



(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.12.11(22) Дата подачи заявки
2022.04.20(51) Int. Cl. *A61K 31/475* (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/573 (2006.01)
A61K 31/675 (2006.01)
A61K 31/704 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ В-КЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ С ПРИМЕНЕНИЕМ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ

(31) 63/177,639

(32) 2021.04.21

(33) US

(86) PCT/US2022/025450

(87) WO 2022/226003 2022.10.27

(71) Заявитель:

СЕЛДЖИН КОРПОРЕЙШН;
БРИСТОЛ-МАЙЕРС СКВИББ
КОМПАНИ (US)

(72) Изобретатель:

Папа Полиана Альвес, Пурдехнад
Майкл, Вэй Синьюй, Зардавас
Димитриос (US)

(74) Представитель:

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

(57) В изобретении предложены способы применения 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-((3-морфолиноазетидин-1-ил)метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-диона или его энантиомера, смеси энантиомеров, его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли в сочетании с ритуксимабом, циклофосфамидом, доксорубицином, винкристином и преднизолоном или эквивалентным ему средством для лечения, предотвращения или управления течением В-клеточной лимфомы.



Сокращения: a-BCL = агрессивная В-клеточная лимфома; КТ = компьютерная томография; D = день; DL1 = 1-ый уровень дозы; ECOG = Восточная объединенная группа онкологов; DOR = продолжительность ответа; G-CSF = гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; PI = Международный прогностический индекс; MPT = магнитно-резонансная томография; ФК = фармакокинетика; ФД = фармакодинамика; PS = показатель общего состояния; PR2D = рекомендованная доза фазы 2; R-SNOP-21 = ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин и преднизолон.

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ В-КЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ С ПРИМЕНЕНИЕМ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет предварительной заявки на патент США № 63/177639, поданной 21 апреля 2021 года, содержание которой включено в данный документ во всей своей полноте посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002] В настоящем документе предложены способы применения 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-((3-морфолиноазетидин-1-ил)метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-диона или его энантиомера, смеси энантиомеров, его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли в сочетании с ритуксимабом, циклофосфамидом, доксорубицином, винкристином и преднизолоном или эквивалентным ему средством для лечения, предотвращения или управления течением В-клеточной лимфомы.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] Рак главным образом характеризуется повышением числа аномальных клеток, происходящих из определенной нормальной ткани, инвазией этих аномальных клеток в расположенные рядом ткани или лимфатическим или гемоконтактным распространением злокачественных клеток в регионарные лимфатические узлы и метастазированием. Клинические данные и молекулярно-биологические исследования указывают на то, что онкологическое заболевание представляет собой многостадийный процесс, который начинается с незначительных предраковых изменений, которые при определенных условиях могут прогрессировать до новообразований. Опухолевый очаг поражения может видоизменяться клонально и развивать повышающуюся способность к инвазии, росту, метастазированию и гетерогенности, особенно в условиях, при которых неопластические клетки избегают иммунного надзора хозяина. Современная терапия рака может включать хирургическое вмешательство, химиотерапию, гормональную терапию и/или лучевую терапию для устранения неопластических клеток у пациента. Последние достижения в области средств терапии рака обсуждаются в Rajkumar и др. *Nature Reviews Clinical Oncology* 11, 628–630 (2014).

[0004] Все современные подходы к терапии рака несут в себе существенные недостатки для пациента. Хирургическое вмешательство, например, может быть противопоказано по состоянию здоровья пациента или может быть неприемлемо для пациента. Кроме того, хирургическое вмешательство может приводить к неполному удалению неопластической ткани. Лучевая терапия является эффективной только тогда, когда неопластическая ткань проявляет более высокую чувствительность к облучению, чем нормальная ткань. Лучевая терапия также часто может вызывать серьезное побочное действие. Гормональная терапия редко применяется в виде одного средства. Хотя гормональная терапия может быть эффективной, ее часто применяют для предупреждения или задержки рецидива рака после того, как другие средства лечения привели к удалению большинства раковых клеток.

[0005] Что касается химиотерапии, то существуют различные химиотерапевтические средства, применяемые для лечения рака. Большинство химиотерапевтических препаратов рака действуют путем подавления синтеза ДНК, прямо или косвенно ингибируя биосинтез предшественников дезоксирибонуклеотида трифосфата, чтобы предотвратить репликацию ДНК и сопутствующее деление клеток. Gilman и др., Goodman and Gilman's: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Tenth Ed. (McGraw Hill, New York).

[0006] Несмотря на широкий выбор химиотерапевтических средств, химиотерапия имеет много недостатков. Stockdale, *Medicine*, vol. 3, Rubenstein and Federman, eds., ch. 12, sect. 10, 1998. Почти все химиотерапевтические средства токсичны, и химиотерапия вызывает значительные и часто опасные побочные эффекты, в том числе сильную тошноту, угнетение функции костного мозга и иммуносупрессию. Кроме того, даже при введении комбинаций химиотерапевтических средств многие опухолевые клетки устойчивы или развивают устойчивость к химиотерапевтическим средствам. Фактически клетки, устойчивые к конкретным химиотерапевтическим средствам, применяемым в схеме лечения, часто оказываются устойчивыми к другим лекарственным средствам, даже если эти средства действуют по механизму, отличающемуся от механизма действия лекарственных средств, применяемых при определенном лечении. Это явление называют плейотропной лекарственной устойчивостью или множественной лекарственной устойчивостью. Вследствие лекарственной устойчивости многие виды рака оказываются или становятся невосприимчивыми к стандартным схемам химиотерапевтического лечения.

[0007] Лимфома представляет собой широкий спектр новообразований, полученных из нормальных лимфоидных клеток, и ее подразделяют на неходжкинскую лимфому (НХЛ) и лимфому Ходжкина. Классификацию Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) используют для определения подтипов на основании клинических, патологических, фенотипических и молекулярных признаков (Swerdlow и др., *Blood* 2016, 127(20):2375-90).

[0008] Среди пациентов, страдающих НХЛ, заболевание большинства из них относится к агрессивному В-клеточному подтипу лимфомы (а-BCL). К этой категории относятся различные заболевания, определенные в соответствии с классификацией ВОЗ 2016 года. Наиболее распространенным типом является диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ), неспецифицированная (NOS) (включая типы из В-клеток зародышевого центра [GCB] и активированных В-клеток [ABC]); В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности с перестройками в генах MYC и В-клеточной лимфомы 2 (BCL2) и/или В-клеточной лимфомы 6 (BCL6); первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома (ПМВКЛ); богатая Т-клетками/гистиоцитами В-крупноклеточная лимфома; первичная кожная ДВКЛ ножного типа; внутрисосудистая В-крупноклеточная лимфома; В-крупноклеточная лимфома, положительная по киназе анапластической лимфомы (ALK+); плазмабластическая лимфома; первичная выпотная лимфома (PEL); ДВКЛ NOS, положительная по вирусу Эпштейна-Барр (ВЭБ+); и более редкие подтипы. Фолликулярная лимфома (FL) со степенью злокачественности 3b включена в перечень а-BCL. Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) и другие а-BCL составляют от 35 до 40% случаев НХЛ в Северной Америке и Европе.

[0009] По-прежнему востребованы безопасные и эффективные способы лечения, профилактики и лечения агрессивной В-клеточной лимфомы.

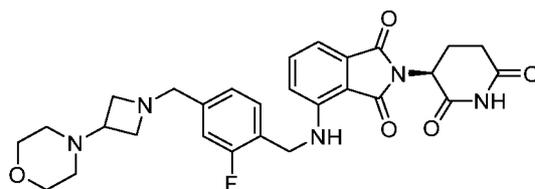
[0010] Цитирование или указание какой-либо ссылки в данном разделе этой заявки не должно истолковываться как признание того, что такая ссылка является предшествующим уровнем техники для настоящей заявки.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0011] В настоящем документе предложены способы применения (S)-2-(2,6-диоксиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-((3-морфолиноазетидин-1-ил)метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-диона или его энантиомера, смеси энантиомеров, его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли в сочетании со вторым терапевтическим средством для лечения, предотвращения или управления течением В-клеточной лимфомы. Вторым терапевтическим средством является комбинация

ритуксимаба, циклофосфида, доксорубина, винкристина и преднизона или эквивалентного ему средства. В одном варианте осуществления вторым терапевтическим средством является R-СНОР.

[0012] В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения В-клеточной лимфомы, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I):



I,

или его энантиомера, смеси энантиомеров, его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли в сочетании со вторым терапевтическим средством, где вторым терапевтическим средством является R-СНОР.

[0013] В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения В-клеточной лимфомы, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества гидрохлоридной соли соединения формулы (I) в комбинации со вторым терапевтическим средством, где вторым терапевтическим средством является R-СНОР.

[0014] В одном варианте осуществления ВСЛ представляет собой агрессивную В-клеточную лимфому (а-ВСЛ). В одном варианте осуществления а-ВСЛ представляет собой впервые выявленную а-ВСЛ и/или нелеченную а-ВСЛ.

[0015] Варианты осуществления настоящего изобретения можно понять более полно, обратившись к подробному описанию и примерам, которые предназначены для иллюстрации неограничивающих вариантов осуществления.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0016] На **ФИГ. 1** показана схема повышения дозы соединения 1, добавленного в схему R-СНОР-21 для лечения а-ВСЛ первой линии.

[0017] На **ФИГ. 2** показана схема расширения дозы соединения 1, добавленного в схему R-СНОР-21 для лечения а-ВСЛ первой линии.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

[0018] Если не определено иное, то все технические и научные термины, применяемые в данном документе, имеют то же значение, которое обычно подразумевается специалистом средней квалификации в области техники. Все патенты, заявки, опубликованные заявки и другие публикации включены посредством ссылки во всей своей полноте. В случае наличия множества определений термина в данном документе преимущественную силу имеют те из них, которые представлены в этом разделе, если не указано иное.

[0019] Применяемые в данном документе и в описании и прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа также включают ссылки на формы множественного числа, если контекст явно не указывает иное.

[0020] Применяемые в данном документе термины «содержащий» и «включающий» можно применять взаимозаменяемо. Термины «содержащий» и «включающий» следует интерпретировать как определяющие наличие указанных признаков или компонентов согласно изложенному, но не исключающие наличия или добавления одного или нескольких признаков, или компонентов, или их групп. Кроме того, термины «содержащий» и «включающий» предназначены для включения примеров, охватываемых термином «состоящий из». Следовательно, термин «состоящий из» может быть использован вместо терминов «содержащий» и «включающий», чтобы сделать варианты осуществления изобретения более конкретными.

[0021] Термин «состоящий из» означает, что объект изобретения содержит в себе не менее 90%, 95%, 97%, 98% или 99% заявленных признаков или компонентов, из которых он состоит. В другом варианте осуществления термин «состоящий из» исключает из объема любого последующего перечисления любые другие признаки или компоненты, за исключением тех, которые не являются существенными для достижения технического результата.

[0022] Применяемый в данном документе термин «или» следует интерпретировать как включающий «или», означающий любой один признак или любую их комбинацию. Следовательно, «А, В или С» означает любое из следующего: «А; В; С; А и В; А и С; В и С; А, В и С». Исключение из этого определения будет иметь место только тогда, когда

комбинация элементов, функций, стадий или действий каким-либо образом по своей сути является взаимоисключающей.

[0023] В настоящем документе термин «фармацевтически приемлемая(-ые) соль(и)» относится к соли, приготовленной из приемлемой для фармацевтической промышленности нетоксичной кислоты или основания, включая неорганическую кислоту и основание и органическую кислоту и основание. Подходящие фармацевтически приемлемые соли присоединения в основания, указанные в настоящем документе, включают, помимо прочего, соли металлов, полученные из алюминия, кальция, лития, магния, калия, натрия и цинка, или органические соли, полученные из лизина, N,N'-дибензилэтилендиамин, хлорпрокаина, холина, диэтанолamina, этилендиамин, меглюмина (N-метил-глюкамина) и прокаина. Подходящие нетоксичные кислоты включают без ограничения неорганические и органические кислоты, такие как уксусная, альгиновая, антраниловая, бензолсульфоновая, бензойная, камфорсульфоновая, лимонная, этенсульфоновая, муравьиная, фумаровая, фуранкарбонная, галактуронозная, глюконозная, глюкуронозная, глутаминозная, гликолевая, бромистоводородная, хлористоводородная, изетионозная, молочная, малеинозная, яблочная, миндальная, метансульфоновая, слизевая, азотная, памовая, пантотеновая, фенилуксусная, фосфорная, пропионозная, салициловая, стеаринозная, янтарная, сульфаниловая, серная, винная кислота и п-толуолсульфонокислота. Другие примеры хорошо известны из уровня техники, см., например, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1990) или *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 19th eds., Mack Publishing, Easton PA (1995).

[0024] В контексте данного документа, и если не указано иное, термин «стереоизомер» или «стереоизомерно чистый» означает один стереоизомер соединения, который практически не содержит других стереоизомеров этого соединения. Например, стереоизомерно чистое соединение с одним хиральным центром практически не будет содержать противоположного ему энантиомера. Стереоизомерно чистое соединение, содержащее два хиральных центра, практически не будет содержать других диастереомеров соединения. Типичное стереоизомерно чистое соединение содержит массовую долю более примерно 80% одного стереоизомера соединения и менее примерно 20% других стереоизомеров соединения, массовую долю более примерно 90% одного стереоизомера соединения и менее примерно 10% других стереоизомеров соединения, массовую долю более примерно 95% одного стереоизомера соединения и менее примерно 5% других стереоизомеров соединения или массовую долю более примерно 97% одного стереоизомера соединения и менее примерно 3% других стереоизомеров соединения.

Соединения могут содержать хиральные центры и могут встречаться в виде рацематов, отдельных энантиомеров или диастереомеров и их смесей. Все такие изомерные формы включены в предложенные в данном документе варианты осуществления, включая их смеси.

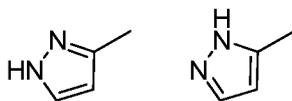
[0025] Использование стереоизомерно чистых форм таких соединений, а также использование смесей этих форм охвачены приведенными в данном документе вариантами осуществления. Например, смеси, содержащие равные или неравные количества энантиомеров конкретного соединения, могут быть использованы в предложенных в данном документе способах и составах. Такие изомеры могут быть асимметрически синтезированы или разделены с применением стандартных методик, таких как хиральные колонки или хиральные средства для разделения. См., например, Jacques, J., и др., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley-Interscience, New York, 1981); Wilen, S. H., и др., *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E. L., *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S. H., *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* стр. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972); Todd, M., *Separation Of Enantiomers: Synthetic Methods* (Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Вайнхайм, Германия, 2014); Toda, F., *Enantiomer Separation: Fundamentals and Practical Methods* (Springer Science & Business Media, 2007); Subramanian, G. *Chiral Separation Techniques: A Practical Approach* (John Wiley & Sons, 2008); Ahuja, S., *Chiral Separation Methods for Pharmaceutical and Biotechnological Products* (John Wiley & Sons, 2011).

[0026] Следует понимать, что содержащиеся в данном документе соединения могут содержать хиральные центры. Такие хиральные центры могут иметь либо (*R*), либо (*S*) конфигурацию, либо быть их смесью. Следует понимать, что хиральные центры соединений, указанных в данном документе, могут подвергаться эпимеризации *in vivo*. Таким образом, для специалиста в данной области техники будет очевидно, что введение соединения в его (*R*) форме в случае соединений, подвергающихся эпимеризации *in vivo*, эквивалентно введению соединения в его (*S*) форме.

[0027] Оптически активные (+) и (-), (*R*)- и (*S*)-, или (*D*)- и (*L*)-изомеры можно получать, используя хиральные синтоны или хиральные реагенты, или их можно разделять с помощью обычных методик, таких как хроматография на хиральной неподвижной фазе.

[0028] «Таутомеры» относятся к изомерным формам соединения, которые находятся в равновесии друг с другом. Концентрации изомерных форм будут зависеть от среды, в которой обнаружено соединение, и могут различаться в зависимости, например, от

того, является ли соединение твердым или находится в органическом или водном растворе. Например, в водном растворе пиразолы могут иметь следующие изомерные формы, которые называются таутомерами друг друга:



[0029] Как легко поймёт специалист в данной области техники, таутомеризм могут демонстрировать разнообразные функциональные группы и другие структуры, и все таутомеры соединения охвачены соединением данного изобретения.

[0030] Следует также отметить, что представленное здесь соединение может содержать не встречающиеся в природе соотношения атомных изотопов на одном или нескольких атомах. Например, соединения могут быть мечены радиоактивными изотопами, такими как тритий (^3H), йод-125 (^{125}I), сера-35 (^{35}S) или углерод-14 (^{14}C), или они могут быть обогащены изотопами, например дейтерием (^2H), углеродом-13 (^{13}C) или азотом-15 (^{15}N). Используемый в данном документе термин «изотополог» представляет собой обогащенное изотопами соединение. Термин «обогащенный изотопами» относится к атому, характеризующемуся изотопным составом, отличным от изотопного состава этого атома, встречающегося в природе. «Обогащенный изотопами» также может относиться к соединению, содержащему по меньшей мере один атом, характеризующийся изотопным составом, отличным от изотопного состава этого атома, встречающегося в природе. Термин «изотопный состав» относится к количеству каждого изотопа, присутствующего для данного атома. Меченые радиоактивным изотопом и обогащенные изотопом соединения применимы в качестве терапевтических средств, например, противораковых терапевтических средств, реагентов для исследований, например, реагентов для анализа связывания, и диагностических средств, например, средств для визуализации *in vivo*. Предполагается, что все изотопные варианты соединения независимо от того, являются ли они радиоактивными или нет, охвачены соединением данного изобретения. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложены изотопологи соединений, например, изотопологи представляют собой соединения, обогащенные дейтерием, углеродом-13 (^{13}C) и/или азотом-15 (^{15}N). Применяемый в данном документе термин «дейтерированный» означает соединение, в котором по меньшей мере один атом водорода (H) заменен дейтерием (обозначается как D или ^2H), то есть соединение обогащено дейтерием в по меньшей мере в одном положении.

[0031] Понятно, что, независимо от стереомерного или изотопного состава, каждое из указанных в данном документе соединений может быть представлено в виде любой из фармацевтически приемлемых солей, предложенных в данном документе. Также понятно, что изотопный состав может изменяться независимо от стереомерного состава каждого соединения, предложенного в данном документе. Кроме того, в то время как изотопный состав ограничен теми элементами, которые присутствуют в соответствующем соединении или его соли, в остальном он может варьироваться независимо от выбора фармацевтически приемлемой соли соответствующего соединения.

[0032] Следует отметить, что в случае расхождения между изображенной структурой и названием этой структуры, то изображенная структура имеет преобладающее значение.

[0033] В данном документе, и если не указано иное, термин «лечение» означает полное или частичное облегчение течения нарушения, заболевания или болезненного состояния или одного или нескольких симптомов, ассоциированных с нарушением, заболеванием или болезненным состоянием, или замедление или остановку дальнейшего прогрессирования или ухудшения этих симптомов, или облегчение или устранение самой(-их) причины(причин) нарушения, заболевания или болезненного состояния.

[0034] В данном документе, и если не указано иное, термин «предотвращение» означает способ задержки и/или предотвращения полностью или частично возникновения, рецидива или распространения расстройства, заболевания или болезненного состояния, недопущение возникновения у субъекта нарушения, заболевания или болезненного состояния или снижение риска возникновения расстройства, заболевания или болезненного состояния.

[0035] В данном документе, и если не указано иное, термин «управление течением» охватывает предотвращение рецидива определенного заболевания или расстройства у пациента, который страдал этим заболеванием, продление периода, в течение которого у пациента, страдавшего заболеванием или расстройством, наблюдается ремиссия, снижение смертности пациентов, и/или поддержание сниженной тяжести или отсутствия симптомов, связанных с заболеванием или состоянием, управление течением которого ведется.

[0036] В данном документе, и если не указано иное, термин «эффективное количество» в приложении к соединению означает количество, способное лечить, предупреждать или управлять течением расстройства, заболевания или болезненного состояния или их симптомов.

[0037] В данном документе и, если не указано иное, термины «совместное введение» и «в сочетании с» включают одновременное или последовательное введение одного или нескольких терапевтических средств (например, соединения, предложенного в данном документе, и другого средства против BCL, противоракового средства или вспомогательного лечебного средства) без каких-либо конкретных временных ограничений. В одном варианте осуществления средства присутствуют в клетке или в организме пациента в одно и то же время или оказывают свой биологический или терапевтический эффект в одно и то же время. В одном варианте осуществления терапевтические средства находятся в одном и том же составе или стандартной лекарственной форме. В другом варианте осуществления терапевтические средства находятся в отдельных составах или стандартных лекарственных формах.

[0038] В данном документе, и если не указано иное, «терапевтическое средство», предложенное в данном документе, не ограничивается одним терапевтическим средством и в некоторых вариантах осуществления может представлять собой комбинацию одного или нескольких разных терапевтических средств. Одно или несколько терапевтических средств можно вводить в комбинации друг с другом, как описано в данном документе. В данном документе, и если не указано иное, термин «терапевтическое средство» может использоваться взаимозаменяемо с «лечебной терапией» и не ограничивается терапевтическим соединением. Например, терапевтическим средством может быть лечение рака, например, лучевая терапия или терапия CAR-T.

[0039] «Циклическая терапия» означает схему или терапию, включающую период введения, описанный в данном документе, и необязательный период отдыха, описанный в данном документе.

[0040] В данном документе термин «период введения» относится к периоду времени, в течение которого субъекту непрерывно или активно вводят соединение или состав, описанные в данном документе.

[0041] Термин «период отдыха» в данном контексте относится к периоду времени, обычно следующему за периодом введения, когда субъекту не вводят соединение или состав, описанный в данном документе (например, прекращение лечения). В определенных вариантах осуществления «период отдыха» относится к периоду времени, когда субъекту не вводят одно средство или прекращают лечение с применением конкретного соединения. В таких вариантах осуществления субъекту можно вводить второе терапевтическое

средство (например, средство, отличающееся от соединения или состава, введенного в предыдущий период введения).

[0042] В данном документе, и если не указано иное, термин «субъект» включает животное, включая, помимо прочего, корову, обезьяну, лошадь, овцу, свинью, курицу, индейку, перепела, кошку, собаку, мышь, крысу, кролика или морскую свинку, в одном варианте осуществления субъект представляет собой млекопитающее, в другом варианте осуществления - человека.

[0043] В контексте онкологического заболевания, подавление можно оценивать в том числе по подавлению прогрессирующего заболевания, подавлению роста опухоли, уменьшению первичной опухоли, облегчению симптомов, связанных с опухолью, подавлению факторов, секретируемых опухолью, задержке появления первичных или вторичных опухолей, замедлению развития первичных или вторичных опухолей, снижению частоты возникновения первичных или вторичных опухолей, замедлению или снижению тяжести вторичных проявлений заболевания, остановке роста опухоли и регрессии опухолей, увеличению периода до прогрессирующего (TTP), увеличению выживаемости без прогрессирующего (PFS), увеличению общей выживаемости (OS). OS в данном контексте означает время от начала лечения до смерти вследствие любой причины. TTP в данном контексте означает время от начала лечения до прогрессирующего опухоли; TTP не включает случаи смерти. В одном варианте осуществления PFS означает период времени от начала лечения до прогрессирующего опухоли или смерти. В одном варианте осуществления PFS означает время от введения первой дозы соединения до первого случая прогрессирующего заболевания или смерти по любой причине. В одном варианте осуществления показатели PFS вычисляют с применением оценок Каплана-Мейера. Бессобытийная выживаемость (EFS) означает время от начала лечения до любого отсутствия результата лечения, в том числе прогрессирующего заболевания, прекращения лечения по любой причине или смерти. В одном варианте осуществления общая частота ответа (ORR) означает процент пациентов, у которых достигнут ответ. В одном варианте осуществления ORR означает сумму процентов пациентов, у которых достигнуты полный и частичный ответы. В одном варианте осуществления ORR означает процент пациентов, у которых лучший ответ \geq частичного ответа (PR). В одном варианте осуществления продолжительность ответа (DoR) представляет собой время от достижения ответа до рецидива или прогрессирующего заболевания. В одном варианте осуществления DoR представляет собой время от достижения ответа \geq частичного ответа (PR) до рецидива или прогрессирующего заболевания. В одном варианте DoR представляет собой время от

первого документального подтверждения ответа до первого документального подтверждения прогрессирования заболевания или смерти. В одном варианте осуществления DoR представляет собой время от первого документального подтверждения ответа \geq частичного ответа (PR) до первого документального подтверждения прогрессирования заболевания или смерти. В одном варианте осуществления время до ответа (TTR) означает время от введения первой дозы соединения до первого документального подтверждения ответа. В одном варианте осуществления TTR означает время от введения первой дозы соединения до первого документального подтверждения ответа \geq частичного ответа (PR). В исключительном случае полное подавление в данном документе упоминается как предупреждение или химиопрофилактика. В этом контексте термин «предупреждение» включает либо предупреждение начала возникновения клинически выраженных признаков рака в целом, либо предупреждение начала возникновения доклинически выраженной стадии рака. Также подразумевается, что это определение охватывает предупреждение трансформации в злокачественные клетки или остановку или обращение прогрессирования предраковых клеток в злокачественные клетки. Оно включает профилактическое лечение лиц, подверженных риску развития рака.

[0044] В некоторых вариантах осуществления лечение НХЛ может оцениваться по критериям, принятым на International Workshop Criteria for Malignant Lymphoma (см. Cheson и др., *J. Clin. Oncol.* 2014, 32(27):3059-3068) и критериям Довиля для интерпретации сканирования с помощью фтордезоксиглюкозо-позитронной эмиссионной томографии (ФДГ-ПЭТ) (Itti и др., *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2013, 40(9):1312-20; Meignan и др., *Leuk Lymphoma*, 2014, 55(1):31-37) («критерии Лугано») с использованием определения ответа и конечной точки, приведенных в таблицах 1-3.

Таблица 1. Критерии для определения поражения в локализации.

Тканевая локализация	Клинический	Авидность ФДГ	Исследования	Положительный результат
Лимфатические узлы	Прощупывается	Гистология по ФДГ-авидности	ПЭТ/КТ	Увеличение поглощения ФДГ
		Низкоавидное заболевание	КТ	Необъяснимое увеличение узла

Тканевая локализация	Клинический	Авидность ФДГ	Исследования	Положительный результат
Селезёнка	Прощупывается	Гистология по ФДГ-avidности	ПЭТ/КТ	Диффузное поглощение, одиночная опухоль, милиарные очаги поражения, узелки
		Низкоavidное заболевание	КТ	> 13 см по вертикальной длине, опухолевое разрастание, узелки
Печень	Прощупывается	Гистология по ФДГ-avidности	ПЭТ/КТ	Диффузное поглощение, опухолевое разрастание
		Низкоavidное заболевание	КТ	Узелки
ЦНС	Признаки, симптомы	н.п.	КТ	Очаговое(-ые) образование(-ия)
			МРТ	Лептоменингеальная инфильтрация, очаговые образования
			Анализ СМЖ	Цитология, проточная цитометрия
Другие органы (например, кожа, легкие, ЖКТ, кости, костный мозг)	В зависимости от локализации	н.п.	ПЭТ/КТ ^а , биопсия	Поражение лимфомой

ЦНС = центральная нервная система; СМЖ = спинномозговая жидкость; КТ = компьютерная томография; ФДГ = фтордезоксиглюкоза; ЖКТ = желудочно-кишечный тракт; МРТ = магнитно-резонансная томография; ПЭТ = позитронно-эмиссионная томография; н.п. = не применимо.

^a ПЭТ/КТ подходит для определения степени поражения костного мозга и может применяться для выявления вовлечения других внелимфатических локализаций. При необходимости можно рассмотреть вопрос о подтверждении с помощью биопсии в этих локализациях.

Таблица 2. Критерии ответа Лугано для неходжкинской лимфомы.

Ответ	Локализация	ПЭТ/КТ (метаболическая реакция)	КТ (радиологическая реакция)
Полный ответ	Лимфатические узлы и внелимфатические локализации	Оценка 1, 2, 3 при остаточной опухоли или без нее по пятибалльной шкале (таблица 3)	Все перечисленное ниже: Целевые узлы/образования в узлах должны уменьшиться до $\leq 1,5$ см в LDi Нет внелимфатических локализаций заболевания
	Неизмеряемый очаг поражения	н.п.	Отсутствует
	Увеличение органа	н.п.	Уменьшение размера до нормального
	Новые очаги поражения	Нет	Нет
	Костный мозг	Никаких признаков заболевания костного мозга по данным ФДГ-авидности	Норма по морфологии; если не определяется, то ИНС-отрицат. ^a

Ответ	Локализация	ПЭТ/КТ (метаболическая реакция)	КТ (радиологическая реакция)
Частичный ответ	Лимфатические узлы и внемфатические локализации	Оценка 4 или 5 по пятибалльной шкале (5-PS) с уменьшенным поглощением по сравнению с исходной и остаточной опухолью(ями) любого размера Временно эти результаты свидетельствуют о наличии ответа на лечение заболевания В конце лечения эти результаты могут указывать на остаточное заболевание	Всё перечисленное ниже: ≥ 50% снижение SPD до 6 целевых измеримых узлов и экстранодальных локализаций Если очаг поражения слишком мал для измерения с помощью КТ, по умолчанию их размер принимается за 5 мм x 5 мм Если они больше не видны, то 0 мм x 0 мм Для узла > 5 мм x 5 мм, но меньше нормального, используйте для расчета фактическое измерение
	Неизмеряемый очаг поражения	н.п.	Отсутствует/нормальный, уменьшенный в размере, но не увеличенный
	Увеличение органа	н.п.	Селезёнка должна уменьшиться в размере на >50% в длину от нормы
	Новые очаги поражения	Нет	Нет

Ответ	Локализация	ПЭТ/КТ (метаболическая реакция)	КТ (радиологическая реакция)
	Костный мозг	Остаточное поглощение выше поглощения в нормальном костном мозге, но уменьшено по сравнению с исходным уровнем. Если фокальные изменения костного мозга постоянно изменяются в контексте узлового ответа, рассмотрите МРТ, биопсию или сканирование с интервалом	н.п.

Ответ	Локализация	ПЭТ/КТ (метаболическая реакция)	КТ (радиологическая реакция)
Стабилизированное заболевание	Целевые узлы/опухоли в узлах, экстранодальные очаги поражения	Оценка 4 или 5 по 5-PS без существенного изменения поглощения ФДГ по сравнению с исходным уровнем	<50% снижения по сравнению с исходным уровнем до 6 доминантных, измеряемых узлов и экстранодальных локализаций Не соответствует критериям прогрессирующего заболевания
	Неизмеряемый очаг поражения	н.п.	Нет увеличения, соответствующего прогрессу
	Увеличение органа	н.п.	Нет увеличения, соответствующего прогрессу
	Новые очаги поражения	Нет	Нет
	Костный мозг	Никаких изменений по сравнению с исходным уровнем	н.п.

<p>Прогрессирующее заболевание</p>	<p>Лимфатические узлы и внелимфатические локализации</p>	<p>Оценка 4 или 5 по 5-PS с увеличением интенсивности поглощения по сравнению с исходным уровнем и/или Новые ФДГ-avidные очаги, соответствующие лимфоме</p>	<p>Как минимум одно из следующих: Прогрессирование PPD: Отдельный узел/очаг поражения должен быть аномальным с: LDI > 1,5 см и Увеличение на $\geq 50\%$ по сравнению с самым низким PPD и увеличение LDI или SDI по сравнению с самым низким значением 0,5 см для поражений ≤ 2 см 1,0 см для поражений > 2 см Оценка спленомегалии: длина селезенки должна увеличиться на >50% от степени ее прежнего увеличения выше исходного уровня (например, селезенка с размером 15 см должна увеличиться до > 16 см). Если оценку спленомегалии не проводили, то она должна увеличиться не менее чем на 2 см от исходного уровня должна увеличиться не менее чем</p>
------------------------------------	--	---	--

Ответ	Локализация	ПЭТ/КТ (метаболическая реакция)	КТ (радиологическая реакция)
			на 2 см от исходного уровня Новая или вновь возникшая спленомегалия
	Неизмеряемый очаг поражения	Нет	Новые очаги или явное прогрессирование уже существующих неизмеряемых очагов поражения
	Новые очаги поражения	Новые ФДГ- авидные очаги, соответствующие лимфоме, а не другой этиологии (например, инфекции, воспаления). Если этиология не определена, следует рассмотреть биопсию или сканирование с интервалом	Повторный рост ранее разрешенных очагов поражения Новый узел с размером > 1,5 см по любой оси Новая экстранодальная локализация размером >1,0 см по любой оси; если <1,0 см по любой оси, ее присутствие должно быть однозначно определено и должно быть отнесено к лимфоме Поддающееся оценке заболевание любого размера, однозначно отнесенное к лимфоме
	Костный мозг	Новый из вновь возникших ФДГ- авидных очагов	Новое или вновь возникшее вовлечение органов

CMR = полный метаболический ответ; LDI = самый длинный поперечный диаметр образования; PPD = прямое произведение LDi и перпендикулярного ему диаметра; SDi = кратчайшая ось, перпендикулярная LDi; SPD = сумма произведения перпендикулярных диаметров при множественных очаговых образованиях; н.п. = не применимо.

^a требуется для CR, если есть поражение костного мозга на исходном уровне

^b в кольцах Вальдейера или экстранодальных участках с высоким физиологическим поглощением или активацией в селезенке или костном мозге (например, при химиотерапии или миелоидных колониестимулирующих факторах) поглощение может быть выше, чем в нормальном средостении и/или печени. В этом случае CMR может быть выведен, если поглощение в первоначальных вовлеченных локализациях не превышает уровень в окружающих нормальных тканях.

^c ФДГ-авидные лимфомы должны иметь ответ, оцененный с помощью ПЭТ-КТ. Некоторые заболевания обычно контролируются только с помощью КТ (т.е. лимфома маргинальной зоны).

^d ПЭТ следует выполнять с помощью диагностической КТ с контрастом и ее можно выполнять одновременно с другими процедурами или отдельно.

Таблица 3. Пятибалльная шкала ПЭТ (5-PS).

1	Нет поглощения выше фона
2	Поглощение \leq поглощения в средостении
3	Поглощение $>$ поглощения в средостении, но \leq поглощения в печени
4	Поглощение умеренное $>$ поглощения в печени
5	Поглощение заметно выше, чем в печени и/или новые очаги поражения
X	Новые области поглощения вряд ли связаны с лимфомой

^a Пятибалльная шкала Довиля (5-PS) — это рекомендуемая на международном уровне шкала для клинической практики и клинических исследований с использованием ФДГ-ПЭТ/КТ при первоначальном определении стадии и оценке ответа на лечение лимфомы Ходжкина (ЛХ) и некоторых типов неходжкинской лимфомы (НХЛ).

[0045] В некоторых случаях стабилизированное заболевание или его отсутствие можно определить с помощью известных в уровне техники методов, таких как оценка симптомов пациента, физическое обследование, визуализация опухоли, которая была выполнена, например, с помощью ФДГ-ПЭТ (позитронно-эмиссионной томографии с фтордезоксиглюкозой), ПЭТ/КТ (позитронно-эмиссионной томографии/компьютерной

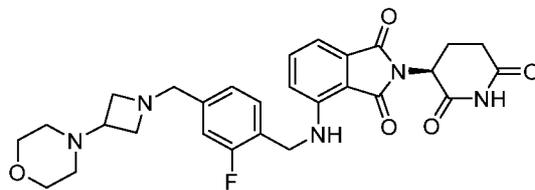
томографии), МРТ (магнитно-резонансной томографии) головного мозга/позвоночника, СМЖ (спинномозговой жидкости), офтальмологическое исследование, взятие образцов стекловидной жидкости, фотографирование сетчатки, оценки костного мозга и других общепринятых методов оценки.

[0046] Термин «средство поддерживающей терапии» относится к любому веществу, которое обеспечивает лечение, предупреждение или контроль неблагоприятного эффекта от лечения другим терапевтическим средством.

[0047] В данном документе термины «приблизительно» и «примерно», и если не указано иное, в приложении к дозам, количествам или массовым долям ингредиентов состава или лекарственной формы означают дозу, количество или массовую долю в том смысле, который понимает специалист средней квалификации в данной области техники, и которые обеспечивают фармакологический эффект, эквивалентный эффекту, полученному от определенной указанной дозы, количества или массовой доли В одном из вариантов осуществления термины «примерно» и «приблизительно», используемые в данном контексте, подразумевают дозу, количество или массовую долю в пределах 30%, в пределах 20%, в пределах 15%, в пределах 10% или в пределах 5% от определенной указанной дозы, количества или массовой доли.

СОЕДИНЕНИЯ

[0048] В одном из вариантов осуществления в предложенных в данном документе способах применяют соединение (S)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-((3-морфолиноазетидин-1-ил)метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-дион следующей формулы:

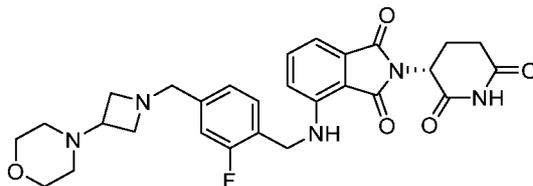


1,

или его энантиомер, смесь энантиомеров, его таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль. (S)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-((3-морфолиноазетидин-1-ил)метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-дион в данном документе также упоминается, как «соединение 1».

[0049] В одном из вариантов осуществления в предложенных в данном документе способах применяют соединение (R)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-((3-

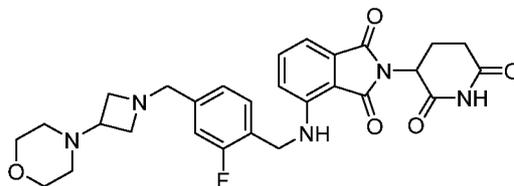
морфолиноазетидин-1-ил)метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-дион следующей формулы (также упоминаемое в данном документе, как «соединение 2»):



2,

или его таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль.

[0050] В одном из вариантов осуществления в предложенных в данном документе способах применяют соединение 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-((3-морфолиноазетидин-1-ил)метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-дион следующей формулы (также упоминаемое в данном документе, как «соединение 3»):



3,

или его таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль.

[0051] В одном варианте осуществления в предложенных в данном документе способах применяют соединение 1. В одном варианте осуществления в предложенных в данном документе способах применяют таутомер соединения 1. В одном варианте осуществления в предложенных в данном документе способах применяют изотополог соединения 1. В одном варианте осуществления в предложенных в данном документе способах применяют фармацевтически приемлемую соль соединения 1. В одном варианте осуществления гидрохлоридную соль соединения 1 применяют в способах, предусмотренных в данном документе. В одном варианте осуществления в предложенных в данном документе способах применяют моно-гидрохлоридную соль соединения 1. Некоторые соли и полиморфные формы соединения 1 описаны в патентной заявке США № 17/075359, полное содержание которой включено в настоящий документ ссылкой.

[0052] В одном варианте осуществления в предложенных в данном документе способах применяют соединение 2. В одном варианте осуществления в предложенных в данном документе способах применяют таутомер соединения 2. В одном варианте осуществления в предложенных в данном документе способах применяют изотополог соединения 2. В одном варианте осуществления в предложенных в данном документе

способах применяют фармацевтически приемлемую соль соединения 2. В одном варианте осуществления гидрохлоридную соль соединения 2 применяют в способах, предусмотренных в данном документе.

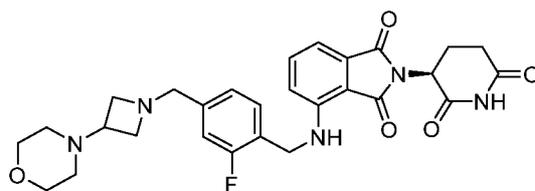
[0053] В одном варианте осуществления в предложенных в данном документе способах применяют соединение 3. В одном варианте осуществления в предложенных в данном документе способах применяют энантиомер соединения 3. В одном варианте осуществления в предложенных в данном документе способах применяют смесь энантиомеров соединения 3. В одном варианте осуществления в предложенных в данном документе способах применяют таутомер соединения 3. В одном варианте осуществления в предложенных в данном документе способах применяют изотополог соединения 3. В одном варианте осуществления в предложенных в данном документе способах применяют фармацевтически приемлемую соль соединения 3. В одном варианте осуществления гидрохлоридную соль соединения 3 применяют в способах, предусмотренных в данном документе.

[0054] Синтез и определенное применение предложенных в данном документе соединений описаны в патентных публикациях США № 2019/0322647 A1 и 2020/0325129 A1, а также в патентных заявках США №№ 17/075,496, 17/075,523 и 17/075,125, все из которых ссылкой включены в данный документ.

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ И ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ

[0055] В одном варианте осуществления в данном документе предложены способы применения (S)-2-(2,6-диоксиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-((3-морфолиноазетидин-1-ил)метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-диона или его энантиомера, смеси энантиомеров, его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли в сочетании со вторым терапевтическим средством для лечения, предотвращения или управления течением BCL. В одном варианте осуществления вторым терапевтическим средством является комбинация ритуксимаба, циклофосфамида, доксорубицина, винкристина и преднизона или эквивалентного ему средства.

[0056] В одном из вариантов осуществления, приведенном в данном документе, предложен способ лечения BCL, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I):



I,

или его энантиомера, смеси энантиомеров, его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли), в сочетании со вторым терапевтическим средством, где вторым терапевтическим средством является комбинация ритуксимаба, циклофосфамида, доксорубицина, винкристина и преднизона или эквивалентного ему средства. Если не указано иное, в данном документе термины «соединение формулы (I)» и «соединение 1» используются взаимозаменяемо.

[0057] В одном варианте осуществления предложен способ предотвращения BCL, который включает в себя введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли) в сочетании со вторым терапевтическим средством, где второе терапевтическое средство представляет собой комбинацию ритуксимаба, циклофосфамида, доксорубицина, винкристина и преднизона или эквивалентного ему средства.

[0058] В одном варианте осуществления предложен способ управления течением BCL, который включает в себя введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли) в сочетании со вторым терапевтическим средством, где второе терапевтическое средство представляет собой комбинацию ритуксимаба, циклофосфамида, доксорубицина, винкристина и преднизона или эквивалентного ему средства.

[0059] В некоторых вариантах осуществления BCL представляет собой агрессивную В-клеточную лимфому (а-BCL). В одном варианте осуществления определение агрессивной В-клеточной лимфомы соответствует классификации ВОЗ от 2016 г. (Swerdlow и др., *Blood* 2016, 127(20):2375-90), полное содержание которой включено в настоящий документ ссылкой.

[0060] В некоторых вариантах осуществления BCL представляет собой первичную медиастинальную (тимическую) В-крупноклеточную лимфому (ПМВКЛ).

[0061] В некоторых вариантах осуществления BCL представляет собой первичную кожную ДВКЛ. В некоторых вариантах осуществления BCL представляет собой первичную кожную ДВКЛ ножного типа.

[0062] В некоторых вариантах осуществления BCL представляет собой В-крупноклеточную лимфому, положительную по киназе анапластической лимфомы (ALK+).

[0063] В некоторых вариантах осуществления BCL представляет собой фолликулярную лимфому (ФЛ). В некоторых вариантах осуществления BCL представляет собой фолликулярную лимфому (ФЛ) со степенью злокачественности 3b.

[0064] В некоторых вариантах осуществления BCL представляет собой диффузную В-клеточную крупноклеточную лимфому (ДВКЛ). В одном варианте осуществления ДВКЛ представляет собой неспецифицированную (NOS) ДВКЛ. В одном варианте осуществления ДВКЛ относится к типу В-клеток зародышевого центра (GCB). В одном варианте осуществления ДВКЛ относится к типу активированных В-клеток (ABC).

[0065] В некоторых вариантах осуществления BCL представляет собой В-клеточную лимфому высокой степени злокачественности. В одном варианте осуществления В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности содержит перестройку в гене MYC. В одном варианте осуществления В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности содержит перестройку в BCL2. В одном варианте осуществления В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности содержит перестройку в BCL6. В одном варианте осуществления В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности содержит перестройки в MYC и BCL2 и/или BCL6. В данном документе, и если не указано иное, В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности с «перестройками в MYC и BCL2 и/или BCL6» означает, что В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности содержит перестройку в гене MYC и перестройки любом из или обоих BCL2 и BCL6. В одном варианте осуществления В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности содержит перестройки в MYC и BCL2. В одном варианте осуществления В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности содержит перестройки в MYC и BCL6. В одном варианте осуществления В-клеточная лимфома с высокой степенью злокачественности содержит перестройки в MYC, BCL2 и BCL6.

[0066] В некоторых вариантах осуществления BCL представляет собой ДВКЛ, положительную по вирусу Эпштейна Барр (ВЭБ+). В одном варианте осуществления ВЭБ+ ДВКЛ представляет собой ВЭБ+ ДВКЛ, неспецифицированную (NOS).

[0067] В одном варианте осуществления BCL представляет собой богатую Т-клетками/гистиоцитами В-крупноклеточную лимфому (THRLBCL). В одном варианте осуществления BCL представляет собой внутрисосудистую В-крупноклеточную лимфому. В одном варианте осуществления BCL представляет собой плазмабластическую лимфому. В одном варианте осуществления BCL представляет собой первичную выпотную лимфому (ПВЛ).

[0068] Значение показателя Международного прогностического индекса (МПИ/IPI) является важным инструментом для определения прогноза. Пять клинических характеристик (возраст, лактатдегидрогеназа [ЛДГ], число экстранодальных локализаций, стадия Энн-Арбор и общее состояние по шкале Восточной объединенной группы онкологов (ECOG)) используются для стратификации пациентов по следующим 4 категориям риска: низкий риск (0–1 фактор риска), низкий умеренный риск (2 фактора риска), высокий умеренный риск (3 фактора риска) и высокий риск (4–5 факторов риска). Другие прогностические факторы включают факторы, связанные с фенотипическими или молекулярными особенностями клеток лимфомы, такими как клетка, из которой происходит рак, «двойной удар» (double-hit) и двойная экспрессия, а также микросреда опухоли.

[0069] В одном варианте осуществления BCL представляет собой агрессивную В-клеточную лимфому с высоким риском. В одном варианте осуществления BCL представляет собой агрессивную В-клеточную лимфому с высоким риском. В одном варианте осуществления значение международного прогностического индекса (IPI) BCL составляет от 3 до 5. В одном варианте осуществления значение IPI BCL равно 3. В одном варианте осуществления значение IPI BCL равно 4. В одном варианте осуществления значение IPI BCL равно 5.

[0070] В одном варианте осуществления BCL представляет собой ранее нелеченую лимфому. В одном варианте осуществления BCL представляет собой ранее нелеченую агрессивную В-клеточную лимфому. В одном варианте осуществления BCL представляет собой ранее нелеченую ДВКЛ, NOS (включая типы GCB и ABC). В одном варианте осуществления BCL представляет собой В-клеточную лимфому высокой степени злокачественности с перестройками в MYC и BCL2 и/или BCL6. В одном варианте осуществления BCL представляет собой ранее нелеченую ПМВКЛ. В одном варианте осуществления BCL представляет собой ранее нелеченую первичную кожную ДВКЛ ножного типа. В одном варианте осуществления BCL представляет собой ранее нелеченую

ALK+ В-крупноклеточную лимфому. В одном варианте осуществления BCL представляет собой ранее нелеченую ВЭБ+ ДВКЛ, NOS. В одном варианте осуществления BCL представляет собой ранее нелеченую фолликулярную лимфому со степенью злокачественности 3b.

[0071] В одном варианте осуществления BCL представляет собой впервые диагностированную В-крупноклеточную лимфому. В одном варианте осуществления BCL представляет собой впервые диагностированную агрессивную В-клеточную лимфому. В одном варианте осуществления BCL представляет собой впервые диагностированную ДВКЛ, NOS (включая типы GCB и ABC). В одном варианте осуществления BCL представляет собой впервые диагностированную В-клеточную лимфому высокой степени злокачественности с перестройками в MYC и BCL2 и/или BCL6. В одном варианте осуществления BCL представляет собой впервые диагностированную ПМВКЛ. В одном варианте осуществления BCL представляет собой впервые диагностированную первичную кожную ДВКЛ ножного типа. В одном варианте осуществления BCL представляет собой впервые диагностированную ALK+ В-крупноклеточную лимфому. В одном варианте осуществления BCL представляет собой впервые диагностированную ВЭБ+ ДВКЛ, NOS. В одном варианте осуществления BCL представляет собой впервые диагностированную фолликулярную лимфому со степенью злокачественности 3b.

[0072] В одном варианте осуществления предложенное в данном документе соединение (например, соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль (например, гидрохлоридную соль)) вводят в сочетании со вторым терапевтическим средством, предложенным в данном документе, в качестве первой линии лечения BCL.

[0073] В одном варианте осуществления вторым терапевтическим средством, применяемым в предложенных в данном документе способах, является комбинация ритуксимаба, циклофосфамида, доксорубина, винкристина и преднизона или эквивалентного ему средства.

[0074] В некоторых вариантах осуществления вторым терапевтическим средством является R-СНОР. В данном документе, и если не указано иное, R-СНОР-терапия относится к химиотерапии с курсом ритуксимаба, циклофосфамида, доксорубина, винкристина и преднизона (или аналогичного ему, например преднизолона). В некоторых вариантах осуществления R-СНОР-терапию проводят в виде курса из нескольких циклов лечения в течение нескольких месяцев. В некоторых вариантах осуществления каждый цикл R-СНОР продолжается 21 день (три недели), где ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин и

винкристин вводят в первый день 21-дневного цикла, а пятидневный курс преднизона (преднизолона) также начинают в дни 1-5 21-дневного цикла.

[0075] В одном варианте осуществления преднизон вводят в способах, предложенных в данном документе. В одном варианте осуществления вместо преднизона вводят эквивалент преднизона. В одном варианте осуществления вводят преднизолон. В одном варианте осуществления вместо преднизона вводят эквивалентный преднизону кортикостероид. В одном варианте осуществления эквивалентный преднизону кортикостероид вводят внутривенно (например, для удобства - в день 1 цикла).

[0076] В определенных вариантах осуществления вторым терапевтическим средством является комбинация ритуксимаба, циклофосфамида, доксорубицина, винкристина и преднизона.

[0077] В определенных вариантах осуществления вторым терапевтическим средством является комбинация ритуксимаба, циклофосфамида, доксорубицина, винкристина и преднизолона.

[0078] В определенных вариантах осуществления доксорубицин не является липосомальным доксорубицином.

[0079] Ритуксимаб представляет собой моноклональное антитело к CD20. В одном варианте осуществления ритуксимаб вводят в количестве, которое определил лечащий врач. В одном варианте осуществления ритуксимаб вводят в соответствии с утвержденной на местном уровне инструкцией по применению или фармацевтическим справочником, содержащими информацию о подготовке, введении и хранении. В одном варианте осуществления ритуксимаб вводят согласно инструкции по применению для RITUXAN®. В одном варианте осуществления ритуксимаб вводят в дозе примерно 375 мг/м^2 в сутки. В одном варианте осуществления ритуксимаб вводят в дозе примерно 1400 мг в сутки. В одном варианте осуществления ритуксимаб вводят в день 1-ый 21-дневного цикла. В одном варианте осуществления ритуксимаб вводят внутривенно. В одном варианте осуществления ритуксимаб вводят путем внутривенной инъекции. В одном варианте осуществления ритуксимаб вводят путем внутривенного вливания. В одном варианте осуществления ритуксимаб вводят подкожно. В одном варианте осуществления ритуксимаб вводят путем подкожного вливания.

[0080] В одном варианте осуществления ритуксимаб вводят внутривенно в дозе примерно 375 мг/м^2 в день 1-ый 21-дневного цикла. В одном варианте осуществления ритуксимаб вводят подкожно в дозе примерно 1400 мг в день 1-ый 21-дневного цикла.

[0081] В одном варианте осуществления циклофосфамид вводят в количестве, которое определил лечащий врач. В одном варианте осуществления циклофосфамид вводят в соответствии с утвержденной на местном уровне инструкцией по применению или фармацевтическим справочником, содержащими информацию о подготовке, введении и хранении. В одном варианте осуществления циклофосфамид вводят согласно инструкции по применению для CYTOSAN®. В одном варианте осуществления циклофосфамид вводят согласно инструкции по применению для NEOSARF®. В одном варианте осуществления циклофосфамид вводят в дозе примерно 750 мг/м^2 в сутки. В одном варианте осуществления циклофосфамид вводят в день 1-ый 21-дневного цикла. В одном варианте осуществления циклофосфамид вводят внутривенно. В одном варианте осуществления циклофосфамид вводят путем внутривенной инъекции. В одном варианте осуществления циклофосфамид вводят путем внутривенного вливания.

[0082] В одном варианте осуществления циклофосфамид вводят внутривенно в дозе примерно 750 мг/м^2 в день 1-ый 21-дневного цикла.

[0083] В одном варианте осуществления доксорубицин вводят в количестве, которое определил лечащий врач. В одном варианте осуществления доксорубицин вводят в соответствии с утвержденной на местном уровне инструкцией по применению или фармацевтическим справочником, содержащими информацию о подготовке, введении и хранении. В одном варианте осуществления доксорубицин вводят согласно инструкции по применению для ADRIAMYCIN®. В одном варианте осуществления доксорубицин вводят согласно инструкции по применению для RUBEX®. В одном варианте осуществления доксорубицин вводят в дозе примерно 50 мг/м^2 в сутки. В одном варианте осуществления доксорубицин вводят в день 1-ый 21-дневного цикла. В одном варианте осуществления доксорубицин вводят внутривенно. В одном варианте осуществления доксорубицин вводят путем внутривенной инъекции. В одном варианте осуществления доксорубицин вводят путем внутривенного вливания.

[0084] В одном варианте осуществления доксорубицин вводят внутривенно в дозе примерно 50 мг/м^2 в день 1-ый 21-дневного цикла.

[0085] В одном варианте осуществления винкристин вводят в количестве, которое определил лечащий врач. В одном варианте осуществления винкристин вводят в соответствии с утвержденной на местном уровне инструкцией по применению или фармацевтическим справочником, содержащими информацию о подготовке, введении и хранении. В одном варианте осуществления винкристин вводят согласно инструкции по

применению для ONCOVIN®. В одном варианте осуществления винкристин вводят в дозе примерно $1,4 \text{ мг/м}^2$ в сутки. В одном варианте осуществления максимальное количество вводимого винкрестина составляет 2,0 мг в сутки. В одном варианте осуществления винкристин вводят в день 1-ый 21-дневного цикла. В одном варианте осуществления винкристин вводят внутривенно. В одном варианте осуществления винкристин вводят путем внутривенной инъекции. В одном варианте осуществления винкристин вводят путем внутривенного вливания.

[0086] В одном варианте осуществления винкристин вводят внутривенно в дозе примерно $1,4 \text{ мг/м}^2$ в день 1-ый 21-дневного цикла при максимальном количестве 2,0 мг в сутки.

[0087] В одном варианте осуществления преднизон или эквивалентное ему средство вводят в количестве, которое определил лечащий врач. В одном варианте осуществления преднизон или эквивалентное ему средство вводят в соответствии с утвержденной на местном уровне инструкцией по применению или фармацевтическим справочником, содержащими информацию о подготовке, введении и хранении. В одном варианте осуществления преднизон или эквивалентное ему средство вводят согласно инструкции по применению для DELTASONE®. В одном варианте осуществления преднизон или эквивалентное ему средство вводят в дозе примерно 100 мг в сутки. В одном варианте осуществления преднизон или эквивалентное ему средство вводят в дни с 1-го по 5-ый 21-дневного цикла. В одном варианте осуществления преднизон или эквивалентное ему средство вводят внутривенно. В одном варианте осуществления преднизон или эквивалентное ему средство вводят путем внутривенной инъекции. В одном варианте осуществления преднизон или эквивалентное ему средство вводят путем внутривенного вливания. В одном варианте осуществления преднизон или эквивалентное ему средство вводят перорально. В одном варианте осуществления преднизон или эквивалентное ему средство вводят перорально с пищей. В одном варианте осуществления преднизон или эквивалентное ему средство вводят перорально без пищи.

[0088] В одном варианте осуществления преднизон вводят перорально в дозе примерно 100 мг в сутки в дни с 1-го по 5-ый 21-дневного цикла. В одном варианте осуществления преднизон вводят внутривенно в дозе примерно 100 мг в сутки в день 1-ый 21-дневного цикла и перорально в дни с 2-го по 5-ый 21-дневного цикла. В одном варианте осуществления преднизолон вводят перорально в дозе примерно 100 мг в сутки в дни с 1 по 5 21-дневного цикла. В одном варианте осуществления преднизолон вводят внутривенно

в дозе примерно 100 мг в сутки в день 1-ый 21-дневного цикла и перорально в дни с 2-го по 5-ый 21-дневного цикла.

[0089] В одном варианте осуществления ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин и винкристин вводят в день 1-ый 21-дневного цикла, а преднизон или эквивалентное ему средство вводят в дни с 1-го по 5-ый 21-дневного цикла.

[0090] В одном варианте осуществления ритуксимаб вводят внутривенно или подкожно; циклофосфамид, доксорубин и винкристин вводят внутривенно; преднизон или эквивалентное ему средство вводят перорально.

[0091] В одном варианте осуществления ритуксимаб вводят внутривенно в дозе примерно 375 мг/м^2 или подкожно в дозе примерно 1400 мг в день 1-ый 21-дневного цикла; циклофосфамид вводят внутривенно в дозе примерно 750 мг/м^2 в день 1-ый 21-дневного цикла; доксорубин вводят внутривенно в дозе примерно 50 мг/м^2 в день 1-ый 21-дневного цикла; винкристин вводят внутривенно в дозе примерно $1,4 \text{ мг/м}^2$ в день 1-ый 21-дневного цикла; преднизон или эквивалентное ему средство вводят перорально в дозе примерно 100 мг в дни с 1-го по 5-ый 21-дневного цикла.

[0092] В одном варианте осуществления, первую терапию (например, профилактическим или терапевтическим средством, таким как соединение 1 или его энантиомер, смесь энантиомеров, его таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемая соль) вводят (например, за 5 минут, за 15 минут, за 30 минут, за 45 минут, за 1 час, за 2 часа, за 4 часа, за 6 часов, за 12 часов, за 24 часа, за 48 часов, за 72 часа, за 96 часов, за 1 неделю, за 2 недели, за 3 недели, за 4 недели, за 5 недель, за 6 недель, за 8 недель или за 12 недель) до введения субъекту второго терапевтического средства, предложенного в данном документе.

[0093] В одном варианте осуществления, первую терапию (например, профилактическим или терапевтическим средством, таким как соединение 1 или его энантиомер, смесь энантиомеров, его таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемая соль), предложенную в данном документе, вводят субъекту одновременно с введением второй терапии, предложенной в данном документе.

[0094] В одном варианте осуществления, первую терапию (например, профилактическим или терапевтическим средством, таким как соединение 1 или его энантиомер, смесь энантиомеров, его таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемая соль) вводят (например, через 5 минут, через 15 минут, через 30 минут, через 45 минут, через 1 час, через 2 часа, через 4 часа, через 6 часов, через 12 часов, через 24 часа,

через 48 часов, через 72 часа, через 96 часов, через 1 неделю, через 2 недели, через 3 недели, через 4 недели, через 5 недель, через 6 недель, через 8 недель или через 12 недель) после введения субъекту второго терапевтического средства, предложенного в данном документе.

[0095] В одном варианте осуществления предложенное в данном документе соединение, например, соединение 1 или его энантиомер, смесь энантиомеров, его таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль (например, гидрохлоридную соль соединения 1) вводят в дозе от 0,2 мг до 0,6 мг в сутки. В одном варианте осуществления соединение вводят в дозе от примерно 0,2 мг до примерно 0,4 мг в сутки. В одном варианте осуществления соединение вводят в дозе от примерно 0,4 мг до примерно 0,6 мг в сутки.

[0096] В одном варианте осуществления предложенное в данном документе соединение, например, соединение 1 или его энантиомер, смесь энантиомеров, его таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль (например, гидрохлоридную соль соединения 1) вводят в дозе от 0,2 мг до 0,6 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления соединение вводят в дозе от примерно 0,2 мг до примерно 0,4 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления соединение вводят в дозе от примерно 0,4 мг до примерно 0,6 мг один раз в сутки.

[0097] В некоторых вариантах осуществления предложенное в данном документе соединение, например, соединение 1 или его энантиомер, смесь энантиомеров, его таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль (например, гидрохлоридную соль соединения 1) вводят в дозе примерно 0,2 мг, примерно 0,3 мг, примерно 0,4 мг, примерно 0,5 мг или примерно 0,6 мг в сутки. В некоторых вариантах осуществления соединение вводят в дозе примерно 0,2 мг в сутки. В некоторых вариантах осуществления соединение вводят в дозе примерно 0,3 мг в сутки. В некоторых вариантах осуществления соединение вводят в дозе примерно 0,4 мг в сутки. В некоторых вариантах осуществления соединение вводят в дозе примерно 0,5 мг в сутки. В некоторых вариантах осуществления соединение вводят в дозе примерно 0,6 мг в сутки.

[0098] В некоторых вариантах осуществления предложенное в данном документе соединение, например, соединение 1 или его энантиомер, смесь энантиомеров, его таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль (например, гидрохлоридную соль соединения 1) вводят в дозе примерно 0,2 мг, примерно 0,3 мг, примерно 0,4 мг, примерно 0,5 мг или примерно 0,6 мг один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления соединение вводят в дозе примерно 0,2 мг один раз в сутки. В некоторых

вариантах осуществления соединения вводят в дозе примерно 0,3 мг один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления соединения вводят в дозе примерно 0,4 мг один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления соединения вводят в дозе примерно 0,5 мг один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления соединения вводят в дозе примерно 0,6 мг один раз в сутки.

[0099] В одном варианте осуществления вводят соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления вводят гидрохлоридную соль соединения формулы (I).

[00100] В одном варианте осуществления соединения, описанное в данном документе, например, соединение 1 или его энантиомер, смесь энантиомеров, его таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль (например, гидрохлоридную соль соединения 1), вводят перорально. В одном варианте осуществления описанное в данном документе соединение, например, соединение 1 или его энантиомер, смесь энантиомеров, его таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль (например, гидрохлоридную соль соединения 1) вводят после голодания в течение ночи, продолжавшегося не менее 6 часов (например, утром вместе с примерно 8 унциями или 240 мл воды). В одном варианте осуществления субъект воздерживается от приема пищи или других лекарственных препаратов в течение не менее 2 часов после введения соединения.

[00101] В одном варианте осуществления соединения, описанное в данном документе, например, соединение 1 или его энантиомер, смесь энантиомеров, его таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль (например, гидрохлоридную соль соединения 1), вводят один раз в сутки в течение 7 дней с последующими 14 днями отдыха. В одном варианте осуществления соединения вводят один раз в сутки в течение 10 дней с последующими 11 днями отдыха.

[00102] В одном варианте осуществления соединения, описанное в данном документе, например, соединение 1 или его энантиомер, смесь энантиомеров, его таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль (например, гидрохлоридную соль соединения 1), вводят в дни с 1-го по 7-ой 21-дневного цикла. В одном варианте осуществления соединения вводят в дни с 1-го по 10-ый 21-дневного цикла. В одном варианте осуществления за периодом введения соединения следует введение остальной части соединения в оставшиеся дни 21-дневного цикла.

[00103] В одном варианте осуществления предложенное в данном документе соединение, например, соединение 1 или его энантиомер, смесь энантиомеров, его

таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль (например, гидрохлоридную соль соединения 1) вводят в дозе от примерно 0,2 мг до примерно 0,6 мг один раз в сутки в дни с 1-го по 7-ой 21-дневного цикла. В одном варианте осуществления соединение вводят в дозе примерно 0,2 мг один раз в сутки в дни с 1-го по 7-ой 21-дневного цикла. В одном варианте осуществления соединение вводят в дозе примерно 0,3 мг один раз в сутки в дни с 1-го по 7-ой 21-дневного цикла. В одном варианте осуществления соединения вводят в дозе примерно 0,4 мг один раз в сутки в дни с 1-го по 7-ой 21-дневного цикла. В одном варианте осуществления соединения вводят в дозе примерно 0,5 мг один раз в сутки в дни с 1-го по 7-ой 21-дневного цикла. В одном варианте осуществления соединения вводят в дозе примерно 0,6 мг один раз в сутки в дни с 1-го по 7-ой 21-дневного цикла. В одном варианте осуществления за периодом введения соединения следует введение остальной части соединения в дни с 8-го по 21-ый 21-дневного цикла.

[00104] В одном варианте осуществления предложенное в данном документе соединение, например, соединение 1 или его энантиомер, смесь энантиомеров, его таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль (например, гидрохлоридную соль соединения 1) вводят в дозе от примерно 0,2 мг до примерно 0,6 мг один раз в сутки в дни с 1-го по 10-ой 21-дневного цикла. В одном варианте осуществления соединения вводят в дозе примерно 0,2 мг один раз в сутки в дни с 1-го по 10-ой 21-дневного цикла. В одном варианте осуществления соединения вводят в дозе примерно 0,3 мг один раз в сутки в дни с 1-го по 10-ой 21-дневного цикла. В одном варианте осуществления соединения вводят в дозе примерно 0,4 мг один раз в сутки в дни с 1-го по 10-ой 21-дневного цикла. В одном варианте осуществления соединения вводят в дозе примерно 0,5 мг один раз в сутки в дни с 1-го по 10-ой 21-дневного цикла. В одном варианте осуществления соединения вводят в дозе примерно 0,6 мг один раз в сутки в дни с 1-го по 10-ой 21-дневного цикла. В одном варианте осуществления за периодом введения соединения следует введение остальной части соединения в дни с 11-го по 21-ый 21-дневного цикла.

[00105] В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ лечения агрессивной В-клеточной лимфомы (а-BCL), включающий (i) введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли соединения 1) в дни с 1-го по 7-ой 21-дневного цикла; (ii) введение ритуксимаба, циклофосфида, доксорубина и винкристина в день 1-ый 21-дневного цикла; и (iii) введение преднизона или преднизолона в дни с 1-го по 5-ый 21-дневного цикла. В одном варианте осуществления а-BCL представляет собой ДВКЛ (например, ДВКЛ, NOS (включая типы GCB и ABC)). В одном варианте осуществления а-BCL представляет собой В-клеточную лимфому высокой

степени злокачественности (например, В-клеточную лимфому высокой степени злокачественности с перестройками в MYC и BCL2 и/или BCL6). В одном варианте осуществления а-BCL представляет собой ПМВКЛ. В одном варианте осуществления а-BCL представляет собой первичную кожную ДВКЛ ножного типа. В одном варианте осуществления а-BCL представляет собой ALK+ В-крупноклеточную лимфому. В одном варианте осуществления а-BCL представляет собой ВЭБ+ ДВКЛ (например, ВЭБ+ ДВКЛ, NOS). В одном варианте осуществления а-BCL представляет собой фолликулярную лимфому со степенью злокачественности 3b. В одном варианте осуществления а-BCL представляет собой ранее нелеченую лимфому. В одном варианте осуществления а-BCL диагностирована впервые. В одном варианте осуществления а-BCL представляет собой а-BCL с высоким риском (например, со значением IPI от 3 до 5).

[00106] В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ лечения агрессивной В-клеточной лимфомы (а-BCL), включающий (i) введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли соединения 1) в дни с 1 по 10 21-дневного цикла; (ii) введение ритуксимаба, циклофосфида, доксорубина и винкристина в день 1 21-дневного цикла; и (iii) введение преднизона или преднизолона в дни с 1 по 5 21-дневного цикла. В одном варианте осуществления а-BCL представляет собой ДВКЛ (например, ДВКЛ, NOS (включая типы GCB и ABC)). В одном варианте осуществления а-BCL представляет собой В-клеточную лимфому высокой степени злокачественности (например, В-клеточную лимфому высокой степени злокачественности с перестройками в MYC и BCL2 и/или BCL6). В одном варианте осуществления а-BCL представляет собой ПМВКЛ. В одном варианте осуществления а-BCL представляет собой первичную кожную ДВКЛ ножного типа. В одном варианте осуществления а-BCL представляет собой ALK+ В-крупноклеточную лимфому. В одном варианте осуществления а-BCL представляет собой ВЭБ+ ДВКЛ (например, ВЭБ+ ДВКЛ, NOS). В одном варианте осуществления а-BCL представляет собой фолликулярную лимфому со степенью злокачественности 3b. В одном варианте осуществления а-BCL представляет собой ранее нелеченую лимфому. В одном варианте осуществления а-BCL диагностирована впервые. В одном варианте осуществления а-BCL представляет собой а-BCL с высоким риском (например, со значением IPI от 3 до 5).

[00107] В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ лечения агрессивной В-клеточной лимфомы (а-BCL), включающий: (i) введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли соединения 1) перорально в дозе примерно 0,2 мг один раз в сутки в дни с 1-го по 7-ой 21-

дневного цикла; (ii) введение ритуксимаба внутривенно в дозе примерно 375 мг/м² или подкожно в дозе примерно 1400 мг в день 1-ый 21-дневного цикла; (iii) введение циклофосфида внутривенно в дозе примерно 750 мг/м² в день 1-ый 21-дневного цикла; (iv) введение доксорубина внутривенно в дозе примерно 50 мг/м² в день 1-ый 21-дневного цикла; (v) введение винкристина внутривенно в дозе примерно 1,4 мг/м² в день 1-ый 21-дневного цикла; и (vi) введение преднизона или преднизолона перорально в дозе примерно 100 мг в сутки в дни с 1-го по 5-ый 21-дневного цикла (в день 1-ый допустимо внутривенное введение преднизона или преднизолона). В одном варианте осуществления а-BCL представляет собой ДВКЛ (например, ДВКЛ, NOS (включая типы GCB и ABC)). В одном варианте осуществления а-BCL представляет собой В-клеточную лимфому высокой степени злокачественности (например, В-клеточную лимфому высокой степени злокачественности с перестройками в MYC и BCL2 и/или BCL6). В одном варианте осуществления а-BCL представляет собой ПМВКЛ. В одном варианте осуществления а-BCL представляет собой первичную кожную ДВКЛ ножного типа. В одном варианте осуществления а-BCL представляет собой ALK+ В-крупноклеточную лимфому. В одном варианте осуществления а-BCL представляет собой ВЭБ+ ДВКЛ (например, ВЭБ+ ДВКЛ, NOS). В одном варианте осуществления а-BCL представляет собой фолликулярную лимфому со степенью злокачественности 3b. В одном варианте осуществления а-BCL представляет собой ранее нелеченую лимфому. В одном варианте осуществления а-BCL диагностирована впервые. В одном варианте осуществления а-BCL представляет собой а-BCL с высоким риском (например, со значением IPI от 3 до 5).

[00108] В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ лечения агрессивной В-клеточной лимфомы (а-BCL), включающий: (i) введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли соединения 1) перорально в дозе примерно 0,4 мг один раз в сутки в дни с 1-го по 7-ой 21-дневного цикла; (ii) введение ритуксимаба внутривенно в дозе примерно 375 мг/м² или подкожно в дозе примерно 1400 мг в день 1-ый 21-дневного цикла; (iii) введение циклофосфида внутривенно в дозе примерно 750 мг/м² в день 1-ый 21-дневного цикла; (iv) введение доксорубина внутривенно в дозе примерно 50 мг/м² в день 1-ый 21-дневного цикла; (v) введение винкристина внутривенно в дозе примерно 1,4 мг/м² в день 1-ый 21-дневного цикла; и (vi) введение преднизона или преднизолона перорально в дозе примерно 100 мг в сутки в дни с 1-го по 5-ый 21-дневного цикла (в день 1-ый допустимо внутривенное введение преднизона или преднизолона). В одном варианте осуществления а-BCL представляет собой ДВКЛ (например, ДВКЛ, NOS (включая типы GCB и ABC)). В

одном варианте осуществления a-BCL представляет собой В-клеточную лимфому высокой степени злокачественности (например, В-клеточную лимфому высокой степени злокачественности с перестройками в MYC и BCL2 и/или BCL6). В одном варианте осуществления a-BCL представляет собой ПМВКЛ. В одном варианте осуществления a-BCL представляет собой первичную кожную ДВКЛ ножного типа. В одном варианте осуществления a-BCL представляет собой ALK+ В-крупноклеточную лимфому. В одном варианте осуществления a-BCL представляет собой ВЭБ+ ДВКЛ (например, ВЭБ+ ДВКЛ, NOS). В одном варианте осуществления a-BCL представляет собой фолликулярную лимфому со степенью злокачественности 3b. В одном варианте осуществления a-BCL представляет собой ранее нелеченую лимфому. В одном варианте осуществления a-BCL диагностирована впервые. В одном варианте осуществления a-BCL представляет собой a-BCL с высоким риском (например, со значением IPI от 3 до 5).

[00109] В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ лечения агрессивной В-клеточной лимфомы (a-BCL), включающий: (i) введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли соединения 1) перорально в дозе примерно 0,6 мг один раз в сутки в дни с 1-го по 7-ой 21-дневного цикла; (ii) введение ритуксимаба внутривенно в дозе примерно 375 мг/м² или подкожно в дозе примерно 1400 мг в день 1-ый 21-дневного цикла; (iii) введение циклофосфида внутривенно в дозе примерно 750 мг/м² в день 1-ый 21-дневного цикла; (iv) введение доксорубина внутривенно в дозе примерно 50 мг/м² в день 1-ый 21-дневного цикла; (v) введение винкристина внутривенно в дозе примерно 1,4 мг/м² в день 1-ый 21-дневного цикла; и (vi) введение преднизона или преднизолона перорально в дозе примерно 100 мг в сутки в дни с 1-го по 5-ый 21-дневного цикла (в день 1-ый допустимо внутривенное введение преднизона или преднизолона). В одном варианте осуществления a-BCL представляет собой ДВКЛ (например, ДВКЛ, NOS (включая типы GCB и ABC)). В одном варианте осуществления a-BCL представляет собой В-клеточную лимфому высокой степени злокачественности (например, В-клеточную лимфому высокой степени злокачественности с перестройками в MYC и BCL2 и/или BCL6). В одном варианте осуществления a-BCL представляет собой ПМВКЛ. В одном варианте осуществления a-BCL представляет собой первичную кожную ДВКЛ ножного типа. В одном варианте осуществления a-BCL представляет собой ALK+ В-крупноклеточную лимфому. В одном варианте осуществления a-BCL представляет собой ВЭБ+ ДВКЛ (например, ВЭБ+ ДВКЛ, NOS). В одном варианте осуществления a-BCL представляет собой фолликулярную лимфому со степенью злокачественности 3b. В одном варианте осуществления a-BCL

представляет собой ранее нелеченую лимфому. В одном варианте осуществления а-BCL диагностирована впервые. В одном варианте осуществления а-BCL представляет собой а-BCL с высоким риском (например, со значением IPI от 3 до 5).

[00110] В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ лечения агрессивной В-клеточной лимфомы (а-BCL), включающий: (i) введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли соединения 1) перорально в дозе примерно 0,4 мг один раз в сутки в дни с 1-го по 10-ой 21-дневного цикла; (ii) введение ритуксимаба внутривенно в дозе примерно 375 мг/м² или подкожно в дозе примерно 1400 мг в день 1-ый 21-дневного цикла; (iii) введение циклофосфида внутривенно в дозе примерно 750 мг/м² в день 1-ый 21-дневного цикла; (iv) введение доксорубина внутривенно в дозе примерно 50 мг/м² в день 1-ый 21-дневного цикла; (v) введение винкристина внутривенно в дозе примерно 1,4 мг/м² в день 1-ый 21-дневного цикла; и (vi) введение преднизона или преднизолона перорально в дозе примерно 100 мг в сутки в дни с 1-го по 5-ый 21-дневного цикла (в день 1-ый допустимо внутривенное введение преднизона или преднизолона). В одном варианте осуществления а-BCL представляет собой ДВКЛ (например, ДВКЛ, NOS (включая типы GCB и ABC)). В одном варианте осуществления а-BCL представляет собой В-клеточную лимфому высокой степени злокачественности (например, В-клеточную лимфому высокой степени злокачественности с перестройками в MYC и BCL2 и/или BCL6). В одном варианте осуществления а-BCL представляет собой ПМВКЛ. В одном варианте осуществления а-BCL представляет собой первичную кожную ДВКЛ ножного типа. В одном варианте осуществления а-BCL представляет собой ALK+ В-крупноклеточную лимфому. В одном варианте осуществления а-BCL представляет собой ВЭБ+ ДВКЛ (например, ВЭБ+ ДВКЛ, NOS). В одном варианте осуществления а-BCL представляет собой фолликулярную лимфому со степенью злокачественности 3b. В одном варианте осуществления а-BCL представляет собой ранее нелеченую лимфому. В одном варианте осуществления а-BCL диагностирована впервые. В одном варианте осуществления а-BCL представляет собой а-BCL с высоким риском (например, со значением IPI от 3 до 5).

[00111] В одном варианте осуществления способ далее включает в себя введение субъекту фактора роста. В одном варианте осуществления фактор роста вводят в профилактических целях (например, для предотвращения развития у субъекта нейтропении (например, нейтропении 3/4 степени тяжести, длительной тяжелой нейтропении, лихорадочной нейтропении)). В одном варианте осуществления фактор роста вводят в терапевтических целях (например, для лечения или управления течением нейтропении

(например, нейтропении 3/4 степени тяжести, длительной тяжелой нейтропении, фебрильной нейтропении) у субъекта, у которого развилась нейтропения). В одном варианте осуществления способ далее включает в себя введение к субъекту гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF) или пэгелированного гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (peg-G-CSF).

[00112] В одном варианте осуществления G-CSF вводят в дни с 5-го по 13-ый 21-дневного цикла. В одном варианте осуществления, peg-G-CSF вводят в день 2-ой 21-дневного цикла.

[00113] В одном варианте осуществления G-CSF вводят в дни с 5-го по 13-ый 21-дневного цикла, а соединение, описанное в данном документе, например, соединение 1 или его энантиомер, смесь энантиомеров, его таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль (например, гидрохлоридную соль соединения 1), вводят в дни с 1-го по 7-ой 21-дневного цикла. В одном варианте осуществления G-CSF вводят в дни с 5-го по 13-ый 21-дневного цикла, в то время как соединение, описанное в данном документе, например, соединение 1 или его энантиомер, смесь энантиомеров, его таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль (например, гидрохлоридную соль соединения 1), вводят в дни с 1-го по 10-ый 21-дневного цикла.

[00114] В одном варианте осуществления peg-G-CSF вводят в день 2-ой 21-дневного цикла, а соединение, описанное в данном документе, например, соединение 1 или его энантиомер, смесь энантиомеров, его таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль (например, гидрохлоридную соль соединения 1), вводят в дни с 1-го по 7-ой 21-дневного цикла. В одном варианте осуществления peg-G-CSF вводят в день 2-ой 21-дневного цикла, в то время как соединение, описанное в данном документе, например, соединение 1 или его энантиомер, смесь энантиомеров, его таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль (например, гидрохлоридную соль соединения 1), вводят в дни с 1-го по 10-ой 21-дневного цикла.

[00115] В одном варианте осуществления способ далее включает в себя профилактическое введение субъекту антитромботического средства. В одном варианте осуществления способ далее включает в себя проведение у субъекта интратекальной (ИТ) профилактики поражения центральной нервной системы (ЦНС).

[00116] В другом варианте осуществления предложены способы достижения полного ответа, частичного ответа или стабилизированного заболевания, определяемые по критериям ответа Лугано у пациента, включающие введение пациенту с BCL эффективного

количества соединения, описанного в настоящем документе, например, соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли соединения 1), в сочетании с комбинацией ритуксимаба, циклофосфамида, доксорубицина, винкристина и преднизона или эквивалентного ему средства. В другом варианте осуществления предложены способы достижения увеличения общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования заболевания, бессобытийной выживаемости, периода до начала прогрессирования или выживаемости без заболевания пациента, включающие введение пациенту с BCL эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, например, соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли соединения 1), в сочетании с комбинацией ритуксимаба, циклофосфамида, доксорубицина, винкристина и преднизона или эквивалентного ему средства. В другом варианте осуществления предложены способы достижения увеличения общей выживаемости пациента, включающие введение пациенту с BCL эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, например, соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли соединения 1), в сочетании с комбинацией ритуксимаба, циклофосфамида, доксорубицина, винкристина и преднизона или эквивалентного ему средства. В другом варианте осуществления предложены способы достижения увеличения выживаемости пациента без прогрессирования заболевания, включающие введение пациенту с BCL эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, например, соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли соединения 1), в сочетании с комбинацией ритуксимаба, циклофосфамида, доксорубицина, винкристина и преднизона или эквивалентного ему средства. В другом варианте осуществления предложены способы достижения увеличения бессобытийной выживаемости пациента, включающие введение пациенту с BCL эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, например, соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли соединения 1), в сочетании с комбинацией ритуксимаба, циклофосфамида, доксорубицина, винкристина и преднизона или эквивалентного ему средства. В другом варианте осуществления предложены способы достижения увеличения периода времени до начала прогрессирования заболевания у

пациента, включающие введение пациенту с BCL эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, например, соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли соединения 1), в сочетании с комбинацией ритуксимаба, циклофосамида, доксорубицина, винкристина и преднизона или эквивалентного ему средства. В другом варианте осуществления предложены способы достижения увеличения выживаемости без признаков заболевания у пациента, включающие введение пациенту с BCL эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, например, соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли соединения 1), в сочетании с комбинацией ритуксимаба, циклофосамида, доксорубицина, винкристина и преднизона или эквивалентного ему средства. В одном варианте осуществления BCL представляет собой α -BCL.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СОСТАВЫ И ПУТИ ВВЕДЕНИЯ

[00117] Соединение, предложенное в данном документе, можно вводить субъекту перорально, местно или парентерально в общепринятой форме препаратов, такой как капсулы, микрокапсулы, таблетки, гранулы, порошок, пастилки, пилюли, суппозитории, инъекции, суспензии, сиропы, пластыри, кремы, лосьоны, мази, гели, спреи, растворы и эмульсии. Подходящие составы можно получать обычно используемыми способами, используя общепринятые органические или неорганические добавки, такие как формообразующее (например, сахароза, крахмал, маннит, сорбит, лактоза, глюкоза, целлюлоза, тальк, фосфат кальция или карбонат кальция), связующее (например, целлюлоза, метилцеллюлоза, гидроксиметилцеллюлоза, полипропилпирролидон, поливинилпирролидон, желатин, гуммиарабик, полиэтиленгликоль, сахароза или крахмал), разрыхлитель (например, крахмал, карбоксиметилцеллюлоза, гидроксипропилкрахмал, гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения, бикарбонат натрия, фосфат кальция или цитрат кальция), смазывающее вещество (например, стеарат магния, легкая безводная кремниевая кислота, тальк или лаурилсульфат натрия), ароматизирующее вещество (например, лимонная кислота, ментол, глицин или апельсиновый порошок), консервант (например, бензоат натрия, бисульфит натрия, метилпарабен или пропилпарабен), стабилизатор (например, лимонная кислота, цитрат натрия или уксусная кислота), суспендирующее средство (например, метилцеллюлоза, поливинилпирроликлон или стеарат алюминия), диспергирующее средство (например,

гидроксипропилметилцеллюлоза), разбавитель (например, вода) и восковая основа (например, какао-масло, белый вазелин или полиэтиленгликоль). Эффективное количество соединений в фармацевтическом составе может быть на таком уровне, который будет обеспечивать требуемый эффект; от примерно 0,001 мг/кг веса тела субъекта до примерно 1 мг/кг веса тела субъекта в стандартной дозе как для перорального, так и для парентерального введения.

[00118] Соединение, предложенное в данном документе, можно вводить перорально. В одном варианте осуществления, при введении перорально, предложенное в данном документе соединение вводят с едой и водой. В другом варианте осуществления приведенное здесь соединение диспергируют в воде или соке (например, яблочном соке или апельсиновом соке) и вводят перорально в виде раствора или суспензии. В одном варианте осуществления предложенное в данном документе соединение вводят при приеме пищи субъектом. В одном варианте осуществления предложенное в данном документе соединение вводят при приеме субъектом жирной и/или высококалорийной пищи. В одном варианте осуществления предложенное в данном документе соединение вводят, когда субъект ест завтрак с высоким содержанием жира и калорий согласно стандарту FDA. В одном варианте осуществления предложенное в данном документе соединение субъект принимает натощак. В одном варианте осуществления предложенное в данном документе соединение вводят после того, как субъект воздерживался от приема пищи в течение как минимум 8 часов в течение ночи. В одном варианте осуществления предложенное в данном документе соединение вводят с пищей или без нее.

[00119] Данное соединение также можно вводить внутрикожно, внутримышечно, внутрибрюшинно, чрескожно, внутривенно, подкожно, интраназально, эпидурально, подмышечно, внутричерепно, внутривагинально, трансдермально, ректально, на слизистую, ингаляцией или местно на уши, нос, глаза или кожу. Способ введения остается на усмотрение практикующего лечащего врача и может зависеть, в частности, от локализации медицинского состояния.

[00120] В одном варианте осуществления в данном документе предложены капсулы, содержащие предложенное в данном документе соединение без дополнительного носителя, формообразующего или среды-носителя. В другом варианте осуществления в данном документе предложены составы, содержащие эффективное количество соединения, предложенного в данном документе, и фармацевтически приемлемый носитель или среду-носитель, где фармацевтически приемлемый носитель или среда-носитель может содержать

формообразующее, разбавитель или их смесь. В одном варианте осуществления композиция представляет собой фармацевтическую композицию.

[00121] Состав может быть в виде таблеток, таблеток для разжевывания, капсул, растворов, парентеральных растворов, троше, суппозиториях, суспензий и тому подобного. Композиции могут быть составлены таким образом, что содержат суточную дозу или удобную часть суточной дозы в единице дозирования, которая может представлять собой одну таблетку, или капсулу, или удобный объем жидкости. В одном варианте осуществления растворы получают из водорастворимых солей. Как правило, все композиции получают согласно способам, известным в фармацевтической химии. Капсулы можно получать путем смешивания предлагаемого в данном документе соединения с подходящим носителем или разбавителем и заполнения капсул соответствующим количеством смеси. Обычные носители и разбавители включают без ограничения инертные порошкообразные вещества, такие как крахмал многих различных видов, порошкообразная целлюлоза, особенно кристаллическая и микрокристаллическая целлюлоза, сахара, такие как фруктоза, маннит и сахароза, виды зерновой муки и сходные пищевые порошки.

[00122] Таблетки могут быть приготовлены путем прямого спрессовывания, влажной грануляции или сухой грануляции. Их составы обычно содержат разбавители, связующие, смазывающие средства и разрыхлители, а также соединение. Типичные разбавители включают, например, различные типы крахмала, лактозу, маннит, каолин, фосфат или сульфат кальция, неорганические соли, такие как хлорид натрия, и сахарную пудру. Также пригодны порошкообразные производные целлюлозы. Типичными связующими для таблеток являются такие вещества, как крахмал, желатин и сахара, такие как лактоза, фруктоза, глюкоза и т. п. Также удобно использовать натуральные и синтетические смолы, включая аравийскую камедь, альгинаты, метилцеллюлозу, поливинилпирролидин и т. п. Полиэтиленгликоль, этилцеллюлоза и воски также могут служить в качестве связующих.

[00123] В рецептуре таблетки может потребоваться смазывающее вещество, чтобы предотвратить таблетки и пуансоны от прилипания к фильере. Смазывающее средство может быть выбрано из таких скользких твердых веществ, как тальк, стеарат магния и кальция, стеариновая кислота и гидрогенизированные растительные масла. Разрыхлители для таблеток представляют собой вещества, которые набухают при увлажнении, разрушая таблетку и высвобождая соединение. Они включают виды крахмала, глины, целлюлозы, альгины и смолы. Более конкретно, можно использовать, например, виды кукурузного и картофельного крахмала, метилцеллюлозу, агар, бентонит, древесную целлюлозу,

порошкообразную натуральную губку, катионообменные смолы, альгиновую кислоту, гуаровую камедь, мякоть цитрусовых и карбоксиметилцеллюлозу, а также лаурилсульфат натрия. Таблетки могут быть покрыты сахаром в качестве вкусоароматического средства и герметизирующего средства или пленкообразующими защитными средствами для изменения свойств растворения таблетки. Рецептуры составов также могут быть предназначены для жевательных таблеток, например, с применением в рецептуре таких веществ, как маннит.

[00124] Если вещество, предложенное в данном документе, необходимо ввести путем суппозитория, то можно использовать обычно используемые основы. Какао-масло представляет собой традиционную основу для суппозитория, которую можно модифицировать, добавляя различные типы воска, чтобы немного повысить ее температуру плавления. Широко используются основы для суппозитория, смешиваемые с водой, содержащие, в частности, полиэтиленгликоли с различными молекулярными массами.

[00125] Действие вещества, предложенного в данном документе, может быть задержано или продлено с помощью надлежащей рецептуры. Например, медленно растворимые гранулы с предложенным в данном документе соединением можно готовить и заключать в таблетку или капсулу, или можно использовать имплантируемое устройство с медленным высвобождением. Эта методика также включает получение пеллет с несколькими различными скоростями растворения и заполнение капсул смесью пеллет. Таблетки или капсулы могут быть покрыты пленкой, которая препятствует растворению в течение прогнозируемого периода времени. Даже можно изготавливать парентеральные препараты длительного действия путем растворения или суспендирования предложенного в данном документе соединения в масляных или эмульгированных носителях, что позволяет им медленно диспергировать в сыворотке крови.

[00126] Некоторые фармацевтические составы и рецептуры соединения 1 описаны в патентной заявке США № 17/075447, которая полностью включена в настоящий документ ссылкой.

[00127] Способы, предложенные в данном документе, охватывают лечение пациента независимо от возраста пациента. В некоторых вариантах осуществления возраст субъекта составляет 18 лет или старше. В других вариантах осуществления возраст субъекта составляет более 18, 25, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65 или 70 лет. В других вариантах осуществления возраст субъекта составляет менее 65 лет. В других вариантах осуществления возраст субъекта составляет более 65 лет.

[00128] В зависимости от стадии заболевания и состояния субъекта соединение 1 или его энантиомер, смесь энантиомеров, его таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль можно вводить перорально, парентерально (например, внутримышечно, внутривенно, внутривенно, CIV, интрацестерально путем инъекции или вливания, подкожно путем инъекции или имплантата), ингаляционно, назально, вагинально, ректально, подъязычно или местно (например, чрезкожно или местно). Соединение 1 или его энантиомер, смесь энантиомеров, его таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемая соль может быть в подходящей рецептуре стандартной дозы самостоятельно или вместе с фармацевтически приемлемыми добавками, носителями, вспомогательными средствами и средами-носителями, соответствующими каждому пути введения.

[00129] В одном варианте осуществления соединение 1 или его энантиомер, смесь энантиомеров, его таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль (например, гидрохлоридную соль соединения 1) вводят перорально. В другом варианте осуществления соединения 1 или его энантиомер, смесь энантиомеров, его таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль (например, гидрохлоридную соль соединения 1) вводят парентерально. В другом варианте осуществления соединения 1 или его энантиомер, смесь энантиомеров, его таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль (например, гидрохлоридную соль соединения 1) вводят внутривенно.

[00130] Соединение 1 или его энантиомер, смесь энантиомеров, его таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль (например, гидрохлоридную соль соединения 1) можно вводить в виде однократной дозы, например, однократной болюсной инъекции или пероральных капсул, таблеток или пилюль; или в течение периода времени, например, путем непрерывной инфузии за период времени или разделенной болюсной дозой за период времени. Соединения, описанные в данном документе, при необходимости можно вводить многократно, например, до тех пор, пока у пациента не наступит стабильное течение заболевания или регрессия, или пока у пациента не наступит прогрессирование заболевания или неприемлемая токсичность.

[00131] Соединение 1 или его энантиомер, смесь энантиомеров, его таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль (например, гидрохлоридную соль соединения 1), можно вводить один раз в сутки (QD) или разделять на несколько суточных доз, например, два раза в сутки (BID), три раза в сутки (TID) и четыре раза в сутки (QID). Кроме того, введение может быть непрерывным (т.е. ежедневно в течение

последовательных дней или каждый день), прерывистым, например, циклами (т.е., включая дни, недели или месяцы отдыха без лекарственного средства). В настоящем документе термин «ежедневно» означает, что терапевтическое соединение, такое как соединение 1 или его энантиомер, смесь энантиомеров, его таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль (например, гидрохлоридную соль соединения 1), вводят один или несколько раз в сутки, например, в течение периода времени. Термин «непрерывный» означает, что терапевтическое соединение, такое, как соединение 1 или его энантиомер, смесь энантиомеров, его таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль (например, гидрохлоридную соль соединения 1), вводят ежедневно в течение не менее 7 дней и вплоть до 52 недель. Термин «прерывистый» или «дискретно» в данном изобретении означает прекращать и начинать что-либо с регулярными или с нерегулярными интервалами. Например, периодическим введением соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли соединения 1) является введение в течение одного-шести дней в неделю, введение циклами (например, ежедневное введение в течение двух-восьми недель подряд, затем период отдыха без введения вплоть до одной недели) или введение в чередующиеся дни. Термин «циклично» в данном контексте означает, что терапевтическое соединение, такое как соединение 1 или его энантиомер, смесь энантиомеров, его таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль (например, гидрохлоридную соль соединения 1), вводят ежедневно или непрерывно, но с периодом отдыха.

[00132] В некоторых вариантах осуществления частота введения находится в диапазоне от примерно суточной дозы до примерно месячной дозы. В определенных вариантах осуществления введение осуществляют один раз в сутки, два раза в сутки, три раза в сутки, четыре раза в сутки, один раз в два дня, два раза в неделю, один раз в неделю, один раз в две недели, один раз в три недели или один раз в четыре недели. В одном варианте осуществления соединение 1 или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль (например, гидрохлоридную соль соединения 1) вводят один раз в сутки. В другом варианте осуществления соединение 1 или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль вводят два раза в сутки. В еще одном варианте осуществления соединение 1 или его энантиомер, смесь энантиомеров, его таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль (например, гидрохлоридную соль соединения 1) вводят три раза в сутки. В еще одном варианте осуществления соединение 1 или его энантиомер,

смесь энантиомеров, его таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль (например, гидрохлоридную соль соединения 1) вводят четыре раза в сутки.

[00133] В одном варианте осуществления предложенные в данном документе способы включают введение терапевтически эффективного количества соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли соединения 1) за один или несколько 21-дневных циклов лечения. В другом варианте осуществления предложенные в данном документе способы включают введение терапевтически эффективного количества соединения 1 или фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли соединения 1) в дни с 1 по 10 21-дневного цикла. В другом варианте осуществления предложенные в данном документе способы включают введение терапевтически эффективного количества соединения 1 или фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли соединения 1) в дни с 1 по 14 21-дневного цикла.

[00134] В одном варианте осуществления соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль (например, гидрохлоридную соль соединения 1) вводят один раз в сутки в течение 10 дней с последующими 11 днями отдыха. В одном варианте осуществления соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль (например, гидрохлоридную соль соединения 1) вводят один раз в сутки в течение 14 дней с последующими 7 днями отдыха.

[00135] В одном варианте осуществления предложенный в данном документе способ включает (i) введение соединения, предложенного в данном документе (например, соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, например, гидрохлоридной соли соединения 1), циклами один раз в сутки в течение 10 дней с последующими 11 днями отдыха, начиная с дня 1 первого 21-дневного цикла; и (ii) введение второго терапевтического средства, предложенного в данном документе циклами, как описано в данном документе.

[00136] В одном варианте осуществления предложенный в данном документе способ включает (i) введение соединения, предложенного в данном документе (например, соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, например, гидрохлоридной соли соединения 1), циклами один раз в сутки в течение 14 дней с последующими 7 днями отдыха, начиная с дня 1 первого 21-дневного цикла; и (ii) введение второго терапевтического средства, предложенного в данном документе циклами, как описано в данном документе.

[00137] Любой цикл лечения, описанный в данном документе, может повторяться как минимум в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или более циклов. В определенных случаях описанный

в данном документе цикл лечения включает от 1 до примерно 24 циклов, от примерно 2 до примерно 16 циклов или от примерно 2 до примерно 6 циклов. В определенных случаях описанный в данном документе цикл лечения включает от 1 до примерно 4 циклов. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли соединения 1) и/или второе терапевтическое средство, предложенное в данном документе (например, комбинацию ритуксимаба, циклофосфида, доксорубина, винкристина и преднизона или эквивалентного ему средства), вводят в течение 1 или нескольких 21-дневных циклов (например, шести 21-дневных циклов). В определенных случаях циклическая терапия не ограничена количеством циклов, и терапию продолжают до начала прогрессирования заболевания. Циклы могут в определенных случаях иметь разную продолжительность периодов введения и/или периодов отдыха, описанных в данном документе.

ПРИМЕРЫ

[00138] Следующие примеры представлены в качестве иллюстрации, а не для ограничения.

ПРИМЕР 1: Фаза 1b клинического исследования

[00139] Фазу 1b открытого, глобального, многоцентрового, дозоопределяющего, рандомизированного исследования расширения дозы для определения максимальной допустимой дозы, оценки безопасности и переносимости, фармакокинетики и предварительной эффективности соединения 1 в сочетании с R-СНОР-21 проводится для пациентов с ранее нелеченой агрессивной В-клеточной лимфомой с высоким риском (PI от 3 до 5).

Показания

[00140] В исследовании могут участвовать субъекты с впервые диагностированной агрессивной В-клеточной лимфомой (а-BCL).

Цели

[00141] Первичная цель части 1: Определение максимальной переносимой дозы (МПД) и/или рекомендуемой для фазы 2 дозы соединения 1 (RP2D) в сочетании с R-СНОР-21 у пациентов с нелеченой а-BCL с высоким риском (PI от 3 до 5).

[00142] Первичная цель части 2: Дальнейшая оценка безопасности и переносимости соединения 1 при дозе RP2D в сочетании с R-СНОР-21 у пациентов с нелеченой а-ВСL с высоким риском (PI от 3 до 5).

[00143] Вторичные цели части 1:

- Определение безопасности и переносимости соединения 1 в сочетании с R-СНОР-21 у пациентов с нелеченой а-ВСL с высоким риском (PI от 3 до 5).
- Охарактеризация фармакокинетики (ФК) соединения 1 в сочетании с R-СНОР-21 у пациентов с нелеченой а-ВСL с высоким риском (PI от 3 до 5).
- Оценка предварительной эффективности соединения 1 в сочетании с R-СНОР-21 у пациентов с нелеченой а-ВСL с высоким риском (PI от 3 до 5).

[00144] Вторичные цели части 2:

- Оценка предварительной эффективности соединения 1 в сочетании с R-СНОР-21 у пациентов с нелеченой а-ВСL с высоким риском (PI от 3 до 5).
- Охарактеризация фармакокинетики (ФК) соединения 1 в сочетании с R-СНОР-21 у пациентов с нелеченой а-ВСL с высоким риском (PI от 3 до 5).

[00145] Исследовательские цели:

- Соотнесение ФК параметров с профилем безопасности, клинической активностью и фармакодинамическими (ФД) биомаркерами соединения 1.
- Оценка ФК параметров R-энантиомера соединения 1 у пациентов с нелеченой а-ВСL с высоким риском (PI от 3 до 5).
- Изучение взаимосвязи между дозой, воздействием и ответа соединения 1 на кинетику деградации субстрата CRBN в опухолях с помощью тонкоигольной аспирационной биопсии.
- Изучение взаимосвязи между дозой, воздействием и ответом на кинетику деградации субстрата CRBN в периферической крови.
- Изучение взаимосвязи между дозой, воздействием и ответом соединения 1 на популяции периферических иммунных клеток с помощью иммунофенотипирования.
- Оценка корреляции экспрессии белка, экспрессии генов или геномных аномалий в опухолевых клетках с ответом на соединение 1 или рецидивом заболевания.
- Оценка корреляции исходного уровня и изменений иммунного состава клеток микросреды опухоли с лечением и ответом на соединение 1 или рецидивом заболевания.

- Исследование изменения в уровнях циркулирующей опухолевой ДНК (ctDNA) и мутациях и их корреляции с радиологическим и метаболическим ответом.
- Оценка влияния тяжелого острого респираторного синдрома коронавируса 2 (SARS-CoV-2) на субъектов, получающих соединение 1 при лечении лимфомы, чтобы ответить на запросы органов здравоохранения.
- Исследование соотношения между биомаркерами и эффективностью в конечных точках.

План исследования

[00146] Данное исследование представляет собой фазу 1b исследования, состоящую из 2 частей: увеличение дозы (часть 1) соединения 1, добавленного к стандартной схеме R-СНОР-21 для лечения a-BCL первой линии; и расширения когорты, получающей выбранную дозу RP2D (часть 2) соединения 1, добавленного к стандартной схеме R-СНОР-21 для лечения a-BCL первой линии.

[00147] Часть 1 (увеличение дозы) предназначена для определения максимальной переносимой дозы (МПД) и/или рекомендуемой дозы фазы 2 (RP2D) и графика приема соединения 1 в сочетании со стандартными дозами R-СНОР-21 в течение не более чем 6 циклов. Часть 1 включает примерно 18 субъектов, получающих стандартную дозу R-СНОР-21 и увеличивающуюся дозу соединения 1 (**ФИГ. 1**). Часть 1 проводят по схеме с модифицированным интервалом вероятности токсичности-2 (mTPI-2). Дозолимитирующую токсичность (ДЛТ) оценивают для определения МПД/RP2D в течение первых 2 циклов лечения.

[00148] Часть 2 (расширение когорты, получающей выбранную дозу): Соответствующую часть 2 исследования начинают после установления RP2D для соединения 1 в части 1. В исследование включены примерно 20 субъектов, которые рандомизированы в комбинированные группы соединения 1 и R-СНОР-21 (**ФИГ. 2**).

[00149] Исследование проводят в соответствии с предписаниями Международного Совета по гармонизации (ICH) надлежащей клинической практики (GCP).

Исследуемая популяция

[00150] В исследование включено примерно 38 субъектов (18 в часть 1 и 20 в часть 2).

[00151] Субъекты должны иметь оцененный исследователем диагноз a-BCL со значением IP1 от 3 до 5. Испытуемые (мужчины или женщины) в возрасте ≥ 18 лет должны

иметь по крайней мере один измеряемый очаг поражения согласно классификации Лугано по NHL (Cheson, 2014) и функция их костного мозга, печени и почек должна быть на достаточном уровне.

Продолжительность исследования

[00152] Исследование состоит из периода обследования, лечения и последующего наблюдения для всех включенных в исследование субъектов.

[00153] Ожидаемая продолжительность всего исследования составляет 53 месяца, включая приблизительно 12-месячный период включения в 1-й этап исследования и 12 месяцев во 2-м этапе плюс 5 месяцев лечения и плюс наблюдение в течение 24 месяцев.

[00154] Окончание исследования — это либо дата последнего визита последнего субъекта для завершения наблюдения после лечения, либо дата точки получения последних данных от последнего субъекта, которые необходимы для первичного, вторичного и/или исследовательского анализа, как предварительно указано в протоколе, в зависимости от того, что наступит позже.

Лечение в рамках исследования

[00155] Соединение (в виде гидрохлоридной соли) поставляется в виде капсул для перорального введения, которые соответствующим образом промаркированы как исследуемый продукт (IP) для данного исследования. Капсулы соединения 1 вводятся перорально (QD) в запланированные дни дозирования. Соединение 1 необходимо принимать утром вместе с примерно 8 унциями или 240 мл воды натощак после ночи без приема пищи в течение не менее 6 часов. Субъекты должны воздерживаться от приема пищи или других лекарственных препаратов в течение не менее 2 часов после приема каждой утренней дозы.

[00156] Лечение в рамках исследования включает шесть 21-дневных циклов R-СНОР-21 (внутривенное (IV) или подкожное введение ритуксимаба, доксорубина, винкристина и циклофосфида в день 1; ежедневный прием преднизона или преднизолона с 1-го по 5-ый день), как показано в таблице 4 ниже. Доксорубин не может быть заменен никаким другим антрациклином. Не допускается липосомальный доксорубин. В странах, где преднизон недоступен, его можно заменять на применяемый в данном местоположении эквивалентный кортикостероид. Для удобства можно вводить кортикостероид внутривенно, а не перорально, в день 1 цикла.

Таблица 4. Схема приема R-СНОР-21

Лекарственное средство	Доза	День(дни) дозирования (21-дневный цикл)
Ритуксимаб IV или подкожно	375 мг/м ² (IV) или 1400 мг (подкожно)	1
Циклофосфамид IV	750 мг/м ²	1
Доксорубин IV	50 мг/м ²	1
Винкристин IV	1,4 мг/м ² (максимум 2,0 мг всего)	1
Преднизон или Преднизолон PO (Допускается введение в день 1 внутривенного введения)	100 мг	1-5

[00157] В дополнение к R-CHOP-21 в рамках исследования оценивают следующие дозы и графики приема перорально вводимого соединения 1:

- DL1: 0,4 мг, дни с 1 по 7
- DL2a: 0,6 мг, дни с 1 по 7
- DL2b: 0,4 мг, дни с 1 по 10
- DL-1: 0,2 мг, дни с 1 по 7

[00158] Решение о повышении дозы до уровня 2a или 2b основано на клинических данных и данных ФК/ФД части 1 уровня дозы.

[00159] Уровни дозы 2a и 2b обеспечивают одинаковую суммарную дозу соединения 1 за цикл, причем одна доза будет более высокой в течение более короткого интервала, другая — более низкой дозой, распределяемой в течение более длительного периода. Первый день IP дозирования соединения 1 считается днем 1 цикла.

[00160] В ходе исследования допускаются перерывы в дозировании и снижение дозы. В данном исследовании не допускается повышение дозы индивидуальным пациентом. Изменение дозы для управления токсичностью допускается.

[00161] Обязательный прием гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF) проводят с дня 5 по день 13 или пэгелированного гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (peg-G-CSF) в день 2 в ходе каждого цикла. Профилактика антитромботическим средством обязательна для всех участников данного исследования.

[00162] Для испытуемых с высоким риском проводят интратекальную (IT) профилактику поражения центральной нервной системы (ЦНС) в соответствии с практикой учреждения.

Конечные точки исследования

Конечная точка	Название	Описание	Сроки
Первичные	Часть 1: МТД и RP2D	Частота ДЛТ для определения МПД и установления RP2D соединения 1 в сочетании с R-CHOP-21 у субъектов с нелеченой a-BCL.	Период оценки ДЛТ определяется как период от первой дозы исследуемого продукта до завершения C2.
	Часть 2: Безопасность и переносимость соединения 1 при RP2D	Оценка нежелательных явлений (НЯ), которую проводят с использованием критериев NCI CTCAE, v.5.0, включая нежелательные явления, возникающие в ходе лечения (TEAE), и лабораторных исследований.	От первой дозы любого исследуемого препарата до 28 дней после последней дозы IP.

Вторичные	Эффективность	<p>Наилучший общая частота ответа (ORR)</p> <p>Частота полного метаболического ответа (CMRR)</p> <p>Время до ответа (TTR)</p> <p>Продолжительность ответа (DOR)</p> <p>Выживаемость без прогрессирования заболевания (PFS)</p> <p>Общая выживаемость (OS)</p> <p>По классификации Лугано 2014 г.</p>	<p>После цикла 3, через 6–8 недель после ЕОТ и через 9, 12, 18 и 24 месяца после включения в исследование.</p>
	Безопасность и переносимость	<p>Оценку нежелательных явлений (НЯ) проводили с использованием критериев NCI CTCAE, v.5,0, включая нежелательные явления, возникающие при лечении (TEAE), лабораторные исследования и основные показатели жизнедеятельности.</p>	<p>От первой дозы до 28 дней после последней дозы исследуемого препарата для НЯ, случившихся через 28 дней после последней дозы исследуемого препарата, которые, как предполагается, связаны с исследуемым препаратом.</p>
	ФК	<p>C_{max}, C_{trough}, AUC, t_{max}, $t_{1/2}$, CL/F, V/F для соединения 1.</p>	<p>C1D7, C2D7.</p>

Исследовательская	Корреляция ФК	Изучение взаимосвязи между системным воздействием соединения 1, ФД биомаркерами и клинической активностью.	C1D7, C2D7.
	ФК	C_{max} , C_{trough} , AUC, t_{max} , $t_{1/2}$, CL/F, V/F для R-энантиомера соединения 1.	C1D7, C2D7.
	ФД	Изучение взаимосвязи между дозой, воздействием и ответом на соединение 1 на кинетику деградации субстрата CRBN в опухолях с помощью тонкоигольной аспирационной биопсии	Только часть 1 – C1D1, C1D7 и C1D15.
	ФД	Изучение взаимосвязи между дозой, воздействием и ответом на кинетику деградации субстрата CRBN в периферической крови	Только часть 1 - C1D1, C1D2, C1D7, C1D15 и C2D1.
	ФД	Изучение взаимосвязи между дозой, воздействием и ответом на соединение 1 на популяции периферических иммунных клеток с помощью иммунофенотипирования	C1D1, C1D7, C1D15, C2D1 и C2D7

	ФД	Исследовательский серологический анализ SARS-CoV-2 (общее содержание антител к SARS-CoV-2 в IgG) образцов сыворотки, взятых на исходном уровне и ЕОТ.	Первичное обследование и ЕОТ.
	Биомаркеры	Оценка корреляции экспрессии белка, экспрессии генов или геномных аномалий в опухолевых клетках с лечением и ответом на соединение 1 или рецидивом заболевания	Часть 1: Обследование обязательно, при прогрессировании - желательно Часть 2: Обследование, С1D7, и при прогрессировании заболевания.
	Биомаркеры	Оценка корреляции исходного уровня и изменений иммунного состава клеток микросреды опухоли с лечением и ответом на соединение 1 или рецидивом заболевания	Часть 1: Обследование обязательно, при прогрессировании опухоли - желательно Часть 2: Обследование, С1D7, и при прогрессировании опухоли.

	Биомаркеры	Исследование изменения в уровнях циркулирующей опухолевой ДНК (ctDNA) и мутациях и их корреляции с радиологическим и метаболическим ответом	C1D1, C2D1, C4D1, посещения для оценки заболевания (сканирование КТ, ПЭТ), через 6–8 недель после ЕОТ и при прогрессировании опухоли.
	Биомаркеры	Исследование соотношения между биомаркерами и эффективностью в конечных точках	6 - 8 недель после ЕОТ; PFS по истечении 2 лет.

a-BCL = агрессивная В-клеточная лимфома; AUC = область под кривой зависимости концентрации в плазме от времени; C = цикл; Cf = сравнение; CL/F = кажущийся общий клиренс; C_{max} = максимальная концентрация лекарственного средства в плазме; КТ = компьютерная томография; C_{trough} = минимальная или остаточная концентрация; СТСАЕ = общие терминологические критерии для нежелательных явлений; D = день; ДЛТ = дозолimitирующая токсичность; ЕОТ = завершение лечения; IgG = иммуноглобулин G; IP = исследуемый продукт; МПД = максимальная переносимая доза; NCI = Национальный институт рака; ПЭТ = позитронно-эмиссионная томография; PFS = выживаемость без прогрессирования; ФК = фармакокинетика; R-CHOP = ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин и преднизон; RP2D = рекомендуемая доза для фазы 2; SARS-CoV-2 = тяжелый острый респираторный синдром коронавируса 2; t_{1/2} = период полувыведения в конечной фазе; t_{max} = время до максимальной концентрации препарата в плазме; V/F = кажущийся объем распределения.

Обзор оценки эффективности в ключевых точках

- Физическое обследование, включая общее состояние по шкале Восточной объединенной онкологической группы (ECOG).
- Общий клинический анализ крови.
- Компьютерная томография (КТ) и/или фтордезоксиглюкозо-позитронная эмиссионная томография (ФДГ-ПЭТ)-КТ.
- Оценка костного мозга: биопсия, аспирация.

Обзор оценки безопасности в ключевых точках

- Полное физическое обследование, включая наблюдение за основными параметрами жизнедеятельности и венозной тромбоземболией (VTE).
- Клинические лабораторные оценки (гематология, биохимический анализ сыворотки).
- Тестирование на беременность / консультирование.
- Сопутствующие лекарственные препараты и процедуры.
- Нежелательные явления (НЯ).

Статистические методы

[00163] Для каждой группы в части 1 исследования применяют схему mTPI-2 (Ji Y и др., Clin Trials, 7(6):653-63 (2010); Ji Y и др., J Clin Oncol, 31(14):1785-91 (2013); Guo W и др., Contemp Clin Trials, 58:23-33 (2017)) для руководства повышением дозы. В комбинированную группу соединения 1 и R-СНОР-21 включены примерно 18 субъектов. Количество субъектов зависит от числа проверяемых уровней дозы (на основании возникновения ДЛТ) и может превышать примерную оценку.

[00164] Целевой уровень токсичности ДЛТ для МПД составляет 0,25. Субъектов включают в группы численностью ≥ 3 с максимальным размером выборки 9 для каждого уровня дозы. Исходный уровень дозы соединения 1 составляет 0,4 мг, назначаемого в течение первых 7 дней в сочетании с R-СНОР-21. Алгоритм mTPI-2 с предшествующим бета-тестированием (1/3, 1/3) и приемлемым интервалом вероятности токсичности (0,2, 0,3) применяют, чтобы в последующем рекомендовать уровни дозы. Предыдущее бета-тестирование (1/3, 1/3) является «нейтральным» в том смысле, что оценка максимальной вероятности уровня токсичности примерно соответствует медиане апостериорного распределения (Kerman J, <http://arxiv.org/abs/1111.0433v1> (2011)).

[00165] Рекомендуемая доза связана с клинической оценкой профилей токсичности, наблюдаемых во время анализа. В целях обеспечения безопасности субъекта Комитет по оценке безопасности (SRC) контролирует процесс повышения дозы и дает заключение по каждому решению об уровне дозы перед ее назначением. SRC может давать рекомендации организатору исследования относительно назначения уровня дозы, независимо от дозы, рекомендованной в ходе mTPI-2.

Критерии включения

[00166] Для включения в исследование субъекты должны соответствовать следующим критериям:

1. На момент подписания формы информированного согласия (ICF) субъекту должно быть ≥ 18 лет.
2. Субъект должен понять и добровольно подписать ICF до проведения любых оценок/процедур, связанных с исследованием.
3. Субъект желает и способен соблюдать график визитов в ходе исследования и другие требования протокола.
4. Субъект готов пройти пункционную или эксцизионную биопсию, если не будет получено достаточное количество ткани в результате диагностической биопсии опухоли/лимфатических узлов (в течение 6 месяцев до подписания ICF) для целей научно-практического исследования.
5. Субъект впервые получил гистологически подтвержденный (по результатам обследования в местном органе здравоохранения) диагноз нелеченой а-BCL согласно классификации ВОЗ 2016 г., включая:
 - a. Диффузную В-крупноклеточную лимфому (ДВКЛ), NOS (включая типы из В-клеток зародышевого центра [GCB] и активированных В-клеток [ABC]);
 - b. В-клеточную лимфому высокой степени злокачественности с перестройками в MYC и BCL2 и/или BCL6;
 - c. Первичную медиастинальную (тимическую) В-крупноклеточную лимфому (ПМВКЛ);
 - d. Первичную кожную ДВКЛ ножного типа;
 - e. Положительную по киназе анапластической лимфомы (ALK+) В-крупноклеточную лимфому;
 - f. Положительную по вирусу Эпштейн-Барр (ВЭБ+) ДВКЛ, NOS;
 - g. Фолликулярную лимфому со степенью злокачественности 3b (ФЛ).
6. Субъект считается подходящим кандидатом (по оценке исследователя) для индукционной терапии с 6 циклами иммунохимиотерапии R-CHOP-21.
7. У субъекта заболевание с высоким риском, определяемым по значению Международного прогностического индекса (PI) ≥ 3 (высокий-средний или высокий риск).
8. Испытуемые должны иметь измеряемое заболевание, определяемое по не менее чем одному ФДГ-авидному очагу поражения для ФДГ-авидного подтипа и одному двумерному ($> 1,5$ см в самом длинном диаметре) заболеванию при визуализации с

помощью компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ), как определено в классификации Лугано (Cheson, 2014).

9. Показатель общего состояния субъекта по шкале Восточной объединенной онкологической группы (ECOG) составляет 0, 1 или 2.
10. Субъекты должны иметь следующие лабораторные показатели:
 - a. Абсолютное количество нейтрофилов (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$ или $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$ в случае документально подтвержденного поражения костного мозга ($> 50\%$ или опухолевые клетки) без поддержки фактором роста в течение 7 дней (14 дней в случае рег-G-CSF);
 - b. Гемоглобин (Hb) ≥ 8 г/дл;
 - c. Тромбоциты (PLT) $\geq 75 \times 10^9/\text{л}$ или $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ в случае документально подтвержденного поражения костного мозга ($>50\%$ или опухолевые клетки) без переливания крови в течение 7 дней;
 - d. Аспаратаминотрансфераза / сывороточная глутаминовая оксалоуксусная трансаминаза (АСТ/SGOT) и аланинаминотрансфераза / сывороточная глутамат пироват трансаминаза (АЛТ/SGPT) $\leq 2,5$ x верхней границы нормы (ВГН). В случае документально подтвержденного поражения печени лимфомой уровень АЛТ/SGPT и АСТ/SGOT должен составлять $\leq 5,0$ x ВГН.
 - e. Общий билирубин в сыворотке крови $\leq 2,0$ мг/дл (34 мкмоль/л), за исключением случаев синдрома Гилберта, в этом случае $\leq 5,0$ мг/дл (86 мкмоль/л);
 - f. Расчетный клиренс креатинина в сыворотке крови ≥ 50 мл/мин с использованием формулы модификации диеты при заболевании почек (MDRD).
11. Все субъекты должны:
 - a. Иметь представление о том, что исследуемый препарат может иметь потенциальный тератогенный риск.
 - b. Согласиться воздерживаться от сдачи крови во время приема исследуемого препарата, во время перерывов в приеме препарата и в течение не менее 28 дней после приема последней дозы исследуемого препарата.
 - c. Согласиться не передавать исследуемый препарат другому лицу.
 - d. Согласиться соблюдать все требования Программы предотвращения беременности в рамках Плана предотвращения беременности при приеме соединения 1 для субъектов, участвующих в клинических исследованиях.
12. Женщины должны дать согласие на воздержание от грудного вскармливания во время участия в исследовании и в течение не менее 28 дней после прекращения приема

соединения 1 и в соответствии с утвержденным предписанием для препарата ритуксимаб.

13. Женщины детородного возраста (ФСВР[^])* должны:

- a. Перед началом исследуемого лечения в обязательном порядке получить два отрицательных результата теста на беременность, подтвержденных исследователем. Она должна согласиться на постоянное тестирование на беременность в ходе исследования и после окончания исследуемой терапии. Это применимо, даже если субъект практикует полное воздержание* от гетеросексуальных контактов.
- b. Либо берет обязательство полного воздержания от гетеросексуальных контактов* (что должно пересматриваться ежемесячно и документально подтверждаться), либо дает согласие на использование и может соблюдать два вида контрацепции: одну высокоэффективную и еще одну дополнительную эффективную (барьерную) меру контрацепции без перерыва за 28 дней до начала лечения, во время исследуемого лечения (включая перерывы в приеме препарата) и не менее 28 дней после приема последней дозы соединения 1 и в течение 12 месяцев после приема последней дозы ритуксимаба, в зависимости от того, что дольше.

14. Субъекты мужского пола должны:

- a. Осуществлять на практике полное воздержание* (которое должно пересматриваться ежемесячно и подтверждаться документально) или согласиться на использование презерватива во время полового контакта с беременной женщиной или женщиной детородного возраста во время участия в исследовании, во время перерывов в приеме препарата и в течение как минимум 90 дней после последней дозы соединения 1 или ритуксимаба, в зависимости от того, что дольше, даже если он прошел успешную вазэктомию.
- b. Дать согласие воздерживаться от донорства спермы во время приема исследуемого препарата, во время перерывов в приеме препарата и в течение по крайней мере 90 дней после приема последней дозы соединения 1 или ритуксимаба, в зависимости от того, что дольше.

[^]ФСВР — женщина, которая: 1) достигла менархе в какой-то момент, 2) не прошла гистерэктомию или двустороннюю овариэктомию, или 3) не прошла естественную постменопаузу (аменорея после лечения рака не исключает деторождения) в течение по крайней мере 24 последовательных месяцев (т.е. у неё были менструации в любое время в течение предыдущих 24 последовательных месяцев).

* Полное воздержание допустимо, если оно соответствует предпочтительному и обычному

образу жизни субъекта. Периодическое воздержание (например, календарный, овуляционный, симптотермальный, постовуляционный способы) и прерванный половой акт не являются приемлемыми способами контрацепции.

Критерии исключения

[00167] Наличие любого из следующего приведет к недопущению включения субъекта в исследование:

1. У субъекта в анамнезе серьезные медицинские состояния, активная инфекция (включая подозрение на или подтвержденную SARS-CoV-2), патология в результатах лабораторных анализов или психиатрические заболевания, которые могут помешать ему принять участие в исследовании.
2. У субъекта в анамнезе любое состояние, включая наличие отклонений в результатах лабораторных анализов, которое подвергает субъекта неприемлемому риску, если он/она будет участвовать в исследовании.
3. У субъекта имеется любое болезненное состояние, которое мешает способности интерпретировать данные, полученные в ходе исследования.
4. У субъекта есть какой-либо другой подтип лимфомы.
5. У субъекта есть документированное подтверждение или подозрение на поражение ЦНС лимфомой.
6. У субъекта хроническая диарея или мальабсорбция \geq 2-ой степени (NCI CTCAE v5.0), несмотря на соответствующее медикаментозное лечение.
7. У субъекта периферическая нейропатия \geq 2-й степени (NCI CTCAE v5.0).
8. Субъект получает постоянную лечение системной иммуносупрессивной терапией или кортикостероидами (например, преднизолоном или эквивалентным препаратом, не превышающим 10 мг в сутки в течение последних 14 дней); допускается применение ингаляционных или местных кортикостероидов.
9. У субъекта нарушение функции сердца или клинически значимые заболевания сердца, включая следующие:
 - a. Фракция выброса левого желудочка (LVEF) $<$ 45% по данным радионуклидной
 - b. вентрикулографии (MUGA) или эхокардиограммы (ЭХО);
 - c. Сердечная недостаточность (класс III или IV по системе Нью-Йоркской ассоциации кардиологов);
 - d. Клинически значимое отклонение от нормы результатов электрокардиограммы (ЭКГ) при первичном обследовании;
 - e. Нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда \leq 6 месяцев до начала;

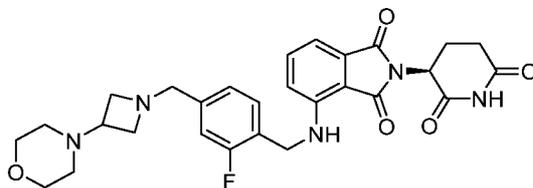
- f. Устойчивые или неконтролируемые желудочковые аритмии, фибрилляция предсердий или нарушения сердечной проводимости, не устранимые кардиостимулятором.
10. У субъекта была обширная операция ≤ 2 недель до начала введения соединения 1; субъект должен был оправиться от любых клинически значимых последствий недавней операции.
11. У субъекта обнаружено любое состояние, при котором невозможно проглотить таблетки.
12. У субъекта в анамнезе положительная серологическая реакция на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) или активное вирусное заражение этим вирусом;
13. У субъекта был выявлен хронический активный гепатит В (положительный результат анализа поверхностного антигена вируса гепатита В [HBsAg] и/или положительный результат анализа на сердцевинное («коровое») антитело вируса гепатита В [антитело к HBc] с положительным результатом анализа на вирусную ДНК) или С (сероположительная реакция и необходимо лечение и/или наличие признаков повреждения печени);
14. У субъекта в анамнезе другие злокачественные новообразования, за исключением случаев отсутствия заболевания в течение ≥ 3 лет; исключения к ≥ 3 -летнему сроку включают следующие заболевания в анамнезе:
- a. Локализованный немеланомный рак кожи;
 - b. Карциному шейки матки;
 - c. Карциному молочной железы in situ;
 - d. Случайное гистологическое обнаружение рака простаты (T1a или T1b согласно классификации злокачественных опухолей [TNM]), или рак простаты был пролечен с целью излечения.
15. Субъект в настоящее время получает сильные модуляторы CYP3A4/5.
16. Субъект обладает повышенной чувствительностью к активному веществу или мышинным белкам, или к любому из других формообразующих ритуксимаба.
17. У субъекта документированная повышенная чувствительность к какому-либо компоненту схемы лечения СНОР.
18. У субъекта документированная аллергия на талидомид, помомалидомид или леналидомид.

[00168] В данном документе процитирован ряд литературных источников, раскрытия которых включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[00169] Описанные выше варианты осуществления предназначены только для примера, и специалисты в данной области техники путем рутинного экспериментирования узнают или смогут определить многочисленные эквиваленты конкретных соединений, материалов и процедур. Считается, что все такие эквиваленты входят в объем настоящего изобретения и охватываются прилагаемой формулой изобретения.

Формула изобретения

1. Способ лечения В-клеточной лимфомы (BCL), включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I):



I,

или его энантиомера, смеси энантиомеров, его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли, в сочетании со вторым терапевтическим средством, где второе терапевтическое средство представляет собой комбинацию ритуксимаба, циклофосфамида, доксорубицина, винкристина и преднизона или эквивалентного ему средства.

2. Способ по п. 1, где BCL представляет собой агрессивную В-клеточную лимфому (а-BCL).

3. Способ по п. 2, где а-BCL представляет собой диффузную В-крупноклеточную лимфому (ДВКЛ).

4. Способ по п. 3, где ДВКЛ представляет собой неспецифицированную (NOS) ДВКЛ.

5. Способ по п. 3 или п. 4, где ДВКЛ относится к типу В-клеток зародышевого центра (GCB) или активированных В-клеток (ABC).

6. Способ по п. 2, где а-BCL представляет собой В-клеточную лимфому высокой степени злокачественности.

7. Способ по п. 6, где В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности содержит перестройки в MYC и BCL2 и/или BCL6.

8. Способ по п. 2, где а-BCL представляет собой первичную медиастинальную (тимическую) В-крупноклеточную лимфому (ПМВКЛ).

9. Способ по п. 2, где а-BCL представляет собой первичную кожную ДВКЛ ножного типа.

10. Способ по п. 2, где а-BCL представляет собой В-крупноклеточную лимфому,

положительную по киназе анапластической лимфомы (ALK+).

11. Способ по п. 2, где а-BCL представляет собой ДВКЛ, положительную по вирусу Эпштейна-Барр (ВЭБ+).

12. Способ по п. 11, где ВЭБ+ ДВКЛ представляет собой ВЭБ+ ДВКЛ, неспецифицированную (NOS).

13. Способ по п. 2, где а-BCL представляет собой фолликулярную лимфому (ФЛ) степенью злокачественности 3b.

14. Способ по п. 2, где а-BCL представляет собой богатую Т-клетками/гистиоцитами В-крупноклеточную лимфому (THRLBCL), внутрисосудистую В-крупноклеточную лимфому, плазмабластическую лимфому или первичную выпотную лимфому (ПВЛ).

15. Способ по любому из пп. 1-14, где BCL характеризуется значением Международного прогностического индекса (IPI) от 3 до 5.

16. Способ по любому из пп. 1-15, где BCL лечению ранее не подвергалась.

17. Способ по любому из пп. 1-15, где BCL диагностирована впервые.

18. Способ по любому из пп. 1-17, где второе терапевтическое средство представляет собой комбинацию ритуксимаба, циклофосфамида, доксорубина, винкристина и преднизона.

19. Способ по любому из пп. 1-17, где второе терапевтическое средство представляет собой комбинацию ритуксимаба, циклофосфамида, доксорубина, винкристина и преднизолона.

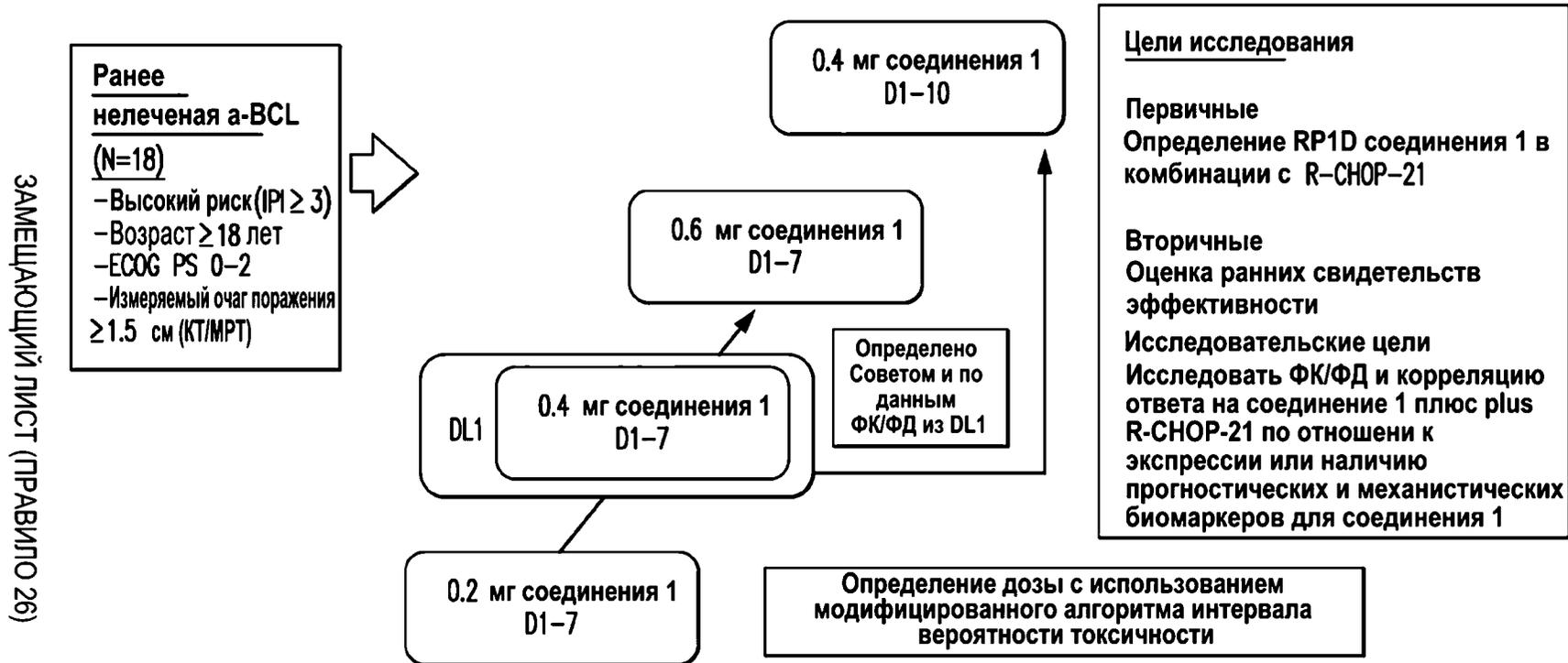
20. Способ по любому из пп. 1-19, где ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин и винкристин вводят в день 1-ый 21-дневного цикла, а преднизон или эквивалентное ему средство вводят в дни с 1-го по 5-ый 21-дневного цикла.

21. Способ по любому из пп. 1-20, где ритуксимаб вводят внутривенно или подкожно, циклофосфамид, доксорубин и винкристин вводятся внутривенно и преднизон или эквивалентное ему средство вводят перорально.

22. Способ по любому из пп. 1-21, где ритуксимаб вводят внутривенно в дозе примерно 375 мг/м^2 или подкожно в дозе примерно 1400 мг в день 1-ый 21-дневного цикла; циклофосфамид вводят внутривенно в дозе примерно 750 мг/м^2 в день 1-ый 21-дневного цикла; доксорубицин вводят внутривенно в дозе примерно 50 мг/м^2 в день 1-ый 21-дневного цикла; винкристин вводят внутривенно в дозе примерно $1,4 \text{ мг/м}^2$ в день 1-ый 21-дневного цикла; преднизон или эквивалентное ему средство вводят перорально в дозе примерно 100 мг в дни с 1-го по 5-ый 21-дневного цикла.
23. Способ по любому из пп. 1-22, где вводят соединение формулы (I) или ее фармацевтически приемлемую соль.
24. Способ по п. 23, где вводят гидрохлоридную соль соединения формулы (I).
25. Способ по любому из пп. 1-24, где соединение вводят перорально.
26. Способ по любому из пп. 1-25, где соединение вводят в дозе от примерно 0,2 мг до примерно 0,6 мг один раз в сутки (QD).
27. Способ по п. 26, где соединение вводят в дозе примерно 0,2 мг, примерно 0,4 мг или примерно 0,6 мг один раз в сутки (QD).
28. Способ по любому из пп. 1-27, где соединение вводят:
- (a) в дозе примерно 0,2 мг QD в дни с 1-го по 7-ой 21-дневного цикла,
 - (b) в дозе примерно 0,4 мг QD в дни с 1-го по 7-ой 21-дневного цикла,
 - (c) в дозе примерно 0,4 мг QD в дни с 1-го по 10-ый 21-дневного цикла или
 - (d) в дозе примерно 0,6 мг QD в дни с 1-го по 7-ой 21-дневного цикла.
29. Способ по п. 1 для лечения a-BCL, включающий (i) введение соединения в дни с 1-го по 7-ой 21-дневного цикла; (ii) введение ритуксимаба, циклофосфамида, доксорубицина и винкристина в день 1-ый 21-дневного цикла; и (iii) введение преднизона или преднизолона в дни с 1-го по 5-ый 21-дневного цикла.
30. Способ по п. 1 для лечения a-BCL, включающий (i) введение соединения в дни с 1-го по 10-ый 21-дневного цикла; (ii) введение ритуксимаба, циклофосфамида, доксорубицина и винкристина в день 1-ый 21-дневного цикла; и (iii) введение преднизона или преднизолона в дни с 1-го по 5-ый 21-дневного цикла.

31. Способ по любому из пп. 1-30, где способ далее включает введение к субъекту гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF) или пэгелированного гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (peg-G-CSF).
32. Способ по п. 31, где G-CSF вводят в дни с 5-го по 13-ый 21-дневного цикла, тогда как соединение вводят в дни с 1-го по 7-ой 21-дневного цикла, или G-CSF вводят в дни с 5-го по 13-ый 21-дневного цикла, тогда как соединение вводят в дни с 1-го по 10-ый 21-дневного цикла.
33. Способ по п. 31, где peg-G-CSF вводят в день 2-ой 21-дневного цикла, тогда как соединение вводят в дни с 1-го по 7-ой 21-дневного цикла, или peg-G-CSF вводят в день 2-ой 21-дневного цикла, тогда как соединение вводят в дни с 1-го по 10-ый 21-дневного цикла.
34. Способ по любому из пп. 1-33, где соединение, ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин и преднизон или эквивалентное ему средство вводят за один или несколько 21-дневных циклов.
35. Способ по п. 34, где соединение, ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин и преднизон или эквивалентное ему средство вводят за шесть 21-дневных циклов.

Соединение 1 + R-CHOP-21 за шесть 21-дневных циклов
Обязательный G-CSF



Сокращения: а-BCL = агрессивная В-клеточная лимфома; КТ = компьютерная томография; D = день; DL1 = 1-ый уровень дозы; ECOG = Восточная объединенная группа онкологов; DOR = продолжительность ответа; G-CSF = гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; IPI = Международный прогностический индекс; МРТ = магнитно-резонансная томография; ФК = фармакокинетика; ФД = фармакодинамика; PS = показатель общего состояния; PR2D = рекомендованная доза фазы 2; R-CHOP-21 = ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин и преднизон.

ФИГ. 1

Период первичного обследования

Критерии для включения

- Ранее не лечили
- Высокий риск (IPI ≥ 3)
- Возраст ≥ 18 лет
- ECOG PS 0–2
- Измеряемый очаг поражения ≥ 1.5 см (КТ/МРТ)

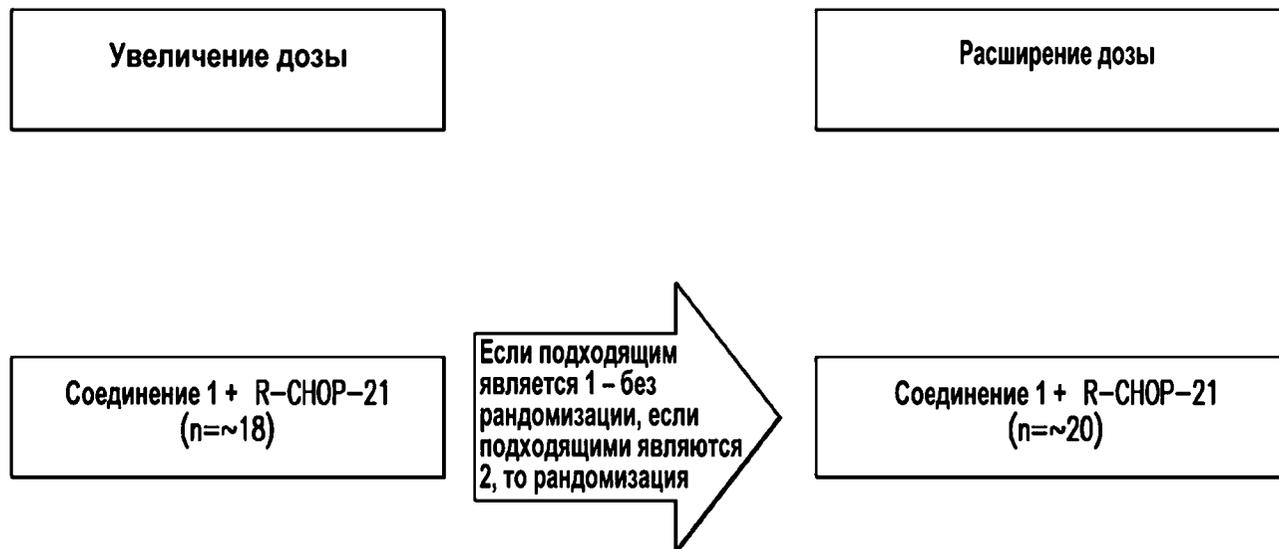
Первичная конечная точка

- Часть 1: МПД, RP2D
- Часть 2: безопасность и переносимость

Вторичная конечная точка

- Часть 2: лучшие ORR, CMRR, PFS, OS, DoR

Период лечения



Аббревиатуры: CMRR = частота полного метаболического ответа; КТ = компьютерная томография; DOR = продолжительность ответа; ECOG = Восточная объединенная группа онкологов; IPI = Международный прогностический индекс; МРТ = магнитно-резонансная томография; OS = общая выживаемость; ORR = общая частота ответа; PFS = выживаемость без прогрессирования заболевания; PS = показатель общего состояния; R = рандомизация; RP2D = рекомендованная доза фазы 2; R-CHOP-21 = ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин и преднизон; МПД = максимальная переносимая доза.

ФИГ. 2