрема.

[0408] Вариант осуществления 153. Применение соединения А для производства лекарственного средства для лечения неходжкинской лимфомы (НХЛ) у субъекта, включающее введение субъекту терапевтически эффективной дозы от около 100 мг до около 300 мг соединения А.

[0409] Вариант осуществления 154. Применение соединения А для производства лекарственного средства для лечения диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL) у субъекта, включающее введение субъекту терапевтически эффективной дозы от около 100 мг до около 300 мг соединения А.

5 **[0410]** Вариант осуществления 155. Применение соединения А для производства лекарственного средства для лечения лимфомы маргинальной зоны (MZL) у субъекта, включающее введение субъекту терапевтически эффективной дозы от около 100 мг до около 300 мг соединения А.

10 **[0411]** Вариант осуществления 156. Применение соединения А для производства лекарственного средства для лечения мантийноклеточной лимфомы (MCL) у субъекта, включающее введение субъекту терапевтически эффективной дозы от около 100 мг до около 300 мг соединения А.

15 **[0412]** Вариант осуществления 157. Применение соединения А для производства лекарственного средства для лечения фолликулярной лимфомы (FL) у субъекта, включающее введение субъекту терапевтически эффективной дозы от около 100 мг до около 300 мг соединения А.

20 **[0413]** Вариант осуществления 158. Применение соединения А для производства лекарственного средства для лечения трансформированной фолликулярной лимфомы (tFL) у субъекта, включающее введение субъекту терапевтически эффективной дозы от около 100 мг до около 300 мг соединения А.

[0414] Вариант осуществления 159. Применение соединения А для производства лекарственного средства для лечения хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL) у субъекта, включающее введение субъекту терапевтически эффективной дозы от около 100 мг до около 300 мг соединения А.

25 **[0415]** Вариант осуществления 160. Применение соединения А для производства лекарственного средства для лечения макроглобулинемии Вальденстрема у субъекта, включающее введение субъекту терапевтически эффективной дозы от около 100 мг до около 300 мг соединения А.

30 **[0416]** Вариант осуществления 161. Применение по варианту осуществления 154, причем DLBCL представляет собой подтип диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL) из активированных В-клеток (ABC).

[0417] Вариант осуществления 162. Применение по варианту осуществления 154, причем DLBCL представляет собой подтип В-клеточного зародышевого центра (GCB) диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL).

[0418] Вариант осуществления 163. Применение по варианту осуществления 154, причем DLBCL представляет собой подтип не-В-клеточного зародышевого центра (не-GCB) диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL).

5 **[0419]** Вариант осуществления 164. Применение по любому из вариантов осуществления 153–163, включающее введение от около 100 мг до около 300 мг соединения А один раз в сутки в течение непрерывного цикла длительностью 7–21 день и необязательно в течение 3–10 циклов.

10 **[0420]** Вариант осуществления 165. Применение по любому из вариантов осуществления 153–163, включающее введение от около 100 мг до около 300 мг соединения А дважды в сутки в течение 7 дней с последующим введением от около 100 мг до около 300 мг соединения А один раз в сутки в течение 14 дней и необязательно в течение 3–10 циклов.

15 **[0421]** Вариант осуществления 166. Применение по любому из вариантов осуществления 153–163, включающее введение терапевтически эффективной дозы от 100 мг до около 300 мг соединения А дважды в сутки в течение 7 дней с последующим введением от около 100 мг до около 300 мг соединения А один раз в сутки до ремиссии.

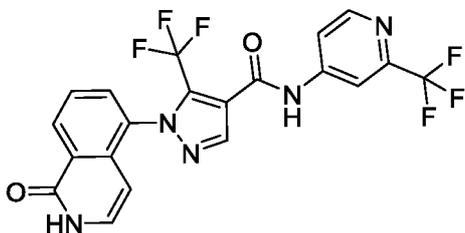
[0422] Вариант осуществления 167. Применение по любому из вариантов осуществления 153–163, причем упомянутый субъект получал предшествующее лечение ингибитором тирозинкиназы Брутона (ВТКi).

20 **[0423]** Вариант осуществления 168. Применение по любому из вариантов осуществления 153–163, причем у упомянутого субъекта наблюдается рецидив или резистентность к предшествующему лечению ингибитором тирозинкиназы Брутона (ВТКi).

25 **[0424]** Вариант осуществления 169. Применение по любому из вариантов осуществления 130–168, причем соединение А используют в его гидратной или моногидратной форме.

30 **[0425]** Вариант осуществления 170. Применение по любому из вариантов осуществления 130–169, причем упомянутому субъекту вводят фармацевтическую композицию соединения А или его фармацевтически приемлемой солевой формы, дополнительно содержащую фармацевтически приемлемый носитель, фармацевтически приемлемый эксципиент и/или фармацевтически приемлемый разбавитель.

[0426] Вариант осуществления 171. Применение 1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-трифторметил)-N-[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]-1H-пиразол-4-карбоксамид (соединения А):



5 или его фармацевтически приемлемой солевой формы для производства лекарственного средства для лечения расстройства или состояния, которое зависит от ингибирования MALT1, включающее терапевтически эффективную дозу от около 50 мг до около 1000 мг соединения А.

[0427] Вариант осуществления 172. Применение по варианту
 10 осуществления 171, включающее: терапевтически эффективную дозу от около 50 до около 1000 мг; терапевтически эффективную дозу от около 50 до около 500 мг; терапевтически эффективную дозу от около 100 до около 400 мг; терапевтически эффективную дозу от около 150 до около 300 мг; терапевтически эффективную дозу около 200 мг; терапевтически эффективную дозу от около 100 до около 150 мг;
 15 терапевтически эффективную дозу от около 150 до около 200 мг; терапевтически эффективную дозу от около 200 до около 250 мг; терапевтически эффективную дозу от около 250 до около 300 мг; терапевтически эффективную дозу от около 300 до около 350 мг; или терапевтически эффективную дозу от около 350 до около 400 мг.

[0428] Вариант осуществления 173. Применение по вариантам
 20 осуществления 171 или 172, причем терапевтически эффективную дозу делят пополам, упомянутую половинную дозу вводят дважды (два раза) в сутки.

[0429] Вариант осуществления 174. Применение по вариантам
 осуществления 171 или 172, причем терапевтически эффективную дозу вводят один раз
 в сутки.

25 **[0430]** Вариант осуществления 175. Применение по любому из вариантов осуществления 171–174, причем терапевтически эффективную дозу вводят ежедневно в течение непрерывного 28-дневного цикла.

[0431] Вариант осуществления 176. Применение по любому из вариантов
 осуществления 171–174, в котором терапевтически эффективную дозу вводят
 30 ежедневно в течение непрерывного 21-дневного цикла.

[0432] Вариант осуществления 177. Применение по любому из вариантов осуществления 171–176, причем соединение А используют в его гидратной или моногидратной форме.

[0433] Вариант осуществления 178. Применение по любому из вариантов осуществления 171–177, причем упомянутое расстройство или состояние представляет собой рак, выбранный из лимфом, лейкозов, карцином и сарком, например неходжкинскую лимфому (НХЛ (включая В-клеточную НХЛ)), диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL), мантийноклеточную лимфому (MCL), фолликулярную лимфому (FL), лимфому лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками (MALT), лимфому маргинальной зоны, Т-клеточную лимфому, лимфому Ходжкина, лимфому Беркитта, множественную миелому, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (SLL), макроглобулинемию Вальденстрема, лимфобластный Т-клеточный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз (СМЛ), волосатоклеточный лейкоз, острый лимфобластный Т-клеточный лейкоз, плазмацитому, иммунобластный крупноклеточный лейкоз, мегакариобластный лейкоз, острый мегакариоцитарный лейкоз, промиелоцитарный лейкоз, эритролейкоз, (глиомы) головного мозга, глиобластомы, рак молочной железы, колоректальный рак / рак толстой кишки, рак предстательной железы, рак легкого, включая немелкоклеточный, рак желудка, рак эндометрия, меланому, рак поджелудочной железы, рак печени, рак почек, плоскоклеточную карциному, рак яичника, саркому, остеосаркому, рак щитовидной железы, рак мочевого пузыря, рак головы и шеи, рак яичек, саркому Юинга, рабдомиосаркому, медуллобластому, нейробластому, рак шейки матки, рак почек, рак уротелия, рак влагалища, рак пищевода, рак слюнных желез, носоглоточный рак, рак щек, рак ротовой полости, первичную и вторичную лимфому центральной нервной системы, трансформированную фолликулярную лимфому, заболевания/рак, вызванные слиянием API2-MALT1, и GIST (гастроинтестинальную стромальную опухоль).

[0434] Вариант осуществления 179. Применение по любому из вариантов осуществления 171–177, причем упомянутое расстройство или состояние представляет собой иммунологическое заболевание, выбранное из аутоиммунных и воспалительных расстройств, например артрит, ревматоидный артрит (РА), псориатический артрит (PsA), воспалительное заболевание кишечника, гастрит, анкилозирующий спондилит, язвенный колит, панкреатит, болезнь Крона, целиакию, рассеянный склероз, системную красную волчанку, волчаночный нефрит, ревматическую лихорадку, подагру,

отторжение органа или трансплантата, хроническое отторжение аллотрансплантата, острую или хроническую реакцию «трансплантат против хозяина», дерматит, включая атопический, дерматомиозит, псориаз, болезнь Бехчета, увеит, миастению гравис, заболевание Грейвса, тиреоидит Хашимото, синдром Шегрена, расстройства, вызывающие волдыри, васкулитные синдромы, опосредованные антителами, иммунокомплексные васкулиты, аллергические расстройства, астму, бронхит, хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), муковисцидоз, пневмонию, легочные заболевания, включающие отек, эмболию, фиброз, саркоидоз, гипертензию и эмфизему, силикоз, дыхательную недостаточность, синдром острой дыхательной недостаточности, болезнь ВЕНТА, бериллиоз и полимиозит.

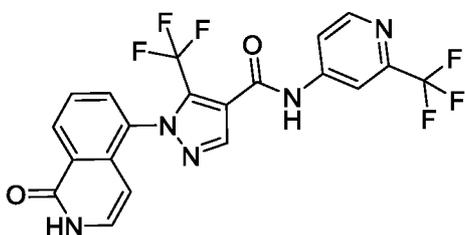
[0435] Вариант осуществления 180. Применение по любому из вариантов осуществления 171–179, включающее: количество, достаточное для поддержания уровня соединения А в плазме от около 2300 нг/мл до около 9300 нг/мл; количество, достаточное для поддержания уровня соединения А в плазме от около 2320 нг/мл до около 9280 нг/мл; количество, достаточное для поддержания уровня соединения А в плазме от около 3000 нг/мл до около 9000 нг/мл; количество, достаточное для поддержания уровня соединения А в плазме от около 3500 нг/мл до около 8500 нг/мл; количество, достаточное для поддержания уровня соединения А в плазме от около 4000 нг/мл до около 8000 нг/мл; количество, достаточное для поддержания уровня соединения А в плазме от около 4000 нг/мл до около 6000 нг/мл; количество, достаточное для поддержания уровня соединения А в плазме, равного по меньшей мере 4600 нг/мл; количество, достаточное для поддержания уровня соединения А в плазме от около 4500 нг/мл до около 4750 нг/мл; количество, достаточное для поддержания уровня соединения А в плазме от около 4640 нг/мл; количество, достаточное для поддержания уровня соединения А в плазме от около 4550 до около 4700 нг/мл; или количество, достаточное для поддержания уровня соединения А в плазме от около 4550 до около 4680 нг/мл.

[0436] Вариант осуществления 181. Применение по любому из вариантов осуществления 171–180, включающее фармацевтическую композицию соединения А, или его сольвата, или его фармацевтически приемлемой солевой формы, дополнительно содержащую фармацевтически приемлемый носитель, фармацевтически приемлемый эксципиент и/или фармацевтически приемлемый разбавитель.

[0437] Вариант осуществления 182. Применение по любому из вариантов осуществления 171–181, причем упомянутое расстройство или состояние является рецидивирующим или резистентным к предшествующему лечению.

5 **[0438]** Вариант осуществления 183. Применение по любому из вариантов осуществления 171–181, причем упомянутое расстройство или состояние является рецидивирующим или резистентным к предшествующему лечению ингибитором тирозинкиназы Брутона (ВТКi).

10 **[0439]** Вариант осуществления 184. Применение 1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-*N*-[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]-1*H*-пиразол-4-карбоксамид (соединения А):



15 или его фармацевтически приемлемой солевой формы для производства лекарственного средства для лечения в способе снижения соотношения T_{reg}/T_{eff} у пациента, страдающего от расстройства или состояния, которое зависит от ингибирования MALT1, включающее введение терапевтически эффективной дозы соединения А или его фармацевтически приемлемой солевой формы упомянутому пациенту.

20 **[0440]** Вариант осуществления 185. Применение по варианту осуществления 184, причем терапевтически эффективная доза составляет:

- от около 50 до около 500 мг;
- от около 100 до около 500 мг; или
- от около 100 до около 400 мг.

25 **[0441]** Вариант осуществления 186. Применение по варианту осуществления 184, причем терапевтически эффективная доза составляет:

- от около 150 до около 350 мг;
- от около 200 до около 350 мг;
- от около 275 до около 375 мг; или
- около 300 мг.

[0442] Вариант осуществления 187. Применение по любому из вариантов осуществления 184–186, причем терапевтически эффективную дозу делят пополам, упомянутую половинную дозу вводят дважды (два раза) в сутки.

5 **[0443]** Вариант осуществления 188. Применение по любому из вариантов осуществления 184–186, причем терапевтически эффективную дозу вводят один раз в сутки.

[0444] Вариант осуществления 189. Применение по любому из вариантов осуществления 184–188, причем терапевтически эффективную дозу вводят ежедневно в течение непрерывного 28-дневного цикла.

10 **[0445]** Вариант осуществления 190. Применение по любому из вариантов осуществления 184–188, причем терапевтически эффективную дозу вводят ежедневно в течение в течение непрерывного цикла длительностью 7 дней – 21 день.

[0446] Вариант осуществления 191. Применение по вариантам осуществления 189 или 190, причем цикл повторяют.

15 **[0447]** Вариант осуществления 192. Применение по любому из вариантов осуществления 184–191, причем способ дополнительно включает определение пропорции $CD8^+ T_{eff}$ и $CD4^+ CD25^{hi} FOXP3^{hi} T^{reg}$ клеток.

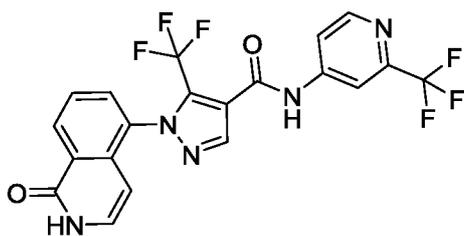
20 **[0448]** Все варианты осуществления, описанные в настоящем документе для способов лечения расстройства или состояния, также могут быть использованы для применения при лечении упомянутого расстройства или состояния.

[0449] Все варианты осуществления, описанные в настоящем документе для способов лечения расстройства или состояния, также могут быть использованы для применения в способе лечения расстройства или состояния.

25 **[0450]** Несмотря на то что в настоящем документе показаны и описаны предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения, специалистам в данной области будет очевидно, что такие варианты осуществления предложены 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
30 изобретения, описанным в настоящем документе, могут быть использованы при реализации изобретения на практике и что варианты осуществления, входящие в объем этих пунктов формулы изобретения, и их эквиваленты таким образом ими охвачены

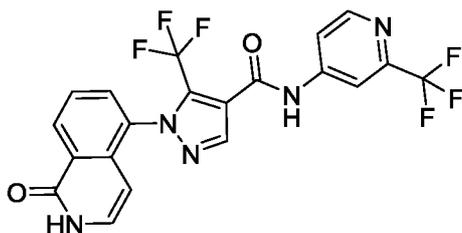
ПЕРВОНАЧАЛЬНАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения расстройства или состояния, которое зависит от ингибирования транслокационного белка лимфомы-1 лимфоидной ткани, ассоциированной со
 5 слизистыми оболочками (MALT1), у субъекта, нуждающегося в лечении, включающий введение терапевтически эффективной дозы в диапазоне от около 50 мг до около 1000 мг 1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-*N*-[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]-1*H*-пиразол-4-карбоксамид (соединения А):



- 10 или его фармацевтически приемлемой солевой формы упомянутому субъекту.
2. Способ по п. 1, в котором субъект является человеком.
3. Способ по п. 1, в котором терапевтически эффективная доза составляет от около 50
 15 до около 500 мг.
4. Способ по п. 1, в котором терапевтически эффективная доза составляет от около 100 до около 400 мг.
- 20 5. Способ по п. 1, в котором терапевтически эффективная доза составляет от около 150 до около 300 мг.
6. Способ по п. 1, в котором терапевтически эффективная доза составляет около 300 мг.
- 25 7. Способ по п. 1, в котором терапевтически эффективная доза составляет от около 100 до около 150 мг.
8. Способ по п. 1, в котором терапевтически эффективная доза составляет от около 150 до около 200 мг.

9. Способ по п. 1, в котором терапевтически эффективная доза составляет от около 200 до около 250 мг.
10. Способ по п. 1, в котором терапевтически эффективная доза составляет от около 250 до около 300 мг.
11. Способ по п. 1, в котором терапевтически эффективная доза составляет от около 300 до 350 мг.
12. Способ по п. 1, в котором терапевтически эффективная доза составляет от около 350 до 400 мг.
13. Способ по любому из пп. 1–12, в котором терапевтически эффективную дозу делят пополам, упомянутую половинную дозу вводят дважды (два раза) в сутки.
14. Способ по любому из пп. 1–12, в котором терапевтически эффективную дозу вводят один раз в сутки.
15. Способ по любому из пп. 1–14, в котором терапевтически эффективную дозу вводят ежедневно в течение непрерывного 28-дневного цикла.
16. Способ по любому из пп. 1–14, в котором терапевтически эффективную дозу вводят ежедневно в течение непрерывного 21-дневного цикла.
17. Способ лечения расстройства или состояния, которое зависит от ингибирования MALT1 у субъекта, нуждающегося в лечении, включающий введение терапевтически эффективной дозы 1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-*N*-[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]-1*H*-пиразол-4-карбоксамид (соединения А):

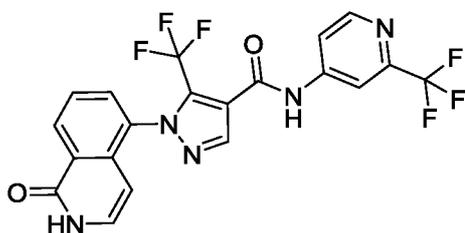


или его фармацевтически приемлемой солевой формы упомянутому субъекту в количестве, достаточном для поддержания уровня соединения А в плазме от около 2 мкг/мл до около 120 мкг/мл, от около 2 мкг/мл до около 100 мкг/мл, от около 2 мкг/мл до около 80 мкг/мл, от около 2 мкг/мл до около 60 мкг/мл или от около 2 мкг/мл до около 20 мкг/мл.

5

18. Способ лечения расстройства или состояния, которое зависит от ингибирования MALT1 у субъекта, нуждающегося в лечении, включающий введение терапевтически эффективной дозы 1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-*N*-[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]-1*H*-пиразол-4-карбоксамид (соединения А):

10

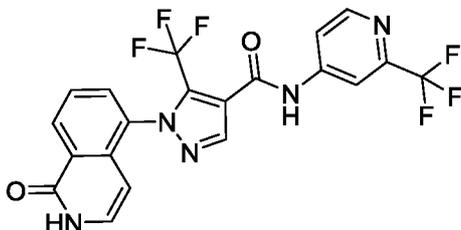


или его фармацевтически приемлемой солевой формы упомянутому субъекту в количестве, достаточном для достижения площади под кривой зависимости концентрации от времени (AUC) от около 50 мкг·ч/мл до около 2500 мкг·ч/мл, от около 50 мкг·ч/мл до около 2000 мкг·ч/мл, от около 50 мкг·ч/мл до около 1500 мкг·ч/мл, от около 50 мкг·ч/мл до около 1000 мкг·ч/мл или от около 50 мкг·ч/мл до около 600 мкг·ч/мл.

15

19. Способ лечения рака или иммунологического заболевания у субъекта, нуждающегося в лечении, включающий введение терапевтически эффективной дозы 1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-*N*-[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]-1*H*-пиразол-4-карбоксамид (соединения А):

20

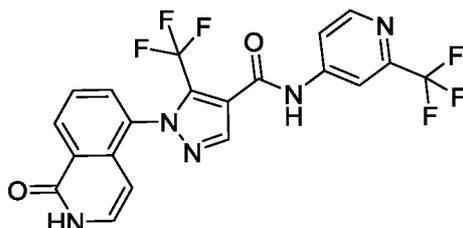


или его фармацевтически приемлемой солевой формы упомянутому субъекту в количестве, достаточном для поддержания уровня соединения А в плазме от около 2 мкг/мл до около 120 мкг/мл, от около 2 мкг/мл до около 100 мкг/мл, от около 2 мкг/мл

25

до около 80 мкг/мл, от около 2 мкг/мл до около 60 мкг/мл или от около 2 мкг/мл до около 20 мкг/мл.

20. Способ лечения рака или иммунологического заболевания у субъекта, нуждающегося в лечении, включающий введение 1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-*N*-[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]-1*H*-пиразол-4-карбоксамид (соединения А):



- или его фармацевтически приемлемой солевой формы упомянутому субъекту в количестве, достаточном для достижения AUC от около 50 мкг·ч/мл до около 2500 мкг·ч/мл, от около 50 мкг·ч/мл до около 2000 мкг·ч/мл, от около 50 мкг·ч/мл до около 1500 мкг·ч/мл, от около 50 мкг·ч/мл до около 1000 мкг·ч/мл или от около 50 мкг·ч/мл до около 600 мкг·ч/мл.

21. Способ по любому из пп. 1–20, в котором расстройство или состояние представляет собой рак, выбранный из лимфом, лейкозов, карцином и сарком, например неходжкинскую лимфому (НХЛ (включая В-клеточную НХЛ)), диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL), мантийноклеточную лимфому (MCL), фолликулярную лимфому (FL), лимфому лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками (MALT), лимфому маргинальной зоны, Т-клеточную лимфому, лимфому Ходжкина, лимфому Беркитта, множественную миелому, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (SLL), макроглобулинемию Вальденстрема, лимфобластный Т-клеточный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз (СМЛ), волосатоклеточный лейкоз, острый лимфобластный Т-клеточный лейкоз, плазмацитому, иммунобластный крупноклеточный лейкоз, мегакариобластный лейкоз, острый мегакариоцитарный лейкоз, промиелоцитарный лейкоз, эритролейкоз, (глиому) головного мозга, глиобластому, рак молочной железы, колоректальный рак / рак толстой кишки, рак предстательной железы, рак легкого, включая немелкоклеточный, рак желудка, рак эндометрия, меланому, рак поджелудочной железы, рак печени, рак почек,

плоскоклеточную карциному, рак яичника, саркому, остеосаркому, рак щитовидной железы, рак мочевого пузыря, рак головы и шеи, рак яичек, саркому Юинга, рабдомиосаркому, медуллобластому, нейробластому, рак шейки матки, рак почек, рак уротелия, рак влагалища, рак пищевода, рак слюнных желез, носоглоточный рак, рак щек, рак ротовой полости, первичную и вторичную лимфому центральной нервной системы, трансформированную фолликулярную лимфому, заболевания/рак, вызванные слиянием API2-MALT1, и GIST (гастроинтестинальную стромальную опухоль).

22. Способ по любому из пп. 1–20, в котором расстройство или состояние представляет собой иммунологическое заболевание, выбранное из аутоиммунных и воспалительных расстройств, например артрит, ревматоидный артрит (РА), псориазический артрит (PsA), воспалительное заболевание кишечника, гастрит, анкилозирующий спондилит, язвенный колит, панкреатит, болезнь Крона, целиакию, рассеянный склероз, системную красную волчанку, волчаночный нефрит, ревматическую лихорадку, подагру, отторжение органа или трансплантата, хроническое отторжение аллотрансплантата, острую или хроническую реакцию «трансплантат против хозяина», дерматит, включая атопический, дерматомиозит, псориаз, болезнь Бехчета, увеит, миастению гравис, заболевание Грейвса, тиреоидит Хашимото, синдром Шегрена, расстройства, вызывающие волдыри, васкулитные синдромы, опосредованные антителами, иммунокомплексные васкулиты, аллергические расстройства, астму, бронхит, хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), муковисцидоз, пневмонию, легочные заболевания, включающие отек, эмболию, фиброз, саркоидоз, гипертензию и эмфизему, силикоз, дыхательную недостаточность, синдром острой дыхательной недостаточности, экспансию В-клеток с NF-κB и энергию Т-клеток (болезнь BENTA), бериллиоз и полимиозит.

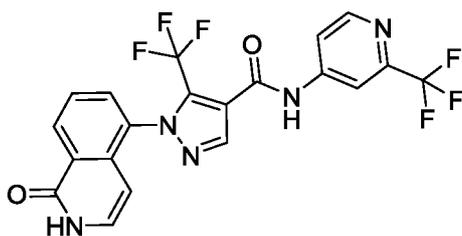
23. Способ по любому из пп. 1–20, в котором расстройство или состояние выбрано из неходжкинской лимфомы (НХЛ), диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL), лимфомы маргинальной зоны, мантийноклеточной лимфомы (MCL), фолликулярной лимфомы (FL), трансформированной фолликулярной лимфомы, хронического лимфоцитарного лейкоза и макроглобулинемии Вальденстрема.

24. Способ лечения неходжкинской лимфомы (НХЛ) у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективной дозы от около 100 мг до около 300 мг соединения А.
- 5 25. Способ лечения диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL) у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективной дозы от около 100 мг до около 300 мг соединения А.
- 10 26. Способ лечения лимфомы маргинальной зоны (MZL) у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективной дозы от около 100 мг до около 300 мг соединения А.
- 15 27. Способ лечения мантийноклеточной лимфомы (MCL) у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективной дозы от около 100 мг до около 300 мг соединения А.
- 20 28. Способ лечения фолликулярной лимфомы (FL) у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективной дозы от около 100 мг до около 300 мг соединения А.
- 25 29. Способ лечения трансформированной фолликулярной лимфомы (tFL) у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективной дозы от около 100 мг до около 300 мг соединения А.
- 30 30. Способ лечения хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL) у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективной дозы от около 100 мг до около 300 мг соединения А.
- 30 31. Способ лечения макроглобулинемии Вальденстрема у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективной дозы от около 100 мг до около 300 мг соединения А.
32. Способ по п. 25, в котором DLBCL представляет собой подтип диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL) из активированных В-клеток (ABC).

33. Способ по п. 25, в котором DLBCL представляет собой подтип В-клеточного зародышевого центра (GCB) диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL).
- 5
34. Способ по п. 25, в котором DLBCL представляет собой подтип не-В-клеточного зародышевого центра (не-GCB) диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL).
- 10
35. Способ по любому из пп. 24–34, включающий введение от около 100 мг до около 300 мг соединения А один раз в сутки в течение непрерывного цикла длительностью 7–21 день и необязательно в течение 3–10 циклов.
- 15
36. Способ по любому из пп. 24–34, включающий введение от около 100 мг до около 300 мг соединения А дважды в сутки в течение 7 дней с последующим введением от около 100 мг до около 300 мг соединения А один раз в сутки в течение 14 дней и необязательно в течение 3–10 циклов.
- 20
37. Способ по любому из пп. 24–34, включающий введение терапевтически эффективной дозы от 100 мг до около 300 мг соединения А дважды в сутки в течение 7 дней с последующим введением от около 100 мг до около 300 мг соединения А один раз в сутки до ремиссии.
- 25
38. Способ по любому из пп. 24–34, в котором упомянутый субъект получал предшествующее лечение ингибитором тирозинкиназы Брутона (ВТКi).
- 30
39. Способ по любому из пп. 24–34, в котором у упомянутого субъекта наблюдается рецидив или резистентность к предшествующему лечению ингибитором тирозинкиназы Брутона (ВТКi).
40. Способ по любому из пп. 1–39, в котором соединение А используют в его гидратной или моногидратной форме.

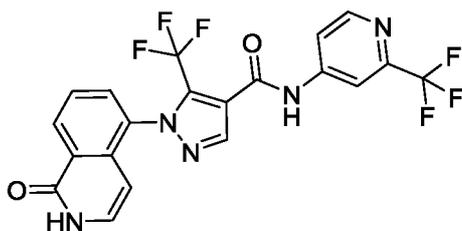
41. Способ по любому из пп. 1–40, в котором упомянутому субъекту вводят фармацевтическую композицию соединения А или его фармацевтически приемлемой солевой формы, дополнительно содержащую фармацевтически приемлемый носитель, фармацевтически приемлемый эксципиент и/или фармацевтически приемлемый разбавитель.

42. 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 приемлемая солевая форма для применения при лечении расстройства или состояния, которое зависит от ингибирования MALT1, причем применение включает терапевтически эффективную дозу от около 50 мг до около 1000 мг соединения А или его фармацевтически приемлемой солевой формы.

43. Фармацевтическая композиция, содержащая 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, для применения при лечении расстройства или состояния, которое зависит от ингибирования MALT1, причем применение включает терапевтически эффективную дозу от около 50 мг до около 1000 мг соединения А или его фармацевтически приемлемой солевой формы.

44. Соединение А или его фармацевтически приемлемая солевая форма для применения по п. 42 или фармацевтическая композиция для применения по п. 43, причем применение включает: терапевтически эффективную дозу от около 50 до около 1000

- мг; терапевтически эффективную дозу от около 50 до около 500 мг; терапевтически эффективную дозу от около 100 до около 400 мг; терапевтически эффективную дозу от около 150 до около 300 мг; терапевтически эффективную дозу около 200 мг;
- 5 терапевтически эффективную дозу от около 100 до около 150 мг; терапевтически эффективную дозу от около 150 до около 200 мг; терапевтически эффективную дозу от около 200 до около 250 мг; терапевтически эффективную дозу от около 250 до около 300 мг; терапевтически эффективную дозу от около 300 до около 350 мг; или терапевтически эффективную дозу от около 350 до около 400 мг.
- 10 45. Соединение А или его фармацевтически приемлемая солевая форма для применения по пп. 42 или 44 или фармацевтическая композиция для применения по пп. 43 или 44, причем терапевтически эффективную дозу делят пополам, упомянутую половинную дозу вводят дважды (два раза) в сутки.
- 15 46. Соединение А или его фармацевтически приемлемая солевая форма для применения по пп. 42 или 44 или фармацевтическая композиция для применения по пп. 43 или 44, причем терапевтически эффективную дозу вводят один раз в сутки.
- 20 47. Соединение А или его фармацевтически приемлемая солевая форма для применения по пп. 42 или 44 или фармацевтическая композиция для применения по пп. 43 или 44, причем терапевтически эффективную дозу вводят ежедневно в течение непрерывного 28-дневного цикла.
- 25 48. Соединение А или его фармацевтически приемлемая солевая форма для применения по пп. 42 или 44 или фармацевтическая композиция для применения по пп. 43 или 44, причем терапевтически эффективную дозу вводят ежедневно в течение непрерывного 21-дневного цикла.
- 30 49. Соединение А или его фармацевтически приемлемая солевая форма для применения по пп. 42 или 44, причем соединение А используют в его гидратной или моногидратной форме.
50. Фармацевтическая композиция для применения по пп. 43 или 44, причем соединение А используют в его гидратной или моногидратной форме.

51. Соединение А или его фармацевтически приемлемая солевая форма для применения или фармацевтическая композиция для применения по любому из пп. 42–50, причем упомянутое расстройство или состояние представляет собой рак, выбранный из

5 лимфом, лейкозов, карцином и сарком, например неходжкинскую лимфому (НХЛ (включая В-клеточную НХЛ)), диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL), мантийноклеточную лимфому (MCL), фолликулярную лимфому (FL), лимфому лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками (MALT), лимфому маргинальной зоны, Т-клеточную лимфому, лимфому Ходжкина, лимфому Беркитта, множественную миелому, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (SLL), макроглобулинемию Вальденстрема, лимфобластный Т-клеточный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз (CML), волосатоклеточный лейкоз, острый лимфобластный Т-клеточный лейкоз,

10 плазмацитому, иммунобластный крупноклеточный лейкоз, мегакариобластный лейкоз, острый мегакариоцитарный лейкоз, промиелоцитарный лейкоз, эритролейкоз, (глиому) головного мозга, глиобластому, рак молочной железы, колоректальный рак / рак толстой кишки, рак предстательной железы, рак легкого, включая немелкоклеточный, рак желудка, рак эндометрия, меланому, рак поджелудочной железы, рак печени, рак почек, плоскоклеточную карциному, рак яичника, саркому, остеосаркому, рак

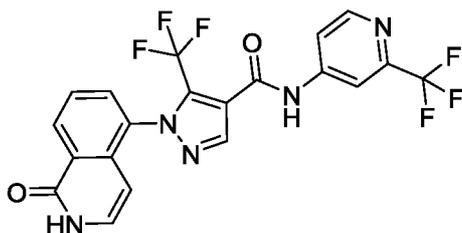
20 щитовидной железы, рак мочевого пузыря, рак головы и шеи, рак яичек, саркому Юинга, рабдомиосаркому, медуллобластому, нейробластому, рак шейки матки, рак почек, рак уротелия, рак влагалища, рак пищевода, рак слюнных желез, носоглоточный рак, рак щек, рак ротовой полости, первичную и вторичную лимфому центральной нервной системы, трансформированную фолликулярную лимфому, заболевания/рак, вызванные слиянием API2-MALT1, и GIST (гастроинтестинальную стромальную опухоль).

52. Соединение А или его фармацевтически приемлемая солевая форма для применения или фармацевтическая композиция для применения по любому из пп. 42–50, причем

30 упомянутое расстройство или состояние представляет собой иммунологическое заболевание, выбранное из аутоиммунных и воспалительных расстройств, например артрит, ревматоидный артрит (РА), псориатический артрит (PsA), воспалительное заболевание кишечника, гастрит, анкилозирующий спондилит, язвенный колит, панкреатит, болезнь Крона, целиакию, рассеянный склероз, системную красную

волчанку, волчаночный нефрит, ревматическую лихорадку, подагру, отторжение органа или трансплантата, хроническое отторжение аллотрансплантата, острую или хроническую реакцию «трансплантат против хозяина», дерматит, включая атопический, дерматомиозит, псориаз, болезнь Бехчета, увеит, миастению гравис, заболевание Грейвса, тиреоидит Хашимото, синдром Шегрена, расстройства, вызывающие волдыри, васкулитные синдромы, опосредованные антителами, иммунокомплексные васкулиты, аллергические расстройства, астму, бронхит, хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), муковисцидоз, пневмонию, легочные заболевания, включающие отек, эмболию, фиброз, саркоидоз, гипертензию и эмфизему, силикоз, дыхательную недостаточность, синдром острой дыхательной недостаточности, болезнь BENTA, бериллиоз и полимиозит.

53. Применение 1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-*N*-[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]-1*H*-пиразол-4-карбоксамида (соединения А):



15 или его фармацевтически приемлемой солевой формы для лечения расстройства или состояния, которое зависит от ингибирования MALT1, включающее терапевтически эффективную дозу от около 50 мг до около 1000 мг соединения А.

20 54. Применение по п. 53, включающее: терапевтически эффективную дозу от около 50 до около 1000 мг; терапевтически эффективную дозу от около 50 до около 500 мг; терапевтически эффективную дозу от около 100 до около 400 мг; терапевтически эффективную дозу от около 150 до около 300 мг; терапевтически эффективную дозу от около 200 мг; терапевтически эффективную дозу от около 100 до около 150 мг;

25 терапевтически эффективную дозу от около 150 до около 200 мг; терапевтически эффективную дозу от около 200 до около 250 мг; терапевтически эффективную дозу от около 250 до около 300 мг; терапевтически эффективную дозу от около 300 до около 350 мг; или терапевтически эффективную дозу от около 350 до около 400 мг.

55. Применение по пп. 53 или 54, причем терапевтически эффективную дозу делят пополам, упомянутую половинную дозу вводят дважды (два раза) в сутки.

56. Применение по любому из пп. 53–55, причем терапевтически эффективную дозу:
5 вводят один раз в сутки; вводят ежедневно в течение непрерывного 28-дневного цикла; или вводят ежедневно в течение непрерывного 21-дневного цикла.

57. Применение по любому из пп. 53–56, включающее: количество, достаточное для
10 поддержания уровня соединения А в плазме от около 2300 нг/мл до около 9300 нг/мл; количество, достаточное для поддержания уровня соединения А в плазме от около 2320 нг/мл до около 9280 нг/мл; количество, достаточное для поддержания уровня соединения А в плазме от около 3000 нг/мл до около 9000 нг/мл; количество, достаточное для поддержания уровня соединения А в плазме от около 3500 нг/мл до
около 8500 нг/мл; количество, достаточное для поддержания уровня соединения А в
15 плазме от около 4000 нг/мл до около 8000 нг/мл; количество, достаточное для поддержания уровня соединения А в плазме от около 4000 нг/мл до около 6000 нг/мл; количество, достаточное для поддержания уровня соединения А в плазме, равного по меньшей мере 4600 нг/мл; количество, достаточное для поддержания уровня соединения А в плазме от около 4500 нг/мл до около 4750 нг/мл; количество,
20 достаточное для поддержания уровня соединения А в плазме от около 4640 нг/мл; количество, достаточное для поддержания уровня соединения А в плазме от около 4550 до около 4700 нг/мл; или количество, достаточное для поддержания уровня соединения А в плазме от около 4550 до около 4680 нг/мл.

25 58. Применение по любому из пп. 53–57, причем соединение А используют в его гидратной или моногидратной форме.

59. Применение по любому из пп. 53–58, включающее фармацевтическую композицию
соединения А или его сольвата или фармацевтически приемлемой солевой формы,
30 дополнительно содержащую фармацевтически приемлемый носитель, фармацевтически приемлемый эксципиент и/или фармацевтически приемлемый разбавитель.

60. Применение по любому из пп. 53–59, причем упомянутое расстройство или состояние представляет собой рак, выбранный из лимфом, лейкозов, карцином и сарком, например неходжкинскую лимфому (НХЛ (включая В-клеточную НХЛ)), диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL), мантийноклеточную лимфому (MCL), фолликулярную лимфому (FL), лимфому лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками (MALT), лимфому маргинальной зоны, Т-клеточную лимфому, лимфому Ходжкина, лимфому Беркитта, множественную миелому, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (SLL), макроглобулинемию Вальденстрема, лимфобластный Т-клеточный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз (CMML), волосатоклеточный лейкоз, острый лимфобластный Т-клеточный лейкоз, плазмацитому, иммунобластный крупноклеточный лейкоз, мегакариобластный лейкоз, острый мегакариоцитарный лейкоз, промиелоцитарный лейкоз, эритролейкоз, (глиому) головного мозга, глиобластому, рак молочной железы, колоректальный рак / рак толстой кишки, рак предстательной железы, рак легкого, включая немелкоклеточный, рак желудка, рак эндометрия, меланому, рак поджелудочной железы, рак печени, рак почек, плоскоклеточную карциному, рак яичника, саркому, остеосаркому, рак щитовидной железы, рак мочевого пузыря, рак головы и шеи, рак яичек, саркому Юинга, рабдомиосаркому, медуллобластому, нейробластому, рак шейки матки, рак почек, рак уротелия, рак влагалища, рак пищевода, рак слюнных желез, носоглоточный рак, рак щек, рак ротовой полости, первичную и вторичную лимфому центральной нервной системы, трансформированную фолликулярную лимфому, заболевания/рак, вызванные слиянием API2-MALT1, и GIST (гастроинтестинальную стромальную опухоль).

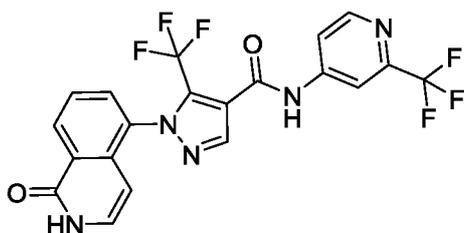
61. Применение по любому из пп.53–59, причем упомянутое расстройство или состояние представляет собой иммунологическое заболевание, выбранное из аутоиммунных и воспалительных расстройств, например артрит, ревматоидный артрит (РА), псориатический артрит (PsA), воспалительное заболевание кишечника, гастрит, анкилозирующий спондилит, язвенный колит, панкреатит, болезнь Крона, целиакию, рассеянный склероз, системную красную волчанку, волчаночный нефрит, ревматическую лихорадку, подагру, отторжение органа или трансплантата, хроническое отторжение аллотрансплантата, острую или хроническую реакцию «трансплантат против хозяина», дерматит, включая атопический, дерматомиозит, псориаз, болезнь Бехчета, увеит, миастению гравис, заболевание Грейвса, тиреоидит

Хашимото, синдром Шегрена, расстройства, вызывающие волдыри, васкулитные синдромы, опосредованные антителами, иммунокомплексные васкулиты, аллергические расстройства, астму, бронхит, хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), муковисцидоз, пневмонию, легочные заболевания, включающие отек, эмболию, фиброз, саркоидоз, гипертензию и эмфизему, силикоз, дыхательную недостаточность, синдром острой дыхательной недостаточности, болезнь BENTA, бериллиоз и полимиозит.

62. Применение по любому из пп. 53–61, причем упомянутое расстройство или состояние является рецидивирующим или резистентным к предшествующему лечению.

63. Применение по любому из пп. 53–61, причем упомянутое расстройство или состояние является рецидивирующим или резистентным к предшествующему лечению ингибитором тирозинкиназы Брутона (BTKi).

64. Способ уменьшения соотношения T_{reg}/T_{eff} у пациента, страдающего от расстройства или состояния, которое зависит от ингибирования MALT1, включающий введение терапевтически эффективной дозы 1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-*N*-[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]-1*H*-пиразол-4-карбоксиамида (соединения А):



или его фармацевтически приемлемой солевой формы упомянутому пациенту.

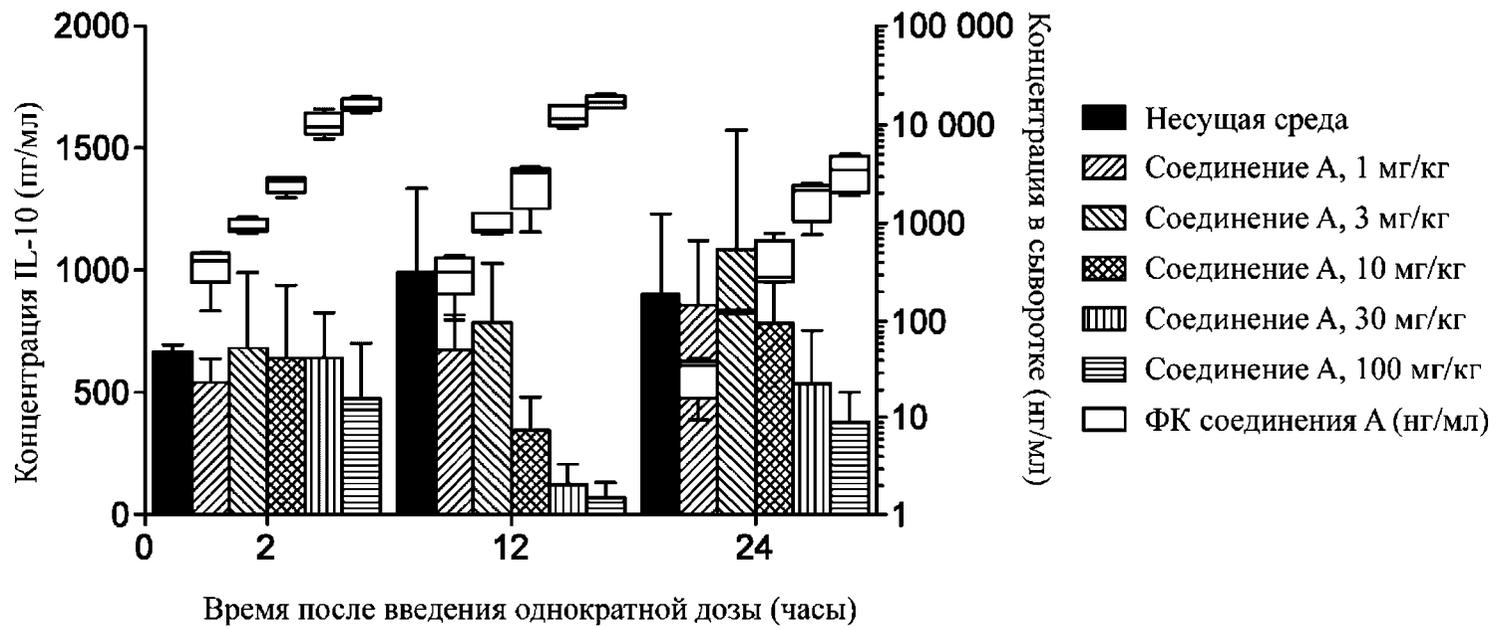
65. Способ по п. 64, в котором терапевтически эффективная доза составляет:
от около 50 до около 500 мг;
от около 100 до около 500 мг; или
от около 100 до около 400 мг.

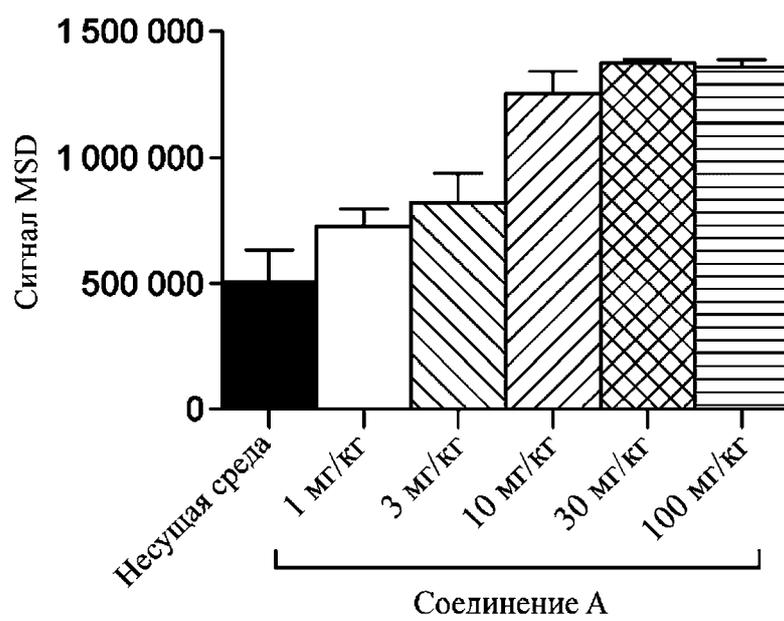
66. Способ по п. 64, в котором терапевтически эффективная доза составляет:
от около 150 до около 350 мг;

от около 200 до около 350 мг;
от около 275 до около 375 мг; или
около 300 мг.

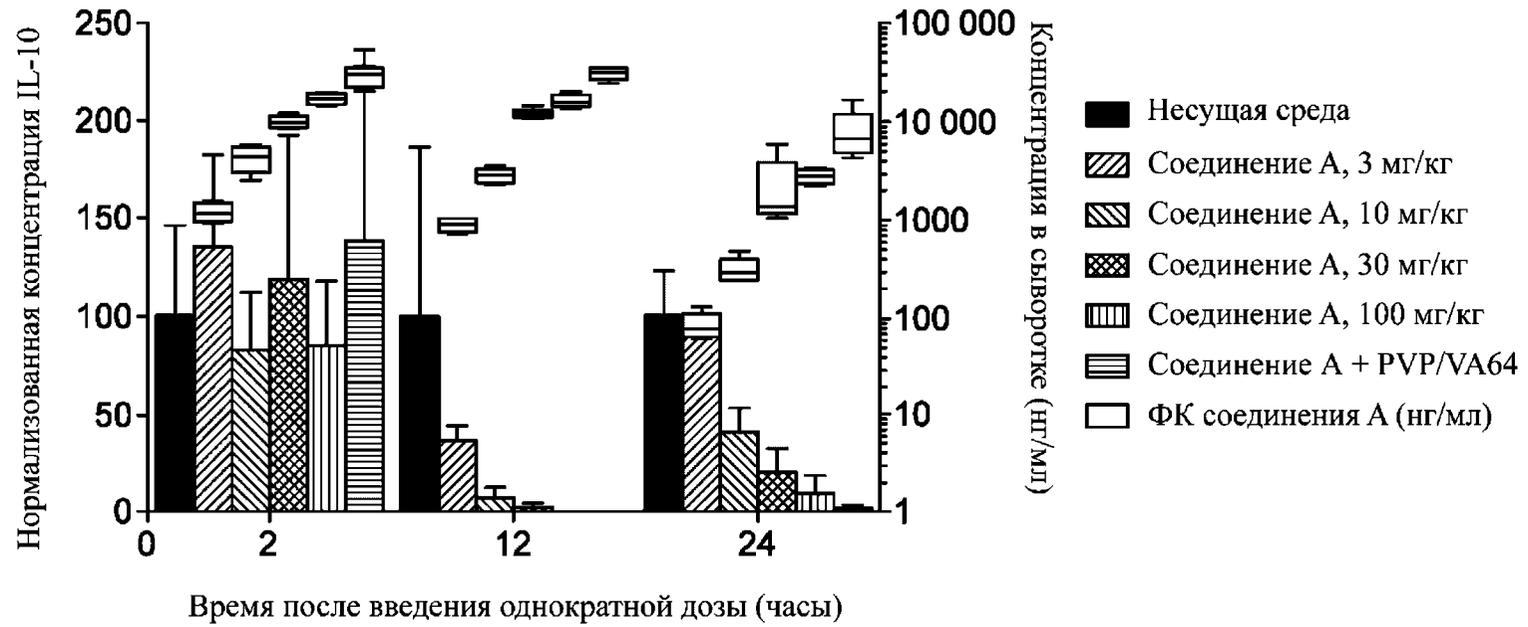
- 5 67. Способ по любому из пп. 64–66, в котором терапевтически эффективную дозу делят пополам, упомянутую половинную дозу вводят дважды (два раза) в сутки.
68. Способ по любому из пп. 64–66, в котором терапевтически эффективную дозу вводят один раз в сутки.
- 10 69. Способ по любому из пп. 64–68, в котором терапевтически эффективную дозу вводят ежедневно в течение непрерывного 28-дневного цикла.
70. Способ по любому из пп. 64–68, в котором терапевтически эффективную дозу вводят ежедневно в течение непрерывного цикла длительностью 7 дней – 21 день.
- 15 71. Способ по пп. 69 или 70, в котором цикл повторяют.
72. Способ по любому из пп. 64–71, дополнительно включающий определение пропорции $CD8^+ T_{eff}$ и $CD4^+ CD25^{hi} FOXP3^{hi} T^{reg}$ клеток.
- 20 73. Соединение А или его фармацевтически приемлемая солевая форма для применения в способе по любому из пп. 1–40 или 64–72.
- 25 74. Применение соединения А или его фармацевтически приемлемой солевой формы для производства лекарственного средства для способа по любому из пп. 1–40 или 64–72.

ФИГ. 1

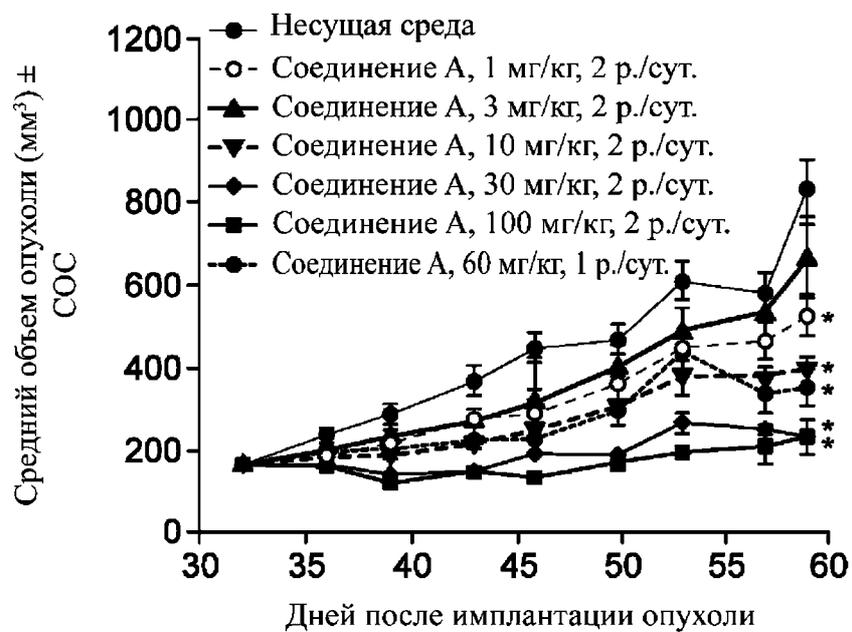


ФИГ. 2

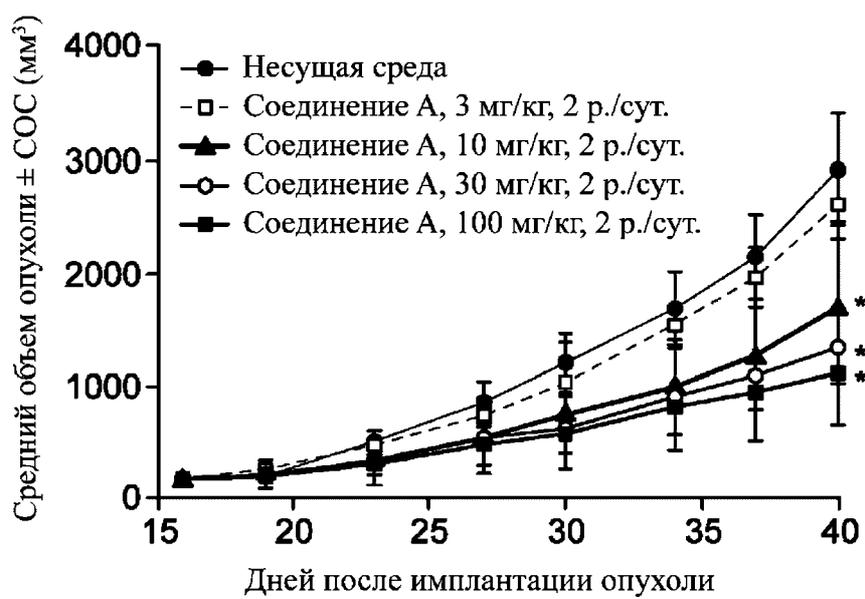
ФИГ. 3



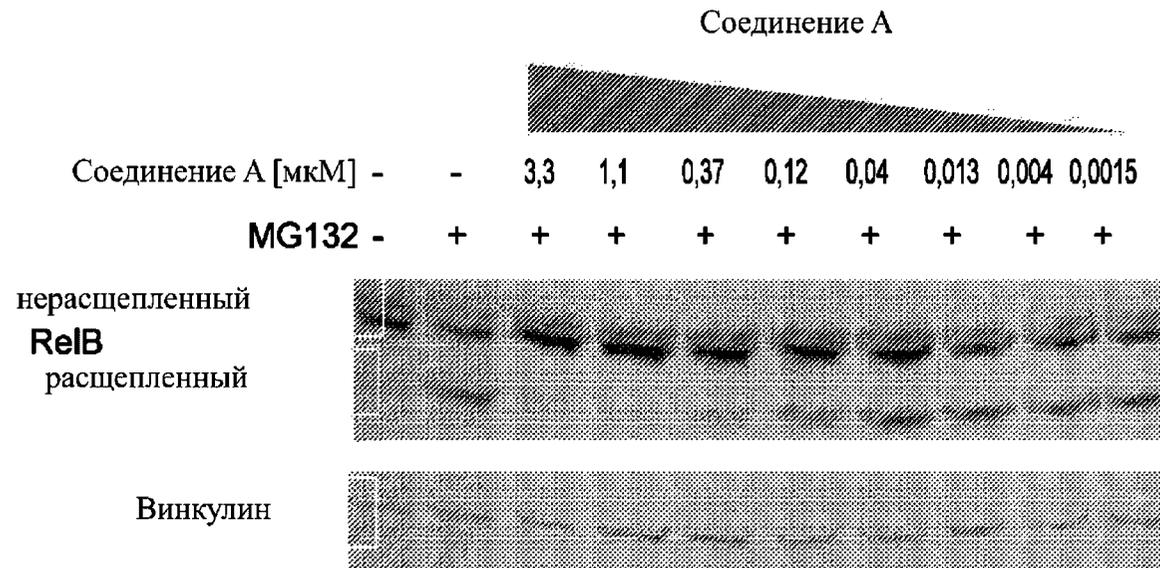
ФИГ. 4



ФИГ. 5

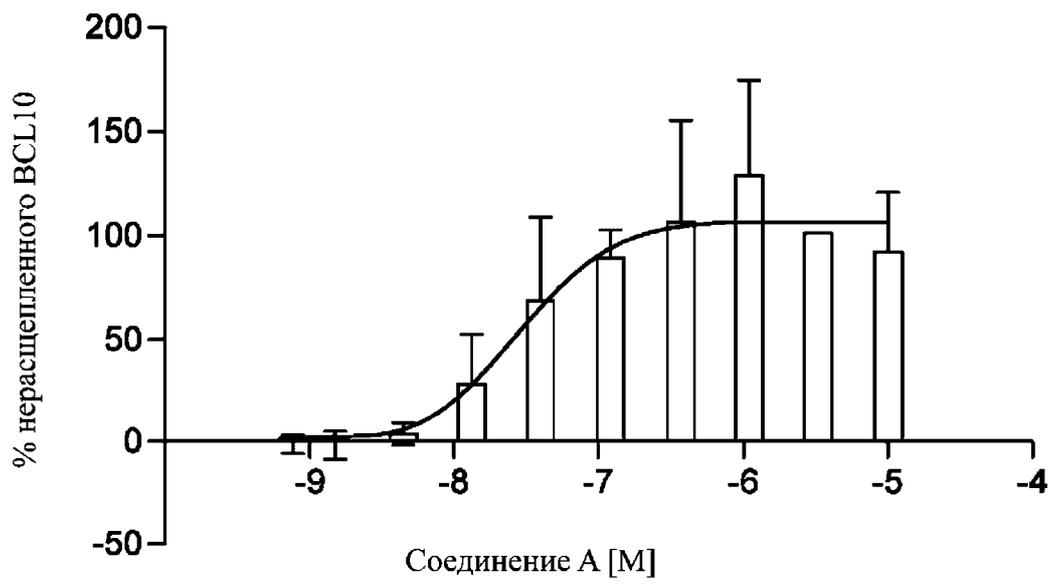


ФИГ. 6



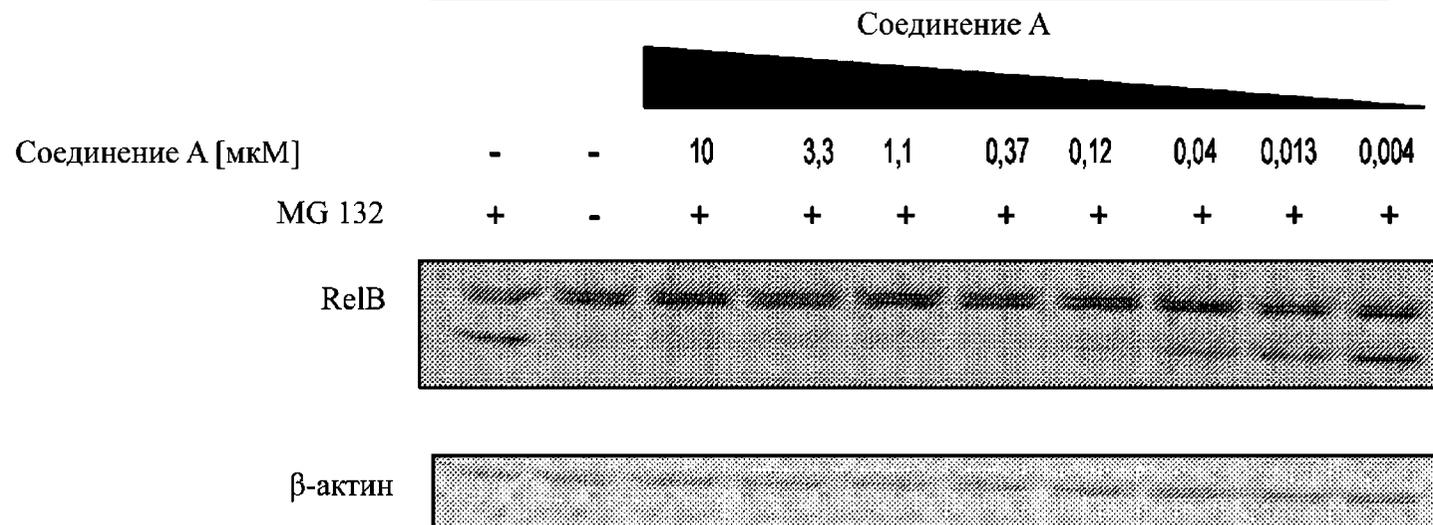
ФИГ. 7

BCL10 Mesoscale (OCI-LY3)



ФИГ. 8

Клетки API1-MALT1/VJAB



ФИГ. 9

Вестерн-блот (OCI-LY3)

Соединение А



Соединение А [мкМ]	-	-	3,3	1,1	0,37	0,12	0,04	0,013	0,004	0,0015	0,00076
MG 132	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

pI κ B α



I κ B α

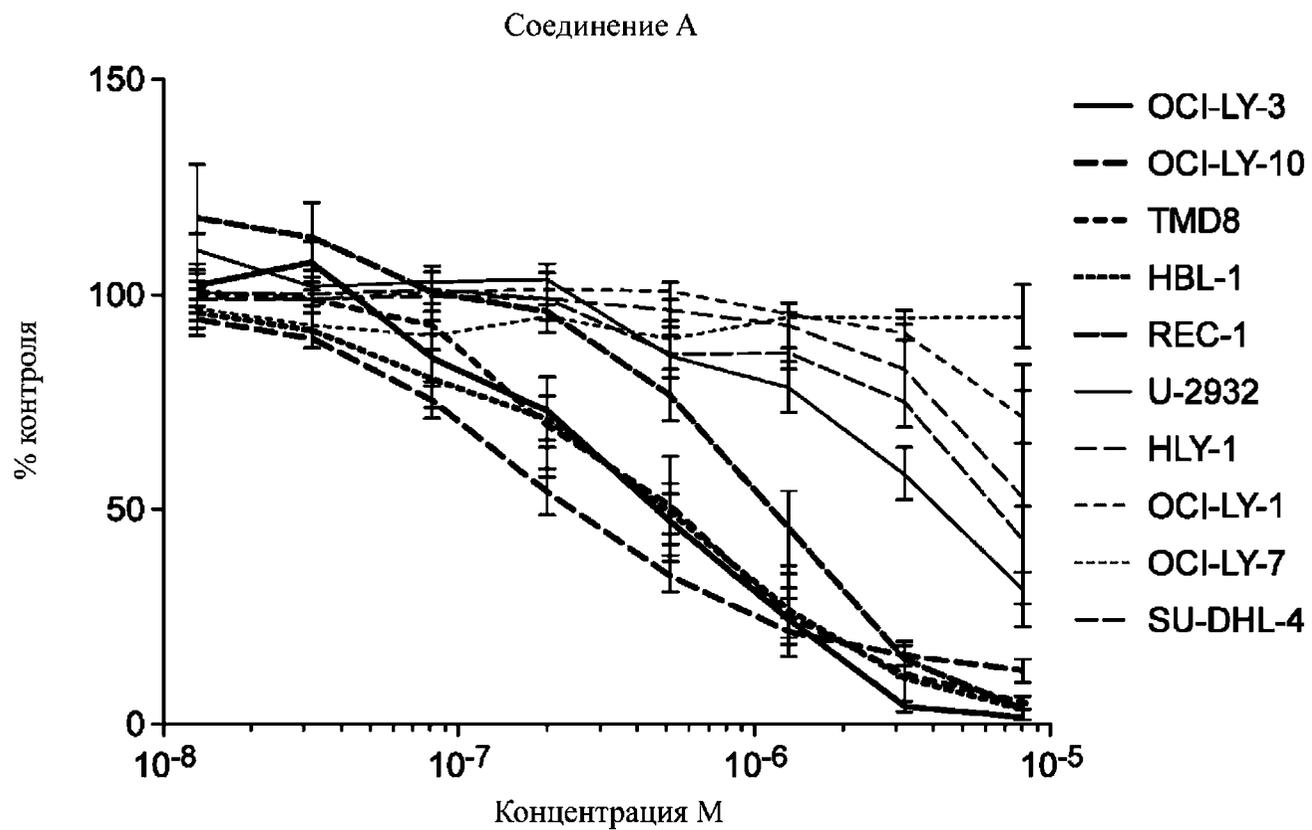


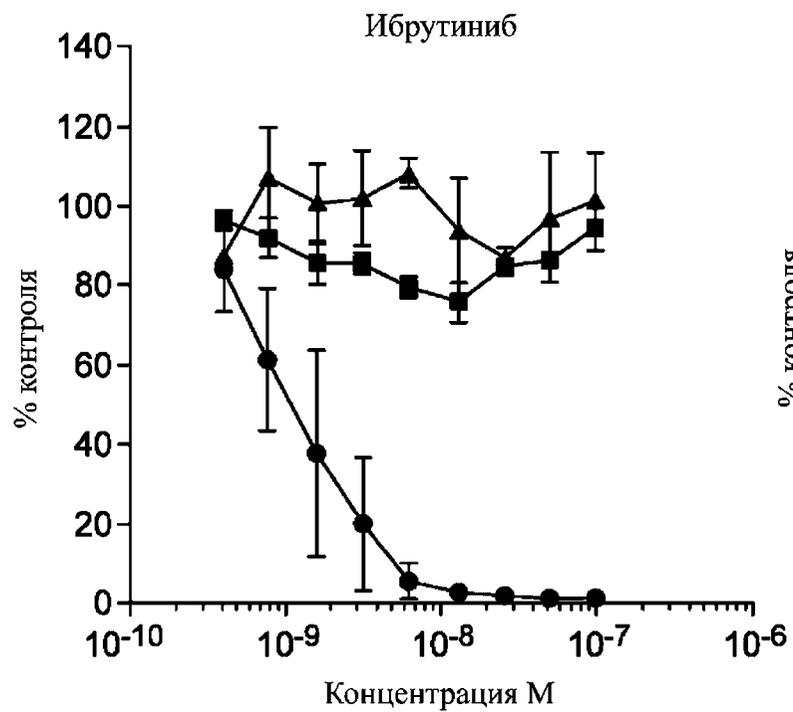
β -тубулин



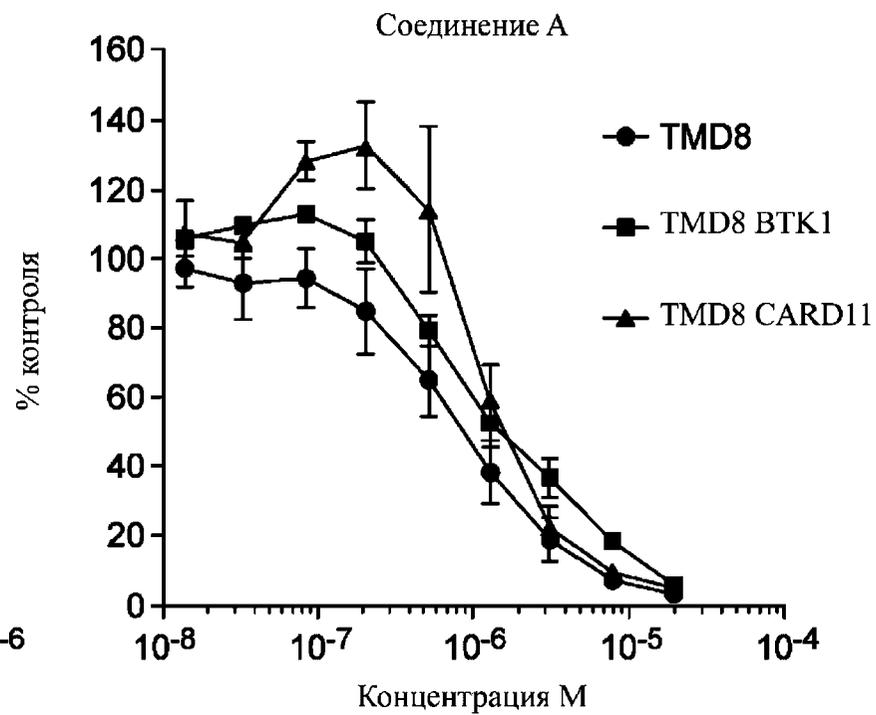
% нормализованных pI κ B α /I κ B α	53	100	90	88	94	87	90	88	85	96	94
--	----	-----	----	----	----	----	----	----	----	----	----

ФИГ. 10



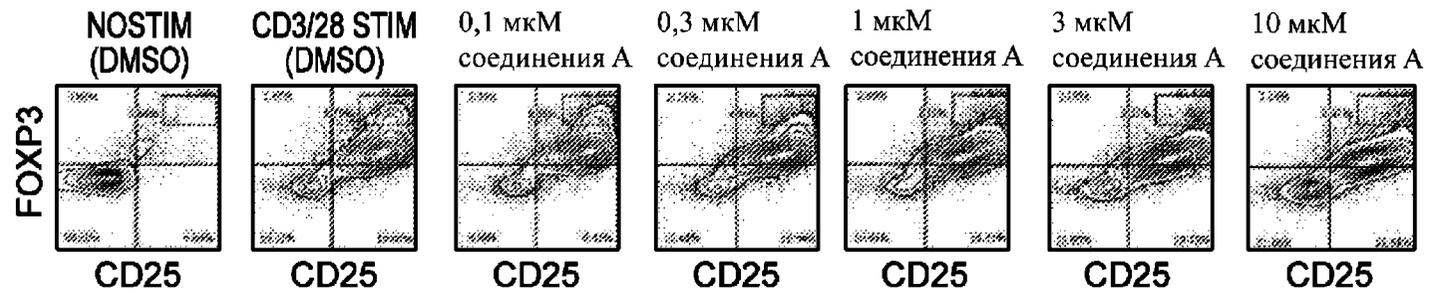


ФИГ. 11А



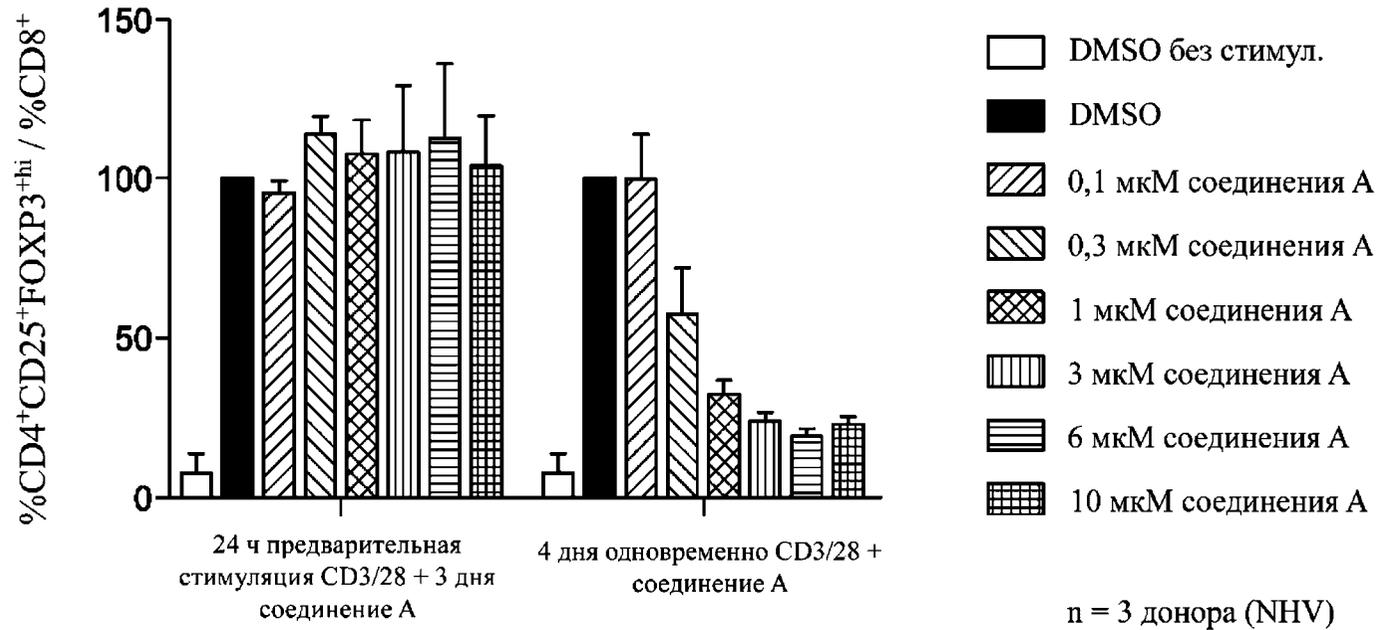
ФИГ. 11Б

ФИГ. 12

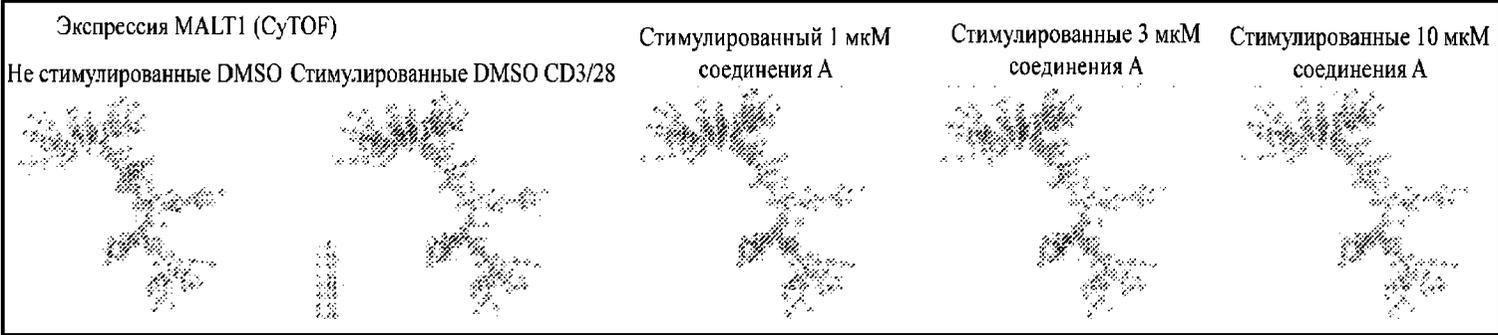
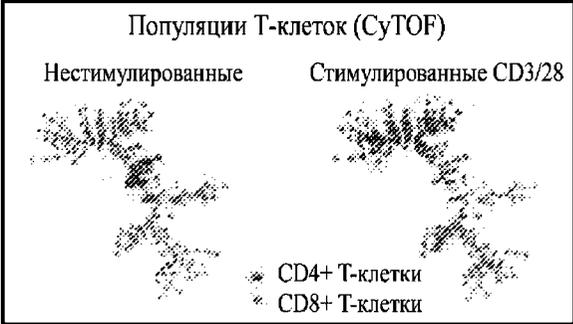


ФИГ. 13

Соотношение Treg/CD8

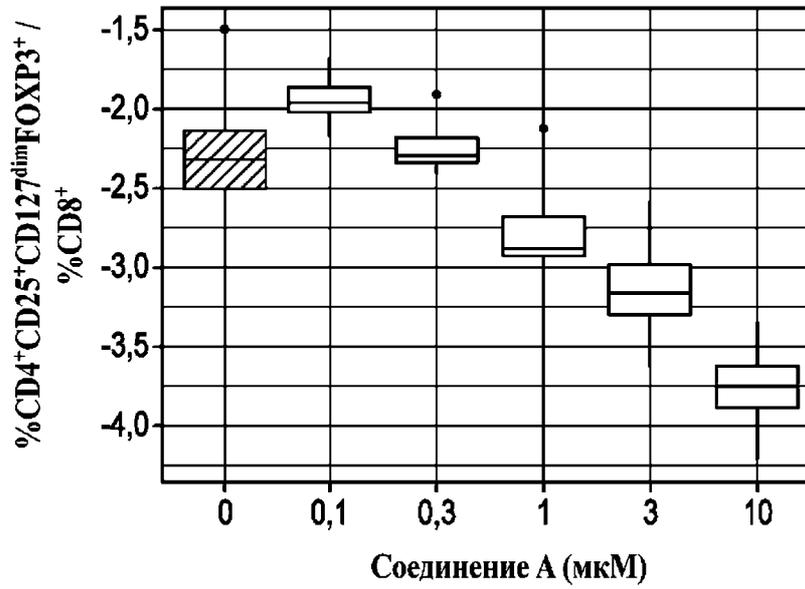
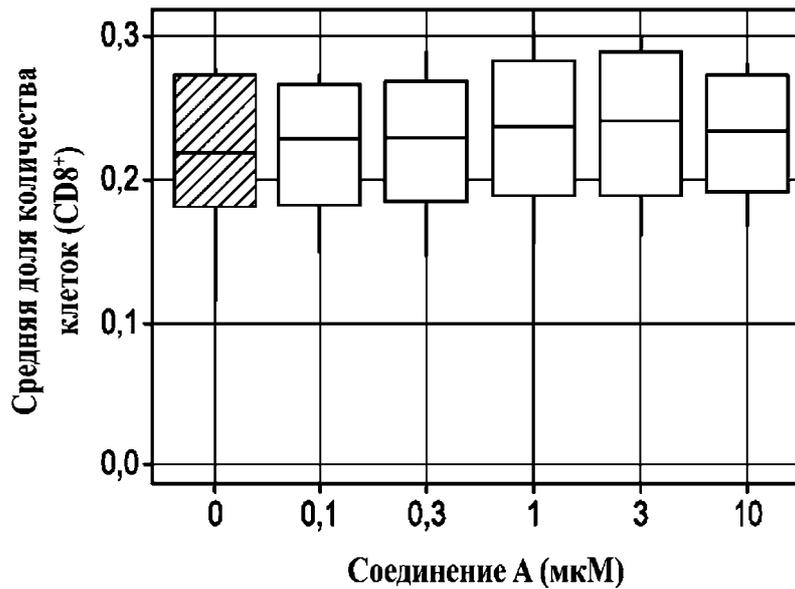


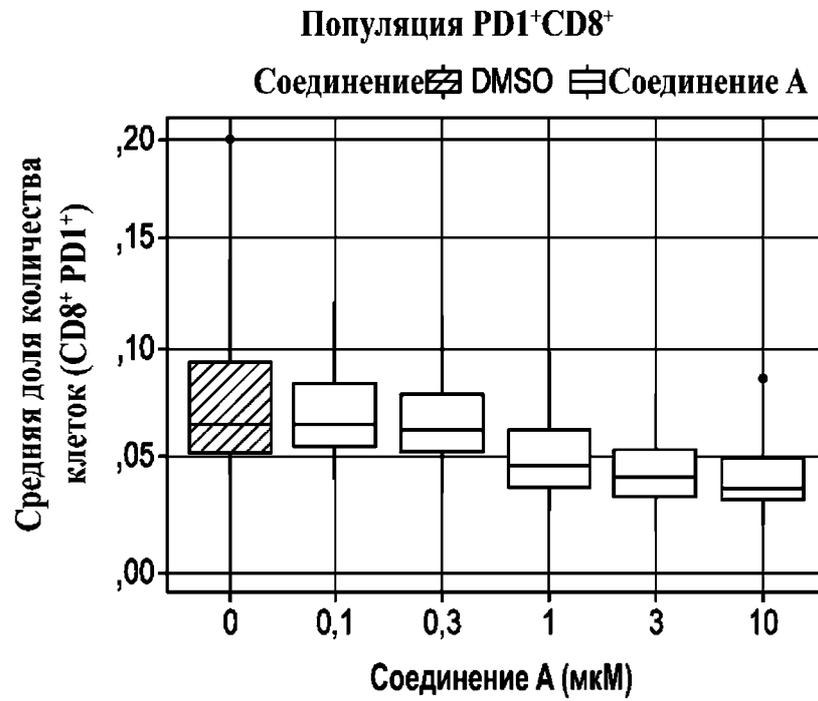
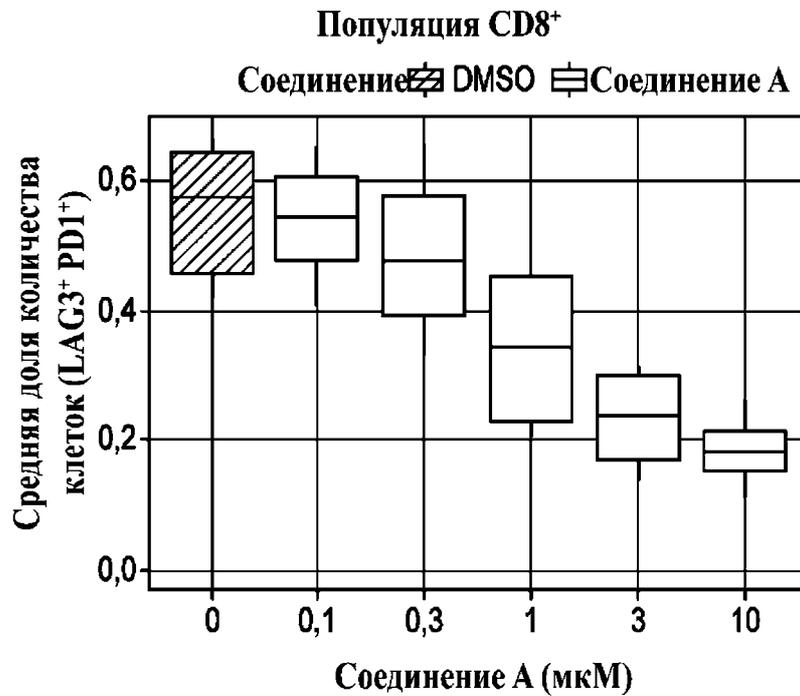
ФИГ. 14

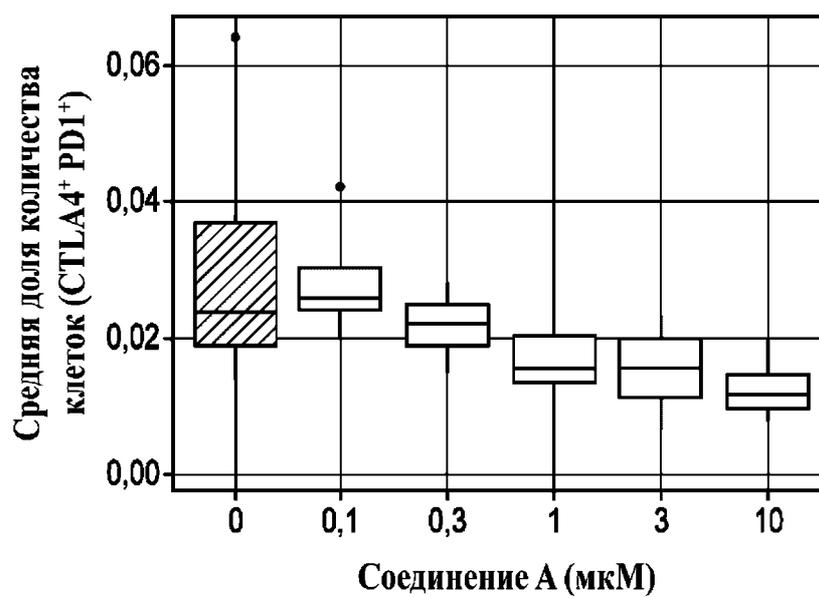


ФИГ. 15А

Соотношение Treg/CD8

Условия  DMSO  Соединение А**ФИГ. 15Б**Популяция CD8⁺Соединение  DMSO  Соединение А

ФИГ. 16А**ФИГ. 16Б**

ФИГ. 16ВПопуляция CTLA4⁺CD8⁺Соединение  DMSO  Соединение А

ФИГ. 17

График Radviz CD3+ Т-клетки

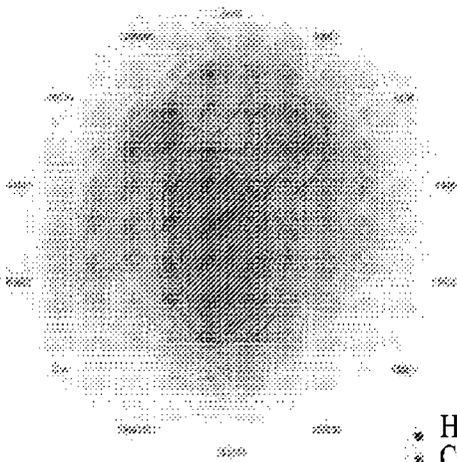


График Radviz CD4+ Т-клетки

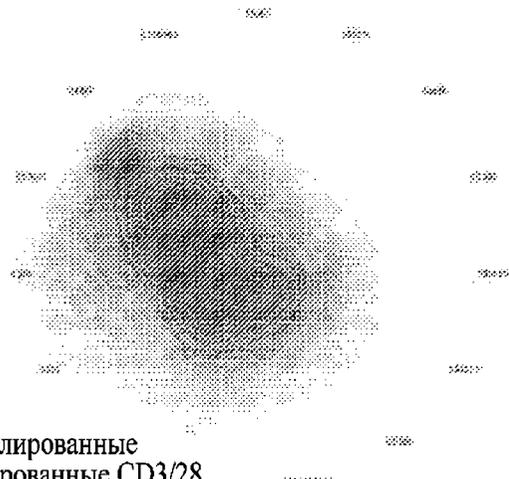
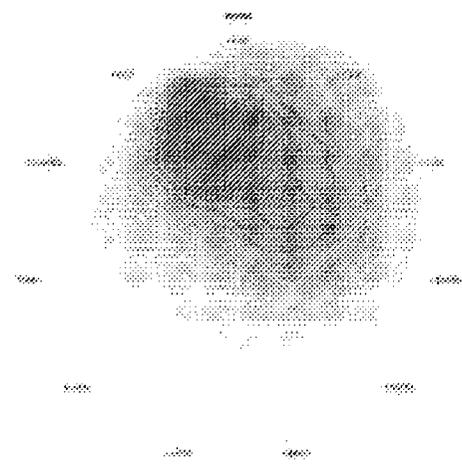
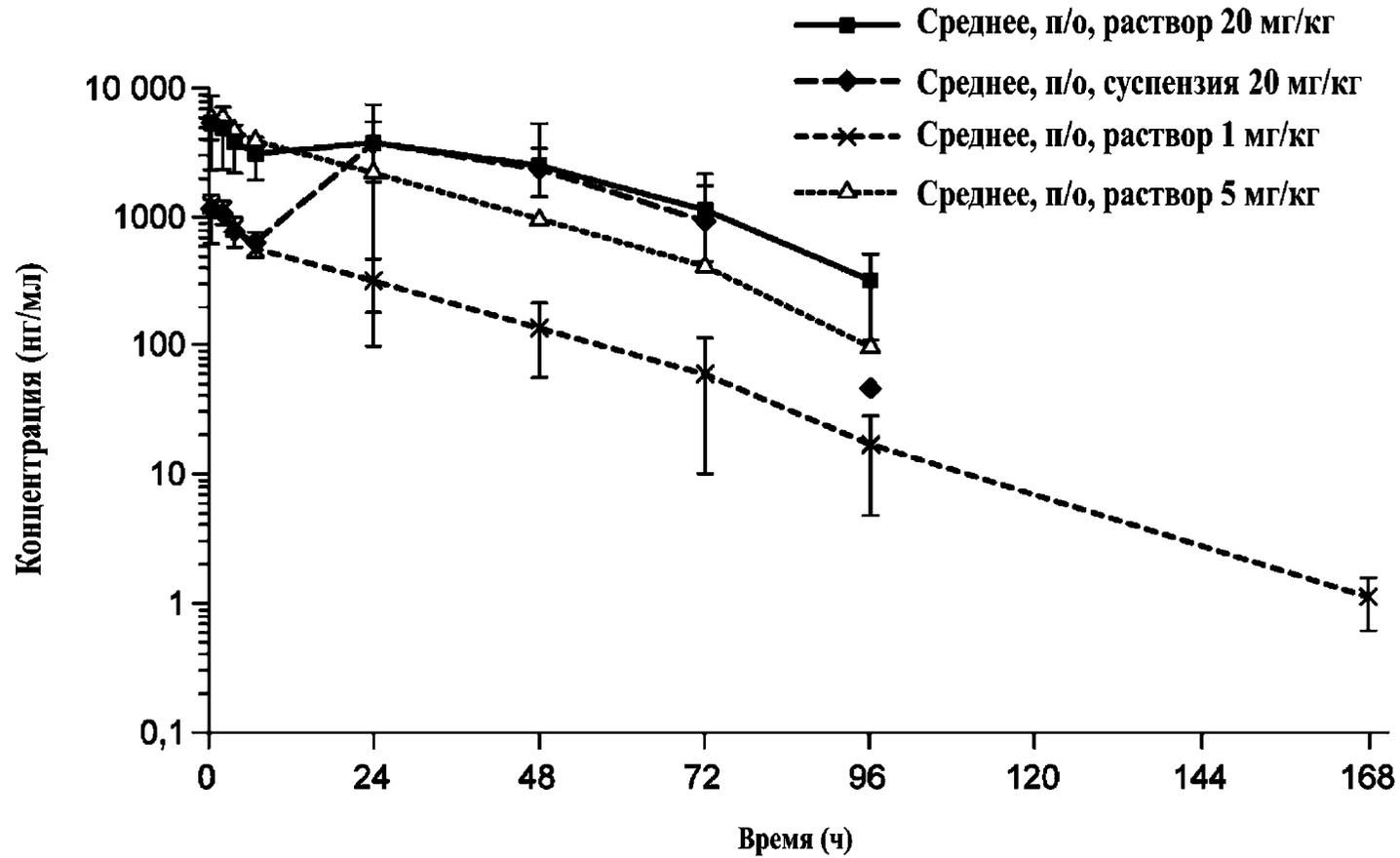


График Radviz CD8+ Т-клетки

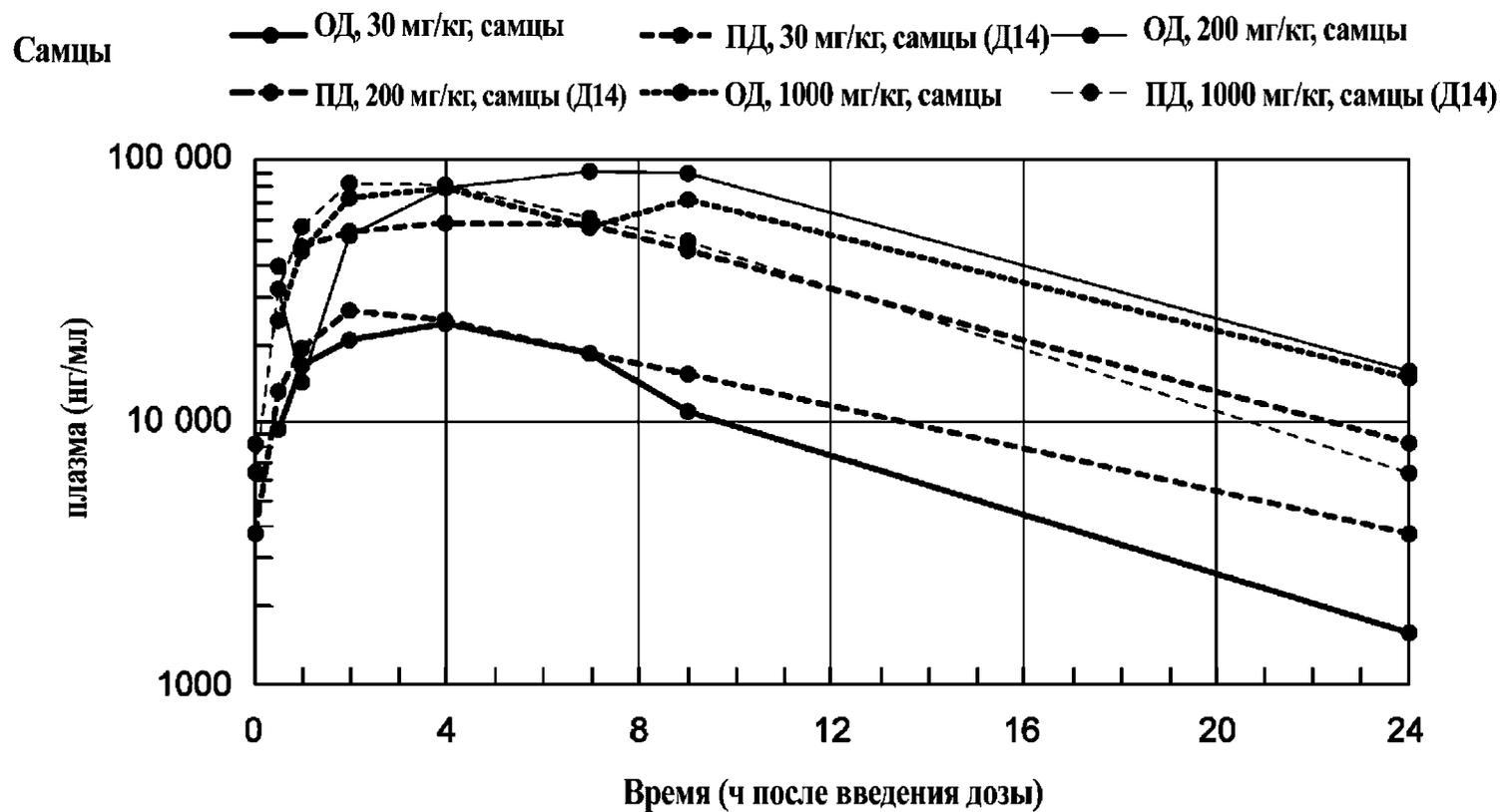


- Нестимулированные
- Стимулированные CD3/28
- 3 мкМ соединения А+ CD3/28

ФИГ. 18



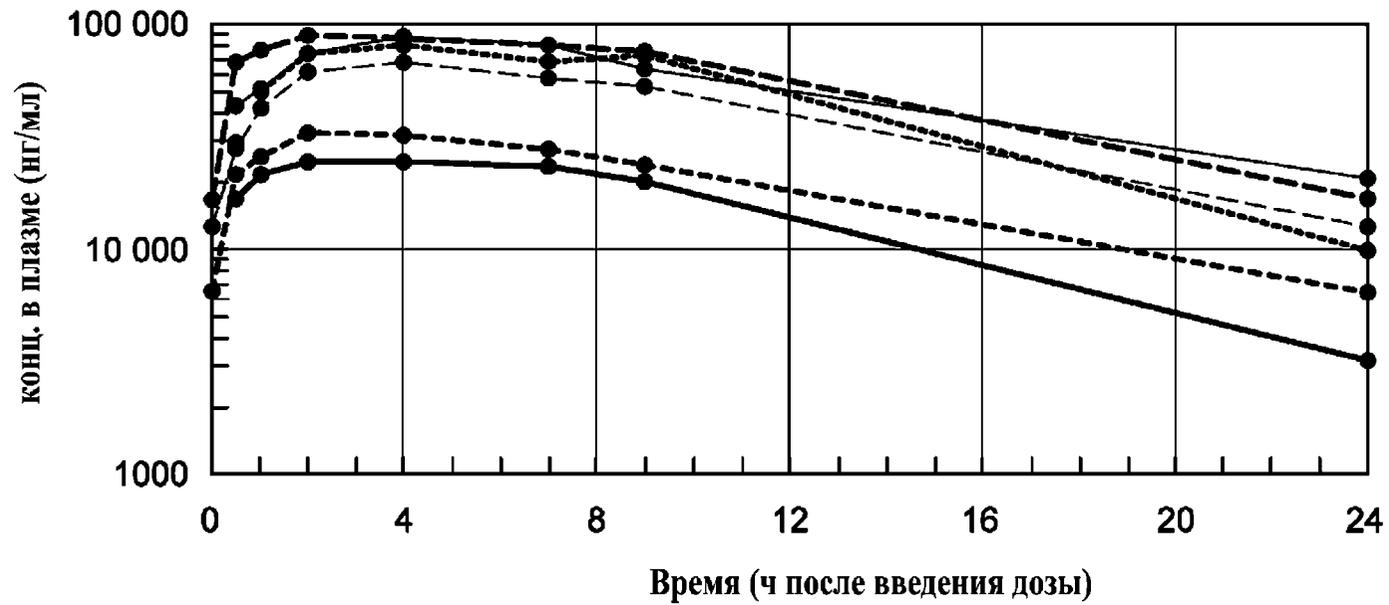
ФИГ. 19А



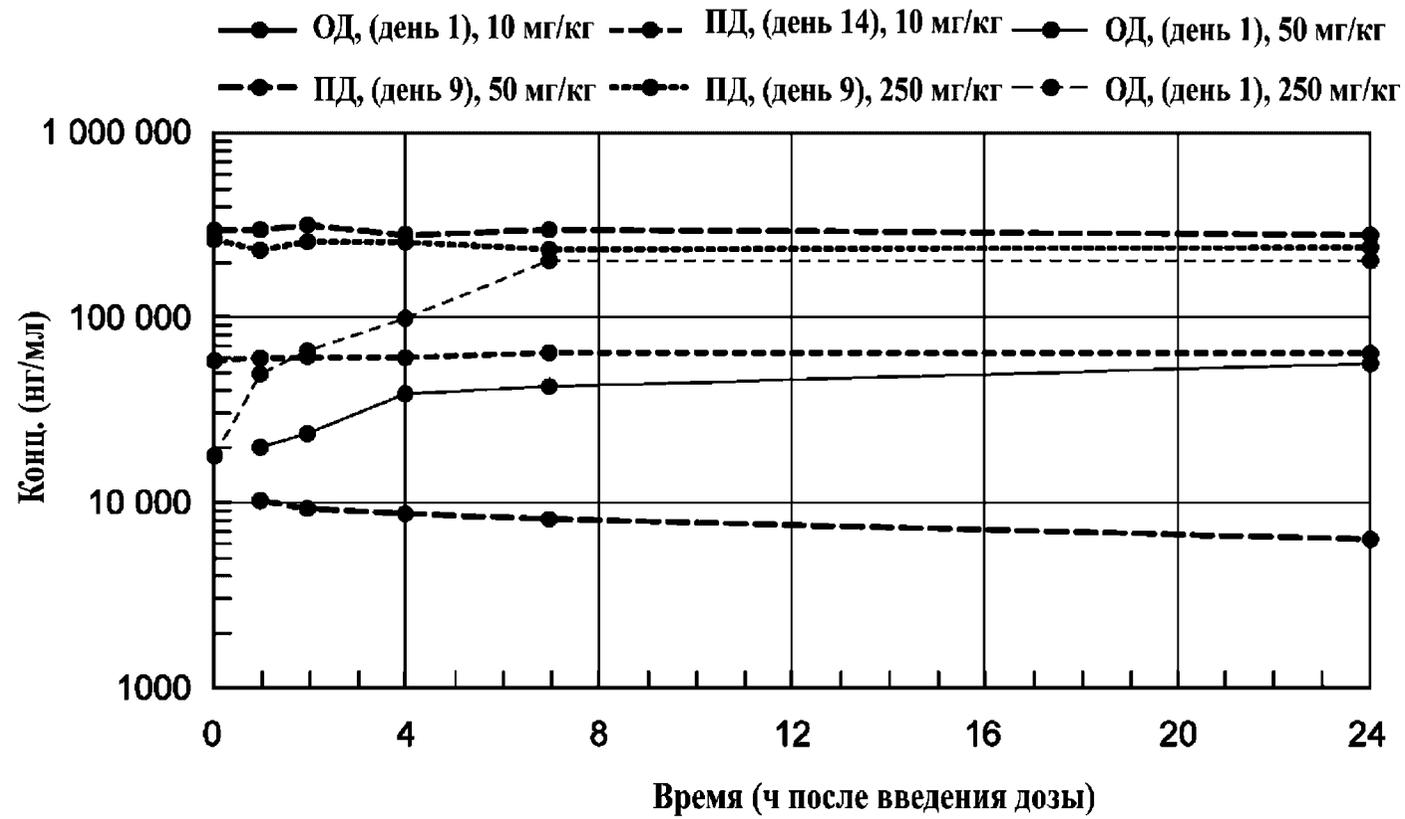
ФИГ. 19Б

Самки

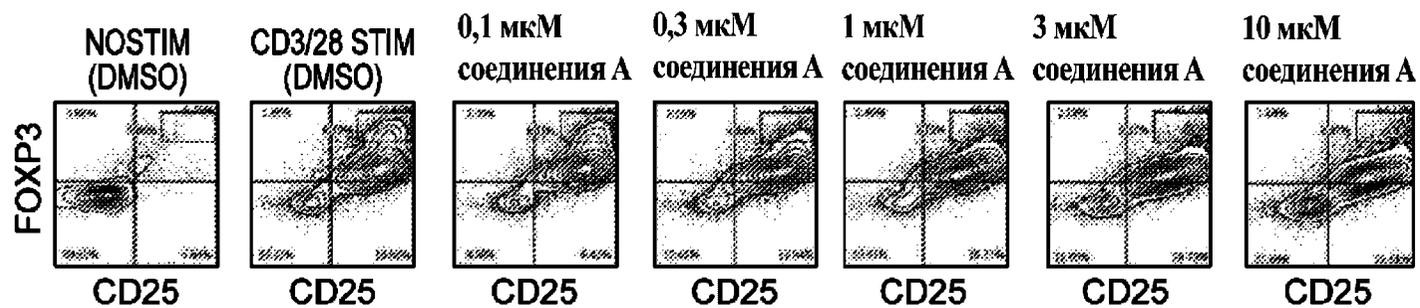
- ОД, 30 мг/кг, самки
- ПД, 30 мг/кг, самки (Д14)
- ОД, 200 мг/кг, самки
- ПД, 200 мг/кг, самки (Д14)
- ОД, 1000 мг/кг, самки
- ПД, 1000 мг/кг, самки (Д14)



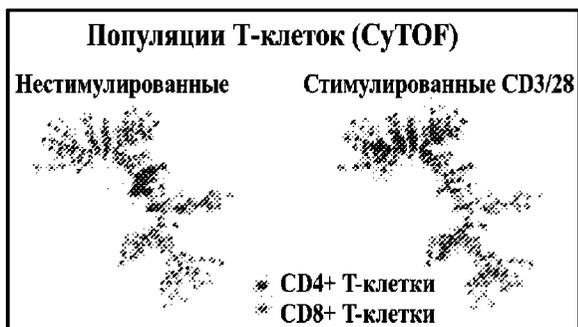
ФИГ. 20



ФИГ. 21



ФИГ. 22



ФИГ. 23

График Radviz CD3+ T-клетки

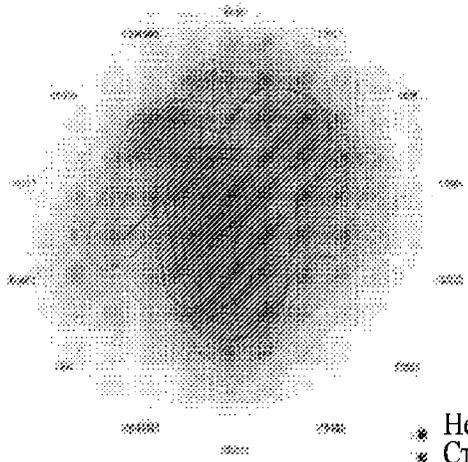


График Radviz CD4+ T-клетки

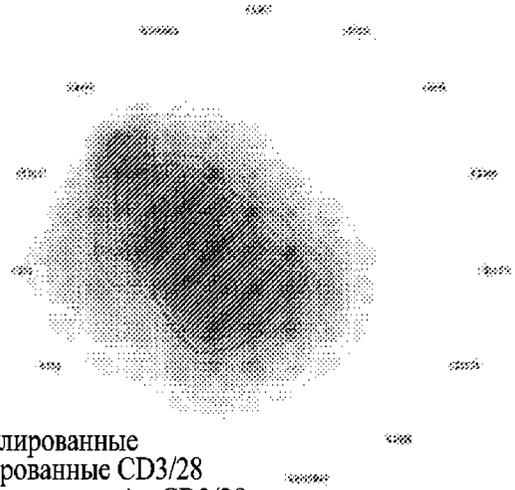
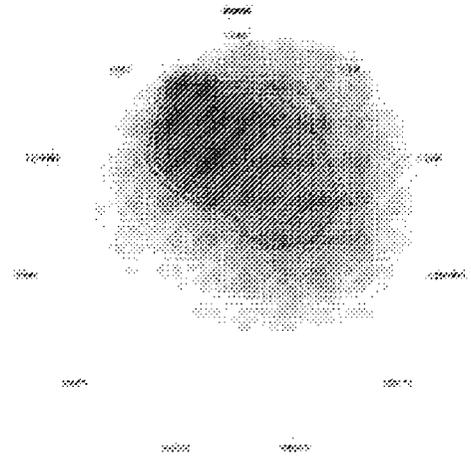


График Radviz CD8+ T-клетки



- Нестимулированные
- Стимулированные CD3/28
- 3 мкМ соединения А+ CD3/28