

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **045869**

(13) **B1**

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

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.01.11

(21) Номер заявки
201690745

(22) Дата подачи заявки
2014.10.24

(51) Int. Cl. *A61K 31/519* (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

(54) **СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ И ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ БОЛЕЗНИ "ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА"**

(31) **61/895,981; 61/910,945; 61/973,176;
61/973,173**

(32) **2013.10.25; 2013.12.02; 2014.03.31;
2014.03.31**

(33) **US**

(43) **2016.11.30**

(86) **PCT/US2014/062277**

(87) **WO 2015/061751 2015.04.30**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ФАРМАСАЙКЛИКС ЭЛЭЛСИ (US)

(72) Изобретатель:
**Миклос Дэвид, Бёрд Джон С.,
Дубовский Джейсон А., Мутхусами
Натаражан, Джонсон Эми Жо (US)**

(74) Представитель:
Строкова О.В. (RU)

(56) US-B2-8476284
CETKOVIC-CVRLJE, M. et al.: "Dual targeting of Bruton's tyrosine kinase and Janus kinase 3 with rationally designed inhibitors prevents graft-versus-host disease (GVHD) in a murine allogeneic bone marrow transplantation model", British Journal of Haematology, 2004, Vol. 126, № 6, pp.821-827, See summary; and pages 825 and 826.

US-A1-20130178483

WO-A2-2011153514

WO-A2-2012171007

(57) Изобретение относится к применению ибрутиниба для лечения хронической болезни трансплантат против хозяина у пациента, имеющего указанную болезнь, причем ибрутиниб вводят перорально 420 мг/день.

B1

045869

045869

B1

Настоящая заявка испрашивает приоритет предварительной заявки на патент США № 61/895981, поданной 25 октября 2013; предварительной заявки на патент США № 61/910945, поданной 2 декабря 2013 г.; предварительной заявки на патент США № 61/973173, поданной 31 марта 2014; и предварительной заявки на патент США № 61/973176, поданной 31 марта 2014 г., каждая из которых включена в настоящее описание посредством отсылки.

Уровень техники изобретения

Хроническая болезнь "трансплантат против хозяина" (реакция трансплантат против хозяина (GVHD); chronic graft versus host disease (cGVHD)) представляет собой наиболее распространенное долгосрочное осложнение после аллогенной трансплантации стволовых клеток (stem cell transplant (SCT)), поражая от 30 до 70% пациентов, переживших первые 100 дней. cGVHD и связанный с ней иммунодефицит были идентифицированы как одна из ведущих причин не обусловленной рецидивами смертности (non-relapse mortality (NRM)) у выживших пациентов, перенесших аллогенную SCT. У пациентов, перенесших SCT и выживших с cGVHD, в 4,7 раза чаще развиваются тяжелые или опасные для жизни состояния здоровья по сравнению со здоровыми братьями и сестрами, а также пациенты с активной cGVHD более склонны сообщать о неблагоприятном общем состоянии здоровья, психического здоровья, функциональных нарушениях, ограничении активности и болях, чем выжившие пациенты, которые перенесли аллогенную SCT, не имея истории cGVHD. Может быть затронута любая система органов, и дальнейшая заболеваемость часто вызывается длительным воздействием кортикостероидов и ингибиторов кальциневрина, необходимых для лечения данного заболевания.

Сущность изобретения

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к применению для лечения хронической болезни трансплантат против хозяина (cGVHD) у пациента, имеющего cGVHD, терапевтически эффективного количества ингибитора АСК (киназы с доступным цистеином, Accessible Cysteine Kinase), например, ингибитора ИТК (IL-2-индуцируемой Т-клеточной киназы, IL-2 inducible T cell kinase) или ВТК (тирозинкиназы Брутона, Bruton's tyrosine kinase). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения ингибитор АСК представляет собой 1-[(3R)-3-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-ил]проп-2-ен-1-она (ибрутиниб).

В некоторых вариантах осуществления пациент имеет В-клеточное злокачественное новообразование, представляющее собой хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ; chronic lymphocytic leukemia (CLL)). В некоторых вариантах осуществления В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой рецидивирующий или рефрактерный CLL. В некоторых вариантах осуществления cGVHD представляет собой стероид-резистентную cGVHD, или рефрактерную cGVHD. В некоторых вариантах осуществления ибрутиниб вводят перорально. В некоторых вариантах осуществления ибрутиниб вводят в дозе, составляющей 420 мг/день. В некоторых вариантах осуществления ибрутиниб вводят в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими средствами. В некоторых вариантах дополнительное терапевтическое средство представляет собой кортикостероид. В некоторых вариантах осуществления терапевтическое средство представляет собой циклоспорин (CSA), микофенолат мофетил (MMF) или их комбинацию.

В некоторых вариантах осуществления применение ибрутиниба снижает тяжесть cGVHD. В некоторых вариантах осуществления после введения ибрутиниба у пациента достигается полный ответ (CR), причем CR является полным избавлением от симптомов, относящихся к cGVHD. В некоторых вариантах осуществления после введения ибрутиниба у пациента достигается частичный ответ (PR), причем PR является объективным ответом в одном вовлеченном органе пациента без признаков прогрессирования в другом месте и без необходимости дополнительной системной терапии.

Включение посредством ссылки

Все публикации, патенты и заявки на патенты, упомянутые в данном описании, включены посредством ссылки в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация, патент или заявка на патент была конкретно и отдельно указана для включения посредством ссылки.

Краткое описание чертежей

Новые признаки настоящего изобретения изложены в деталях в прилагаемой формуле изобретения. Лучшее понимание особенностей и преимуществ настоящего изобретения будет получено посредством ссылки на последующее подробное описание, в котором излагаются иллюстративные варианты осуществления, в которых используются принципы настоящего изобретения и прилагаемые чертежи которого представляют собой следующее:

Фиг. 1 демонстрирует, что ибрутиниб улучшает симптоматику cGVHD после аллотрансплантации. Мышам C57BL/6 трансплантировали костный мозг LP/J после облучения летальной дозой 850cGy. Через 25 дней после трансплантации мышам случайным образом распределяли в группы ибрутиниба, носителя или циклоспорина. На панели А приведены изображения, показывающие внешние признаки cGVHD, включая алопецию, склеродермию и фиброзные поражения на 36-й день после трансплантации. Группа лечения ибрутинибом отображает немного внешних признаков прогрессирования cGVHD, по сравнению с группами носителя или циклоспорина. На панели В приведен анализ групп мышам с cGVHD с использованием системы количественной оценки физического состояния, адаптированной из Cooke et al., кото-

рая включает в себя массу, позу, состояние покрова, состояние кожи и подвижность. Оценка была проведена на 36-й день после трансплантации. На панели С показана оценка LP/J → C57BL/6 cGVHD. Каждая категория: состояние покрова, состояние кожи, масса, осанка, подвижность и жизнеспособность оцениваются индивидуально, и оценки суммируются для достижения оценки общего состояния cGVHD. Оценки проводятся последовательным непредвзятым наблюдателем без каких-либо знаний о когортах лечения. На панели D приведены изображения групп мышей с cGVHD на 39-й день после HSCT. На панели E приведены изображения H&E-окрашенных кожных препаратов склеродермальных поражений кожи, показывающие уровни дермального фиброза, эпидермальной гиперплазии, образования обусловленной клетками крови корки, эрозии и гистиолимфоцитарной инфильтрации, в соответствии с cGVHD.

На фиг. 2 показано, что Treg не подавляются ибрутинибом. На панели А представлен график для FoxP3+ CD4+ клеток у мышей C57BL/6, получавших ибрутиниб (25 мг/кг/день) или носитель в течение 9 недель. Процентное содержание FoxP3+ CD4+ клеток в периферической крови анализировали проточной цитометрией. Критерий Стьюдента указывает на отсутствие существенных различий между данными двумя группами. На панели В представлен график индекса деления CD8 T-клеток для различных соотношений респондхупрессор. Очищенные CD4+CD25hiCD127dim CD49d-FoxP3+ Treg предварительно обрабатывали 1 мкМ ибрутиниба или носителя и смешивали с CFSE-мечеными аутологичными CD8+ иммунокомпетентными клетками в указанном соотношении. Добавляли анти-CD3/CD28/CD2 стимуляционные бусы и стимуляцию оценивали с помощью рассчитанного CFSE-разбавлением индекса деления через 6 дней. Лунки негативного контроля не содержали стимуляционные бусы. n=7; стандартные отклонения (столбики ошибок): s.e.m.

Фиг. 3 иллюстрирует, что Th2-иммунитет подавляется ибрутинибом. На панели А представлен график нормированного анализа внутриклеточного окрашивания IL-4 (незакрашенные столбики n=6) и IFN γ (закрашенные столбики n=9) CD4+клеток, которые предварительно обрабатывали с ибрутинибом и стимулировали с помощью анти-CD3/анти-CD28. Столбики ошибок = s.e.m. На панели В представлен график анализа подизотипов IgG1 (Th2) и IgG2c (Th1) плазмы мышей C57BL/6 E μ TCL1 в возрасте 8 месяцев после 7 месяцев последовательного введения ибрутиниба (25 мг/кг/день) (n=12) или носителя (n=13) через питье.

Фиг. 4 демонстрирует, что Th17-иммунитет подавляется ибрутинибом. Фракция Th17-клеток была обогащена с помощью магнитных шариков из свежеизолированных РВМС здоровых доноров с использованием CXCR3-CD4+CCL6+ выделения. После обогащения клетки обрабатывали ибрутинибом или носителем в течение 30 мин до смыва препарата. Клетки стимулировали с анти-CD3 и анти-CD28 в течение 12 ч с ингибитором белкового транспорта GOLGISTOP. Число клеток, продуцирующих IL17, определяли в процентах от общего числа живых CD4+ T-клеток, и конечные величины в процентах нормировали относительно группы ДМСО. n=3; столбики ошибок: s.e.m.

Фиг. 5 демонстрирует, что ибрутиниб подавлял аутоиммунную симптоматику и прогрессирование cGVHD. На панели А представлен график еженедельного слепого анализа внешних показателей cGVHD, включая массу, осанку, жизнеспособность, подвижность, покров и кожу. Все результаты cGVHD были скорректированы для отдельных показателей в начале лечения (25-й день). На панели В представлен график Каплан-Мейера (Kaplan Meier) выживаемости без прогрессирования cGVHD. Прогрессирование определяется как увеличение на >2 балла оценки cGVHD на 25-й день. *p<0,01. Столбики ошибок = s.e.m.

Фиг. 6 демонстрирует, что терапия ибрутинибом способствует уменьшению аутоиммунной инфильтрации внутренних органов в Т-клеточной зависимой модели cGVHD. На панели А представлены типичные, с 20-кратным увеличением, изображения H&E-, B220- или CD3-окрашенных тканей легкого и почки мышей, которых умерщвляли на 125-й день после HSCT. Изображения были получены квалифицированным ветеринарным патологоанатомом, который ничего не знал о когортах животных. Панель В показывает слепой патологический анализ H&E-окрашенных тканей легкого, полученных из cGVHD-когорт. Гистиолимфоцитарную инфильтрацию оценивали по шкале от 0 до 4 для каждого животного. Панель С показывает слепой патологический анализ H&E-окрашенных тканей печени, полученных из cGVHD-когорт. Портальные гепатит и васкулит оценивали по шкале от 0 до 4 для каждого животного. Панель D показывает график Каплан-Мейера выживаемости без прогрессирования cGVHD в независимом эксперименте с целью определить устойчивые преимущества от продолжения терапии с ибрутинибом. В ходе эксперимента ибрутиниб был снят на 60-й день у животных в когорте с ибрутинибом (от 25-го до 60-го дня). **P<0,001.

Фиг. 7 демонстрирует, что ибрутиниб ограничивает активацию Т-клеток и В-клеток у пациентов с активной cGVHD. Первичные CD4+ Т-клетки изолировали от пациентов с активной cGVHD, предварительно обрабатывали с 1 мкМ ибрутиниба (или ДМСО) и стимулировали с использованием анти-CD3 в течение 6 ч. На панели А показан график, изображающий процент CD69 + CD4+ Т-клеток для каждого пациента. "*" Обозначает p<0,05. Панель В показывает изображение анализа иммуноблоттинга ВТК, ERK и PLC γ 2 в В-клетках, выделенных от больных с cGVHD, которые предварительно обрабатывали с 1 мкМ ибрутиниба (или ДМСО) и стимулировали с использованием анти-IgM-антитела в течение 45 мин.

Данные представляют результаты трех экспериментов на трех отдельных пациентах.

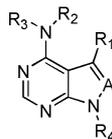
Фиг. 8 демонстрирует клиническое исследование лечения ибрутинибом (PCI-32765) после аллогенной НСТ-трансплантации пациенту с рефректорной CLL с хронической GVHD ротоглоточной области. Ответ CLL "Минимальная остаточная болезнь (МОБ; minimum residual disease (MRD))" и донорский химеризм CD3+ Т клеток крови показаны в течение периода времени после алло-НСТ трансплантации. Указаны инфузии донорских лимфоцитов (DLI) и инициирование лечения ибрутинибом (см. пример 5 для примера протокола лечения).

На фиг. 9 показаны графики смертей из-за рецидива и острой GVHD после аллотрансплантации и лечения с ибрутинибом, циклоспорином или носителем (как показано на фигуре) в мышинной модели AML, скрещенной с трансгенной мышью OVA.

Панели А-Е на фиг. 10 представляют графики, изображающие процентное изменение абсолютного числа лимфоцитов (absolute lymphocytic count (ALC)) для 2-х пациентов, получавших лечение ибрутинибом в течение > 1 года. SPN = число пациентов группы Stanford (Stanford Patient Number) (панель А); процентное уменьшение в размере LN, как сообщалось, в виде суммы произведения диаметров LN (SPD) для 4-х пациентов после начала терапии ибрутинибом (панель В); уровни MRD CLL (в виде процента от WBC) и донорских CD3 Т-клеток крови, показанные для пациента SPN 3975 (панель С); В-клетки (за исключением клона CLL) в процентах от общего числа PBMC для пациента SPN 3975, как измерено с помощью HTS IgH (панель D); подсчет суммарного числа молекул Igh и уникальных клонов Igh для пациента SPN 3975 в различные моменты времени (D = день) после алло-НСТ (панель E).

Подробное описание изобретения

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу предотвращения возникновения болезни трансплантат против хозяина (GVHD) или уменьшения тяжести появления GVHD у пациента, которому требуется трансплантация клеток, включающему введение соединения ингибитора АСК (например, соединения ингибитора ИТК или ВТК). В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу предотвращения возникновения болезни трансплантат против хозяина (GVHD) или уменьшения тяжести появления GVHD у пациента, которому требуется трансплантация клеток, включающему введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (А) имеющей структуру



Формула (А);

в которой

А представляет собой N;

R₁ представляет собой фенил-О-фенил или фенил-S-фенил;

R₂ и R₃ независимо представляют собой H;

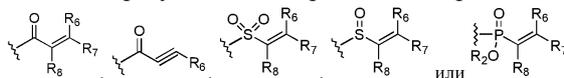
R₄ представляет собой L₃-X-L₄-G, где

L₃ не является обязательным, и, когда присутствует, то представляет собой связь, необязательно замещенный или незамещенный алкил, необязательно замещенный или незамещенный циклоалкил, необязательно замещенный или незамещенный алкенил, необязательно замещенный или незамещенный алкинил;

X является необязательным, и, когда присутствует, то представляет собой связь, -O-, -C(=O)-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -NH-, -NR₉-, -NHC(O)-, -C(O)NH-, -NR₉C(O)-, -C(O)NR₉-, -S(=O)₂NH-, -NHS(=O)₂-, -S(=O)₂NR₉-, -NR₉S(=O)₂-, -OC(O)NH-, -NHC(O)O-, -OC(O)NR₉-, -NR₉C(O)O-, -CH=NO-, -ON=CH-, -NR₁₀C(O)NR₁₀-, гетероарил-, арил, -NR₁₀C(=NR₁₁)NR₁₀-, -NR₁₀C(=NR₁₁)-, -C(=NR₁₁)NR₁₀-, -OC(=NR₁₁)- или -C(=NR₁₁)O-;

L₄ является необязательным, и, когда присутствует, то представляет собой связь, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный алкенил, замещенный или незамещенный алкинил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный гетероцикл;

или L₃, X и L₄, взятые вместе, образуют азотсодержащий гетероцикл;



G представляет собой

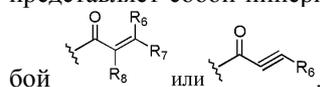
R₆, R₇ и R₈ независимо друг от друга выбраны из H, галогена, CN, OH, замещенного или незамещенного алкила или замещенного или незамещенного гетероарила или замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила;

каждый R₉ независимо выбран из H, замещенного или незамещенного низшего алкила и замещенного или незамещенного низшего циклоалкила;

каждый R_{10} независимо представляет собой H, замещенный или незамещенный низший алкил, или замещенный или незамещенный низший циклоалкил; или

две R_{10} -группы могут вместе образовывать 5-, 6-, 7- или 8-членное гетероциклическое кольцо; или

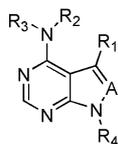
R_{10} и R_{11} могут вместе образовывать 5-, 6-, 7- или 8-членное гетероциклическое кольцо; или каждый R_{11} независимо выбран из H, замещенного или незамещенного низшего алкила; или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления L_3 , X и L_4 , взятые вместе, образуют азотсодержащий гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления азотсодержащее гетероциклическое кольцо представляет собой пиперидиновую группу. В некоторых вариантах осуществления G представляет со-



В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения соединение формулы (A) представляет собой 1-[(3R)-3-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пирозоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-ил]проп-2-ен-1-он. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет рак. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет гематологическую злокачественность. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет рецидивирующее или рефрактерное гематологическое злокачественное новообразование. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет В-клеточное злокачественное новообразование. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет Т-клеточное злокачественное новообразование. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет лейкемию, лимфому или миелому. В некоторых вариантах осуществления В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой неходжкинскую лимфому. В некоторых вариантах осуществления В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL). В некоторых вариантах осуществления В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой рецидивирующее или рефрактерное В-клеточное злокачественное новообразование. В некоторых вариантах осуществления В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой рецидивирующую или рефрактерную неходжкинскую лимфому. В некоторых вариантах осуществления В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой рецидивирующий или рефрактерный CLL. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет высокий риск CLL. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет хромосомную делецию 17p. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или более CLL, как определено с помощью биопсии костного мозга. В некоторых вариантах осуществления пациент получил один или более предыдущих противоопухолевых агентов. В некоторых вариантах осуществления противоопухолевый агент выбран из числа алемтузумаба, бендамустина, бортезомиба, CAL-101, хлорамбуцила, циклофосфамида, дексаметазона, доцетаксела, доксорубицина, эндостагина, эверолимуса, этопозида, флударабина, фостаматиниба, гидроксидоноурубицина, ибритумомаба, ифосфамида, леналидомида, месалазина, офатумумаба, паклитаксела, пентостатина, преднизона, ритуксимаба, темсиролимуса, талидомида, тозитумумаба, винкристина или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления противоопухолевый агент представляет собой ритуксимаб. В некоторых вариантах осуществления противоопухолевый агент представляет собой алемтузумаб. В некоторых вариантах осуществления противоопухолевый агент представляет собой флударабин, циклофосфамид и ритуксимаб (FCR). В некоторых вариантах осуществления противоопухолевый агент представляет собой оксалиплатин, флударабин, цитарабин, ритуксимаб (OFAR). В некоторых вариантах осуществления количество соединения ингибитора АСК (например, соединения формулы (A)) предотвращает или уменьшает GVHD при сохранении реакции трансплантат против лейкоза (graft-versus-leukemia (GVL)), эффективной для уменьшения или устранения количества раковых клеток в крови пациента. В некоторых вариантах осуществления трансплантация клеток представляет собой пересадку гемопоэтических клеток. В некоторых вариантах осуществления GVHD представляет собой острую GVHD. В некоторых вариантах осуществления GVHD представляет собой хроническую GVHD. В некоторых вариантах осуществления GVHD представляет собой склеродермальную GVHD. В некоторых вариантах осуществления GVHD представляет собой стероид-резистентную GVHD. В некоторых вариантах осуществления GVHD представляет собой циклоспорин-резистентную GVHD. В некоторых вариантах осуществления GVHD представляет собой рефрактерную GVHD. В некоторых вариантах осуществления GVHD представляет собой оральную GVHD. В некоторых вариантах осуществления оральная GVHD представляет собой ретикулярную оральную GVHD. В некоторых вариантах осуществления оральная GVHD представляет собой эрозивную оральную GVHD. В некоторых вариантах осуществления оральная GVHD представляет собой язвенную оральную GVHD. В некоторых вариантах осуществления оральная GVHD представляет собой GVHD полости рта. В некоторых вариантах осуществления оральная GVHD представляет собой GVHD ротоглоточной области. В некоторых вариантах осуществления оральная GVHD представляет собой GVHD области зева. В некоторых вариантах осуществления оральная GVHD представляет собой GVHD области пищевода. В некоторых вариантах осуществления оральная GVHD представляет собой острую оральную GVHD. В некоторых вариантах осуществления оральная GVHD представляет собой хроническую оральную GVHD. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет один или более симптомов GVHD. В некоторых вариантах осуществления пациенту сделана или будет сделана

аллогенная трансплантация костного мозга или гемопоэтических стволовых клеток. В некоторых вариантах осуществления соединение ингибитора АСК (например, соединение формулы (A)) вводят одновременно с аллогенной трансплантацией костного мозга или гемопоэтических стволовых клеток. В некоторых вариантах осуществления соединения ингибитора АСК (например, соединения формулы (A)) вводят до аллогенной трансплантации костного мозга или гемопоэтических стволовых клеток. В некоторых вариантах осуществления соединения ингибитора АСК (например, соединения формулы (A)) вводят после аллогенной трансплантации костного мозга или гемопоэтических стволовых клеток. В некоторых вариантах осуществления пациент является кандидатом на получение HLA-несовпадающих гемопоэтических стволовых клеток. В некоторых вариантах осуществления пациент является кандидатом на получение гемопоэтических стволовых клеток, гемопоэтических стволовых клеток пупочной вены или стволовых клеток периферической крови неродственного донора. В некоторых вариантах осуществления соединения ингибитора АСК (например, соединения формулы (A)) вводят в дозе, составляющей от около 0,1 мг/кг в день до около 100 мг/кг в день. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения ингибитора АСК (например, соединения формулы (A)) вводят в дозе, составляющей около 40 мг/день, около 140 мг/день, около 280 мг/день, около 420 мг/день, около 560 мг/день или около 840 мг/день. В некоторых вариантах осуществления соединения ингибитора АСК (например, соединения формулы (A)) вводят в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими средствами. В некоторых вариантах дополнительное терапевтическое средство представляет собой кортикостероид. В некоторых вариантах осуществления терапевтическое средство представляет собой циклоспорин (CSA), микофенолат мофетил (MMF) или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления соединения ингибитора АСК (например, соединения формулы (A)) вводят перорально. В некоторых вариантах осуществления соединения ингибитора АСК (например, соединения формулы (A)) вводят от 1 дня до около 120 дня после аллогенной трансплантации костного мозга или гемопоэтических стволовых клеток. В некоторых вариантах осуществления соединения ингибитора АСК (например, соединения формулы (A)) вводят от 1 дня до около 1000 день после аллогенной трансплантации костного мозга или гемопоэтических стволовых клеток. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят одну или более DLL В некоторых вариантах осуществления DLI содержит CD3+ лимфоциты. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят одну или более инфузий донорских лимфоцитов (DLI) после аллогенной трансплантации костного мозга или гемопоэтических стволовых клеток. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (A) вводят одновременно с DLI после аллогенной трансплантации костного мозга или гемопоэтических стволовых клеток. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (A) вводят до проведения DLI после проведения аллогенной трансплантации клеток костного мозга или гемопоэтических стволовых клеток. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (A) вводят после DLI, следующей за аллогенной трансплантацией костного мозга или гемопоэтических стволовых клеток. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (A) представляет собой ибрутиниб.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения пациента для облегчения опосредованного костным мозгом заболевания, с облегчением как следствие развившейся болезни трансплантат против хозяина (GVHD), включающему введение пациенту аллогенных гемопоэтических стволовых клеток и/или аллогенных Т-клеток, в котором терапевтически эффективное количество соединения формулы (A)



Формула (A);

в которой

A представляет собой N;

R₁ представляет собой фенил-О-фенил или фенил-S-фенил;

R₂ и R₃ независимо представляют собой H;

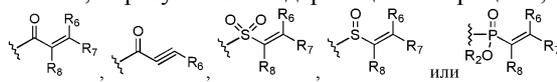
R₄ представляет собой L₃-X-L₄-G, где

L₃ не является обязательным, и, когда присутствует, то представляет собой связь, необязательно замещенный или незамещенный алкил, необязательно замещенный или незамещенный циклоалкил, необязательно замещенный или незамещенный алкенил, необязательно замещенный или незамещенный алкинил;

X является необязательным, и, когда присутствует, то представляет собой связь, -O-, -C(=O)-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -NH-, -NR₉-, -NHC(O)-, -C(O)NH-, -NR₉C(O)-, -C(O)NR₉-, -S(=O)₂NH-, -NHS(=O)₂-, -S(=O)₂NR₉-, -NR₉S(=O)₂-, -OC(O)NH-, -NHC(O)O-, -OC(O)NR₉-, -NR₉C(O)O-, -CH=NO-, -ON=CH-, -NR₁₀C(O)NR₁₀-, гетероарил-, арил-, -NR₁₀C(=NR₁₁)NR₁₀-, -NR₁₀C(=NR₁₁)-, -C(=NR₁₁)NR₁₀-, -OC(=NR₁₁)O-;

L_4 является необязательным, и, когда присутствует, то представляет собой связь, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный алкенил, замещенный или незамещенный алкинил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный гетероцикл;

или L_3 , X и L_4 , взятые вместе, образуют азотсодержащий гетероцикл;



G представляет собой

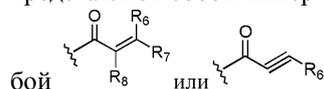
R_6 , R_7 и R_8 независимо друг от друга выбраны из H, галогена, CN, OH, замещенного или незамещенного алкила или замещенного или незамещенного гетероарила или замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила;

каждый R_9 независимо выбран из H, замещенного или незамещенного низшего алкила и замещенного или незамещенного низшего циклоалкила;

каждый R_{10} независимо представляет собой H, замещенный или незамещенный низший алкил, или замещенный или незамещенный низший циклоалкил; или

две R_{10} -группы могут вместе образовывать 5-, 6-, 7- или 8-членное гетероциклическое кольцо; или

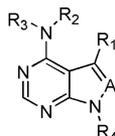
R_{10} и R_{11} могут вместе образовывать 5-, 6-, 7- или 8-членное гетероциклическое кольцо; или каждый R_{11} независимо выбран из H, замещенного или незамещенного низшего алкила; или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления L_3 , X и L_4 , взятые вместе, образуют азотсодержащий гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления азотсодержащее гетероциклическое кольцо представляет собой пиперидиновую группу. В некоторых вариантах осуществления G представляет со-



бой формулы (A) представляет собой 1-[(3R)-3-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пирозоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-ил]проп-2-ен-1-он. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет рак. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет гематологическую злокачественность. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет рецидивирующее или рефрактерное гематологическое злокачественное новообразование. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет В-клеточное злокачественное новообразование. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет Т-клеточное злокачественное новообразование. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет лейкомию, лимфому или миелому. В некоторых вариантах осуществления В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой неходжкинскую лимфому. В некоторых вариантах осуществления В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL). В некоторых вариантах осуществления В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой рецидивирующее или рефрактерное В-клеточное злокачественное новообразование. В некоторых вариантах осуществления В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой рецидивирующую или рефрактерную неходжкинскую лимфому. В некоторых вариантах осуществления В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой рецидивирующий или рефрактерный CLL. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет высокий риск CLL. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет хромосомную делецию 17p. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или более CLL, как определено с помощью биопсии костного мозга. В некоторых вариантах осуществления пациент получил один или более предыдущих противоопухолевых агентов. В некоторых вариантах осуществления противоопухолевый агент выбран из числа алемтузумаба, бендамустина, бортезомиба, CAL-101, хлорамбуцила, циклофосамида, дексаметазона, доцетаксела, доксорубина, эндостатина, эверолимуса, этопозида, флударабина, фостаматиниба, гидроксидоанурубина, ибритумомаба, ифосфамида, леналидомида, месалазина, офатумумаба, паклитаксела, пентостатина, преднизона, ритуксимаба, темсиролимуса, талидомида, тозитумумаба, винкристина или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления противоопухолевый агент представляет собой ритуксимаб. В некоторых вариантах осуществления противоопухолевый агент представляет собой алемтузумаб. В некоторых вариантах осуществления противоопухолевый агент представляет собой флударабин, циклофосамид и ритуксимаб (FCR). В некоторых вариантах осуществления противоопухолевый агент представляет собой оксалиплатин, флударабин, цитарабин, ритуксимаб (OFAR). В некоторых вариантах осуществления количество соединения формулы (A) предотвращает или уменьшает GVHD при сохранении реакции трансплантат против лейкоза (graft-versus-leukemia (GVL)), эффективной для уменьшения или устранения количества раковых клеток в крови пациента. В некоторых вариантах осуществления трансплантация клеток представляет собой пересадку гемопоэтических клеток. В некоторых вариантах осуществления GVHD представляет собой острую GVHD. В некоторых вариантах осуществления GVHD представляет собой хроническую GVHD. В некоторых вариантах осуществления GVHD представляет собой склеродермальную GVHD. В некоторых вариантах осуществления GVHD представляет собой стероид-резистентную GVHD. В некоторых вариантах осуществления GVHD представляет собой

циклоспорин-резистентную GVHD. В некоторых вариантах осуществления GVHD представляет собой рефрактерную GVHD. В некоторых вариантах осуществления GVHD представляет собой оральную GVHD. В некоторых вариантах осуществления оральная GVHD представляет собой ретикулярную оральную GVHD. В некоторых вариантах осуществления оральная GVHD представляет собой эрозивную оральную GVHD. В некоторых вариантах осуществления оральная GVHD представляет собой язвенную оральную GVHD. В некоторых вариантах осуществления оральная GVHD представляет собой GVHD полости рта. В некоторых вариантах осуществления оральная GVHD представляет собой GVHD ротоглоточной области. В некоторых вариантах осуществления оральная GVHD представляет собой GVHD области зева. В некоторых вариантах осуществления оральная GVHD представляет собой GVHD области пищевода. В некоторых вариантах осуществления оральная GVHD представляет собой острую оральную GVHD. В некоторых вариантах осуществления оральная GVHD представляет собой хроническую оральную GVHD. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет один или более симптомов GVHD. В некоторых вариантах осуществления пациенту сделана или будет сделана аллогенная трансплантация костного мозга или гемопоэтических стволовых клеток. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (A) вводят одновременно с аллогенной трансплантацией костного мозга или гемопоэтических стволовых клеток. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (A) вводят до аллогенной трансплантации костного мозга или гемопоэтических стволовых клеток. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (A) вводят после аллогенной трансплантации костного мозга или гемопоэтических стволовых клеток. В некоторых вариантах осуществления пациент является кандидатом на получение HLA-несовпадающих гемопоэтических стволовых клеток. В некоторых вариантах осуществления пациент является кандидатом на получение гемопоэтических стволовых клеток, гемопоэтических стволовых клеток пупочной вены или стволовых клеток периферической крови неродственного донора. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (A) вводят в дозе, составляющей от около 0,1 мг/кг в день до около 100 мг/кг в день. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (A) вводят в дозе, составляющей около 40 мг/день, около 140 мг/день, около 280 мг/день, около 420 мг/день, около 560 мг/день или около 840 мг/день. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (A) вводят в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими средствами. В некоторых вариантах дополнительное терапевтическое средство представляет собой кортикостероид. В некоторых вариантах осуществления терапевтическое средство представляет собой циклоспорин (CSA), микофенолат мофетил (MMF) или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (A) вводят перорально. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (A) вводят от 1 дня до около 120 дня после аллогенной трансплантации костного мозга или гемопоэтических стволовых клеток. В некоторых вариантах осуществления соединения ингибитора АСК (например, соединения формулы (A)) вводят от 1 дня до около 1000 день после аллогенной трансплантации костного мозга или гемопоэтических стволовых клеток. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят одну или более донорских лимфоцитов (DLI). В некоторых вариантах осуществления DLI содержит CD3+ лимфоциты. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят одну или более инфузий донорских лимфоцитов (DLI) после аллогенной трансплантации костного мозга или гемопоэтических стволовых клеток. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (A) вводят одновременно с DLI после аллогенной трансплантации костного мозга или гемопоэтических стволовых клеток. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (A) вводят до проведения DLI после проведения аллогенной трансплантации клеток костного мозга или гемопоэтических стволовых клеток. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (A) вводят после DLI, следующей за аллогенной трансплантацией костного мозга или гемопоэтических стволовых клеток. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (A) представляет собой ибрутиниб.

В некоторых вариантах осуществления предусмотрены применения соединения формулы (A) для предотвращения возникновения болезни трансплантат против хозяина (GVHD) или уменьшения тяжести появления GVHD у пациента, которому требуется трансплантация клеток, где формула (A) имеет структуру



Формула (A);

в которой

A представляет собой N;

R₁ представляет собой фенил-О-фенил или фенил-S-фенил;

R₂ и R₃ независимо представляют собой H;

R₄ представляет собой L₃-X-L₄-G, где

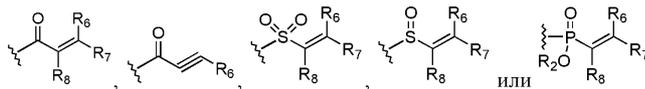
L₃ не является обязательным, и, когда присутствует, то представляет собой связь, необязательно за-

мещенный или незамещенный алкил, необязательно замещенный или незамещенный циклоалкил, необязательно замещенный или незамещенный алкенил, необязательно замещенный или незамещенный алкинил;

X является необязательным, и, когда присутствует, то представляет собой связь, -O-, -C(=O)-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -NH-, -NR₉-, -NHC(O)-, -C(O)NH-, -NR₉C(O)-, -C(O)NR₉-, -S(=O)₂NH-, -NHS(=O)₂-, -S(=O)₂NR₉-, -NR₉S(=O)₂-, -OC(O)NH-, -NHC(O)O-, -OC(O)NR₉-, -NR₉C(O)O-, -CH=NO-, -ON=CH-, -NR₁₀C(O)NR₁₀-, гетероарил-, арил, -NR₁₀C(=NR₁₁)NR₁₀-, -NR₁₀C(=NR₁₁)-, -C(=NR₁₁)NR₁₀-, -OC(=NR₁₁)- или -C(=NR₁₁)O-;

L₄ является необязательным, и, когда присутствует, то представляет собой связь, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный алкенил, замещенный или незамещенный алкинил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный гетероцикл;

или L₃, X и L₄, взятые вместе, образуют азотсодержащий гетероцикл;



G представляет собой , где

R₆, R₇ и R₈ независимо друг от друга выбраны из H, галогена, CN, OH, замещенного или незамещенного алкила или замещенного или незамещенного гетероарила или замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила;

каждый R₉ независимо выбран из H, замещенного или незамещенного низшего алкила и замещенного или незамещенного низшего циклоалкила;

каждый R₁₀ независимо представляет собой H, замещенный или незамещенный низший алкил, или замещенный или незамещенный низший циклоалкил; или

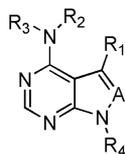
две R₁₀-группы могут вместе образовывать 5-, 6-, 7- или 8-членное гетероциклическое кольцо; или

R₁₀ и R₁₁ могут вместе образовывать 5-, 6-, 7- или 8-членное гетероциклическое кольцо; или каждый R₁₁ независимо выбран из H, замещенного или незамещенного низшего алкила; или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления L₃, X и L₄, взятые вместе, образуют азотсодержащий гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления азотсодержащее гетероциклическое кольцо представляет собой пиперидиновую группу. В некоторых вариантах осуществления G представляет со-

бой . В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения соединение формулы (A) представляет собой 1-[(3R)-3-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-ил]проп-2-ен-1-он. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет рак. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет гематологическую злокачественность. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет рецидивирующее или рефрактерное гематологическое злокачественное новообразование. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет В-клеточное злокачественное новообразование. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет Т-клеточное злокачественное новообразование. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет лейкомию, лимфому или миелому. В некоторых вариантах осуществления В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой неходжкинскую лимфому. В некоторых вариантах осуществления В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL). В некоторых вариантах осуществления В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой рецидивирующее или рефрактерное В-клеточное злокачественное новообразование. В некоторых вариантах осуществления В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой рецидивирующую или рефрактерную неходжкинскую лимфому. В некоторых вариантах осуществления В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой рецидивирующий или рефрактерный CLL. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет высокий риск CLL. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет хромосомную делецию 17p. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или более CLL, как определено с помощью биопсии костного мозга. В некоторых вариантах осуществления пациент получил один или более предыдущих противоопухолевых агентов. В некоторых вариантах осуществления противоопухолевый агент выбран из числа алемтузумаба, бендамустина, бортезомиба, CAL-101, хлорамбуцила, циклофосамида, дексаметазона, доцетаксела, доксорубицина, эндостатина, эверолимуса, этопозида, флударабина, фостаматиниба, гидроксиданурубидина, ибритумомаба, ифосфамида, леналидомида, месалазина, офатумумаба, паклитаксела, пентостатина, преднизона, ритуксимаба, темсиролимуса, талидомида, тозитумомаба, винкристина или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления противоопухолевый агент представляет собой ритуксимаб. В некоторых вариантах осуществления противоопухолевый агент представляет собой алемтузумаб. В некоторых вариантах осуществления противоопухолевый агент представляет собой флударабин, циклофосамид и ритуксимаб (FCR). В некоторых вариантах осуществления противоопухолевый агент представляет собой оксалиплатин, флударабин, цитарабин, ритуксимаб (OFAR). В некоторых ва-

риантах осуществления количество соединения ингибитора АСК (например, соединения формулы (А)) предотвращает или уменьшает GVHD при сохранении реакции трансплантат против лейкоза (graft-versus-leukemia (GVL), эффективной для уменьшения или устранения количества раковых клеток в крови пациента. В некоторых вариантах осуществления трансплантация клеток представляет собой пересадку гемопоэтических клеток. В некоторых вариантах осуществления GVHD представляет собой острую GVHD. В некоторых вариантах осуществления GVHD представляет собой хроническую GVHD. В некоторых вариантах осуществления GVHD представляет собой склеродермальную GVHD. В некоторых вариантах осуществления GVHD представляет собой стероид-резистентную GVHD. В некоторых вариантах осуществления GVHD представляет собой циклоспорин-резистентную GVHD. В некоторых вариантах осуществления GVHD представляет собой рефрактерную GVHD. В некоторых вариантах осуществления GVHD представляет собой оральную GVHD. В некоторых вариантах осуществления оральная GVHD представляет собой ретикулярную оральную GVHD. В некоторых вариантах осуществления оральная GVHD представляет собой эрозивную оральную GVHD. В некоторых вариантах осуществления оральная GVHD представляет собой язвенную оральную GVHD. В некоторых вариантах осуществления оральная GVHD представляет собой GVHD полости рта. В некоторых вариантах осуществления оральная GVHD представляет собой GVHD ротоглоточной области. В некоторых вариантах осуществления оральная GVHD представляет собой GVHD области зева. В некоторых вариантах осуществления оральная GVHD представляет собой GVHD области пищевода. В некоторых вариантах осуществления оральная GVHD представляет собой острую оральную GVHD. В некоторых вариантах осуществления оральная GVHD представляет собой хроническую оральную GVHD. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет один или более симптомов GVHD. В некоторых вариантах осуществления пациенту сделана или будет сделана аллогенная трансплантация костного мозга или гемопоэтических стволовых клеток. В некоторых вариантах осуществления соединение ингибитора АСК (например, соединение формулы (А)) вводят одновременно с аллогенной трансплантацией костного мозга или гемопоэтических стволовых клеток. В некоторых вариантах осуществления соединение ингибитора АСК (например, соединение формулы (А)) вводят до аллогенной трансплантации костного мозга или гемопоэтических стволовых клеток. В некоторых вариантах осуществления соединение ингибитора АСК (например, соединение формулы (А)) вводят после аллогенной трансплантации костного мозга или гемопоэтических стволовых клеток. В некоторых вариантах осуществления пациент является кандидатом на получение HLA-несовпадающих гемопоэтических стволовых клеток. В некоторых вариантах осуществления пациент является кандидатом на получение гемопоэтических стволовых клеток, гемопоэтических стволовых клеток пупочной вены или стволовых клеток периферической крови неродственного донора. В некоторых вариантах осуществления соединение ингибитора АСК (например, соединение формулы (А)) вводят перорально. В некоторых вариантах осуществления соединение ингибитора АСК (например, соединение формулы (А)) вводят в дозе, составляющей от около 0,1 в день до около 100 мг/кг в день. В некоторых вариантах осуществления избретенного соединения ингибитора АСК (например, соединение формулы (А)) вводят в дозе, составляющей около 40 мг/день, около 140 мг/день, около 280 мг/день, около 420 мг/день, около 560 мг/день или около 840 мг/день. В некоторых вариантах осуществления соединения ингибитора АСК (например, соединение формулы (А)) вводят в комбинации с дополнительными терапевтическими средствами. В некоторых вариантах осуществления соединение ингибитора АСК (например, соединение формулы (А)) вводят от 1 дня до около 120 дня после аллогенной трансплантации костного мозга или гемопоэтических стволовых клеток. В некоторых вариантах осуществления соединение ингибитора АСК (например, соединение формулы (А)) вводят от 1 дня до около 1000 день после аллогенной трансплантации костного мозга или гемопоэтических стволовых клеток. В некоторых вариантах осуществления соединение ингибитора АСК (например, соединение формулы (А)) вводят в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими средствами. В некоторых вариантах дополнительное терапевтическое средство представляет собой кортикостероид. В некоторых вариантах осуществления терапевтическое средство представляет собой циклоспорин (CSA), микофенолат мофетил (MMF) или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет или получит инфузии донорских лимфоцитов (DLI). В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят одну или более DLL В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят две или более DLL В некоторых вариантах осуществления DLI содержит CD3+ лимфоциты. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят одну или более инфузий донорских лимфоцитов (DLI) после аллогенной трансплантации костного мозга или гемопоэтических стволовых клеток. В некоторых вариантах осуществления соединение ингибитора АСК (например, соединение формулы (А)) вводят одновременно с DLI после аллогенной трансплантации костного мозга или гемопоэтических стволовых клеток. В некоторых вариантах осуществления соединение ингибитора АСК (например, соединение формулы (А)) вводят до проведения DLI после проведения аллогенной трансплантации клеток костного мозга или гемопоэтических стволовых клеток. В некоторых вариантах осуществления соединения ингибитора АСК (например, соединения формулы (А)) вводят после DLI, следующей за аллогенной трансплантацией костного мозга или гемопоэтических стволовых клеток. В некоторых вариантах осуществления соединения ингибитора АСК (например, соединения формулы (А)) представляет собой ибрутиниб.

В некоторых вариантах осуществления предусмотрены применения соединения формулы (А) с аллогенными гемопоэтическими стволовыми клетками и/или аллогенными Т-клетками для лечения пациента для облегчения опосредованного костным мозгом заболевания, с облегчением как следствие развившейся болезни трансплантат против хозяина (GVHD), причем соединение формулы (А) имеет структуру



Формула (А);

в которой

А представляет собой N;

R₁ представляет собой фенил-О-фенил или фенил-S-фенил;

R₂ и R₃ независимо представляют собой H;

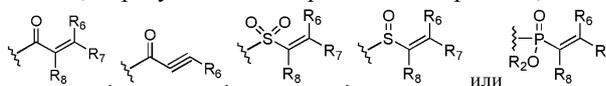
R₄ представляет собой L₃-X-L₄-G, где

L₃ не является обязательным, и, когда присутствует, то представляет собой связь, необязательно замещенный или незамещенный алкил, необязательно замещенный или незамещенный циклоалкил, необязательно замещенный или незамещенный алкенил, необязательно замещенный или незамещенный алкинил;

X является необязательным, и, когда присутствует, то представляет собой связь, -O-, -C(=O)-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -NH-, -NR₉-, -NHC(O)-, -C(O)NH-, -NR₉C(O)-, -C(O)NR₉-, -S(=O)₂NH-, -NHS(=O)₂-, -S(=O)₂NR₉-, -NR₉S(=O)₂-, -OC(O)NH-, -NHC(O)O-, -OC(O)NR₉-, -NR₉C(O)O-, -CH=NO-, -ON=CH-, -NR₁₀C(O)NR₁₀-, гетероарил-, арил, -NR₁₀C(=NR₁₁)NR₁₀-, -NR₁₀C(=NR₁₁)-, -C(=NR₁₁)NR₁₀-, -OC(=NR₁₁)- или -C(=NR₁₁)O-;

L₄ является необязательным, и, когда присутствует, то представляет собой связь, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный алкенил, замещенный или незамещенный алкинил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный гетероцикл;

или L₃, X и L₄, взятые вместе, образуют азотсодержащий гетероцикл;



G представляет собой

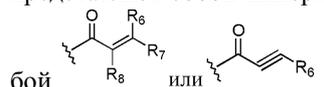
R₆, R₇ и R₈ независимо друг от друга выбраны из H, галогена, CN, OH, замещенного или незамещенного алкила или замещенного или незамещенного гетероарила или замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила;

каждый R₉ независимо выбран из H, замещенного или незамещенного низшего алкила и замещенного или незамещенного низшего циклоалкила;

каждый R₁₀ независимо представляет собой H, замещенный или незамещенный низший алкил, или замещенный или незамещенный низший циклоалкил; или

две R₁₀-группы могут вместе образовывать 5-, 6-, 7- или 8-членное гетероциклическое кольцо; или

R₁₀ и R₁₁ могут вместе образовывать 5-, 6-, 7- или 8-членное гетероциклическое кольцо; или каждый R₁₁ независимо выбран из H, замещенного или незамещенного низшего алкила; или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления L₃, X и L₄, взятые вместе, образуют азотсодержащий гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления азотсодержащее гетероциклическое кольцо представляет собой пиперидиновую группу. В некоторых вариантах осуществления G представляет со-



бой R₆, R₇ и R₈ независимо друг от друга выбраны из H, галогена, CN, OH, замещенного или незамещенного алкила или замещенного или незамещенного гетероарила или замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила; каждый R₉ независимо выбран из H, замещенного или незамещенного низшего алкила и замещенного или незамещенного низшего циклоалкила; каждый R₁₀ независимо представляет собой H, замещенный или незамещенный низший алкил, или замещенный или незамещенный низший циклоалкил; или две R₁₀-группы могут вместе образовывать 5-, 6-, 7- или 8-членное гетероциклическое кольцо; или R₁₀ и R₁₁ могут вместе образовывать 5-, 6-, 7- или 8-членное гетероциклическое кольцо; или каждый R₁₁ независимо выбран из H, замещенного или незамещенного низшего алкила; или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления L₃, X и L₄, взятые вместе, образуют азотсодержащий гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления азотсодержащее гетероциклическое кольцо представляет собой пиперидиновую группу. В некоторых вариантах осуществления G представляет со-

рующее или рефрактерное В-клеточное злокачественное новообразование. В некоторых вариантах осуществления В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой рецидивирующую или рефрактерную неходжкинскую лимфому. В некоторых вариантах осуществления В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой рецидивирующий или рефрактерный CLL. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет высокий риск CLL. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет хромосомную делецию 17p. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или более CLL, как определено с помощью биопсии костного мозга. В некоторых вариантах осуществления пациент получил один или более предыдущих противоопухолевых агентов. В некоторых вариантах осуществления противоопухолевый агент выбран из числа алемтузумаба, бендамустина, бортезомиба, CAL-101, хлорамбуцила, циклофосфида, дексаметазона, доцетаксела, доксорубина, эндостатина, эверолимуса, этопозида, флударабина, фостаматиниба, гидроксиданурубина, ибритумомаба, ифосфида, леналидомида, месалазина, офатумумаба, паклитаксела, пентостатина, преднизона, ритуксимаба, темсилолимуса, талидомида, тозитумомаба, винкристина или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления противоопухолевый агент представляет собой ритуксимаб. В некоторых вариантах осуществления противоопухолевый агент представляет собой алемтузумаб. В некоторых вариантах осуществления противоопухолевый агент представляет собой флударабин, циклофосфид и ритуксимаб (FCR). В некоторых вариантах осуществления противоопухолевый агент представляет собой оксалиплатин, флударабин, цитарабин, ритуксимаб (OFAR). В некоторых вариантах осуществления количество соединения ингибитора АСК (например, соединения формулы (A)) предотвращает или уменьшает GVHD при сохранении реакции трансплантат против лейкоза (graft-versus-leukemia (GVL)), эффективной для уменьшения или устранения количества раковых клеток в крови пациента. В некоторых вариантах осуществления трансплантация клеток представляет собой пересадку гемопоэтических клеток. В некоторых вариантах осуществления GVHD представляет собой острую GVHD. В некоторых вариантах осуществления GVHD представляет собой хроническую GVHD. В некоторых вариантах осуществления GVHD представляет собой склеродермальную GVHD. В некоторых вариантах осуществления GVHD представляет собой стероид-резистентную GVHD. В некоторых вариантах осуществления GVHD представляет собой циклоспорин-резистентную GVHD. В некоторых вариантах осуществления GVHD представляет собой рефрактерную GVHD. В некоторых вариантах осуществления GVHD представляет собой оральную GVHD. В некоторых вариантах осуществления оральная GVHD представляет собой ретикулярную оральную GVHD. В некоторых вариантах осуществления оральная GVHD представляет собой эрозивную оральную GVHD. В некоторых вариантах осуществления оральная GVHD представляет собой язвенную оральную GVHD. В некоторых вариантах оральная GVHD представляет собой GVHD полости рта. В некоторых вариантах осуществления оральная GVHD представляет собой GVHD ротоглоточной области. В некоторых вариантах осуществления оральная GVHD представляет собой GVHD области зева. В некоторых вариантах осуществления оральная GVHD представляет собой GVHD области пищевода. В некоторых вариантах осуществления оральная GVHD представляет собой острую оральную GVHD. В некоторых вариантах осуществления оральная GVHD представляет собой хроническую оральную GVHD. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет один или более симптомов GVHD. В некоторых вариантах осуществления пациенту сделана или будет сделана аллогенная трансплантация костного мозга или гемопоэтических стволовых клеток. В некоторых вариантах осуществления соединение ингибитора АСК (например, соединение формулы (A)) вводят одновременно с аллогенной трансплантацией костного мозга или гемопоэтических стволовых клеток. В некоторых вариантах осуществления соединение ингибитора АСК (например, соединение формулы (A)) вводят до аллогенной трансплантации костного мозга или гемопоэтических стволовых клеток. В некоторых вариантах осуществления соединение ингибитора АСК (например, соединение формулы (A)) вводят после аллогенной трансплантации костного мозга или гемопоэтических стволовых клеток. В некоторых вариантах осуществления пациент является кандидатом на получение HLA-несовпадающих гемопоэтических стволовых клеток. В некоторых вариантах осуществления пациент является кандидатом на получение гемопоэтических стволовых клеток, гемопоэтических стволовых клеток пупочной вены или стволовых клеток периферической крови неродственного донора. В некоторых вариантах осуществления соединение ингибитора АСК (например, соединение формулы (A)) вводят перорально. В некоторых вариантах осуществления соединение ингибитора АСК (например, соединение формулы (A)) вводят в дозе, составляющей от около 0,1 мг/кг в день до около 100 мг/кг в день. В некоторых вариантах осуществления соединения соединения ингибитора АСК (например, соединение формулы (A)) вводят в дозе, составляющей около 40 мг/день, около 140 мг/день, около 280 мг/день, около 420 мг/день, около 560 мг/день или около 840 мг/день. В некоторых вариантах осуществления соединения ингибитора АСК (например, соединение формулы (A)) вводят в комбинации с другими профилактическими средствами. В некоторых вариантах осуществления соединения ингибитора АСК (например, соединение формулы (A)) вводят от 1 дня до около 120 дня после аллогенной трансплантации костного мозга или гемопоэтических стволовых клеток. В некоторых вариантах осуществления соединения ингибитора АСК (например, соединения формулы (A)) вводят от 1 дня до около 1000 день после аллогенной трансплантации костного мозга или гемопоэтических стволовых клеток. В некоторых вариантах осуществления соединения инги-

битора АСК (например, соединение формулы (А)) вводят в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими средствами. В некоторых вариантах дополнительное терапевтическое средство представляет собой кортикостероид. В некоторых вариантах осуществления терапевтическое средство представляет собой циклоспорин (CSA), микофенолат мофетил (MMF) или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет или получит инфузии донорских лимфоцитов (DLI). В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят одну или более DLL В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят две или более DLL В некоторых вариантах осуществления DLI содержит CD3+ лимфоциты. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят одну или более инфузий донорских лимфоцитов (DLL) после аллогенной трансплантации костного мозга или гемопоэтических стволовых клеток. В некоторых вариантах осуществления соединение ингибитора АСК (например, соединение формулы (А)) вводят одновременно с DLI после аллогенной трансплантации костного мозга или гемопоэтических стволовых клеток. В некоторых вариантах осуществления соединения ингибитора АСК (например, соединение формулы (А)) вводят до проведения DLI после проведения аллогенной трансплантации клеток костного мозга или гемопоэтических стволовых клеток. В некоторых вариантах осуществления соединения ингибитора АСК (например, соединение формулы (А)) вводят после DLL, следующей за аллогенной трансплантацией костного мозга или гемопоэтических стволовых клеток. В некоторых вариантах осуществления соединения ингибитора АСК (например, соединение формулы (А)) представляет собой ибрутиниб.

Некоторые термины

Следует понимать, что вышеприведенное общее описание и последующее подробное описание являются только иллюстративными и пояснительными и не ограничивают какой-либо заявленный объект. В данной заявке использование форм единственного числа включает множественное число, если специально не указано иное. Следует отметить, что, как использовано в настоящем описании и прилагаемой формуле изобретения, формы единственного числа включают в себя множественное число, если из контекста явно не следует иное. В данной заявке использование "или" означает "и/или", если не указано иное. Кроме того, использование термина "включая", а также других форм, таких как "включать", "включает" и "включено" не является ограничивающим.

Как использовано в данном описании, "АСК" и "Accessible Cysteine Kinase (киназа с доступным цистеином)" являются синонимами. Они означают киназы с доступным остатком цистеина. АСК включают, но не ограничиваются ими, BTK, ITK, Vmх/ETK, TEC, EGFR, HER4, HER4, LCK, BLK, C-src, FGR, Fyn, HCK, Lyn, YES, ABL, Brk, CSK, FER, JAK3, SYK. В некоторых вариантах осуществления АСК представляет собой киназу семейства TEC. В некоторых вариантах осуществления АСК представляет собой FLER4. В некоторых вариантах осуществления АСК представляет собой BTK. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения АСК представляет собой ITK.

Как использовано в данном описании, "улучшение" относится к любому уменьшению тяжести, отсрочке начала, замедлению роста, замедлению метастазирования или укорочению длительности рака молочной железы с амплифицированным FLER2, будь то постоянное или временное, устойчивое или неустановившееся, что может быть приписано введению соединения или композиции или связано с введением соединения или композиции.

Термин "тирозинкиназа Брутона", используемый в данном описании, относится к ортологам тирозинкиназы Брутона из *Homo sapiens*, как раскрыто, например, в патенте США № 6326469 (Genbank, номер доступа NP_000052).

Термин "гомолог тирозинкиназы Брутона", используемый в данном описании, относится к ортологам тирозинкиназы Брутона, например ортологам из мыши (Genbank, номер доступа AAB47246), собаки (GenBank, № XP_549139.), крысы (Genbank, номер доступа NP_001007799), курицы (Genbank, номер доступа NP_989564), или рыбы-зебры (Genbank, номер доступа XP_698117), и слитым белкам любого из вышеупомянутых, которые проявляют активность киназы по отношению к одному или более субстратам тирозинкиназы Брутона (например, пептидный субстрат, имеющий аминокислотную последовательность "AVLESEEEELYSSARQ" SEQ ID NO: 1).

Термин "HER4", также известный как ERBB4, также известный как "гомолог вирусного онкогена эритробластического лейкоза 4 V-erb-a" означает либо (а) последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую рецептор тирозинкиназы, который является членом подсемейства рецепторов эпидермального фактора роста, или (b) его белок. Для получения последовательности нуклеиновой кислоты, которая содержит ген человеческого HER4, см. Genbank, номер доступа NM_001042599. Для аминокислотной последовательности, которая содержит человеческий белок HER4, см. Genbank, номер доступа NP_001036064.

Термин "гомологичный цистеин", используемый в данном описании, относится к остатку цистеина найденному в позиции последовательности, которая является гомологичной таковой остатка цистеина 481 тирозинкиназы Брутона, как определено в данном описании. Например, остатка цистеина 482 является гомологичным остатком цистеина крысинового ортолога тирозинкиназы Брутона; остаток цистеина 479 является гомологичным цистеином куриного ортолога; и остаток цистеина 481 является гомологичным остатком цистеина в ортологе данио. В другом примере гомологичный остаток цистеина ТХК-

киназы, члена семейства Тес-киназ, родственной тирозинкиназы Брутона, представляет собой Cys 350.

Термин "необратимый ВТК-ингибитор", используемый в данном описании, относится к ВТК-ингибитору, который может образовывать ковалентную связь с аминокислотным остатком ВТК. В одном из вариантов осуществления необратимый ВТК-ингибитор может образовывать ковалентную связь с остатком цистеина ВТК; в конкретных вариантах осуществления необратимый ингибитор может образовывать ковалентную связь с остатком Cys 481 (или его гомологом) ВТК или остатком цистеина в гомологичной соответствующей позиции другой тирозинкиназы, как показано на фиг. 7.

Как использовано в данном описании, термин "pERK" относится к фосфорилированным ERK1 и ERK2 в Thr202/Тур 204, как обнаружено с помощью коммерчески доступных фосфо-специфических антител (например, Cell Signaling Technologies # 4377).

Термины "индивидуум", "пациент" и "субъект" используются как синонимы. Данные термины относятся к млекопитающему (например, человеку), который является объектом лечения или наблюдения. Данный термин не должен быть истолкован как требование надзора лечащего врача (например, врача, ассистента, медсестры, санитары или медицинского работника хосписа).

Термины "лечить", "лечение" или "обработка", как использовано здесь, включают в себя ослабление тяжести GVHD, задержку в начале GVHD, регрессию GVHD, избавление от состояния, вызванного GVHD, или остановку симптомов, которые являются результатом GVHD. Термины "лечить", "лечение" или "обработка" включают в себя, но не ограничиваются ими, профилактическое и/или терапевтическое лечение.

В данном описании оральная GVHD относится к местным проявлениям GVHD в полости рта, ротоглотки, глоточной или пищеводной областей.

Болезнь "Трансплантат против хозяина"

Настоящее изобретение относится к способам предотвращения возникновения болезни (реакции) "трансплантат против хозяина" (graft versus host disease, GVHD) или уменьшения тяжести появления GVHD у пациента, которому требуется трансплантация клеток, включающим введение пациенту композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения ингибитора АСК (например, ингибитора ИТК или ВТК, такого как ибрутиниб). В некоторых вариантах осуществления пациенту требуется пересадка гемопоэтических клеток. В некоторых вариантах осуществления пациенту требуется трансплантация стволовых клеток периферической крови. В некоторых вариантах осуществления пациенту требуется пересадка костного мозга. В некоторых вариантах осуществления соединение ингибитора АСК вводят перед введением клеточного трансплантата. В некоторых вариантах осуществления соединение ингибитора АСК вводят после введения клеточного трансплантата. В некоторых вариантах осуществления соединение ингибитора АСК вводят одновременно с введением клеточного трансплантата. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет один или более симптомов GVHD. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет один или более симптомов острой GVHD. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет один или более симптомов хронической GVHD. Типичные симптомы GVHD включают, но не ограничиваются ими, кожную сыпь или покрасневшие участки на коже, выпуклости на коже, образование пузырей, утолщение или ужесточение кожи и/или глаз, аномальные результаты анализа крови, тошноту, рвоту, диарею, вздутие живота, спастические боли в животе, повышенную сухость или раздражение глаз, изменение зрения, сухость во рту, белые пятна во рту, боль или чувствительность к острой пище, одышку, затруднение глотания, боль при глотании, потерю веса, усталость, мышечную слабость, боль в мышцах, повышение частоты мочеиспускания, жжение или кровотечение при мочеиспускании, сухость или сжатие влагалища или дисфункцию полового члена.

В некоторых вариантах осуществления пациент имеет один или более симптомов оральной GVHD. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет один или более симптомов острой оральной GVHD. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет один или более симптомов хронической оральной GVHD. Типичные симптомы оральной GVHD включают, но не ограничиваются этим, воспаление тканей полости рта, сухость во рту, пунктированную или генерализованную эритему слизистой оболочки, белые бороздки или папулы на слизистой оболочке полости рта и губ, эрозию-десквамацию-изъязвление слизистой оболочки, боли или чувствительности к острой пище, затруднение глотания, боль при глотании, стриктуру глоточно-пищеводной области, ксеростомию, плоский лишай, плохой болюсный контроль, задержку при глотании, чрезмерную секрецию слизи, воспаление тканей полости рта и изъязвление. В некоторых вариантах осуществления пациент страдает от рефректорной GVHD. В некоторых вариантах осуществления оральная GVHD представляет собой ретикулярную оральную GVHD. В некоторых вариантах осуществления оральная GVHD представляет собой эрозивную оральную GVHD. В некоторых вариантах осуществления оральная GVHD представляет собой язвенную оральную GVHD.

В некоторых вариантах осуществления пациент страдает от стероид-резистентной GVHD. В некоторых вариантах осуществления изобретения стероид-резистентная GVHD представляет собой острую GVHD. В некоторых вариантах осуществления стероид-резистентная GVHD представляет собой хроническую GVHD. В некоторых вариантах осуществления пациент страдает от циклоспорин-резистентной GVHD.

Настоящее изобретение относится к способам предотвращения возникновения болезни трансплан-

тат против хозяина (GVHD) или уменьшения тяжести появления GVHD у пациента, которому требуется трансплантация стволовых клеток, включающим введение пациенту композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения ингибитора АСК (например, ингибитора ИТК или ВТК, такого как, например, ибрутиниб). В некоторых вариантах осуществления пациенту требуется трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. В некоторых вариантах осуществления пациенту требуется трансплантация стволовых клеток периферической крови. В некоторых вариантах осуществления пациенту требуется пересадка костного мозга. В некоторых вариантах осуществления соединение ингибитора АСК вводят перед введением трансплантата стволовых клеток. В некоторых вариантах осуществления соединения ингибитора АСК вводят после введения трансплантата стволовых клеток. В некоторых вариантах осуществления соединения ингибитора АСК вводят одновременно с введением трансплантата стволовых клеток. В некоторых вариантах осуществления соединения ингибитора АСК вводят до введения аллогенных гемопоэтических стволовых клеток и/или аллогенных Т-клеток, после введения аллогенных гемопоэтических стволовых клеток и/или аллогенных Т-клеток или одновременно с введением аллогенных гемопоэтических стволовых клеток и/или аллогенных Т-клеток.

Настоящее изобретение далее относится к способам лечения пациента для облегчения опосредованного костным мозгом заболевания, с облегчением как следствие развившейся болезни трансплантат против хозяина (GVHD), включающим введение пациенту аллогенных гемопоэтических стволовых клеток и/или аллогенных Т-клеток, причем терапевтически эффективное количество соединения ингибитора АСК (например, ингибитора ИТК или ВТК, такого как ибрутиниб) вводят до введения аллогенных гемопоэтических стволовых клеток и/или аллогенных Т-клеток, после введения аллогенных гемопоэтических стволовых клеток и/или аллогенных Т-клеток или одновременно с введением аллогенных гемопоэтических стволовых клеток и/или аллогенных Т-клеток.

Лечение пролиферативных заболеваний крови, таких как лейкоз, лимфома и миелома, как правило, включает в себя одну или более форм химиотерапии и/или лучевой терапии. Такие способы лечения уничтожают злокачественные клетки, но и разрушают здоровые клетки крови. Аллогенная трансплантация гемопоэтических клеток является эффективной терапией для лечения многих гематологических злокачественных новообразований, включая, например, В-клеточные и Т-клеточные злокачественные новообразования. При аллогенной трансплантации клеток костный мозг (или, в некоторых случаях, периферическую кровь) от неродственного или родственного (но не идентичного близнеца) донора используют для замены здоровых клеток крови, разрушенных в организме больного раком. Костный мозг (или периферическая кровь) содержит стволовые клетки, которые являются предшественниками всех различных типов клеток (например, эритроцитов, фагоцитов, тромбоцитов и лимфоцитов), найденных в крови. Аллогенная трансплантация гемопоэтических клеток, как известно, оказывает как общеукрепляющее действие, так и лечебный эффект. Восстановительный эффект возникает из-за способности стволовых клеток восполнять клеточные компоненты крови. Целебные свойства аллогенной трансплантации гемопоэтических клеток происходят в основном из эффекта трансплантат против лейкемии (graft-versus-leukemia (GVL)). Пересаженные кроветворные клетки от донора (в частности, Т-лимфоциты) атакуют раковые клетки, усиливая подавляющий эффект других форм лечения. По существу, GVL-эффект включает нападение на раковые клетки с помощью клеток крови, полученных от трансплантации, что уменьшает вероятность того, что злокачественное новообразование вернется после трансплантации. Контроль за GVL-эффектом предотвращает эскалацию GVL-эффекта в GVHD. Также известен аналогичный эффект против опухолей (трансплантат против опухоли; graft-versus tumor (GVT)).

Аллогенная трансплантация гемопоэтических клеток часто токсична для пациента. Такая токсичность возникает из-за трудностей в отделении GVL- или GVT-эффекта от болезни трансплантат против хозяина (GVHD), часто с летальным осложнением аллогенной трансплантации костного мозга.

GVHD представляет собой основное осложнение аллогенной трансплантации гемопоэтических клеток (hematopoietic cell transplant (HCT)). GVHD представляет собой воспалительное заболевание, инициируемое Т-клетками в донорском трансплантате, которые распознают гистосовместимость и другие тканевые антигены хозяина, и GVHD опосредуется различными эффекторными клетками и воспалительными цитокинами. GVHD представлены в острых и хронических формах. Наиболее распространенными симптоматическими органами являются кожа, печень, желудочно-кишечный тракт, включая области полости рта и ротоглотки. GVHD может включать и другие органы, такие как легкие. Лечение GVHD обычно достигает успеха только у от 50 до 75% пациентов; остальные пациенты, как правило, не выживают. Риск и тяжесть такого иммуноопосредованного состояния напрямую связаны со степенью рассогласования между хозяином и донором гемопоэтических клеток. Например, GVHD развивается у до 30% реципиентов родственного костного мозга, совпадающего по лейкоцитарному антигену человека (human leukocyte antigen (HLA)), у до 60% реципиентов HLA-совпадающего неродственного донора костного мозга, а также у более высокого процента реципиентов HLA-несовпадающего костного мозга. У пациентов с легкой формой кишечной GVHD проявляются анорексия, тошнота, рвота, боли в животе и диарея, в то время как тяжелой с тяжелой GVHD становятся недееспособными из-за таких симптомов. При отсутствии лечения симптомы кишечной GVHD сохраняются и часто прогрессируют; спонтанные ремиссии являются необычными. В наиболее тяжелой форме GVHD приводит к некрозу и отслоению большинства

эпителиальных клеток слизистой оболочки кишечника, часто с фатальным состоянием. Симптомы острой GVHD обычно проявляются в течение 100 дней после трансплантации. Симптомы хронической GVHD обычно проявляются несколько позже, до трех лет после получения аллогенных НСТ, и часто предшествуют истории острой GVHD.

Оральные проявления GVHD наблюдаются как при острой GVHD (acute GVHD (aGVHD)), так и при хронической GVHD (chronic GVHD (cGVHD)). Вовлечение оральных проявлений колеблется в пределах от 33 до 75% у пациентов с aGVHD и до около 80% для пациентов с cGVHD. Вовлечение слюнных желез может вызвать сухость слизистой оболочки полости рта, и челюстно-лицевая боль может быть первым проявляющимся симптомом. Оральные поражения в GVHD могут быть лихеноидными или напоминающими по внешнему виду волчанку. Оральные проявления aGVHD включают болезненные десквамативные, эритематозные и язвенные поражения слизистой оболочки. При cGVHD они лихеноидные с сопутствующими эритемой и изъязвлениями; кроме того, они могут быть связаны с синдромом сухости, характеризующимся ксеростомией и прогрессирующей атрофией слюнных желез. Оральные осложнения включают боль в связи с изменениями слизистых оболочек, измененный или уменьшенный вкус и могут оказывать потенциальное влияние на речь, глотание и использование оральных протезов (при их наличии). Могут также встречаться оральная инфекция, особенно из-за видов *Candida*, и зубной кариес и деминерализация. Оральные проявления cGVHD могут существенно повлиять на качество жизни пациентов через дискомфорт и ухудшение возможностей перорального приема пищи, приводящее к недостаточности питания и повышенной заболеваемости.

Традиционное лечение оральной cGVHD состоит из системных иммуносупрессивных терапий в сочетании с надлежащей гигиеной полости рта и разумным употреблением стероидов местного применения. Тем не менее, для пациентов с оральной cGVHD как наиболее значимым результатом, применение системных иммунодепрессантов может привести к иммуносупрессии хозяина с сопутствующими системными осложнениями. Кроме того, некоторые пациенты испытывают значительные и не поддающиеся лечению осложнения в полости рта, даже при максимальных дозах системных иммунодепрессантов.

Терапия первой линии оральной GVHD носит, в основном, системный характер, состоя из циклоспорина и стероидов. Наиболее распространенные спасательные лечения для cGVHD представляют собой талидомид, такролимус, микофенолат мофетил, истощение Т-клеток с помощью Campath-1 и фототерапию. Оральная GVHD часто резистентна к обычному лечению, и поэтому требуется дополняющее местное лечение. В настоящее время для местного лечения используются несколько средств, таких как палиативные полоскания, топические иммунодепрессанты, талидомид, ретиноиды и фототерапия для оральной GVHD.

Настоящее изобретение относится к способам предотвращения возникновения болезни трансплантат против хозяина (GVHD) или уменьшения тяжести появления GVHD у пациента, которому требуется трансплантация клеток, включающим введение пациенту композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения ингибитора АСК (например, ингибитора ИТК или ВТК, такого как, например, ибрутиниб). В некоторых вариантах осуществления пациенту требуется пересадка гемопоэтических клеток. Настоящее изобретение далее относится к способам лечения пациента для облегчения заболевания, опосредованного костным мозгом, с облегчением как следствие развившейся болезни трансплантат против хозяина (GVHD), включающим введение пациенту аллогенных гемопоэтических стволовых клеток и/или аллогенных Т-клеток, причем терапевтически эффективное количество соединения ингибитора АСК (например, ингибитора ИТК или ВТК, такого как, например, ибрутиниб) вводят до аллогенных гемопоэтических стволовых клеток и/или аллогенных Т-клеток, одновременно с аллогенными гемопоэтическими стволовыми клетками и/или аллогенными Т-клетками или после аллогенных гемопоэтических стволовых клеток и/или аллогенных Т-клеток. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет рак. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет гематологическую злокачественность. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет В-клеточное злокачественное новообразование. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет Т-клеточное злокачественное новообразование. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет лейкоз, лимфому или миелому. В некоторых вариантах осуществления В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой неходжкинскую лимфому. В некоторых вариантах осуществления В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL). В некоторых вариантах осуществления В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой рецидивирующее или рефрактерное В-клеточное злокачественное новообразование. В некоторых вариантах осуществления В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой рецидивирующую или рефрактерную неходжкинскую лимфому. В некоторых вариантах осуществления В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой рецидивирующий или рефрактерный CLL. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет высокий риск CLL. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет хромосомную делецию 17p. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или более CLL, как определено с помощью биопсии костного мозга. В некоторых вариантах осуществления пациент получил один или более предыдущих противоопухолевых агентов. В некоторых вариантах осуществления противоопухолевый агент выбран из числа алемтузумаба,

бендамустина, бортезомиба, CAL-101, хлорамбуцила, циклофосфамида, дексаметазона, доцетаксела, доксорубицина, эндостатинверолимуса, этопозиды, флударабина, фостаматиниба, гидроксидаунорубицина, ибритумомаба, ифосфамида, леналидомида, месалазина, офатумумаба, паклитаксела, пентостатина, преднизона, ритуксимаба, темсиролимуса, талидомида, тозитумумаба, винкристина или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления противоопухолевый агент представляет собой ритуксимаб. В некоторых вариантах осуществления противоопухолевый агент представляет собой алемтузумаб. В некоторых вариантах осуществления противоопухолевый агент представляет собой флударабин, циклофосфамид и ритуксимаб (FCR). В некоторых вариантах осуществления противоопухолевый агент представляет собой оксалиплатин, флударабин, цитарабин, ритуксимаб (OFAR). В некоторых вариантах осуществления соединение, описанное в данном изобретении, предотвращает или снижает GVHD при сохранении реакции трансплантат против лейкоза (GVL), эффективной для уменьшения или устранения количества раковых клеток в крови пациента. В некоторых вариантах осуществления GVHD представляет собой острую GVHD. В некоторых вариантах осуществления GVHD представляет собой хроническую GVHD. В некоторых вариантах осуществления GVHD представляет собой оральную GVHD. В некоторых вариантах осуществления оральная GVHD представляет собой GVHD полости рта. В некоторых вариантах осуществления оральная GVHD представляет собой GVHD ротоглоточной области. В некоторых вариантах осуществления оральная GVHD представляет собой GVHD области зева. В некоторых вариантах осуществления оральная GVHD представляет собой GVHD области пищевода. В некоторых вариантах осуществления оральная GVHD представляет собой острую оральную GVHD. В некоторых вариантах осуществления оральная GVHD представляет собой хроническую оральную GVHD. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет один или более симптомов GVHD. В некоторых вариантах осуществления пациенту сделана или будет сделана аллогенная трансплантация костного мозга или гемопоэтических стволовых клеток. В некоторых вариантах осуществления соединение ингибитора АСК, раскрытое в настоящем изобретении, вводят одновременно с аллогенной трансплантацией костного мозга или гемопоэтических стволовых клеток. В некоторых вариантах осуществления соединение ингибитора АСК, раскрытое в настоящем изобретении, до аллогенной трансплантации костного мозга или гемопоэтических стволовых клеток. В некоторых вариантах осуществления соединение ингибитора АСК, раскрытое в настоящем изобретении, вводят после аллогенной трансплантации костного мозга или гемопоэтических стволовых клеток. В некоторых вариантах осуществления пациент является кандидатом на получение HLA-несовпадающих гемопоэтических стволовых клеток. В некоторых вариантах осуществления пациент является кандидатом на получение гемопоэтических стволовых клеток, гемопоэтических стволовых клеток пупочной вены или стволовых клеток периферической крови неродственного донора. В некоторых вариантах осуществления соединение ингибитора АСК, раскрытое в настоящем изобретении, вводят впоследствии пациенту, проявляющему один или более симптомов оральной GVHD, причем пациенту произвели аллогенную трансплантацию костного мозга или гемопоэтических стволовых клеток.

В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят инфузии донорских лимфоцитов (DLI). Инфузия донорских лимфоцитов представляет собой инфузию клеток крови, при которой вливают CD3+ лимфоциты от исходного донора стволовых клеток, после трансплантации, для усиления иммунного ответа против опухоли или гарантии того, что донорские стволовые клетки останутся прививыми. Такие клетки от донора лейкоциты содержат клетки иммунной системы, которые могут распознавать и уничтожать раковые клетки. В некоторых вариантах осуществления терапия вызывает ремиссию рака пациента при помощи эффекта "трансплантат против опухоли" (GVT). В некоторых вариантах осуществления донорские Т-клетки могут атаковать и контролировать рост остаточных раковых клеток, обеспечивая эффект GVT. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят одну или более инфузий донорских лимфоцитов (DLI). В некоторых вариантах осуществления DLI содержит CD3+ лимфоциты. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят одну или более инфузий донорских лимфоцитов (DLI) после аллогенной трансплантации костного мозга или гемопоэтических стволовых клеток. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (A) вводят одновременно с DLI после аллогенной трансплантации костного мозга или гемопоэтических стволовых клеток. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (A) вводят до проведения DLI после аллогенной трансплантации клеток костного мозга или гемопоэтических стволовых клеток. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (A) вводят после DLI, следующей после аллогенной трансплантации костного мозга или гемопоэтических стволовых клеток костного мозга или гемопоэтических стволовых клеток. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (A) представляет собой ибрутиниб.

В некоторых вариантах осуществления пациент имеет неходжкинскую лимфому. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет лимфому Ходжкина. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет В-клеточное злокачественное новообразование. В некоторых вариантах осуществления В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой хронический лимфоцитарный лейкоз (chronic lymphocytic leukemia (CLL)), мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (small lymphocytic lymphoma (SLL)), диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)), фолликулярную лимфому (follicular lymphoma (FL)), диффузную крупноклеточную В-

клеточную лимфому активированных В-клеток (activated B-cell diffuse large B-cell lymphoma (ABC-DLBCL)), диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому зародышевого центра (germinal center diffuse large B-cell lymphoma (GCB DLBCL)), первичную средостенную В-клеточную лимфому (primary mediastinal B-cell lymphoma (PMBL)), лимфому Беркитта, иммунобластную крупноклеточную лимфому, В-лимфобластную лимфому из предшественников В-клеток, мантийноклеточную лимфому (mantle cell lymphoma (MCL)), В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, лимфоплазматическую лимфому, макроглобулинемию Вальденстрема (Waldenström), лимфому селезеночной маргинальной зоны, плазмоцитарную миелому, плазмоцитому, экстранодальную В-клеточную лимфому маргинальной зоны, узловую В-клеточную лимфому маргинальной зоны, крупноклеточную В-клеточную лимфому средостения (тимуса), внутрисосудистую крупноклеточную В-клеточную лимфому, первичную выпотную лимфому или лимфоматозный гранулематоз. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет Т-клеточное злокачественное новообразование. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточная злокачественность представляет собой периферическую Т-клеточную лимфому неопределенной категории (peripheral T-cell lymphoma not otherwise specified (PTCL-NOS)), анапластическую крупноклеточную лимфому, ангиоиммунобластную лимфому, кожную Т-клеточную лимфому, Т-клеточный лейкоз/лимфому взрослых (adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL)), бластную НК-клеточную лимфому, Т-клеточную лимфому энтеропатического типа, hematosplenic гамма-дельта Т-клеточную лимфому, лимфобластную лимфому, назальные НК/Т-клеточные лимфомы или связанные с лечением Т-клеточные лимфомы. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет множественную миелому.

В некоторых вариантах осуществления пациент имеет рецидивирующий или рефрактерный гематологический рак. В некоторых вариантах осуществления рецидивирующий или рефрактерный гематологический рак представляет собой лейкоз, лимфому или миелому. В некоторых вариантах осуществления рецидивирующий или рефрактерный гематологический рак представляет собой неходжкинскую лимфому. В некоторых вариантах осуществления рецидивирующий или рефрактерный гематологический рак представляет собой лимфому Ходжкина. В некоторых вариантах осуществления рецидивирующий или рефрактерный гематологический рак представляет собой В-клеточное злокачественное новообразование. В некоторых вариантах осуществления В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (SLL), диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL), фолликулярную лимфому (FL), диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому активированных В-клеток (ABC-DLBCL), диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому зародышевого центра (GCB DLBCL), первичную средостенную В-клеточную лимфому (PMBL), лимфому Беркитта, иммунобластную крупноклеточную лимфому, В-лимфобластную лимфому из предшественников В-клеток, мантийноклеточную лимфому (MCL), В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, лимфоплазматическую лимфому, макроглобулинемию Waldenström, лимфому селезеночной маргинальной зоны, плазмоцитарную миелому, плазмоцитому, экстранодальную В-клеточную лимфому маргинальной зоны, узловую В-клеточную лимфому маргинальной зоны, крупноклеточную В-клеточную лимфому средостения (тимуса), внутрисосудистую крупноклеточную В-клеточную лимфому, первичную выпотную лимфому или лимфоматозный гранулематоз. В некоторых вариантах осуществления рецидивирующий или рефрактерный гематологический рак представляет собой Т-клеточную злокачественность. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточная злокачественность представляет собой периферическую Т-клеточную лимфому неопределенной категории (PTCL-NOS), анапластическую крупноклеточную лимфому, ангиоиммунобластную лимфому, кожную Т-клеточную лимфому, Т-клеточный лейкоз/лимфому взрослых (ATLL), бластную НК-клеточную лимфому, Т-клеточную лимфому энтеропатического типа, hematosplenic гамма-дельта Т-клеточную лимфому, лимфобластную лимфому, назальные НК/Т-клеточные лимфомы или связанные с лечением лимфомы Т-клеток. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет рецидивирующую или рефрактерную множественную миелому. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет В-клеточное злокачественное новообразование. В некоторых вариантах осуществления В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой неходжкинскую лимфому. В некоторых вариантах осуществления В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL). В некоторых вариантах осуществления В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой рецидивирующее или рефрактерное В-клеточное злокачественное новообразование. В некоторых вариантах осуществления В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой рецидивирующую или рефрактерную неходжкинскую лимфому. В некоторых вариантах осуществления В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой рецидивирующий или рефрактерный CLL.

В некоторых вариантах осуществления пациент имеет один или более симптомов гематологического рака. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет один или более симптомов В-клеточного злокачественного новообразования. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет один или более симптомов лейкемии, лимфомы или миеломы. В некоторых вариантах осуществления субъект проявляет один или более симптомов, таких как, но не ограничиваясь ими, нарушение функции В-клеток, аномальный размер или форма В-клеток, аномальное количество В-клеток, усталость, лихорадка, ноч-

ная потливость, частые инфекции, увеличенные лимфатические узлы, бледность, анемия, склонность к кровотечению или гематомы, потеря аппетита, потеря веса, боли в костях или суставах, головные боли и петехии.

В некоторых вариантах осуществления субъект имеет высокий риск рецидива рака. В некоторых вариантах осуществления субъектом является млекопитающее, такое как, но не ограничиваясь ими, человек, примат, не являющийся человеком, мышь, крыса, кролик, коза, собака, кошка или корова. В некоторых вариантах осуществления млекопитающим является человек. В некоторых вариантах осуществления высокий риск рецидива рака определяется на основе экспрессии или присутствия биомаркеров. В некоторых вариантах осуществления биомаркер включает в себя PMSB1 P11A G/C гетерозиготу, CD68, супрессор сигнализации цитокинов 1 (SOCS1), домен LIM только 2 (LIM domain only 2 (LMO2)), CD137 или их комбинацию.

Комбинированные терапии

Настоящее изобретение относится к способам предотвращения возникновения болезни трансплантат против хозяина (GVHD) или уменьшения тяжести появления GVHD у пациента, которому требуется трансплантация клеток, включающим совместное введение индивидууму композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения ингибитора АСК (например, ингибитора ИТК или ВТК, такого как, например, ибрутиниб) и дополнительного терапевтического средства. Настоящее изобретение далее относится к способам лечения пациента для облегчения опосредованного костным мозгом заболевания, с облегчением как следствие развившейся оральной болезни трансплантат против хозяина (GVHD), включающим совместное введение индивидууму композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения ингибитора АСК (например, ингибитора ИТК или ВТК, такого как, например, ибрутиниб) и дополнительное терапевтическое средство, до аллогенных гемопоэтических стволовых клеток и/или аллогенных Т-клеток, после аллогенных гемопоэтических стволовых клеток и/или аллогенных Т-клеток или одновременно с аллогенными гемопоэтическими стволовыми клетками и/или аллогенными Т-клетками. В некоторых вариантах осуществления индивидууму вводят дополнительную терапию, такую как, но не ограничиваясь этим, экстракорпоральный фотоферез или инфузия мезенхимальных стволовых клеток или донорских лимфоцитов.

В некоторых вариантах дополнительное терапевтическое средство представляет собой анти-GVHD терапевтическое средство. В некоторых вариантах осуществления анти-GVHD терапевтическое средство является иммуносупрессором. В некоторых вариантах осуществления иммуносупрессор включает в себя циклоспорин, такролимус, метотрексат, микофенолат мофетил, кортикостероиды, азатиоприн или анти-тимоцитарный глобулин (АТГ). В некоторых вариантах осуществления иммуносупрессор представляет собой моноклональное антитело (например, анти-CD3, анти-CD5 и анти-IL-2 антитела). В некоторых вариантах осуществления иммуносупрессор представляет собой микофенолат мофетил, алемтузумаб, анти-тимоцитарный глобулин (АТГ), сиролимус, такролимус, талидомид, даклизумаб, инфликсимаб или клофазимин, которые применяются для лечения хронической GVHD. В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой денилевкин дифтитокс, дефибротид, будесонид, беклометазон дипропионат или пентостатин.

В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой ингибитор рецептора IL-6. В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой антитело к рецептору IL-6.

В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство является агонистом TLR5.

В некоторых вариантах осуществления пациент подвергается дополнительной терапии, такой как экстракорпоральный фотоферез или инфузия мезенхимальных стволовых клеток или донорских лимфоцитов.

В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой топикально активный кортикостероид (topically active corticosteroid (ТАС)). В некоторых вариантах осуществления ТАС представляет собой беклометазона дипропионат, alciometasone дипропионат, будесонид, 22S будесонид, 22R будесонид, беклометазон-17-монопропионат, бетаметазон, клобетазола пропионат, дексаметазон, дифлоразона диацетат, флунизолид, флуоцинонид, флурандренолид, флутиказона пропионат, халобетазол пропионат, хальцинонид, мометазона фураат, триамцинолон ацетонид или их комбинацию.

В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство является противогрибковым агентом. В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой нистатин, клотримазол, амфотерицин, флуконазол итраконазол или их комбинацию.

В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой средство, стимулирующее слюноотделение. В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой цевимелин, пилокарпин, бетанехол или их комбинацию.

В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство является местным анестетиком. В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой лидокаин, диклонин, дифенгидрамин, доксепин или их комбинацию.

В способах, описанных в настоящем изобретении, может быть использован любой подходящий способ химиотерапии, биотерапии, иммуносупрессии и лучевой терапии, известный в данной области техники. Например, химиотерапевтическое средство может представлять собой любое вещество, которое проявляет онколитическое действие против раковых клеток или неопластических клеток субъекта. Например, химиотерапевтическое средство может представлять собой, без ограничения, антрациклин, алкилирующий агент, алкилсульфонат, азиридин, этиленимин, methylnelamine, азотистый иприт, нитрозомочевину, антибиотик, антиметаболит, аналог фолиевой кислоты, пуриновый аналог, аналог пиримидина, фермент, подофиллотоксин, платина-содержащий агент или цитокин. Предпочтительно химиотерапевтическое средство представляет собой средство, о котором известно, что оно эффективно в отношении конкретного типа клеток, который является раковым или неопластическим. В некоторых вариантах осуществления химиотерапевтическое средство, такое как тиотепа, соединения на основе цисплатина и циклофосфамид, является эффективным при лечении гемопластических злокачественностей. Цитокины включают в себя интерфероны, G-CSF, эритропоэтин, GM-CSF, интерлейкины, паратиреоидный гормон и тому подобное. Биотерапевтические препараты включают алемтузумаб, ритуксимаб, бевацизумаб, агенты, вызывающие сосудистые нарушения, леналидомид и тому подобное. Радиосенсибилизаторы включают никотинамид и тому подобное.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор АСК вводят в комбинации с химиотерапевтическим средством или биологическим средством, выбранным из числа антитела, ингибитора сигнального пути В-клеточного рецептора, ингибитора рецептора Т-клеток, ингибитора PI3K, ингибитора IAP, ингибитора mTOR, радиоиммунотерапевтического средства, ДНК-повреждающего агента, ингибитора гистондеацетилазы, ингибитора протеинкиназы, ингибитора hedgehog, ингибитора Hsp90, ингибитора теломеразы, JAK1/2 ингибитора, ингибитора протеазы, ингибитора IRAK, ингибитора PKC, ингибитора PARP, ингибитора CYP3A4, ингибитора AKT, ингибитора Erk, ингибитора протеосомы, алкилирующего агента, антиметаболита, растительного алкалоида, терпеноида, цитотоксина, ингибитора топоизомеразы или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления ингибитор сигнального пути В-клеточного рецептора представляет собой ингибитор CD79A, ингибитор CD79B, ингибитор CD19, ингибитор Lyn, ингибитор Syk, ингибитор PI3K, ингибитор Blnk, ингибитор PLC γ , ингибитор PKC β , ингибитор CD22, ингибитор Bcl-2, ингибитор IRAK 1/4, ингибитор JAK (например, руксолитиниб, барицитиниб, CYT387, лестауритиниб, пакритиниб, TG101348, SAR302503, тофацитиниб (Xeljanz), этанерцепт (Enbrel), GLPG0634, R256), ингибитор микротрубочек, ингибитор топоизомеразы II, анти-TWEAK-антитело, анти-IL17 биспецифическое антитело, ингибитор CK2, ингибиторы киназы анапластической лимфомы (anaplastic lymphoma kinase (ALK)) и c-Met, ингибиторы деметилазных ферментов, таких как деметилаза, HDM, LSD1 и КДМ ингибиторы синтазы жирных кислот, такие как спироциклические производные пиперидина, агонист глюкокортикоидного рецептора, слитый конъюгат анти-CD 19-цитотоксического агента, антиметаболит, ингибитор p70S6K, иммуномодуляторы, ингибитор AKT/PKB, активатор прокаспазы-3 PAC-1, ингибитор BRAF, ингибитор лактатдегидрогеназы А (LDH-A), ингибитор CCR2, ингибитор CXCR4, антагонисты рецепторов хемокина, ингибиторы репарации двухцепочечных разрывов ДНК, NOR202, GA-101, ингибитор TLR2 или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления ингибитор Т-клеточного рецептора представляет собой муромонаб-CD3. В некоторых вариантах осуществления химиотерапевтическое средство выбрано из числа ритуксимаба (Rituxan), карфилзомиба, флударабина, циклофосфамида, винкристина, преднизолона, хлорамбуцила, ифосфамида, доксорубицина, месалазина, талидомида, ревлимида, леналидомида, темсиролимуса, эверолимуса, фостаматиниба, паклитаксела, доцетаксела, офатумумаба, дексаметазона, бендамустина, преднизона, CAL-101, ибритумомаба, тозитумомаба, бортезомиба, пентостатина, эндостатина, ритонавира, кетоконазола, анти-VEGF-антитела, герцептина, цетуксимаба, цисплатина, карбоплатина, доцетаксела, эрлотиниба, этопсида, 5-фторурацила, гемцитабина, ифосфамида, иматиниба мезилата (Гливек), гефитиниба, эрлотиниба, прокарбазина, преднизона, иринотекана, лейковорина, мехлорэтамидина, метотрексата, оксалиплатина, паклитаксела, сорафениба, сунитиниба, топотекана, винбластин, GA-1101, дзатиниба, Sipuleucel-T, дисульфирама, эпигаллокатехин-3-галлата, салиноспорамида А, ONX0912, CEP-18770, MLN9708, R-406, леналиномида, спироциклических производных пиперидина, соединений хиназолин-карбоксамид-азетидина, тиотепа, DWA2114R, NK121, IS 3 295, 254-S, алкилсульфонатов, таких как бусульфид, импросульфид и пипосульфид; азиридинов, таких как бензодепа, карбоксон, метуредепидин и уредепидин; этиленимина, метилмеламинов, таких как альтретамин, триэтиленмеламин, триэтиленфосфорамид, триэтилендиофосфорамид и триметилмеламин; хлорнафазина; эстрамустина; ифосфамида; мехлорэтамидина; оксида гидрохлорида; новобиоцидина; фенестерина; преднимустина; трофосфамида; урамустина; нитрозомочевина, таких как кармустин, хлорозотоцин, фотемустин, ломустин, нимустин, ранимустин; антибиотиков, таких как аклациномицины, актиномицин, антрамицин, азасерин, блеомицины, кактиномицин, калихеамицин, карубицин, карминомицин, карцинофилин, хромомицины, дактиномицин, даунорубицин, деторубицин, 6-диазо-5-оксо-L-норлейцин, доксорубицин, эпирубицин, эзрубицин, идарубицин, марцелломицин, митомицины, микофенолоксилата, ногаламицин, оливомицины, пепломицин, порфирамицин, пурамицин, коломицин, родорубицин, стрептоницин, стрептозоцин, туберцидин, убенимекс, циностафин, зорубицин; антиметаболитов, таких как метотрексат и 5-фторурацил (5-FU); аналогов фолиевой кислоты, таких как деноптерин, метотрексат,

птероприн, триметрексат; пуриновых аналогов, таких как флударабин, 6-меркаптопурин, тиамиприн, тиогуанин; пиримидиновых аналогов, таких как анцитабин, азациитидин, 6-азауридин, кармофур, цитарабин, дидеоксиуридин, доксифлуридин, эноцитабин, флоксуридин; андрогенов, таких как калустерон, дромостанолон пропионат, эпитиостанол, мепитиостан, тестолактон; препаратов, подавляющих образование гормонов в надпочечниках, таких как аминоглутетимид, митотан, трилостан; компенсатора фолиевой кислоты, такого как фолиевая кислота; ацеглатон; алдофосфамида гликозида; аминоклевулиновой кислоты; амсакрина; бестрабуцила; бизантрена; эдатрексата; дефорфамида; демеколцина; диазихинона; эфлорнитина; эллиптиниума ацетата; этоглуцида; нитрата галлия; гидроксимочевины; лентинана; лонидамина; митогуазона; митоксантрона; мопидамола; нитракрин; пентостатина; фенамета; пирарубицина; подофиллиновой кислоты; 2-этилгидразида; прокарбазина; полисахарид-К; разоксана; сизофирана; спирогерманиума; tenuazonic кислоты; триазиквона; 2,2',2"-трихлоротриэтиламина; уретана; виндизина; дакарбазина; манномустина; митобронитола; митолактола; пипобромана; гацитозина; цитозинарабинозида; таксоидов, например, паклитаксела и доцетаксела; 6-тиогуанина; меркаптопурина; метотрексата; аналогов платины; платины; эпопозид (VP-16); ифосфамида; митомицина С; митоксантрона; винкристина; винорелбина; навелбина; новантрона; тенипозид; дауномицина; аминокпертина; кселоды; ибандроната; СРТ1 1; ингибитора топоизомеразы RFS 2000; диформетилорнитина (DMFO); ретиноевой кислоты; эсперамицинов; капецитабина; и фармацевтически приемлемых солей, кислот или производные; антигормональных средств, таких как антиэстрогены, включая, например, тамоксифен, ралоксифен, ингибирующие ароматазу 4(5)-имидазолы, 4-гидрокситамоксифен, триоксифен, кеоксифен, LY117018, онапфигуратон и торемифен (Fareston); антиандрогенов, таких как флутамид, нилутамид, бикалутамид, лейпролид и гозерелин; ингибиторов АСК, таких как AVL-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation), AVL-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation), AVL-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation), BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb), BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb), CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences), CTA-056, GDC-0834 (Genentech), HY-11066 (также CTK417891, HMS3265G21, HMS3265G22, HMS3265H21, HMS3265H22, 439574-61-5, AG-F-54930), ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), PLS-123 (Peking University), RN486 (Hoffmann-La Roche), HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited) или их комбинации.

Когда дополнительное средство вводят совместно с ингибитором АСК, дополнительное средство и ингибитор АСК не должны вводиться в одной и той же фармацевтической композиции, и их необязательно, из-за различных физических и химических характеристик, вводят различными путями. Начальное введение производится, например, в соответствии с установленными протоколами, а затем, на основании наблюдаемых эффектов, дозировка, способы введения и время введения модифицируются.

В качестве примера только, если побочным эффектом, испытываемым индивидуумом при получении ингибитора АСК, является тошнота, то целесообразно вводить анти-рвотное средство в комбинации с ингибитором АСК.

Или, только в качестве примера, терапевтическая эффективность ингибитора АСК, описанного в настоящем изобретении, повышается за счет введения адьюванта (то есть, сам по себе, адьювант оказывает минимальный терапевтический эффект, но в сочетании с другим терапевтическим агентом, общая терапевтическая польза для пациента повышается). Или, только в качестве примера, преимущество, испытываемое индивидуумом, увеличивается при введении ингибитора АСК, описанного в настоящем изобретении, с другим терапевтическим средством (что также включает в себя схему лечения), которое также оказывает терапевтический эффект. В любом случае независимо от заболевания, расстройства, подлежащего лечению, в целом, преимущество, испытываемое пациентом в некоторых вариантах осуществления, представляет собой просто добавку из двух терапевтических средств, или в других вариантах осуществления настоящего изобретения пациент испытывает синергетический эффект.

Конкретный выбор используемых соединений будет зависеть от диагноза лечащих врачей и их суждения о состоянии больного и от соответствующего протокола лечения. Соединения необязательно вводят одновременно (например, одновременно, по существу, одновременно или в пределах того же протокола лечения) или последовательно, в зависимости от характера расстройства, состояния пациента, а также от конкретного выбора используемых соединений. Определение порядка введения и число повторений введения каждого терапевтического средства во время протокола лечения основано на оценке заболевания, которое лечат, и состояния пациента.

В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективные дозы варьируют, когда лекарственные средства используются в лечебных комбинациях. Способы экспериментального определения терапевтически эффективных доз лекарственных средств и других агентов для применения в схемах комбинированного лечения описаны в литературе. Например, применение метромного дозирования, то есть, применение более частых, но более низких доз с тем, чтобы минимизировать токсические побочные эффекты, было подробно описано в литературе. Комбинированное лечение дополнительно включает в себя периодические лечебные действия, которые начинаются и прекращаются в разное время с тем, чтобы помочь с клиническим ведением пациента.

В случае комбинированных терапий, описанных в настоящем изобретении, дозировки совместно вводимых соединений будут, конечно, варьировать в зависимости от типа совместно используемого ле-

карственного средства, от конкретного лекарственного средства, от расстройства, подлежащего лечению, и так далее. Кроме того, при совместном введении с дополнительным терапевтическим средством, ингибитор АСК, описанный в настоящем изобретении, вводят или одновременно с дополнительным терапевтическим агентом, или последовательно. При последовательном введении лечащий врач примет решение о соответствующей последовательности введения белка в комбинации с биологически активным агентом(ами).

Если дополнительное терапевтическое средство и ингибитор АСК вводят одновременно, многие терапевтические средства необязательно предоставляются в одной объединенной форме или в нескольких формах (только в качестве примера, либо в виде одной таблетки, либо в виде двух отдельных таблеток). В некоторых вариантах осуществления одно из терапевтических средств дается в виде нескольких доз или оба средства даются в виде нескольких доз. Если дозы не даются одновременно, синхронизация между несколькими дозами составляет от около более чем ноль недель до менее чем около четырех недель. Кроме того, комбинированные способы, композиции и составы не должны быть ограничены использованием только двух средств; также предусмотрено применение комбинаций нескольких лечебных средств.

Следует понимать, что схема приема лекарственного средства для лечения, предотвращения или улучшения состояния(й), для которого ищется облегчение, может быть изменена в соответствии с различными факторами. Данные факторы включают в себя расстройство, от которого страдает субъект, а также возраст, массу, пол, диету и медицинское состояние субъекта. Таким образом, схема приема лекарственного средства, будучи фактически отработанной, может широко варьировать и поэтому может отклоняться от схем дозировок, изложенных в данном описании.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические средства, которые составляют комбинированную терапию, раскрытую в данном описании, вводят в комбинированной лекарственной форме или в виде отдельных лекарственных форм, предназначенных для, по существу, одновременного введения. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические средства, которые составляют комбинированную терапию, вводят последовательно, причем любое терапевтическое соединение вводят по схеме, предназначенной для двухступенчатого введения. В некоторых вариантах осуществления схема двухступенчатого введения требует последовательного введения активных средств или разнесенного введения отдельных активных средств. Период времени между интервалами шагов многократного приема составляет от нескольких минут до нескольких часов, в зависимости от свойств каждого фармацевтического средства, таких, как эффективность, растворимость, биодоступность, период полувыведения из плазмы, и кинетического профиля фармацевтического средства. В некоторых вариантах осуществления циркадное изменение концентрации молекулы-мишени определяет оптимальный интервал между дозами.

В некоторых вариантах осуществления соединение ингибитора АСК и дополнительное терапевтическое средство вводят в унифицированной лекарственной форме. В некоторых вариантах осуществления соединения ингибитора АСК и дополнительное терапевтическое средство вводят в виде отдельных лекарственных форм. В некоторых вариантах осуществления соединения ингибитора АСК и дополнительное терапевтическое средство вводят одновременно или последовательно.

Введение

Настоящее изобретение относится к способам предотвращения возникновения болезни трансплантат против хозяина (GVHD) или уменьшения тяжести появления GVHD у пациента, которому требуется трансплантация клеток, включающим введение пациенту композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения ингибитора АСК (например, ингибитора ИТК или ВТК, такого как, например, ибрутиниб).

Настоящее изобретение далее относится к способам снижения тяжести возникновения GVHD у пациента, которому требуется трансплантация клеток, включающим введение пациенту композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения ингибитора АСК (например, ингибитора ИТК или ВТК, такого как, например, ибрутиниб).

Настоящее изобретение далее относится к способам лечения пациента с целью облегчения заболевания, опосредованного костным мозгом, с облегчением развившейся, как следствие, болезни трансплантат против хозяина (GVHD), включающим введение пациенту аллогенных гемопоэтических стволовых клеток и/или аллогенных Т-клеток, причем терапевтически эффективное количество соединения ингибитора АСК (например, ингибитора ИТК или ВТК, такого как, например, ибрутиниб) вводят до аллогенных гемопоэтических стволовых клеток и/или аллогенных Т-клеток или одновременно с аллогенными гемопоэтическими стволовыми клетками и/или аллогенными Т-клетками. В некоторых вариантах осуществления соединения ингибитора АСК представляет собой (R)-1-(3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он (то есть, PCI-32765/ибрутиниб).

Соединение ингибитора АСК (например, ингибитора ИТК или ВТК, такого как, например, ибрутиниб) вводят до, во время или после развития GVHD. В некоторых вариантах осуществления соединения ингибитора АСК (например, ингибитора ИТК или ВТК, такого как, например, ибрутиниб) применяют в качестве профилактического средства и непрерывно вводят субъектам с предрасположенностью к развитию GVHD (например, реципиентам аллогенных трансплантаций). В некоторых вариантах осуществле-

ния соединения ингибитора АСК (например, ингибитора ИТК или ВТК, такого как, например, ибрутиниб) вводят индивидууму во время развития GVHD или как можно скорее после начала развития GVHD. В некоторых вариантах осуществления введение соединения ингибитора АСК (например, ингибитора ИТК или ВТК, такого как, например, ибрутиниб) начинают в течение первых 48 часов после появления симптомов, в течение первых 6 ч после появления симптомов или в течение 3 ч после появления симптомов. В некоторых вариантах осуществления начальное введение соединения ингибитора АСК (например, ингибитора ИТК или ВТК, такого как, например, ибрутиниб) осуществляют любым практикуемым путем, таким как, например, внутривенная инъекция, болюсная инъекция, инфузия в течение от 5 мин до около 5 ч, пилюля, капсула, таблетка, трансдермальный пластырь, буккальная доставка и т.п. или их комбинация. Соединение ингибитора АСК (например, ингибитор ИТК или ВТК, такой как, например, ибрутиниб) следует вводить так скоро, как это осуществимо, по возможности, сразу после обнаружения расстройства или подозрения на него, и в течение промежутка времени, необходимого для лечения болезни, такого как, например, от около 1 до около 3 месяцев. Длительность лечения может варьироваться для каждого субъекта, и длительность может быть определена с использованием известных критериев. В некоторых вариантах осуществления соединения ингибитора АСК (например, ингибитора ИТК или ВТК, такого как, например, ибрутиниб) вводят в течение по меньшей мере 2-х недель, от около 1 месяца до 5 лет или от около 1 месяца до 3 лет.

Терапевтически эффективные количества будут зависеть от тяжести и течения заболевания, предшествующей терапии, состояния здоровья пациента, массы и ответа на лекарственные препараты, а также от мнения лечащего врача. Профилактически эффективные количества зависят от состояния здоровья пациента, массы и ответа на лекарственные препараты, а также от мнения лечащего врача.

В некоторых вариантах осуществления соединения ингибитора АСК (например, ингибитора ИТК или ВТК, такого как, например, ибрутиниб) вводят пациенту на регулярной основе, например, три раза в день, два раза в день, один раз в день, каждый день или каждые 3 дня. В других вариантах осуществления изобретения соединения ингибитора АСК (например, ингибитора ИТК или ВТК, такого как, например, ибрутиниб) вводят пациенту на периодической основе, например, два раза в день, после чего один раз в день, после чего три раза в день; или первые два дня каждую неделю; или первый, второй и третий день недели. В некоторых вариантах осуществления прерывистое введение является таким же эффективным, как и регулярные дозирования. В дополнительных или альтернативных вариантах осуществления настоящего изобретения соединения ингибитора АСК (например, ИТК- или ВТК-ингибитора, такого как, например, ибрутиниб) вводят только тогда, когда пациент проявляет определенный симптом, например, начало боли или начало лихорадки, или начало воспаления, или возникновение расстройства кожи. Схемы дозирования каждого соединения могут зависеть от других соединений или могут быть независимы от них.

В случае, если состояние пациента не улучшается, по усмотрению врача, введение соединений можно продолжать хронически, т.е. в течение длительного периода времени, включая всю продолжительность жизни пациента, для облегчения, управления или ограничения симптомов болезни или состояния пациента.

В случае, если состояние пациента действительно улучшается, по усмотрению врача, введение соединений можно осуществлять непрерывно; с другой стороны, доза применяемого лекарственного средства может быть временно снижена или введение может быть временно приостановлено на определенный период времени (т.е. "лекарственные каникулы"). Продолжительность лекарственных каникул средства может варьироваться от 2-х дней до 1 года, включая, только в качестве примера, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 10 дней, 12 дней, 15 дней, 20 дней, 28 дней, 35 дней, 50 дней, 70 дней, 100 дней, 120 дней, 150 дней, 180 дней, 200 дней, 250 дней, 280 дней, 300 дней, 320 дней, 350 дней или 365 дней. Снижение дозы в период каникул лекарственного средства может составлять от 10 до 100%, включая, только в качестве примера, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100%.

При улучшении состояния пациента вводится поддерживающая доза, если это необходимо. Впоследствии дозировка или частота введения соединения ингибитора АСК (например, ингибитора ИТК или ВТК, такого как, например, ибрутиниб), или то и другое могут быть уменьшены, в зависимости от симптомов, до уровня, при котором поддерживается облегченное состояние. Пациентам может, однако, потребоваться периодическое лечение в течение долгого времени при любом рецидиве симптомов.

Количество соединения ингибитора АСК (например, ингибитора ИТК или ВТК, такого как, например, ибрутиниб) будет изменяться в зависимости от факторов, таких как конкретное соединение, расстройство и его тяжесть, индивидуальных качеств (например, масса) субъекта или организма, нуждающихся в лечении, и определяется согласно конкретным сопутствующим обстоятельствам, включая, например, конкретные применяемые средства, пути введения и субъект или организм, подвергающийся лечению. Как правило, однако, диапазон доз, применяемых для лечения взрослого человека, обычно составляет от 0,02 до 5000 мг/день или от около 1 до 1500 мг/день. Необходимую дозу можно представить в виде однократной дозы или ее можно разделить на дозы, вводимые одновременно (или с коротким промежутком времени) или с подходящим интервалом времени, например, как две, три, четыре или бо-

лее субдоз в день.

В некоторых вариантах осуществления терапевтическое количество ингибитора АСК (например, ингибитора ИТК или ВТК, такого как, например, ибрутиниб) составляет от 100 мг/день до, и включая, 2000 мг/день. В некоторых вариантах осуществления количество ингибитора АСК (например, ингибитора ИТК или ВТК, такого как, например, ибрутиниб) составляет от 140 мг/день до, и включая, 840 мг/день. В некоторых вариантах осуществления количество ингибитора АСК (например, ингибитора ИТК или ВТК, такого как, например, ибрутиниб) составляет от 420 мг/день до, и включая, 840 мг/день. В некоторых вариантах осуществления количество ингибитора АСК (например, ингибитора ИТК или ВТК, такого как, например, ибрутиниб) составляет около 40 мг/день. В некоторых вариантах осуществления количество ингибитора АСК (например, ингибитора ИТК или ВТК, такого как, например, ибрутиниб) составляет около 140 мг/день. В некоторых вариантах осуществления количество ингибитора АСК (например, ингибитора ИТК или ВТК, такого как, например, ибрутиниб) составляет около 280 мг/день. В некоторых вариантах осуществления количество ингибитора АСК (например, ингибитора ИТК или ВТК, такого как, например, ибрутиниб) составляет около 420 мг/день. В некоторых вариантах осуществления количество ингибитора АСК (например, ингибитора ИТК или ВТК, такого как, например, ибрутиниб) составляет около 560 мг/день. В некоторых вариантах осуществления количество ингибитора АСК (например, ингибитора ИТК или ВТК, такого как, например, ибрутиниб) составляет около 700 мг/день. В некоторых вариантах осуществления количество ингибитора АСК (например, ингибитора ИТК или ВТК, такого как, например, ибрутиниб) составляет около 840 мг/день. В некоторых вариантах осуществления количество ингибитора АСК (например, ингибитора ИТК или ВТК, такого как, например, ибрутиниб) составляет около 980 мг/день. В некоторых вариантах осуществления количество ингибитора АСК (например, ингибитора ИТК или ВТК, такого как, например, ибрутиниб) составляет около 1120 мг/день. В некоторых вариантах осуществления количество ингибитора АСК (например, ингибитора ИТК или ВТК, такого как, например, ибрутиниб) составляет около 1260 мг/день. В некоторых вариантах осуществления количество ингибитора АСК (например, ингибитора ИТК или ВТК, такого как, например, ибрутиниб) составляет около 1400 мг/день. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (A) вводят в дозе, составляющей от около 0,1 до около 100 мг/кг в день.

В некоторых вариантах осуществления доза ингибитора АСК (например, ингибитора ИТК или ВТК, такого как, например, ибрутиниб) будет возрастать в течение долгого времени. В некоторых вариантах осуществления доза ингибитора АСК (например, ингибитора ИТК или ВТК, такого как, например, ибрутиниб) возрастает, например, от 1,25 мг/кг/день или около 1,25 мг/кг/день до 12,5 мг/кг/день или около 12,5 мг/кг/день в течение заранее определенного периода времени. В некоторых вариантах осуществления заданный период времени продолжается в течение 1 месяца, в течение 2-х месяцев, в течение 3-х месяцев, в течение 4-х месяцев, в течение 5 месяцев, в течение 6 месяцев, в течение 7 месяцев, в течение 8 месяцев, в течение 9 месяцев, в течение 10 месяцев, в течение 11 месяцев, в течение 12 месяцев, в течение 18 месяцев, в течение 24 месяцев или дольше.

Соединение ингибитора АСК (например, ингибитор ИТК или ВТК, такой как, например, ибрутиниб) может быть приготовлено в виде стандартных лекарственных форм, подходящих для единственного введения точных доз. В стандартной лекарственной форме лекарственная форма разделена на однократные дозы, содержащие соответствующие количества одного или обоих соединений. Однократная доза может быть в форме упаковки, содержащей дискретные количества композиции. Неограничивающие примеры представляют собой упакованные таблетки или капсулы и порошки во флаконах или ампулах. Композиции в виде водных суспензий могут быть упакованы в контейнеры, содержащие однократные дозы и неподдающиеся повторной герметизации. С другой стороны, можно применять содержащие многократные дозы и поддающиеся повторной герметизации контейнеры, в таком случае, как правило, композиция содержит консервант. Только в качестве примера, композиции для парентеральной инъекции могут быть представлены в стандартных лекарственных формах, которые включают, без ограничения, ампулы или контейнеры, содержащие многократные дозы, с добавлением консерванта.

Следует понимать, что лечащий врач будет определять схемы приема лекарственного средства в соответствии с различными факторами. Данные факторы включают в себя тяжесть GVHD у субъекта, а также возраст, массу, пол, диету и медицинское состояние субъекта.

Соединения

Настоящее изобретение относится к способам предотвращения возникновения болезни трансплантат против хозяина (GVHD) или уменьшения тяжести появления GVHD у пациента, которому требуется трансплантация клеток, включающим введение пациенту композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения ингибитора АСК (например, ингибитора ИТК или ВТК, такого как, например, ибрутиниб).

Настоящее изобретение далее относится к способам лечения пациента для облегчения заболевания, опосредованного костным мозгом, с облегчением вследствие этого развившейся болезни трансплантат против хозяина (GVHD), включающим введение пациенту аллогенных гемопоэтических стволовых клеток и/или аллогенных Т-клеток, причем терапевтически эффективное количество соединения ингибитора АСК (например, ингибитора ИТК или ВТК, такого как, например, ибрутиниб) вводят до аллогенных ге-

мопозитических стволовых клеток и/или аллогенных Т-клеток или одновременно с аллогенными гемопоэтическими стволовыми клетками и/или аллогенными Т-клетками.

В последующем описании необратимых ВТК-соединений, подходящих для применения в способах, описанных в настоящем изобретении, определения терминов, именуемых стандартными химическими, могут быть найдены в справочных работах (если иное не определено в настоящем описании), включая Carey and Sundberg "Advanced Organic Chemistry 4th Ed." Vols. A (2000) and B (2001), Plenum Press, New York. Если не указано иное, применяются обычные способы масс-спектропии, ЯМР, ВЭЖХ, белковой химии, биохимии, технологии рекомбинантной ДНК и фармакологии, в пределах обычной квалификации в данной области. Кроме того, последовательности нуклеиновых кислот и аминокислотные последовательности для ВТК (например, человеческого ВТК) известны в данной области техники, как раскрыто, например, в патенте США № 6326469. Если не предусмотрены специальные определения, номенклатура, используемая в связи с ними, и лабораторные процедуры и методики аналитической химии, химии органического синтеза и медицинской и фармацевтической химии, описанные в настоящем изобретении, относятся к тем, которые известны в данной области техники. Стандартные способы могут быть использованы для химических синтезов, химических анализов, фармацевтического препарата, состава и доставки и лечения пациентов.

Соединения-ингибиторы ВТК, описанные в настоящем изобретении, являются селективными в отношении ВТК и киназы, имеющим остаток цистеина в положении аминокислотной последовательности тирозинкиназы, которое является гомологичным позиции остатка цистеина 481 в аминокислотной последовательности в ВТК. Как правило, соединение необратимого ингибитора ВТК, используемое в способах, описанных в настоящем документе, идентифицировано или охарактеризовано в *in vitro* анализе, например бесклеточном биохимическом анализе или клеточном функциональном анализе.

Такие анализы могут быть использованы для определения *in vitro* IC₅₀ для соединения необратимого ингибитора ВТК.

Например, анализ киназной активности в бесклеточной системе может быть использован для определения активности ВТК после инкубации киназы в отсутствие или в присутствии различных концентраций соединения, испытываемого в качестве необратимого ингибитора ВТК. Если соединение-кандидат фактически является необратимым ингибитором ВТК, активность киназы ВТК нельзя будет восстановить с помощью повторной промывки со средой без ингибитора. См., например, J. V. Smaill, et al. (1999), J. Med. Chem. 42(10): 1803-1815. Кроме того, образование ковалентного комплекса между ВТК и соединением, испытываемым в качестве необратимого ингибитора ВТК является полезным индикатором необратимого ингибирования ВТК, что можно легко определить рядом способов, известных в данной области техники (например, масс-спектрометрия). Например, некоторые соединения, являющиеся необратимыми ВТК-ингибиторами, могут образовывать ковалентную связь с Cys 481 ВТК (например, посредством реакции Michael).

Клеточные функциональные анализы ингибирования ВТК включают измерения одной или более клеточных конечных точек в ответ на стимулирующее воздействие на ВТК-опосредованный путь в клеточной линии (например, активация BCR в клетках Ramos) в отсутствие или в присутствии различных концентраций соединения, испытываемого в качестве необратимого ингибитора ВТК. Применимые конечные точки для определения ответа на активацию BCR включают, например, аутофосфорилирование ВТК, фосфорилирование белка-мишени ВТК (например, PLC- γ) и цитоплазматический поток кальция.

Анализы с высокой пропускной способностью для многих бесклеточных биохимических анализов (например, анализов активности киназ) и клеточных функциональных анализов (например, потока кальция), хорошо известны специалистам в данной области техники. Кроме того, системы скрининга высокой пропускной способности являются коммерчески доступными (см, например, Zymark Corp., Hopkinton, MA; Air Technical Industries, Mentor, OH; Beckman Instruments, Inc. Fullerton, CA; Precision Systems, Inc., Natick, MA, и т.д.). Такие системы, как правило, автоматизируют все процессы, включая пипетирование всех проб и реагентов, дозирование жидкостей, синхронизированные инкубации и окончательные считывания показаний микропланшета в детекторе(ах), подходящих для анализа. Автоматизированные системы, таким образом, позволяют идентифицировать и охарактеризовать большое количество необратимых соединений ВТК без излишних усилий.

В некоторых вариантах осуществления ВТК-ингибитор выбран из группы, состоящей из небольшой органической молекулы, макромолекулы, пептида или непептида.

В некоторых вариантах осуществления ВТК-ингибитор, предусмотренный в настоящем изобретении, представляет собой обратимый или необратимый ингибитор. В некоторых вариантах осуществления ВТК-ингибитор является необратимым ингибитором.

В некоторых вариантах осуществления необратимый ВТК-ингибитор образует ковалентную связь с боковой цепью цистеинового остатка тирозинкиназы Брутона, гомолога тирозинкиназы Брутона или гомолога цистеина тирозинкиназы ВТК.

Соединения, являющиеся необратимыми ингибиторами ВТК, могут быть использованы для производства лекарственного средства для лечения любого из вышеупомянутых состояний (например, аутоиммунных заболеваний, воспалительных заболеваний, аллергических расстройств, В-клеточных проли-

феративных расстройств, или тромбоемболических расстройств).

В некоторых вариантах осуществления соединение необратимого ингибитора ВТК, применяемое для способов, описанных здесь, ингибирует активность ВТК или гомолога киназы ВТК с *in vitro* IC₅₀, составляющей менее 10 мкМ (например, менее 1 мкМ, менее 0,5 мкМ, менее 0,4 мкМ, менее 0,3 мкМ, менее 0,1 мкМ, менее 0,08 мкМ, менее 0,06 мкМ, менее 0,05 мкМ, менее 0,04 мкМ, менее 0,03 мкМ, менее 0,02 мкМ, менее 0,01, менее 0,008 мкМ, менее 0,006 мкМ, менее 0,005 мкМ, менее 0,004 мкМ, менее 0,003 мкМ, менее 0,002 мкМ, менее 0,001, менее 0,00099 мкМ, менее 0,00098 мкМ, менее 0,00097 мкМ, менее 0,00096 мкМ, менее 0,00095 мкМ, менее 0,00094 мкМ, менее 0,00093 мкМ, менее 0,00092 или менее 0,00090 мкМ).

В некоторых вариантах осуществления соединение необратимого ВТК-ингибитора выбрана из числа ибрутиниба (PCI-32765), PCI-45292, PCI-45466, АВЛ-101, АВЛ-291, АВЛ-292 или ONO-РГ-37. В некоторых вариантах осуществления соединение необратимого ВТК-ингибитора представляет собой ибрутиниб.

В одном варианте осуществления соединение необратимого ВТК-ингибитора селективно и необратимо ингибирует активированную форму своей мишени-тирозинкиназы (например, фосфорилированную форму тирозинкиназы). Например, активированная ВТК является трансфосфорилированной по остатку тирозина 551. Таким образом, в данных вариантах осуществления необратимый ВТК-ингибитор ингибирует мишень-киназу в клетках только в том случае, если мишень-киназа активируется с помощью сигнальных событий.

В других вариантах осуществления ВТК-ингибитор, используемый в способах, описанных в данном изобретении, имеет структуру любой формулы (А). Кроме того, в настоящем изобретении описаны фармацевтически приемлемые соли, фармацевтически приемлемые сольваты, фармацевтически активные метаболиты и фармацевтически приемлемые пролекарства таких соединений. Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, которые включают в себя по меньшей мере одно такое соединение или фармацевтически приемлемую соль, фармацевтически приемлемый сольват, фармацевтически активный метаболит или фармацевтически приемлемое пролекарство такого соединения.

Определение стандартных химических терминов можно найти в справочных работах, включая Carey and Sundberg "Advanced Organic Chemistry 4th Ed." Vols. A (2000) and B (2001), Plenum Press, New York. Если не указано иное, применяются обычные способы масс-спектропии, ЯМР, ВЭЖХ, белковой химии, биохимии, технологии рекомбинантной ДНК и фармакологии, в пределах обычной квалификации в данной области. Если не предусмотрены специальные определения, номенклатура, используемая в связи с ними, и лабораторные процедуры и методики аналитической химии, химии органического синтеза и медицинской и фармацевтической химии, описанные в настоящем изобретении, относятся к тем, которые известны в данной области техники. Стандартные способы могут быть использованы для химических синтезов, химических анализов, фармацевтического препарата, состава и доставки и лечения пациентов. Стандартные способы необязательно используют для рекомбинантной ДНК, синтеза олигонуклеотидов и культуры ткани и трансформации (например, электропорация, липофекция). Реакции и способы очистки осуществляют с использованием документированных методик или как описано в настоящем изобретении.

Следует понимать, что способы и композиции, описанные в настоящем изобретении, не ограничиваются конкретной методологией, протоколами, клеточными линиями, конструкциями и реагентами, описанными здесь, и как таковые могут необязательно изменяться. Кроме того, следует понимать, что терминология, используемая в настоящем изобретении, предназначена для целей описания конкретных вариантов осуществления и не предназначена для ограничения объема способов и композиций, описанных здесь, которые будут ограничиваться только прилагаемой формулой изобретения.

Если не указано иное, термины, используемые для сложных фрагментов (т.е. множественные цепи фрагментов) должны читаться эквивалентно либо слева направо, либо справа налево. Например, группа алкиленциклоалкилен относится как к алкиленовой группе с последующей циклоалкиленовой группой, так и к циклоалкиленовой группе с последующей алкиленовой группой.

Суффикс "ен", добавленный к группе, указывает на то, что такая группа является бирадикалом. В качестве лишь примера, метилен является бирадикалом металльной группы, то есть, он представляет собой группу -CH₂-; и этилен является бирадикалом этильной группы, т.е. -CH₂CH₂-.

"Алкильная" группа относится к алифатической углеводородной группе. Алкильный остаток включает в себя "насыщенную алкильную" группу, что означает, что она не содержит каких-либо алкеновых или алкиновых фрагментов. Алкильный фрагмент также включает в себя "ненасыщенный алкильный" фрагмент, что означает, что он содержит по меньшей мере один алкеновый или алкиновый фрагмент. "Алкеновый" фрагмент относится к группе, имеющей по меньшей мере одну двойную связь углерод-углерод, и "алкиновый" фрагмент относится к группе, имеющей по меньшей мере одну тройную связь углерод-углерод. Алкильный фрагмент, как насыщенный, так и ненасыщенный, включает разветвленную цепь, прямую цепь или циклические фрагменты. В зависимости от структуры, алкильная группа включает монадирадикальную или бирадикальную группу (т.е. алкиленовую группу), и если представляет собой "низший алкил", то содержит от 1 до 6 атомов углерода.

Как использовано в данном описании, C_1-C_x включает C_1-C_2 , C_1-C_3 ... C_1-C_x .

"Алкильная" группа может содержать от 1 до 10 атомов углерода (всякий раз, когда такое выражение встречается в настоящем документе, числовой диапазон, такой как "от 1 до 10", относится к каждому целому числу из заданного диапазона чисел; например, "от 1 до 10 атомов углерода" означает что алкильная группа выбрана из фрагмента, содержащего 1 атом углерода, 2 атома углерода, 3 атома углерода и т.д., до 10 атомов углерода и включая 10 атомов углерода, несмотря на то, что настоящее определение также распространяется на случай термина "алкил", когда числовой диапазон не определен). Алкильная группа соединений, описанных в данном документе, может определяться как " C_1-C_4 -алкил" или с помощью похожих определений. В качестве только примера, " C_1-C_4 -алкил" обозначает, что в алкильной цепи присутствует от одного до четырех атомов углерода, т.е. алкильная цепь выбрана из группы, состоящей из метила, этила, пропила, н-бутила, изопропила, изобутила, втор-бутила и т-бутила. Таким образом, C_1-C_4 -алкил включает C_1-C_2 -алкил и C_1-C_4 -алкил. Алкильные группы необязательно замещены или незамещены. Типичные алкильные группы включают, но никаким образом не ограничиваются перечисленным, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, т-бутил, пентил, гексил, этенил, пропенил, бутенил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и тому подобное.

Термин "алкенил" относится к типу алкильной группы, в которой первые два атома алкильной группы, образуют двойную связь, которая не является частью ароматической группы. То есть, алкенильная группа начинается с атомами $-C(R)=C(R)-R$, где R обозначает остальные части алкенильной группы, которые являются одинаковыми или разными. Алкенильный фрагмент необязательно может быть с разветвленной цепью, с прямой цепью или циклическим (в этом случае, он также известен как "циклоалкенильная" группа). В зависимости от структуры, алкенильная группа включает монарадикальную или бирадикальную группу (т.е. алкениленовую группу). Алкенильные группы необязательно замещены. Неограничивающие примеры алкенильной группы включают $CH=CH_2$, $-C(CH_3)=CH_2$, $-CH=CHCH_3$, $-C(CH_3)=CHCH_3$. Алкениленовые группы включают, но не ограничиваются перечисленным, $-CH=CH-$, $-C(CH_3)=CH-$, $-CH=CHCH_2-$, $-CH=CHCH_2CH_2-$ и $-C(CH_3)=CHCH_2-$. Алкенильные группы необязательно имеют от 2 до 10 атомов углерода, и если представляют собой "низший алкенил", то имеют от 2 до 6 атомов углерода.

Термин "алкинил" относится к типу алкильной группы, в которой первые два атома алкильной группы образуют тройную связь. То есть, алкинильная группа начинается с атомами $-C\equiv C-R$, где R обозначает остальные части алкинильной группы, которые являются либо одинаковыми, либо различными. Часть "R" алкинильного фрагмента может быть с разветвленной цепью, с прямой цепью или циклической. В зависимости от структуры, алкинильная группа включает монарадикальную или бирадикальную группу (т.е. алкениленовую группу). Алкинильные группы необязательно могут быть замещены. Неограничивающие примеры алкинильной группы включают, но не ограничиваются перечисленным, $-C\equiv CH$, $-C\equiv CCH_3$, $-C\equiv CCH_2CH_3$, $-C\equiv C-$ и $-C\equiv CCH_2-$. Алкинильные группы необязательно имеют от 2 до 10 атомов углерода, и если представляют собой "низший алкинил", то имеют от 2 до 6 атомов углерода.

Термин "алкокси" группа относится к (алкил)О-группе, где алкил такой, как определено в данном описании.

"Гидроксиалкил" относится к алкильному радикалу, как определено в данном описании, замещенному по меньшей мере одной гидроксильной группой. Неограничивающие примеры гидроксиалкила включают, но не ограничиваются перечисленным, гидроксиметил, 2-гидроксиэтил, 2-гидроксипропил, 3-гидроксипропил, 1-(гидроксиметил)-2-метилпропил, 2-гидроксибутил, 3-гидроксибутил, 4-гидроксибутил, 2,3-дигидроксипропил, 1-(гидроксиметил)-2-гидроксиэтил, 2,3-дигидроксибутил, 3,4-дигидроксибутил и 2-(гидроксиметил)-3-гидроксипропил.

"Алкоксиалкил" относится к алкильному радикалу, как определено в данном описании, замещенному алкоксигруппой, как определено в данном описании.

Термин "алкиламин" относится к группе $-N(\text{алкил})_xH_y$, где x и y выбраны из $x = 1, y=1$ и $x = 2, y = 0$. При $x = 2$, алкильные группы, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, необязательно образуют циклическую кольцевую систему.

"Алкиламиноалкил" относится к алкильному радикалу, как определено в данном описании, замещенному алкиламином, как определено в данном описании.

Тидроксиалкиламиноалкил" относится к алкильному радикалу, как определено в данном описании, замещенному алкиламином и алкилгидрокси, как определено в данном описании.

"Алкоксиалкиламиноалкил" относится к алкильному радикалу, как определено в данном описании, замещенному алкиламином, и замещенному алкилалкокси, как определено в данном описании.

Термин "амид" представляет собой химическую группу с формулой $-C(O)NHR$ или $-NHC(O)R$, где R выбран из алкила, циклоалкила, арила, гетероарила (связанного через циклический атом углерода) и гетероалициклической группы (связанной через циклический атом углерода). В некоторых вариантах осуществления амидный фрагмент образует связь между остатком аминокислоты или молекулой пептида и соединением, описанным в данном изобретении, причем посредством этого образуется пролекарство. Любую боковую цепь соединений, описанных в данном изобретении, содержащую amino или карбок-

сильную группу, можно амидировать. Методики и конкретные группы для получения таких амидов, могут найти в литературных источниках, таких как Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999, включенная в данное описание посредством ссылки.

Термин "сложный эфир" относится к химическому фрагменту с формулой $-\text{COOR}$, где R выбран из алкила, циклоалкила, арила, гетероарила (связанного через циклический атом углерода) и и гетероалициклической группы (связанной через циклический атом углерода). Любую боковую цепь соединений, описанных в данном изобретении, содержащую гидроксильную или карбоксильную группу, можно этерифицировать. Методики и конкретные группы для получения таких сложных эфиров можно найти в литературных источниках, таких как Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999, включенная в данное описание посредством ссылки.

Используемый в данном описании термин "кольцо" относится к любой ковалентно замкнутой структуре. Кольца включают в себя, например, карбоциклы (например, арилы и циклоалкилы), гетероциклы (например, гетероарилы и неароматические гетероциклы), ароматические соединения (например, арилы и гетероарилы), а также неароматические соединения (например, циклоалкилы и неароматические гетероциклы). Кольца могут быть необязательно замещены. Кольца могут быть моноциклическими или полициклическими.

Используемый в данном описании термин "кольцевая система" относится к одному или более чем одному кольцу.

Термин "членное кольцо" может охватить любую циклическую структуру. Термин "членное" применяется для обозначения числа скелетных атомов, составляющих кольцо. Так, например, циклогексил, пиридин, пиран и тиопиран представляют собой 6-членные кольца, и циклопентил, пиррол, фуран и тиофен представляют собой 5-членные кольца.

Термин "слитый" относится к структурам, в которых два или более колец разделяют одну или более связей.

Термин "карбоциклический" или "карбоцикл" относится к кольцу, в котором каждый из атомов, образующих кольцо, представляет собой атом углерода. Карбоцикл включает арил и циклоалкил. Таким образом, данный термин отличает карбоцикл от гетероцикла ("гетероциклический"), в котором остов кольца содержит по меньшей мере один атом, отличный от углерода (т.е. гетероатом). Гетероцикл включает гетероарил и гетероциклоалкил. Карбоциклы и гетероциклы могут быть необязательно замещены.

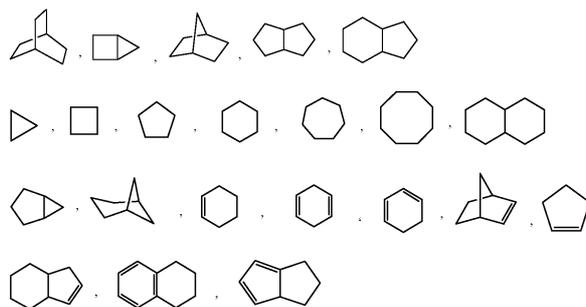
Термин "ароматический" относится к плоскому кольцу, имеющему систему делокализованных π -электронов, содержащую $4n+2$ электронов, где n является целым числом. Ароматические кольца могут быть образованы из пяти, шести, семи, восьми, девяти или более девяти атомов. Ароматические соединения могут быть необязательно замещены. Термин "ароматический" включает в себя как карбоциклический арил (например, фенил), так и гетероциклические арильные (или "гетероарил" или "гетероароматический") группы (например, пиридин). Термин включает моноциклические или конденсированные полициклические (т.е. кольца, которые разделяют смежные пары атомов углерода) группы.

Используемый в данном описании термин "арил" относится к ароматическому кольцу, в котором каждый из атомов, образующих кольцо, представляет собой атом углерода. Арильные кольца могут быть образованы пятью, шестью, семью, восемью, девятью или более девяти атомами углерода. Арильные группы могут быть необязательно замещены. Примеры арильных групп включают, но не ограничиваются ими, фенил, нафталинил, фенантренил, антраценил, флуоренил и инденил. В зависимости от структуры, арильная группа может быть монорадикальной или бирадикальной (т.е. ариленовой группой).

Термин "арилокси" группа относится к (арил)О-, где арил представляет собой, как определено в данном описании.

Термин "карбонил", как использовано здесь, относится к группе, содержащей фрагмент, выбранный из группы, состоящей из $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, и $-\text{C}(\text{S})-$, включая, но не ограничиваясь ими, группы, содержащие по меньшей мере одну кетогруппу, и/или по меньшей мере одну альдегидную группу, и/или по меньшей мере одну группу сложного эфира, и/или по меньшей мере одну группу карбоновой кислоты, и/или по меньшей мере одну тиоэфирную группу. Такие карбонильные группы включают кетоны, альдегиды, карбоновые кислоты, сложные эфиры и тиоэфиры. В некоторых вариантах осуществления такие группы являются частью линейной, разветвленной или циклической молекул.

Термин "циклоалкил" относится к моноциклическому или полициклическому радикалу, который содержит только углерод и водород и является необязательно насыщенным, частично ненасыщенным или полностью ненасыщенным. Циклоалкильные группы включают группы, имеющие от 3 до 10 атомов в кольце. Иллюстративные примеры циклоалкильных групп включают в себя следующие фрагменты:



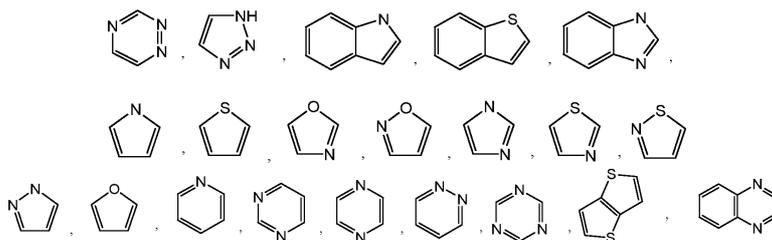
и тому подобное. В зависимости от структуры, циклоалкильная группа является, либо монорадикальной, либо бирадикальной (например, циклоалкиленовой группой), и если представляет собой "низший циклоалкил", то содержит от 3 до 8 атомов углерода.

"Циклоалкилалкил" означает алкильный радикал, как определено в данном описании, замещенный циклоалкильной группой. Неограничивающие циклоалкилалкильные группы включают циклопропилметил, циклобутилметил, циклопентилметил, циклогексилметил и тому подобное.

Термин "гетероцикл" относится к гетероароматическим и гетероалициклическим группам, содержащим от одного до четырех гетероатомов, каждый из которых выбран из O, S и N, где каждая гетероциклическая группа имеет от 4 до 10 атомов в своей кольцевой системе, и при условии, что кольцо из указанной группы не содержит два соседних O или S атома. При этом, когда число атомов углерода в гетероцикле указывается (например, C₁-C₆-гетероцикл), то по меньшей мере один другой атом (гетероатом) должен присутствовать в кольце. Такие обозначения, как "C₁-C₆-гетероцикл" относятся только к числу атомов углерода в кольце и не относятся к общему числу атомов в кольце. Понятно, что гетероциклическое кольцо может иметь дополнительные гетероатомы в кольце. Такие обозначения, как "4-6-членный гетероцикл", относятся к общему числу атомов, которые содержатся в кольце (то есть, четырех-, пяти-, или шестичленное кольцо, в котором по меньшей мере один атом представляет собой атом углерода, по меньшей мере один атом представляет собой гетероатом, а остальные от двух до четырех атомов являются либо атомами углерода, либо гетероатомами). В гетероциклах, которые имеют два или более гетероатомов, такие два или более гетероатомов могут быть одинаковыми или отличаться друг от друга. Гетероциклы могут быть необязательно замещены. Связь с гетероциклом может находиться в положении гетероатома или осуществляться через атом углерода гетероцикла. Неароматические гетероциклические группы включают группы, имеющие только 4 атома в своей кольцевой системе, но ароматические гетероциклические группы должны иметь по меньшей мере 5 атомов в своей кольцевой системе. Гетероциклические группы включают бензо-конденсированные кольцевые системы. Примером 4-членной гетероциклической группы является азетидинил (полученный из азетидина). Пример 5-членной гетероциклической группы представляет собой тиазолил. Пример 6-членной гетероциклической группы представляет собой пиридил, и примером 10-членной гетероциклической группы является хинолинил. Примерами неароматических гетероциклических групп являются пирролидинил, тетрагидрофуранил, дигидрофуранил, тетрагидроотиенил, тетрагидропиранил, дигидропиранил, тетрагидропиридинил, пиперидино, морфолино, тиоморфолино, тиоксанил, пиперазинил, азетидинил, оксетанил, тиетанил, гомопиперидинил, охерапил, тиепанил, оксазепинил, диазепинил, тиазепинил, 1,2,3,6-тетрагидропиридинил, 2-пирролинил, 3-пирролинил, индолинил, 2Н-пиранил, 4Н-пиранил, диоксанил, 1,3-диоксоланил, пиразолинил, дитианил, дитиоланил, дигидропиранил, дигидроотиенил, дигидрофуранил, пиразолидинил, имидазолинил, имидазолидинил, 3-азабицикло[3.1.0]гексанил, 3-азабицикло[4.1.0]гептанил, 3Н-индолини или хинолизинил. Примерами ароматических гетероциклических групп являются пиридинил, имидазолил, пиримидинил, пиразолил, триазолил, пиразинил, тетразолил, фурил, тиенил, изоксазолил, тиазолил, оксазолил, тиазолил, пирролил, хинолинил, изохинолинил, индолил, бензимидазолил, бензофуранил, циннолинил, индазолил, индолизинил, фталазинил, пиридазинил, триазинил, изоиндолил, птеридинил, пуринил, оксадиазолил, тиadiaзолил, фуразанил, бензофуразанил, бензотиофенил, бензотиазолил, бензоксазолил, хиназолинил, хиноксалинил, нафтиридинил и фуропиридинил. Вышеупомянутые группы, образуемые из перечисленных выше групп, являются необязательно С-присоединенными или N-присоединенными, где такое возможно. Например, группа, образованная из пиррола, включает пиррол-1-ил (N-присоединенный) или пиррол-3-ил (С-присоединенный). Далее, группа, образованная из имидазола, включает имидазол-1-ил или имидазол-3-ил (оба N-присоединенные) или имидазол-2-ил, имидазол-4-ил или имидазол-5-ил (все С-присоединенные). Гетероциклические группы включают бензоконденсированные кольцевые системы и кольцевые системы, замещенные одной или двумя оксо (=O) группами, такими как пирролидин-2-он. В зависимости от структуры, гетероциклическая группа может быть монорадикальной или бирадикальной (т.е. гетероцикленовая группа).

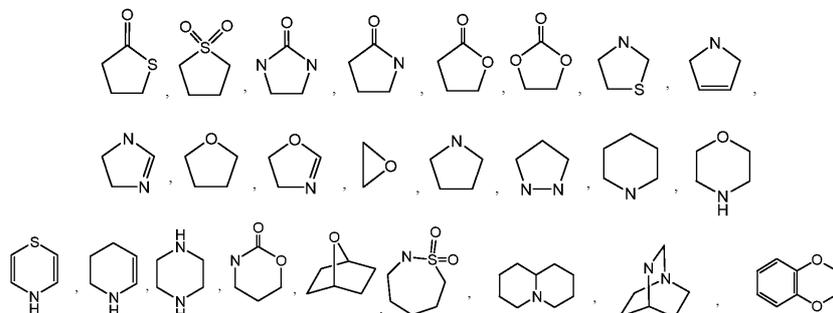
Термины "гетероарил" или, альтернативно, "гетероароматический" относятся к ароматической группе, которая включает в себя один или более кольцевых гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы. N-содержащий "гетероароматический" или "гетероарильный" фрагмент относится к ароматической группе, в которой по меньшей мере один из скелетных атомов кольца представляет собой атом азо-

та. Иллюстративные примеры гетероарильных групп включают в себя следующие фрагменты:



и тому подобное. В зависимости от структуры, гетероарильная группа может быть монорадикальной или бирадикальной (т.е. гетероариленовая группа).

Используемый в данном описании термин "неароматический гетероцикл", "гетероциклоалкил" или "гетероалициклическое" относится к неароматическому кольцу, в котором один или более атомов, образующих кольцо, представляет собой гетероатом. "Неароматический гетероциклическая" или "гетероциклоалкильная" группа относится к циклоалкильной группе, которая включает в себя по меньшей мере один гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления радикалы конденсированы с арильной или гетероарильной группой. Гетероциклоалкильные кольца могут быть образованы тремя, четырьмя, пятью, шестью, семью, восемью, девятью или более девяти атомами. Гетероциклоалкильные кольца могут быть необязательно замещены. В некоторых вариантах осуществления неароматические гетероциклы содержат одну или более карбонильных или тиокарбонильных групп, таких как, например, оксо- и тиосодеждающие группы. Примеры гетероциклоалкилов включают, но не ограничиваются ими, лактамы, лактоны, циклические имиды, циклические тиоимиды, циклические карбаматы, тетрагидротиопиран, 4Н-пиран, тетрагидропиран, пиперидин, 1,3-диоксин, 1,3-диоксан, 1,4-диоксин, 1,4-диоксан, пиперазин, 1,3-оксатиан, 1,4-оксатиин, 1,4-оксатиан, тетрагидро-1,4-тиазин, 2Н-1,2-оксазин, малеимид, сукцинимид, барбитуровую кислоту, тиобарбитуровую кислоту, диоксопиперазин, гидантоин, дигидроурацил, морфолин, триоксан, гексагидро-1,3,5-триазин, тетрагидротиофен, тетрагидрофуран, пирролин, пирролидин, пирролидон, пирролидион, пиразолин, пиразолидин, имидазолин, имидазолидин, 1,3-диоксол, 1,3-диоксолан, 1,3-дитиол, 1,3-дитиолан, изоксазолин, изоксазолидин, оксазолин, оксазолидин, оксазолидион, тиазолин, тиазолидин и 1,3-оксатиолана. Иллюстративные примеры гетероциклоалкильных групп, называемых также неароматическими гетероциклами, включают в себя:



и

тому подобное. Термин гетероалициклический также включает в себя все кольцевые формы углеводов, включая, но не ограничиваясь ими, моносахариды, дисахариды и олигосахариды. В зависимости от структуры, гетероциклоалкильная группа может быть монорадикальной или бирадикальной (т.е. гетероциклоалкиленовая группа).

Термин "галоген" или, альтернативно, "галоген" или "галогенид" означает фтор, хлор, бром и йод.

Термин "галогеналкил" относится к алкильным структуры, в которых по меньшей мере один атом водорода замещен атомом галогена. В некоторых вариантах осуществления в которых два или более атомов водорода замещены атомами галогена, атомы галогена, все же, как и друг с другом. В других вариантах осуществления, в которых два или более атомов водорода замещены атомами галогена, атомы галогена, не все равно, как друг от друга.

Термин "фторалкил", используемый в данном описании, относится к алкильной группе, в которой по меньшей мере один атом водорода заменен на атом фтора. Примеры фторалкильных групп включают, но не ограничиваются ими, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CF_2CF_3$, $-CH_2CH_2CF_3$ и тому подобное.

Используемый в данном описании термин "гетероалкил" относится к необязательно замещенным алкильным радикалам, в которых один или более скелетных атома цепи представляет собой гетероатом, например, кислород, азот, серу, кремний, фосфор или их комбинации. Гетероатом(ы) расположены в любом внутреннем положении гетероалкильной группы или в положении, в котором гетероалкильная группа присоединена к остальной части молекулы. Примеры включают, но не ограничиваются ими, $-CH_2-O-CH_3$, $-CH_2-CH_2-O-CH_3$, $-CH_2-NH-CH_3$, $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$, $-CH_2-N(CH_3)-CH_3$, $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$, $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$, $-CH_2-S-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH_2-S(O)-CH_3$, $-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$, $-CH=CH-O-CH_3$, $-Si(CH_3)_3$,

$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ и $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$. Кроме того, в некоторых вариантах осуществления до двух гетероатомов являются последовательными, например, в качестве примера, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ и $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$.

Термин "гетероатом" относится к атому, иному, чем атом углерода или водорода. Гетероатомы, как правило, независимо друг от друга выбирают из кислорода, серы, азота, кремния и фосфора, но не ограничиваются такими атомами. В вариантах осуществления, в которых присутствуют два или более гетероатомов, все два или более гетероатомов могут быть такими же, как другой, или некоторые или все из двух или более гетероатомов могут каждый отличаться от других.

Термин "связь" или "одинарная связь" относится к химической связи между двумя атомами или двумя фрагментами, когда атомы, соединенные связью, считаются частью большей подструктуры.

Термин "фрагмент" относится к определенному сегменту или функциональной группе молекулы. Как химические фрагменты часто рассматриваются химические группы, встроенные в молекулу или присоединенные к ней.

"Тиоалкокси" или "алкилтио" группа относится к -S-алкильной группе.

"SH" группу также называют либо тиольной группой, либо сульфгидрильной группой.

Термин "необязательно замещенный" или "замещенный" означает, что упоминаемая группа может быть замещена одной или более дополнительной группой (группами), по отдельности и независимо друг от друга выбранными из алкила, циклоалкила, арила, гетероарила, гетероалициклической группы, гидрокси, алкокси, арилокси, алкилтио, арилтио, алкилсульфоксида, арилсульфоксида, алкилсульфона, арилсульфона, циано, галогена, ацила, нитро, галогеналкила, фторалкила, amino, включая моно- и ди-замещенные аминогруппы, и их защищенные производные. В качестве примера, необязательные заместители могут представлять собой L_sR_s , где каждый L_s независимо выбран из связи, -O-, -C(=O)-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -NH-, -NHC(O)-, -C(O)NH-, S(=O)₂NH-, -NHS(=O)₂-, -OC(O)NH-, -NHC(O)O-, -(замещенного или незамещенного C₁-C₆-алкила) или -(замещенного или незамещенного C₂-C₆-алкенила); и каждый R_s независимо выбран из H, (замещенного или незамещенного C₁-C₄-алкила), (замещенного или незамещенного C₃-C₆-циклоалкила), гетероарила или гетероалкила. Защитные группы, которые образуют защитные производные вышеупомянутых заместителей, включают те, которые найдены в литературных источниках, таких как Greene and Wuts, выше.

Соединения ингибитора АСК

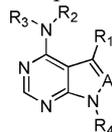
Настоящее изобретение относится к способам предотвращения возникновения болезни трансплантат против хозяина (GVHD) или уменьшения тяжести появления GVHD у пациента, которому требуется трансплантация клеток, включающим введение пациенту композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения ингибитора АСК (например, ингибитора ИТК или ВТК, такого как, например, ибрутиниб).

Настоящее изобретение далее относится к способам лечения пациента для облегчения заболевания, опосредованного костным мозгом, с облегчением развившейся, как следствие, болезни трансплантат против хозяина (GVHD), включающим введение пациенту аллогенных гемопоэтических стволовых клеток и/или аллогенных Т-клеток, причем терапевтически эффективное количество соединения ингибитора АСК (например, ингибитор ИТК или ВТК, такой как, например, ибрутиниб) вводят до аллогенных гемопоэтических стволовых клеток и/или аллогенных Т-клеток или одновременно с аллогенными гемопоэтическими стволовыми клетками и/или аллогенными Т-клетками.

Соединения-ингибиторы АСК, описанные в настоящем изобретении, являются селективными в отношении киназ, имеющих доступный остаток цистеина, который способен образовывать ковалентную связь с фрагментом акцептора Михаэля на соединения ингибитора. В некоторых вариантах осуществления остаток цистеина доступен или становится доступным, когда фрагмент сайта связывания необратимого ингибитора связывается с киназой. То есть, данный фрагмент сайта связывания необратимого ингибитора связывается с активным сайтом АСК и фрагмент акцептора Михаэля необратимого ингибитора получает доступ (в одном из вариантов осуществления стадия связывания приводит к конформационному изменению в АСК, тем самым делая доступным цистеин) или иным образом подвергается действию остатка цистеина в АСК; в результате образуется ковалентная связь между "S" остатка цистеина и акцептором Михаэля необратимого ингибитора. Следовательно, сайт связывания фрагмент необратимого ингибитора остается связанным или иным образом блокирует активный сайт АСК.

В некоторых вариантах осуществления АСК представляет собой ВТК, гомолог ВТК или тирозинкиназу, имеющую остаток цистеина в положении аминокислотной последовательности, которое является гомологичным положению в аминокислотной последовательности остатка цистеина 481 в ВТК. В некоторых вариантах осуществления АСК представляет собой ИТК. В некоторых вариантах осуществления АСК представляет собой HER4. Соединения ингибитора, описанные в настоящем изобретении, включают фрагмент акцептора Михаэля, фрагмент сайта связывания и линкер, который связывает фрагмент сайта связывания и акцепторный фрагмент Михаэля (и в некоторых вариантах осуществления структура линкера обеспечивает конформацию, или иным образом направляет акцепторный фрагмент Михаэля, с тем, чтобы улучшить селективность необратимого ингибитора для конкретного АСК). В некоторых вариантах осуществления ингибитор АСК ингибирует ИТК и ВТК.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор АСК представляет собой соединение формулы (А)



Формула (А);

в которой

А представляет собой N;

R₁ представляет собой фенил-О-фенил или фенил-S-фенил;

R₂ и R₃ независимо представляют собой H;

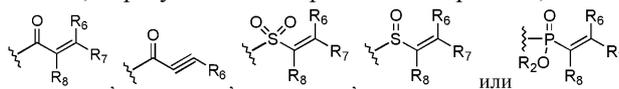
R₄ представляет собой L₃-X-L₄-G, где

L₃ не является обязательным, и, когда присутствует, то представляет собой связь, необязательно замещенный или незамещенный алкил, необязательно замещенный или незамещенный циклоалкил, необязательно замещенный или незамещенный алкенил, необязательно замещенный или незамещенный алкинил;

X является необязательным, и, когда присутствует, то представляет собой связь, -O-, -C(=O)-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -NH-, -NR₉-, -NHC(O)-, -C(O)NH-, -NR₉C(O)-, -C(O)NR₉-, -S(=O)₂NH-, -NHS(=O)₂-, -S(=O)₂NR₉-, -NR₉S(=O)₂-, -OC(O)NH-, -NHC(O)O-, -OC(O)NR₉-, -NR₉C(O)O-, -CH=NO-, -ON=CH-, -NR₁₀C(O)NR₁₀-, гетероарил-, арил, -NR₁₀C(=NR₁₁)NR₁₀-, -NR₁₀C(=NR₁₁)-, -C(=NR₁₁)NR₁₀-, -OC(=NR₁₁)O-; или -C(=NR₁₁)O-;

L₄ является необязательным, и, когда присутствует, то представляет собой связь, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный алкенил, замещенный или незамещенный алкинил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный гетероцикл;

или L₃, X и L₄, взятые вместе, образуют азотсодержащий гетероцикл;



G представляет собой

R₆, R₇ и R₈ независимо друг от друга выбраны из H, галогена, CN, OH, замещенного или незамещенного алкила или замещенного или незамещенного гетероарила или замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила;

R₅ представляет собой H, галоген, -L₆- (замещенный или незамещенный C₁-C₃-алкил), -L₆- (замещенный или незамещенный C₂-C₄-алкенил), -L₆- (замещенный или незамещенный гетероарил), или -L₆- (замещенный или незамещенный арил), где L₆ представляет собой связь, O, S, -S(=O), S(=O)₂, NH, C(O), -NHC(O)O, -OC(O)NH, -NHC(O) или -C(O)NH;

каждый R₉ независимо выбран из H, замещенного или незамещенного низшего алкила и замещенного или незамещенного низшего циклоалкила;

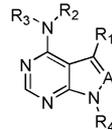
каждый R₁₀ независимо представляет собой H, замещенный или незамещенный низший алкил, или замещенный или незамещенный низший циклоалкил; или

две R₁₀-группы могут вместе образовывать 5-, 6-, 7- или 8-членное гетероциклическое кольцо; или

R₁₀ и R₁₁ могут вместе образовывать 5-, 6-, 7- или 8-членное гетероциклическое кольцо; или каждый R₁₁ независимо выбран из H, замещенного или незамещенного низшего алкила; или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (А) представляет собой ВТК-ингибитор. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения формулы (А) представляет собой ИТК-ингибитор. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения формулы (А) ингибирует ИТК и ВТК.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (А), имеет структуру



Формула (А);

в которой

А представляет собой N;

R₂ и R₃ независимо представляют собой H;

R₁ представляет собой фенил-О-фенил или фенил-S-фенил;

R₄ представляет собой L₃-X-L₄-G, где

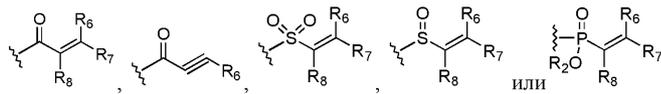
L₃ не является обязательным, и, когда присутствует, то представляет собой связь, необязательно за-

мещенный или незамещенный алкил, необязательно замещенный или незамещенный циклоалкил, необязательно замещенный или незамещенный алкенил, необязательно замещенный или незамещенный алкинил;

X является необязательным, и, когда присутствует, то представляет собой связь, -O-, -C(=O)-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -NH-, -NR₉-, -NHC(O)-, -C(O)NH-, -NR₉C(O)-, -C(O)NR₉-, -S(=O)₂NH-, -NHS(=O)₂-, -S(=O)₂NR₉-, -NR₉S(=O)₂-, -OC(O)NH-, -NHC(O)O-, -OC(O)NR₉-, -NR₉C(O)O-, -CH=NO-, -ON=CH-, -NR₁₀C(O)NR₁₀-, гетероарил-, арил, -NR₁₀C(=NR₁₁)NR₁₀-, -NR₁₀C(=NR₁₁)-, -C(=NR₁₁)NR₁₀-, -OC(=NR₁₁)- или -C(=NR₁₁)O-;

L₄ является необязательным, и, когда присутствует, то представляет собой связь, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный алкенил, замещенный или незамещенный алкинил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный гетероцикл;

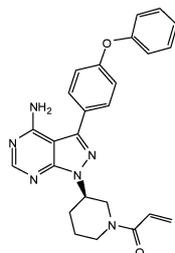
или L₃, X и L₄, взятые вместе, образуют азотсодержащий гетероцикл;



G представляет собой

R₆, R₇ и R₈ независимо друг от друга выбраны из H, низшего алкила или замещенного низшего алкила, низшего гетероалкила или замещенного низшего гетероалкила, замещенного или незамещенного низшего циклоалкила и замещенного или незамещенного низшего гетероциклоалкила.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор АСК представляет собой (R)-1-(3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он (т.е. PCI-32765/ибрутиниб).

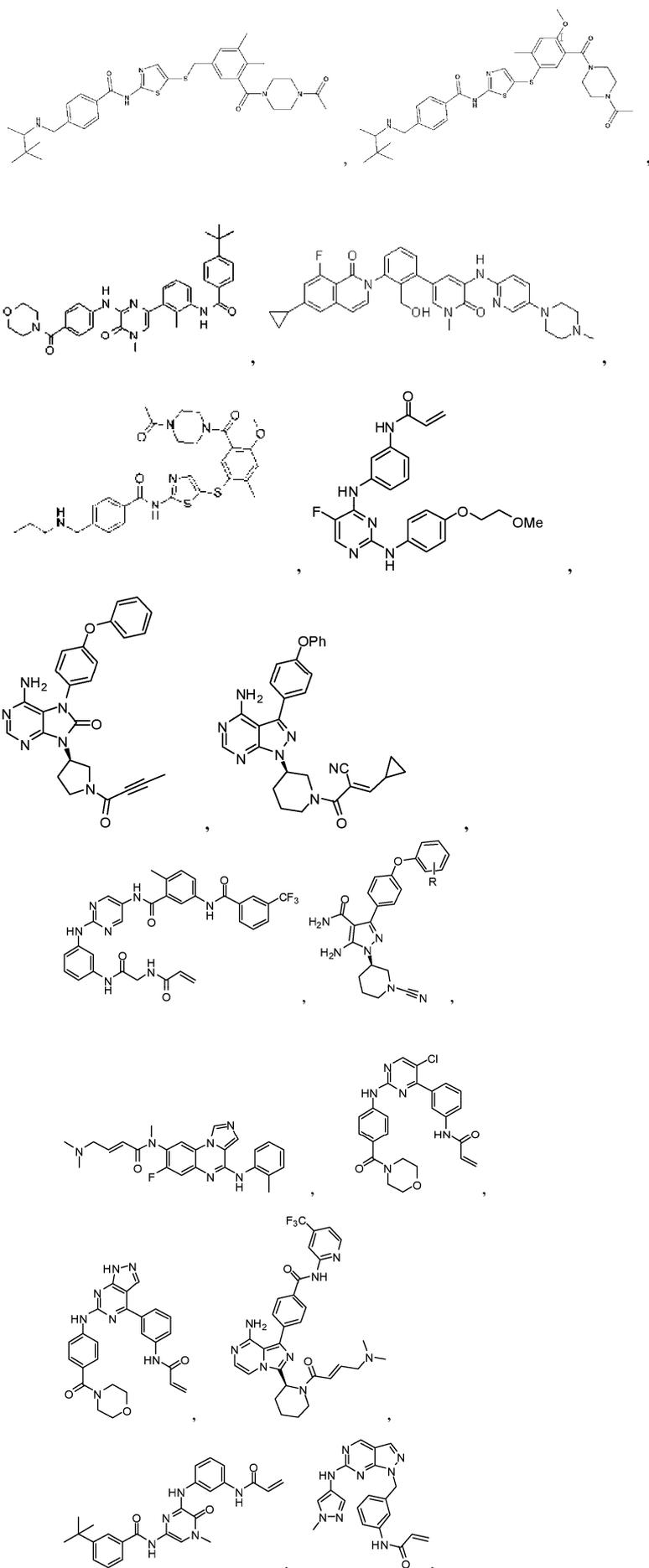


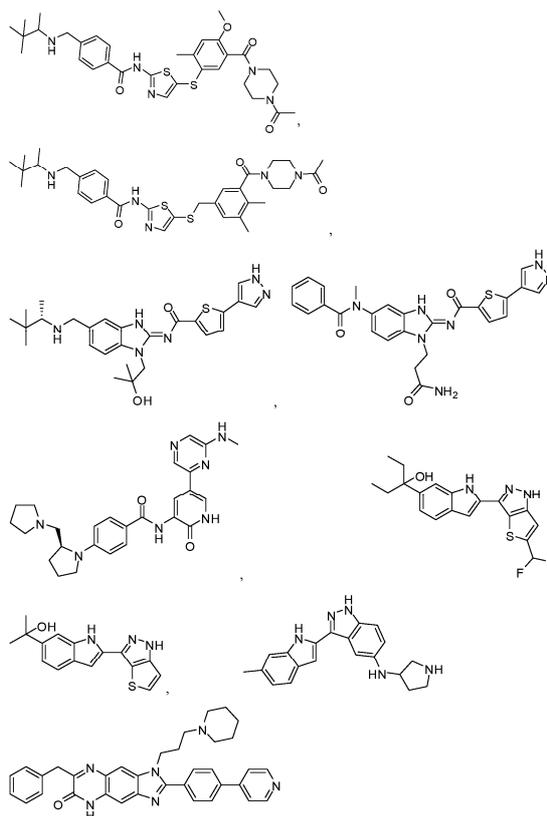
Ибрутиниб.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор АСК представляет собой AVL-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation), AVL-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation), AVL-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation), BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb), BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb), CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences), CTA-056, GDC-0834 (Genentech), HY-11066 (также CTK417891, HMS3265G21, HMS3265G22, HMS3265H21, HMS3265H22, 439574-61-5, AG-F-54930), ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), PLS-123 (Peking University), RN486 (Hoffmann-La Roche), HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор АСК представляет собой 4-(трет-бутил)-N-(2-метил-3-(4-метил-6-((4-(морфолин-4-карбонил)фенил)амино)-5-оксо-4,5-дигидропиразин-2-ил)фенил)бензамид (CGI-1746); 7-бензил-1-(3-(пиперидин-1-ил)пропил)-2-(4-(пиридин-4-ил)фенил)-1H-имидазо[4,5-g]хиноксалин-6(5H)-он (CTA-056); (R)-N-(3-(6-(4-(1,4-диметил-3-оксопиперазин-2-ил)фениламино)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидропиразин-2-ил)-2-метилфенил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-2-карбоксамид (GDC-0834); 6-циклопропил-8-фтор-2-(2-гидроксиметил-3-{1-метил-5-[5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-иламино]-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил}фенил)-2H-изохинолин-1-он (PH-486); N-[5-[5-(4-ацетилпиперазин-1-карбонил)-4-метокси-2-метилфенил]сульфанил-1,3-тиазол-2-ил]-4-[(3,3-диметилбутан-2-иламино)метил]бензамид (BMS-509744, HY-11092); или N-(5-((5-(4-ацетилпиперазин-1-карбонил)-4-метокси-2-метилфенил)тио)тиазол-2-ил)-4-(((3-метилбутан-2-ил)амино)метил)бензамид (HY11066).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор АСК представляет собой





Фармацевтические композиции/составы

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении раскрыты композиции, содержащие терапевтически эффективное количество соединения ингибитора АСК и фармацевтически приемлемый наполнитель. В некоторых вариантах осуществления соединения ингибитора АСК (например, ингибитора ИТК или ВТК, такого как, например, ибрутиниб) представляет собой соединение формулы (А). В некоторых вариантах осуществления соединения ингибитора АСК представляет собой (R)-1-(3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он (т.е. PCI-32765/ибрутиниб).

Фармацевтические композиции ингибитора соединения АСК (например, ингибитора ИТК или ВТК, такого как, например, ибрутиниб) сформулированы обычным способом с использованием одного или нескольких физиологически приемлемых носителей, включая наполнители и вспомогательные вещества, которые облегчают переработку активных соединений в препараты, которые могут быть использованы фармацевтически. Правильный состав зависит от выбранного способа введения. Краткое описание фармацевтических композиций, описанных в настоящем изобретении, можно найти, например, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; и Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999).

Фармацевтическая композиция, как использовано в настоящем изобретении, относится к смеси соединения ингибитора АСК (например, ингибитора ИТК или ВТК, такого как, например, ибрутиниб) с другими химическими компонентами, такими как носители, стабилизаторы, разбавители, диспергирующие агенты, суспендирующие агенты, загустители и/или наполнители.

Фармацевтические композиции необязательно получены обычным способом, таким как, только в качестве примера, с помощью обычного смешивания, растворения, гранулирования, изготовления драже, растирания в порошок, эмульгирования, инкапсулирования, захватывания или процессов сжатия.

Фармацевтические составы, описанные в настоящем изобретении, вводят любым подходящим способом введения, включая, но не ограничиваясь ими, пероральный, парентеральный (например, внутривенное, подкожное, внутримышечное), интраназальный, трансбуккальный, местный, ректальный или трансдермальный пути введения.

Фармацевтические композиции, описанные в настоящем изобретении, приготовлены в виде любой подходящей лекарственной формы, включая, но не ограничиваясь только ими, пероральные водные дисперсии, жидкости, гели, сиропы, эликсиры, взвеси, суспензии и т.п. для перорального приема внутрь индивидуумом, подлежащим лечению, твердые пероральные лекарственные формы, аэрозоли, составы с контролируемым высвобождением, составы быстрорастворимого расплава, шипучие составы, лиофилизированные композиции, таблетки, порошки, пилюли, драже, капсулы, композиции с замедленным вы-

свобождением, составы с пролонгированным высвобождением, лекарственные формы с пульсирующим высвобождением, мультиматричные составы и составы со смешанным немедленным высвобождением и с контролируемым высвобождением. В некоторых вариантах осуществления композиции приготавливают в виде капсулы. В некоторых вариантах осуществления композиции приготавливают в виде растворов (например, для внутривенного введения).

Фармацевтические твердые лекарственные формы, описанные в настоящем изобретении, необязательно включают соединение, описанное в настоящем изобретении, и одну или более фармацевтически приемлемых добавок, таких как совместимый носитель, связующий агент, наполнитель, суспендирующий агент, вкусовой агент, подслащивающий агент, дезинтегрирующий агент, диспергирующий агент, поверхностно-активное средство, смазывающее вещество, краситель, разбавитель, солиubilизатор, увлажняющее средство, пластификатор, стабилизатор, способствующего проникновению агент, смачивающий агент, антипенный агент, антиоксидант, консервант или одна или более их комбинация.

В некоторых вариантах осуществления вокруг композиций обеспечивается пленочное покрытие при использовании стандартных процедур покрытия, таких как те, которые описаны в Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition (2000). В некоторых вариантах осуществления композиции приготавливают в виде частиц (например, для введения капсулой), и некоторые или все частицы имеют покрытие. В некоторых вариантах осуществления композиции приготавливают в виде частиц (например, для введения капсулой), и некоторые или все частицы микроинкапсулированы. В некоторых вариантах осуществления композиции приготавливают в виде частиц (например, для введения капсулой), и некоторые или все частицы не микроинкапсулированы и не имеют покрытия.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции составлены таким образом, что количество ингибитора АСК (например, ингибитора ИТК или ВТК, такого как, например, ибрутиниб) в каждой стандартной лекарственной форме составляет около 140 мг на единицу.

Наборы/промышленные изделия

Настоящее изобретение относится к наборам для предотвращения возникновения болезни трансплантат против хозяина (GVHD) или уменьшения тяжести появления GVHD у пациента, которому требуется трансплантация клеток, содержащим терапевтически эффективное количество соединения ингибитора АСК (например, ингибитора ИТК или ВТК, такого как, например, ибрутиниб).

Настоящее изобретение далее относится к наборам для лечения пациента с целью облегчения опосредованной костным мозгом болезни, с облегчением развившейся, как следствие, болезни трансплантат против хозяина (GVHD), содержащим терапевтически эффективное количество соединения ингибитора АСК (например, ингибитора ИТК или ВТК, такого как, например, ибрутиниб), в котором терапевтически эффективное количество соединения ингибитора АСК (например, ингибитора ИТК или ВТК, такого как, например, ибрутиниб) вводят до аллогенных гемопоэтических стволовых клеток и/или аллогенных Т-клеток или одновременно с аллогенными гемопоэтическими стволовыми клетками и/или аллогенными Т-клетками.

Для применения в терапевтических применениях, описанных в настоящем изобретении, наборы и промышленные изделия также описаны в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления такие наборы включают носитель, пакет или контейнер, который разделен на отсеки, чтобы получить один или более контейнеров, таких как флаконы, пробирки и т.п., причем каждый из контейнера(ов) включает один из отдельных элементов, которые будут использоваться в способе, описанном в данном документе. Подходящие контейнеры включают в себя, например, бутылки, флаконы, шприцы и пробирки. Контейнеры могут быть изготовлены из различных материалов, таких как стекло или пластик.

Промышленные изделия, представленные в настоящем изобретении, содержат упаковочные материалы. Примеры фармацевтических упаковочных материалов включают в себя, но не ограничиваются ими, блистерные упаковки, бутылки, трубки, ингаляторы, насосы, сумки, флаконы, контейнеры, шприцы, бутылки и любой упаковочный материал, подходящий для выбранного препарата и предполагаемого способа введения и лечения. Широкий спектр составов соединений и композиций, предоставленных в настоящем изобретении, рассматриваются как множество способов лечения любого расстройства, которые приносят пользу путем ингибирования ВТК, или в которых ВТК является посредником или фактором, вносящим свой вклад в симптомы или причины.

Контейнер(ы) необязательно имеют стерильное входное отверстие (например, контейнер представляет собой пакет для внутривенного раствора или флакон, имеющий пробку, прокальваемую иглой для подкожной инъекции). Такие наборы дополнительно включают соединение с идентификационным описанием или этикеткой или инструкциями, касающимися его применения в способах, описанных в настоящем изобретении.

Набор, как правило, включает в себя один или более дополнительных контейнеров, каждый из одного или более различных материалов (например, реагентов, необязательно в концентрированной форме, и/или устройств), желательных с коммерческой и потребительской точки зрения для применения соединения, описанного в настоящем изобретении. Неограничивающие примеры таких материалов включают в себя, но не ограничиваются ими, буферы, разбавители, фильтры, иглы, шприцы, носитель, пакет, контейнер, флакон и/или этикетки на пробилках с перечислением содержимого и/или инструкции по приме-

нению, а также вкладыши в упаковки с инструкциями по применению. Также, как правило, включен набор инструкций.

В некоторых вариантах осуществления этикетка находится на контейнере или соединена с контейнером. Этикетка может находиться на контейнере, если буквы, цифры и другие символы, образующие этикетку, присоединены, формованы или врезаны в сам контейнер; этикетка может быть соединена с контейнером, когда он находится в сосуде или носителе, который также удерживает контейнер, например, в качестве вкладыша в упаковку. Этикетка может быть использована для указания, что содержимое будет использоваться для конкретного терапевтического применения. Этикетка может также указывать направления для применения содержания, например, в способах, описанных в настоящем изобретении.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, содержащая соединение ингибитора АСК (например, ингибитор ИТК или ВТК, такой как, например, ибрутиниб), представлена в упаковке или дозирующем устройстве, которое может содержать одну или более единичных дозированных форм. Пакет может, например, содержать металлическую или пластиковую фольгу, такую как блистерная упаковка. Упаковка или распределяющее устройство может сопровождаться инструкциями для введения. Упаковка или распределяющее устройство также может сопровождаться уведомлением, связанным с контейнером в форме, предписанной правительственным агентством, регулирующим производство, применение или продажу фармацевтических препаратов, так что данное уведомление отражает одобрение агентством формы лекарственного препарата для человека или ветеринарной администрации. Такое уведомление, например, может быть маркировкой, одобренной Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (США), для отпускаемых по рецепту лекарств, или одобренным вкладышем продукта. Композиции, содержащие соединение, предоставленное в настоящем изобретении, сформулированное в совместимом фармацевтическом носителе, также могут быть получены, помещены в соответствующий контейнер и маркированы для лечения указанного состояния.

Примеры

Пример 1. Восстановление иммунного ответа и развитие cGVHD

Влияние восстановления лимфоцитов на 30-й и 100-й дни после аллогенной SCT (трансплантации стволовых клеток; stem cell transplant) на последующее развитие cGVHD оценивали с использованием экстенсивного анализа с помощью проточной цитометрии восстановления иммунного ответа ("immune"), что позволило проводить мониторинг изменений у маркеров активации клеток, статуса памяти Т-клеток, подмножеств Treg, подмножеств NK-клеток и Th1-клеток в сравнении с подмножествами Th2-клеток. Пациенты, у которых развивалась cGVHD, имели большее увеличение числа CD4+ Т-клеток и меньшее увеличение числа CD8+ Т-клеток, по сравнению с пациентами, у которых с течением времени не развивалась cGVHD, что указывает на селективную экспансию CD4+ Т-клеток. Дополнительно было отмечено значительное снижение числа клеток NK и сопутствующее увеличение процентного содержания активированных В-клеток. Увеличение числа CD4+ клеток связано с воспалительным фенотипом, и Th2-"переко́с" провоспалительного ответа может способствовать активации В-клеток. Присутствие Th2-"переко́са" фенотипа подтверждается наличием увеличения числа CD4+/CD193+ клеток у пациентов с cGVHD, поскольку CCR3 преимущественно экспрессируется на Th2-клетках.

Пример 2. Ибрутиниб в мышинной модели cGVHD

Созданная *in vivo* модельная система алло-трансплантации костного мозга (ТКМ; bone marrow transplant (BMT)) была использована для доклинического тестирования ибрутиниба в качестве терапии для cGVHD. Модель LP/J → C57BL/6 представляет собой мышиную модель склеродермальной cGVHD, при которой развиваются кожные поражения, характеризующиеся потерей волос, покраснением, шелушением, струпьями, сгорбленной позой и утолщенной кожей. В данной мышинной модели внешние симптомы становятся очевидными в период времени от 20-го до 25-го дня, достигая пика в период времени от 37-го до 47-го дня, после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (hematopoietic stem cell transplantation (HSCT)).

Мыши C57BL/6 получали летальную дозу рентгеновского облучения (850cGy) с последующей алло-BMT, полученного из МНС-совпадающих мышей LP/J. Небольшое количество зрелых клеток селезенки было включено в трансплантат для инициации развития cGVHD. Исследования показали, что около 1/3 мышей выжили на 25-й день после трансплантации, и в это время начали развиваться классические внешние признаки cGVHD, включая склеродермию, выпадение волос, сгорбленную осанку, потерю массы и дермальный фиброз. Таким образом, временная точка 25 дней после BMT была выбрана для временной точки начала лечения.

Ибрутиниб улучшает симптоматику cGVHD после аллотрансплантации

Мышам C57BL/6 пересаживали костный мозг LP/J после летального облучения с дозой 850cGy. Через 25 дней мышей после трансплантации распределяли случайным образом в когорты носителя, циклоспорина или ибрутиниба, и лекарственный препарат вводили через питьевую воду или внутрибрюшинную инъекцию. Количественную оценку состояния проводили на 36-й день или 39-день после трансплантации с использованием системы количественной оценки физического состояния, адаптированной из Cooke et al., которая включает в себя массу, позу, состояние покрова, состояние кожи и подвижность.

Данные исследования подтвердили значительный терапевтический ответ на ибрутиниб, который

полностью освобождал от склеродермии, алопеции, потери массы и паралича, индуцированными cGVHD, по сравнению с группами лечения носителем или циклоспорином (фиг. 1A, D). Качество терапевтического ответа количественно оценивали с помощью ранее созданной модели количественной оценки для оценки выпадения волос, склеродермии, потери массы, позы и подвижности у мышей, страдающих от cGVHD (фиг. 1B). В модели количественной оценки баллы варьировали в диапазоне от 0 (здоровая мышь) до 19 (мышь, которая умерла из-за cGVHD), с величиной 18, представляющей максимальное количество баллов для живой мыши с cGVHD (фиг. 1C). Прогрессирование cGVHD была определено как изменение на > 2 пункта в общей оценке cGVHD, от исходного уровня лечения. Гистологические препараты склеродермальных поражений кожи выявили кожный фиброз, эпидермальную гиперплазию, образование обусловленных клетками крови корок, эрозию и гистиолимфоцитарную инфильтрацию, в соответствии с внешним осмотром (фиг. 1E). Нормальную кожную гистологию наблюдали у мышей, получавших терапевтическое средство ибрутиниб.

Ибрутиниб значительно увеличивал среднее время до наступления прогрессирования cGVHD на 14 дней, и 33% (6 из 18) мышей, обработанных ибрутинибом, оставались без прогрессирования, по сравнению с 12% (2 из 18) мышей, получавших носитель и 10% (1 из 11) мышей, получавших циклоспорин в дозе 10 мг/кг/сут ($p < 0,02$) (фиг. 5). Соответственно, наблюдалось 100% выживаемости в когорте ибрутиниба, по сравнению с 82 и 88% выживаемости для циклоспорина и носителя. Ежедневная оценка массы тела мыши выявила небольшое варьирование между группами с мышами, обработанными ибрутинибом, которые имели массу, незначительно превышающую среднюю.

Treg не подавлялись ибрутинибом

У алло-ВМТ реципиентов Treg (регуляторные Т-клетки) контролируют cGVHD, активно подавляя аутореактивные периферийные Т-клетки; к сожалению, большинство современных способов лечения нарушают развитие или функциональность Treg. Для изучения влияния ибрутиниба на Treg, мышей C57BL/6 обрабатывали ибрутинибом (25 мг/кг/день) или носителем в течение 9 недель, и процент FoxP3+ CD4+ клеток анализировали с помощью проточной цитометрии на периферической крови. Кроме того, очищенные CD4+ CD25hiCD127dim CD49d-FOXP3+ Treg предварительно обрабатывали 1 мкМ ибрутиниба или носителя и перемешивали с CFSE-мечеными аутологичными CD8+ иммунокомпетентными клетками при различных соотношениях респондент/хупрессор, равных 1:0, 1:1, 2:1, 4:1, 8:1 и 16:1. Добавляли бусы для анти-CD3/CD28/CD2-стимуляции и стимуляцию оценивали с помощью индекса деления, рассчитанного разбавлением CFSE (карбоксифлуоресцеина сукцинимидил эфира; carboxyfluorescein succinimidyl ester), через 6 дней. Лунки с отрицательным контролем не содержали бусы для стимуляции.

Данные *in vivo* показали, что ибрутиниб не уменьшал общее число Treg после 9 недель непрерывной терапии ибрутинибом (фиг. 2A). Данные *in vitro*, полученные с помощью *in vitro* анализа супрессии Т-клеток (фиг. 2B), показали, что подавляющая функция человеческих Treg сохранялась после лечения ибрутинибом. Данные показали, что ибрутиниб обладал способностью подавлять иммунитет против хозяина, сохраняя при этом функцию Treg, что очень важно для эффекта трансплантат против опухоли.

Th2-иммунитет подавлялся ибрутинибом

Внутриклеточное окрашивание проводили для IFN γ и IL-4 в обработанных ибрутинибом, TCR-стимулированных CD4+ Т-клетках. После стимуляции значительное снижение было определено в IL-4-продуцирующей Th2-популяции CD4+ Т-клеток, в то время как IFN γ -продуцирующие Th1-клетки были в значительной степени не затронуты (фиг. 3A). Полученные данные подтвердили, что значительное расхождение двух клеточных популяций было достигнуто в очищенной культуре Т-клеток при дозах ибрутиниба от 0,1 до 1 мкМ. Данный интервал доз соответствовал концентрациям в сыворотке крови, наблюдаемым *in vivo* в ходе фармакокинетических исследований ибрутиниба в испытаниях как на мышах, так и с человеческими пациентами. Для оценки долгосрочных последствий индуцированного ибрутинибом "перекоса" Th1-цитокинов, были проведены анализы подтипов IgG в когорте 8-месячных мышей C57BL/6 E μ TCL1. Данных мышей лечили непрерывно в течение 7 месяцев ибрутинибом (25 мг/кг/день) или носителем. Результаты выявили значительную ($p = 0,002$) инверсию соотношения Th1/Th2, как измерено с помощью относительных уровней IgG1 (Th2) и IgG2c (Th1), подтвердив *in vivo* Th1-перекос, связанный с ибрутинибом (фиг. 3B).

Th17-иммунитет подавлялся ибрутинибом в случае cGVHD, имеется общее связующее звено, в котором аллореактивные Th2-и Th17-Т-клетки запускают про-фиброзные пути и продукцию аутоантител В-клеток в результате неполноценного кондиционирования тимуса. Учитывая роль клеток Th17, исследовали эффект ибрутиниба на данный специфический Т-клеточный подтип. Th17-клетки здоровых доноров изолировали с помощью магнитных шариков от свежеизолированных РВМС здоровых доноров с использованием выделения CXCR3-CD4+ CCL6+ и TCR-стимуляции в течение 12 ч после 30 мин предварительной обработки с носителем или 1 мкМ ибрутиниба. Процент IL17-секретирующих CD4+ Т-клеток определяли количественно внутриклеточным окрашиванием цитокинов и нормировали до уровня, достигаемого при лечении носителем (фиг. 4). Полученные данные указывают на то, что ибрутиниб ограничивал TCR-индуцированную активацию Th17-клеток.

Ибрутиниб терапевтически контролировал сGVHD-индуцированное повреждение органов

В дополнение к внешне измеряемым показателям сGVHD, было обнаружено, что в модели LP/J → C57BL/6 развивалась легочная и почечная сGVHD, очевидная при гистологической оценке. Оценка H&E-окрашенных срезов показала, что терапия ибрутинибом системно ограничивала сGVHD индуцированные агрегаты лимфоцитов, плазматических клеток и гистиоцитов, окружающих бронхиолы и сосуды малого диаметра, по всей легочной паренхиме и в интерстиции почки. Иммуногистохимия выявила инфильтрацию легких B220+ В-клетками и CD3+ Т-клетками, в дополнение к инфильтрации почечной ткани CD3+ Т-клетками, в обеих группах носителя и циклоспорина, что не наблюдалось в группах лечения ибрутинибом (фиг. 6А).

Закодированный патологический анализ, проведенный квалифицированным ветеринарным патологоанатомом, подтвердил, что ибрутиниб улучшил внутреннюю системную сGVHD в данной модели (фиг. 6В и С).

Был проведен дополнительный долгосрочный терапевтический эксперимент (фиг. 6D). Еще раз, ибрутиниб значительно ограничивал прогрессирование сGVHD по сравнению с контролем-носителем (P = 0,0019). Было также установлено, что с выводом терапии на 60-й день у одной мыши (1 из 6) развивалась клиническая картина сGVHD, однако это не было статистически значимым. Аналогичная тенденция наблюдалась и с оценкой внешних показателей сGVHD. Анализ внутренней патологии сGVHD в легочных и почечных тканях на 75-й день позволил предположить, что непрерывное долгосрочное лечение ибрутинибом было более эффективным при контроле сGVHD; в особенности, проявления внутренней патологии легких и почек не были ограничены только у ВМ-получателей, указывая на то, что определенная внутренняя патология, обусловленная сGVHD, в данной модели сохраняется, несмотря на устранение Т-клеток из трансплантата, аналогично тому, что наблюдается у человеческих алло-НССТ реципиентов. Профилактическое лечение ибрутинибом, начавшееся перед НССТ в день -2 и закончившееся на 25-й день, не дало существенного улучшения в прогрессировании сGVHD, что позволяет предполагать, что ибрутиниб будет наиболее эффективным, когда Т- и В-клеточные ответы будут полнее развиты.

Пример 3. Ингибирование ибрутинибом активации CD4 Т-клеток и В-клеток в клетках пациентов с сGVHD.

Активация CD4+ Т-клеток в клетках больных сGVHD тормозится ибрутинибом

Первичные CD4+ Т-клетки изолировали от пациентов с активной сGVHD, предварительно обрабатывали 1 мкМ ибрутиниба (или ДМСО) и стимулировали с использованием анти-CD3 в течение 6 часов. Количественное определение процента активированных Т-клеток для каждого пациента показало значительное снижение популяции CD69+ CD4+ Т-клеток (фиг. 7А) в клетках, предварительно обработанных ибрутинибом, по сравнению с ДМСО.

Активация В-клеток в клетках пациентов сGVHD ингибируется ибрутинибом

В-клетки, выделенные от больных с сGVHD, предварительно обрабатывали 1 мкМ ибрутиниба (или ДМСО) и стимулировали с помощью анти-IgM-антитела в течение 45 мин.

Анализ активации сигнального пути В-клеточного рецептора с использованием фосфоспецифических антител для pERK1/2, pBTK и pPLCγ2 показал, что ибрутиниб был эффективен в ингибировании сигнального пути В-клеточного рецептора (фиг. 7В). Полученные данные подтвердили, что ибрутиниб подавлял активацию иммунного рецептора в человеческих В- и Т-клетках в условиях активной сGVHD.

Пример 4. Клинические исследования ибрутиниба при CLL и лимфоме

Пятьдесят шесть пациентов, включая 16 с диагнозом CLL, лечили в исследовании начальной фазы I ибрутиниба. Оценивали семь когорт: 5 когорт, где пациенты получали лечение в течение 28 дней, 7 дней без приема, и 2 когорты, где пациенты получали лечение в режиме непрерывного дозирования на уровне дозы 8,3 мг/кг ежедневно или при фиксированной дозе 560 мг один раз в день. Пациенты получили перед этим в среднем 3 схемы лечения, и средний возраст составлял 65 лет, причем возраст самого старого пациента составлял 82 лет. Максимальная переносимая доза не была достигнута, и наблюдались лишь 2 случая дозолимитирующей токсичности: аллергическая гиперчувствительность в 3-й степени у пациента с историей гиперчувствительности к лекарственным препаратам; и прерывание дозы в течение более 7 дней из-за временной нейтропении 2-й степени. С помощью анализа конкурентного связывания, проведенного для оценки, было установлено, что ≥95% связывания ибрутиниба с ВТК было достигнуто через 4 ч после введения дозы у всех пациентов, получавших 2,5 мг/кг/сут. Таким образом, дозы 420 и 840 мг, даваемые ежедневно, были выбраны для дополнительного изучения. Из 50 пациентов, подлежащих оценке опухолевого ответа, 60% достигли объективного ответа (CR или PR). Ответы наблюдались во всех гистологических препаратах, включая 11 из 16 пациентов с CLL/SLL. Все пациенты с CLL, у которых наблюдался ответ, имели быстрое снижение в лимфаденопатии во время первого цикла, сопровождаемое увеличением абсолютного количества лимфоцитов, и все, кроме одного, имели, в конечном итоге, снижение ALC, которое соответствовало критериям IWCLL для PR. Ответы были долговечны, со средней выживаемостью без прогрессирования, составлявшей 13,6 месяцев.

Основываясь на впечатляющих ответах у пациентов с CLL, наблюдаемых в исследовании фазы I,

проводили исследование Ib/II фазы у пациентов с CLL. Пациентов включали в одну из 5 когорт оценки ибрутиниба в фиксированной дозе 420 мг в сутки или 840 мг ежедневно. Когорты оценивали пациентов, которые не подвергались лечению и были в возрасте 65 лет или старше 65 лет, с рецидивами или не поддающихся лечению после 2-х или более предыдущих линий лечения, включая аналог пуринового нуклеозида, или высокого риска, с рецидивом в течение 2-х лет с момента получения химиоиммунотерапии или наличием del17p. Сто шестнадцать пациентов были включены в исследование: 31 не подвергавшихся лечению пациентов, 61 в когортах с рецидивами/не поддающихся лечению, и 24 пациентов из группы высокого риска. Средняя продолжительность наблюдения составила 16,6 месяцев, с 4 предыдущими терапиями, в среднем, как в когорте с рецидивами/не поддающихся лечению, так и в когорте высокого риска. Наиболее часто отмеченными побочными эффектами были диарея, усталость, инфекции верхних дыхательных путей, сыпь, тошнота и боли в суставах, и большинство из них были 2-й степени или меньше. Важно отметить, что не было зарегистрировано никаких признаков кумулятивной токсичности. Наблюдались ответы, не зависящие от факторов высокого риска, включая продвинутую стадию заболевания, увеличение числа предшествующих терапий, повышенный уровень бета-2-микроглобулина или цитогенетику высокого риска, с ORR, равным 67% у больных с del17p в когортах с рецидивами/не поддающихся лечению. Расчетная PFS продолжительностью 22 месяца составила 76 для 85 пациентов в когортах с рецидивами/не поддающихся лечению и когорте высокого риска и составила 96% для 31 нелеченого пациента. Расчетная общая выживаемость продолжительностью 22 месяца для данных двух групп, соответственно, составила 85 и 96%. Данные о средней продолжительности выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости для любой из когорт на данный момент времени не могли быть еще получены.

Пример 5. Клиническое исследование ибрутиниба у пациентов со стероид-резистентной или рефрактерной хронической болезнью трансплантат против хозяина (сGVHD)

сGVHD и связанный с ней иммунный дефицит были определены в качестве одной из ведущих причин смертности без рецидивов (NRM) у выживших пациентов, которые перенесли аллогенную SCT. У пациентов, перенесших SCT и выживших с сGVHD, в 4,7 раза чаще развиваются тяжелые или опасные для жизни состояния здоровья по сравнению со здоровыми братьями и сестрами, а также пациенты с активной сGVHD более склонны сообщать о неблагоприятном общем состоянии здоровья, психического здоровья, функциональных нарушениях, ограничении активности и боли, чем выжившие пациенты, которые перенесли аллогенную SCT, не имея истории сGVHD. Несмотря на ритуксимаб, показатели реагирования, полученные со многими исследованными средствами со стероид-резистентной сGVHD, составляли около 30%, так что существует группа пациентов с четкой необходимостью эффективного вмешательства с тем, чтобы уменьшить зависимость от стероидов и улучшить качество жизни и выживания. Ибрутиниб индуцирует апоптоз в В-лимфоцитах через ингибирование BCR-пути и оказывает антогоническое действие на многочисленные, обусловленные внешним микроокружением сигналы выживания, опосредованные цитокинами, такими как BAFF; ибрутиниб может обращать Th2-поляризацию. Он, как было показано до сих пор, безопасен при лечении пациентов с рецидивирующей или рефрактерной лимфомой В-клеток и CLL, с наиболее распространенными токсическими эффектами в виде диареи, усталости, инфекции верхних дыхательных путей и сыпи, которые были 2-й степени или меньше. Важно отметить, что не было зарегистрировано кумулятивных токсичностей, что позволяет длительное применение данного препарата. Для сравнения длительное применение стероидов и ингибиторов кальциневрина, используемых для лечения сGVHD, как известно, вызывает неблагоприятные последствия, что приводит к большей заболеваемости и смертности у пациентов с сGVHD. На основании данных о переносимости препарата ибрутиниб, полученных в исследованиях ранней фазы, и механизма его действия, можно было ожидать, что он будет хорошо переноситься как лекарственное средство и обладать клинической эффективностью против сGVHD.

В отношении основных целей оценки безопасности и эффективности ибрутиниба при его использовании для сGVHD ожидается, что ибрутиниб будет хорошо переноситься пациентами с стероидозависимой/рефрактерной сGVHD и улучшит ответ на 12-й неделе по сравнению с полученной в предыдущих исследованиях скоростью ответа, равной 30%. Кроме того, ожидается, что использование ибрутиниба позволит быстрее сузить применение стероидов и будет способствовать улучшению качества жизни на 1 и 2 года по сравнению с полученными в предыдущих исследованиях контролями. Поскольку пациенты будут подвергаться меньшему воздействию кортикостероидов, ожидается, что частота рецидивов первичного заболевания улучшится с применением ибрутиниба, особенно у пациентов, которым делают трансплантацию в случае лимфоидного злокачественного новообразования, для которого задокументирована эффективность ибрутиниба в исследованиях II фазы. Поскольку ибрутиниб оказывает воздействие на ИТК, то ожидается, что, по сравнению с институциональными контролями, применение ибрутиниба в данных условиях будет вызывать "перекос" в сторону Th1-фенотипа, который будет оцениваться посредством последовательной оценки восстановления иммунного ответа с помощью проточной цитометрии. Кроме того, он ингибирует активацию Th17-клеток, сохраняя при этом функции и количества Treg, тем самым сохраняя эффект трансплантат против опухоли при лечении GVHD.

Цели исследования

1. Первичная конечная точка
Для определения безопасности ибрутиниба, когда он дается для лечения хронической GVHD (часть фазы Ib).
Для оценки скорости ответа (CR+PR) через 12 недель с использованием ибрутиниба в качестве лечения стероид-рефракторной или стероид-резистентной хронической GVHD (часть фазы II).
2. Вторичные конечные точки
Для оценки влияния ибрутиниба на дозу стероидов через 12 недель, 6 месяцев, 1 год и 2 года.
Для оценки ответа через 6 месяцев и 1 год и 2 года. Для оценки общей выживаемости через 1 год и 2 года.
Для оценки частоты рецидивов (как первичные заболевания и симптомы cGVHD) в течение 1 года.
Для оценки частоты инфекций 3-5-й степени во время лечения.
Для оценки качества жизни через 1 год и 2 года.
Для оценки влияния на восстановление иммунной системы через 1 год и 2 года.

Критерии приемлемости

1. Классическая или перекрывающаяся хроническая GVHD, которая является резистентной или рефрактерной к кортикостероидам (эквивалент по меньшей мере к 0,5 мг/кг/день или 1 мг/кг/каждый второй день преднизолона в течение по меньшей мере одного месяца лечения). Органоспецифическая местная терапия разрешена.
2. История аллогенной трансплантации стволовых клеток для гематологического злокачественного новообразования.
3. Возраст от 18 до 75 лет на момент регистрации.
4. На протяжении семи дней введения первой дозы ибрутиниба пациент должен иметь адекватную функцию органов и общее состояние, определяемые следующим образом.
Абсолютное количество нейтрофилов (ANC) ≥ 500 /мкл. Тромбоциты ≥ 30000 /мкл.
Общий билирубин $\leq 2,5$ x институциональный верхний предел нормы, если не из-за болезни Жильбера, если связано только с cGVHD.
АСТ (SGOT) $\leq 2,5$ x институциональный верхний предел нормы, если не связано с cGVHD.
Клиренс креатинина ≥ 40 мл/мин.
5. Статус производительности ECOG ≤ 2 .
6. Средняя продолжительность жизни ≥ 12 недель.
7. Желание и возможность участвовать во всех необходимых оценках и процедурах в протоколе данного исследования.
8. Способность понимать цель и риски исследования и предоставить подписанное и датированное информированное согласие и разрешение на использование защищенной медицинской информации (в соответствии с национальными и местными нормами и правилами в отношении конфиденциальности субъектов исследования).

Критерии исключения

1. Новая иммуносупрессия через 4 недели с момента начала приема ибрутиниба.
2. "В настоящее время активная" злокачественность, за исключением адекватно пролеченного базально-клеточного или плоскоклеточного рака кожи, рака шейки матки *in situ*, или другого вида рака, причем у субъекта отсутствовали признаки заболевания данными видами рака в течение по меньшей мере 2-х лет, помимо основной индикации для трансплантации, или которая не будет ограничивать выживание до менее 2-х лет.
3. Угрожающее жизни заболевание, состояние здоровья или дисфункция системы органов, что, по мнению исследователя, может поставить под угрозу безопасность субъекта или подвергнуть результаты исследования чрезмерному риску.
4. Активная и неконтролируемая бактериальная, грибковая или вирусная инфекция.
5. Существенное сердечно-сосудистое заболевание, такое как неконтролируемые или симптоматические аритмии, застойная сердечная недостаточность или инфаркт миокарда, в отсутствие значимой предрасполагающей причины (т.е. тяжелая аутоиммунная гемолитическая анемия или сепсис) в течение 6 месяцев скрининга, или сердечно-сосудистое заболевание класса 3 или 4, как определено функциональной классификацией Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association Functional Classification)
6. Известные истории вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) или активной инфекции с вирусом гепатита С (HCV) или вирусом гепатита В (HBV) или какой-либо неконтролируемой активной системной инфекции.
7. Параллельная противоопухолевая терапия после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.
8. Кормящие или беременные.
9. Не согласны использовать весьма эффективную контрацепцию (например, презервативы, им-

плантаты, уколы, комбинированные пероральные контрацептивы, некоторые внутриматочные средства [intrauterine devices [IUDs]], сексуальное воздержание или стерилизованный партнер) во время исследования и в течение 30 дней после получения последней дозы исследуемого препарата (примечание: относится к мужчинам и женщинам только детородного возраста).

Дизайн исследования

1. Обзор.

Нерандомизированное, открытое неконтролируемое исследование фазы Ib/II для пациентов со стероид-резистентной или рефректорной хронической болезнью трансплантат против хозяина (сGVHD), что эквивалентно, по меньшей мере, дозе преднизолона, равной 0,5 мг/кг/день или 1 мг/кг/через день, в течение по меньшей мере одного месяца лечения, после аллогенной трансплантации стволовых клеток для гематологической злокачественности. Если пациент получает ингибитор кальциневрина и уровень составляет менее 5 нг/мл в начале исследования, он будет остановлен. После регистрации пациенты начнут прием 420 мг ибрутиниба ежедневно, на основании исследований фазы I и II гематологических злокачественных новообразований, демонстрирующих, что данная доза хорошо переносится и что 90% активных центров ВТК заняты при данной дозе. Для упрощения документации и последующего изложения, цикл будет определен как 28 дней. Лечение является пероральным и будет проводиться в амбулаторных условиях. Первые шесть пациентов будут подвергаться периоду оценки дозolimитирующей токсичности (ДЛТ; dose-limiting toxicity (DLT)). DLT-период будет составлять 28 дней после первоначального введения лекарственного средства, и шестой пациент должен завершить период DLT, прежде чем может продолжаться наращивание. DLT определяется следующим образом: острая болезнь трансплантат-против-хозяина 2-й степени (подтвержденная биопсией предпочтительнее, но не обязательно); тромбоцитопения 4-й степени, которая не улучшается до 80% от исходного уровня или не становится лучше после 14-дневного периода без лечения с отсутствием прогрессирования заболевания; фебрильная нейтропения или инфекция 4-й степени; фебрильная нейтропения или инфекция 3-й степени, которая не может закончиться в течение 7 дней; любая негематологическая токсичность 4-й степени, за исключением инфекции; и нарушения электролитного баланса 4-й степени, если не исправляются оптимальной заместительной терапией.

Снижение дозы стероидов может начаться через 4 недели после начала приема ибрутиниба, но доза стероидов не может быть ниже, чем 50% от начальной дозы к концу третьего цикла (12 недель). С пациентами будет проводиться медицинское обследование с комплексной оценкой сGVHD в начале каждого цикла. Пациенты будут оцениваться на ответ в конце 3-го цикла, и если нет никакого улучшения симптомов, то это будет рассматриваться как неудача лечения, и они покинут исследование. Кроме того, пациенты, которые требуют дополнительного лечения сGVHD до оценки ответа в конце 3-го цикла, будут рассматриваться как неудача лечения, и такие пациенты будут удалены из исследования. Если пациенты находятся в CR или PR при оценке на 12-й неделе, они будут продолжать ежедневный прием ибрутиниба, в то время как доза стероидов будет снижаться. После того, как стероиды будут исключены, прием ибрутиниба может быть прекращен. Если пациенты получают клиническое преимущество, позволяющее снизить дозу стероидов в точке оценки 1 год, то им будет позволено продолжить исследования в течение максимум 24 месяцев. GVHD будет оцениваться ежемесячно, и корреляционные исследования, включая восстановление иммунной системы, активацию В- и Т-клеток, уровень иммуноглобулинов в сыворотке крови и уровни BAFF в сыворотке крови, будут оценивать каждые 3 месяца. Исследования степени тяжести симптомов и качества жизни, включая шкалу симптомов сGVHD согласно Ли (Lee), 10-балльную оценку сGVHD-активности, FACT-BMT, SF36, и профиль активности человека, будут оценивать в момент времени 12 недель, 6 месяцев, 1 год и 2 года.

2. Терапия ибрутинибом

Ибрутиниб будут вводить ежедневно каждый день из 28-дневного цикла. Первое введение ибрутиниба будет определять CID1. Будут вводить фиксированную дозу 420 мг. Комплексную оценку хронической болезни трансплантат против хозяина в соответствии с NIH-консенсусом criteria35 будут осуществлять на исходном уровне, с тем, чтобы определить орган-специфическую и общую оценку. Комплексную оценку будут повторять в конце 3-го цикла. Данное исследование будет выполняться с использованием дизайна исследования фазы Ib/II, где часть фазы II будет проводиться в как оптимальный дизайн 2-й стадии по Саймону (Simon). Если не более 5 из первоначальных 15 пациентов, включая 6 пациентов, вступивших в часть фазы Ib, не имеют доказательства наличия CR или PR при оценке на 12-й неделе, то исследование будет остановлено по бесполезности. По усмотрению лечащего врача, начальное постепенное уменьшение дозы преднизолона может начаться через 2 недели после начала приема ибрутиниба, если виден клинический ответ. Доза преднизолона не может опускаться ниже 50% от первоначальной дозы за период времени до оценки на 12-й неделе, а также нарастание симптомов сGVHD во время постепенного уменьшения дозы стероидов, которое потребует увеличения дозы стероидов не более чем до первоначальной дозы, не будет считаться прогрессированием. Тем не менее, если пациенту потребуются стероидная доза выше, чем первоначальная доза, или добавление нового лечения сGVHD в любой момент времени, это будет считаться доказательством прогрессирования заболевания и потребует удаления пациента из исследования. Поскольку ожидается, что у приблизительно 66% пациентов с сGVHD насту-

пит прогрессирование заболевания, независимо от терапии, правила остановки будут срабатывать, если у более чем 75% пациентов наступит прогресс до оценки в конце 3-го цикла. Ежедневный прием ибрутиниба будет продолжаться до тех пор, пока не будут исключены стероиды. Конкретный график постепенного уменьшения дозы преднизолона не будет обязательным. После исключения стероидов из приема прием ибрутиниба будет продолжаться еще в течение 4-х недель, а затем прекратится. Пациенты могут продолжать прием ибрутиниба в течение 2-х лет, и пациенты, которые в состоянии остановить прием ибрутиниба, будут находиться под наблюдением в течение 2-х лет с момента начала лечения для вторичных конечных точек.

Конечные точки/статистический анализ. Данное исследование будет проводиться в 2-х частях, часть фазы Ib и часть фазы II. Шесть пациентов будут первоначально зачислены в часть исследования фазы Ib. Аналогично оценке максимально переносимой дозы (МПД; maximum tolerated dose (MTD)), режим будет считаться достаточно переносимым, если не более чем один из данных 6 пациентов испытывает DLT в течение периода наблюдения из 28 дней, в данном случае исследование будет переходить к части фазы II. При использовании двух-стадийного оптимального дизайна по Саймону для фазы II_ потребуется 32 пациента для того, чтобы проверить нулевую гипотезу о том, что общая частота ответа составит 30%, против альтернативной гипотезы о том, что общий процент ответа будет составлять 50%, с односторонней ошибкой I типа, равной 0,1, и мощности 80%. Из более чем 100 аллогенных трансплантаций, выполняемых ежегодно авторами данного изобретения, примерно в половине случаев, в конечном итоге, развивается сGVHD. Приблизительно 50% из таких пациентов будет иметь заболевание, которое не реагирует на первоначальное лечение стероидами, в результате чего в штате Огайо ежегодно наблюдается около 20 случаев заболевания сGVHD. Ожидается, что в исследование зачисляется приблизительно 1 пациент в месяц, в результате чего период зачисления продолжается почти 3 года, если оно проводится в одном учреждении. Объемы трансплантаций немного ниже в Университете Северной Каролины и Университете Чикаго, и, следовательно, с добавлением данных 2-х мест, можно было бы ожидать возможность полного зачисления в течение приблизительно 24 месяцев. Если не более чем у 5 из 15 пациентов в первой стадии наблюдаются ответы на лечение в точке оценки 12-й недели, исследование будет прекращено. Если не более 12 пациентов в целом отвечают на лечение, такое лечение не будет считаться достойным дальнейшего продолжения. В общем случае, независимо от лечения, ожидается, что приблизительно 66% пациентов будут иметь прогрессирующее заболевание через 6 месяцев после начала лечения. Поэтому правила прекращения лечения будут срабатывать, если у 75% пациентов или более, зачисленных до промежуточного ограничивающего анализа, развивается ухудшение сGVHD, требующее эскалации лечения в течение первых 12 недель (3 из 4 больных, 6 из 8 пациентов и 9 из 12 больных).

Ответ будет оцениваться по критериям консенсуса NIH в отношении классификации GVHD.

Полный ответ (Complete response (CR)) будет определяться как полное избавление от симптомов, относящихся к GVHD.

Частичный ответ (Partial response (PR)) будет определяться как наличие объективного ответа в одном вовлеченном органе без признаков прогрессирования в другом месте и без необходимости дополнительной системной терапии.

Продолжительность наблюдения составит 24 месяца, и расчетный период зачисления составит 2 года.

Характеристики пациентов будут представлены в виде среднего и диапазона для непрерывных переменных и как частота и процент для категориальных переменных. Корреляции результатов анализов будут обобщаться в каждый момент времени с использованием описательной статистики. Процедура непараметрического статистического критерия суммы рангов Вилкоксона (Wilcoxon) будет использоваться для сравнения с базовыми значениями для корреляционных исследований. Для коррелятов качества жизни изменение стандартного отклонения в 0,5 будет считаться статистически значимым. Модели логистической регрессии будут установлены, чтобы найти корреляции, которые заслуживают дальнейшего изучения в будущих исследованиях. Графики зависимости курса от времени будут построены для каждого пациента, и анализ повторных измерений дисперсии будет использоваться для изучения взаимосвязи. κ -Статистика будет использоваться для оценки соглашения между ответом NIH и клинически значимым улучшением измерений качества жизни.

Пример 6. Исследование случая CLL/GVHD

52-летнему мужчине с высоким риском 17p del CLL первоначально был поставлен диагноз в ноябре 2002 г. В 2003 г. он изначально прошел лечение с шестью циклами флударабина, циклофосфида и ритуксимаба (FCR) и достиг полного ответа. Он получил рецидив один год спустя с правым плевральным выпотом и забрюшинными/брыжеечными лимфатическими узлами. В декабре 2006 года анализ гибридизации *in situ* с флуоресцентной меткой (fluorescence *in situ* hybridization (FISH)) в периферической крови показал, что 23 процентов клеток имеют делецию 17p, и компьютерная томография показала возрастающую лимфаденопатию. В марте 2007 г. его костный мозг был гиперклеточным и диффузно инфильтрирован с CLL (62% CD45+ клеток). В апреле 2007 г. он заново начал FCR и получил четыре цикла с частичным ответом (костный мозг показывал стойкое заболевание с 44 процентами CD45+ клеток). Из-за персистенции заболевания и диагноза p17-del он получил в общей сложности 20 доз Campath (алемтузу-

маб), и последующая биопсия костного мозга в октябре 2007 г. не показала наличия CLL, а также PET/CT была отрицательной.

В ноябре 2007 г. пациент подвергся немиелоаблативной аллогенной трансплантации стволовых клеток с использованием облучения всей лимфоидной ткани и антитимоцитарного глобулина (TLI/ATG) с инфузией GCSF-мобилизованных стволовых клеток периферической крови от его согласованного родственного донора (сестры). Пероральная профилактика болезни трансплантат против хозяина (GVHD) для него состояла из циклоспорина (CSA) и микофенолат мофетила (MMF). Он был переведен на Стэнфордский исследовательский протокол (BMT 172), который включал инфузии ритуксимаба 375 мг/м² после трансплантации в дни 56, 63, 70 и 77.

Ход событий для пациента после трансплантации осложнился инфекционными осложнениями (мультидолевая грибковая пневмония, грипп А, реактивация ветряной оспы) и пост-трансплантационным лимфопролиферативным расстройством (post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD)), которое лечили девятью дозами ритуксимаба в 2008 г. Пациент никогда не достигал полного донорского химеризма после НСТ. К сентябрю 2008 г., приблизительно через девять месяцев после НСТ, у него было установлено прогрессирование заболевания с помощью проточной цитометрии и компьютерной томографии, которые показали некоторое увеличение забрюшинной лимфаденопатии из предыдущего исследования. Из-за прогрессирования смешанного донорского химеризма и болезни пациента, пациент получил в общей сложности пять инфузий донорских лимфоцитов (DLI).

Первую DLI пациенту ввели в сентябре 2008 г. в дозе 1×10^7 донорских CD3+ клеток/кг массы тела реципиента. Нет GVHD или ответа болезни. Он получил вторую DLI в ноябре 2008 года в дозе 3×10^7 донорских CD3+ клеток/кг массы тела реципиента. Было найдено, что у него имеется уменьшение в результатах количественного определения его аллель-специфического олигонуклеотида (allele-specific oligonucleotide (ASO)) с уменьшением от 268000 клоновых IgH последовательностей на мкг ДНК до 120. Имелось также увеличение в донорском химеризме Т-клеток крови до 90% в январе 2009 г., с соответствующей легкой хронической GVHD ротоглоточной области. Биопсия костного мозга в апреле 2009 года показала лишь 10% CLL. Он получил третью DLI в мае 2009 г. в дозе 5×10^7 донорских CD3+ клеток/кг массы тела реципиента. Пациент также получил цикл ритуксимаба (4 дозы в течение данного времени). Приблизительно через 18 дней после его третьей DLI у него развилась оральная GVHD с эритемой и изъязвлениями, связанными с резким увеличением химеризма донорских Т-клеток от 71 процентов на день DLI-инфузии до 87% через 11 дней и до 97% 25 дней спустя. Ему не требовалась системная терапия стероидами для GVHD, но потребовалась местная терапия, которую сохраняли в течение около одного года.

Летом 2009 г. PET/CT сканирование пациента показало прогрессирование заболевания с массивным поражением в груди/животе и биопсией костного мозга с от 40 до 50% CLL. Из-за данной персистенции заболевания пациент был впоследствии подвергнут комбинированной химиотерапии с четырьмя циклами OFAR (оксалиплатин, флударабин, цитарабин, ритуксимаб). В декабре 2009 г. пациент получил четвертую DLI в дозе 5×10^7 донорских CD3+ клеток/кг массы тела реципиента. GVHD развилась, когда его донорский химеризм достиг выше 95% после OFAR. Тем не менее, его болезнь сохранялась, так что он получил пятую DLI в феврале 2010 г. в дозе 1×10^6 донорских CD3+ клеток/кг массы тела реципиента. Его оральная GVHD потребовала местного лечения стероидами. Биопсия его костного мозга, выполненная в мае, все еще показывала 50% CLL.

В августе 2010 г. PET/CT сканирование пациента показало быстро прогрессирующее заболевание и рецидив массивной лимфаденопатии, включая увеличение брюшной массы до 12 см в диаметре. В сентябре 2010 г. пациент был зарегистрирован в клиническом испытании с ибрутинибом (пероральный ВТК-ингибитор) через группу гематологии Стэнфорда и завершил в течение трех лет терапию ибрутинибом и с достижением полной ремиссии как по анализу костного мозга, так и по результатам СТ (см. фиг. 8). Кроме того, его оральные симптомы GVHD полностью исчезли, и он достиг устойчивого полного донорского химеризма (см. фиг. 8).

В целом, данный пациент, имевший диагноз CLL и перенесший аллогенную НСТ, имел рефректорный CLL с хронической GVHD ротоглоточной области, что удалось вылечить терапией ибрутинибом. Его CLL было невозможно обнаружить с помощью секвенирования IgH В-клеток (тест на минимальную остаточную болезнь CLONOSIGHT (Sequentia, Inc.)), и он достиг полного приживления донорских клеток без какой-либо хронической GVHD.

Пример 7. Исследование в мышинной модели AML, скрещенной с OVA трансгенной мышью

Исследования проводились с использованием модели FLT3^{ITD}MLL^{PTD}, скрещенной с OVA трансгенной мышью, у которой развивается трансплантируемый лейкоз и экспрессируется трекер иммунного ответа белок OVA. Когда мыши достигали лейкозной нагрузки, которая превышает 20% от общего содержания CD45+ клеток в периферической крови, они были случайным образом распределены в когорты лечения ибрутинибом, носителем или циклоспорином. Через два дня после начала лечения они получали смертельную дозу облучения и последующую пересадку клеток костного мозга и спленоцитов от незначительно МНС-несогласованной LP/J мыши, наряду с жизнеспособными AML лейкозными клетками. Противоопухолевый иммунитет и рецидивы контролировали анализом OVA-тетрамер-позитивных CD8

Т-клеток и наличием циркулирующих лейкозных клеток. Среди мышей, получавших лечение до настоящего времени, был отмечен четкий сигнал меньшего рецидива в группе ибрутиниба по сравнению с группой циклоспорина (фиг. 9).

Пример 8. Лечение ибрутинибом рецидивирующей CLL после аллогенной трансплантации: устойчивый ответ на заболевание и многообещающая иммуномодуляция донорских клеток

Данный пример демонстрирует эффекты спасительной терапии ибрутинибом у 5 пациентов с CLL, имеющих рецидивы после аллогенной трансплантации клеток (алло-НСТ). В дополнение к измерениям ответа минимальной остаточной болезни (МОБ; minimal residual disease (MRD)), также оценивали донорский химеризм Т-клеток и восстановление иммунного ответа донорскими В-клетками после терапии ибрутинибом. У пяти пациентов с высоким риском CLL появились рецидивы через от 1 года до 8,5 лет после алло-НСТ. Четыре пациента никогда не достигали донорского химеризма CD3 Т-клеток > 95% после трансплантации уменьшенной интенсивности. Прием ибрутиниба в дозе 420 мг ежедневно был начат через от 1 месяца до 2 лет после клинического рецидива. Четыре из 5 пациентов оставались на терапии ибрутинибом с курсами лечения продолжительностью от 3 до 17 месяцев. CLL MRD измеряли с помощью высокопропускного секвенирования (high-throughput sequencing (HTS)) IgH с использованием теста CLONOSIGHT минимальной остаточной болезни (Sequentia, Inc.), который имеет чувствительность к обнаружению 1 CLL-клона на миллион лейкоцитов. Размер лимфатического узла (Lymph node (LN)) оценивали по результатам компьютерной томографии и представляли в виде суммы произведений диаметров LN (sum of the products of the LN diameters (SPD)). Восстановление донорских В-клеток определяли количественной оценкой всех IgH молекул и уникальных IgH-клонотипов способом IgH HTS. Лимфоцитоз наблюдали у всех 5 больных после начала лечения ибрутинибом, в соответствии с предыдущими отчетами. У 2-х пациентов, которые получали > 1 года лечения ибрутинибом, лимфоцитоз достиг максимума на 3-й неделе и 8-й неделе после начала лечения и медленно снижался в дальнейшем, полностью закончившись в течение 1 года (фиг. 10A). Все 4 больных с патологической лимфаденопатией до лечения испытали резкое снижение LN (фиг. 10B, 68% среднее уменьшение размера LN после 3-х месяцев лечения ибрутинибом). Самая длинная продолжительность наблюдения была зарегистрирована для пациента SPN 3975, который имел делецию 17p и получал ибрутиниб в течение 39 месяцев. Лечение было прекращено после того, как CLL MRD стала невозможно определять тестом CLONOSIGHT минимальной остаточной болезни (фиг. 10C). Доказательства модуляции иммунного ответа донорских Т-клеток включали достижение полного донорского CD3 химеризма через 1 год и окончание хронического заболевания трансплантат против хозяина (РТПХ) полости рта и кожи через 6 месяцев. Хотя данный пациент не принимал ибрутиниб в течение > 8 месяцев, полный донорский химеризм сохранялся и CLL MRD оставалась неопределяемой (фиг. 10C). Перед лечением ибрутинибом донорские В-клетки (за исключением CLL-клона пациента) составляли <0,2% от общего числа PBMC, как определено способом IgH HTS. После прекращения лечения ибрутинибом процент донорских В-клеток увеличился в течение 6 месяцев до > 1% от PBMC (фиг. 10D). Более того, восстановленные В-клетки имели различные, редко встречающиеся клонотипы IgH (фиг. 10E). В совокупности, данные результаты показывают быстрое, устойчивое и разнообразное восстановление иммунного ответа без CLL-рецидивов после прекращения приема ибрутиниба. Ибрутиниб обеспечивал эффективную спасительную терапию CLL-рецидивов после алло-НСТ. Рецидив CLL после трансплантации бывает часто экстраузловым, и опыт авторов показывает, что ибрутиниб эффективен при лечении как узловой, так и экстраузловой болезни. У одного пациента, прекратившего лечение после достижения MRD-негативности, ответ заболевания на неопределяемом уровне поддерживался 8 месяцев после прекращения приема ибрутиниба. Лечение ибрутинибом продемонстрировало многообещающую иммуномодуляцию донорских клеток, способствуя полному донорскому химеризму и освобождению от хронической GVHD. Полученные данные поддерживали применение ибрутиниба у пациентов с рецидивом CLL после алло-НСТ.

Пример 9. Безопасность и эффективность ибрутиниба у пациентов с рецидивирующими/рефрактерными (R/R) хроническим лимфолейкозом (CLL)/мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомой (SLL), перенесших до этого трансплантацию аллогенных стволовых клеток

Пациенты с CLL, которые имеют рецидив после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аллоНСТ), трудно поддаются лечению с помощью химиотерапии в связи с нарушением кроветворного резерва, инфекций и опасности возникновения болезни трансплантат против хозяина (GVHD). Ибрутиниб одобрен в США для пациентов с CLL или MCL, которые получали ≥ 1 предшествующей терапии, а также для пациентов с CLL с del17p. В доклинических исследованиях ибрутиниб подавлял развившуюся хроническую GVHD (сGVHD). Безопасность и эффективность ибрутиниба в подгруппе пациентов с ранее перенесенной аллоНСТ были оценены в данном примере. Данные были собраны для R/R пациентов с ранее перенесенной аллогенной НСТ, которые поступили в 1 из 4 клинических испытаний (PCYC-1102, PCYC-1109, PCYC-1112 и PCYC-1117). В PCYC-1112 и PCYC-1117 включались только больные через > 6 месяцев после НСТ и без GVHD. Оценки эффективности включали общую частоту ответа (overall response rate (ORR); критерии iwCLL), продолжительность ответа (duration of response (DOR)), выживаемость без прогрессирования (ВБП; progression-free survival (PFS)) и общую вы-

живаемость (OB; overall survival (OS)). Оценки безопасности включали нежелательные явления (НЯ; adverse events (AE)), включая серьезные НЯ (serious AEs (SAEs)). 16 пациентов из 4-х клинических испытаний имели ранее перенесенную аллоНСТ (средний возраст 54,5 лет, 16 пациентов с общим статусом ECOG, равным 0 или 1; 10 пациентов с del17p, 3 больных с del11q, 12 пациентов с ≥ 4 предшествующих терапий). Среднее время с момента самой последней НСТ составляло 27 месяцев (диапазон от 8 до 115). Нейтропения, анемия и тромбоцитопения на исходном уровне были отмечены в 31, 25 и 38% случаях, соответственно. Среднее время лечения ибрутинибом составило 18,1 месяцев (диапазон от 0,4 до 38,8), с 12 пациентами, проходящими лечение в течение > 12 месяцев. В момент отсечки данных, 11 пациентов продолжали лечение. Причины прекращения включали прогрессирование заболевания ($n = 2$), АЕ ($n = 2$) и снятие согласия ($n = 1$). Оцененные исследователями ответы включали 2 полных ответов, 9 частичных ответов (PR) и 3 PR с лимфоцитозом, давая лучшую ORR, равную 87,5%. Средние DOR, PFS и OS не были достигнуты при средней продолжительности наблюдения, равной 23 месяцев. 24-месячные уровни PFS и OS были 77 и 75% соответственно. Возникающие при лечении SAE ≥ 3 -й степени наблюдались у 11 пациентов и включали инфекции ($n = 6$) и фебрильную нейтропению, трепетание предсердий, колиты, паранефральную гематому, субдуральную гематому, возникшее после процедур кровоизлияние, гиперкальциемию, костное поражение, обмороки, гематурию, задержку мочи и одышку ($n = 1$ каждое, о некоторых событиях сообщали для того же самого пациента). Единственным АЕ, которое привело к прекращению приема ибрутиниба, была пневмония ($n = 2$); оба были роковыми событиями. Две дополнительных смерти произошли во время исследования из-за прогрессирования заболевания на 24 и 28 месяцах. Ибрутиниб хорошо переносился у пациентов, которые уже имели аллоНСТ, с профилем безопасности, подобным тому, который наблюдался в целой R/R CLL популяции. Лучший ORR (87,5%) согласуется с результатами, полученными для всей/более обширной популяции.

В то время как предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения были показаны и описаны в настоящем изобретении, специалистам в данной области техники будет очевидно, что такие варианты осуществления представлены в виде единственного примера. Специалисты в данной области техники теперь будут производить многочисленные вариации, изменения и замены, не выходя за рамки настоящего изобретения. Следует понимать, что различные альтернативы, варианты осуществления изобретения, описанные в настоящем изобретении, могут быть использованы при осуществлении изобретения. Предполагается, что нижеследующая формула изобретения определяет объем настоящего изобретения и что способы и структуры в пределах объема данной формулы изобретения и ее эквивалентов быть покрыты таким образом.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение 420 мг/день 1-[(3R)-3-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-ил]проп-2-ен-1-она (ибрутиниба) для лечения рефрактерной хронической болезни трансплантат против хозяина (сGVHD) у взрослого человека, имеющего сGVHD, рефрактерной к системной терапии, причем

ибрутиниб вводится перорально; и

после введения ибрутиниба у взрослого человека достигается частичный ответ (PR), причем PR является объективным ответом в одном вовлеченном органе взрослого человека без признаков прогрессирования в другом месте и без необходимости дополнительной системной терапии.

2. Применение по п.1, в котором взрослый человек ранее получал один или более противоопухолевых агентов.

3. Применение по п.2, в котором противоопухолевый агент представляет собой ритуксимаб.

4. Применение по любому из пп.1-3, в котором взрослый человек получил трансплантацию гемопоэтических клеток.

5. Применение по любому из пп.1-4, в котором хроническая GVHD представляет собой склеродермальную GVHD, стероид-резистентную GVHD, циклоспорин-резистентную GVHD, оральную GVHD, ретикулярную оральную GVHD, эрозивную GVHD или язвенную оральную GVHD.

6. Применение по п.5, в котором хроническая GVHD представляет собой склеродермальную GVHD.

7. Применение по п.5, в котором сGVHD представляет собой стероид-резистентную сGVHD.

8. Применение по п.5, в котором хроническая GVHD представляет собой циклоспорин-резистентную GVHD.

9. Применение по п.5, в котором хроническая GVHD представляет собой оральную GVHD.

10. Применение по п.5, в котором хроническая GVHD представляет собой ретикулярную оральную GVHD.

11. Применение по п.5, в котором хроническая GVHD представляет собой эрозивную GVHD.

12. Применение по п.5, в котором хроническая GVHD представляет собой язвенную оральную GVHD.

13. Применение по любому из пп.1-12, в котором взрослый человек имеет перекрывающуюся хроническую GVHD.

14. Применение по любому из пп.1-12, в котором взрослый человек имеет классическую хроническую GVHD.

15. Применение по любому из пп.1-14, в котором взрослый человек имеет стероидзависимую хроническую GVHD.

16. Применение по любому из пп.1-15, в котором пациент имеет рецидивирующий или рефрактерный хронический лимфоцитарный лейкоз.

17. Применение по любому из пп.1-16, в котором ибрутиниб вводят в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими средствами.

18. Применение по п.17, в котором дополнительное терапевтическое средство представляет собой кортикостероид, циклоспорин (CSA), микофенолат мофетил (MMF) или их комбинацию.

19. Применение по любому из пп.1-18, в котором после введения ибрутиниба у пациента достигается частичный ответ (PR), причем PR является объективным ответом в одном вовлеченном органе пациента без признаков прогрессирования в другом месте и без необходимости дополнительной системной терапии.

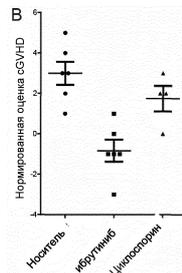
20. Применение по любому из пп.1-18, в котором после введения ибрутиниба у пациента достигается полный ответ (CR), причем CR является полным избавлением от симптомов, относящихся к сGVHD.

21. Применение по любому из пп.1-20, в котором после введения ибрутиниба снижается тяжесть сGVHD.

22. Применение по любому из пп.1-21, в котором после введения указанной композиции взрослый человек не испытывает подавление или нарушение регуляторных Т-клеток.



Фиг. 1А



Фиг. 1В

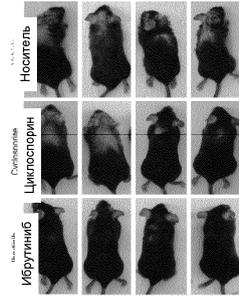
Оценка хронической болезни трансплантат против хозяина

Покров		Кожа		Масса		Поза	
Балл	Описание	Балл	Описание	Балл	Описание	Балл	Описание
0	Нет потери волос	0	Нет склеродермальных поражений	0	Нет потери массы или общая прибавка в массе	0	Поза без отклонений
1	Взъерошенные волосы с небольшой потерей волос	1	Покраснение или раздраженная кожа	1	Потеря массы <5%	1	Слегка сгорбленная поза
2	Потеря волос на одном участке <1 см ²	2	Шелушение кожи/отслаивание кожи на одном участке	2	Потеря массы >5%, но <10%	2	Умеренно сгорбленная поза
3	Потеря волос на одном участке >1 см ²	3	Струья или кровотечение на одном участке	3	Потеря массы >10%, но <15%	3	Сильно сгорбленная поза
4	Полная потеря волос или вовлечено >1 участка	4	Струья или кровотечение на многих участках	4	Потеря массы >15%		

Поза		Подвижность		Жизнеспособность	
Балл	Описание	Балл	Описание	Балл	Описание
0	Поза без отклонений	0	Полная подвижность	0	Живые
1	Слегка сгорбленная поза	1	Замедленная подвижность	19	Мертвые
2	Умеренно сгорбленная поза	2	Замедленная подвижность с отказом двигаться при прикосновении	Инструкции: Оценка каждой категории для каждой отдельной мыши. Суммарная оценка является суммой всех отдельных оценок. В случае мертвой мыши общая оценка должна быть 19	
3	Сильно сгорбленная поза	3	Неподвижность при прикосновении		

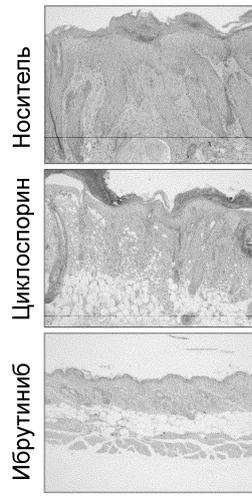
Фиг. 1С

39-й день после трансплантации

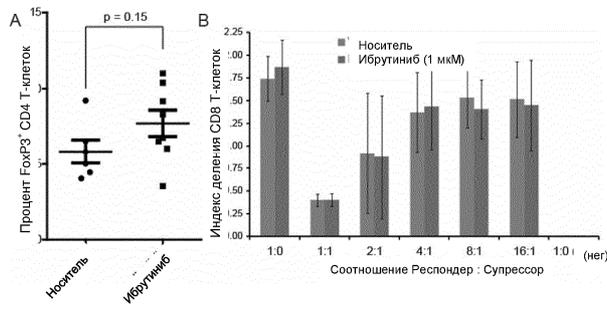


Фиг. 1D

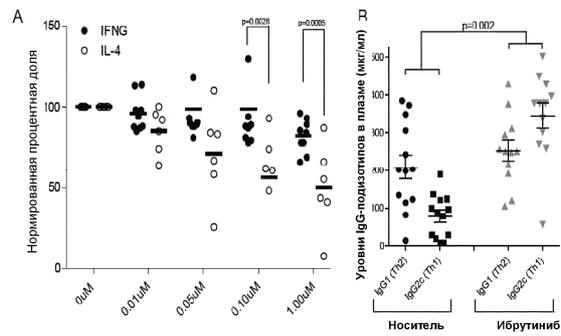
Кожа



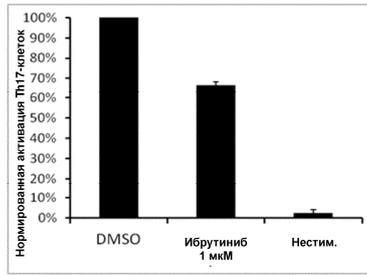
Фиг. 1E



Фиг. 2A-B

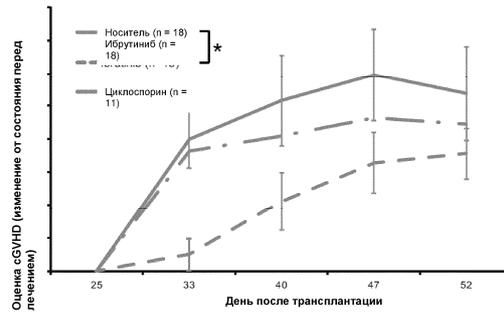


Фиг. 3A-B

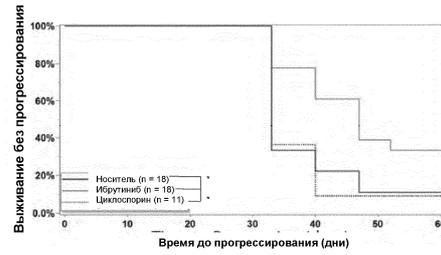


Фиг. 4

A

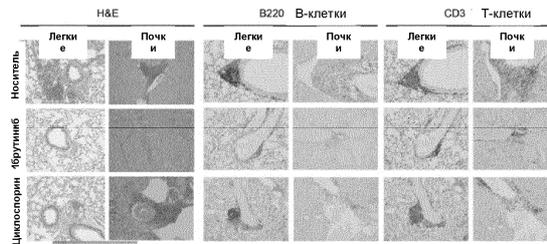


B

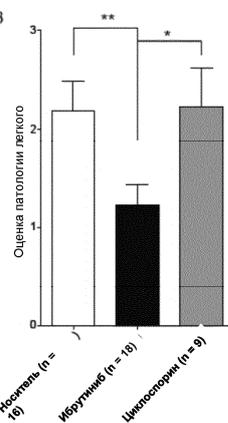


Фиг. 5A-B

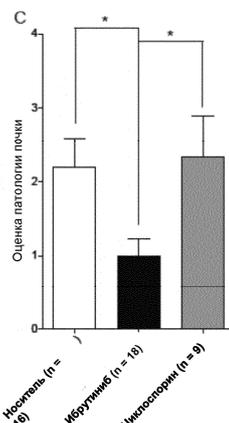
A



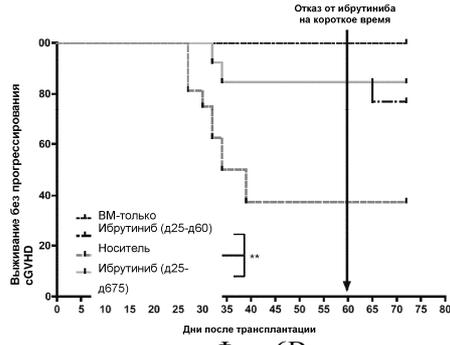
B



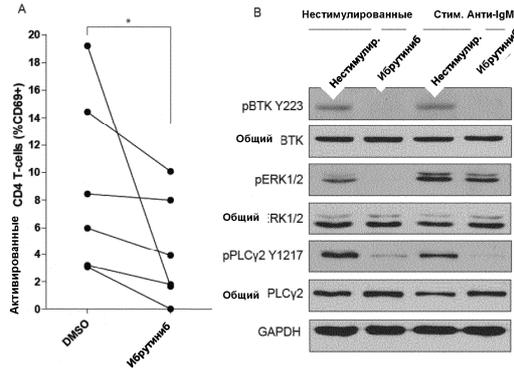
C



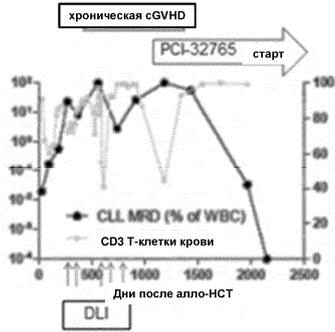
Фиг. 6A-C



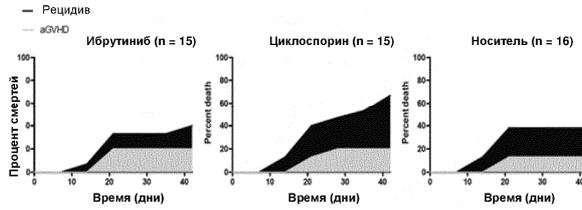
Фиг. 6D



Фиг. 7A-B



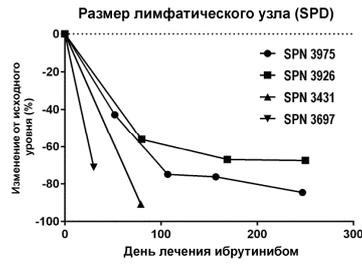
Фиг. 8



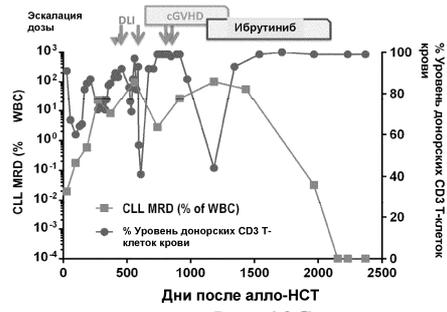
Фиг. 9



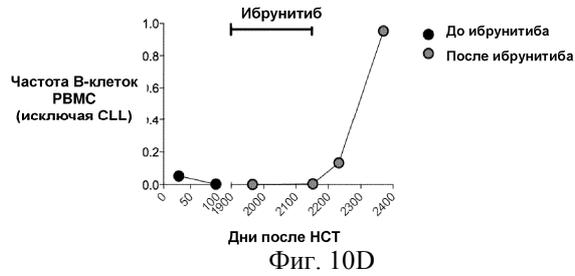
Фиг. 10A



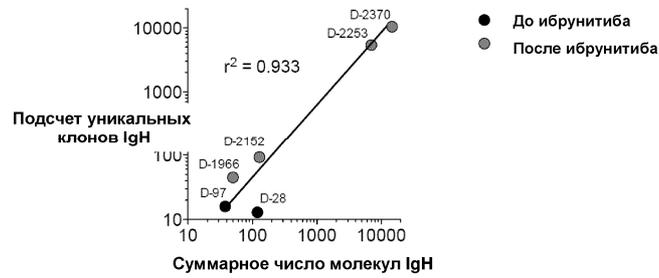
Фиг. 10В



Фиг. 10С



Фиг. 10D



Фиг. 10Е

