



(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента

2024.01.22

(21) Номер заявки

202191903

(22) Дата подачи заявки

2020.01.08

(51) Int.Cl. *A61K 31/496* (2006.01) *A61K 31/4985* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) *A61K 31/506* (2006.01)
A61K 31/416 (2006.01) *A61K 31/517* (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)
A61K 31/4188 (2006.01) *A61K 31/5377* (2006.01)
A61K 31/436 (2006.01) *A61K 31/5517* (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01) *A61K 31/573* (2006.01)
A61K 31/4523 (2006.01) *A61K 31/69* (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01) *A61K 31/706* (2006.01)
A61K 31/4704 (2006.01) *A61K 31/7076* (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)

(54) АНТИПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И ВТОРЫЕ АКТИВНЫЕ АГЕНТЫ ДЛЯ КОМБИНИРОВАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 62/790,326

(32) 2019.01.09

(33) US

(43) 2021.11.12

(86) PCT/US2020/012647

(87) WO 2020/146440 2020.07.16

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

СЕЛДЖИН КОРПОРЕЙШН (US)

(72) Изобретатель:

Вонг Лилли Л. (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(56) Anonymous: "Welcome to the R&D Deep Dive Series Multiple Myeloma CHANGING THE COURSE OF HUMAN HEALTH THROUGH BOLD PURSUITS IN SCIENCE", 24 March 2018 (2018-03-24), pages 1-108, XP055678973, Retrieved from the Internet: URL:https://s24.q4cdn.com/483522778/files/doc_presentations/MM_Deep_Dive_FINAL_DECK_PRINT_PDF.pdf [retrieved on 2020-03-24] pages 30, 42, pages 46, 48, pages 54-57

NOOKA AJAY K ET AL.: "Mechanism of Action and Novel IMiD-Based Compounds and

Combinations in Multiple Myeloma", 20190101, vol. 25, no. 1, 1 January 2019 (2019-01-01), pages 19-31, XP009519484, ISSN: 1540-336X, DOI: 10.1097/PP0.0000000000000354, page 28, column 2, last paragraph - page 29, column 1, paragraph 1

Anonymous: "History of changes for study NCT03374085 A Safety, PK and Efficacy Study of CC-92480 in Combination With Dexamethasone in Subjects With Relapsed and Refractory Mutiple Myeloma", ClinicalTrials.gov archive, 23 August 2018 (2018-08-23), pages 1-6, XP055678958, Retrieved from the Internet: URL:https://www.clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT03374085?V_11=View#StudyPageTop [retrieved on 2020-03-23] Study description; Arms and interventions; page 2

WO-A1-2019006299

WO-A1-2019014100

JOSHUA D. HANSEN ET AL.: "Discovery of CRBN E3 Ligase Modulator CC-92480 for the Treatment of Relapsed and Refractory Multiple Myeloma", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 19 March 2020 (2020-03-19), XP55678492, US, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/acs.jmedchem.9b01928, abstract, page C; figure 4, page 0, column 1, paragraph 1 - column 2, paragraph 1

(57) В данном изобретении представлены способы применения 4-(4-(4-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)окси)метил)бензил)пиперазин-1-ил)-3-фторбензонитрила или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера или фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом для лечения, предотвращения или контроля множественной миеломы. Второй активный агент представляет собой один или более из ингибитора ВТК, ингибитора mTOR, ингибитора PIM, ингибитора IGF-1R, ингибитора MEK, ингибитора XPO1, ингибитора DOT1L, ингибитора EZH2, ингибитора JAK2, ингибитора BRD4, ингибитора PLK1, ингибитора NEK2, ингибитора AURKB, ингибитора BIRC5, ингибитора BET или ингибитора ДНК-метилтрансферазы

В данному изобретению испрашиваются преимущества предварительной заявки США № 62/790326, поданной 9 января 2019 г., которая полностью включена в данный документ посредством ссылки.

1. Область техники

В данном документе представлены способы применения 4-(4-(4-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)окси)метил)бензил)пиперазин-1-ил)-3-фторбензонитрила или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера или фармацевтически приемлемой соли, в комбинации со вторым активным агентом для лечения, предотвращения или контроля множественной миеломы.

2. Уровень техники

Множественная миелома (ММ) представляет собой рак плазматических клеток костного мозга. Обычно плазматические клетки вырабатывают антитела и играют ключевую роль в иммунной функции. Однако неконтролируемый рост этих клеток приводит к боли в костях и переломам, анемии, инфекциям и другим осложнениям. Множественная миелома представляет собой вторую по частоте гематологическую злокачественную опухоль, хотя точные причины множественной миеломы остаются неизвестными. Множественная миелома вызывает высокий уровень белков в крови, моче и органах, включая, помимо прочего, М-белок и другие иммуноглобулины (антитела), альбумин и бета-2-микроглобулин, за исключением некоторых пациентов (по оценкам, от 1% до 5%), миеломные клетки которых не секретируют эти белки (так называемая несекреторная миелома). М-белок, сокращенно от моноклонального белка, также известного как парапротеин, представляет собой особенно аномальный белок, продуцируемый плазматическими клетками миеломы, и его можно найти в крови или моче почти всех пациентов с множественной миеломой, за исключением пациентов с несекреторной миеломой или миеломные клетки которой продуцируют легкие цепи иммуноглобулина с тяжелой цепью.

Скелетные симптомы, включая боль в костях, являются одними из наиболее клинически значимых симптомов множественной миеломы. Злокачественные плазматические клетки выделяют факторы, стимулирующие остеокласты (включая IL-1, IL-6 и TNF), которые вызывают вымывание кальция из костей, вызывая литические поражения; гиперкальциемия представляет собой еще один симптом. Факторы, стимулирующие остеокласты, также называемые цитокинами, могут предотвращать апоптоз или гибель миеломных клеток. У пятидесяти процентов пациентов на момент постановки диагноза обнаруживаются радиологически определяемые поражения скелета, связанные с миеломой. Другие общие клинические симптомы множественной миеломы включают полинейропатию, анемию, повышенную вязкость, инфекции и почечную недостаточность.

Современная терапия множественной миеломы может включать одно или несколько из хирургических вмешательств, трансплантации стволовых клеток, химиотерапии, иммунотерапии и/или лучевой терапии для уничтожения множественных миеломных клеток у пациента. Все современные терапевтические подходы представляют для пациента значительные недостатки.

В последнее десятилетие новые терапевтические агенты, в частности иммуномодулирующие препараты, такие как леналидомид и помалидомид, значительно увеличили частоту ответа и увеличили выживаемость без прогрессирования заболевания (PFS) и общую выживаемость (OS) у пациентов с множественной миеломой. Однако стойкие уровни остаточной болезни, которые ниже чувствительности морфологии костного мозга (BM), электрофореза белков с иммунофиксацией и количественного определения легкой цепи, существуют у многих пациентов с множественной миеломой даже после того, как эти пациенты достигли полного ответа (CR), и со временем вызовет рецидив болезни. Минимальная остаточная болезнь (MRD) при миеломе является независимым предиктором выживаемости без прогрессирования (PFS) и рассматривается в качестве суррогатной конечной точки исследования для улучшения определения эффективных методов лечения, особенно для предварительных исследований, которые в настоящее время требуют от 5 до 10 лет катамнестического наблюдения для выявления различий в выживаемости. Таким образом, мониторинг минимальной остаточной болезни (MRD) у пациентов с множественной миеломой обеспечивает прогностическую ценность для прогнозирования PFS и OS и принятия решений о лечении. Для обнаружения минимальной остаточной болезни (MRD) при миеломе можно использовать порог 0,01% (10^{-4}) после лечения, т.е. наличие 10^{-4} клеток или меньше клеток множественной миеломы в процентах от общего количества мононуклеарных клеток костного мозга считается MRD-отрицательный и имеющий 10^{-4} клеток или выше MRD-положительный. Порог 10^{-4} MRD изначально был основан на технических возможностях, но теперь возможно количественное определение MRD при 10^{-5} с помощью проточной цитометрии и 10^{-6} с помощью высокопроизводительного секвенирования. (Rawstron et al., Blood 2015;125(12):1932-1935). Методы измерения MRD включают секвенирование ДНК VDJ, полимеразную цепную реакцию (PCR) (включая аллель-специфичную PCR, ASO-PCR) и многопараметрическую проточную цитометрию (MPF). Анализы MRD, например, основанные на измерении профиля клонотипов, также описаны в патенте США № 8628927, выданном Faham et al., который включен в данное описание в качестве ссылки.

Существует значительная потребность в безопасных и эффективных соединениях и способах лечения, профилактики и ведения множественной миеломы, в том числе для пациентов, у которых множественная миелома впервые диагностирована или которые не поддаются стандартному лечению, при одно-

временном снижении или предотвращении токсичности и/или побочных эффектов, связанных с обычными методами лечения.

Цитирование или идентификация любой ссылки в Разделе 2 данного изобретения не следует толковать как признание того, что ссылка является предшествующим уровнем техники по отношению к данному изобретению.

3. Сущность изобретения

В данном документе представлены способы применения соединения 4-(4-(4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)окси)метил)бензил)пиперазин-1-ил)-3-фторбензонитрила, или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера или фармацевтически приемлемой соли, в комбинации со вторым активным агентом для лечения, профилактики или контроля множественной миеломы, где второй активный агент представляет собой один или более из ингибитора ВТК (например, ибрутиниба), ингибитора mTOR (например, эверолимуса), ингибитора PIM (например, LGH-447), ингибитора IGF-1R (например, линзитиниба), ингибитора MEK (например, траметиниба), ингибитора XPO1 (например, селинекса), ингибитора DOT1L (например, SGC0946 или пинометостата), ингибитора EZH2 (например, таземетостата, UNC1999 или CPI-1205), ингибитор JAK2 (например, федратиниб), BRD4 ингибитор (например, JQ1), ингибитор PLK1 (например, BI2536), ингибитора NEK2 (например, JH295), ингибитора AURKB (например, AZD1152), ингибитора BIRC5 (например, YM155), ингибитора BET (например, соединения C), или ингибитора ДНК метилтрансферазы (например, азацитидина).

Также для применения в способах, описанных в данном документе, предложены фармацевтические композиции, составленные для введения соответствующим путем и средствами, содержащие эффективные концентрации соединений, предложенных в данном документе, например, соединения 1, соединения 2 или соединения 3, или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли, и, необязательно, содержащие по меньшей мере один фармацевтический носитель. Также для применения в способах, представленных в данном документе, предусмотрены фармацевтические композиции, составленные для введения подходящим путем и средствами, содержащими эффективные концентрации вторых активных агентов, представленных в данном документе, например, ибрутиниб, эверолимус, LGH-447, линзитиниб, траметиниб, диметилсульфоксид траметиниба, селинексор, SGC0946, пинометостат, таземетостат, UNC1999, CPI-1205, федратиниб, JQ1, BI2536, JH295, барасертиб, AZD1152-HQPA, YM155, соединение C, или азацитидин, или их стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог фармацевтически приемлемая соль.

В одном варианте реализации фармацевтические композиции доставляют количества, эффективные для лечения множественной миеломы. В одном варианте реализации фармацевтические композиции доставляют количества, эффективные для предотвращения множественной миеломы. В одном варианте реализации фармацевтические композиции доставляют количества, эффективные для устранения множественной миеломы.

В данном документе также предусмотрены комбинированные терапии с применением соединений или композиций, представленных в данном документе, или их энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли, а также второго активного агента, предусмотренного в данном документе (например, ибрутиниб, эверолимус, LGH-447, линзитиниб, траметиниб, диметилсульфоксид траметиниба, селинексор, SGC0946, пинометостат, таземетостат, UNC1999, CPI-1205, федратиниб, JQ1, BI2536, JH295, барасертиб, AZD1152-HQPA, YM155, соединение C или азацитидин, их стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемая соль) в дополнительной комбинации (например, тройная терапия) с терапией, например, другим фармацевтическим агентом с активностью против множественной миеломы или ее симптомов. Примеры терапий в рамках способов включают, но не ограничиваются ими, хирургию, химиотерапию, лучевую терапию, биологическую терапию, трансплантацию стволовых клеток, клеточную терапию и их комбинации.

Соединения или композиции, предложенные в данном документе, или их фармацевтически приемлемые производные могут быть введены одновременно с, до или после введения любой другой и одним или более из вышеуказанных терапевтических средств. Также предложены фармацевтические композиции, содержащие соединение, предложенное в данном документе, и одну или более вышеуказанных терапий.

В одном варианте осуществления способов, представленных в данном документе, эффективные количества соединений или композиций, содержащих терапевтически эффективные концентрации соединений, вводят субъекту, у которого проявляются симптомы множественной миеломы, подлежащей лечению. Данные количества являются эффективными для облегчения или устранения одного или нескольких симптомов множественной миеломы.

Кроме того, предоставляется фармацевтическая упаковка или набор, включающий один или несколько контейнеров, заполненных одним или несколькими ингредиентами фармацевтических композиций. С таким контейнером(ами) необязательно может быть связано уведомление в форме, предписанной правительственным агентством, регулирующим производство, использование или продажу фармацевтических или биологических продуктов, причем уведомление отражает одобрение агентства по производству, использованию для продажи для введения человеку. На упаковке или наборе может быть указана информация о способе введения, последовательности введения лекарственного средства (например, от-

дельно, последовательно или одновременно) или тому подобное.

Эти и другие аспекты объекта изобретения, описанного в данном документе, станут очевидными при обращении к нижеследующему подробному описанию.

4. Подробное описание сущности изобретения

А. Определения.

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют такое же значение, которое обычно понимается специалистом в данной области техники. Все патенты, заявки, опубликованные заявки и другие публикации включены посредством ссылки во всей своей полноте. В случае наличия нескольких определений термина, упомянутого в данном документе, следует руководствоваться определением, представленным в данном разделе, если не указано иное.

Используемые в данном документе термины "содержащий" и "включающий" могут использоваться взаимозаменяемо. Термины "содержащий" и "включающий" следует интерпретировать как указывающие на присутствие указанных признаков или компонентов, но не исключают наличие или добавление одной или нескольких функций, или компонентов, или их групп. Кроме того, термины "содержащий" и "включающий" предназначены для включения примеров, охватываемых термином "состоящий из". Следовательно, термин "состоящий из" может использоваться вместо терминов "содержащий" и "включающий" для обеспечения более конкретных вариантов реализации изобретения.

Термин "состоящий из" означает, что объект содержит не менее 90%, 95%, 97%, 98% или 99% заявленных функций или компонентов, из которых он состоит. В другом варианте реализации термин "состоящий из" исключает из объема любого последующего перечисления любые другие особенности или компоненты, за исключением тех, которые не являются существенными для технического эффекта, который должен быть достигнут.

Используемый в данном документе термин "или" следует интерпретировать как включающий "или", означающий любую одну или любую комбинацию. Следовательно, "А, В или С" означает любое из следующего: "А; В; С; А и В; А и С; В и С; А, В и С". Исключение из этого определения будет иметь место только тогда, когда комбинация элементов, функций, стадий или действий в некотором роде по своей сути исключают друг друга.

"IC₅₀" относится к количеству, концентрации или дозе конкретного тестируемого соединения, которое достигает 50% ингибирования от максимального ответа, такого, как связывание рецептора, активность рецептора, клеточный рост или пролиферация, по измерения с помощью любого из анализов *in vitro* или анализов на основе клеток, описанных в данном документе.

Фармацевтически приемлемые соли включают, но не ограничиваются ими, соли аминов, такие как, но не ограничиваясь ими, N,N-дибензилэтилендиамин, хлорпрокаин, холин, аммиак, диэтаноламин и другие гидроксиалкиламины, этилендиамин, N-метилглюкамин, прокаин, N-бензилфенэтиламин, 1-пара-хлорбензил-2-пирролидин-1-илметилбензимидазол, диэтиламин и другие алкиламины, пиперазин и трис(гидроксиметил)аминометан; соли щелочных металлов, такие как, но не ограничиваясь ими, литий, калий и натрий; соли щелочноземельных металлов, такие как, но не ограничиваясь ими, барий, кальций и магний; соли переходных металлов, такие как, но не ограничиваясь ими, цинк; и другие соли металлов, такие как, но не ограничиваясь ими, гидрофосфат натрия и фосфат динатрия; а также включая, но не ограничиваясь ими, соли минеральных кислот, такие как, но не ограничиваясь ими, гидрохлориды и сульфаты; и соли органических кислот, такие как, но не ограничиваясь ими, ацетаты, лактаты, малаты, тартраты, цитраты, аскорбаты, сукцинаты, бутираты, валераты, фумараты и органические сульфонаты.

Если конкретно не указано иное, в том случае, когда у соединения можно предположить существование альтернативных таутомерных, региоизомерных и/или стереоизомерных форм, все альтернативные изомеры охватываются в пределах объема заявленного объекта изобретения. Например, где соединение может иметь одну из двух таутомерных форм, предполагается, что в данное описание будут включены оба таутомера.

Таким образом, соединения, предлагаемые в данном описании, могут быть энантиомерно чистыми или быть стереоизомерными или диастереомерными смесями. Как используется в данном документе и если не указано иное, термин "стереоизомерно чистый" или "оптически чистый" означает композицию, которая содержит один стереоизомер соединения и практически не содержит других стереоизомеров указанного соединения. Например, стереоизомерно чистая композиция соединения, имеющего один хиральный центр, будет по существу не содержать противоположного энантиомера данного соединения. Стереоизомерно чистая композиция соединения, имеющего два хиральных центра, будет по существу не содержать других диастереомеров данного соединения. Типичное стереоизомерно чистое соединение содержит более чем около 80% по массе одного стереоизомера данного соединения и менее чем около 20% по массе других стереоизомеров данного соединения, более предпочтительно, более чем около 90% по массе одного стереоизомера данного соединения и менее чем около 10% по массе других стереоизомеров данного соединения, еще более предпочтительно, более чем около 95% по массе одного стереоизомера данного соединения и менее чем около 5% по массе других стереоизомеров данного соединения, и наиболее предпочтительно, более чем около 97% по массе одного стереоизомера данного соединения и менее, чем около 3% по массе других стереоизомеров данного соединения. Как используется в данном

документе, стереоизомерно чистое соединение содержит более чем около 80% по массе одного стереоизомера данного соединения, более предпочтительно, более чем около 90% по массе одного стереоизомера данного соединения, еще более предпочтительно, более чем около 95% по массе одного стереоизомера данного соединения, и наиболее предпочтительно, более чем около 97% по массе одного стереоизомера данного соединения. Как используется в данном документе и если не указано иное, термин "стереоизомерно обогащенный" означает композицию, которая содержит более чем около 60% по массе одного стереоизомера соединения, предпочтительно, более чем около 70% по массе, более предпочтительно, более чем около 80% по массе одного стереоизомера соединения. Как используется в данном документе и если не указано иное, термин "энантиомерно чистый" означает стереоизомерно чистую композицию соединения, имеющего один хиральный центр. Аналогично, термин "стереоизомерно обогащенный" означает стереоизомерно обогащенный состав соединения, имеющего один хиральный центр. Как используется в данном документе, смеси стереоизомеров или диастереомеров означает композицию, которая содержит более одного стереоизомера соединения. Типичная смесь стереоизомеров соединения содержит около 50% по массе одного стереоизомера данного соединения и около 50% по массе других стереоизомеров данного соединения или содержит более чем около 50% по массе одного стереоизомера данного соединения и менее чем около 50% по массе других стереоизомеров данного соединения, или содержит более чем около 45% по массе одного стереоизомера данного соединения и менее чем около 55% по массе других стереоизомеров данного соединения, или содержит более чем около 40% по массе одного стереоизомера данного соединения и менее чем около 60% по массе других стереоизомеров данного соединения, или содержит более чем около 35% по массе одного стереоизомера данного соединения и менее чем около 65% по массе других стереоизомеров данного соединения.

Следует понимать, что представленные здесь соединения могут содержать хиральные центры. Такие хиральные центры могут иметь либо (R), либо (S) конфигурацию, либо могут быть их смесью. Следует понимать, что хиральные центры соединений, представленных в настоящем документе, могут подвергаться эпимеризации *in vivo*. Таким образом, специалист в данной области техники поймет, что введение соединения в его (R) форме эквивалентно, в случае соединений, которые подвергаются эпимеризации *in vivo*, введению соединения в его (S) форме.

Оптически активные (+) и (-), (R)- и (S)-, или (D)- и (L)-изомеры могут быть получены с применением хиральных синтонов или хиральных реагентов или разделены с применением традиционных технологий, таких как хроматография в хиральной стационарной фазе.

Как используется в данном документе, "изотополог" означает изотопно обогащенное соединение. Термин "изотопно обогащенный" относится к атому, имеющему изотопный состав, отличный от природного изотопного состава данного атома. "Изотопно обогащенное" может также относиться к соединению, содержащему по меньшей мере один атом, имеющий изотопный состав, отличный от природного изотопного состава данного атома. Термин "изотопный состав" относится к количеству каждого изотопа, присутствующего в данном атоме. Радиоактивно меченные и изотопно обогащенные соединения являются полезными в качестве терапевтических агентов, например, терапевтических агентов для множественной миеломы, исследовательских реагентов, например, реагентов анализа связывания и диагностических агентов, например, агентов визуализации *in vivo*. Все изотопные варианты соединений, описанных в данном документе, радиоактивны они или нет, должны охватываться объемом данных вариантов реализации, предложенных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления предусмотрены изотопологи соединений, например, изотопологи соединения 1, соединения 2 или соединения 3 представляют собой соединения, обогащенные дейтерием, углеродом-13 или азотом-15. В некоторых вариантах осуществления изотопологи, представленные в данном документе, представляют собой соединения, обогащенные дейтерием. В некоторых вариантах осуществления изотопологи, предложенные в данном документе, являются соединениями, обогащенными дейтерием, где обогащение дейтерием происходит на хиральном центре.

В описании, приведенном в данном документе, если существует какое-либо расхождение между химическим названием и химической структурой, структура имеет приоритет.

Используемый в данном документе термин "множественная миелома" относится к гематологическим состояниям, характеризующимся злокачественными плазматическими клетками, и включает следующие нарушения: моноклональная гаммапатия неопределенного значения (MGUS); множественная миелома низкого, среднего и высокого риска; недавно диагностированная множественная миелома (включая вновь диагностированную множественную миелому низкого, среднего и высокого риска); подходящая для трансплантации и недопустимая множественная миелома; тлеющая (вялотекущая) множественная миелома (включая тлеющую множественную миелому низкого, среднего и высокого риска); активная множественная миелома; солитарная плазмоцитома; экстрamedулярная плазмоцитома; лейкоз плазматических клеток; множественная миелома центральной нервной системы; миелома легких цепей; несекреторная миелома; Миелома иммуноглобулина D; и миелома с иммуноглобулином E; и множественная миелома, характеризующаяся генетическими аномалиями, такими как транслокации циклина D (например, t (11; 14) (q13; q32); t (6; 14) (p21; 32); t (12; 14) (p13; q32); или t (6; 20)); транслокации MMSET (например, t (4; 14) (p16; q32)); транслокации MAF (например, t (14; 16) (q32; q32); t (20; 22); t

(16; 22) (q11; q13); или t (14; 20) (q32; q11)); или другие хромосомные факторы (например, делеция 17p13 или хромосомы 13; del (17/17p), негипердиплоидия и усиление (1q)). В одном варианте осуществления множественная миелома охарактеризована в соответствии с Международной системой определения множественной миеломы (ISS). В одном варианте осуществления множественная миелома представляет собой множественную миелому стадии I, которая характеризуется ISS (например, уровень β 2-микроглобулина в сыворотке крови $<3,5$ мг/л и сывороточного альбумина $\geq 3,5$ г/дл). В одном варианте осуществления множественная миелома представляет собой множественную миелому стадии III, которая характеризуется ISS (например, уровень β 2-микроглобулина в сыворотке крови $>5,4$ мг/л). В одном варианте осуществления множественная миелома представляет собой множественную миелому стадии II, как характеризуется ISS (например, не стадии I или III).

Используемые в данном документе и если не указано иное, термины "лечить", "терапия" и "лечение" относятся к облегчению или уменьшению тяжести симптома, связанного с заболеванием или состоянием, которое лечат, например множественной миеломой.

Термин "профилактика" включает подавление симптома конкретного заболевания или нарушения, например множественной миеломы. В некоторых вариантах реализации пациенты с семейной историей множественной миеломы являются кандидатами на профилактические схемы. Обычно термин "предотвращение" относится к введению лекарственного средства до появления симптомов, особенно пациентам с риском множественной миеломы.

В контексте данного описания, если не указано иное, термин "ведение" включает предотвращение рецидива конкретного заболевания или нарушения, такого как множественная миелома, у пациента, который им страдал, продление времени оставаться в стадии ремиссии у пациента, страдавшего этим заболеванием, или расстройством, снижение уровня смертности пациентов и/или поддержание снижения тяжести или избегание симптома, связанного с заболеванием или состоянием, которое лечится.

В контексте данного описания "субъект" или "пациент" означает животное, обычно млекопитающее, включая человека, такое как пациент-человек.

Термин "рецидивирующий" относится к ситуации, когда у пациентов, у которых была ремиссия множественной миеломы после терапии, наблюдается возврат миеломных клеток и/или уменьшение нормальных клеток в костном мозге.

Термин "рефрактерный или устойчивый" относится к обстоятельствам, когда у пациентов, даже после интенсивного лечения, остаются остаточные клетки миеломы и/или пониженные нормальные клетки в костном мозге.

Используемый в данном документе термин "индукционная терапия" относится к первому лечению заболевания или первому лечению с целью вызвать полную ремиссию заболевания, такого как рак. Сама по себе индукционная терапия считается лучшим доступным лечением. Если обнаруживается остаточный рак, пациентов лечат другой терапией, называемой повторной индукцией. Если после индукционной терапии у пациента наблюдается полная ремиссия, проводится дополнительная консолидационная и/или поддерживающая терапия, чтобы продлить ремиссию или потенциально вылечить пациента.

Используемый в данном документе термин "консолидирующая терапия" относится к лечению заболевания после того, как ремиссия впервые была достигнута. Например, консолидирующая терапия рака представляет собой лечение, проводимое после того, как рак исчез после начальной терапии. Консолидационная терапия может включать лучевую терапию, трансплантацию стволовых клеток или лечение лекарственными препаратами от рака. Консолидационную терапию также называют интенсифицирующей терапией и терапией после ремиссии.

Используемый в данном документе термин "поддерживающая терапия" относится к лечению заболевания после ремиссии или достижения наилучшего ответа, чтобы предотвратить или отсрочить рецидив. Поддерживающая терапия может включать химиотерапию, гормональную терапию или таргетную терапию.

"Ремиссия" в контексте данного описания означает уменьшение или исчезновение признаков и симптомов рака, например множественной миеломы. При частичной ремиссии исчезли некоторые, но не все признаки и симптомы рака. При полной ремиссии все признаки и симптомы рака исчезли, хотя рак все еще может присутствовать в организме.

Используемый в данном документе термин "трансплантат" относится к терапии высокими дозами с целью спасения стволовых клеток. Гемопозитические (кровь) или стволовые клетки костного мозга используются не для лечения, а для спасения пациента после терапии высокими дозами, например, химиотерапии и/или облучения высокими дозами. Трансплантат включает "аутологичный" трансплантат стволовых клеток (ASCT), который относится к использованию собственных стволовых клеток пациента, которые собираются и используются в качестве замещающих клеток. В некоторых вариантах реализации трансплантат также включает тандемный трансплантат или множественные трансплантаты.

В контексте данного описания, если не указано иное, термины "терапевтически эффективное количество" и "эффективное количество" соединения относятся к количеству, достаточному для обеспечения терапевтического эффекта при лечении, профилактике и/или ведении заболевания, например множественной миеломы.

венной миеломы или для отсрочки или минимизации одного или нескольких симптомов, связанных с заболеванием или нарушением, которое необходимо лечить. Термины "терапевтически эффективное количество" и "эффективное количество" могут охватывать количество, которое улучшает общую терапию, уменьшает или устраняет симптомы или причины заболевания или расстройства или увеличивает терапевтическую эффективность другого терапевтического агента.

Термины "совместное введение" и "в сочетании с" включают введение одного или нескольких терапевтических агентов (например, соединения, представленного в данном документе, и другого агента против множественной миеломы, противоракового агента или агента поддерживающего ухода) либо одновременно, либо одновременно, либо последовательно без каких-либо конкретных сроков. В одном варианте реализации агенты присутствуют в клетке или в теле пациента одновременно или оказывают свое биологическое или терапевтическое действие в одно и то же время. В одном варианте реализации терапевтические агенты находятся в одной и той же композиции или стандартной лекарственной форме. В другом варианте реализации терапевтические агенты находятся в отдельных композициях или стандартных лекарственных формах.

Термин "средство поддерживающей терапии" относится к любому веществу, которое лечит, предотвращает или регулирует неблагоприятный эффект от лечения соединением 1, соединением 2 или соединением 3 или его энантиомером, или смесью энантиомеров, таутомером, изотопологом или фармацевтически приемлемой солью.

Термин "биологическая терапия" относится к введению биологических терапевтических средств, таких как пуповинная кровь, стволовые клетки, факторы роста и тому подобное.

В контексте рака, такого как множественная миелома, ингибирование можно оценить по ингибированию прогрессирования заболевания, ингибированию роста опухоли, уменьшению первичной опухоли, облегчению симптомов, связанных с опухолью, ингибированию факторов, секретируемых опухолью, задержке появления первичных или вторичных опухолей, замедленное развитие первичных или вторичных опухолей, снижение встречаемости первичных или вторичных опухолей, замедление или уменьшение тяжести вторичных эффектов заболевания, задержка роста и регрессии опухолей, увеличение времени до прогрессирования (TTP), увеличение выживаемости без прогрессирования (PFS), повышение общей выживаемости (OS), среди прочего. Используемый в данном документе термин OS означает время от начала лечения до смерти по любой причине. TTP, как используется в данном документе, означает время от начала лечения до прогрессирования опухоли; TTP не включает смертельные случаи. В одном варианте реализации PFS означает время от начала лечения до прогрессирования опухоли или смерти. В одном варианте реализации PFS означает время от первой дозы соединения до первого появления прогрессирования заболевания или смерти по любой причине. В одном варианте реализации PFS показатели будут вычисляться с использованием оценок Каплана-Мейера. Бессобытийная выживаемость (EFS) означает время от начала лечения до любого неэффективного лечения, включая прогрессирование заболевания, прекращение лечения по любой причине или смерть. В одном варианте реализации общая частота ответа (ORR) означает процент пациентов, у которых достигается ответ. В одном варианте реализации ORR означает сумму процента пациентов, у которых достигнут полный и частичный ответ. В одном варианте реализации ORR означает процент пациентов, у которых лучший ответ \geq частичного ответа (PR), согласно критериям унифицированного ответа IMWG. В одном варианте реализации продолжительность ответа (DoR) представляет собой время от достижения ответа до рецидива или прогрессирования заболевания. В одном варианте реализации DoR представляет собой время от достижения ответа \geq частичного ответа (PR) до рецидива или прогрессирования заболевания. В одном варианте реализации DoR представляет собой время от первого документального подтверждения ответа до первого документального подтверждения прогрессирующего заболевания или смерти. В одном варианте реализации DoR представляет собой время от первого документального подтверждения ответа \geq частичного ответа (PR) до первого документального подтверждения прогрессирующего заболевания или смерти. В одном варианте реализации время до ответа (TTR) означает время от первой дозы соединения до первого подтверждения ответа. В одном варианте реализации TTR означает время от первой дозы соединения до первого подтверждения ответа \geq частичного ответа (PR). В крайнем случае полное ингибирование называется в данном документе профилактикой или химиопрофилактикой. В контексте данного документа термин "профилактика" включает в себя либо полное предотвращение появления клинически очевидного рака, либо предотвращение появления доклинически очевидной стадии рака. Также подразумевается, что данное определение охватывает предотвращение трансформации в злокачественные клетки или остановку или обратное развитие предраковых клеток в злокачественные клетки. Это включает профилактическое лечение лиц, подверженных риску развития рака.

В некоторых вариантах реализации лечение множественной миеломы можно оценивать с помощью Международных единых критериев ответа для множественной миеломы (IURC) (см. Durie BGM, Harousseau J-L, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*, 2006; (10) 10: 1-7), используя определения ответа и конечной точки, показанные ниже.

Подкатегория ответа	Критерии ответа ^a
sCR	CR, как определено ниже плюс Нормальный коэффициент FLC и Отсутствие клональных клеток в костном мозге ^b по данным иммуногистохимии или иммунофлуоресценции ^c
CR	Отрицательная иммунофиксация в сыворотке и моче и Исчезновение любых плазмочитов мягких тканей и <5% плазматических клеток в костном мозге ^b
VGPR	М-белок в сыворотке и моче обнаруживается с помощью иммунофиксации, но не при электрофорезе, или на 90% или более снижение уровня М-белка в сыворотке плюс уровень М-белка в моче <100 мг за 24 ч
PR	Снижение уровня М-белка в сыворотке на $\geq 50\%$ и снижение уровня М-белка в суточной моче на $\geq 90\%$ или до <200 мг в сутки Если М-белок в сыворотке и моче не поддается измерению, ^d требуется уменьшение на $\geq 50\%$ разницы между уровнями вовлеченного и не вовлеченного FLC вместо критериев М-белка. Если М-белок в сыворотке и моче не поддается измерению, а анализ бессывороточного света также не поддается измерению, требуется снижение плазматических клеток на $\geq 50\%$ вместо М-белка при условии, что исходный процент плазматических клеток костного мозга был $\geq 30\%$. В дополнение к перечисленным выше критериям, если они присутствуют на исходном уровне, также требуется уменьшение размера плазмочитом мягких тканей на $\geq 50\%$.
SD (не рекомендуется для использования в качестве индикатора ответа; стабильность заболевания лучше всего описать, указав время для оценки прогрессирования)	Несоответствие критериям CR, VGPR, PR или прогрессирующего заболевания

Сокращения: CR - полный ответ; FLC, свободная легкая цепь; PR - частичный ответ; SD - стабильное заболевание; sCR=строгий полный ответ; VGPR - очень хороший частичный ответ.

^a Все категории ответа требуют двух последовательных оценок, сделанных в любое время до начала любой новой терапии; для всех категорий также не требуется известных доказательств прогрессирующего или нового поражения костей, если выполнялись рентгенографические исследования. Радиологические исследования не требуются для удовлетворения этих требований к ответу.

^b Подтверждение повторной биопсией костного мозга не требуется.

^c Наличие/отсутствие клональных клеток основано на соотношении κ/λ . Отклонение от нормы соотношения κ/λ по данным иммуногистохимии и/или иммунофлуоресценции требует минимум 100 плазматических клеток для анализа. Аномальное соотношение, отражающее наличие аномального клона, составляет $\kappa/\lambda > 4:1$ или $< 1:2$.

^d Поддающееся измерению заболевание, определяемое по крайней мере одним из следующих показателей: плазматические клетки костного мозга $\geq 30\%$; Сывороточный М-белок ≥ 1 г/дл (≥ 10 г/л) [10 г/л]; М-белок в моче ≥ 200 мг/24 ч; Анализ сывороточного FLC: уровень вовлеченных FLC ≥ 10 мг/дл

(≥ 100 мг/л); при условии, что соотношение FLC в сыворотке ненормально.

В данном контексте статус ECOG относится к статусу эффективности Восточной совместной онкологической группы (ECOG) (Oken M, et al Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 1982;5(6):649655), как показано ниже.

Шкала оценки	Внешние характеристики
0	Полностью активен, способен без ограничений выполнять все действия, предшествующие заболеванию.
1	Ограничен в физически напряженной деятельности, но передвигается амбулаторно и может выполнять легкую или сидячую работу, например, легкую работу по дому, офисную работу.
2	Амбулаторный и способный к самообслуживанию, но неспособный выполнять какую-либо работу. Бодрствование и более 50% времени бодрствования.
3	Способен только к ограниченному уходу за собой, прикован к постели или стулу более 50% времени бодрствования.
4	Полностью нетрудоспособный. Не может заниматься самообслуживанием. Полностью прикован к кровати или стулу
5	Умерший

Термин "около", как применяют в данном документе, если не указано иное, относится к значению, которое не более чем на 10% выше или ниже значения, изменяемого термином. Например, термин "около 10 мг/м²" означает диапазон от 9 мг/м² до 11 мг/м².

В. Краткое описание графических материалов.

Фиг. 1 показывает эффект обработки клеток ММ соединением 2 в комбинации с 9 низкомолекулярными ингибиторами. Расчеты синергизма были выполнены для лечения соединением 2 в комбинации с 9 низкомолекулярными ингибиторами на панели линий клеток ММ. Затененные прямоугольники показывают процент лунок, которые проявляют синергетическую активность после комбинированной обработки соединением 2. * представляет значимость различия отклика поверхности от нулевой модели.

Фиг. 2А показывает эффект обработки клеток ММ RPMI соединением 2 в комбинации с ибрутинибом; фиг. 2В показывает эффект обработки клеток ММ RPMI соединением 2 в комбинации с эверолимусом; фиг. 2С показывает эффект обработки клеток ММ RPMI соединением 2 в комбинации с LGH-447; фиг. 2D показывает эффект обработки клеток ММ RPMI соединением 2 в комбинации с линзитинибом; фиг. 2Е показывает эффект обработки клеток ММ RPMI соединением 2 в комбинации с SGC0946; фиг. 2F показывает эффект обработки клеток ММ RPMI соединением 2 в комбинации с EPZ-6438; фиг. 2G показывает эффект обработки клеток ММ H929 соединением 2 в комбинации с траметинибом; фиг. 2H показывает эффект обработки клеток ММ H929 соединением 2 в комбинации с федратинибом; и фиг. 2I показывает эффект обработки клеток ММ L363 соединением 2 в комбинации с селинексором.

Фиг. 3А показывает эффект обработки линий клеток K12PE соединением 2 в комбинации с JQ1; фиг. 3В показаны соответствующие значения показателя аддитивности; фиг. 3С показывает эффект обработки линий клеток K12PE-PR соединением 2 в комбинации с JQ1; и фиг. 3D показаны соответствующие значения показателя аддитивности.

Фиг. 4А показывает обработку линий клеток AMO1 соединением 2 в комбинации с траметинибом; фиг. 4В показаны соответствующие значения показателя аддитивности; фиг. 4С показывает эффект обработки линий клеток AMO1-PR соединением 2 в комбинации с траметинибом; и фиг. 4D показывает соответствующие значения показателя аддитивности.

Фиг. 5А показывает эффект обработки линий клеток H929 соединением 2 в комбинации с UNC1999; и фиг. 5В показывает соответствующие значения показателя аддитивности.

Фиг. 6А показывает эффект обработки линий клеток AMO1 соединением 2 в комбинации с BI2536; фиг. 6В показывает соответствующие значения показателя аддитивности; фиг. 6С показывает эффект обработки линий клеток AMO1-PR соединением 2 в комбинации с BI2536; и фиг. 6D показывает соответствующие значения показателя аддитивности.

Фиг. 7А показывает показатель эффективности для обработки линий клеток AMO1 соединением 2 в комбинации с JH295; и фиг. 7В показывает показатель эффективности для обработки линий клеток AMO1-PR соединением 2 в комбинации с JH295.

Фиг. 8А показывает показатель эффективности для обработки линий клеток AMO1 соединением 2 в

комбинации с AZD1152; фиг. 8B показывает показатель эффективности для обработки линий клеток K12PE соединением 2 в комбинации с AZD1152; фиг. 8C показывает показатель эффективности для обработки линий клеток AMO1-PR соединением 2 в комбинации с AZD1152; и фиг. 8D показывает показатель эффективности для обработки линий клеток K12PE-PR соединением 2 в комбинации с AZD1152.

Фиг. 9A показывает эффект обработки линий клеток AMO1 соединением 2 в комбинации с YM155; фиг. 9B показывает соответствующие значения показателя аддитивности; фиг. 9C показывает эффект обработки линий клеток AMO1-PR соединением 2 в комбинации с YM155; и фиг. 9D показывает соответствующие значения показателя аддитивности.

Фиг. 10A и фиг. 10B показывает эффект обработки соединением 2 в комбинации с соединением С на клетки OPM.2-P10 и H929-1051 MM соответственно.

Фиг. 11A, фиг. 11B, фиг. 11C и фиг. 11D показывает эффект обработки соединением 2 в комбинации с азациитидином в клетках OPM.2-P10, H929-1051, L363 и JJN3 MM соответственно.

Фиг. 12A, фиг. 12B, фиг. 12C и фиг. 12D показывает эффект обработки соединением 2 в комбинации с таземетостатом в клетках OPM.2-P10, H929-1051, L363 и JJN3 MM соответственно.

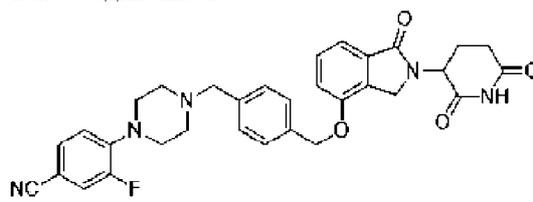
Фиг. 13A, фиг. 13B, фиг. 13C и фиг. 13D показывает эффект обработки соединением 2 в комбинации с CPI-1205 в клетках OPM.2-P10, H929-1051, L363 и JJN3 MM соответственно.

Фиг. 14A и фиг. 14B показывает эффект обработки в клетках KMS12BM PR соединением 2 в комбинации с таземетостатом и CPI-1205 соответственно.

Фиг. 15A, фиг. 15B, фиг. 15C и фиг. 15D показывает эффект обработки соединением 2 в комбинации с пинометостатом в клетках OPM.2-P10, H929-1051, L363 и JJN3 MM соответственно.

С. Соединения.

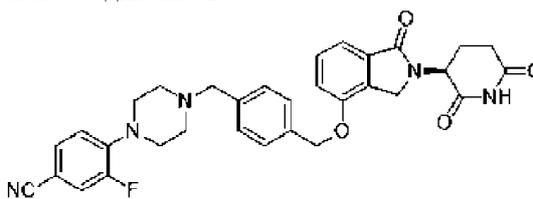
Для применения в способах, предложенных в данном документе, предложено соединение 4-(4-(4-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)окси)метил)бензил)пиперазин-1-ил)-3-фторбензонитрил, именуемое как "соединение 1":



1

или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль.

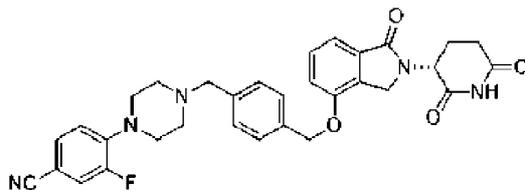
Для применения в способах, предложенных в данном документе, также предложено соединение (S)-4-(4-(4-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)окси)метил)бензил)пиперазин-1-ил)-3-фторбензонитрил, именуемое как "соединение 2":



2

или его таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль.

Для применения в способах, предложенных в данном документе, также предложено соединение (R)-4-(4-(4-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)окси)метил)бензил)пиперазин-1-ил)-3-фторбензонитрил, именуемое как "соединение 3":



3

или его таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль.

В одном варианте осуществления соединение 1 используется в способах, представленных в данном документе. В одном варианте осуществления таутомер соединения 1 используется в способах, представленных в данном документе. В одном варианте осуществления энантиомер соединения 1 используется в

способах, представленных в данном документе. В одном варианте осуществления смесь энантимеров соединения 1 используется в способах, представленных в данном документе. В одном варианте осуществления фармацевтически приемлемая соль соединения 1 используется в способах, представленных в данном документе.

В одном варианте осуществления соединение 2 используется в способах, представленных в данном документе. В одном варианте осуществления таутомер соединения 2 используется в способах, представленных в данном документе. В одном варианте осуществления фармацевтически приемлемая соль соединения 2 используется в способах, представленных в данном документе.

В одном варианте осуществления соединение 3 используется в способах, представленных в данном документе. В одном варианте осуществления таутомер соединения 3 используется в способах, представленных в данном документе. В одном варианте осуществления фармацевтически приемлемая соль соединения 3 используется в способах, представленных в данном документе.

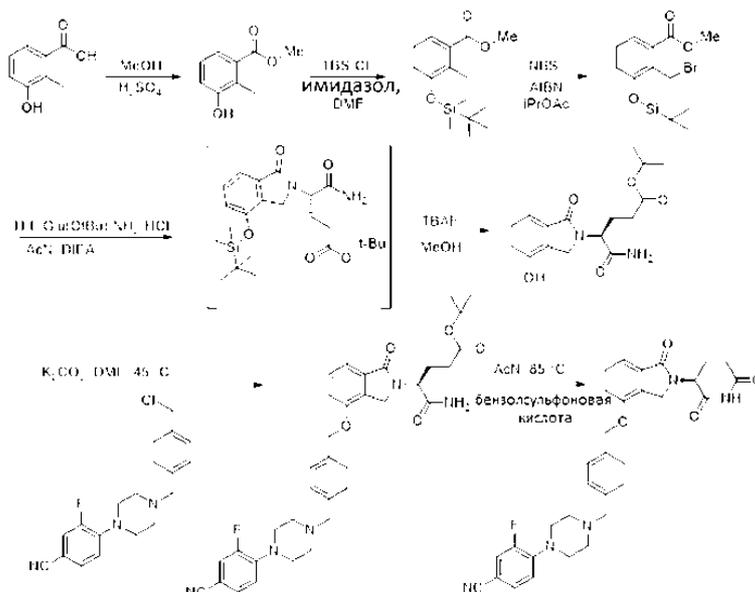
В одном варианте осуществления изотопно обогащенные аналоги соединений используются в способах, предусмотренных в данном документе. В одном варианте осуществления обогащенные изотопами аналоги соединений, используемых в способах, предоставленных в данном документе, включают те, которые описаны в заявке США № 16/030695, которая полностью включена в данный документ посредством ссылки.

D. Получение соединения 1, соединения 2 или соединения 3.

Соединения для применения в способах, предложенных в данном документе, могут быть получены способами, известными специалисту в данной области техники, и следующими методиками, аналогичными методикам, описанным в разделе Примеры в данном документе, и их обычными модификациями. Иллюстративная схема реакции для получения соединений показана ниже на схеме 1 для соединения 2.

Реакция промежуточного соединения метил-2-(бромметил)-3-[трет-бутил(диметил)силл]оксибензоата с хиральным трет-бутил-(4S)-4,5-диамино-5-оксопентаноатом (также называемым HL-Glu(OtBu)-NH₂; реакция с H-D-Glu(OtBu)-NH₂ дает противоположный энантиомер), в присутствии основания (такого как DIEA) приводит к образованию дериватизированного изоиндолина, за которым следует снятие защиты TBS с использованием фторида тетрабутиламмония. После реакции замещенного изоиндолина с 4-(4-(4-(хлорметил)бензил)пиперазин-1-ил)-3-фторбензонитрилом в присутствии основания (такого как карбонат калия) следовало снятие защиты и образование глутаримида, с получением целевого соединения 2. Соединение 1 и соединение 3 можно получить в соответствии со схемой 1, но с соответствующим исходным материалом - рацематом или R-энантиомером соответственно. Получение соединения 1, соединения 2 и соединения 3 также описано в заявке США № 16/030695, которая полностью включена в данный документ посредством ссылки.

Схема 1.

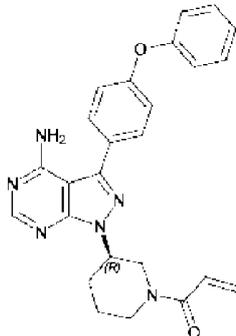


Специалисту в данной области техники будет понятно, как изменить методики, изложенные в иллюстративных схемах и примерах, чтобы получить желаемые продукты.

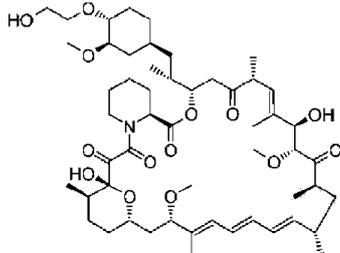
E. Вторые активные агенты.

В одном варианте осуществления второй активный агент, используемый в способах, представленных в данном документе, представляет собой ингибитор тирозинкиназы Брутона (ВТК). В одном варианте осуществления ингибитор ВТК представляет собой ибрутиниб, или акалабрутиниб, или их стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления ингибитор ВТК представляет собой ибрутиниб или их стереоизомер, смесь сте-

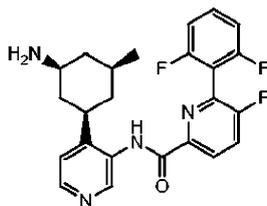
реоизомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления ингибитор ВТК представляет собой ибрутиниб. В одном варианте осуществления ингибитор ВТК представляет собой акалбрутиниб. Ибрутиниб имеет химическое название 1-[(3R)-3-[4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидинил]-2-пропен-1-он и имеет структуру:



В одном варианте осуществления второй активный агент, используемый в способах, представленных в данном документе, представляет собой ингибитор мишени рапамицина (mTOR) млекопитающих. В одном варианте осуществления ингибитор mTOR представляет собой рапамицин или его аналог (также называемый рапалог). В одном варианте осуществления ингибитор mTOR представляет собой эверолимус или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления ингибитор mTOR представляет собой эверолимус. Эверолимус имеет химическое название 40-O-(2-гидроксипропил)рапамицин и имеет структуру:

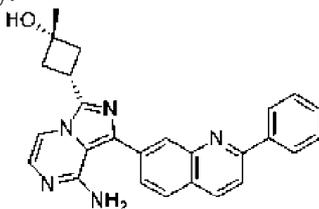


В одном варианте осуществления второй активный агент, используемый в способах, представленных в данном документе, представляет собой ингибитор провирусного сайта интеграции киназы мышечного лейкоза (PIM) Молони. В одном варианте осуществления ингибитор PIM представляет собой ингибитор пан-PIM. В одном варианте осуществления ингибитор PIM представляет собой LGH-447, AZD1208, SGI-1776 или TP-3654, или их стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления ингибитор PIM представляет собой LGH-447 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте реализации ингибитор PIM представляет собой LGH-447. В одном варианте реализации ингибитор PIM представляет собой фармацевтически приемлемую соль LGH-447. В одном варианте осуществления ингибитор PIM представляет собой хлористоводородную соль LGH-447. В одном варианте осуществления хлористоводородная соль LGH-447 представляет собой дихлористоводородную соль. В одном варианте осуществления хлористоводородная соль LGH-447 представляет собой моноклористоводородную соль. В одном варианте реализации ингибитор PIM представляет собой AZD1208. В одном варианте реализации ингибитор PIM представляет собой SGI-1776. В одном варианте реализации ингибитор PIM представляет собой TP-3654. LGH-447 имеет химическое название N-[4-[(1R,3S,5S)-3-амино-5-метилциклогексил]-3-пиридинил]-6-(2,6-дифторфенил)-5-фтор-2-пиридинкарбоксамид и имеет структуру:

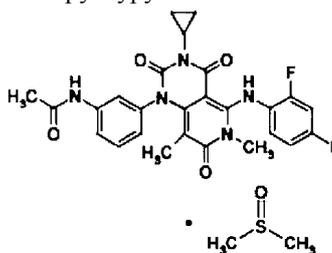


В одном варианте осуществления второй активный агент, используемый в способах, представленных в данном документе, представляет собой ингибитор рецептора инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1R). В одном варианте осуществления ингибитор IGF-1R представляет собой линзитиниб или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления ингибитор IGF-1R представляет собой линзитиниб. Линзитиниб имеет химическое название цис-3-[8-амино-1-(2-фенил-7-хинолинил)имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил]-1-

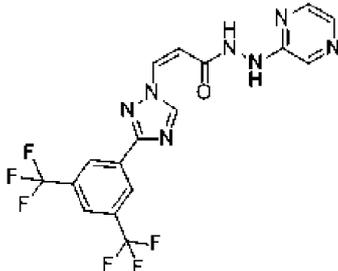
метилциклобутанол и имеет структуру:



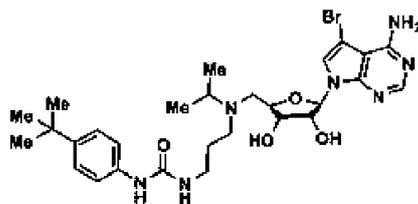
В одном варианте осуществления второй активный агент, используемый в способах, представленных в данном документе, представляет собой ингибитор киназы, регулируемой внеклеточным сигналом, активируемой митогеном (МЕК). В одном варианте осуществления ингибитор МЕК представляет собой траметиниб, диметилсульфоксид траметиниба, кобиметиниб, биниметиниб или селуметиниб или их стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления ингибитор МЕК представляет собой траметиниб или диметилсульфоксид траметиниба, или их стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления ингибитор МЕК представляет собой диметилсульфоксид траметиниба. В одном варианте осуществления ингибитор МЕК представляет собой кобиметиниб. В одном варианте осуществления ингибитор МЕК представляет собой биниметиниб. В одном варианте осуществления ингибитор МЕК представляет собой селуметиниб. Диметилсульфоксид траметиниба имеет химическое название N-[3-[3-циклопропил-5-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]-3,4,6,7-тетрагидро-6,8-диметил-2,4,7-триоксопиридо[4,3-d]пиримидин-1(2H)-ил]фенил]-ацетамида, соединение с диметилсульфоксидом (1:1). Диметилсульфоксид траметиниба имеет структуру:



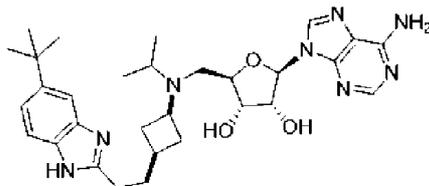
В одном варианте осуществления второй активный агент, используемый в способах, представленных в данном документе, представляет собой ингибитор экспортина 1 (XPO1). В одном варианте осуществления ингибитор XPO1 представляет собой селинексор или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления ингибитор XPO1 представляет собой селинексор. Селинексор имеет химическое название (2Z)-3-{3-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-1H-1,2,4-триазол-1-ил}-N'-(пиразин-2-ил)проп-2-енгидразид и имеет структуру:



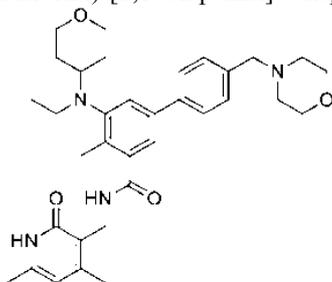
В одном варианте осуществления второй активный агент, используемый в способах, представленных в данном документе, представляет собой ингибитор белка, подобного прерывателю сайленсинга теломера 1 (DOT1L). В одном варианте осуществления ингибитор DOT1L представляет собой SGC0946 или пинометостат, или их стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления ингибитор DOT1L представляет собой SGC0946 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления ингибитор DOT1L представляет собой SGC0946. SGC0946 имеет химическое название 5-бром-7-[5-дезоксидезокси-5-[[3-[[[4-(1,1-диметилэтил)фенил]амино]карбонил]амино]пропил](1-метилэтил)амино]-β-D-рибофуранозил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин и имеет структуру:



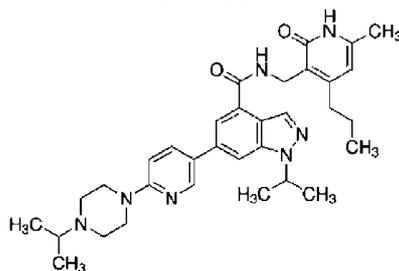
В одном варианте осуществления ингибитор DOT1L представляет собой пинометостат или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления ингибитор DOT1L представляет собой пинометостат. Пинометостат (также известный как EPZ-5676) имеет химическое название (2R,3R,4S,5R)-2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-5-(((1г,3S)-3-(2-(5-(трет-бутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)этил)циклобутил)(изопропил)амино)метил)тетрагидрофуран-3,4-диол и имеет структуру:



В одном варианте осуществления второй активный агент, используемый в способах, представленных в данном документе, представляет собой ингибитор энхансера zeste-гомолога 2 (EZH2). В одном варианте осуществления ингибитор EZH2 представляет собой таземетостат, 3-деазанепланоцин А (DZNeP), EPZ005687, E11, GSK126, UNC1999, CPI-1205 или синефунгин или их стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления ингибитор EZH2 представляет собой таземетостат или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления ингибитор EZH2 представляет собой таземетостат. В одном варианте осуществления ингибитор EZH2 представляет собой 3-деазанепланоцин А. В одном варианте осуществления ингибитор EZH2 представляет собой EPZ005687. В одном варианте реализации ингибитор EZH2 представляет собой E11. В одном варианте реализации ингибитор EZH2 представляет собой GSK126. В одном варианте осуществления ингибитор EZH2 представляет собой синефунгин. Таземетостат (также известный как EPZ-6438) имеет химическое название N-[(1,2-дигидро-4,6-диметил-2-оксо-3-пиридинил)метил]-5-[этил(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино]-4-метил-4'-(4-морфолинилметил)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид и имеет структуру:

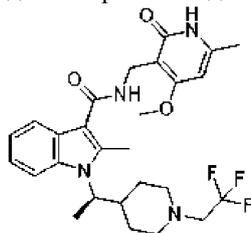


В одном варианте осуществления ингибитор EZH2 представляет собой UNC1999 или его таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте реализации ингибитор EZH2 представляет собой UNC1999. UNC1999 имеет химическое название 1-изопропил-6-(6-(4-изопропилпиперазин-1-ил)пирдин-3-ил)-N-((6-метил-2-оксо-4-пропил-1,2-дигидропирдин-3-ил)метил)-1H-индазол-4-карбоксамид и имеет структуру:

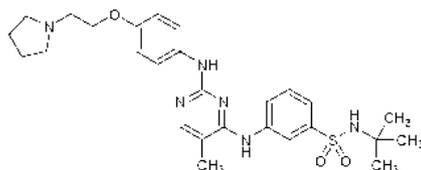


В одном варианте осуществления ингибитор EZH2 представляет собой CPI-1205 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте реализации ингибитор EZH2 представляет собой CPI-1205. CPI-1205 имеет химическое название (R)N((4-метокси-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропирдин-3-ил)метил)-2-метил-1-(1-(1-(2,2,2-

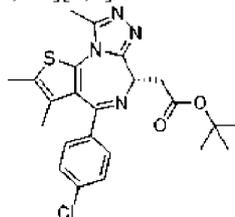
трифторэтил)пиперидин-4-ил)этил)-1H-индол-3-карбоксамид и имеет структуру:



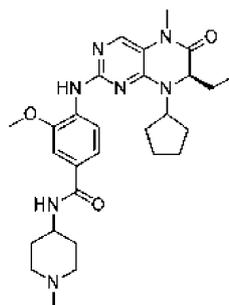
В одном варианте осуществления второй активный агент, используемый в способах, представленных в данном документе, представляет собой ингибитор Янус-киназы 2 (JAK2). В одном варианте осуществления ингибитор JAK2 представляет собой федратиниб, руксолитиниб, барицитиниб, гандотиниб, лестауртиниб, момелотиниб или пакритиниб, или их стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления ингибитор JAK2 представляет собой федратиниб или его таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления ингибитор JAK2 представляет собой федратиниб. В одном варианте осуществления ингибитор JAK2 представляет собой руксолитиниб. В одном варианте осуществления ингибитор JAK2 представляет собой барицитиниб. В одном варианте осуществления ингибитор JAK2 представляет собой гандотиниб. В одном варианте осуществления ингибитор JAK2 представляет собой лестауртиниб. В одном варианте осуществления ингибитор JAK2 представляет собой момелотиниб. В одном варианте осуществления ингибитор JAK2 представляет собой пакритиниб. Федратиниб имеет химическое название N-трет-бутил-3-[(5-метил-2-{4-[2-(пирролидин-1-ил)этокси]анилино}пиримидин-4-ил)амино]бензолсульфонамид и имеет структуру:



В одном варианте осуществления второй активный агент, используемый в способах, представленных в данном документе, представляет собой ингибитор бромодомена 4 (BRD4). В одном варианте осуществления ингибитор BRD4 представляет собой JQ1 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте реализации ингибитор BRD4 представляет собой JQ1. JQ1 имеет химическое название (S)-трет-бутил-2-(4-(4-хлорфенил)-2,3,9-триметил-6H-тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]дiazепин-6-ил)ацетат и имеет структуру:

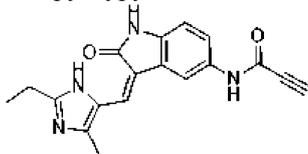


В одном варианте осуществления второй активный агент, используемый в способах, представленных в данном документе, представляет собой ингибитор Polo-подобной киназы 1 (PLK1). В одном варианте осуществления ингибитор PLK1 представляет собой BI2536 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте реализации ингибитор PLK1 представляет собой BI2536. BI2536 имеет химическое название (R)-4((8-циклопентил-7-этил-5-метил-6-оксо-5,6,7,8-тетрагидроптеридин-2-ил)амино)-3-метокси-N-(1-метилпиперидин-4-ил)бензамид и имеет структуру:

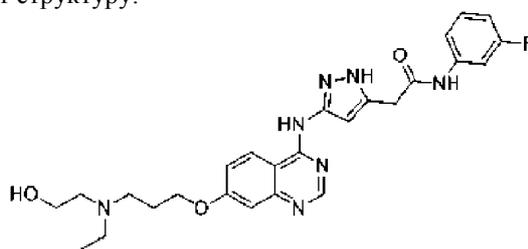


В одном варианте осуществления второй активный агент, используемый в способах, представленных в данном документе, представляет собой ингибитор серин/треонинпротенкиназы (NEK2). В одном

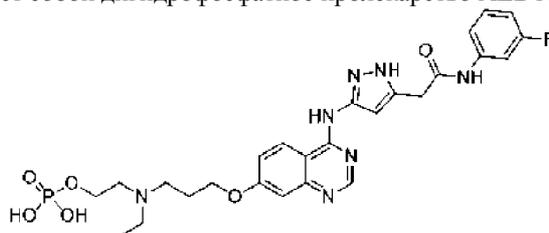
варианте осуществления ингибитор NEK2 представляет собой JH295 или его таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте реализации ингибитор NEK2 представляет собой JH295. JH295 имеет химическое название (Z)-N-(3-((2-этил-4-метил-1H-имидазол-5-ил)метил)-2-оксоиндолин-5-ил)пропиоламид и имеет структуру:



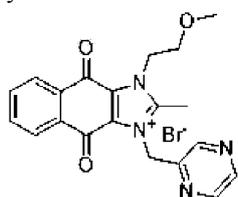
В одном варианте осуществления второй активный агент, используемый в способах, представленных в данном документе, представляет собой ингибитор аврора-киназы В (AURKB). В одном варианте осуществления ингибитор AURKB представляет собой барасертиб (также известный как AZD1152) или AZD1152-HQPA или их таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления ингибитор AURKB представляет собой барасертиб. В одном варианте реализации ингибитор AURKB представляет собой AZD1152-HQPA. AZD1152-HQPA имеет химическое название 2-(3-((7-(3-(этил(2-гидроксиэтил)амино)пропокси)хиназолин-4-ил)амино)-1H-пирозол-5-ил)-N-(3-фторфенил)ацетамид и имеет структуру:



Барасертиб представляет собой дигидрофосфатное пролекарство AZD1152-HQPA и имеет структуру:

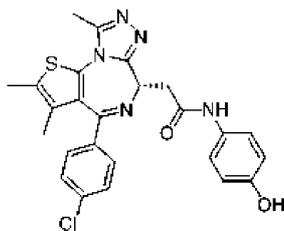


В одном варианте осуществления второй активный агент, используемый в способах, представленных в данном документе, представляет собой ингибитор сурвивина (также называемый бакуловирусным ингибитором апоптоза, содержащим повторы 5, или BIRC5). В одном варианте осуществления ингибитор BIRC5 представляет собой YM155 или его таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте реализации ингибитор BIRC5 представляет собой YM155. YM155 имеет химическое название 1-(2-метоксиэтил)-2-метил-4,9-диоксо-3-(пиразин-2-илметил)-4,9-дигидро-1H-нафто[2,3-d]имидазол-3-ия бромид и имеет структуру:

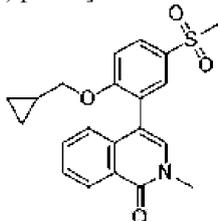


В одном варианте осуществления второй активный агент, используемый в способах, представленных в данном документе, представляет собой ингибитор бромодомена и белка экстра-терминального мотива (BET). В одном варианте осуществления ингибитор BET представляет собой бирабресиб, или соединение С, или их стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль.

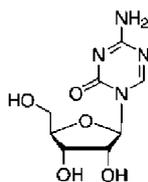
В одном варианте осуществления ингибитор BET представляет собой бирабресиб или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления ингибитор BET представляет собой бирабресиб. Бирабресиб (также как известный OTX015 или МК-8628) имеет химическое название (S)-2-(4-(4-хлорфенил)-2,3,9-триметил-6Н-тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]дiazепин-6-ил)-N-(4-гидроксифенил)ацетамид и имеет структуру:



В одном варианте осуществления ингибитор ВЕТ представляет собой соединение С или его таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления ингибитор ВЕТ представляет собой соединение С. Соединение С имеет химическое название 4-[2-(циклопропилметокси)-5-(метансульфонил)фенил]-2-метилизохинолин-1(2H)-он и имеет структуру:



В одном варианте осуществления второй активный агент, используемый в способах, представленных в данном документе, представляет собой ингибитор ДНК-метилтрансферазы. В одном варианте осуществления ингибитор ДНК-метилтрансферазы представляет собой азацитидин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления гипометилирующий агент представляет собой азацитидин. Азацитидин (также известный как азацитидин или 5-азацитидин) имеет химическое название 4-амино-1-β-D-рибофуранозил-1,3,5-триазин-2(1H)-он и имеет структуру:



Ф. Способы лечения и предотвращения.

В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрен способ лечения множественной миеломы, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой один или более из ингибитора ВТК (например, ибрутиниб), ингибитора mTOR (например, эверолимус), ингибитора PIM (например, LGH-447), ингибитора IGF-1R (например, линзитиниб), ингибитор MEK (например, траметиниб), ингибитор XPO1 (например, селинексор), ингибитор DOT1L (например, SGC0946 или пинометостат), ингибитор EZH2 (например, таземетостат, UNC1999 или CPI-1205), ингибитор JAK2 (например, федратиниб), ингибитор BRD4 (например, JQ1), ингибитор PLK1 (например, BI2536), ингибитор NEK2 (например, JH295), ингибитор AURKB (например, AZD1152), ингибитор BIRC5 (например, YM155), ингибитор ВЕТ (например, соединение С) или ингибитор ДНК-метилтрансферазы (например, азацитидин). В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрено соединение 1 или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемая соль для применения в способе лечения множественной миеломы, где способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества указанного соединения в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой один или несколько из ингибитора ВТК (например, ибрутиниб), ингибитора mTOR (например, эверолимус), ингибитора PIM (например, LGH-447), ингибитора IGF-1R (например, линзитиниб), ингибитор MEK (например, траметиниб), ингибитор XPO1 (например, селинексор), ингибитор DOT1L (например, SGC0946 или пинометостат), ингибитор EZH2 (например, таземетостат, UNC1999 или CPI-1205), ингибитор JAK2 (например, федратиниб), ингибитор BRD4 (например, JQ1), ингибитор PLK1 (например, BI2536), ингибитор NEK2 (например, JH295), ингибитор AURKB (например, AZD1152), ингибитор BIRC5 (например, YM155), ингибитор ВЕТ (например, соединение С) или ингибитор ДНК-метилтрансферазы (например, азацитидин).

В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрен способ лечения множественной миеломы, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения 2 или его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой один или несколько из ингибитора ВТК (например, ибрутиниб), ингибитора mTOR (например, эверолимус), ингибитора PIM (например,

пример, AZD1152), ингибитор BIRC5 (например, YM155), ингибитор BET (например, соединение C) или ингибитор ДНК-метилтрансферазы (например, азацитидин).

В другом варианте осуществления в данном документе предусмотрен способ контроля множественной миеломы, который включает введение пациенту соединения, предусмотренного в данном документе, например, соединения 1, соединения 2 или соединения 3, или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой один или несколько из ингибитора ВТК (например, ибрутиниб), ингибитора mTOR (например, эверолимус), ингибитора P1M (например, LGH-447), ингибитора IGF-1R (например, линзитиниб), ингибитор MEK (например, траметиниб), ингибитор XPO1 (например, селинексор), ингибитор DOT1L (например, SGC0946 или пинометостат), ингибитор EZH2 (например, таземетостат, UNC1999 или CPI-1205), ингибитор JAK2 (например, федратиниб), ингибитор BRD4 (например, JQ1), ингибитор PLK1 (например, BI2536), ингибитор NEK2 (например, JH295), ингибитор AURKB (например, AZD1152), ингибитор BIRC5 (например, YM155), ингибитор BET (например, соединение C) или ингибитор ДНК-метилтрансферазы (например, азацитидин). В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрено соединение, например, соединение 1, соединение 2 или соединение 3, или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемая соль для применения в способе контроля множественной миеломы, где способ включает введение пациенту указанного соединения в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой один или несколько из ингибитора ВТК (например, ибрутиниб), ингибитора mTOR (например, эверолимус), ингибитора P1M (например, LGH-447), ингибитора IGF-1R (например, линзитиниб), ингибитор MEK (например, траметиниб), ингибитор XPO1 (например, селинексор), ингибитор DOT1L (например, SGC0946 или пинометостат), ингибитор EZH2 (например, таземетостат, UNC1999 или CPI-1205), ингибитор JAK2 (например, федратиниб), ингибитор BRD4 (например, JQ1), ингибитор PLK1 (например, BI2536), ингибитор NEK2 (например, JH295), ингибитор AURKB (например, AZD1152), ингибитор BIRC5 (например, YM155), ингибитор BET (например, соединение C) или ингибитор ДНК-метилтрансферазы (например, азацитидин).

В одном варианте реализации в данном документе также представлены способы индуцирования терапевтического ответа, оцениваемого с помощью Международных единых критериев ответа для множественной миеломы (IURC) (см. Durie BGM, Harousseau J-L, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*, 2006; (10) 10:1-7) у пациента, которые включают введение пациенту с множественной миеломой эффективного количества соединения, предусмотренного в данном документе, например, соединения 1, соединения 2 или соединения 3, или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой один или несколько из ингибитора ВТК (например, ибрутиниб), ингибитора mTOR (например, эверолимус), ингибитора P1M (например, LGH-447), ингибитора IGF-1R (например, линзитиниб), ингибитор MEK (например, траметиниб), ингибитор XPO1 (например, селинексор), ингибитор DOT1L (например, SGC0946 или пинометостат), ингибитор EZH2 (например, таземетостат, UNC1999 или CPI-1205), ингибитор JAK2 (например, федратиниб), ингибитор BRD4 (например, JQ1), ингибитор PLK1 (например, BI2536), ингибитор NEK2 (например, JH295), ингибитор AURKB (например, AZD1152), ингибитор BIRC5 (например, YM155), ингибитор BET (например, соединение C) или ингибитор ДНК-метилтрансферазы (например, азацитидин).

В другом варианте осуществления в данном документе представлены способы достижения строгого полного ответа, полного ответа или очень хорошего частичного ответа, как определено Международными едиными критериями ответа для множественной миеломы (IURC) у пациента, которые включают введение пациенту с множественной миеломой эффективного количества соединения, предусмотренного в данном документе, например, соединения 1, соединения 2 или соединения 3, или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой один или несколько из ингибитора ВТК (например, ибрутиниб), ингибитора mTOR (например, эверолимус), ингибитора P1M (например, LGH-447), ингибитора IGF-1R (например, линзитиниб), ингибитор MEK (например, траметиниб), ингибитор XPO1 (например, селинексор), ингибитор DOT1L (например, SGC0946 или пинометостат), ингибитор EZH2 (например, таземетостат, UNC1999 или CPI-1205), ингибитор JAK2 (например, федратиниб), ингибитор BRD4 (например, JQ1), ингибитор PLK1 (например, BI2536), ингибитор NEK2 (например, JH295), ингибитор AURKB (например, AZD1152), ингибитор BIRC5 (например, YM155), ингибитор BET (например, соединение C) или ингибитор ДНК-метилтрансферазы (например, азацитидин).

В другом варианте осуществления в данном документе предусмотрены способы достижения увеличения общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования заболевания, бессобытийной выживаемости, времени до прогрессирования заболевания или выживаемости без признаков заболевания пациента, которые включают введение пациенту с множественной миеломой эффективного количества соединения, предусмотренного в данном документе, например, соединения 1, соединения 2 или соединения 3, или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой

жественной миеломой эффективного количества соединения, предусмотренного в данном документе, например, соединения 1, соединения 2 или соединения 3, или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой один или несколько из ингибитора ВТК (например, ибрутиниб), ингибитора mTOR (например, эверолимус), ингибитора P1M (например, LGH-447), ингибитора IGF-1R (например, линзитиниб), ингибитор MEK (например, траметиниб), ингибитор XPO1 (например, селинексор), ингибитор DOT1L (например, SGC0946 или пинометостат), ингибитор EZH2 (например, таземетостат, UNC1999 или CPI-1205), ингибитор JAK2 (например, федратиниб), ингибитор BRD4 (например, JQ1), ингибитор PLK1 (например, BI2536), ингибитор NEK2 (например, JH295), ингибитор AURKB (например, AZD1152), ингибитор BIRC5 (например, YM155), ингибитор BET (например, соединение C) или ингибитор ДНК-метилтрансферазы (например, азациитидин).

В одном варианте осуществления второй активный агент, используемый в способах, представленных в данном документе, представляет собой ингибитор ВТК. В одном варианте осуществления ингибитор ВТК представляет собой ибрутиниб, или акалабрутиниб, или их стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления ингибитор ВТК представляет собой ибрутиниб или их стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления ингибитор ВТК представляет собой ибрутиниб. В одном варианте осуществления ингибитор ВТК представляет собой акалабрутиниб. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрен способ лечения множественной миеломы, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой ибрутиниб или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрен способ лечения множественной миеломы, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения 2 в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой ибрутиниб. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает введение пациенту дексаметазона. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает введение пациенту бортезомиба.

В одном варианте осуществления второй активный агент, используемый в способах, представленных в данном документе, представляет собой ингибитор mTOR. В одном варианте осуществления ингибитор mTOR представляет собой рапамицин или его аналог (также называемый рапалог). В одном варианте осуществления ингибитор mTOR представляет собой эверолимус или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления ингибитор mTOR представляет собой эверолимус. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрен способ лечения множественной миеломы, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой эверолимус или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрен способ лечения множественной миеломы, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения 2 в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой эверолимус. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает введение пациенту дексаметазона. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает введение пациенту бортезомиба.

В одном варианте осуществления второй активный агент, используемый в способах, представленных в данном документе, представляет собой ингибитор P1M. В одном варианте осуществления ингибитор P1M представляет собой ингибитор пан-P1M. В одном варианте осуществления ингибитор P1M представляет собой LGH-447, AZD1208, SGI-1776 или TP-3654, или их стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления ингибитор P1M представляет собой LGH-447 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте реализации ингибитор P1M представляет собой LGH-447. В одном варианте реализации ингибитор P1M представляет собой фармацевтически приемлемую соль LGH-447. В одном варианте осуществления ингибитор P1M представляет собой хлористоводородную соль LGH-447. В одном варианте осуществления хлористоводородная соль LGH-447 представляет собой дихлористоводородную соль. В одном варианте осуществления хлористоводородная соль LGH-447 представляет собой монохлористоводородную соль. В одном варианте реализации ингибитор P1M представляет собой AZD1208. В одном варианте реализации ингибитор P1M представляет собой SGI-1776. В одном варианте реализации ингибитор P1M представляет собой TP-3654. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрен способ лечения множественной миеломы, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли в комбинации

пациенту терапевтически эффективного количества соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, тауомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой соединение С или его тауомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрен способ лечения множественной миеломы, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения 2 в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой соединение С. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает введение пациенту дексаметазона. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает введение пациенту бортезомиба.

В одном варианте осуществления второй активный агент, используемый в способах, представленных в данном документе, представляет собой ингибитор ДНК-метилтрансферазы. В одном варианте осуществления ингибитор ДНК-метилтрансферазы представляет собой азациитидин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, тауомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления ингибитор ДНК-метилтрансферазы представляет собой азациитидин. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрен способ лечения множественной миеломы, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, тауомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой азациитидин или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, тауомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрен способ лечения множественной миеломы, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения 2 в комбинации со вторым активным агентом, где второй активный агент представляет собой азациитидин. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает введение пациенту дексаметазона. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает введение пациенту бортезомиба.

В данном документе также представлены способы лечения пациентов, которые ранее лечились от множественной миеломы, но не реагируют на стандартные методы лечения, а также пациентов, которые ранее не лечились. Кроме того, охватываются способы лечения пациентов, перенесших операцию при попытке лечения множественной миеломы, а также тех, кто этого не сделал. В данном документе также представлены способы лечения пациентов, которые ранее проходили терапию трансплантации, а также тех, кто не прошел.

Способы, предлагаемые в данном документе включают лечение множественной миеломы, которая является рецидивирующей, рефрактерной или резистентной. Предлагаемые в данном документе способы включают профилактику множественной миеломы, которая является рецидивирующей, рефрактерной или резистентной. Предлагаемые в данном документе способы включают лечение множественной миеломы, которая является рецидивирующей, рефрактерной или резистентной. В некоторых таких вариантах реализации миелома представляет собой первичную, вторичную, третичную, четырех- или пятикратную множественную миелому. В одном варианте реализации способы, представленные в данном документе, уменьшают, поддерживают или устраняют минимальную остаточную болезнь (MRD). В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрен способ увеличения скорости и/или продолжительности негативности MRD у пациентов с множественной миеломой, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, тауомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, представленным в данном документе. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрен способ увеличения скорости и/или продолжительности негативности MRD у пациентов с множественной миеломой, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения 2 или его тауомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, представленным в данном документе. В одном варианте реализации способы, представленные в данном документе, охватывают лечение, профилактику или ведение различных типов множественной миеломы, таких как моноклональная гаммопатия неопределенной значимости (MGUS), множественная миелома низкого, среднего и высокого риска, впервые диагностированная множественная миелома (включая впервые диагностированную множественную миелому низкого среднего и высокого риска), подходящая для трансплантации и неподходящая для трансплантации множественная миелома, тлеющая (вялотекущая) множественная миелома (включая тлеющую множественную миелому низкого, среднего и высокого риска), активная множественная миелома, солитарная плазмочитома, экстрамедуллярная плазмочитома, лейкоз плазматических клеток, множественная миелома центральной нервной системы, миелома легких цепей, несекреторная миелома, миелома иммуноглобулина D и миелома иммуноглобулина E путем введения терапевтически эффективного количества соединения, представленного в данном документе. В другом варианте реализации способы, представленные в данном документе, охватывают лечение, профилактику или ведение множественной миеломы, характеризующейся генетическими аномалиями, такими как транслокации циклина D (например, t (11; 14) (q13; q32); t (6; 14) (p21; 32); t (12; 14) (p13; q32); или t (6; 20)); транслокации MMSET (например, t (4; 14) (p16; q32)); транслокации MAF (например, t (14; 16) (q32; q32); t (20; 22); t (16; 22) (q11; q13); или t (14; 20) (q32; q11)); или другие хромосомные

факторы (например, делеция 17p13 или хромосомы 13; del (17/17p), негипердиплоидия и усиление (1q)) путем введения терапевтически эффективного количества соединения, представленного в данном документе. В одном варианте осуществления множественная миелома охарактеризована в соответствии с Международной системой определения множественной миеломы (ISS). В одном варианте осуществления множественная миелома представляет собой множественную миелому стадии I, которая характеризуется ISS (например, уровень β 2-микроглобулина в сыворотке крови $<3,5$ мг/л и сывороточного альбумина $\geq 3,5$ г/дл). В одном варианте осуществления множественная миелома представляет собой множественную миелому стадии III, которая характеризуется ISS (например, уровень β 2-микроглобулина в сыворотке крови $>5,4$ мг/л). В одном варианте осуществления множественная миелома представляет собой множественную миелому стадии II, как характеризуется ISS (например, не стадии I или III).

В одном варианте осуществления способы включают введение терапевтически эффективного количества соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, предусмотренным в данном документе. В другом варианте осуществления способы включают введение терапевтически эффективного количества соединения 2 или его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, предусмотренным в данном документе. В другом варианте осуществления способы включают введение терапевтически эффективного количества соединения 3 или его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, предусмотренным в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления способы включают введение терапевтически эффективного количества соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, предусмотренным в данном документе, в качестве индукционной терапии. В другом варианте осуществления способы включают введение терапевтически эффективного количества соединения 2 или его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, предусмотренным в данном документе, в качестве индукционной терапии. В другом варианте осуществления способы включают введение терапевтически эффективного количества соединения 3 или его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, предусмотренным в данном документе, в качестве индукционной терапии. В некоторых вариантах осуществления способы включают введение терапевтически эффективного количества соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, предусмотренным в данном документе, в качестве консолидирующей терапии. В другом варианте осуществления способы включают введение терапевтически эффективного количества соединения 2 или его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, предусмотренным в данном документе, в качестве консолидирующей терапии. В другом варианте осуществления способы включают введение терапевтически эффективного количества соединения 3 или его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, предусмотренным в данном документе, в качестве консолидирующей терапии. В некоторых вариантах осуществления способы включают введение терапевтически эффективного количества соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, предусмотренным в данном документе, в качестве поддерживающей терапии. В другом варианте осуществления способы включают введение терапевтически эффективного количества соединения 2 или его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, предусмотренным в данном документе, в качестве поддерживающей терапии. В другом варианте осуществления способы включают введение терапевтически эффективного количества соединения 3 или его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, предусмотренным в данном документе, в качестве поддерживающей терапии.

В одном конкретном варианте реализации описанных в данном документе способов множественная миелома представляет собой лейкоз плазматических клеток.

В одном варианте реализации описанных в данном документе способов множественная миелома представляет собой множественную миелому высокого риска. В некоторых таких вариантах реализации множественная миелома высокого риска является рецидивирующей или рефрактерной. В одном варианте реализации множественная миелома высокого риска представляет собой множественную миелому, которая рецидивирует в течение 12 месяцев после первого лечения. В еще одном варианте реализации множественная миелома высокого риска представляет собой множественную миелому, которая характеризуется генетическими аномалиями, например одним или несколькими из del (17/17p) и t (14;16)(q32;q32). В некоторых таких вариантах реализации множественная миелома высокого риска рецидивирует или резистентна к одному, двум или трем предыдущим курсам лечения.

В одном варианте реализации множественная миелома характеризуется мутацией p53. В одном варианте реализации мутация p53 представляет собой мутацию Q331. В одном варианте реализации мута-

характеризуется мутацией A161T p53, активацией циклина D и хромосомной транслокацией в момент t(11;14).

В некоторых вариантах реализации способов, описанных в данном документе, множественная миелома представляет собой подходящую для трансплантации вновь диагностированную множественную миелому. В другом варианте реализации множественная миелома представляет собой неприемлемую для трансплантации недавно диагностированную множественную миелому.

В еще других вариантах реализации множественная миелома характеризуется ранним прогрессированием (например, менее 12 месяцев) после первоначального лечения. В других вариантах реализации множественная миелома характеризуется ранним прогрессированием (например, менее 12 месяцев) после трансплантации аутологичных стволовых клеток. В другом варианте реализации множественная миелома резистентна к леналидомиду. В другом варианте реализации множественная миелома невосприимчива к помалидомиду. В некоторых таких вариантах реализации предполагается, что множественная миелома резистентна к помалидомиду (например, по молекулярным характеристикам). В другом варианте реализации множественная миелома рецидивирует или резистентна к 3 или более лечениям и подвергалась воздействию ингибитора протеасом (например, бортезомиба, карфилзомиба, иксазомиба, опрозомиба или маризомиба) и иммуномодулирующего соединения (например, талидомида, леналидомида, помалидомида, ибердомида или авадомида), или дважды резистентна к ингибитору протеасом и иммуномодулирующему соединению. В еще других вариантах реализации множественная миелома является рецидивирующей или резистентной к 3 или более предшествующим курсам лечения, включая, например, моноклональное антитело CD38 (mAb CD38, например, даратумумаб или изатуксимаб), ингибитор протеасом (например, бортезомиб, карфилзомиб, иксазомиб или маризомиб) и иммуномодулирующее соединение (например, талидомид, леналидомид, помалидомид, ибердомид или авадомид) или двойную резистентность к ингибитору протеасом или иммуномодулирующему соединению и mAb CD38. В других вариантах реализации множественная миелома является тройной рефрактерной, например множественная миелома резистентна к ингибитору протеасом (например, бортезомибу, карфилзомибу, иксазомибу, опрозомибу или маризомибу), иммуномодулирующему соединению (например, талидомиду, леналидомиду, помалидомиду, ибердомиду или авадомиду) и еще одному активному агенту, как описано в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлены способы лечения, предотвращения и/или контроля множественной миеломы, включая рецидивирующую/рефрактерную множественную миелому у пациентов с нарушением функции почек или его симптомом, включающие введение терапевтически эффективного количества соединения 1, соединения 2 или соединения 3 или их энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, предусмотренным в данном документе, пациенту с рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломой с нарушением функции почек.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлены способы лечения, предотвращения и/или контроля множественной миеломы, включая рецидивирующую или рефрактерную множественную миелому у слабых пациентов или ее симптомом, включающие введение терапевтически эффективного количества соединения 1, соединения 2 или соединения 3 или их энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, предусмотренным в данном документе, слабому пациенту с множественной миеломой. В некоторых таких вариантах реализации ослабленный пациент характеризуется неприемлемостью к индукционной терапии или непереносимостью лечения дексаметазоном. В некоторых таких вариантах реализации ослабленный пациент является пожилым, например старше 65 лет.

В определенных вариантах осуществления в данном документе представлены способы лечения, предотвращения или контроля множественной миеломы, включающие введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения 1 или его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, представленным в данном документе, причем множественная миелома представляет собой рецидивирующую/рефрактерную множественную миелому четвертой линии. В определенных вариантах осуществления в данном документе представлены способы лечения, предотвращения или контроля множественной миеломы, включающие введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения 2 или его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, представленным в данном документе, причем множественная миелома представляет собой рецидивирующую/рефрактерную множественную миелому четвертой линии. В определенных вариантах осуществления в данном документе представлены способы лечения, предотвращения или контроля множественной миеломы, включающие введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения 3 или его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, представленным в данном документе, причем множественная миелома представляет собой рецидивирующую/рефрактерную множественную миелому четвертой линии.

В определенных вариантах осуществления в данном документе представлены способы лечения, предотвращения или контроля множественной миеломы, включающие введение пациенту терапевтиче-

предотвращения или контроля множественной миеломы, включающие введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения 1 или его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, представленным в данном документе, причем множественная миелома представляет собой множественную миелому с высоким риском, рецидивирующую/рефрактерную в отношении одной, двух или трех предыдущих терапий. В определенных вариантах осуществления в данном документе представлены способы лечения, предотвращения или контроля множественной миеломы, включающие введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения 2 или его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, представленным в данном документе, причем множественная миелома представляет собой множественную миелому с высоким риском, рецидивирующую/рефрактерную в отношении одной, двух или трех предыдущих терапий. В определенных вариантах осуществления в данном документе представлены способы лечения, предотвращения или контроля множественной миеломы, включающие введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения 3 или его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, представленным в данном документе, причем множественная миелома представляет собой множественную миелому с высоким риском, рецидивирующую/рефрактерную в отношении одной, двух или трех предыдущих терапий.

В определенных вариантах осуществления в данном документе представлены способы лечения, предотвращения или контроля множественной миеломы, включающие введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения 1 или его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, представленным в данном документе, причем множественная миелома представляет собой недавно диагностированную, неподходящую для трансплантации множественную миелому. В определенных вариантах осуществления в данном документе представлены способы лечения, предотвращения или контроля множественной миеломы, включающие введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения 2 или его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, представленным в данном документе, причем множественная миелома представляет собой недавно диагностированную, неподходящую для трансплантации множественную миелому. В определенных вариантах осуществления в данном документе представлены способы лечения, предотвращения или контроля множественной миеломы, включающие введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения 3 или его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, представленным в данном документе, причем множественная миелома представляет собой недавно диагностированную, неподходящую для трансплантации множественную миелому.

В определенных вариантах осуществления пациент, которого лечат одним из способов, представленных в данном документе, не подвергался лечению терапией множественной миеломы до введения соединения 1, соединения 2 или соединения 3 или их энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, предусмотренным в данном документе. В определенных вариантах осуществления пациент, которого лечат одним из способов, представленных в данном документе, подвергался лечению терапией множественной миеломы до введения соединения 1, соединения 2 или соединения 3 или их энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, предусмотренным в данном документе. В некоторых вариантах реализации у пациента, которого лечат одним из способов, представленных в данном документе, развилась лекарственная устойчивость к терапии против множественной миеломы. В некоторых таких вариантах реализации у пациента развилась устойчивость к одному, двум или трем препаратам против множественной миеломы, при этом методы лечения выбраны из моноклонального антитела к CD38 (mAb CD38, например, даратумумаб или изатуксимаб), ингибитора протеасом (для например бортезомиб, карфилзомиб, иксазомиб или маризомиб) и иммуномодулирующего соединения (например, талидомид, леналидомид, помалидомид, ибердомид или авадомид).

Способы, представленные в данном документе охватывают лечение пациента независимо от возраста пациента. В некоторых вариантах реализации субъект имеет возраст 18 лет или старше. В других вариантах реализации субъект имеет возраст старше 18, 25, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65 или 70 лет. В других вариантах реализации субъекту меньше 65 лет. В других вариантах реализации субъекту более 65 лет. В одном варианте реализации субъектом является пожилой субъект с множественной миеломой, например субъект старше 65 лет. В одном варианте реализации субъектом является пожилой субъект с множественной миеломой, например субъект старше 75 лет.

G. Дозирование соединения 1, соединения 2 или соединения 3.

В определенных вариантах реализации терапевтически или профилактически эффективное количество соединения 1, соединения 2 или соединения 3 составляет от около 0,01 до около 25 мг в день, от около 0,01 до около 10 мг в день, от около 0,01 до около 5 мг в день, от около 0,01 до около 2 мг в день, от около 0,01 до около 1 мг в день, от около 0,01 до около 0,5 мг в день, от около 0,01 до около 0,25 мг в день, от около 0,1 до около 25 мг в день, от около 0,1 до около 10 мг в день, от около 0,1 до около 5 мг в

день, от около 0,1 до около 2 мг в день, от около 0,1 до около 1 мг в день, от около 0,1 до около 0,5 мг в день, от около 0,1 до около 0,25 мг в день, от около 0,5 до около 25 мг в день, от около 0,5 до около 10 мг в день, от около 0,5 до около 5 мг в день, от около 0,5 до около 2 мг в день, от около 0,5 до около 1 мг в день, от около 1 до около 25 мг в день, от около 1 до около 10 мг в день, от около 1 до около 5 мг в день, от около 1 до около 2,5 мг в день или от около 1 до около 2 мг в день. В одном варианте реализации терапевтически или профилактически эффективное количество соединения 1, соединения 2 или соединения 3 составляет от около 0,1 мг в день до около 0,4 мг в день.

В некоторых вариантах реализации терапевтически или профилактически эффективное количество соединения 1, соединения 2 или соединения 3 составляет около 0,1, около 0,2, около 0,3, около 0,4, около 0,5, около 0,6, около 0,7, около 0,8, около 0,9, около 1, около 2, около 3, около 4, около 5, около 6, около 7, около 8, около 9, около 10, около 15, около 20 или около 25 мг в день. В некоторых таких вариантах реализации терапевтически или профилактически эффективное количество составляет около 0,1, около 0,2, около 0,3, около 0,4, около 0,5, около 0,6 или около 0,7 мг в день.

В одном варианте реализации рекомендуемый диапазон суточной дозы соединения 1, соединения 2 или соединения 3 для состояний, описанных в данном документе, находится в диапазоне от около 0,1 мг до около 25 мг в день, предпочтительно вводится в виде однократной дозы один раз в день или в виде разделенных доз на протяжении дня. В других вариантах реализации доза составляет от около 0,1 до около 10 мг в день. Конкретные дневные дозы включают 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25 мг в день. Более конкретные дневные дозы включают 0,1, 0,2, 0,3, 0,4 или 0,5 мг в день.

В конкретном варианте реализации рекомендуемая начальная доза соединения 1, соединения 2 или соединения 3 может составлять 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20 или 25 мг в день. В другом варианте реализации рекомендуемая начальная доза может составлять 0,1, 0,2, 0,3, 0,4 или 0,5 мг в день. Дозу можно увеличить до 1, 2, 3, 4 или 5 мг в день.

В некоторых вариантах реализации терапевтически или профилактически эффективное количество соединения 1, соединения 2 или соединения 3 составляет от около 0,001 до около 5 мг/кг/день, от около 0,001 до около 4 мг/кг/день, от около 0,001 до около 3 мг/кг/день, от около 0,001 до около 2 мг/кг/день, от около 0,001 до около 1 мг/кг/день, от около 0,001 до около 0,05 мг/кг/день, от около 0,001 до около 0,04 мг/кг/день, от около 0,001 до около 0,03 мг/кг/день, от около 0,001 до около 0,02 мг/кг/день, от около 0,001 до около 0,01 мг/кг/день или от около 0,001 до около 0,005 мг/кг/день.

Введенная доза также может быть выражена в единицах, отличных от мг/кг/день. Например, дозы для парентерального введения могут быть выражены в мг/м²/день. Специалист в данной области легко узнает, как преобразовать дозы из мг/кг/день в мг/м²/день, учитывая рост или массу субъекта, или и то, и другое (см. www.fda.gov/cder/cancer/animalframe.htm). Например, доза 1 мг/кг/день для человека 65 кг примерно равна 38 мг/м²/день.

В зависимости от состояния заболевания, подлежащего лечению, и от состояния субъекта, соединение 1, соединение 2 или соединение 3, предлагаемого в данном документе, или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль можно вводить пероральным, парентеральным способом (например, внутримышечным, интраперитонеальным, внутривенным, CIV, интрацистеральной инъекцией или инфузией, подкожной инъекцией или с применением имплантата), посредством ингаляции, назальным, вагинальным, ректальным, сублингвальным или местным (например, трансдермальным или локальным) способом введения. Соединение 1, соединение 2 или соединение 3, предложенное в данном документе, или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемая соль могут быть составлены, отдельно или совместно, в подходящую единичную лекарственную форму с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, носителями, адъювантами и жидкими средами, подходящими для каждого способа введения.

В одном варианте осуществления соединение 1, соединение 2 или соединение 3, представленные в данном документе, или их энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль вводят перорально. В другом варианте осуществления соединение из соединения 1, соединения 2 или соединения 3, представленных в данном документе, или их энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль вводят парентерально. В еще другом варианте осуществления соединение из соединения 1, соединения 2 или соединения 3, представленных в данном документе, или их энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль вводят внутривенно.

Соединение 1, соединение 2 или соединение 3, предлагаемое в данном документе, или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль можно доставлять в виде разовой дозы, такой как, например, однократная болюсная инъекция или пероральные таблетки или пилюли; или в течение определенного времени, например, посредством непрерывной инфузии в течение определенного времени или в виде дробных болюсных доз в течение определенного времени. Соединения, описанные в данном документе, можно вводить повторно, если необходимо, например, до тех пор, пока у пациента не появится стабильное заболевание или регресс, или пока у пациента не начнется прогрессирование заболевания или неприемлемая токсичность. Стабильное заболевание или его

отсутствие определяется методами, известными в данной области, такими как оценка симптомов пациента, физикальное обследование, визуализация опухоли, которая была визуализирована с помощью рентгеновского излучения, компьютерной томографии, ПЭТ или МРТ, и других общепринятых методов оценки.

Соединение 1, соединение 2 или соединение 3, предложенное в данном документе, или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемая соль может независимо вводиться один раз в сутки (QD) или может быть разделено на несколько дневных доз, таких как для приема два раза в сутки (BID), три раза в сутки (TID) и четыре раза в сутки (QID). Кроме того, введение может быть непрерывным (т.е. ежедневно в течение последовательных дней или каждый день), прерывистым, например, циклически (т.е. включая дни, недели или месяцы отдыха без лекарственного средства). Как используется в данном документе, термин "ежедневно" означает, что терапевтическое соединение, такое как соединение 1, соединение 2 или соединение 3, предлагаемые в данном описании, или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль вводят один или более раз в сутки, например, в течение периода времени. Термин "непрерывный" означает, что терапевтическое соединение, такое как соединение 1, соединение 2 или соединение 3, предлагаемые в данном описании, или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль вводят ежедневно в течение непрерывного периода, по меньшей мере, от 7 дней до 52 недель. Термин "прерывистый" или "периодически", используемый в данном документе, предназначен для обозначения остановки и запуска с регулярными или нерегулярными интервалами. Например, периодическое введение соединения 1, соединения 2 или соединения 3, предлагаемого в данном документе, или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли представляет собой введение в течение от одного до шести дней в неделю, введение в циклах (например, ежедневное введение в течение от двух до восьми последовательных недель, после чего идет период отдыха без введения в течение до одной недели) или введение через сутки. Используемый в данном документе, термин "циклический" означает, что терапевтическое соединение, такое как соединение 1, соединение 2 или соединение 3, предложенные в данном документе, или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль вводят ежедневно или непрерывно, но с периодом отдыха. В некоторых таких вариантах реализации введение осуществляется один раз в день в течение двух-шести дней, затем период отдыха без введения в течение пяти-семи дней.

В некоторых вариантах реализации частота введения соединения 1, соединения 2 или соединения 3 находится в диапазоне от около суточной дозы до около ежемесячной дозы. В некоторых вариантах реализации введение осуществляется один раз в день, два раза в день, три раза в день, четыре раза в день, один раз через день, два раза в неделю, один раз в неделю, один раз в две недели, один раз в три недели или один раз в четыре недели. В одном варианте реализации соединения 1, соединения 2 или соединения 3, описанные в данном документе, или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемая соль вводят один раз в день. В другом варианте осуществления соединения 1, соединения 2 или соединения 3, представленные в данном документе, или их энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль вводят дважды в день. В еще другом варианте осуществления соединения 1, соединения 2 или соединения 3, представленные в данном документе, или их энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль вводят трижды в день. В еще другом варианте осуществления соединения 1, соединения 2 или соединения 3, представленные в данном документе, или их энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль вводят четыре раза в день.

В одном варианте реализации терапевтически эффективное количество соединения 1, соединения 2 или соединения 3, вводят в цикле лечения, который включает период введения до 21 дней с последующим периодом отдыха. В одном варианте реализации терапевтически эффективное количество соединения 1, соединения 2 или соединения 3, вводят в цикле лечения, который включает период введения до 20 дней с последующим периодом отдыха. В одном варианте реализации терапевтически эффективное количество соединения 1, соединения 2 или соединения 3, вводят в цикле лечения, который включает период введения до 15 дней с последующим периодом отдыха. В одном варианте реализации терапевтически эффективное количество соединения 1, соединения 2 или соединения 3, вводят в цикле лечения, который включает период введения до 10 дней с последующим периодом отдыха. В одном варианте реализации терапевтически эффективное количество соединения 1, соединения 2 или соединения 3, вводят в цикле лечения, который включает период введения до 7 дней с последующим периодом отдыха. В одном варианте реализации терапевтически эффективное количество соединения 1, соединения 2 или соединения 3, вводят в цикле лечения, который включает период введения до 5 дней с последующим периодом отдыха. В одном варианте реализации терапевтически эффективное количество соединения 1, соединения 2 или соединения 3, вводят в цикле лечения, который включает период введения до 4 дней с последующим периодом отдыха. В одном варианте реализации терапевтически эффективное количество соединения 1, соединения 2 или соединения 3, вводят в цикле лечения, который включает период введения до 3 дней с последующим периодом отдыха.

В одном варианте реализации цикл лечения с соединением 1, соединением 2 или соединением 3

кументе называемого циклом дозирования 6/28).

В одном варианте реализации цикл лечения с соединением 1, соединением 2 или соединением 3 включает введение терапевтически эффективного количества с соединения 1, соединения 2 или соединения 3 в дни с 1 по 14 21-дневного цикла. В другом варианте реализации цикл лечения включает введение соединения 1, соединения 2 или соединения 3 в дни с 1 по 4 и 8 по 11 21-дневного цикла. В одном варианте реализации цикл лечения включает введение терапевтически эффективного количества соединения 1, соединения 2 или соединения 3 в дни с 1 по 5 и 8 по 12 21-дневного цикла. В одном варианте реализации цикл лечения включает введение терапевтически эффективного количества соединения 1, соединения 2 или соединения 3 в дни с 1 по 5 и 11 по 15 21-дневного цикла. В другом варианте реализации цикл лечения включает введение терапевтически эффективного количества соединения 1, соединения 2 или соединения 3 в дни с 1 по 5, 8 по 12 и 15 по 19 21-дневного цикла. В другом варианте реализации цикл лечения включает введение терапевтически эффективного количества соединения 1, соединения 2 или соединения 3 в дни с 1 по 4, 8 по 11 и 15 по 18 21-дневного цикла. В другом варианте реализации цикл лечения включает введение терапевтически эффективного количества соединения 1, соединения 2 или соединения 3 в дни с 1 по 4, 8 по 10 и 15 по 17 21-дневного цикла. В другом варианте реализации цикл лечения включает введение терапевтически эффективного количества соединения 1, соединения 2 или соединения 3 в дни с 1 по 3 и 8 по 11 21-дневного цикла. В одном варианте реализации цикл лечения включает введение терапевтически эффективного количества соединения 1, соединения 2 или соединения 3 в дни с 1 по 3 и 11 по 13 21-дневного цикла.

Любой лечебный цикл, описанный в данном документе может повторяться по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или более циклов. В некоторых случаях цикл лечения, как описано в данном документе, включает от 1 до около 24 циклов, от около 2 до около 16 циклов или от около 2 до около 4 циклов. В некоторых случаях цикл лечения, как описано в данном документе, включает от 1 до около 4 циклов. В некоторых вариантах реализации все циклы с 1 по 4 представляют собой 28-дневные циклы. В некоторых вариантах реализации терапевтически эффективное количество соединения 1, соединения 2 или соединения 3 вводят в течение от 1 до 13 циклов по 28 дней (например, около 1 года). В некоторых случаях циклическая терапия не ограничивается количеством циклов, и терапия продолжается до прогрессирования заболевания. Циклы могут в некоторых случаях включать изменение продолжительности периодов введения и/или периодов отдыха, описанных в данном документе.

В одном варианте реализации цикл лечения включает введение соединения 1, соединения 2 или соединения 3 в дозировке около 0,1 мг/день, 0,2 мг/день, 0,3 мг/день, 0,4 мг/день, 0,5 мг/день, 0,6 мг/день, 0,7 мг/день, 0,8 мг/день, 0,9 мг/день, 1,0 мг/день, 2,0 мг/день, 5,0 мг/день или 10 мг/день, вводимые один раз в день. В одном варианте реализации цикл лечения включает введение соединения 1, соединения 2 или соединения 3 в дозировке около 0,1 мг/день, 0,2 мг/день, 0,3 мг/день, 0,4 мг/день, 0,5 мг/день, 0,6 мг/день, 0,7 мг/день или 0,8 мг/день, вводимые один раз в день. В некоторых таких вариантах реализации цикл лечения включает введение соединения 1, соединения 2 или соединения 3 один раз в день в дозировке около 0,1 мг, 0,2 мг, 0,3 мг, 0,4 мг или 0,5 мг в дни с 1 по 10 28-дневного цикла. В некоторых таких вариантах реализации цикл лечения включает введение соединения 1, соединения 2 или соединения 3 один раз в день в дозировке около 0,1 мг, 0,2 мг, 0,3 мг, 0,4 мг или 0,5 мг в дни с 1 по 10 и с 15 по 24 28-дневного цикла. В некоторых таких вариантах осуществления цикл лечения включает введение соединения 1, соединения 2 или соединения 3 один раз в день в дозировке около 0,1 мг в дни с 1 по 10 и с 15 по 24 из 28-дневного цикла. В других вариантах реализации цикл лечения включает введение соединения 1, соединения 2 или соединения 3 два раза в день в дозировке около 0,1 мг, 0,2 мг, 0,3 мг, 0,4 мг или 0,5 мг в дни 1-3 28-дневного цикла. В других вариантах реализации цикл лечения включает введение соединения 1, соединения 2 или соединения 3 два раза в день в дозировке около 0,1 мг, 0,2 мг, 0,3 мг, 0,4 мг или 0,5 мг в дни с 1 по 3 и с 15 по 19 из 28-дневного цикла. В других вариантах реализации цикл лечения включает введение соединения 1, соединения 2 или соединения 3 два раза в день в дозировке около 0,1 мг, 0,2 мг, 0,3 мг, 0,4 мг или 0,5 мг в дни с 1 по 3 и с 15 по 17 28-дневного цикла. В других вариантах реализации цикл лечения включает введение соединения 1, соединения 2 или соединения 3 два раза в день в дозировке около 0,2 мг в дни с 1 по 3 и с 15 по 17 28-дневного цикла. В одном таком варианте реализации соединение вводят в дни 1-3 (утром и вечером), в день 14 (только вечером), в дни 15 и 16 (утром и вечером) и в день 17 (только утром) 28-дневного цикла, например, в цикле 1.

Н. Дозирование вторых активных агентов.

В одном варианте осуществления конкретное количество (доза) второго активного агента, предусмотренного в данном документе, как используется в способах, представленных в данном документе, определяется такими факторами, как конкретный используемый агент, тип множественной миеломы, которую лечат или контролируют, тяжесть и стадия заболевания, количество соединения 1, соединения 2 или соединения 3, или их энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли, и любых необязательных дополнительных активных агентов, одновременно вводимых пациенту.

В одном варианте осуществления доза второго активного агента, представленного в данном документе, как используется в способах, представленных в данном документе, определяется на основе ком-

мерческой инструкции по применению лекарственного средства (например, этикетки), одобренной FDA или аналогичным регулирующим агентством страны, отличной от США, для указанного активного агента. В одном варианте осуществления доза второго активного агента, предусмотренного в данном документе, при использовании в способах, представленных в данном документе, представляет собой дозу, одобренную FDA или аналогичным регулирующим органом страны, отличной от США, для указанного активного агента. В одном варианте осуществления доза второго активного агента, предусмотренного в данном документе, как используется в способах, предоставленных в данном документе, представляет собой дозу, используемую в клинических испытаниях на людях для указанного активного агента. В одном варианте осуществления доза второго активного агента, представленного в данном документе, используемого в способах, представленных в данном документе, ниже, чем доза, одобренная FDA или аналогичным регулирующим органом страны, отличной от США, для указанного активного агента, или доза, используемая в клинических испытаниях на людях, для указанного активного агента в зависимости, например, от синергических эффектов между вторым активным агентом и соединением 1, соединением 2 или соединением 3.

В одном варианте осуществления второй активный агент, используемый в способах, представленных в данном документе, представляет собой ингибитор ВТК. В одном варианте осуществления ингибитор ВТК (например, ибрутиниб) вводят в дозе в диапазоне от около 140 мг до около 700 мг, от около 280 мг до около 560 мг или от около 420 мг до около 560 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор ВТК (например, ибрутиниб) вводят в дозе не более чем около 700 мг, не более чем около 560 мг, не более чем около 420 мг, не более чем около 280 мг или не более чем около 140 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор ВТК (например, ибрутиниб) вводят в дозе около 560 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор ВТК (например, ибрутиниб) вводят в дозе около 420 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор ВТК (например, ибрутиниб) вводят в дозе около 280 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор ВТК (например, ибрутиниб) вводят в дозе около 140 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор ВТК (например, ибрутиниб) вводят перорально.

В одном варианте осуществления второй активный агент, используемый в способах, представленных в данном документе, представляет собой ингибитор mTOR. В одном варианте осуществления ингибитор mTOR (например, эверолимус) вводят в дозировке в диапазоне от около 1 мг до около 20 мг, от около 2,5 мг до около 15 мг или от около 5 мг до около 10 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор mTOR (например, эверолимус) вводят в дозе не более чем около 20 мг, не более чем около 15 мг, не более чем около 10 мг, не более чем около 5 мг или не более чем около 2,5 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор mTOR (например, эверолимус) вводят в дозе около 10 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор mTOR (например, эверолимус) вводят в дозе около 5 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор mTOR (например, эверолимус) вводят в дозе около 2,5 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор mTOR (например, эверолимус) вводят перорально.

В одном варианте осуществления второй активный агент, используемый в способах, представленных в данном документе, представляет собой ингибитор P1M. В одном варианте осуществления ингибитор P1M (например, LGH-447) вводят в дозе в диапазоне от около 30 мг до около 1000 мг, от около 70 мг до около 700 мг, от около 150 мг до около 500 мг, от около 200 мг до около 350 мг или от около 250 мг до около 300 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор P1M (например, LGH-447) вводят в дозе не более чем около 700 мг, не более чем около 500 мг, не более чем около 350 мг, не более чем около 300 мг, не более чем около 250 мг, не более чем около 200 мг, не более чем около 150 мг или не более чем около 70 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор P1M (например, LGH-447) вводят в дозе около 500 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор P1M (например, LGH-447) вводят в дозе около 350 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор P1M (например, LGH-447) вводят в дозе около 300 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор P1M (например, LGH-447) вводят в дозе около 250 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор P1M (например, LGH-447) вводят в дозе около 200 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор P1M (например, LGH-447) вводят в дозе около 150 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор P1M (например, LGH-447) вводят перорально.

В одном варианте осуществления второй активный агент, используемый в способах, представленных в данном документе, представляет собой ингибитор IGF-1R. В одном варианте осуществления ингибитор IGF-1R (например, линзитиниб) вводят в дозе в диапазоне от около 100 мг до около 500 мг, от около 150 мг до около 450 мг, от около 200 мг до около 400 мг или от около 250 мг до около 300 мг раз в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор IGF-1R (например, линзитиниб) вводят в дозе в диапазоне от около 50 мг до около 250 мг, от около 75 мг до около 225 мг, от около 100 мг до около 200 мг или от около 125 мг до около 150 мг дважды в сутки (BID). В одном варианте осуществления ингибитор IGF-1R (например, линзитиниб) вводят в дозе не более чем около 450 мг, не более чем около 400 мг, не более чем около 300 мг, не более чем около 250 мг, не более чем около 200 мг или не более чем около 150 мг раз в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор IGF-1R (например, линзитиниб) вводят в

метилтрансферазы (например, азацитидин) вводят в дозе около 125 мг/м² раз в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор ДНК-метилтрансферазы (например, азацитидин) вводят в дозе около 100 мг/м² раз в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор ДНК-метилтрансферазы (например, азацитидин) вводят в дозе около 75 мг/м² раз в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор ДНК-метилтрансферазы (например, азацитидин) вводят в дозе около 50 мг/м² раз в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор ДНК-метилтрансферазы (например, азацитидин) вводят в дозе около 25 мг/м² раз в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор ДНК-метилтрансферазы (например, азацитидин) вводят подкожно. В одном варианте осуществления ингибитор ДНК-метилтрансферазы (например, азацитидин) вводят внутривенно.

В одном варианте осуществления ингибитор ДНК-метилтрансферазы (например, азацитидин) вводят в дозе в диапазоне от около 100 мг до около 500 мг или от около 200 мг до около 400 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор ДНК-метилтрансферазы (например, азацитидин) вводят в дозе не более чем около 500 мг, не более чем около 400 мг, не более чем около 300 мг, не более чем около 200 мг или не более чем около 100 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор ДНК-метилтрансферазы (например, азацитидин) вводят в дозе около 500 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор ДНК-метилтрансферазы (например, азацитидин) вводят в дозе около 400 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор ДНК-метилтрансферазы (например, азацитидин) вводят в дозе около 300 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор ДНК-метилтрансферазы (например, азацитидин) вводят в дозе около 200 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор ДНК-метилтрансферазы (например, азацитидин) вводят в дозе около 100 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор ДНК-метилтрансферазы (например, азацитидин) вводят в дозе в диапазоне от около 100 мг до около 300 мг или от около 150 мг до около 250 мг дважды в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор ДНК-метилтрансферазы (например, азацитидин) вводят в дозе не более чем около 300 мг, не более чем около 250 мг, не более чем около 200 мг, не более чем около 150 мг или не более чем около 100 мг дважды в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор ДНК-метилтрансферазы (например, азацитидин) вводят в дозе около 300 мг два раза в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор ДНК-метилтрансферазы (например, азацитидин) вводят в дозе около 250 мг два раза в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор ДНК-метилтрансферазы (например, азацитидин) вводят в дозе около 200 мг дважды в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор ДНК-метилтрансферазы (например, азацитидин) вводят в дозе около 150 мг дважды в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор ДНК-метилтрансферазы (например, азацитидин) вводят в дозе около 100 мг дважды в сутки. В одном варианте осуществления ингибитор ДНК-метилтрансферазы (например, азацитидин) вводят в дозе, описанной в данном документе, в дни 1-14 28-дневного цикла. В одном варианте осуществления ингибитор ДНК-метилтрансферазы (например, азацитидин) вводят в дозе, описанной в данном документе, в дни 1-21 28-дневного цикла. В одном варианте осуществления ингибитор ДНК-метилтрансферазы (например, азацитидин) вводят перорально.

I. Комбинированная терапия с дополнительным активным агентом.

Комбинированное применение соединения, представленного в данном документе (например, соединения 1, соединения 2 или соединения 3, или их энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли), и второго активного агента, представленного в данном документе (например, одного или нескольких из ибрутиниба, эверолимуса, LGH-447, линзитиниба, траметиниба, диметилсульфоксида траметиниба, селинексора, SGC0946, пинометостата, таземетостата, UNC1999, CPI-1205, федратиниба, JQ1, BI2536, JH295, барасертиба, AZD1152-HQPA, YM155, соединения С или азацитидина, или их стереоизомера, смеси стереоизомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соль), также может быть дополнительно объединено или использовано в комбинации с (например, до, во время или после) традиционной терапией, включая, но не ограничиваясь этим, хирургию, биологическую терапию (включая иммунотерапию, например, ингибиторами контрольных точек), лучевую терапию, химиотерапию, трансплантацию стволовых клеток, клеточную терапию или другую немедикаментозную терапию, используемую в настоящее время для лечения, предотвращения или контроля множественной миеломы. Комбинированное применение соединения, представленного в данном документе, второго активного агента, представленного в данном документе, и традиционной терапии может обеспечить уникальную схему лечения, которая неожиданно эффективна для определенных пациентов. Не ограничиваясь теорией, считается, что соединение 1, соединение 2 или соединение 3 и второй активный агент, представленные в данном документе, могут обеспечивать аддитивные или синергетические эффекты при одновременном применении с традиционной терапией.

Как обсуждается в другом месте в данном документе, в контекст данного документе включен способ уменьшения, лечения и/или предотвращения неблагоприятных или нежелательных эффектов, связанных с традиционной терапией, включая, но не ограничиваясь этим, хирургическое вмешательство, химиотерапию, лучевую терапию, биологическую терапию и иммунотерапию. Соединение, предусмотренное в данном документе, например, соединения 1, соединения 2 или соединения 3, или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемая соль, второй активный агент, предусмотренный в данном документе, и дополнительный активный ингредиент можно вводить

пациенту до, во время или после возникновения нежелательного явления, связанного с традиционной терапией. В одном таком варианте осуществления дополнительный активный агент представляет собой дексаметазон.

Комбинированное применение соединения, представленного в данном документе (например, соединения 1, соединения 2 или соединения 3, или их энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли), и второго активного агента, представленного в данном документе (например, одного или нескольких из ибрутиниба, эверолимуса, LGH-447, линзитиниба, траметиниба, диметилсульфоксида траметиниба, селинексора, SGC0946, пинометостата, таземетостата, UNC1999, CPI-1205, федратиниба, JQ1, BI2536, JH295, барасертиба, AZD1152-HQPA, YM155, соединения C или азациитидина, или их стереоизомера, смеси стереоизомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли), также может быть дополнительно объединено или использовано в комбинации с другими терапевтическими агентами, пригодными для лечения и/или предотвращения множественной миеломы, описанной в данном документе. В одном таком варианте осуществления дополнительный активный агент представляет собой дексаметазон.

В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрен способ лечения, предотвращения или контроля множественной миеломы, включающий введение пациенту соединения 1, соединения 2 или соединения 3 или их энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным агентом, представленным в данном документе, дополнительно в комбинации с одним или несколькими дополнительными активными агентами и необязательно дополнительно в комбинации с лучевой терапией, переливанием крови или хирургическим вмешательством.

Используемый в данном документе термин "в комбинации" включает использование более чем одной терапии (например, одного или нескольких профилактических и/или терапевтических средств). Однако использование термина "в комбинации" не ограничивает порядок, в котором терапии (например, профилактические и/или терапевтические агенты) вводятся пациенту с заболеванием или нарушением. Первая терапия (например, профилактический или терапевтический агент, такой как соединение, предусмотренное в данном документе, например, соединение 1, соединение 2 или соединение 3, или их энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемая соль) может быть проведена до (например, 5 минут, 15 минут, 30 минут, 45 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа, 6 часов, 12 часов, 24 часа, 48 часов, 72 часа, 96 часов, 1 неделя, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель или 12 недель до), одновременно или после (например, 5 минут, 15 минут, 30 минут, 45 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа, 6 часов, 12 часов, 24 часа, 48 часов, 72 часа, 96 часов, 1 неделя, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель или 12 недель после) проведения второй терапии (например, вторым активным агентом, представленным в данном документе, например, одним или несколькими из ибрутиниба, эверолимуса, LGH-447, линзитиниба, траметиниба, диметилсульфоксида траметиниба, селинексора, SGC0946, пинометостата, таземетостата, UNC 1999, CPI-1205, федратиниба, JQ1, BI2536, барасертиба, AZD1152-HQPA, YM155, соединения C или азациитидина, или их стереоизомера, смеси стереоизомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли) субъекту. Первую терапию и вторую терапию можно проводить независимо до (например, 5 минут, 15 минут, 30 минут, 45 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа, 6 часов, 12 часов, 24 часа, 48 часов, 72 часа, 96 часов, 1 неделя, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель или 12 недель до), одновременно или после (например, 5 минут, 15 минут, 30 минут, 45 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа, 6 часов, 12 часов, 24 часа, 48 часов, 72 часа, 96 часов, 1 неделя, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель или через 12 недель после) введения субъекту третьей терапии (например, дополнительного профилактического или терапевтического агента). Четвертая терапия также рассматривается в данном документе, также как и пятисоставная терапия. В одном варианте осуществления третий терапевтический агент представляет собой дексаметазон.

Введение соединения 1, соединения 2 или соединения 3, или их энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли, второго активного агента, предусмотренного в данном документе, и одного или нескольких дополнительных активных агентов пациенту может происходить одновременно или последовательно одним и тем же или разными путями введения. Пригодность конкретного пути введения, используемого для конкретного активного агента, будет зависеть от самого активного агента (например, можно ли его вводить перорально без разложения перед попаданием в кровоток).

Способ введения соединения 1, соединения 2 или соединения 3 или их энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли, не зависит от способа введения второго активного агента, предусмотренного в данном документе, а также дополнительной терапии. В одном варианте реализации соединения 1, соединения 2 или соединения 3 или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль вводят перорально. В другом варианте осуществления соединения 1, соединения 2 или соединения 3 вводят внутривенно. В одном варианте осуществления второй активный агент, предусмотренный в данном документе, вводят перорально. В одном варианте осуществления второй активный агент, предусмотренный в данном документе, вводят внутривенно. Таким образом, в соответствии с этими вариантами осуществления соединения 1,

соединение 2 или соединение 3, или их энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль вводят перорально или внутривенно, второй активный агент, представленный в данном документе, вводят перорально или внутривенно, а дополнительную терапию можно вводить перорально, парентерально, внутривенно, внутривенно, внутриартериально, трансдермально, подъязычно, внутримышечно, ректально, трансбуккально, интраназально, липосомально, через ингаляцию, вагинально, внутривенно, путем местной доставки катетером или стентом, подкожно, интраадиопозально, внутрисуставно, интратекально или в лекарственной форме с замедленным высвобождением. В одном варианте осуществления соединение 1, соединение 2 или соединение 3 или их энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемая соль, второй активный агент, представленный в данном документе, и дополнительную терапию вводят тем же способом введения перорально или внутривенно. В другом варианте осуществления соединение 1, соединение 2 или соединение 3, или их энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемая соль вводят одним способом введения, например, внутривенно, тогда как второй активный агент, предусмотренный в данном документе, или дополнительный агент (агент против множественной миеломы) вводят другим способом, например, перорально.

В одном варианте осуществления дополнительный активный агент вводят внутривенно или подкожно и один или два раза в день в количестве от около 1 до около 1000 мг, от около 5 до около 500 мг, от около 10 до около 350 мг или от около 50 мг до около 200 мг. Конкретное количество дополнительного активного агента будет зависеть от конкретного используемого агента, типа множественной миеломы, которую лечат или контролируют, тяжести и стадии заболевания, количества соединения 1, соединения 2 или соединения 3 или их энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли, количества второго активного агента, предусмотренного в данном документе, и любых необязательных дополнительных активных агентов, одновременно вводимых пациенту.

Один или несколько дополнительных активных ингредиентов или агентов можно использовать вместе с соединением 1, соединением 2 или соединением 3 и вторым активным агентом, представленным в данном документе, в способах и композициях, представленных в данном документе. Дополнительные активные агенты могут быть большими молекулами (например, белками), малыми молекулами (например, синтетическими неорганическими, металлоорганическими или органическими молекулами) или клеточными терапевтическими средствами (например, клетками CAR).

Примеры дополнительных активных агентов, которые можно использовать в способах и композициях, описанных в данном документе, включают один или несколько из следующих: мелфалан, винкристин, циклофосамид, этопозид, доксорубин, бендамустин, обинутумаб, ингибитор протеасом (например, бортезомиб, карфилзомиб, иксазомиб или опрозомид маризомиб), ингибитор гистондеацетилазы (например, панобиностат, ACY241), ингибитор BET (например, GSK525762A, OTX015, BMS-986158, TEN-010, CPI-0610, INCB54329, BAY1238097, FT-1101, ABBV-075, BI 894999, GS-5829, GSK1210151A (I-BET-151), CPI-203, RVX 208, XD46, MS436, PFI-1, RVX2135, ZEN3365, XD14, ARV-771, MZ 1, PLX5117, 4-[2-(циклопропилметокси)-5-(метансульфонил)фенил]-2-метилизохинолин-1(2H)-он, EP11313 и EP11336), ингибитор BCL2 (например, венетоклакс или навитоклакс), ингибитор MCL-1 (например, AZD5991, AMG176, MIK665, S64315 или S63845), ингибитор LSD-1 (например, ORY-1001, ORY 2001, INCB-59872, IMG-7289, TAK 418, GSK-2879552, 4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-4-метоксифенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил или его соль), кортикостероид (например, преднизон), дексаметазон; антитело (например, антитело CS1, такое как элотузумаб; антитело к CD38, такое как даратумумаб или изатуксимаб; или антитело BCMA, или конъюгат антитела, такое как GSK2857916 или BI 836909), ингибитор контрольной точки (как описано в данном документе), или клетки CAR (как описано в данном документе).

В одном варианте осуществления дополнительный активный агент, используемый вместе с соединением 1, соединением 2 или соединением 3, или их энантиомером, смесью энантиомеров, таутомером, изотопологом или фармацевтически приемлемой солью, и вторым активным агентом, представленным в данном документе в способах и композициях, описанных в данном документе, представляет собой дексаметазон.

В некоторых вариантах реализации дексаметазон вводят в дозе 4 мг в дни 1 и 8 21-дневного цикла. В некоторых других вариантах реализации дексаметазон вводят в дозе 4 мг в дни 1, 4, 8 и 11 21-дневного цикла. В некоторых вариантах реализации дексаметазон вводят в дозе 4 мг в дни 1, 8 и 15 28-дневного цикла. В некоторых других вариантах реализации дексаметазон вводят в дозе 4 мг в дни 1, 4, 8, 11, 15 и 18 28-дневного цикла. В некоторых вариантах реализации дексаметазон вводят в дозе 4 мг в дни 1, 8, 15 и 22 28-дневного цикла. В одном таком варианте реализации дексаметазон вводят в дозе 4 мг в дни 1, 10, 15 и 22 цикла 1. В некоторых вариантах реализации дексаметазон вводят в дозе 4 мг в дни 1, 3, 15 и 17 28-дневного цикла. В одном таком варианте реализации дексаметазон вводят в дозе 4 мг в дни 1, 3, 14 и 17 цикла 1.

В некоторых других вариантах реализации дексаметазон вводят в дозе 8 мг в дни 1 и 8 21-дневного цикла. В некоторых других вариантах реализации дексаметазон вводят в дозе 8 мг в дни 1, 4, 8 и 11 21-дневного цикла. В некоторых вариантах реализации дексаметазон вводят в дозе 8 мг в дни 1, 8 и 15 28-

Используемый в данном документе термин "ингибитор иммунных контрольных точек" или "ингибитор контрольных точек" относится к молекулам, которые полностью или частично снижают, ингибируют, препятствуют или модулируют один или несколько белков контрольных точек. Не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, белки контрольных точек регулируют активацию или функцию Т-клеток. Известны многочисленные белки контрольных точек, такие как CTLA-4 и его лиганды CD80 и CD86; и PD-1 с его лигандами PD-L1 и PD-L2 (Pardoll, *Nature Reviews Cancer*, 2012, 12, 252-264). Эти белки, по-видимому, ответственны за костимулирующие или ингибирующие взаимодействия Т-клеточных ответов. Белки иммунных контрольных точек, по-видимому, регулируют и поддерживают самотолерантность, а также продолжительность и амплитуду физиологических иммунных ответов. Ингибиторы иммунных контрольных точек включают антитела или происходят из антител.

В одном варианте реализации ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор CTLA-4. В одном варианте реализации ингибитор CTLA-4 представляет собой антитело против CTLA-4. Примеры антител против CTLA-4 включают, но не ограничиваются ими, антитела, описанные в патентах США №№ 5811097; 5811097; 5855887; 6051227; 6207157; 6682736; 6984720; и 7605238, все из которых полностью включены в данный документ. В одном варианте реализации антитело против CTLA-4 представляет собой тремелимуаб (также известный как тицилимуаб или CP-675,206). В другом варианте реализации антитело против CTLA-4 представляет собой ипилимуаб (также известный как MDX-010 или MDX-101). Ипилимуаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело IgG, которое связывается с CTLA-4. Ипилимуаб продается под торговым наименованием Yervoy™.

В одном варианте реализации ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор PD-1/PD-L1. Примеры ингибиторов PD-1/PD-L1 включают, но не ограничиваются ими, ингибиторы, описанные в патентах США № 7,488,802; 7,943,743; 8,008,449; 8,168,757; 8,217,149 и публикациях заявок на патент PCT WO2003042402, WO2008156712, WO2010089411, WO2010036959, WO2011066342, WO2011159877, WO2011082400 и WO2011161699, все из которых полностью включены в данный документ.

В одном варианте реализации ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор PD-1. В одном варианте реализации ингибитор PD-1 представляет собой антитело против PD-1. В одном варианте реализации антитело против PD-1 представляет собой BGB-A317, ниволумаб (также известный как ONO-4538, BMS-936558 или MDX1106) или пембролизумаб (также известный как MK-3475, SCH 900475 или ламбролизумаб). В одном варианте реализации антитело против PD-1 представляет собой ниволумаб. Ниволумаб представляет собой человеческое моноклональное антитело IgG4 к PD-1 и продается под торговым наименованием Opdivo™. В другом варианте реализации антитело против PD-1 представляет собой пембролизумаб. Пембролизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело IgG4 и продается под торговым названием Keytruda™. В еще одном варианте реализации антитело против PD-1 представляет собой гуманизированное антитело CT-011. CT-011, вводимый отдельно, не показал ответа при лечении острого миелоидного лейкоза (AML) при рецидиве. В еще одном варианте реализации антитело против PD-1 представляет собой слитый белок AMP-224. В другом варианте реализации антитело PD-1 представляет собой BGB-A317. BGB-A317 представляет собой моноклональное антитело, в котором способность связывать Fc-гамма-рецептор I специально разработана, и которое имеет уникальную сигнатуру связывания с PD-1 с высокой аффинностью и превосходной целевой специфичностью.

В одном варианте реализации ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор PD-L1. В одном варианте реализации ингибитор PD-L1 представляет собой антитело против PD-L1. В одном варианте реализации антитело против PD-L1 представляет собой MEDI4736 (дурвалумаб). В другом варианте реализации антитело против PD-L1 представляет собой BMS-936559 (также известное как MDX-1105-01). В еще другом варианте ингибитор PD-L1 представляет собой атезолизумаб (также известный как MPDL3280A и Tecentriq®).

В одном варианте реализации ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор PD-L2. В одном варианте реализации ингибитор PD-L2 представляет собой антитело против PD-L2. В одном варианте реализации антитело против PD-L2 представляет собой gHIgM12B7A.

В одном варианте реализации ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор гена активации лимфоцитов-3 (LAG-3). В одном варианте реализации ингибитор LAG-3 представляет собой IMP321, растворимый слитый белок Ig (Brignone et al., *J. Immunol.*, 2007, 179, 4202-4211). В другом варианте реализации ингибитор LAG-3 представляет собой BMS-986016.

В одном варианте реализации ингибиторы контрольной точки представляют собой ингибитор B7. В одном варианте реализации ингибитор B7 представляет собой ингибитор B7-H3 или ингибитор B7-H4. В одном варианте реализации ингибитор B7-H3 представляет собой MGA271, антитело против B7-H3 (Loo et al., *Clin. Cancer Res.*, 2012, 3834).

В одном варианте реализации ингибиторы контрольной точки представляют собой ингибитор TIM3 (Т-клеточного домена иммуноглобулина и домена 3 муцина) (Fourcade et al., *J. Exp. Med.*, 2010, 207, 2175-86; Sakuishi et al., *J. Exp. Med.*, 2010, 207, 2187-94).

В одном варианте реализации ингибитор контрольной точки представляет собой агонист OX40 (CD134). В одном варианте реализации ингибитор контрольной точки представляет собой антитело про-

тив OX40. В одном варианте реализации антитело против OX40 представляет собой против OX-40. В другом варианте реализации антитело против OX40 представляет собой MEDI6469.

В одном варианте реализации ингибитор контрольной точки представляет собой агонист GITR. В одном варианте реализации ингибитор контрольной точки представляет собой антитело против GITR. В одном варианте реализации антитело против GITR представляет собой TRX518.

В одном варианте реализации ингибитор контрольной точки представляет собой агонист CD137. В одном варианте реализации ингибитор контрольной точки представляет собой антитело против CD137. В одном варианте реализации антитело к CD137 представляет собой урелумаб. В другом варианте реализации антитело против CD137 представляет собой PF-05082566.

В одном варианте реализации ингибитор контрольной точки представляет собой агонист CD40. В одном варианте реализации ингибитор контрольной точки представляет собой антитело против CD40. В одном варианте реализации антитело к CD40 представляет собой CF-870,893.

В одном варианте реализации ингибитор контрольной точки представляет собой рекомбинантный человеческий интерлейкин-15 (rhIL-15).

В одном варианте реализации ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор IDO. В одном варианте реализации ингибитор IDO представляет собой INCB024360. В другом варианте реализации ингибитор IDO представляет собой индоксимод.

В некоторых вариантах реализации комбинированные терапии, представленные в данном документе, включают два или более ингибиторов контрольных точек, описанных в данном документе (включая ингибиторы контрольных точек того же или другого класса). Более того, описанные в данном документе комбинированные терапии могут использоваться в комбинации с одним или несколькими вторыми активными агентами, как описано в данном документе, где это целесообразно для лечения заболеваний, описанных в данном документе и понятных в данной области.

В некоторых вариантах реализации соединение 1, соединение 2 или соединение 3 и второй активный агент, представленные в данном документе, могут использоваться в комбинации с одной или несколькими иммунными клетками, экспрессирующими на своей поверхности один или несколько рецепторов химерного антигена (CAR) (например, модифицированная иммунная клетка). Обычно CAR включают внеклеточный домен из первого белка (например, антигенсвязывающего белка), трансмембранный домен и внутриклеточный сигнальный домен. В некоторых вариантах реализации, как только внеклеточный домен связывается с целевым белком, таким как опухоль-ассоциированный антиген (TAA) или опухолеспецифический антиген (TSA), через внутриклеточный сигнальный домен генерируется сигнал, который активирует иммунную клетку, например, для нацеливания и убийства, клетки, экспрессирующей целевой белок.

Внеклеточные домены. Внеклеточные домены CAR связываются с представляющим интерес антигеном. В некоторых вариантах реализации внеклеточный домен CAR включает рецептор или часть рецептора, которая связывается с указанным антигеном. В некоторых вариантах реализации внеклеточный домен включает или представляет собой антитело или его антигенсвязывающую часть. В конкретных вариантах реализации внеклеточный домен содержит или представляет собой одноцепочечный домен Fv (scFv). Одноцепочечный домен Fv может включать, например, V_L , связанный с V_H гибким линкером, где указанные V_L и V_H происходят от антитела, которое связывает указанный антиген.

В некоторых вариантах реализации антиген, распознаваемый внеклеточным доменом полипептида, описанного в данном документе, представляет собой опухоль-ассоциированный антиген (TAA) или опухолеспецифический антиген (TSA). В различных конкретных вариантах реализации опухоль-ассоциированный антиген или опухолеспецифический антиген представляет собой, без ограничения, Her2, антиген стволовых клеток простаты (PSCA), альфа-фетопротейн (AFP), карциноэмбриональный антиген (CEA), раковый антиген-125 (CA-125), CA19-9, кальретинин, MUC-1, антиген созревания В-клеток (BCMA), белок эпителиальной мембраны (EMA), эпителиальный опухолевый антиген (ETA), тирозиназа, антиген, связанный с меланомой-24 (MAGE), CD19, CD22, CD27, CD30, CD34, CD45, CD70, CD99, CD117, EGFRvIII (вариант эпидермального фактора роста III), мезотелин, PAP (кислая фосфатаза простаты), простейин, TARP (белок альтернативной рамки считывания гамма-рецептора Т-клеток), Tgp-8, STEAPI (шеститрансмембранный эпителиальный антиген предстательной железы 1), хромогранин, цитокератин, десмин, глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP), жидкий белок макрогенной кистозной болезни (GCDFP-15), антиген HMB-45, белок мелан-А (антиген меланомы распознается Т-лимфоцитами; MART-1), мио-D1, мышечно-специфический актин (MSA), нейрофиламент, нейрон-специфическую энолазу (NSE), плацентарную щелочную фосфатазу, синаптофиз, тиреоглобулин, фактор транскрипции щитовидной железы-1, димерную форму изофермента пируваткиназы типа M2 (опухоль M2-PK), аномальный белок gas или аномальный белок p53. В некоторых других вариантах реализации TAA или TSA, распознаваемые внеклеточным доменом CAR, представляют собой интегрин $\alpha\upsilon\beta3$ (CD61), галактин или Ral-B.

В некоторых вариантах реализации TAA или TSA, распознаваемые внеклеточным доменом CAR, представляют собой антиген рака/яичка (CT), например, BAGE, CAGE, CTAGE, FATE, GAGE, HCA661, HOM-TES-85, MAGEA, MAGEB, MAGEC, NA88, NY-ES0-1, NY-SAR-35, OY-TES-1, SPANXBI, SPA17,

SSX, SYCP1 или TPTE.

В некоторых других вариантах осуществления ТАА или TSA, распознаваемые внеклеточным доменом CAR, представляют собой углевод или ганглиозид, например, fuc-GMI, GM2 (онкофетальный антиген-иммуногенный-1; OFA-I-1); GD2 (OFA-I-2), GM3, GD3 и т.п.

В некоторых других вариантах реализации ТАА или TSA, распознаваемые внеклеточным доменом CAR, представляют собой альфа-актинин-4, Vage-1, BCR-ABL, слитый белок Bcr-Abl, бета-катенин, CA 125, CA 15-3 (CA 27.29\BCAA), CA 195, CA 242, CA-50, CAM43, Casp-8, cdc27, cdk4, cdkn2a, CEA, coa-1, слитый белок dek-can, EBNA, EF2, антигены вируса Эпштейна-Барра, ETV6-AML1 слитый белок, HLA-A2, HLA-All, hsp70-2, KIAA0205, Mart2, Mum-1, 2 и 3, нео-PAP, миозин класса I, OS-9, слитый белок pml-RAR α , PTPRK, K-ras, N-ras, триозофосфат-изомераза, Gage 3,4,5,6,7, GnTV, Herv-K-mel, Lage-1, NA-88, NY-Eso-1/Lage-2, SP17, SSX-2, TRP2-Int2, gp100 (Pmel17), тирозиназа, TRP-1, TRP-2, MAGE-1, MAGE-3, RAGE, GAGE-1, GAGE-2, p15 (58), RAGE, SCP-1, Hom/Mel-40, PRAME, p53, HRas, HER-2/neu, E2A-PRL, H4-RET, IGH-IGK, MYL-RAR, антигены E6 и E7 вируса папилломы человека (HPV), TSP-180, MAGE-4, MAGE-5, MAGE-6, p185erbB2, p180erbB-3, c-met, nm-23H1, PSA, TAG-72-4, CA 19-9, CA 72-4, CAM 17.1, NuMa, K-ras, 13-Catenin, Mum-1, p16, TAGE, P SMA, CT7, теломераза, 43-9F, 5T4, 791Tgp72, 13HCG, BCA225, BTAA, CD68/KP1, C0-029, FGF-5, G250, Ga733 (EpCAM), HTgp-175, M344, MA-50, MG7-Ag, MOV18, NB70K, NY-C0-1, RCAS1, SDCCAG16, TA-90, TAAL6, TAG72, TLP или TPS.

В различных конкретных вариантах реализации опухолевый антиген или опухолеспецифический антиген представляет собой опухолевые антигены, связанные с AML, как описано в S. Anguille et al, Leukemia(2012), 26, 2186-2196.

Другие опухоль-ассоциированные и опухолеспецифические антигены известны специалистам в данной области.

Рецепторы, антитела и scFv, которые связываются с TSA и ТАА, полезные для конструирования рецепторов химерного антигена, известны в данной области, как и нуклеотидные последовательности, которые их кодируют.

В некоторых конкретных вариантах реализации антиген, распознаваемый внеклеточным доменом рецептора химерного антигена, представляет собой антиген, который обычно не считается TSA или ТАА, но который, тем не менее, связан с опухолевыми клетками или повреждением, вызванным опухолью. В некоторых вариантах реализации, например, антиген представляет собой, например, фактор роста, цитокин или интерлейкин, например, фактор роста, цитокин или интерлейкин, связанные с ангиогенезом или васкулогенезом. Такие факторы роста, цитокины или интерлейкины могут включать, например, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), основной фактор роста фибробластов (bFGF), фактор роста тромбоцитов (PDGF), фактор роста гепатоцитов (HGF), инсулиноподобный фактор роста (IGF) или интерлейкин-8 (IL-8). Опухоли также могут создавать локальную гипоксическую среду по отношению к опухоли. Таким образом, в других конкретных вариантах реализации антиген представляет собой фактор, связанный с гипоксией, например, HIF-1 α , HIF-1 β , HIF-2 α , HIF-2 β , HIF-3 α или HIF-3 β . Опухоли также могут вызывать локальное повреждение нормальной ткани, вызывая высвобождение молекул, известных как молекулы молекулярного паттерна, связанные с повреждением (DAMPs; также известные как алармины - молекулярные фрагменты, ассоциированные с повреждением). Следовательно, в некоторых других конкретных вариантах реализации антиген представляет собой DAMP, например, белок теплового шока, связанный с хроматином белок с высокой подвижностью блок 1 группы (HMGB 1), S100A8 (MRP8, кальгранулин A), S100A9 (MRP14, кальгранулин B), сывороточный амилоид A (SAA), или может быть дезоксирибонуклеиновой кислотой, аденозинтрифосфатом, мочевой кислотой или сульфатом гепарина.

Трансмембранный домен. В некоторых вариантах реализации внеклеточный домен CAR присоединен к трансмембранному домену полипептида посредством линкерной, спейсерной или шарнирной полипептидной последовательности, например, последовательности CD28 или последовательности CTLA4. Трансмембранный домен может быть получен или производным от трансмембранного домена любого трансмембранного белка и может включать весь такой трансмембранный домен или его часть. В конкретных вариантах реализации трансмембранный домен может быть получен или производным, например, из CD8, CD16, рецептора цитокина и рецептора интерлейкина, или рецептора фактора роста или тому подобного.

Внутриклеточные сигнальные домены. В некоторых вариантах реализации внутриклеточный домен CAR представляет собой или включает внутриклеточный домен или мотив белка, который экспрессируется на поверхности Т-клеток и запускает активацию и/или пролиферацию указанных Т-клеток. Такой домен или мотив способен передавать первичный антигенсвязывающий сигнал, который необходим для активации Т-лимфоцита в ответ на связывание антигена с внеклеточной частью CAR. Обычно этот домен или мотив включает или представляет собой ITAM (иммунорецепторный мотив активации на основе тирозина). ITAM-содержащие полипептиды, подходящие для CAR, включают, например, дзета-цепь CD3 (CD3 ζ) или ее части, содержащие ITAM. В конкретном варианте реализации внутриклеточный домен представляет собой внутриклеточный сигнальный домен CD3 ζ . В других конкретных вариантах реализации внутриклеточный домен происходит из рецепторной цепи лимфоцитов, комплексного белка

TCR/CD3, субъединицы рецептора Fe или субъединицы рецептора IL-2. В некоторых вариантах реализации CAR дополнительно содержит один или несколько костимулирующих доменов или мотивов, например, как часть внутриклеточного домена полипептида. Один или несколько костимулирующих доменов или мотивов могут быть или могут содержать одну или несколько последовательностей костимулирующего полипептида CD27, костимулирующей полипептидной последовательности CD28, костимулирующей полипептидной последовательности OX40 (CD134), совместной - стимулирующая полипептидная последовательность 4-1BB (CD137) или костимулирующая индуцибельная костимулирующая Т-клеточная последовательность (ICOS) полипептидная последовательность, или другой костимулирующий домен или мотив, или любая их комбинация.

CAR может также содержать мотив выживания Т-клеток. Мотив выживания Т-клеток может быть любой полипептидной последовательностью или мотивом, который способствует выживанию Т-лимфоцита после стимуляции антигеном. В некоторых вариантах реализации мотив выживания Т-клеток представляет собой или происходит из CD3, CD28, внутриклеточного сигнального домена рецептора IL-7 (IL-7R), внутриклеточного сигнального домена рецептора IL-12, внутриклеточного сигнального домена рецептора IL-15, внутриклеточного сигнального домена рецептора IL-21 или внутриклеточного сигнального домена рецептора трансформирующего фактора роста β (TGF β).

Модифицированные иммунные клетки, экспрессирующие CAR, могут представлять собой, например, Т-лимфоциты (Т-клетки, например, CD4+ Т-клетки или CD8+ Т-клетки), цитотоксические лимфоциты (CTL) или естественные киллеры (NK). Т-лимфоциты, используемые в композициях и способах, представленных в данном документе, могут быть наивными Т-лимфоцитами или Т-лимфоцитами, ограниченными МНС. В некоторых вариантах реализации Т-лимфоциты представляют собой лимфоциты, инфильтрирующие опухоль (TIL). В некоторых вариантах реализации Т-лимфоциты были выделены из биопсии опухоли или были размножены из Т-лимфоцитов, выделенных из биопсии опухоли. В некоторых других вариантах реализации Т-клетки были выделены или размножены из Т-лимфоцитов, выделенных из периферической крови, пуповинной крови или лимфы. Иммунные клетки, которые будут использоваться для создания модифицированных иммунных клеток, экспрессирующих CAR, можно выделить с использованием общепринятых в данной области обычных методов, например сбора крови с последующим аферезом и, возможно, опосредованным антителами выделением или сортировкой клеток.

Модифицированные иммунные клетки предпочтительно являются аутологичными для индивидуума, которому должны быть введены модифицированные иммунные клетки. В некоторых других вариантах реализации модифицированные иммунные клетки являются аллогенными для индивидуума, которому должны быть введены модифицированные иммунные клетки. Когда аллогенные Т-лимфоциты или NK-клетки применяют для получения модифицированных Т-лимфоцитов, предпочтительно выбирают Т-лимфоциты или NK-клетки, что уменьшает вероятность появления реакции "трансплантат против хозяина" (GVHD) у индивидуума. Например, в некоторых вариантах осуществления вирус-специфические Т-лимфоциты выбраны для получения модифицированных Т-лимфоцитов; ожидается, что такие лимфоциты будут иметь значительно уменьшенную нативную способность связываться с и, таким образом, активироваться любыми антигенами-реципиентами. В некоторых вариантах реализации опосредованное реципиентом отторжение аллогенных Т-лимфоцитов может быть уменьшено путем совместного введения хозяину одного или нескольких иммунодепрессантов, например циклоспорина, такролимуса, сиролимуса, циклофосамида или тому подобного.

Т-лимфоциты, например, немодифицированные Т-лимфоциты или Т-лимфоциты, экспрессирующие CD3 и CD28, или содержащие полипептид, содержащий сигнальный домен CD3 ζ и костимулирующий домен CD28, могут быть размножены с использованием антител к CD3 и CD28, например, антител, прикрепленных к шарикам; см., например, патенты США №№ 5948893; 6534055; 6352694; 6692964; 6887466; и 6905681.

Модифицированные иммунные клетки, например, модифицированные Т-лимфоциты, могут необязательно содержать "суицидный ген" или "предохранительный переключатель", который позволяет при желании убить практически все модифицированные иммунные клетки. Например, модифицированные Т-лимфоциты в некоторых вариантах реализации могут содержать ген тимидинкиназы HSV (HSV-TK), который вызывает гибель модифицированных Т-лимфоцитов при контакте с ганцикловиром. В другом варианте реализации модифицированные Т-лимфоциты содержат индуцибельную каспазу, например, индуцибельную каспазу 9 (icaspase9), например, гибридный белок между каспазой 9 и человеческим связывающим белком FK506, позволяющий димеризацию с использованием специфического низкомолекулярного фармацевтического препарата. См. Straathof et al., Blood 105 (11): 4247-4254 (2005).

В некоторых вариантах реализации соединение 1, соединение 2 или соединение 3 и второй активный агент, представленные в данном документе, вводятся пациентам с различными типами или стадиями множественной миеломы в сочетании с Т-клетками химерного антигенного рецептора (CAR). В некоторых вариантах реализации CAR Т-клетка в комбинации нацелена на антиген созревания В-клеток (BCMA), а в более конкретных вариантах реализации CAR Т-клетка представляет собой bb2121 или bb21217. В некоторых вариантах реализации CAR Т-клетка представляет собой JCARH125.

Г. Фармацевтические композиции.

Предусмотренные в данном документе фармацевтические композиции содержат терапевтически эффективные количества одного или нескольких соединений, представленных в данном документе, и/или второго активного агента, представленного в данном документе, и необязательно фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или наполнитель.

Соединения могут быть составлены в виде подходящих фармацевтических составов, таких как растворы, суспензии, таблетки, диспергируемые таблетки, пилюли, капсулы, порошки, составы с замедленным высвобождением или эликсиры, для перорального введения или в виде стерильных растворов или суспензий для офтальмологического или парентерального введения, а также препараты для трансдермального пластыря и ингаляторов сухого порошка. Обычно описанные выше соединения составляют в фармацевтические композиции с использованием методик и процедур, хорошо известных в данной области (см., например, Ansel Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, Seventh Edition 1999).

В композициях эффективные концентрации одного или нескольких соединений или фармацевтически приемлемых солей смешаны (смешаны) с подходящим фармацевтическим носителем или несущей средой. В некоторых вариантах реализации концентрации соединений в композициях эффективны для доставки количества при введении, которое лечит, предотвращает или облегчает один или несколько симптомов и/или прогрессирует множественной миеломы.

Обычно композиции составлены для введения разовой дозы. Для составления композиции массовая доля соединения растворяется, суспендируется, диспергируется или иным образом смешивается в выбранном носителе в эффективной концентрации, таким образом, чтобы лечившееся состояние облегчалось или улучшалось. Фармацевтические носители или несущие среды, подходящие для введения представленных в данном документе соединений, включают любые такие носители, известные специалистам в данной области как подходящие для конкретного способа введения.

Кроме того, соединения могут быть составлены в виде единственного фармацевтически активного ингредиента в композиции или могут быть объединены с другими активными ингредиентами. Липосомные суспензии, включая липосомы, нацеленные на ткань, такие как липосомы, нацеленные на опухоль, также могут быть подходящими в качестве фармацевтически приемлемых носителей. Они могут быть получены в соответствии со способами, известными специалистам в данной области техники. Например, липосомные лекарственные формы могут быть получены, как известно в данной области техники. Вкратце, липосомы, такие как многослойные везикулы (MLV), могут быть образованы путем высушивания яичного фосфатидилхолина и фосфатидилсерина головного мозга (молярное соотношение 7:3) на внутренней стороне колбы. Добавляют раствор соединения, представленного в данном документе, в забуференном фосфатом физиологическом растворе, не содержащем двухвалентных катионов (PBS), и встряхивают колбу до диспергирования липидной пленки. Полученные везикулы промывают для удаления неинкапсулированного соединения, осаждают центрифугированием и затем ресуспендируют в PBS.

Активное соединение включается в фармацевтически приемлемый носитель в количестве, достаточном для оказания терапевтически полезного эффекта при отсутствии нежелательных побочных эффектов у пациента, которого лечат. Терапевтически эффективная концентрация может быть определена эмпирически путем исследования соединений в *in vitro* и *in vivo* системах, описанных в данном документе, и затем экстраполирована на основании этого для дозировки для людей.

Концентрация активного соединения в фармацевтической композиции будет зависеть от абсорбции, распределения в тканях, инактивации, метаболизма и выведения активного соединения, физико-химических характеристик соединения, режима дозирования и вводимого количества, а также других факторов, известных специалистам в данной области. Например, количество, которое доставлено, является достаточным для улучшения одного или нескольких симптомов рака, в том числе солидных опухолей и гематологических опухолей.

Растворы или суспензии, используемые для парентерального, внутрикожного, подкожного или местного применения, могут включать любой из следующих компонентов: стерильный разбавитель, такой как вода для инъекций, физиологический раствор, жирное растительное масло, полиэтиленгликоль, глицерин, пропиленгликоль, диметилацетамид или другой синтетический растворитель; противомикробные агенты, такие как бензиловый спирт и метилпарабены; антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота и бисульфит натрия; хелатирующие агенты, такие как этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА); буферы, такие как ацетаты, цитраты и фосфаты; и агенты для регулирования тонуса, такие как хлорид натрия или декстроза. Препараты для парентерального введения могут быть заключены в ампулы, ручки, одноразовые шприцы или флаконы для однократной или многократной дозы, сделанные из стекла, пластика или другого подходящего материала.

В случаях, когда соединения проявляют недостаточную растворимость, можно использовать способы солюбилизации соединений. Такие методы известны специалистам в данной области и включают, но не ограничиваются ими, использование соразтворителей, таких как диметилсульфоксид (ДМСО), использование поверхностно-активных веществ, таких как TWEEN®, или растворение в водном бикарбонате натрия.

При смешивании или добавлении соединения(й) полученная смесь может быть раствором, суспен-

зий, эмульсией и т.п. Форма полученной смеси зависит от ряда факторов, включая предполагаемый способ введения и растворимость соединения в выбранном носителе или несущей среде. Эффективная концентрация достаточна для облегчения симптомов заболевания, расстройства или состояния, по которому проводится лечение, и может быть определена эмпирически.

Фармацевтические композиции предназначены для введения людям и животным в стандартных лекарственных формах, таких как таблетки, капсулы, пилюли, порошки, гранулы, стерильные парентеральные растворы или суспензии, а также пероральные растворы или суспензии, а также масляные водные эмульсии, содержащие подходящие количества соединений или их фармацевтически приемлемые соли. Фармацевтически терапевтически активные соединения и их соли составляют и вводятся в виде единичных дозированных форм или множественных дозированных форм. Лекарственные формы единичной дозы, применяемые в данном документе, относятся к физически дискретным единицам, подходящим для людей и животных, и упаковываются индивидуально, как известно в данной области техники. Каждая единичная доза содержит предопределенное количество терапевтически активного соединения, достаточного для получения желаемого терапевтического эффекта, в сочетании с необходимым фармацевтическим носителем, наполнителем или разбавителем. Примеры стандартных дозированных форм включают ампулы и шприцы, а также индивидуально упакованные таблетки или капсулы. Формы единичных доз можно вводить дробно или кратно. Форма с множественной дозой представляет собой множество идентичных стандартных лекарственных форм, упакованных в один контейнер, для введения в отдельных стандартных дозированных формах. Примеры форм с множественными дозами включают флаконы, флаконы с таблетками или капсулами или флаконы объемом порядка пинты (473 мл) (или нескольких пинт) или галлона (3,8 л) (или нескольких галлонов). Следовательно, форма множественной дозы представляет собой множество единичных доз, которые не разделены в упаковке.

Могут быть приготовлены лекарственные формы или композиции, содержащие активный ингредиент в диапазоне от 0,005% до 100%, а остальное составляет нетоксичный носитель. Для перорального введения фармацевтически приемлемую нетоксичную композицию получают путем включения любого из обычно используемых вспомогательных веществ, таких как, например, фармацевтические сорта маннита, лактозы, крахмала, стеарата магния, талька, производных целлюлозы, кросскармеллозы натрия, глюкозы, сахарозы, карбоната магния или сахарина натрия. Такие композиции включают растворы, суспензии, таблетки, капсулы, порошки и препараты с замедленным высвобождением, такие как, помимо прочего, имплантаты и микрокапсулированные системы доставки, а также биоразлагаемые, биосовместимые полимеры, такие как коллаген, этиленвинилацетат, полиангидриды, полигликолевая кислота, полиортоэферы, полимолочная кислота и другие. Способы приготовления этих композиций известны специалистам в данной области.

Активные соединения или фармацевтически приемлемые соли могут быть получены с носителями, которые защищают соединение от быстрого выведения из организма, такими как составы с замедленным высвобождением или покрытия.

Композиции могут включать другие активные соединения для получения желаемых комбинаций свойств. Предлагаемые в данном документе соединения или их фармацевтически приемлемые соли, как описано в данном документе, также можно с успехом вводить для терапевтических или профилактических целей вместе с другим фармакологическим агентом, известным в общей области техники, как ценным при лечении одного или нескольких заболеваний или медицинских состояний, упомянутых выше, таких как заболевания, связанные с окислительным стрессом. Следует понимать, что такая комбинированная терапия составляет дополнительный аспект композиций и способов лечения, представленных в данном документе.

К. Оценка активности и свойств комбинации.

Стандартные физиологические, фармакологические и биохимические процедуры доступны для исследования соединений для идентификации тех, которые обладают желаемыми свойствами, в том числе активностью против пролиферации множественной миеломы и адекватным профилем безопасности. Такие анализы включают, например, биохимические анализы, такие как анализы связывания, анализы радиоактивных включений, а также различные анализы на основе клеток.

Производные изоиндолинона и их терапевтическое применение описаны, например, в патенте США № 8518972. Неожиданно оказалось, что соединение 1, соединение 2 и соединение 3 проявляют неожиданные и полезные свойства, как показано в разделе "Примеры". Эти полезные свойства включают значительно повышенную эффективность против множественной миеломы, повышенный уровень апоптоза и более мощный и эффективный комбинированный ответ с дексаметазоном, а также неожиданно улучшенный профиль безопасности, о чем свидетельствует снижение функциональной активности $\alpha 1$ -адренергических и D2-допаминовых рецепторов (in vitro, а также in vivo), улучшенную селективность уничтожения клеток (о чем свидетельствует снижение гибели клеток, отличных от клеток миеломы) и снижение ингибирования СУР3А4. Кроме того, соединение 1, соединение 2 и соединение 3 проявляют неожиданный синергизм при использовании в комбинации со вторыми активными агентами, как показано в разделе "Примеры".

Понятно, что вышеприведенное подробное описание и сопроводительные примеры являются всего

лишь иллюстративными, и их не следует воспринимать как ограничение объема объекта изобретения. Для специалистов в данной области техники очевидно существование различных изменений и модификаций описанных вариантов осуществления. Такие изменения и модификации, включая, помимо прочего, те, которые относятся к химическим структурам, заместителям, производным, промежуточным соединениям, синтезу, составам и/или способам применения, представленным в данном документе, могут быть сделаны без отступления от их сущности и объема. Патенты США и публикации, упоминаемые в данном документе, включены в данный документ посредством ссылки.

5. Примеры

Некоторые варианты реализации изобретения проиллюстрированы следующими неограничивающими примерами.

Сокращения:

AcN/ACN - ацетонитрил;

AIBN - азобисизобутиронитрил;

Woc - трет-бутилоксикарбонил;

Woc₂O - ди-трет-бутилдикарбонат;

tBuOK - трет-бутоксид калия;

DIEA - диизопропилэтиламин;

DMF - N,N'-диметилформамид;

DMCO - диметилсульфоксид;

EtOAc - этилацетат;

IPA - изопропанол или 2-пропанол;

MeOH - метанол;

MM - множественная миелома;

NBS - N-бромосукцинимид;

ЯМР - ядерный магнитный резонанс;

PBMC - мононуклеарные клетки периферической крови человека;

i-PrOAc - изопропилацетат;

TBS - трет-бутилдиметилсилил;

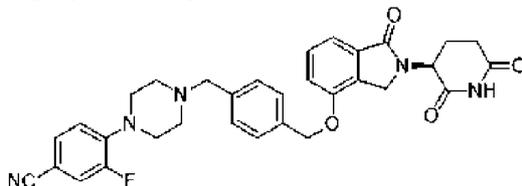
TBSCl - трет-бутилдиметилсилилхлорид;

ТГФ - тетрагидрофуран;

ТСХ - тонкослойная хроматография;

TMSCl - триметилсилилхлорид.

Пример 1. Синтез (S)-4-(4-(4-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)окси)метил)бензил)пиперазин-1-ила)-3-фторбензонитрила (соединение 2).



трет-Бутил (4S)-5-амино-4-(бензилоксикарбониламино)-5-оксопентаноат. К раствору (2S)-2-(бензилоксикарбониламино)-5-трет-бутокси-5-оксопентановой кислоты (150 г, 445 ммоль) в 1,4-диоксане (1,50 л) добавляли ди-трет-бутил дикарбонат (155 г, 711 ммоль), пиридин (70,3 г, 889 ммоль) и бикарбонат аммония (105 г, 1,33 моль). Реакционную смесь перемешивали при 18°C в течение 16 ч, а затем упаривали. Остаток растворяли в этилацетате (5,0 л) и воде (5,0 л), органический слой отделяли и промывали HCl (3,0 мл, 1н.), насыщенным бикарбонатом натрия (3,0 л), соевым раствором (3,0 л), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали с получением неочищенного трет-бутил (4S)-5-амино-4-(бензилоксикарбониламино)-5-оксопентаноата (450 г, неочищенный) в виде белого твердого вещества, которое использовали в следующей стадии без дальнейшей очистки. ¹H ЯМР 400 МГц ДМСО-d₆ δ: 7,35-7,30 (м, 5H), 7,02 (с, 1H), 5,01 (д, J=3.2 Гц, 1H), 3,93-3,90 (м, 1H), 2,20 (т, J=8,0 Гц, 2H), 1,88-1,84 (м, 1H), 1,72-1,69 (м, 1H), 1,35 (с, 9H).

трет-Бутил (4S)-4,5-диамино-5-оксо-пентаноат. К раствору трет-бутил (4S)-5-амино-4-(бензилоксикарбониламино)-5-оксопентаноата (112 г, 333 ммоль) в метаноле (1,0 л) добавляли 10% палладий на угле (15 г) в атмосфере азота. Суспензию дегазировали под вакуумом и несколько раз продували водородом. Смесь перемешивали в атмосфере газообразного водорода (40 фунтов на кв. дюйм) при 30°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат упаривали, получая неочищенный трет-бутил (4S)-4,5-диамино-5-оксопентаноат в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР 400 МГц ДМСО-d₆ δ: 7,30 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 3,10-3,07 (м, 1H), 2,27-2,23 (м, 2H), 1,69-1,78 (м, 1H), 1,59-1,55 (м, 1H), 1,38 (с, 9H).

Метил-3-гидрокси-2-метилбензоат. Четыре партии (по 200 г каждая) обрабатывали параллельно. К раствору 3-гидрокси-2-метилбензойной кислоты (200 г, 1,31 моль) в метаноле (4,0 л) добавляли концентрированную серную кислоту (47,7 г, 486 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение

17 ч. Реакционную смесь концентрировали до 800 мл. Полученную смесь охлаждали до 20°C и медленно выливали в воду (400 мл) в течение 30 мин. Воду (1200 мл) добавляли при 20°C в течение 3 ч и полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Осажденное твердое вещество собирали вакуумной фильтрацией (четыре партии объединены) и трижды промывали водой/метанолом (1000 мл, 9:1) или до тех пор, пока фильтрат не достигнет pH>3. Твердое вещество сушили в вакууме при 45°C с получением метил-3-гидрокси-2-метилбензоата (700 г, выход 80,4%) в виде серого твердого вещества. ¹H ЯМР: 400 МГц ДМСО-d₆ δ: 9,70 (с, 1H), 7,18 (т, J=6,8 Гц, 1H), 7,09 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,00 (т, J=6,8 Гц, 1H), 3,81 (с, 3H), 2,29 (с, 3H).

Метил 3-[трет-бутил(диметил)силлил]окси-2-метилбензоат. Две партии (240 г каждая) обрабатывали параллельно. К раствору метил-3-гидрокси-2-метилбензоата (240 г, 1,44 моль) в N,N-диметилформамиде (1,40 л) добавляли имидазол (246 г, 3,61 моль) и трет-бутилдиметилсиллилхлорид (238 г, 1,58 моль) при 5°C. После добавления смесь нагревали до 20°C и перемешивали в течение 6 ч. Добавляли изопропилацетат (1700 мл), а затем медленно добавляли воду (2000 мл), поддерживая температуру ниже 30°C. Полученную смесь перемешивали с последующим отделением органической фазы. Объединенные органические слои (две партии объединенных) промывали водой (1700 мл × 3) и упаривали до ~ 1500 мл (KF <0,05%). Продукт хранили в виде раствора изопропилацетата, который использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

Метил 2-(бромметил)-3-[трет-бутил(диметил)силлил]оксибензоат. Две партии (~ 375 г каждая) обрабатывали параллельно. К изопропилацетатному раствору метил 3-[трет-бутил(диметил)силлил]окси-2-метилбензоата (~ 375 г, 1,34 моль) добавляли N-бромсукцинимид (274 г, 1,54 моль) и азобисизобутиронитрил (4,40 г, 26,8 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 70°C в течение не менее 1 ч и перемешивали при 70°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до 20°C и выдерживали при 20°C не менее 1 ч. Две партии твердого вещества (сукцинимид) удаляли фильтрованием и промывали изопропилацетатом (700 мл). Фильтрат промывали раствором сульфата натрия (700 г) в воде (6000 мл), а затем водой (1500 мл). Органический слой перегоняли в вакууме при 45°C досуха с получением метил-2-(бромметил)-3-[трет-бутил(диметил)силлил]оксибензоата (920 г, выход 95,5%) в виде темно-оранжевого масла. ¹H ЯМР: 400 МГц ДМСО-d₆ δ: 7,45 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,36 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,13 (т, J=7,2 Гц, 1H), 4,95 (с, 2H), 1,02 (с, 9H), 0,29 (с, 6H).

трет-Бутил (4S)-5-амино-4-[4-[трет-бутил(диметил)силлил]окси-1-оксоизоиндолин-2-ил]-5-оксопентаноат. К раствору трет-бутил (4S)-4,5-диамино-5-оксопентаноата (130 г, 643 ммоль) в ацетонитриле (4,0 л) добавляли метил 2-(бромметил) 3-[трет-бутил(диметил)силлил]оксибензоат (210 г, 584 ммоль) и диизопропилэтиламин (113 г, 877 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Реакционную смесь упаривали для удаления большей части ацетонитрила, остаток растворяли в метил-трет-бутиловом эфире (2,0 л) и воде (1,5 л), органический слой промывали насыщенным монофосфатом калия (1,0 л × 2), соевым раствором (1,0 л), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали, получая неочищенный трет-бутил (4S)-5-амино-4-[4-[трет-бутил(диметил)силлил]окси-1-оксоизоиндолин-2-ил]-5-оксопентаноат (524 г), который использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

трет-Бутил (4S)-5-амино-4-(4-гидрокси-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноат. К раствору трет-бутил (4S)-5-амино-4-[4-[трет-бутил(диметил)силлил]окси-1-оксоизоиндолин-2-ил]-5-оксопентаноата (275 г, 613 ммоль) в метаноле (2,0 л) добавляли тригидрат фторида тетрабутиламмония (38,7 г, 123 ммоль). Смесь перемешивали при 18°C в течение 16 ч. Реакционную смесь упаривали для удаления большей части метанола, и остаток растворяли в дихлорметане/воде (3 л/2 л). Органический слой отделяли и промывали соевым раствором (1,0 л), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали, получая сырой продукт, который очищали на колонке с силикагелем, получая продукт (260 г). Продукт добавляли в ацетонитрил (750 мл), и смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч, охлаждали до 18°C и перемешивали еще 2 ч. Твердое вещество фильтровали и осадок сушили, получая трет-бутил (4S)-5-амино-4-(4-гидрокси-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноат (248 г, выход 60,5%) в виде серого твердого вещества. ¹H ЯМР 400 МГц ДМСО-d₆ δ: 10,00 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,29 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,14 (д, J=4,8 Гц, 2H), 4,72-4,68 (м, 1H), 4,49-4,28 (м, 2H), 2,17-1,97 (м, 4H), 1,31 (с, 9H).

4-(4-(Хлорметил)бензил)пиперазин-1-ил) 3-фторбензонитрил. 1,4-бис(хлорметил)бензол (51,2 г, 292 ммоль) помещали в колбу с ацетонитрилом (195 мл.) и N,N-диметилформамидом (195 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды до растворения всех твердых веществ. Затем добавляли диизопропиламин (51,1 мл, 292 ммоль) вместе с 3-фтор-4-(пиперазин-1-ил)бензонитрилом (20 г, 97 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 60°C в течение 1 ч. Ацетонитрил удаляли при пониженном давлении. Оставшуюся смесь распределяли между этилацетатом (1,0 л), водой (700 мл) и соевым раствором (300 мл). Органический слой отделяли, а водный слой дважды экстрагировали этилацетатом. Летучие органические вещества объединяли и удаляли при пониженном давлении. Твердое вещество растворяли в минимальном количестве дихлорметана и очищали на колонке с силикагелем (0-100% этилацетата в гексанах, более 3 л). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и летучие органические вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в минималь-

ном количестве дихлорметана и очищали второй раз на колонке с силикагелем (10% изократический этилацетат в гексанах более 800 мл, затем 20-80% этилацетат в гексанах более 4 л). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и летучие органические вещества удаляли при пониженном давлении с получением 4-(4-(4-(хлорметил)бензил)пиперазин-1-ил)-3-фторбензонитрила (22,7 г, 66,0 ммоль, выход 67,7%) в виде грязно-белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м. ч. 7,33-7,39 (м, 5H) 7,29 (д, $J=1,96$ Гц, 1H) 7,25 (д, $J=1,96$ Гц, 1H) 6,91 (т, $J=8,56$ Гц, 1H) 4,60 (с, 2H) 3,58 (с, 2H) 3,19-3,27 (м, 4H) 2,58-2,66 (м, 4H). МС (ИЭР) m/z 344,2 $[\text{M}+1]^+$.

(S)-трет-Бутил 5-амино-4-(4-((4-(4-циано-2-фторфенил)пиперазин-1-ил)метил)бензил)окси-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноат. (S)-трет-бутил 5-амино-4-(4-гидрокси-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноат (22,05 г, 65,9 ммоль) помещали в колбу с 4-(4-(4-(хлорметил)бензил)пиперазин-1-ил)-3-фторбензонитрилом (22,67 г, 65,9 ммоль), карбонатом калия (18,23 г, 132 ммоль) и N,N -диметилформамидом (330 мл). Реакционную смесь нагревали до 45°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и фильтровали. Фильтрат распределяли между этилацетатом (900 мл), водой (600 мл) и соевым раствором (200 мл). Органический слой отделяли и промывали водой (600 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия и летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток обрабатывали 20% этилацетатом в гексанах и летучие вещества удаляли при пониженном давлении с получением (S)-трет-бутил 5-амино-4-(4-((4-(4-циано-2-фторфенил)пиперазин-1-ил)метил)бензил)окси-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата (44,02 г, 68,6 ммоль, выход 104%) в виде не совсем белого твердого вещества. Выход был немного выше количественного, так как оставалось некоторое количество ДМФА. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 7,43-7,49 (м, 2H) 7,40 (с, 4H) 7,36 (дд, $J=8,38$, 1,28 Гц, 1H) 7,29 (д, $J=1,96$ Гц, 1H) 7,26 (д, $J=1,83$ Гц, 1H) 7,11 (дд, $J=7,64$, 1,16 Гц, 1H) 6,92 (т, $J=8,50$ Гц, 1H) 6,23 (шир. с, 1H) 5,24-5,32 (м, 1H) 5,15 (с, 2H) 4,86-4,94 (м, 1H) 4,38-4,55 (м, 2H) 3,61 (с, 2H) 3,18-3,32 (м, 4H) 2,58-2,70 (м, 4H) 2,09-2,47 (м, 4H) 1,43 (с, 8H). МС (ИЭР) m/z 642,4 $[\text{M}+1]^+$.

(S)-4-(4-(4-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)окси)метил)бензил)пиперазин-1-ил)-3-фторбензонитрил (соединение 2). (S)-трет-бутил 5-амино-4-(4-((4-(4-циано-2-фторфенил)пиперазин-1-ил)метил)бензил)окси-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноат (12,1 г, 18,86 ммоль) помещали во флакон с ацетонитрилом (189 мл) и бензолсульфоновой кислотой (3,96 г, 24,51 ммоль). Реакционную смесь помещали под вакуум и продували азотом. Это повторяли еще раз, а затем смесь нагревали до 85°C в течение ночи в атмосфере азота. Теплую реакционную смесь выливали непосредственно в 2 делительные воронки, содержащие дихлорметан (1000 мл) и этилацетат (300 мл). К этой смеси добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия (900 мл), воду (100 мл) и солевой раствор (450 мл). Органический слой отделяли, а водный слой экстрагировали дихлорметаном (800 мл) и этилацетатом (200 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния и упаривали. Очистка стандартными методами дала указанное в заголовке соединение. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 10,96 (с, 1H) 7,68 (дд, $J=13,45$, 1,83 Гц, 1H) 7,56 (дд, $J=8,44$, 1,83 Гц, 1H) 7,43-7,52 (м, 3H) 7,29-7,39 (м, 4H) 7,11 (т, $J=8,80$ Гц, 1H) 5,24 (с, 2H) 5,11 (дд, $J=13,20$, 5,14 Гц, 1H) 4,22-4,46 (м, 2H) 3,54 (с, 2H) 3,12-3,22 (м, 4H) 2,85-2,97 (м, 1H) 2,53-2,62 (м, 2H) 2,38-2,48 (м, 2H) 1,93-2,03 (м, 1H). МС (ИЭР) m/z 568,2 $[\text{M}+1]^+$.

Пример 2. Антипролиферативные эффекты на клетки множественной миеломы.

Материалы клеточной культуры: Линии клеток множественной миеломы человека были приобретены у поставщиков и культивированы при 37°C с 5% CO_2 в среде, как указано в табл. 1. Линии клеток, устойчивые к леналидомиду и помалидомиду, были получены способами, в общем описанными ранее (Lopez-Girona et al Leukemia 2012; 26 (11): 2335). Все клеточные линии поддерживали в логарифмической фазе, а плотность и жизнеспособность клеток контролировали по исключению трипанового синего с использованием анализатора жизнеспособности клеток Vicell XR (Beckman Coulter, Brea, CA).

Таблица 1

Протестированные клеточные линии множественной миеломы

Клеточная линия ММ	Поставщик/Источник	Номер каталога	Условия культивирова ния
NCI-H929	ATCC (Манассас, Вирджиния)	CRL-9068	RPMI-1640, 10% FBS
NCI-H929-1051	собственная разработка, устойчив к леналидомиду	Нет данных	RPMI-1640, 10% FBS
OPM2	DSMZ (Брауншвейг, Германия)	ACC-50	RPMI-1640, 10% FBS
OPM2-P10	собственная разработка, устойчив к 10 мкМ помалидомиду	Нет данных	RPMI-1640, 10% FBS

Приготовление растворов исследуемой статьи: Соединения помещали в черные 384-луночные планшеты (Corning Inc.) до конечного объема ДМСО 0,1%, предполагая максимальный объем 50 мкл. 10-точечная доза-реакция, начинающаяся с 10 мкМ с разведением 1:3, была напечатана в двух экземплярах с помощью акустического дозирования с использованием платформы EDC ATS-100. В качестве альтернативы использовали 10-точечный ответ на дозу, начиная с 10 мкМ при разведении 1:10 или начиная со 100 нМ при разведении 1:3.

Анализ на пролиферацию клеток: Влияние соединений на пролиферацию/жизнеспособность линий гематологических клеток (Таблица 1) оценивали после 120 ч инкубации с использованием CTG (Promega) в соответствии с инструкциями производителя. Линии гематологических клеток распределяли в планшеты с соединениями с помощью дозатора Multidrop Combi Reagent Dispenser (Thermo Scientific, Waltham, MA) в концентрации $0,1 \times 10^6$ клеток на мл в общем объеме 50 мкл. Через 120 ч 25 мкл CTG на лунку распределяли с помощью комбинированного дозатора реагентов Multidrop Combi Reagent Dispenser, и высвобождение аденозинтрифосфата (АТФ) жизнеспособными клетками измеряли в виде относительных единиц люминесценции через 30 мин с использованием платформы Envision.

Полученные результаты. Соединение 1 и соединение 2 демонстрирует антипролиферативную активность в отношении клеточных линий ММ. Линии клеток ММ, выбранные для этого исследования, были линиями, чувствительными и устойчивыми к леналидомиду и/или помалидомиду (табл. 1), двум агентам, используемым в клинике для лечения пациентов с миеломой. Пролиферацию оценивали с помощью CellTiter-Glo® теста. Результаты для культур, инкубированных с соединениями, нормализовали к результатам для контрольных культур для каждой клеточной линии. IC₅₀ для ингибирования роста клеток соединениями определяли для каждой клеточной линии с использованием программного обеспечения ActivityBase. Соединение 1 и соединение 2 эффективно ингибировали пролиферацию клеток в четырех клеточных линиях, что было определено количественной оценкой уровней АТФ, присутствующих в среде, через 120 часов. Значения антипролиферативной IC₅₀ соединения 1 и соединения 2 находились в диапазоне от 0,07 нМ до 19 нМ (табл. 2). Соединение 1 и соединение 2 показали очень эффективную пролиферативную активность против множественной миеломы даже в отношении клеточных линий, устойчивых к леналидомиду и/или помалидомиду.

Таблица 2

Ингибирование роста клеток соединением 1 и соединением 2 в клеточных линиях ММ в жидкой культуральной среде

Соед. №	NCI-H929	NCI-H929.1051	OPM-2	OPM-2.P10
	120ч IC ₅₀	120ч IC ₅₀	120ч IC ₅₀	120ч IC ₅₀
1	< 0,5 нМ	2,5 нМ	< 0,5 нМ	19 нМ
2	0,07 нМ	1,0 нМ	0,07 нМ	4,3 нМ

Пример 3. Нецелевые эффекты соединения 1/соединения 2 и последствия.

α 1-Адренорецепторы и дофаминовые D2-рецепторы. Методы: Анализ связывание и функциональные анализы для α 1-адренергических и дофаминовых D2 рецепторов были выполнены Eurofins Serer в соответствии с их методами.

α 1 Адренергический рецептор. μ Связывание при 10 μ М. В анализе связывания оценивали сродство испытуемого препарата к неселективному α 1-адренергическому рецептору в коре головного мозга кры-

сы. μ Мембранные гомогенаты коры головного мозга инкубировали в двух экземплярах в течение 60 минут при комнатной температуре с 0,25 нМ [^3H] празозином в отсутствие или в присутствии исследуемых образцов при 10 μM . После периода инкубации образцы фильтровали через фильтры из стекловолокна, фильтры сушили и затем подсчитывали радиоактивность с помощью сцинтилляционного счетчика. Результаты выражены как средний процент ингибирования связывания контрольного радиолиганда.

IC_{50} связывания. Для определения IC_{50} связывания неселективного $\alpha 1$ -адренергического рецептора различные концентрации тестируемого вещества инкубировали в двух экземплярах с 0,25 нМ [^3H] празозином. Ранее описанное соединение 3-(4-((4-(2,4-дифторфенил)пиперазин-1-ил)метил)бензил)окси)-1-оксоизоиндолил-2-ил)пиперидин-2,6-дион (пример 5.285 в патенте США № 8518972) (Соединение А) тестировали при 0,01-30 μM . Соединение В, S-энантиомер соединения А, тестировали при 0,0003-10 μM . Соединение 1 и соединение 2, S-энантиомер соединения 1 анализировали при 0,03-100 μM . Радиоактивность измеряли, как описано выше. IC_{50} определяли как концентрацию, вызывающую половинное ингибирование специфического связывания контроля.

Антагонистическая активность. Антагонистические эффекты тестируемых соединений на адренергические рецепторы α_{1A} и α_{1B} измеряли с использованием трансфицированных человеческим рецептором клеток яичника китайского хомячка (СНО). Активность антагониста определяли путем измерения эффекта соединения на индуцированную агонистом (адреналином) мобилизацию кальция в анализе рецептора α_{1A} или уровня цАМФ в анализе рецептора α_{1B} . В этих экспериментах клетки СНО инкубировали в двух экземплярах при комнатной температуре с испытуемым веществом и адреналином при 3 нМ в анализах рецептора α_{1A} или при 3000 нМ в анализе рецептора α_{1B} . Соединение А тестировали в анализе рецептора α_{1A} при 0,01-30 μM . Соединение В тестировали в анализах рецептора α_{1A} и α_{1B} при 0,0003-30 μM . Соединение 1 и соединение 2 анализировали при 0,03-30 μM в анализе рецептора α_{1A} и 0,03-100 μM в анализе рецептора α_{1B} . В анализе рецептора α_{1A} уровни цитозольного кальция измеряли флуорометрически с использованием флуоресцентного зонда Fluo4 Direct. Уровни внутриклеточного цАМФ в анализе с адренергическим рецептором α_{1B} измеряли с помощью гомогенной флуоресценции с временным разрешением (HTRF). IC_{50} антагонизма определяли как концентрацию, вызывающую половинное подавление ответа контрольного агониста.

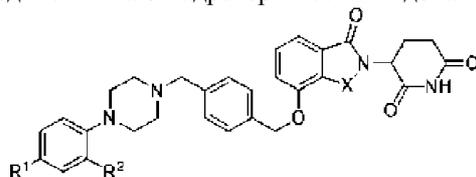
Рецептор дофамина D2. μ Связывание при 10 μM . В анализе связывания оценивали сродство испытуемых образцов к рецептору дофамина D2 в трансфицированных клетках эмбриональной почки человека (НЕК)-293. Для определения связывания в анализе рецептора D_{2S} тестируемое изделие инкубировали с 0,3 нМ [^3H] метилспипероном или 1 нМ [^3H] 7-гидрокси-2-N,N-дипропиламинотетралином (7-ОН-ДРАТ). [^3H] Метилспиперон в концентрации 0,3 нМ также использовали в качестве контрольного лиганда в D_{2L} анализе связывания. Гомогенаты клеточных мембран инкубировали в двух экземплярах при комнатной температуре в течение 60 минут с лигандом в отсутствие или в присутствии испытуемых образцов при 10 μM . После периода инкубации образцы фильтровали через фильтры из стекловолокна, фильтры сушили и затем подсчитывали радиоактивность с помощью сцинтилляционного счетчика. Результаты выражены как средний процент ингибирования связывания контрольного радиолиганда.

IC_{50} связывания. Для определения IC_{50} связывания в анализах рецептора D2 НЕК-293 тестировали, как описано выше, но с различными концентрациями тестируемого вещества. μ Соединение А тестировали при 0,01-30 μM в анализе связывания радиолиганда D_{2S}. μ Соединение В тестировали при 0,0003-10 μM в анализах связывания D_{2S} и D_{2L}. Соединение 1 анализировали при 0,03-100 μM в обоих анализах D_{2S} и D_{2L}, тогда как соединение 2 тестировали при 0,03-100 μM в анализе D_{2S} и 0,01-100 μM в анализах D_{2L}. IC_{50} определяли как концентрацию, вызывающую половинное ингибирование специфического связывания контроля.

Агонистическая активность. Агонизм тестируемых соединений в отношении рецептора дофамина D_{2S} оценивали с использованием клеток НЕК-293, трансфицированных человеческим рецептором. Агонистическую активность определяли путем измерения влияния соединения на модуляцию импеданса. В этих экспериментах клетки НЕК-293 инкубировали в двух экземплярах при 28°C с тестируемым изделием. Соединение А тестировали при 0,01-30 μM . Соединение В тестировали при 0,0003-10 μM , тогда как соединение 1 и соединение 2 анализировали при 0,01-10 μM . Дофамин (3 μM) использовали в качестве контроля-агониста. Измерения импеданса контролировали в течение 10 минут после добавления лиганда с помощью клеточной диэлектрической спектроскопии. EC_{50} определяли как концентрацию, вызывающую половинный максимальный ответ по сравнению с ответом на контрольный агонист (дофамин).

Полученные результаты. Связывание при 10 μM на $\alpha 1$ адренергических и дофаминовых D2-рецепторах оценивали для соединения 1, соединения 2, Соединения А, Соединения В и ряда соединений, примеры которых приведены в патенте США No. 8 518 972 (как указано их номером примера Пр.) (табл. 3) В то время как ранее раскрытые соединения полностью ингибировали связывание лиганда на обоих рецепторах, неожиданно соединение 1 и соединение 2 показали значительно уменьшенную способность ингибировать связывание лиганда, показывая только 67/62% ($\alpha 1$ -адренергический рецептор) и 55/52% (дофамин D_{2S}) ингибирования связывания лиганда, соответственно.

Влияние соединения А, соединения В, соединения 1, соединения 2 и ранее описанных соединений на $\alpha 1$ адренергический и допамин D_{2S} рецептор



Соед. №	R ¹	R ²	X	Стерео	Адренергический $\alpha 1$	Допамин D _{2S}
					% Ингибирования (@10 мкМ)	% Ингибирования (@10 мкМ)
1	CN	F	CH ₂	рац	67	55
2	CN	F	CH ₂	S	62	52
A	F	F	CH ₂	рац	102	99
B	F	F	CH ₂	S	98	99
Пр. 5,229	H	H	CH ₂	рац	98,3	98,7
Пр. 5,273	F	H	CH ₂	рац	100,3	94,7
Пр. 5,289	F	H	CO	рац	97,9	92,4

Пример 4. Эффект соединения 2 в комбинации с низкомолекулярными ингибиторами.

Эффект сочетания обработки соединением 2 и низкомолекулярными ингибиторами с различными механизмами оценивали на панели линий клеток ММ. Девять низкомолекулярных ингибиторов были выбраны для комбинированных исследований с соединением 2 на основании их доклинической активности и/или активности против ММ. Линии клеток H929-1051, KMS11, KMS12PE, L363, OPM-P10 и RPMI8226 были отобраны для этого исследования, чтобы представить различные генетические кластерные группы в линиях клеток ММ. Концентрации соединений для комбинированных обработок были выбраны в диапазоне на 1 log выше и на 2 log ниже IC₅₀ для одного агента. Комбинированные агенты вводили по 6-балльной кривой доза-ответ (DRC) при разведении 1:3, соединение 2 вводили в 10-балльной DRC, также при разведении 1:3. Комбинированные эксперименты проводили дважды, каждый раз с повторением данных на отдельных планшетах. Соединения предварительно вносили в соответствующие лунки 384-луночных планшетов с использованием акустического дозатора. Все линии клеток ММ культивировали в инкубаторе при 37°C с 5% CO₂, используя указанные среды для культивирования клеток, содержащие 1x пенициллин-стрептомицин. Клетки добавляли к соединению, содержащему 384-луночные планшеты, используя комбинированный дозатор реагентов Multidrop, и оставляли инкубироваться в течение 3 дней при 37°C с 5% CO₂. Через 3 дня в клетках оценивали уровень содержания АТФ с помощью Cell Titer-Glo, измеренный на люминесцентном детекторе (PerkinElmer Envision).

Метод наивысшего отдельного агента (HAS) был использован для обнаружения синергизма в данных кривой доза-ответ. Комбинации были проанализированы с точки зрения поверхности отклика. A statistical framework (Van Der Borgh, K., et al., BIGL: Биохимически интуитивная обобщенная нулевая модель Лева для прогнозирования ожидаемого комбинированного эффекта, совместимого с частичным агонизмом и антагонизмом; Scientific Reports, 7 (1), 17935-1-17935-9 (2017)) была включена в анализ поверх нулевой модели HAS с двумя статистическими тестами.

1) Полная поверхность отклика отличается от нулевой модели.

2) Отдельная лунка отличается от нулевой модели.

Результаты: эффект обработки соединением 2 в комбинации с низкомолекулярными ингибиторами оценивали на панели клеточных линий множественной миеломы. Соединение 2 подвергали скринингу в

комбинации с 9 соединениями, и синергизм был рассчитан для всех лунок для 6 линий клеток, и результаты обобщены на фиг. 1. Примеры графиков данных из выбранных исследований показаны на фиг. 2А-фиг. 2I, соответственно. Ингибитор PIM, LGH-447, показал синергизм в комбинации с соединением 2 во всех шести испытанных клеточных линиях. Ингибитор mTOR, эверолимус, показал синергизм в комбинации с соединением 2 в пяти из шести испытанных клеточных линий. Ингибитор IGF-1R, линзитиниб, продемонстрировал синергизм в комбинации с соединением 2 в четырех из шести тестируемых клеточных линий. Комбинация соединения с ингибитором ВТК, ибрутинибом, ингибитором МЕК, траметинибом, ингибитором ХРО1, селинексором, ингибитором DOT1L, SGC0946, ингибитором EZH2, EPZ-6438, и ингибитором JAK2, федратинибом, продемонстрировала синергизм в одной, двух или трех из шести тестируемых линий клеток. Эти данные предполагают, что комбинированное лечение соединением 2 с тестируемыми низкомолекулярными ингибиторами представляет собой потенциальную парадигму лечения ММ, включая некоторые с синергической активностью.

Пример 5. Эффект соединения 2 в комбинации с ингибитором BRD4.

Клеточные линии K12PE (родительская) и K12PE-PR (устойчивая к помалидомиду) обрабатывали различными дозами соединения 2 в комбинации с возрастающими дозами ингибитора BRD4 JQ1 в течение 3 дней. Пролиферацию клеток анализировали с использованием анализов включения тимидина. Значения показателя аддитивности рассчитывались Calcsupn, и значения ниже 10^0 представляли синергизм между комбинированными лечениями. Результаты показаны на фиг. 3А (K12PE), фиг. 3В (K12PE показатель аддитивности), фиг. 3С (K12PE-PR) и фиг. 3D (K12PE-PR показатель аддитивности) соответственно. Ингибитор BRD4 (JQ1) продемонстрировал синергическую активность с соединением 2.

Пример 6. Эффект соединения 2 в комбинации с ингибитором МЕК.

Клеточные линии АМО1 (родительская) и АМО1-PR (устойчивая к помалидомиду) обрабатывали различными дозами соединения 2 в комбинации с возрастающими дозами ингибитора МЕК в течение 3 дней. Пролиферацию клеток анализировали с использованием анализов включения тимидина. Значения показателя аддитивности рассчитывались Calcsupn, и значения ниже 10^0 представляли синергизм между комбинированными лечениями. Результаты показаны на фиг. 4А (АМО1), фиг. 4В (АМО1 показатель аддитивности), фиг. 4С (АМО1-PR) и фиг. 4D (АМО1-PR показатель аддитивности) соответственно. Ингибитор МЕК (траметиниб) продемонстрировал синергическую активность с соединением 2.

Пример 7. Эффект соединения 2 в комбинации с ингибитором EZH2.

Клеточную линию H929 обрабатывали различными дозами соединения 2 в комбинации с возрастающими дозами ингибитора EZH2 UNC1999 в течение 3 дней. Пролиферацию клеток анализировали с использованием анализов включения тимидина. Значения показателя аддитивности рассчитывались Calcsupn, и значения ниже 10^0 представляли синергизм между комбинированными лечениями. Результаты показаны на фиг. 5А (H929) и фиг. 5В (H929 показатель аддитивности). Ингибитор EZH2 (UNC1999) продемонстрировал синергическую активность с соединением 2.

Пример 8. Эффект соединения 2 в комбинации с ингибитором PLK1.

Клеточные линии АМО1 и АМО1-PR (устойчивые к помалидомиду) обрабатывали возрастающими дозами соединения 2 в комбинации с ингибитором PLK1 (BI2536). Изменения пролиферации клеток изучали в ответ на монотерапию и комбинации на 3-й день после обработки. Показатель аддитивности рассчитывали с использованием метода на основе Calcsupn. Значения показателя аддитивности рассчитывались Calcsupn, и значения ниже 10^0 представляли синергизм между комбинированными лечениями. PLK1 является одним из ключевых генов-мишеней MDMS8 (молекулярно определенный сегмент 8 миеломы), кластера высокого риска, идентифицированного в проекте генома миеломы. Результаты показаны на фиг. 6А (АМО1), фиг. 6В (АМО1 показатель аддитивности), фиг. 6С (АМО1-PR) и фиг. 6D (АМО1-PR показатель аддитивности) соответственно. Ингибирование гена-мишени PLK1 MDMS8 с помощью соединения 2 является синергическим в клетках АМО1 и АМО1-PR.

Пример 9. Эффект соединения 2 в комбинации с ингибитором NEK2.

Клеточные линии АМО1 и АМО1-PR (устойчивые к помалидомиду) обрабатывали возрастающими дозами соединения 2 в комбинации с ингибитором NEK2 (JH295). Изменения пролиферации клеток изучали в ответ на монотерапию и комбинации на 3-й день после обработки. Значения показателя аддитивности рассчитывались Calcsupn, и значения ниже 10^0 представляли синергизм между комбинированными лечениями. NEK2 является одним из ключевых генов-мишеней MDMS8 (молекулярно определенный сегмент 8 миеломы), кластера высокого риска, идентифицированного в проекте генома миеломы. Результаты показаны на фиг. 7А (АМО1 показатель аддитивности) и фиг. 7В (АМО1-PR показатель аддитивности) соответственно. Ингибирование гена-мишени NEK2 MDMS8 с помощью соединения 2 является синергическим в клетках АМО1 и АМО1-PR.

Пример 10. Эффект соединения 2 в комбинации с ингибитором AURKB.

Клеточные линии АМО1, АМО1-PR (устойчивые к помалидомиду), K12PE и K12PE-PR (устойчивые к помалидомиду) обрабатывали возрастающими дозами соединения 2 в комбинации с ингибитором AURKB (AZD1152). Изменения пролиферации клеток изучали в ответ на монотерапию и комбинации на 3-й день после обработки. Значения показателя аддитивности рассчитывались Calcsupn, и значения ниже 10^0 представляли синергизм между комбинированными лечениями. AURKB является одним из ключевых

генов-мишеней MDMS8 (молекулярно определенный сегмент 8 миеломы), кластера высокого риска, идентифицированного в проекте генома миеломы. Результаты показаны на фиг. 8А (АМО1 показатель аддитивности), фиг. 8В (K12PE показатель аддитивности), фиг. 8С (АМО1-PR показатель аддитивности) и фиг. 8D (K12PE-PR показатель аддитивности) соответственно. Ингибирование гена-мишени AURKB MDMS8 с помощью соединения 2 является синергическим в клетках АМО1, АМО1-PR, K12PE и K12PE-PR.

Пример 11. Эффект соединения 2 в комбинации с ингибитором BIRC5.

Клеточные линии АМО1, АМО1-PR (устойчивые к помалидомиду) обрабатывали возрастающими дозами соединения 2 в комбинации с ингибитором BIRC5 (YM155). Изменения пролиферации клеток изучали в ответ на монотерапию и комбинации на 3-й день после обработки. Значения показателя аддитивности рассчитывались Calcsup, и значения ниже 10^0 представляли синергизм между комбинированными лечениями. BIRC5 является одним из ключевых генов-мишеней MDMS8 (молекулярно определенный сегмент 8 миеломы), кластера высокого риска, идентифицированного в проекте генома миеломы. Результаты показаны на фиг. 9А (АМО1), фиг. 9В (АМО1 показатель аддитивности), фиг. 9С (АМО1-PR) и фиг. 9D (АМО1-PR показатель аддитивности) соответственно. Ингибирование гена-мишени BIRC5 MDMS8 с помощью соединения 2 является синергическим в клетках АМО1 и АМО1-PR.

Пример 12. Комбинированные исследования с дополнительными вторыми агентами.

Дополнительные вторые агенты, включая ингибиторы ДНК-метилтрансферазы, ингибиторы EZH2, ингибиторы DOT1L и ингибиторы BET, были выбраны для комбинированных исследований с соединением 2 при рецидиве рефрактерной множественной миеломы. В исследования были включены пять клеточных линий ММ с приобретенной или врожденной устойчивостью к леналидомиду или помалидомиду (OPM.2-P10, H929-1051, KMS12BM PR, L363 и JN3). Эффект соединения 2 в комбинации с этими вторыми агентами на клетки ММ оценивали в 7-дневном анализе *in vitro*. Клетки ММ высевали с плотностью, соответствующей скорости роста каждой клеточной линии, с целью достижения $50 \times 100K$ клеток к 7 дню. Анализ проводили в 96-луночном планшете. Все линии клеток ММ культивировали в инкубаторе при $37^\circ C$ с 5% CO_2 , используя указанные среды для культивирования клеток, содержащие 1x пенициллин-стрептомицин. Клетки ММ примировали этими вторыми агентами в течение 3 дней при значении IC_{50} для одного агента. Для соединений, которые не достигли значения IC_{50} , использовали 3 мкМ (самая высокая тестируемая концентрация). Соединение 2 добавляли к клеткам в диапазоне доз от 30 мкМ до 0,00018 мкМ, в зависимости от линии клеток, для получения кривой доза-ответ из 8 точек. Клетки инкубировали при $37^\circ C$ в течение дополнительных 4 дней. В конце 7-дневной обработки клетки ММ окрашивали аннексином V и 7-AAD и анализировали на проточном цитометре. Живые клетки ММ были идентифицированы как дважды отрицательные по аннексину V и 7-AAD. В этих экспериментах расчеты синергизма были выполнены с использованием метода дробных произведений (Webb, 1963). Комбинация считалась синергической, если синергизм присутствовал в одной или нескольких дозах соединения 2 с этими вторыми агентами.

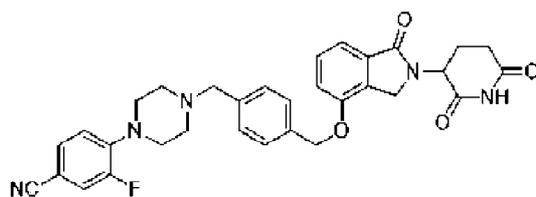
Результаты. Эффект комбинирования соединения 2 с этими вторыми агентами оценивали на панели линий клеток ММ в 7-дневном анализе. Соединение 2 тестировали в комбинации с азациитидином (ингибитором ДНК-метилтрансферазы), таземетостатом и CPI-1205 (ингибиторами EZH2), Соединением С (ингибиторами BET) и пинометостатом (ингибитором DOT1L). Соединение 2 в комбинации с ингибиторами BET (Соединение С) показало значительный синергизм в клетках OPM.2.P10 и H929-1051 (фиг. 10А и фиг. 10В). Соединение 2 в комбинации с азациитидин продемонстрировало синергизм в 4 из тестируемых клеточных линий (фиг. 11А-D). Комбинация с ингибиторами EZH2 была синергической во всех 5 тестируемых клеточных линиях (фиг. 12А-D, фиг. 13А-D, фиг. 14А и В) с дозозависимым эффектом, показанным на фиг. 14А и В с клетками KMS12BM PR. Синергизм также очевиден с соединением 2 в комбинации с пинометостатом (фиг. 15А-D).

Выводы: соединение 2 в комбинации с 6 тестируемыми вторыми агентами продемонстрировало синергизм по меньшей мере в 2 или более тестируемых клеточных линиях. Эти данные предполагают, что комбинация соединения 2 с этими агентами может быть потенциальной парадигмой лечения рецидива рефрактерной ММ.

Варианты осуществления, описанные выше, предназначены только в качестве примеров и специалистам в данной области техники будет понятно или они смогут установить, используя не более чем рутинные эксперименты, многочисленные эквиваленты конкретных соединений, материалов и методик. Все такие эквиваленты считаются входящими в объем изобретения и включены в прилагаемую формулу изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

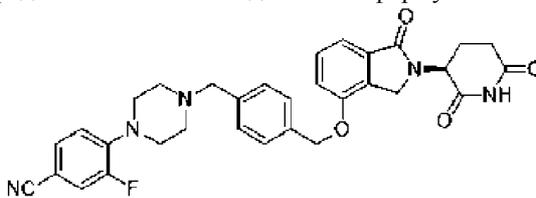
1. Способ лечения множественной миеломы, включающий введение пациенту, который в этом нуждается, терапевтически эффективного количества соединения в комбинации со вторым активным агентом, в котором соединение представляет собой соединение 1 формулы



1

или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог или его фармацевтически приемлемую соль; и в котором второй активный агент представляет собой один или более из ингибитора ВТК, ингибитора mTOR, ингибитора PIM, ингибитора IGF-1R, ингибитора MEK, ингибитора XPO1, ингибитора DOT1L, ингибитора EZH2, ингибитора JAK2, ингибитора BRD4, ингибитора PLK1, ингибитора NEK2, ингибитора AURKB, ингибитора BIRC5 или ингибитора ДНК-метилтрансферазы.

2. Способ лечения множественной миеломы, включающий введение пациенту, который в этом нуждается, терапевтически эффективного количества соединения в комбинации со вторым активным агентом, в котором соединение представляет собой соединение 2 формулы



2

или его таутомер, изотополог или его фармацевтически приемлемую соль; и в котором второй активный агент представляет собой один или более из ингибитора ВТК, ингибитора mTOR, ингибитора PIM, ингибитора IGF-1R, ингибитора MEK, ингибитора XPO1, ингибитора DOT1L, ингибитора EZH2, ингибитора JAK2, ингибитора BRD4, ингибитора PLK1, ингибитора NEK2, ингибитора AURKB, ингибитора BIRC5 или ингибитора ДНК-метилтрансферазы.

3. Способ по п.2, в котором соединение представляет собой соединение 2.
4. Способ по любому из пп.1-3, в котором второй активный агент представляет собой ингибитор ВТК.
5. Способ по п.4, в котором ингибитор ВТК представляет собой ибрутиниб, или акалбрутиниб, или их стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль.
6. Способ по п.5, в котором ингибитор ВТК представляет собой ибрутиниб.
7. Способ по любому из пп.1-3, в котором второй активный агент представляет собой ингибитор mTOR.
8. Способ по п.7, в котором ингибитор mTOR представляет собой рапамицин или его аналог.
9. Способ по п.8, в котором ингибитор mTOR представляет собой эверолимус.
10. Способ по любому из пп.1-3, в котором второй активный агент представляет собой ингибитор PIM.
11. Способ по п.10, в котором ингибитор PIM представляет собой LGH-447, AZD1208, SGI-1776 или TP-3654, или их стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль.
12. Способ по п.11, в котором ингибитор PIM представляет собой LGH-447 или хлористоводородную соль LGH-447.
13. Способ по любому из пп.1-3, в котором второй активный агент представляет собой ингибитор IGF-1R.
14. Способ по п.13, в котором ингибитор IGF-1R представляет собой линзитиниб.
15. Способ по любому из пп.1-3, в котором второй активный агент представляет собой ингибитор MEK.
16. Способ по п.15, в котором ингибитор MEK представляет собой траметиниб, диметилсульфоксид траметиниба, кобиметиниб, биниметиниб, или селуметиниб, или их стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль.
17. Способ по п.16, в котором ингибитор MEK представляет собой траметиниб или диметилсульфоксид траметиниба.
18. Способ по п.17, в котором траметиниб или диметилсульфоксид траметиниба вводят в дозе около 1 мг, около 1,5 мг или около 2 мг один раз в сутки.
19. Способ по любому из пп.1-3, в котором второй активный агент представляет собой ингибитор XPO1.
20. Способ по п.19, в котором ингибитор XPO1 представляет собой селинексор.
21. Способ по любому из пп.1-3, в котором второй активный агент представляет собой ингибитор DOT1L.
22. Способ по п.21, в котором ингибитор DOT1L представляет собой SGC0946, или пинометостат,

или их стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль.

23. Способ по п.22, в котором ингибитор DOT1L представляет собой SGC0946.

24. Способ по п.22, в котором ингибитор DOT1L представляет собой пинометостат.

25. Способ по любому из пп.1-3, в котором второй активный агент представляет собой ингибитор EZH2.

26. Способ по п.25, в котором ингибитор EZH2 представляет собой таземетостат, 3-деазанеплаоцин А (DZNep), EPZ005687, EI1, GSK126, UNC1999, CPI-1205, или синефунгин, или их стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль.

27. Способ по п.26, в котором ингибитор EZH2 представляет собой таземетостат.

28. Способ по п.27, в котором таземетостат вводят в дозе около 800 мг дважды в сутки.

29. Способ по п.26, в котором ингибитор EZH2 представляет собой UNC1999.

30. Способ по п.26, в котором ингибитор EZH2 представляет собой CPI-1205.

31. Способ по любому из пп.1-3, в котором второй активный агент представляет собой ингибитор JAK2.

32. Способ по п.31, в котором ингибитор JAK2 представляет собой федратиниб, руксолитиниб, барицитиниб, гандотиниб, лестауртиниб, момелотиниб, или пакритиниб, или их стереоизомер, смесь стереоизомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль.

33. Способ по п.32, в котором ингибитор JAK2 представляет собой федратиниб.

34. Способ по любому из пп.1-3, в котором второй активный агент представляет собой ингибитор BRD4.

35. Способ по п.34, в котором ингибитор BRD4 представляет собой JQ1.

36. Способ по любому из пп.1-3, в котором второй активный агент представляет собой ингибитор PLK1.

37. Способ по п.36, в котором ингибитор PLK1 представляет собой BI2536.

38. Способ по любому из пп.1-3, в котором второй активный агент представляет собой ингибитор NEK2.

39. Способ по п.38, в котором ингибитор NEK2 представляет собой JH295.

40. Способ по любому из пп.1-3, в котором второй активный агент представляет собой ингибитор AURKB.

41. Способ по п.40, в котором ингибитор AURKB представляет собой барасертиб или AZD1152-HQPA.

42. Способ по любому из пп.1-3, в котором второй активный агент представляет собой ингибитор BIRC5.

43. Способ по п.42, в котором ингибитор BIRC5 представляет собой YM155.

44. Способ по любому из пп.1-3, в котором второй активный агент представляет собой ингибитор ДНК-метилтрансферазы.

45. Способ по п.44, в котором ингибитор ДНК-метилтрансферазы представляет собой азациитидин.

46. Способ по любому из пп.1-45, в котором множественная миелома является рецидивирующей, рефрактерной или устойчивой.

47. Способ по п.46, в котором множественная миелома является рефрактерной или устойчивой к леналидомиду.

48. Способ по п.46, в котором множественная миелома является рефрактерной или устойчивой к помалидомиду.

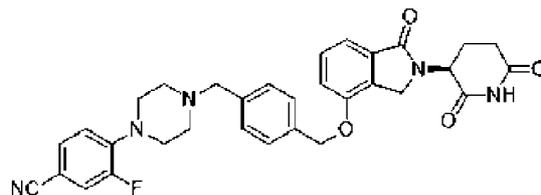
49. Способ по любому из пп.1-45, в котором множественная миелома представляет собой впервые диагностированную множественную миелому.

50. Способ по любому из пп.1-49, дополнительно включающий введение пациенту дополнительного активного агента.

51. Способ по п.50, в котором дополнительный активный агент представляет собой дексаметазон.

52. Способ по п.50, в котором дополнительный активный агент представляет собой бортезомиб.

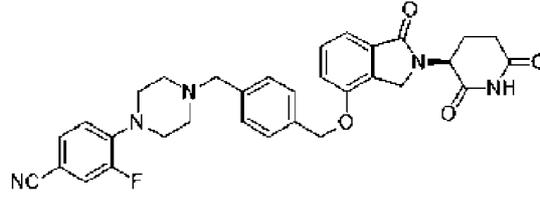
53. Способ лечения рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломы, включающий введение пациенту, который в этом нуждается, соединения в комбинации с (i) траметинибом или диметилсульфоксидом траметиниба и (ii) дексаметазоном, в котором соединение представляет собой соединение 2 формулы



2

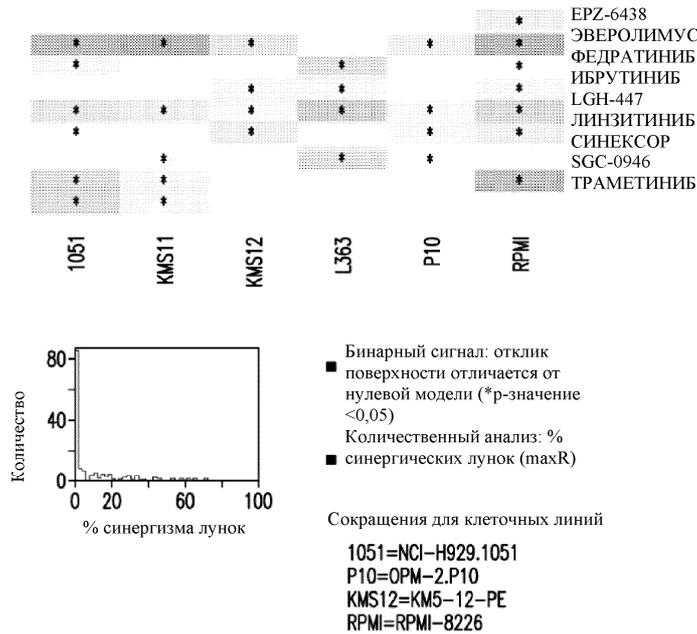
или его фармацевтически приемлемую соль.

54. Способ лечения рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломы, включающий введение пациенту, который в этом нуждается, соединения в комбинации с (i) таземетостатом и (ii) дексаметазоном, в котором соединение представляет собой соединение 2 формулы

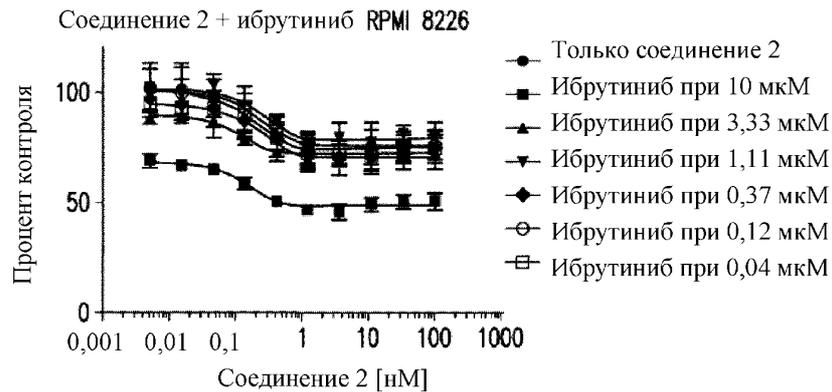


2

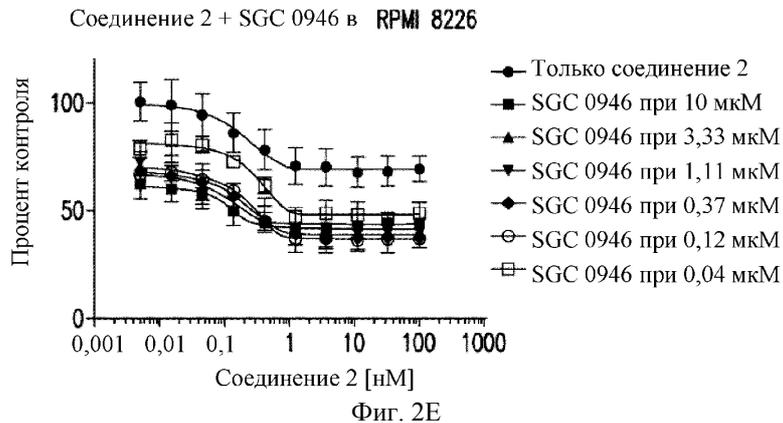
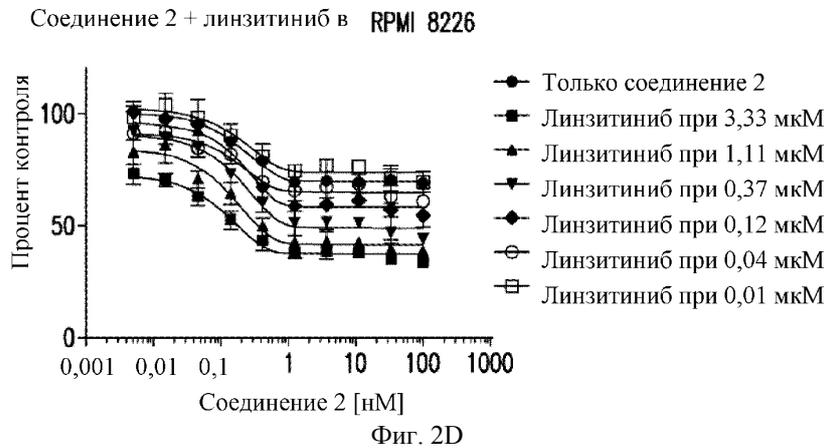
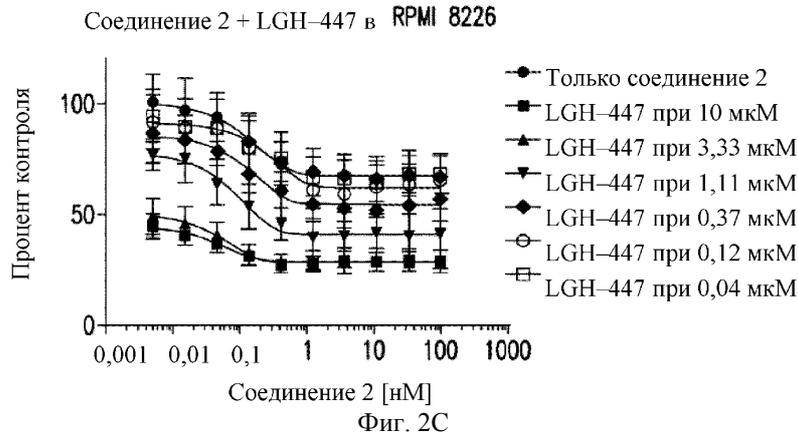
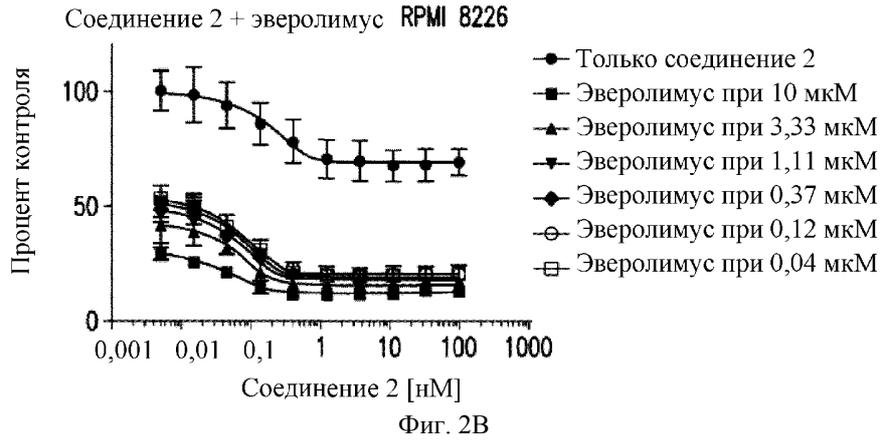
или его фармацевтически приемлемую соль.



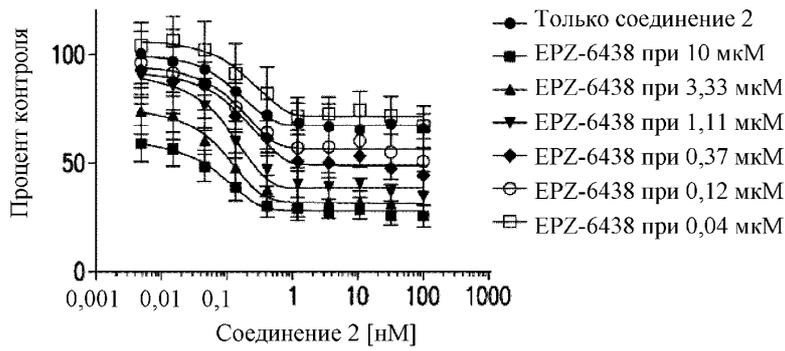
Фиг. 1



Фиг. 2А

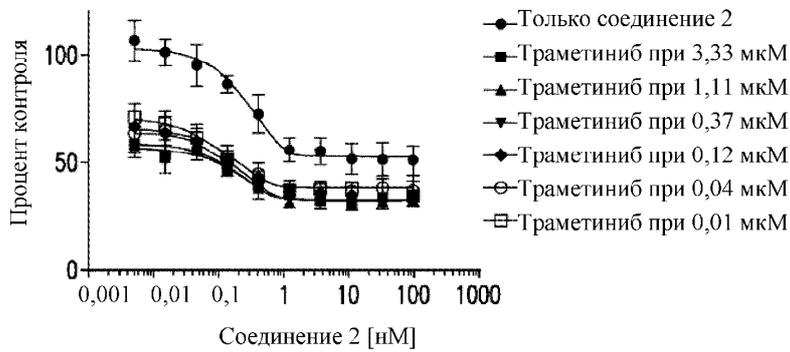


Соединение 2 + EPZ-6438 в RPMI 8226



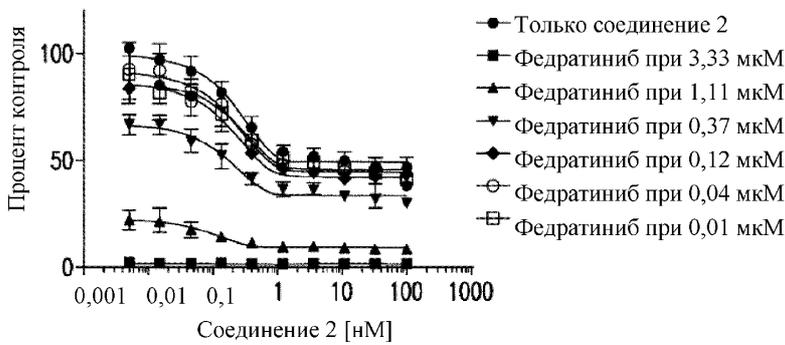
Фиг. 2F

Соединение 2 + траметиниб в H929-1051



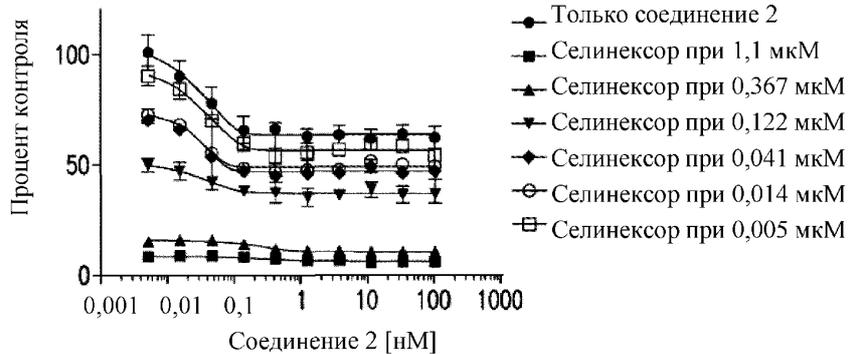
Фиг. 2G

Соединение 2 + федратиниб в H929-1051

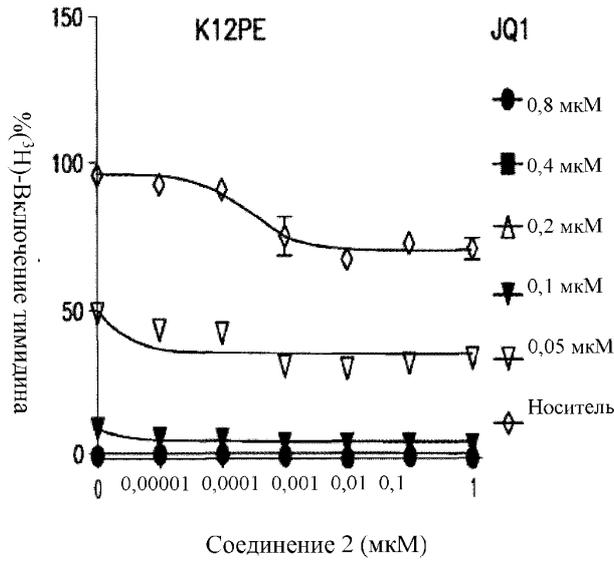


Фиг. 2H

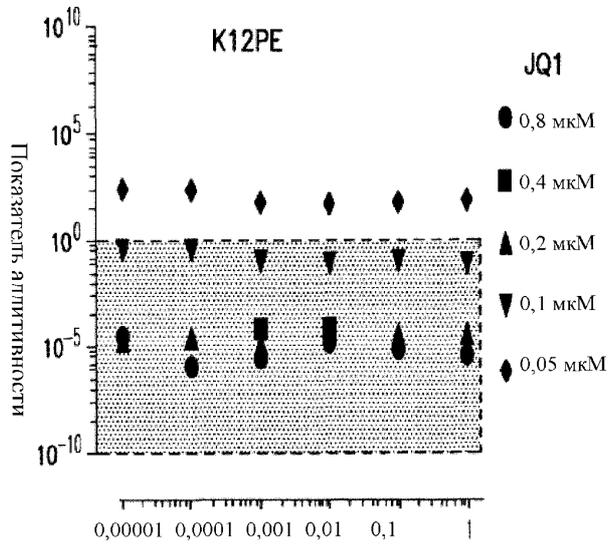
Соединение 2 + селинексор в L363



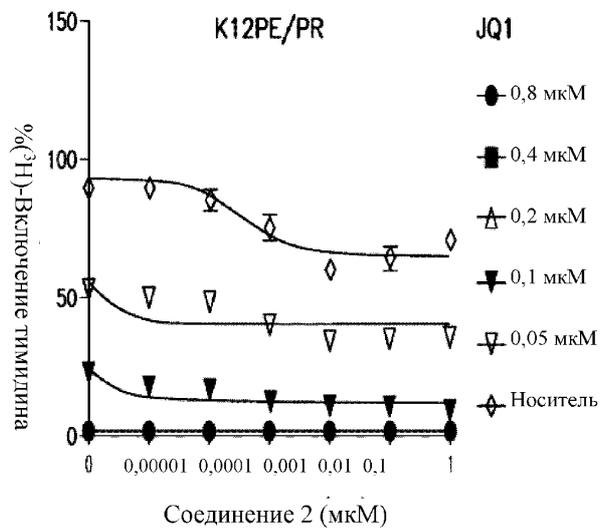
Фиг. 2I



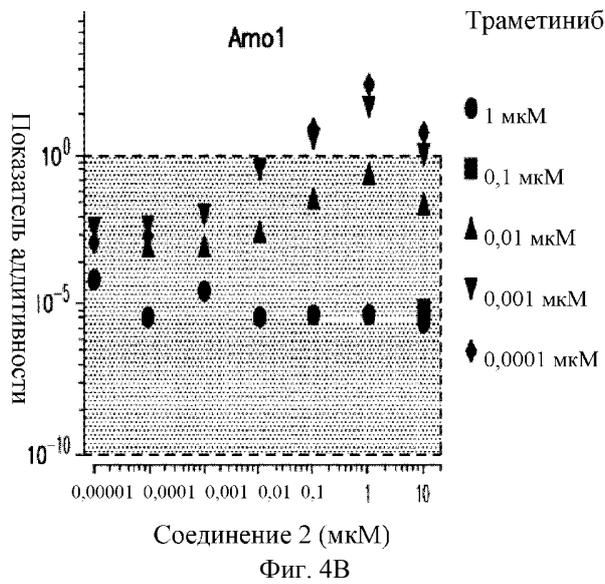
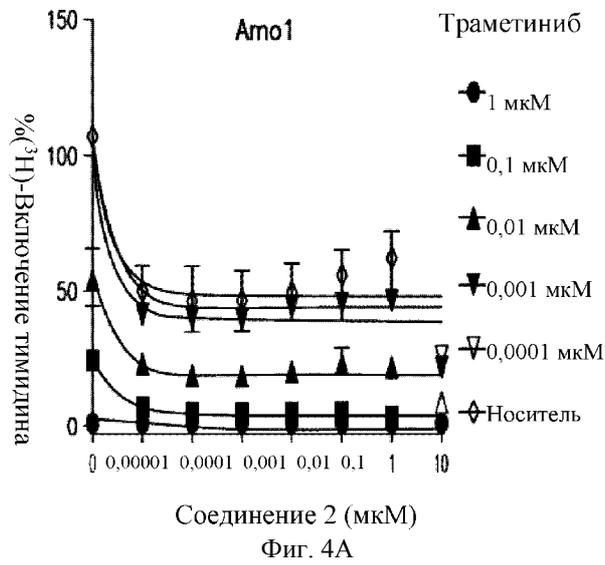
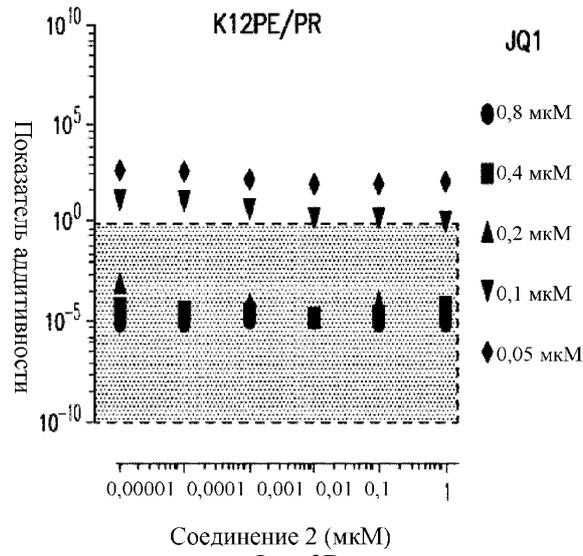
Фиг. 3А

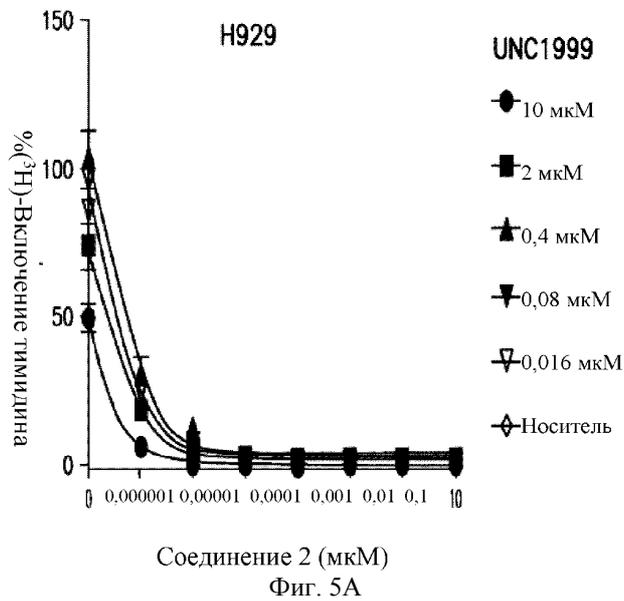
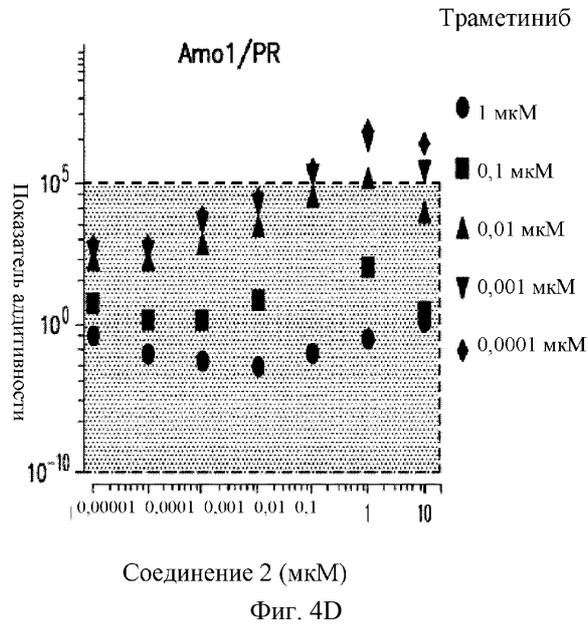
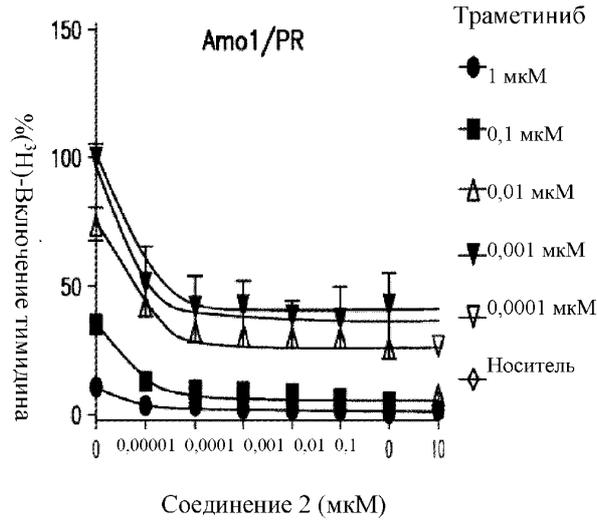


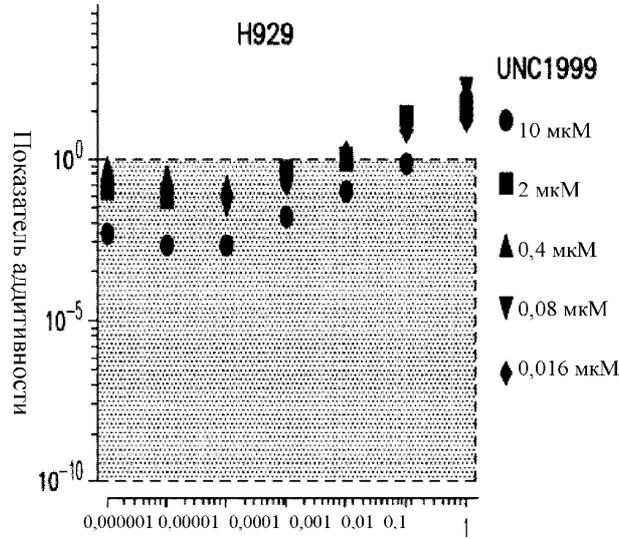
Фиг. 3В



Фиг. 3С

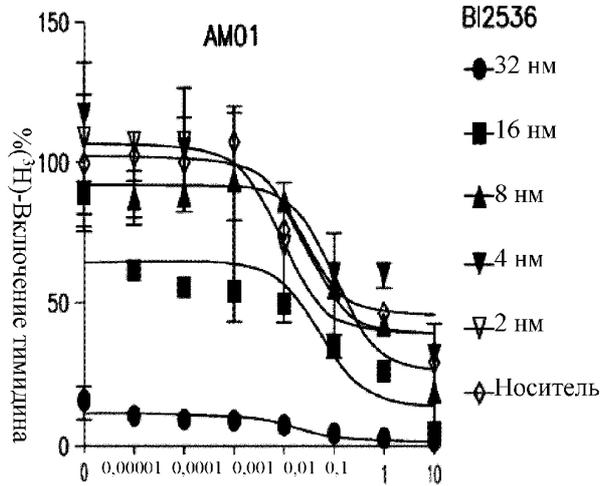






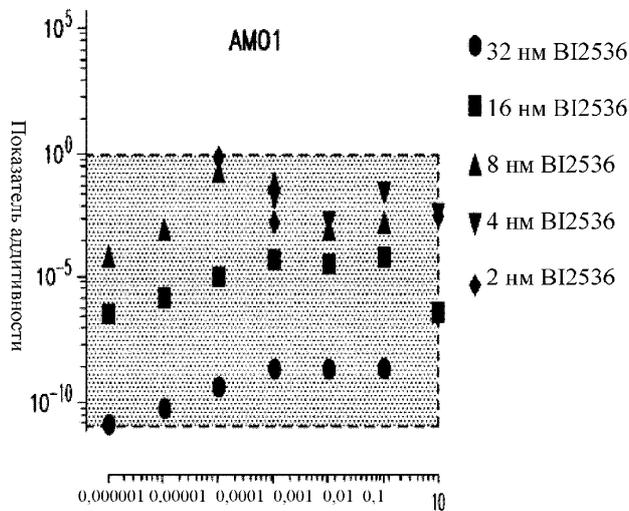
Соединение 2 (мкМ)

Фиг. 5B



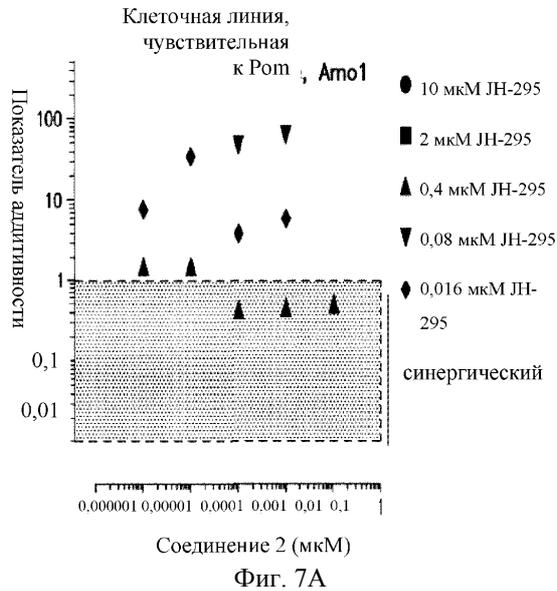
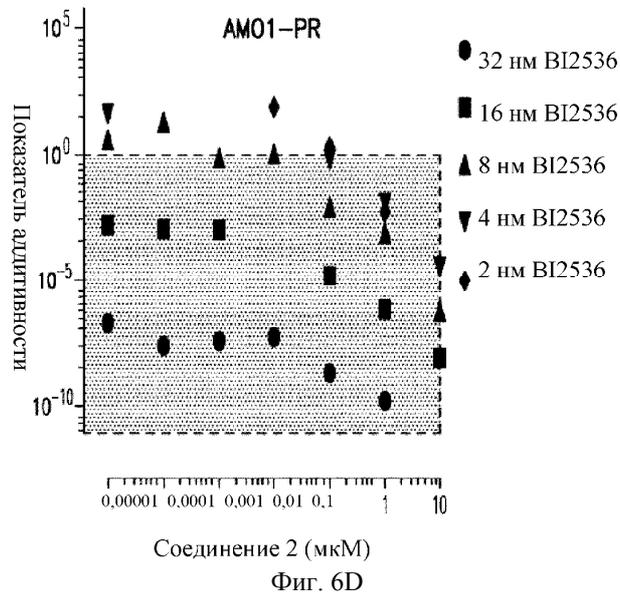
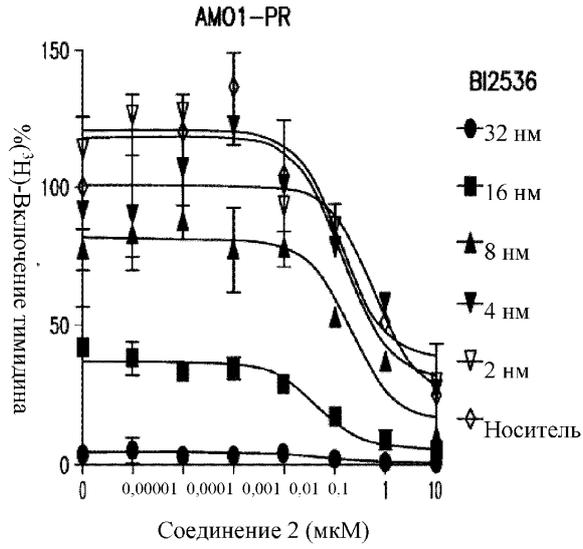
Соединение 2 (мкМ)

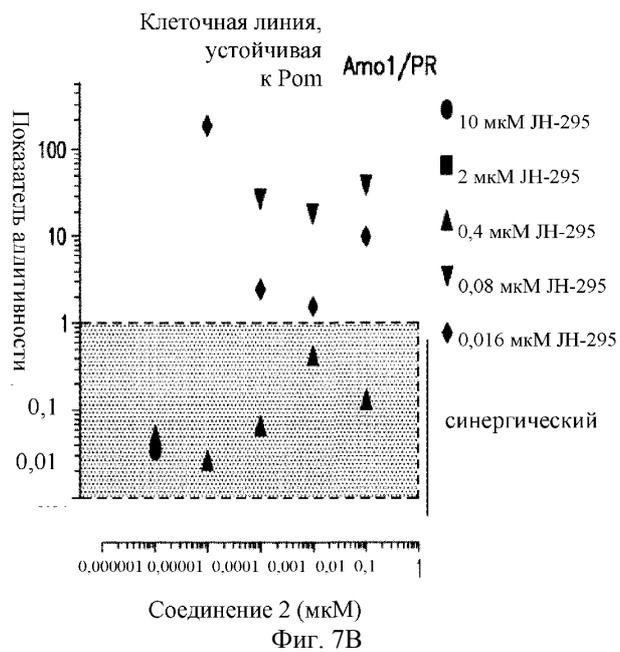
Фиг. 6A



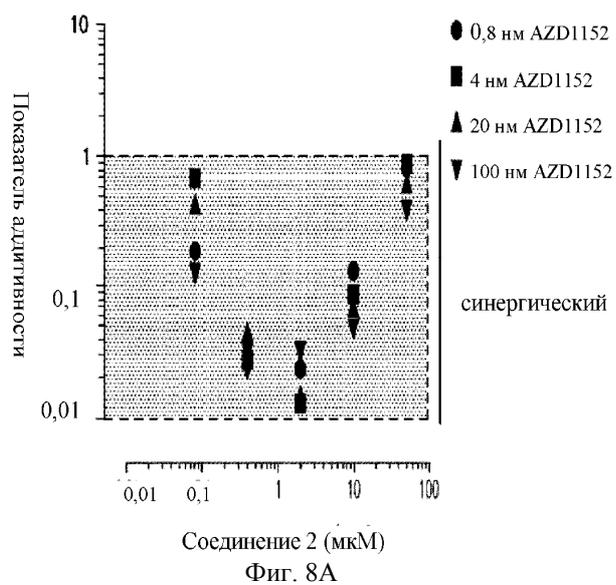
Соединение 2 (мкМ)

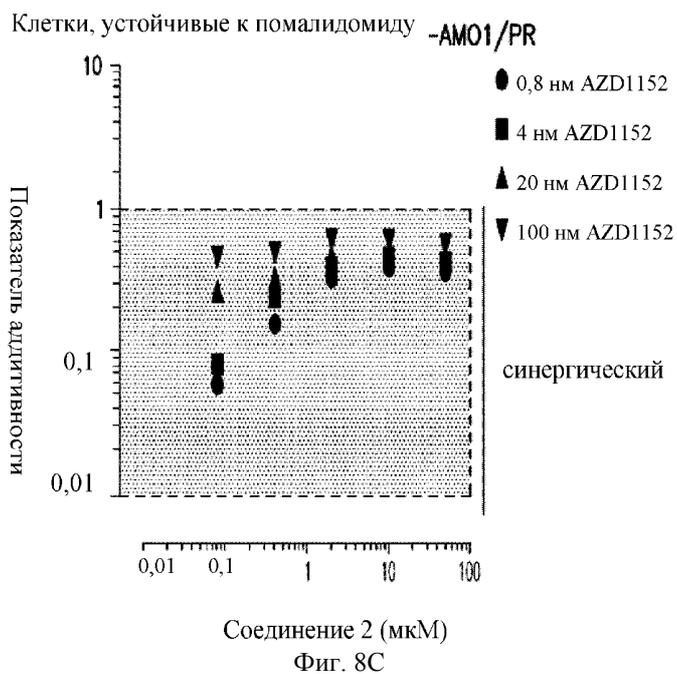
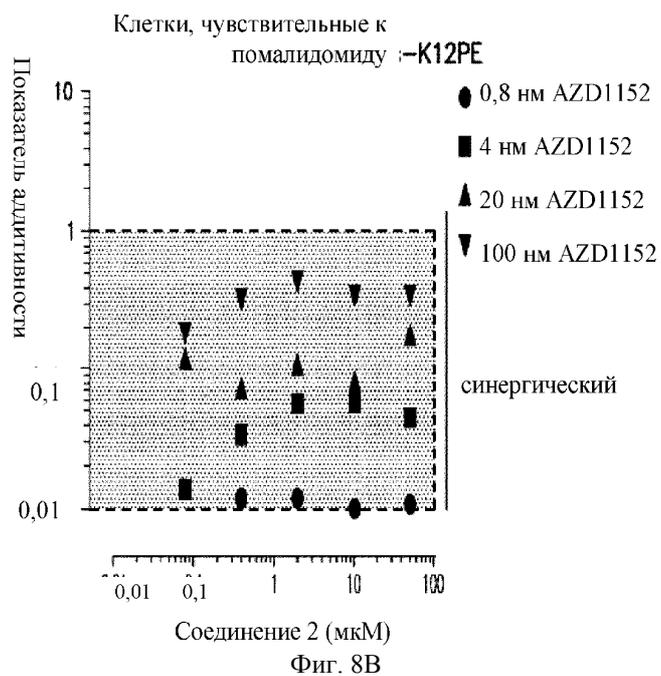
Фиг. 6B

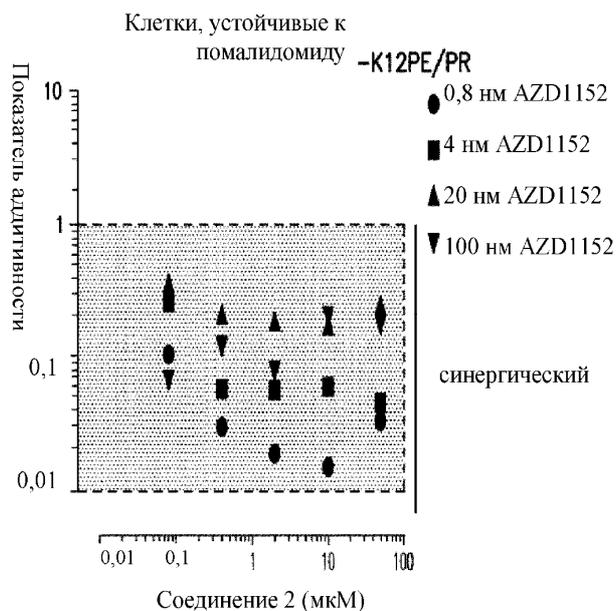




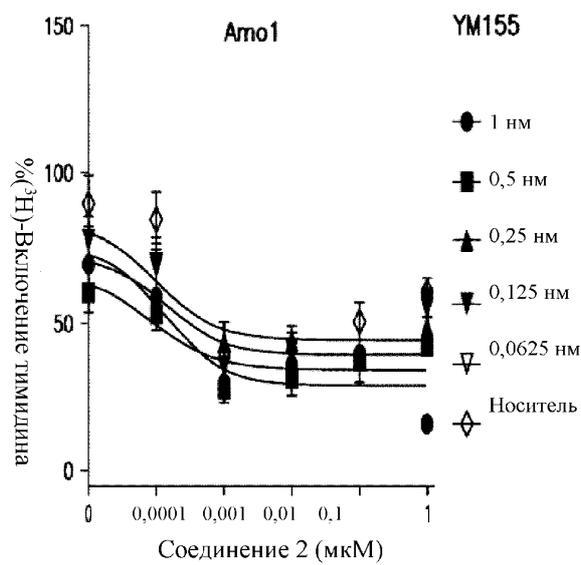
Клетки, чувствительные к помалидомиду -AMO1



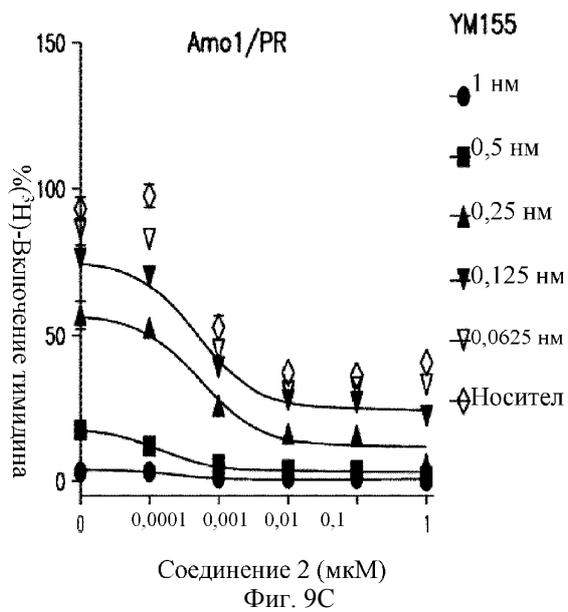
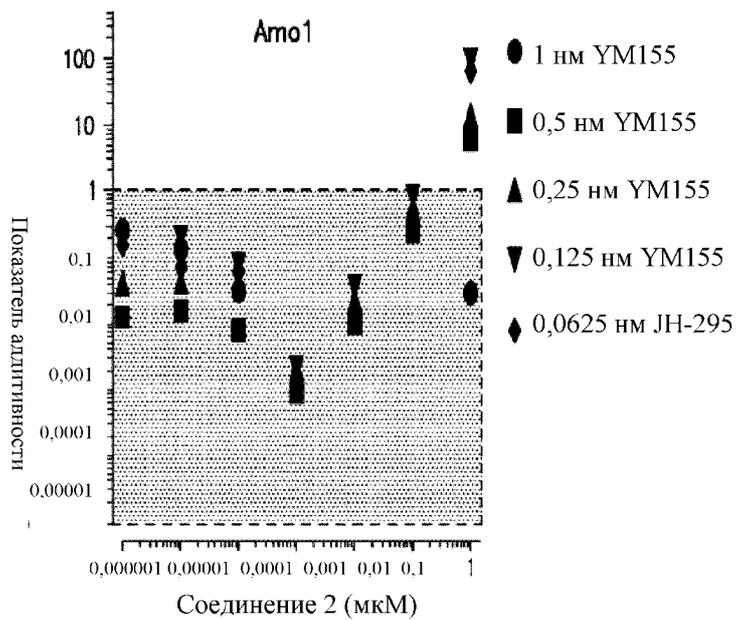


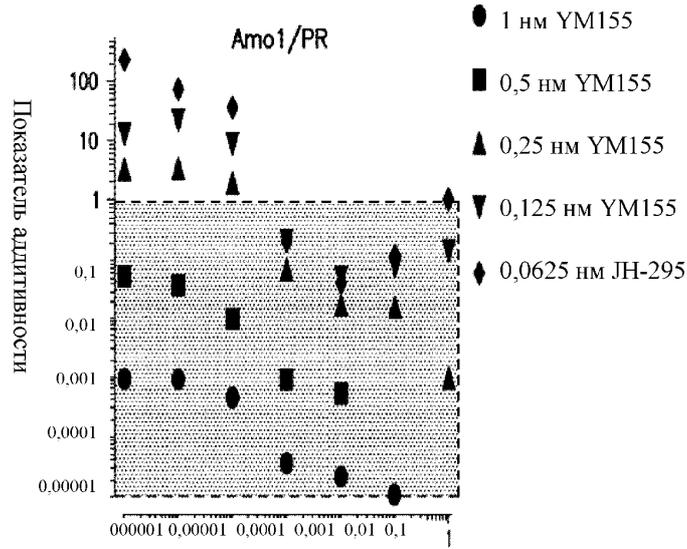


Фиг. 8D

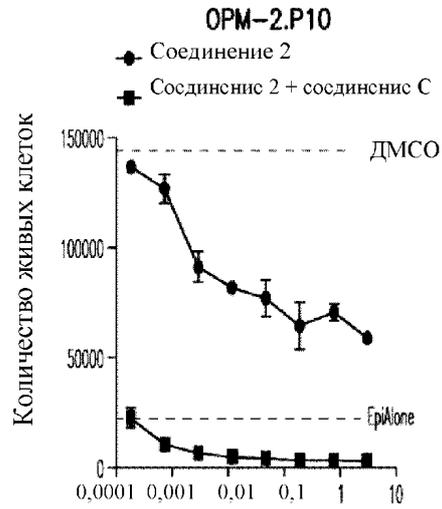


Фиг. 9А

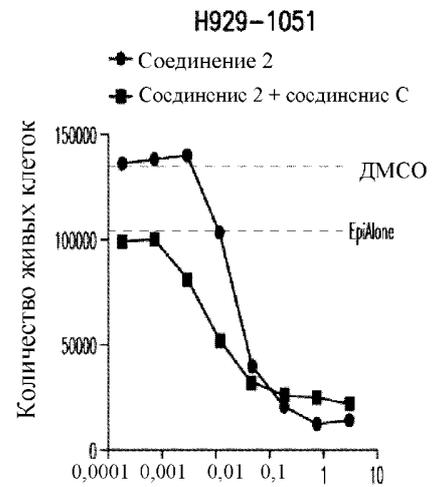




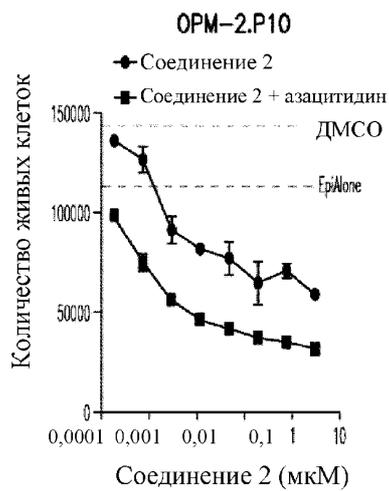
Фиг. 9D



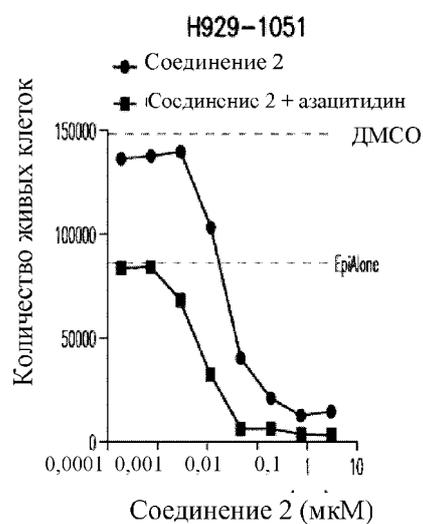
Фиг. 10А



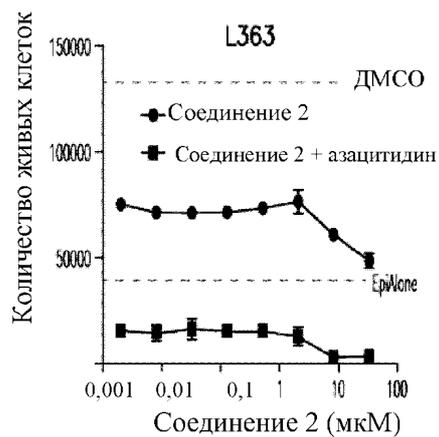
Фиг. 10В



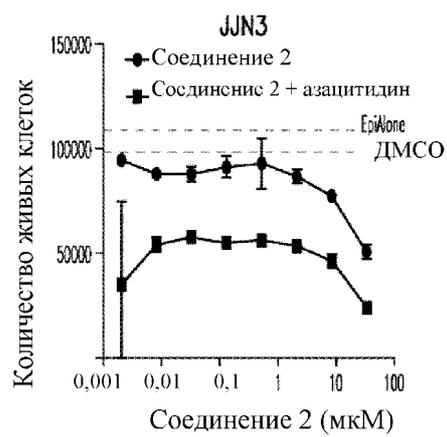
Фиг. 11А



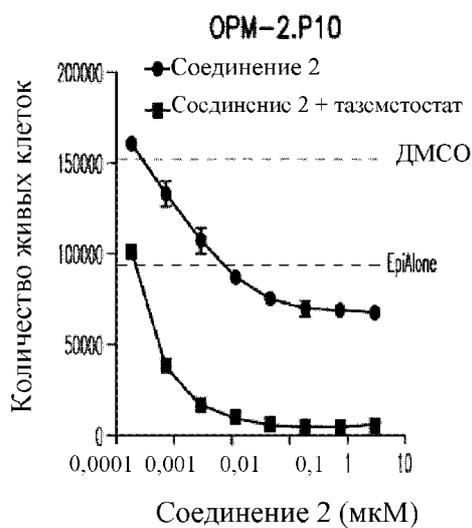
Фиг. 11В



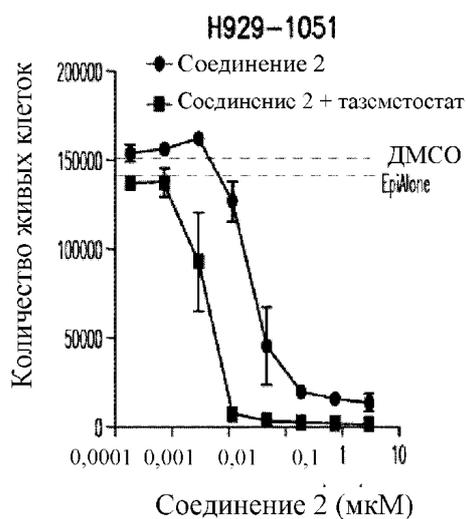
Фиг. 11С



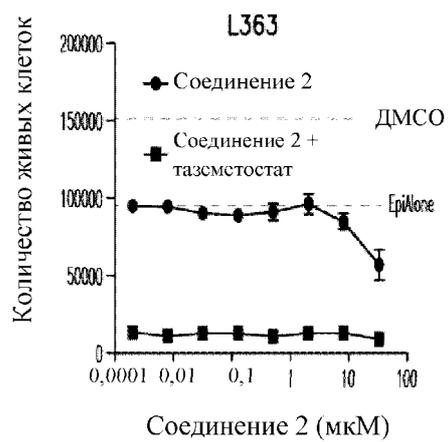
Фиг. 11D



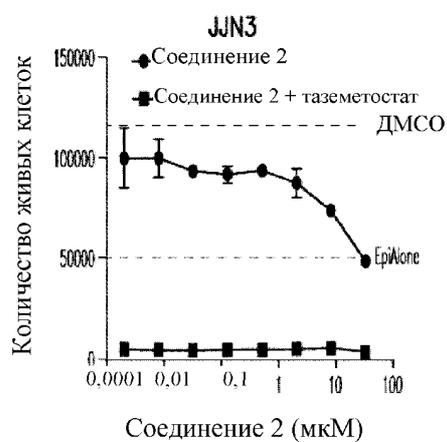
Фиг. 12А



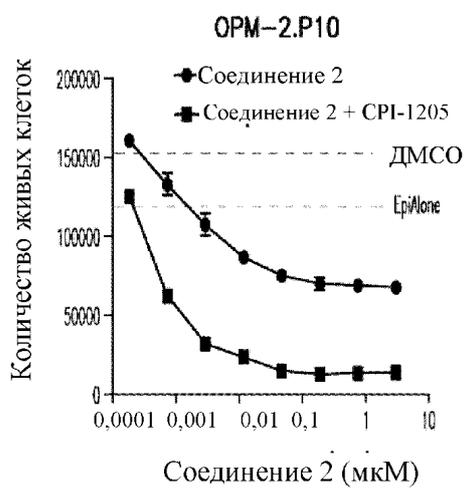
Фиг. 12В



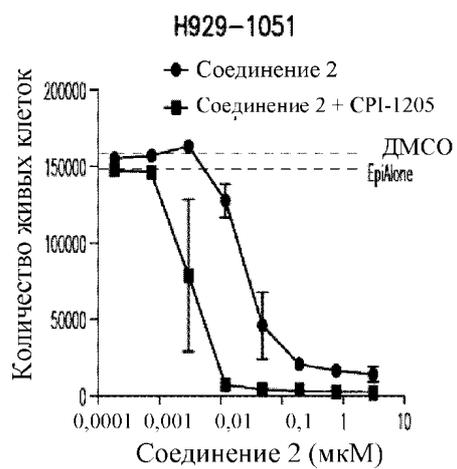
Фиг. 12С



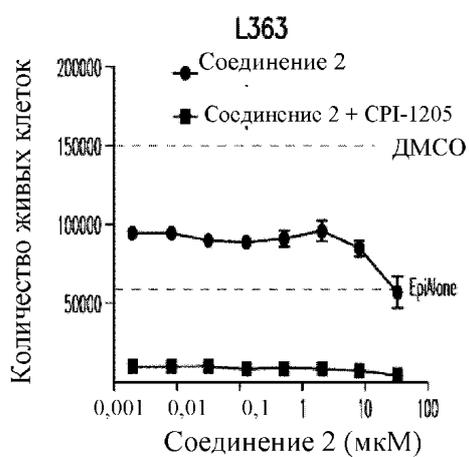
Фиг. 12D



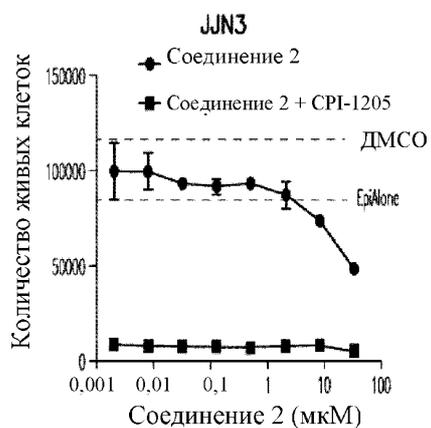
Фиг. 13А



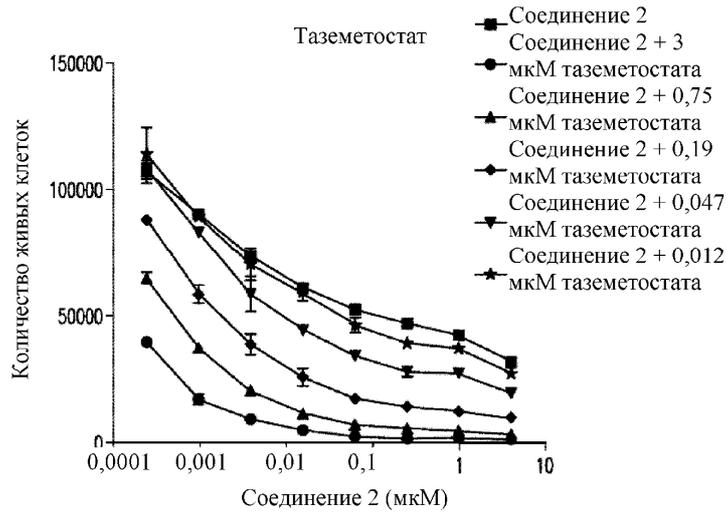
Фиг. 13В



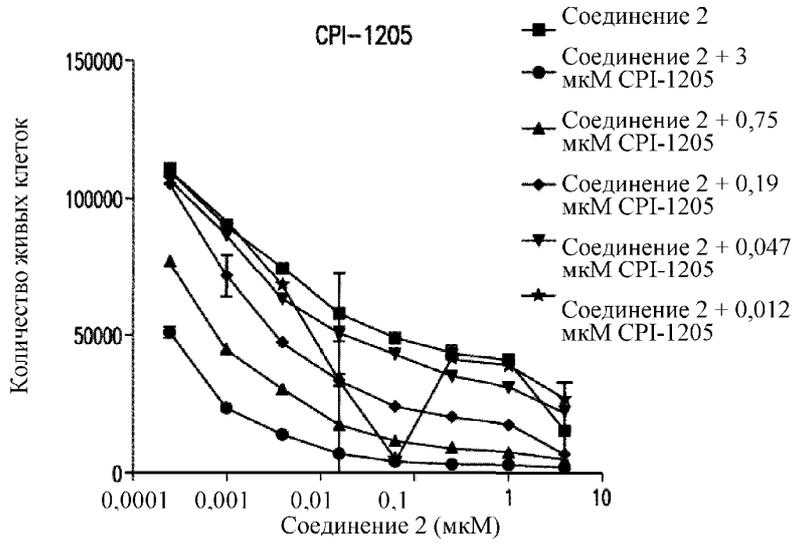
Фиг. 13С



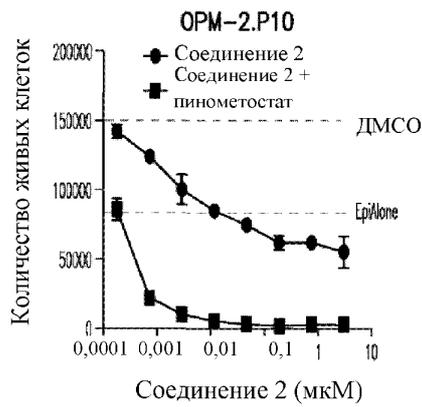
Фиг. 13D



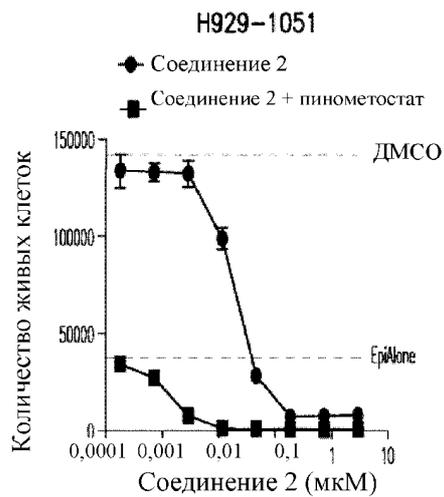
Фиг. 14А



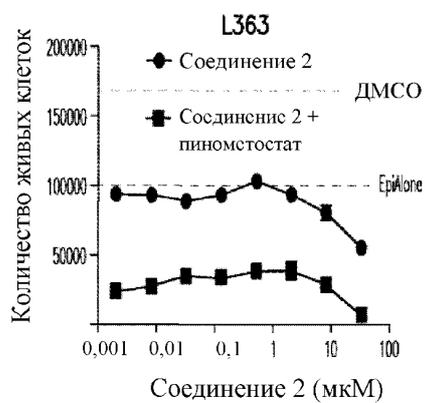
Фиг. 14В



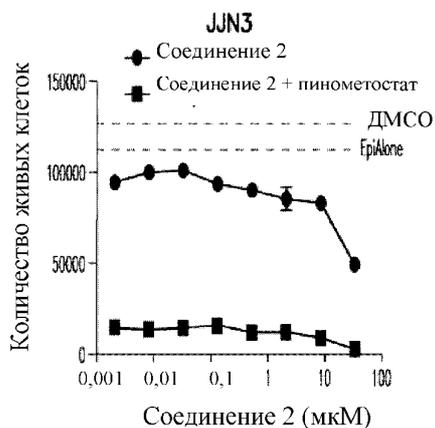
Фиг. 15А



Фиг. 15B



Фиг. 15C



Фиг. 15D

