

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 046110

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.02.07

(51) Int. Cl. *A61K 31/5377* (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)

(21) Номер заявки
202291152

(22) Дата подачи заявки
2020.10.20

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЦИТАРНОГО ЛЕЙКОЗА С ПРИМЕНЕНИЕМ 2-(2,6-ДИОКСОПИПЕРИДИН-3-ИЛ)-4-((2-ФТОР-4-((3-МОРФОЛИНОАЗЕТИДИН-1-ИЛ)МЕТИЛ)БЕНЗИЛ)АМИНО)ИЗОИНДОЛИН-1,3-ДИОНА

(31) 62/923,955; 63/011,147

(56) WO-A1-2019209692
WO-A1-2020210418

(32) 2019.10.21; 2020.04.16

(33) US

(43) 2022.08.01

(86) PCT/US2020/056409

(87) WO 2021/080936 2021.04.29

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
СЕЛДЖЕН КОРПОРЕЙШН (US)

(72) Изобретатель:
Джанардханан Престхи, Касибхатла
Шайладжа, Лопез-Гирона Антониа,
Поурдехнад Майкл (US)

(74) Представитель:
Гизатуллин Ш.Ф., Угрюмов В.М.,
Гизатуллина Е.М., Строкова О.В. (RU)

(57) Изобретение относится к способам применения 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-((3-морфолиноазетидин-1-ил)метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-диона или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли отдельно или в комбинации с обинутузумабом для лечения, предотвращения или управления течением хронического лимфоцитарного лейкоза/мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы.

B1

046110

046110

B1

По настоящей заявке испрашивается приоритет по предварительной заявке США № 62/923,955, поданной 21 октября 2019 г., и Предварительной Заявке США № 63/011,147, поданной 16 апреля 2020 г., каждая из которых полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

Область техники

Изобретение относится к способам применения 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-((3-морфолиноазетидин-1-ил)метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-диона или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли отдельно или в комбинации с обинутузумабом для лечения, предотвращения или управления течением хронического лимфоцитарного лейкоза/мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы (CLL/SLL).

Уровень техники

Рак характеризуется, прежде всего, увеличением количества аномальных клеток, происходящих из данной нормальной ткани, инвазией этих аномальных клеток в соседние ткани или распространением злокачественных клеток по лимфатическим или кровяным путям в регионарные лимфатические узлы и метастазированием. Клинические данные и молекулярно-биологические исследования свидетельствуют о том, что рак представляет собой многостадийный процесс, который начинается с незначительных предраковых изменений, которые при определенных условиях могут прогрессировать до неоплазии. Неопластическое поражение может развиваться клонально и приобретать все большую способность к инвазии, росту, метастазированию и гетерогенности, особенно в условиях, когда неопластические клетки ускользают от иммунного надзора хозяина. Современная терапия рака может включать хирургическое вмешательство, химиотерапию, гормональную терапию и/или лучевую терапию для уничтожения неопластических клеток у пациента. Последние достижения в терапии рака обсуждаются Rajkumar et al., в *Nature Reviews Clinical Oncology* 11, 628-630 (2014).

Все современные подходы к терапии рака имеют существенные недостатки для пациента. Хирургия, например, может быть противопоказана по состоянию здоровья пациента или может быть неприемлема для пациента. Кроме того, операция может не полностью удалить неопластическую ткань. Лучевая терапия эффективна только тогда, когда неопластическая ткань проявляет более высокую чувствительность к облучению, чем нормальная ткань. Лучевая терапия также часто может вызывать серьезные побочные эффекты. Гормональная терапия в качестве монотерапии назначается редко. Хотя гормональная терапия может быть эффективной, ее часто используют для предотвращения или замедления рецидива рака после того, как другие методы лечения удалили большую часть раковых клеток.

Несмотря на доступность разнообразных химиотерапевтических агентов, химиотерапия имеет много недостатков. Почти все химиотерапевтические агенты токсичны, и химиотерапия вызывает значительные и, часто, опасные побочные эффекты, включая сильную тошноту, угнетение функции костного мозга и иммуносупрессию. Кроме того, даже при введении комбинаций химиотерапевтических агентов многие опухолевые клетки являются резистентными или развивают резистентность к химиотерапевтическим агентам. На самом деле, клетки, резистентные к определенным химиотерапевтическим агентам, используемым в протоколе лечения, часто оказываются устойчивыми к другим лекарственным средствам, даже если эти агенты действуют по механизму, отличному от механизма действия лекарственных средств, используемых в специфическом лечении. Это явление называют плеiotропной лекарственной резистентностью или множественной лекарственной резистентностью. Из-за лекарственной резистентности многие виды рака оказываются или становятся невосприимчивыми к стандартным протоколам химиотерапевтического лечения. Хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL) представляет собой лимфо-пролиферативное злокачественное новообразование, характеризующееся прогрессирующим накоплением морфологически зрелых, но функционально некомпетентных В-лимфоцитов в крови, костном мозге и лимфоидных тканях с уникальным кластером дифференцировки (CD) фенотипа CD19⁺, CD5⁺ и CD23⁺. Это самый распространенный лейкоз в Северной Америке и Европе с заболеваемостью 4,0 случая на 100000 человек в год, который поражает, в основном, пожилых пациентов со средним возрастом на момент начала заболевания 72 года. Клиническое течение CLL варьируется от индолентного заболевания с длительной выживаемостью более 12 лет до агрессивного заболевания с медианой выживаемости 2 года и зависит от стадии при проявлении и определенных специфических для заболевания характеристик, таких как цитогенетические аномалии. Текущее клиническое течение и прогноз отражают развивающийся терапевтический ландшафт, включая появление более новых агентов, которые становятся доступными для лечения CLL. Несмотря на недавнее внедрение нескольких высокоэффективных агентов, CLL остается неизлечимым заболеванием для пациентов, которым не проводится аллогенная трансплантация стволовых клеток, и поэтому требуется разработка альтернативных и дополнительных вариантов лечения.

Молекулярный патогенез CLL/SLL представляет собой сложный, многогранный процесс, характеризующийся специфическими генетическими aberrациями и представляющий собой конвергенцию изменений в клеточных сигнальных путях, включая В-клеточный рецептор и пути апоптоза, и влияние опухолевого иммунного микроокружения. Термин CLL используется, когда заболевание проявляется преимущественно в крови, тогда как термин мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома (SLL) используется, когда поражение является преимущественно узловым. В частности, SLL, как определено критериями

международного семинара по хроническому лимфоцитарному лейкозу (iwCLL), представляет собой заболевание у пациентов, у которых в противном случае был бы диагностирован CLL, но которое проявляется относительно нормальным числом периферических лимфоцитов и требует наличия лимфаденопатии и/или спленомегалии. В отличие от CLL, который чаще обнаруживают в крови и костном мозге, а также в других локализациях заболевания, таких как лимфатические узлы, селезенка и экстранодальные локализации, у пациентов с SLL менее выражены проявления в периферической крови.

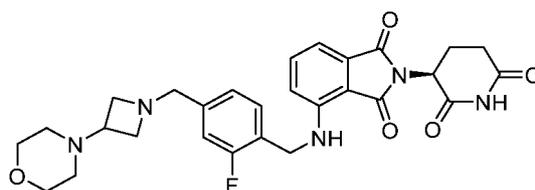
Как свидетельствуют недавние одобрения регулирующими органами нескольких новых таргетных агентов, таких как ибрутиниб и венетоклак, ландшафт лечения CLL является развивающимся. Однако, несмотря на доступность этих более новых агентов, у пациентов продолжают рецидивы или они не поддаются лечению. Более того, пациенты с цитогенетическими характеристиками низкого риска по-прежнему имеют худшие результаты по сравнению с пациентами без этих характеристик. Усовершенствованные и новые комбинированные способы лечения CLL останутся важной медицинской потребностью. Кроме того, широкое использование таргетной терапии вызвало появление новых мутаций, которые, как было показано, вызывают устойчивость к терапии. Например, устойчивость к ингибитору ВТК ибрутинибу была связана с мутациями либо в сайте связывания ВТК, либо с мутациями, которые приводили к активности автономного рецептора В-клеток. Таким образом, исследование агентов с новыми механизмами важно для того, чтобы предложить варианты лечения с уникальным механизмом действия (МОА) для пациентов, у которых может развиться устойчивость к новым таргетным агентам.

Цитирование или идентификация любой ссылки в этом разделе этой заявки не должны рассматриваться как признание того, что ссылка является предшествующим уровнем техники для настоящей заявки.

Сущность изобретения

Изобретение относится к способам применения 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-((3-морфолиноазетидин-1-ил)метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-диона или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли отдельно или в комбинации с обинутузумабом для лечения, предотвращения или контроля CLL/SLL.

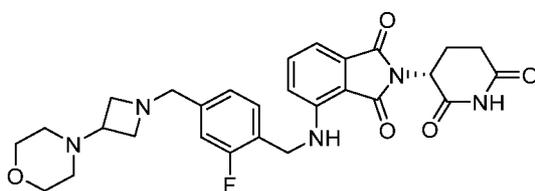
В определенных вариантах выполнения изобретение относится к способу лечения CLL/SLL, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения 1 формулы:



1,

или его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли.

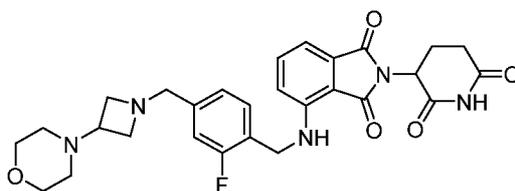
В определенных вариантах выполнения изобретение относится к способу лечения CLL/SLL, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения 2 формулы:



2,

или его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли.

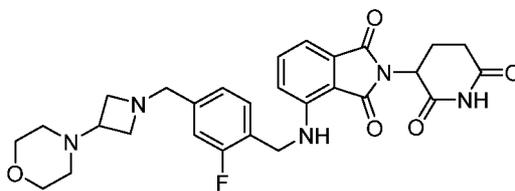
В определенных вариантах выполнения изобретение относится к способу лечения CLL/SLL, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения 3 формулы:



3,

или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли.

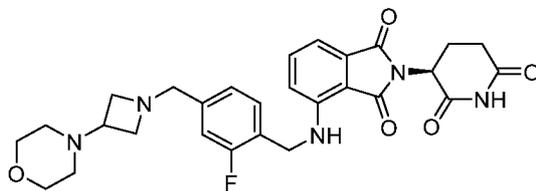
В определенных вариантах выполнения изобретение относится к соединению для применения в способе лечения хронического лимфоцитарного лейкоза/мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы (CLL/SLL), где соединение представляет собой соединение 3 формулы:



3,

или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль, где способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения.

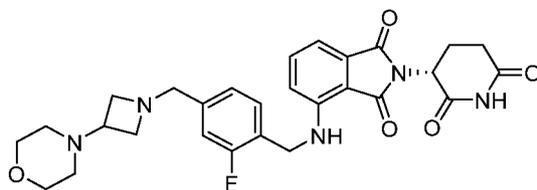
В определенных вариантах выполнения изобретение относится к соединению для применения в способе лечения хронического лимфоцитарного лейкоза/мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы (CLL/SLL), где соединение представляет собой соединение 1 формулы:



1,

или его таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль, где способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения.

В определенных вариантах выполнения изобретение относится к соединению для применения в способе лечения хронического лимфоцитарного лейкоза/мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы (CLL/SLL), где соединение представляет собой соединение 2 формулы:



2,

или его таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль, где способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения.

В определенных вариантах выполнения изобретения CLL/SLL представляет собой рецидивирующий или рефрактерный CLL/SLL.

В определенных вариантах выполнения изобретения способы, представленные в настоящем документе, дополнительно включают введение субъекту терапевтически эффективного количества обинутузумаба.

Настоящие варианты выполнения изобретения можно понять более полно, обратившись к подробному описанию и примерам, которые предназначены для иллюстрации неограничивающих вариантов выполнения изобретения.

Краткое описание чертежей

На фигуре проиллюстрирована тепловая карта нормализованного процента опухолевых клеток после лечения соединением 1 в комбинации с обинутузумабом.

Подробное описание

Определения

Если не указано иное, все используемые в настоящем документе технические и научные термины имеют то же значение, которое обычно понимается средним специалистом в данной области техники. Все патенты, заявки, опубликованные заявки и другие публикации полностью включены посредством ссылки. В случае наличия множества определений для термина в настоящем документе преимущественную силу имеют те из них, которые даны в этом разделе, если не указано иное.

Используемые в настоящем документе, а также в описании и прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа включают как множественные, так и одиночные ссылки, если контекст явно не указывает на иное.

Используемые в настоящем документе термины "содержащий" и "включающий" могут использоваться взаимозаменяемо. Термины "содержащий" и "включающий" следует интерпретировать как определяющие наличие указанных признаков или компонентов, как указано, но не исключающие наличия или добавления одного или нескольких признаков, или компонентов, или их групп. Кроме того, термины "содержащий" и "включающий" предназначены для включения примеров, охватываемых термином "состоящий из". Следовательно, термин "состоящий из" может использоваться вместо терминов "содержащий" и "включающий" для обеспечения более конкретных вариантов выполнения изобретения.

Термин "состоящий из" означает, что предмет имеет по меньшей мере 90%, 95%, 97%, 98% или 99% заявленных характеристик или компонентов, из которых он состоит. В другом варианте выполнения изобретения термин "состоящий из" исключает из объема любого последующего перечисления любые другие признаки или компоненты, за исключением тех, которые не являются существенными для достижения технического эффекта.

Используемый в настоящем документе термин "или" следует интерпретировать как включающий "или", означающий любое одно 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 каким-то образом по своей сути является взаимоисключающей.

Используемый в настоящем документе термин "фармацевтически приемлемая(ые) соль(и)" относится к соли, полученной из фармацевтически приемлемой нетоксичной кислоты или основания, включая неорганическую кислоту и основание и органическую кислоту и основание. Подходящие фармацевтически приемлемые основно-аддитивные соли соединения, представленного в настоящем документе, включают, но не ограничиваются ими, соли металлов, полученные из алюминия, кальция, лития, магния, калия, натрия и цинка, или органические соли, полученные из лизина, N,N'-дибензилэтилендиамина, хлорпрокаина, холина, диэтаноламина, этилендиамина, меглумина (N-метил-глюкамина) и прокаина. Подходящие нетоксичные кислоты включают, но не ограничиваются ими, неорганические и органические кислоты, такие как уксусная, альгиновая, антралиловая, бензолсульфоновая, бензойная, камфорсульфоновая, лимонная, этенсульфоновая, муравьиная, фумаровая, фурановая, галактуриновая, глюконовая, глюкуроновая, глутаминовая, гликолевая, бромоводородная, соляная, изетионовая, молочная, малеиновая, яблочная, миндальная, метансульфоновая, муциновая, азотная, памовая, пантотеновая, фенилуксусная, фосфорная, пропионовая, салициловая, стеариновая, янтарная, сульфаниловая, серная, винная кислота и п-толуолсульфоновая кислота. Другие являются хорошо известными в данной области техники, см., например, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1990) или Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th eds., Mack Publishing, Easton PA (1995).

Используемый в настоящем документе и если не указано иное термин "стереоизомер" или "стереоизомерно чистый" означает один стереоизомер соединения, который практически не содержит других стереоизомеров этого соединения. Например, стереоизомерно чистое соединение, имеющее один хиральный центр, по существу не содержит противоположного энантиомера соединения. Стереоизомерно чистое соединение, имеющее два хиральных центра, практически не содержит других диастереомеров соединения. Типичное стереоизомерно чистое соединение включает более чем около 80% по массе одного стереоизомера соединения и менее чем около 20% по массе других стереоизомеров соединения, более чем около 90% по массе одного стереоизомера соединения и менее чем около 10% по массе других стереоизомеров соединения, более чем около 95% по массе одного стереоизомера соединения и менее чем около 5% по массе других стереоизомеров соединения или более чем около 97% по массе одного стереоизомера соединения и менее чем около 3% по массе других стереоизомеров соединения. Соединения могут иметь хиральные центры и могут встречаться в виде рацематов, индивидуальных энантиомеров или диастереомеров и их смесей. Все такие изомерные формы включены в варианты выполнения изобретения, представленные в настоящем документе, включая их смеси.

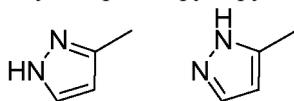
Использование стереоизомерно чистых форм таких соединений, а также использование смесей этих форм охватывается вариантами выполнения изобретения, представленными в настоящем документе. Например, смеси, содержащие равные или неравные количества энантиомеров конкретного соединения, могут быть использованы в способах и композициях, представленных в настоящем документе. Эти изомеры могут быть асимметрично синтезированы или разделены с использованием стандартных методик, таких как хиральные колонки или хиральные разделяющие агенты. См., напр., Jacques, J., et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen, S.H., et al, *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E.L., *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw Hill, NY, 1962); Wilen, S.H., *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972); Todd, M., *Separation Of Enantiomers: Synthetic Methods* (Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, 2014); Toda, F., *Enantiomer Separation: Fundamentals and Practical Methods* (Springer Science & Business Media, 2007); Subramanian, G. *Chiral Separation Techniques: A Practical Ap-*

proach (John Wiley & Sons, 2008); Ahuja, S., Chiral Separation Methods for Pharmaceutical and Biotechnological Products (John Wiley & Sons, 2011).

Следует понимать, что соединения, предлагаемые в настоящем документе, могут содержать хиральные центры. Такие хиральные центры могут иметь конфигурацию либо (R), либо (S) или могут быть их смесью. Следует понимать, что хиральные центры соединений, представленных в настоящем документе, могут подвергаться эимеризации *in vivo*. Таким образом, специалисту в данной области техники будет понятно, что введение соединения в его (R)-форме для соединений, которые подвергаются эимеризации *in vivo*, эквивалентно введению соединения в его (S)-форме.

Оптически активные (+) и (-), (R) и (S) или (D) и (L) изомеры могут быть получены с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов или разделены с использованием обычных методик, таких как хроматография на хиральной неподвижной фазе.

"Таутомеры" относятся к изомерным формам соединения, которые находятся в равновесии друг с другом. Концентрации изомерных форм будут зависеть от среды, в которой находится соединение, и могут различаться в зависимости, например, от того, является ли соединение твердым или находится в органическом или водном растворе. Например, в водном растворе пиразолы могут иметь следующие изомерные формы, которые называются таутомерами друг друга:



Как легко понять специалисту в данной области техники, большое разнообразие функциональных групп и других структур могут проявлять таутомерию, и все таутомеры соединения входят в объем соединения, как представлено в настоящем документе.

Следует также отметить, что предлагаемое в настоящем документе соединение может содержать не встречающиеся в природе пропорции атомных изотопов у одного или нескольких атомов. Например, соединения могут быть радиоактивно мечены радиоактивными изотопами, такими как, например, тритий (^3H), йод-125 (^{125}I), сера-35 (^{35}S) или углерод-14 (^{14}C), или могут быть обогащены изотопами, такими как дейтерий (^2H), углерод-13 (^{13}C) или азот-15 (^{15}N). Используемый в настоящем документе термин "изотополог" представляет собой изотопно-обогащенное соединение. Термин "изотопно-обогащенный" относится к атому, имеющему изотопный состав, отличный от естественного изотопного состава этого атома. "Изотопно-обогащенный" может также относиться к соединению, содержащему по меньшей мере один атом, имеющий изотопный состав, отличный от природного изотопного состава этого атома. Термин "изотопный состав" относится к количеству каждого изотопа, присутствующего для данного атома. Соединения с радиоактивной меткой и изотопно-обогащенные соединения могут быть использованы в качестве терапевтических агентов, напр., противораковых терапевтических агентов, исследовательских реагентов, напр., реагентов для анализа связывания, и диагностических агентов, напр., агентов визуализации *in vivo*. Предполагается, что все изотопные вариации соединения, независимо от того, радиоактивны они или нет, входят в объем соединения, представленный в настоящем документе. В некоторых вариантах выполнения изобретения в настоящем документе представлены изотопологи соединений, например, изотопологи представляют собой соединения, обогащенные дейтерием, углеродом-13 (^{13}C) и/или азотом-15 (^{15}N). Используемый в настоящем документе термин "дейтерированный" означает соединение, в котором по меньшей мере один водород (H) заменен дейтерием (обозначается D или ^2H), то есть соединение обогащено дейтерием по меньшей мере в одном положении.

Понятно, что независимо от стереоизомерного или изотопного состава каждое соединение, представленное в настоящем документе, может быть предоставлено в форме любой из фармацевтически приемлемых солей, представленных в настоящем документе. В равной степени понятно, что изотопный состав может варьироваться независимо от стереоизомерного состава каждого соединения, представленного в настоящем документе. Кроме того, изотопный состав, ограниченный теми элементами, которые присутствуют в соответствующем соединении или его соли, в остальном может варьироваться независимо от выбора фармацевтически приемлемой соли соответствующего соединения.

Следует отметить, что если имеется несоответствие между изображенной структурой и названием этой структуры, изображенной структуре следует придавать большую значимость.

Используемый в настоящем документе и если не указано иное, термин "лечение" означает облегчение, полное или частичное, расстройства, заболевания или состояния или одного или нескольких симптомов, связанных с расстройством, заболеванием или состоянием, или замедление или прекращение дальнейшего прогрессирования или ухудшения этих симптомов, или облегчение или устранение причин(ы) самого расстройства, заболевания или состояния.

Используемый в настоящем документе и если не указано иное, термин "предотвращение" означает способ задержки и/или пресечения возникновения, рецидива или распространения, полностью или частично, расстройства, заболевания или состояния; ограждение субъекта от расстройства, заболевания или состояния; или снижение риска возникновения у субъекта расстройства, заболевания или состояния. Используемый в настоящем документе и если не указано иное, термин "управление течением" включает

предотвращение рецидива конкретного заболевания или расстройства у пациента, который страдал от него, удлинение периода ремиссии пациента, который страдал от заболевания или расстройства, уменьшение показателей смертности пациентов и/или поддержание снижения тяжести или предотвращение симптома, связанного с заболеванием или состоянием, которое лечат. Используемый в настоящем документе и если не указано иное, термин "эффективное количество" в связи с соединением означает количество, способное лечить, предотвращать или управлять течением расстройства, заболевания или состояния или их симптомов.

Используемый в настоящем документе и если не указано иное, термин "субъект" или "пациент" включает животное, включая, но не ограничиваясь ими, животное, такое как корова, обезьяна, лошадь, овца, свинья, курица, индейка, перепел, кошка, собака, мышь, крыса, кролик или морская свинка, в одном варианте выполнения изобретения млекопитающее, в другом варианте выполнения изобретения человек. Используемый в настоящем документе и если не указано иное, термин "рецидив" относится к расстройству, заболеванию или состоянию, которое отвечало на лечение (напр., достигло полного ответа), а затем прогрессировало. Лечение может включать одну или несколько линий терапии. В одном варианте выполнения изобретения расстройство, заболевание или состояние ранее лечили одной или несколькими линиями терапии. В другом варианте выполнения изобретения расстройство, заболевание или состояние ранее лечили одной, двумя, тремя или четырьмя линиями терапии. Используемый в настоящем документе и если не указано иное, термин "рефрактерное" относится к расстройству, заболеванию или состоянию, которое не ответило на предшествующее лечение, которое может включать одну или несколько линий терапии. В одном варианте выполнения изобретения расстройство, заболевание или состояние ранее лечили одной, двумя, тремя или четырьмя линиями терапии. В одном варианте выполнения изобретения расстройство, заболевание или состояние ранее лечили двумя или более линиями лечения и имеет менее чем полный ответ (CR) на самую последнюю системную терапию, содержащую схему.

В одном варианте выполнения изобретения термин "рецидивирующий или рефрактерный" CLL/SLL может относиться к CLL/SLL, которые ранее лечили одной или несколькими линиями терапии. В одном варианте выполнения изобретения рецидивирующий или рефрактерный CLL/SLL представляет собой CLL/SLL, который ранее подвергался лечению одной, двумя, тремя или четырьмя линиями терапии. В одном варианте выполнения изобретения рецидивирующий или рефрактерный CLL/SLL представляет собой CLL/SLL, который ранее лечился двумя или более линиями терапии. В одном варианте выполнения изобретения рецидивирующий или рефрактерный CLL/SLL представляет собой CLL/SLL, который ранее лечился ингибитором передачи сигнализации рецептора В-клеток. В одном варианте выполнения изобретения рецидивирующий или рефрактерный CLL/SLL является рецидивирующим или рефрактерным к ингибитору передачи сигнализации рецептора В-клеток. В одном варианте выполнения изобретения рецидивирующий или рефрактерный CLL/SLL представляет собой CLL/SLL, который ранее лечился ингибитором тирозинкиназы Брутона (BTK). В одном варианте выполнения изобретения рецидивирующий или рефрактерный CLL/SLL является рецидивирующим или рефрактерным к ингибитору BTK. В одном варианте выполнения изобретения ингибитор BTK представляет собой ибрутиниб. В одном варианте выполнения изобретения ингибитор BTK представляет собой занубрутиниб. В одном варианте выполнения изобретения ингибитор BTK представляет собой тирабрутиниб. В одном варианте выполнения изобретения рецидивирующий или рефрактерный CLL/SLL представляет собой CLL/SLL, который ранее лечился ингибитором фосфоинозитид-3-киназы (PI3K). В одном варианте выполнения изобретения рецидивирующий или рефрактерный CLL/SLL является рецидивирующим или рефрактерным к ингибитору PI3K. В одном варианте выполнения изобретения ингибитор PI3K представляет собой дувелизиб. В одном варианте выполнения изобретения ингибитор PI3K представляет собой иделализиб. В одном варианте выполнения изобретения рецидивирующий или рефрактерный CLL/SLL представляет собой CLL/SLL, который ранее лечился венетоклаксом. В одном варианте выполнения изобретения рецидивирующий или рефрактерный CLL/SLL является рецидивирующим или рефрактерным к венетоклаксу. В одном варианте выполнения изобретения рецидивирующий или рефрактерный CLL/SLL представляет собой CLL/SLL, который ранее лечился обинутузумабом. В одном варианте выполнения изобретения рецидивирующий или рефрактерный CLL/SLL является рецидивирующим или рефрактерным к обинутузумабу.

В контексте рака ингибирование может быть оценено по ингибированию прогрессирования заболевания, ингибированию роста опухоли, уменьшению первичной опухоли, облегчению симптомов, связанных с опухолью, ингибированию секретируемых опухолью факторов, замедлению появления первичных или вторичных опухолей, замедлению развития первичных или вторичных опухолей, уменьшению возникновения первичных или вторичных опухолей, замедлению или снижению тяжести вторичных эффектов заболевания, остановке роста опухоли и регрессии опухолей, увеличению времени до прогрессирования (TTP), увеличению Выживаемости Без Прогрессирования (PFS), увеличению Общей Выживаемости (OS), среди прочего. OS, как используется в настоящем документе, означает время от начала лечения до смерти по любой причине. Используемый в настоящем документе TTP означает время от начала лечения до прогрессирования опухоли; TTP не включает смерти. В одном варианте выполнения изобретения

PFS означает время от начала лечения до прогрессирования опухоли или смерти. В одном варианте выполнения изобретения PFS означает время от первой дозы соединения до первого случая прогрессирования заболевания или смерти по любой причине. В одном варианте выполнения изобретения показатели PFS вычисляются с использованием оценок Каплана-Мейера. Бессобытийная выживаемость (EFS) означает время от начала лечения до любой неудачи лечения, включая прогрессирование заболевания, прекращение лечения по любой причине или смерть. В одном варианте выполнения изобретения общая частота ответа (ORR) означает процент пациентов, у которых достигается ответ. В одном варианте выполнения изобретения ORR означает сумму процента пациентов, достигших полного и частичного ответов. В одном варианте выполнения изобретения ORR означает процент пациентов, у которых наилучший ответ \geq частичному ответу (PR). В одном варианте выполнения изобретения продолжительность ответа (DoR) представляет собой время от достижения ответа до рецидива или прогрессирования заболевания. В одном варианте выполнения изобретения DoR представляет собой время от достижения ответа \geq частичному ответу (PR) до рецидива или прогрессирования заболевания. В одном варианте выполнения изобретения DoR представляет собой время от первого фиксирования ответа до первого фиксирования прогрессирования заболевания или смерти. В одном варианте выполнения изобретения DoR представляет собой время от первого фиксирования ответа \geq частичному ответу (PR) до первого фиксирования прогрессирующего заболевания или смерти. В одном варианте выполнения изобретения время до ответа (TTR) означает время от первой дозы соединения до первого подтверждения ответа. В одном варианте выполнения изобретения TTR означает время от первой дозы соединения до первого подтверждения ответа \geq частичному ответу (PR). В крайнем случае, полное ингибирование упоминается в настоящем документе как предотвращение или химиопреvention. В этом контексте термин "предотвращение" включает либо предотвращение возникновения клинически очевидного рака в целом, либо предотвращение возникновения доклинически очевидной стадии рака. Также подразумевается, что это определение охватывает предотвращение трансформации в злокачественные клетки или остановку или обращение вспять прогрессирования предраковых клеток в злокачественные клетки. Это включает профилактическое лечение лиц, подверженных риску развития рака.

В одном варианте выполнения изобретения ответ на лечение CLL/SLL можно оценить с помощью критериев Международного Семинара по Хроническому Лимфоцитарному Лейкозу (см. Hallek, M, et al., iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. Blood, 131(25), 2745-2760 (2018)) (табл. 1). В одном варианте выполнения изобретения ответ на лечение CLL/SLL можно оценить по Критериям Ответа Международного Семинара по Лимфоме (см. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al., Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol. 2014;32(27):3059-3068) (табл. 1a).

Таблица 1

Определение ответа после лечения пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом

Группа	Параметр	CR	PR	PD	SD
А	Лимфатические узлы	Нет > 1,5 см	Уменьшение \geq 50% (от базовой линии) ^a	Увеличение \geq 50% от базовой линии или от ответа	Изменение от -49% до +49%
	Размер печени и/или селезенки ^b	Размер селезенки, < 13 см; размер печени нормальный	Уменьшение \geq 50% (от базовой линии)	Увеличение \geq 50% от базовой линии или от ответа	Изменение от -49% до +49%
	Конституциональные симптомы	Нет	Любые	Любые	Любые

	Количество циркулирующих лимфоцитов в	Нормальное	Уменьшение $\geq 50\%$ от базовой линии	Увеличение $\geq 50\%$ сверх базовой линии	Изменение от -49% до +49%
В	Количество тромбоцитов в	$\geq 100 \times 10^9/\text{л}$	$\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ или увеличение $\geq 50\%$ сверх базовой линии	Уменьшение $\geq 50\%$ от базовой линии, вторичной к CLL	Изменение от -49% до +49%
	Гемоглобин (без переливания и без эритропоэтина)	$\geq 11,0$ г/дл	$\geq 11,0$ г/дл или увеличение $\geq 50\%$ сверх базовой линии	Уменьшение > 2 г/дл от базовой линии, вторичной к CLL	Увеличение $> 11,0$ г/дл или $< 50\%$ сверх базовой линии или уменьшение < 2 г/дл
	Костный мозг	Нормоцеллюлярный, без клеток CLL, без В-лимфоидных узлов	Наличие клеток CLL или В-лимфоидных узлов или невыполнение	Увеличение количества клеток CLL на $\geq 50\%$ при последовательных биопсиях	Без изменений в инфильтрате костного мозга

CR=полная ремиссия (должны быть достигнуты все критерии); PD=прогрессирующее заболевание (должен быть выполнен по меньшей мере 1 критерий группы А или группы В); PR=частичная ремиссия (для PR необходимо улучшить по меньшей мере 2 параметра группы А и 1 параметр группы В, если ранее были отклонения от нормы; если только 1 параметр обеих групп А и В не соответствует норме перед терапией, необходимо улучшить только 1 параметр); SD=стабильное заболевание (должны быть соблюдены все критерии; только одни конституциональные симптомы не определяют PD).

^a Сумма продуктов 6 или менее лимфатических узлов (по оценке с помощью компьютерной томографии и физикального обследования в клинических исследованиях или физикального обследования в общей практике).

^b Размер селезенки считается нормальным, если < 13 см. Нет твердо установленного международного консенсуса в отношении нормального размера печени; поэтому размер печени следует оценивать с помощью визуализации и ручной пальпации в клинических исследованиях и регистрировать в соответствии с определением, используемым в протоколе исследования.

Таблица 1а

Сводные показатели пересмотренных критериев для оценки ответа

Категория Ответа	Основанный на PET-СТ Ответ	Основанный на СТ Ответ
CR	<p>Полный метаболический ответ</p> <p>Оценка 1, 2 или 3 с остаточной массой или без нее по 5PS</p> <p>Полный метаболический ответ даже при персистирующей массе считается полной ремиссией</p>	<p>Целевые узлы/узловые массы должны регрессировать до $\leq 1,5$ см в наибольшем диаметре.</p> <p>Отсутствие внелимфатических очагов заболевания</p>
PR	<p>Частичный метаболический ответ</p> <p>Оценка 4 или 5 со сниженным поглощением по сравнению с базовой линией и остаточными массами любого размера</p>	<p>Все из следующего:</p> <p>$\geq 50\%$ уменьшение SPD вплоть до 6 целевых измеряемых лимфоузлов и экстранодальных участков</p> <p>Длина селезенки должна регрессировать более чем на 50% по сравнению с нормой</p>
SD	<p>Нет метаболического ответа</p> <p>Оценка 4 или 5 без существенных изменений в поглощении FDG по сравнению с базовой линией</p>	<p>$<50\%$ уменьшение по сравнению с базовой линией SPD вплоть до 6 доминант, поддающихся измерению лимфоузлов и экстранодальных участков</p> <p>Критерии PD не достигнуты</p>
PD	<p>Прогрессирующее метаболическое заболевание</p> <p>Оценка 4 или 5 с увеличением интенсивности поглощения по сравнению с базовой линией и/или</p> <p>Новые очаги, чувствительные к FDG, соответствуют лимфоме</p> <p>Костный мозг: Новые или рецидивирующие очаги, чувствительные к FDG.</p>	<p>По меньшей мере 1 из следующего:</p> <p>Отдельный узел/поражение должны быть аномальными с:</p> <p>Наибольший диаметр $> 1,5$ см и увеличение на $\geq 50\%$ от надира и</p> <p>Увеличение наибольшего диаметра или наименьшего диаметра от надира</p> <p>В условиях спленомегалии длина селезенки должна увеличиться более чем на 50% от степени ее предшествующего увеличения по сравнению с базовой линией</p> <p>Новая или рецидивирующая спленомегалия</p> <p>Новое или четкое прогрессирование ранее существовавших неизмеренных поражений</p> <p>Повторный рост ранее разрешенных поражений</p> <p>Костный мозг: Новое или рецидивирующее поражение</p>

Сокращения: 5PS: 5-балльная шкала; CR=полный ответ; СТ=компьютерная томография; FDG=фтордезоксиглюкоза; PET=позитронно-эмиссионная томография; PR=частичный ответ;

PD=прогрессирующее заболевание; SD=стабильное заболевание; SPD=сумма перпендикулярных диаметров продуктов для множественных поражений.

В одном варианте выполнения изобретения ответ на лечение CLL/SLL можно оценить по показателю общего состояния Восточной Объединенной Онкологической Группы (ECOG) (табл. 2).

Таблица 2
Показатель общего состояния ECOG

Степень	ЕСОГ
0	Полностью активный, способный выполнять все действия как и до заболевания без ограничения.
1	Ограниченный в физической нагрузке, но амбулаторный и способный выполнять легкую или сидячую работу, <i>напр.</i> , легкую домашнюю работу, офисную работу.
2	Амбулаторный и способный к самообслуживанию, но неспособный выполнять какую-либо работу. Вплоть до и более чем около 50% часов бодрствования.
3	Способный лишь к ограниченному самообслуживанию, прикованный к постели или стулу более 50% времени бодрствования.
4	Полностью нетрудоспособный. Не может заниматься самообслуживанием. Полностью прикованный к кровати или стулу.
5	Смерть.

ЕСОГ=Восточная объединенная онкологическая группа, Роберт Комис, доктор медицинских наук, Председатель Группы.

Источник: Oken M., et al., Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol, 5(6):649-655 (1982).

В определенных вариантах выполнения изобретения стабильное заболевание или его отсутствие можно определить способами, известными в данной области техники, такими как оценка симптомов пациента, физикальное обследование, визуализация опухоли, которая была снята, например, с помощью FDG-PET (позитронно-эмиссионной томографией с фтордезоксиглюкозой), PET/CT (позитронно-эмиссионной томографией/компьютерной томографией), МРТ (магнитно-резонансной томографией) головного мозга и позвоночника, CSF (спинномозговая жидкость), офтальмологическое обследование, забор витреальной жидкости, фотография сетчатки, оценка костного мозга и другие общепринятые методы оценки.

Используемые в настоящем документе и если не указано иное, термины "совместное введение" и "в комбинации с" включают введение одного или нескольких терапевтических агентов (например, соединения, представленного в настоящем документе, и другого агента против CLL/SLL или агента для поддерживающей терапии) или совместно, одновременно или последовательно без каких-либо конкретных ограничений по времени. В одном варианте выполнения изобретения агенты присутствуют в клетке или в организме пациента одновременно или проявляют свое биологическое или терапевтическое действие в одно и то же время. В одном варианте выполнения изобретения терапевтические агенты находятся в одной и той же композиции или стандартной дозированной форме. В другом варианте выполнения изобретения терапевтические агенты находятся в отдельных композициях или стандартных дозированных формах.

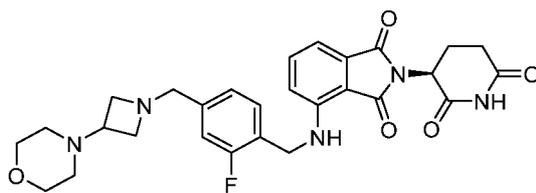
Термин "агент для поддерживающей терапии" относится к любому веществу, которое лечит, предотвращает или контролирует неблагоприятный эффект от лечения другим терапевтическим агентом.

Используемые в настоящем документе и если не указано иное, термины "около" и "приблизительно", когда они используются в связи с дозами, количествами или массовыми процентами ингредиентов композиции или дозированной формы, означают дозу, количество или массовый процент, который признан специалистом в данной области техники как обеспечивающий фармакологический эффект, эквивалентный эффекту, полученному от указанной дозы, количества или массового процента. В одном варианте выполнения изобретения термины "около" и "приблизительно" при использовании в этом контексте предполагают дозу, количество или массовый процент в пределах 30%, в пределах 20%, в пределах 15%, в пределах 10% или в пределах 5% от указанной дозы, количества или массового процента.

Соединения

Для применения в способах, представленных в настоящем документе, предоставляется соединение

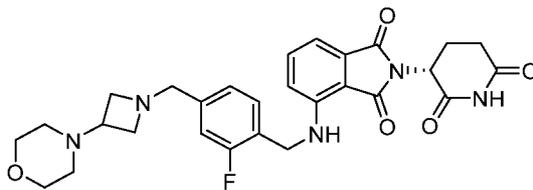
(S)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-((3-морфолиноазетидин-1-ил)метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-дион, обозначаемое как "соединение 1":



1,

или его таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемая соль. Изобретение относится к соединению 1 для применения в способах лечения, представленных в настоящем документе.

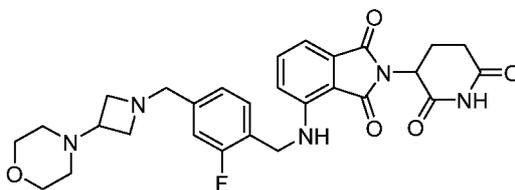
Также для применения в способах, представленных в настоящем документе, предоставляется соединение (R)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-((3-морфолиноазетидин-1-ил)метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-дион, обозначаемое как "соединение 2":



2,

или его таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемая соль. Изобретение относится к соединению 2 для применения в способах лечения, представленных в настоящем документе.

Для применения в способах, представленных в настоящем документе, предоставляется соединение 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-((3-морфолиноазетидин-1-ил)метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-дион, обозначаемое как "соединение 3":



3,

или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемая соль. Изобретение относится к соединению 3 для применения в способах лечения, представленных в настоящем документе.

В одном варианте выполнения изобретения соединение 1 используется в способах, представленных в настоящем документе. В одном варианте выполнения изобретения таутомер соединения 1 применяется в способах, представленных в настоящем документе. В одном варианте выполнения изобретения изотополог соединения 1 применяется в способах, представленных в настоящем документе. В одном варианте выполнения изобретения фармацевтически приемлемая соль соединения 1 применяется в способах, представленных в настоящем документе.

В одном варианте выполнения изобретения соединение 2 применяется в способах, представленных в настоящем документе. В одном варианте выполнения изобретения таутомер соединения 2 применяется в способах, представленных в настоящем документе. В одном варианте выполнения изобретения изотополог соединения 2 применяется в способах, представленных в настоящем документе. В одном варианте выполнения изобретения фармацевтически приемлемая соль соединения 2 применяется в способах, представленных в настоящем документе.

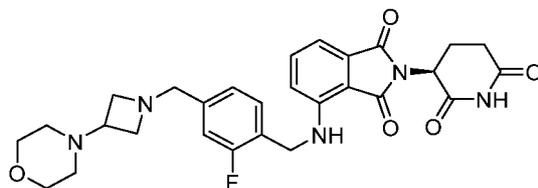
В одном варианте выполнения изобретения соединение 3 применяется в способах, представленных в настоящем документе. В одном варианте выполнения изобретения энантиомер соединения 3 применяется в способах, представленных в настоящем документе. В одном варианте выполнения изобретения смесь энантиомеров соединения 3 применяется в способах, представленных в настоящем документе. В одном варианте выполнения изобретения таутомер соединения 3 применяется в способах, представленных в настоящем документе. В одном варианте выполнения изобретения изотополог соединения 3 применяется в способах, представленных в настоящем документе. В одном варианте выполнения изобретения фармацевтически приемлемая соль соединения 3 применяется в способах, представленных в настоящем документе.

Способы лечения и предотвращения

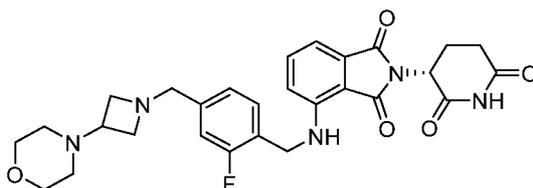
В одном варианте выполнения изобретение относится к способам применения 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-((3-морфолиноазетидин-1-ил)метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-диона или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли отдельно или в комбинации с обинтузумабом для лечения, предотвращения или управления течением CLL/SLL.

Используемый в настоящем документе и если не указано иное, "CLL/SLL" или "CLL и/или SLL" означает CLL, или SLL, или CLL и SLL. В одном варианте выполнения изобретения способы, представленные в настоящем документе, предназначены для лечения, предотвращения или управления течением CLL. В одном варианте выполнения изобретения способы, представленные в настоящем документе, предназначены для лечения, предотвращения или управления течением SLL. В одном варианте выполнения изобретения способы, представленные в настоящем документе, предназначены для лечения, предотвращения или управления течением CLL и CLL.

В одном варианте выполнения изобретение относится к способу лечения CLL/SLL, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения 1 формулы:

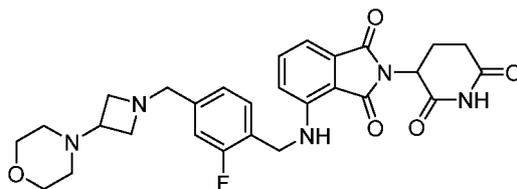


или его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте выполнения изобретение относится к способу лечения CLL/SLL, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения 2 формулы:



2,

или его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте выполнения изобретение относится к способу лечения CLL/SLL, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения 3 формулы:



3,

или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте выполнения изобретения в настоящем документе представлен способ предотвращения CLL/SLL, который включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения 1 или его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте выполнения изобретения в настоящем документе представлен способ предотвращения CLL/SLL, который включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения 2 или его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте выполнения изобретения в настоящем документе представлен способ предотвращения CLL/SLL, который включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения 3 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте выполнения изобретения в настоящем документе представлен способ управления течением CLL/SLL, который включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения 1 или его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой

соли. В одном варианте выполнения изобретения в настоящем документе представлен способ управления течением CLL/SLL, который включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения 2 или его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте выполнения изобретения в настоящем документе представлен способ управления течением CLL/SLL, который включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения 3 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте выполнения изобретения у субъекта с CLL/SLL не удачно завершилась одна или несколько линий терапии. В одном варианте выполнения изобретения субъект не удачно завершил по меньшей мере одну предыдущую терапию. В одном варианте выполнения изобретения субъект не удачно завершил по меньшей мере две предшествующие терапии. В одном варианте выполнения изобретения субъект ранее лечился ингибитором передачи сигнализации рецептора В-клеток. В одном варианте выполнения изобретения у субъекта имеется рецидив или рефрактерность к ингибитору передачи сигнализации рецептора В-клеток. В одном варианте выполнения изобретения субъект ранее лечился ингибитором тирозинкиназы Брутона (ВТК). В одном варианте выполнения изобретения у субъекта рецидив или рефрактерность к ингибитору ВТК. В одном варианте выполнения изобретения ингибитор ВТК представляет собой ибрутиниб. В одном варианте выполнения изобретения ингибитор ВТК представляет собой акалабрутиниб. В одном варианте выполнения изобретения ингибитор ВТК представляет собой занубрутиниб. В одном варианте выполнения изобретения ингибитор ВТК представляет собой тирабрутиниб. В одном варианте выполнения изобретения субъект ранее лечился ингибитором фосфоинозитид-3-киназы (PI3K). В одном варианте выполнения изобретения у субъекта рецидив или рефрактерность к ингибитору PI3K. В одном варианте выполнения изобретения ингибитор PI3K представляет собой дувелизиб. В одном варианте выполнения изобретения ингибитор PI3K представляет собой иделализиб. В одном варианте выполнения изобретения субъект ранее лечился венетоклаксом. В одном варианте выполнения изобретения у субъекта рецидив или рефрактерность к венетоклаксу. В одном варианте выполнения изобретения субъект ранее лечился обинутузумабом. В одном варианте выполнения изобретения у субъекта рецидив или рефрактерность к обинутузумабу.

В одном варианте выполнения изобретения CLL/SLL представляет собой впервые диагностированный CLL/SLL. В одном варианте выполнения изобретения CLL/SLL представляет собой рецидивирующий или рефрактерный CLL/SLL (R/R CLL/SLL).

В одном варианте выполнения изобретения CLL характеризуется мутацией IGHV (Гена Тяжелой Цепи Иммуноглобулина). В одном варианте выполнения изобретения CLL характеризуется немутированным IGHV.

В одном варианте выполнения изобретения CLL характеризуется одной или несколькими мутациями в TP53 (Опухолевом Белке 53). В одном варианте выполнения изобретения CLL характеризуется TP53 дикого типа.

В одном варианте выполнения изобретения CLL характеризуется одной или несколькими цитогенетическими аномалиями, напр., del(13q), del(11q), del(17p), tris(12), t(6; 17), del(11q22.3), t(11;14), del(18q) и t(14;19). В одном варианте выполнения изобретения CLL характеризуется del(17p).

В одном варианте выполнения изобретения CLL характеризуется Трансформацией Рихтера (также известной как Синдром Рихтера).

В одном варианте выполнения изобретения способы, представленные в настоящем документе, дополнительно включают введение субъекту терапевтически эффективного количества обинутузумаба.

В одном варианте выполнения изобретения первую терапию (напр., агент, такой как соединение 1, соединение 2 или соединение 3, или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль), представленную в настоящем документе, вводят до (напр., за 5 мин, 15 мин, 30 мин, 45 мин, 1 ч, 2 ч, 4 ч, 6 ч, 12 ч, 24 ч, 48 ч, 72 ч, 96 ч, 120 ч, 144 ч, 1 неделя, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель или 12 недель) введения второй терапии (напр., обинутузумаба) субъекту.

В одном варианте выполнения изобретения первую терапию (напр., агент, такой как соединение 1, соединение 2 или соединение 3, или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль), представленную в настоящем документе, вводят одновременно с введением второй терапии (напр., обинутузумаба) субъекту.

В одном варианте выполнения изобретения первая терапия (напр., агент, такой как соединение 1, соединение 2 или соединение 3, или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль), представленную в настоящем документе, вводят вслед за (через, напр., 5 мин, 15 мин, 30 мин, 45 мин, 1 ч, 2 ч, 4 ч, 6 ч, 12 ч, 24 ч, 48 ч, 72 ч, 96 ч, 120 ч, 144 ч, 1 неделя, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель или 12 недель) введением второй терапии (напр., обинутузумабом) субъекту.

В одном варианте выполнения изобретения соединение, описанное в настоящем документе, напр., соединение 1, соединение 2 или соединение 3 или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль, вводят в дозе от около 0,1 мг до около 1,6 мг в день. В

одном варианте выполнения изобретения соединение вводят в дозе от около 0,1 мг до около 1,2 мг в день. В одном варианте выполнения изобретения соединение вводят в дозе от около 0,1 мг до около 0,8 мг в день. В одном варианте выполнения изобретения соединение вводят в дозе от около 0,1 мг до около 0,6 мг в день. В одном варианте выполнения изобретения соединение вводят в дозе от около 0,1 мг до около 0,4 мг в день. В одном варианте выполнения изобретения соединение вводят в дозе от около 0,1 мг до около 0,2 мг в день. В одном варианте выполнения изобретения соединение вводят в дозе от около 0,2 мг до около 1,6 мг в день. В одном варианте выполнения изобретения соединение вводят в дозе от около 0,2 мг до около 1,2 мг в день. В одном варианте выполнения изобретения соединение вводят в дозе от около 0,2 мг до около 0,8 мг в день. В одном варианте выполнения изобретения соединение вводят в дозе от около 0,2 мг до около 0,6 мг в день. В одном варианте выполнения изобретения соединение вводят в дозе от около 0,2 мг до около 0,4 мг в день. В одном варианте выполнения изобретения соединение вводят в дозе от около 0,4 мг до около 1,6 мг в день. В одном варианте выполнения изобретения соединение вводят в дозе от около 0,4 мг до около 1,2 мг в день. В одном варианте выполнения изобретения соединение вводят в дозе от около 0,4 мг до около 0,8 мг в день. В одном варианте выполнения изобретения соединение вводят в дозе от около 0,4 мг до около 0,6 мг в день. В одном варианте выполнения изобретения соединение вводят в дозе от около 0,6 мг до около 1,6 мг в день. В одном варианте выполнения изобретения соединение вводят в дозе от около 0,6 мг до около 1,2 мг в день. В одном варианте выполнения изобретения соединение вводят в дозе от около 0,6 мг до около 0,8 мг в день. В одном варианте выполнения изобретения соединение вводят в дозе от около 0,8 мг до около 1,6 мг в день. В одном варианте выполнения изобретения соединение вводят в дозе от около 0,8 мг до около 1,2 мг в день. В одном варианте выполнения изобретения соединение вводят в дозе от около 1,2 мг до около 1,6 мг в день.

В определенных вариантах выполнения изобретения соединение, описанное в настоящем документе, напр., соединение 1, соединение 2 или соединение 3 или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль, вводят в дозе около 0,1 мг, около 0,2 мг, около 0,4 мг, около 0,6 мг, около 0,8 мг, около 1,2 мг или около 1,6 мг в день. В определенных вариантах выполнения изобретения соединение вводят в дозе около 0,1 мг в день. В определенных вариантах выполнения изобретения соединение вводят в дозе около 0,2 мг в день. В определенных вариантах выполнения изобретения соединение вводят в дозе около 0,4 мг в день. В определенных вариантах выполнения изобретения соединение вводят в дозе около 0,6 мг в день. В определенных вариантах выполнения изобретения соединение вводят в дозе около 0,8 мг в день. В определенных вариантах выполнения изобретения соединение вводят в дозе около 1,2 мг в день. В определенных вариантах выполнения изобретения соединение вводят в дозе около 1,6 мг в день.

В одном варианте выполнения изобретения обинутузумаб вводят в соответствии с утвержденной местными органами этикеткой или фармацевтическим руководством, содержащим информацию о приготовлении, введении и хранении. В одном варианте выполнения изобретения обинутузумаб вводят внутривенно. В одном варианте выполнения изобретения обинутузумаб вводят подкожно. В одном варианте выполнения изобретения обинутузумаб вводят посредством внутривенной (в/в) инъекции или в/в инфузии. В одном варианте выполнения изобретения обинутузумаб вводят посредством в/в инъекции. В одном варианте выполнения изобретения обинутузумаб вводят посредством в/в инфузии.

В одном варианте выполнения изобретения обинутузумаб вводят в количестве, определяемом врачом. В одном варианте выполнения изобретения обинутузумаб вводят ежедневно. В одном варианте выполнения изобретения обинутузумаб вводят в дозе от около 75 мг до около 1100 мг в день. В одном варианте выполнения изобретения обинутузумаб вводят в дозе от около 75 мг до около 125 мг в день, от около 800 мг до около 1000 мг в день или от около 900 мг до около 1100 мг в день. В одном варианте выполнения изобретения обинутузумаб вводят в дозе около 100 мг в день. В одном варианте выполнения изобретения обинутузумаб вводят в дозе около 900 мг в день. В одном варианте выполнения изобретения обинутузумаб вводят в дозе около 1000 мг в день. В одном варианте выполнения изобретения обинутузумаб вводят в дозе около 100 мг в день 1 первого 28-дневного цикла, около 900 мг в день 2 первого 28-дневного цикла и около 1000 мг в каждый из дней 8 и 15 первого 28-дневного цикла и в день 1 от второго до шестого 28-дневного цикла. В одном варианте выполнения изобретения обинутузумаб вводят в дозе около 1000 мг, объединенной в день 1 и 2 первого 28-дневного цикла, и около 1000 мг в каждый из дней 8 и 15 первого 28-дневного цикла и в день 1 от второго до шестого 28-дневного цикла. Обинутузумаб можно вводить дольше шести циклов. В одном варианте выполнения изобретения обинутузумаб вводят в первом 28-дневном цикле, как описано в настоящем документе, и вводят в дозе около 1000 мг в день 1 со второго по 12-й 28-дневного цикла. В одном варианте выполнения изобретения обинутузумаб вводят в первом 28-дневном цикле, как описано в настоящем документе, и вводят в дозе около 1000 мг в день 1 со второго по 24-й 28-дневного цикла. В одном варианте выполнения изобретения обинутузумаб вводят в течение первого 28-дневного цикла, как описано в настоящем документе, и вводят в дозе около 1000 мг в день 1 последующих 28-дневных циклов до прогрессирования заболевания. В одном варианте выполнения изобретения в настоящем документе представлен способ лечения впервые диагностированного CLL/SLL, который включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения 1 или его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли. В од-

изобретения обнаружение минимальной остаточной болезни (MRD) может быть выполнено у субъектов, которым проводят оценку костного мозга для подтверждения полного ответа (CR). В одном варианте выполнения изобретения в настоящем документе представлены способы достижения негативности минимальной остаточного заболевания (MRD) у пациента, включающие введение терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, напр., соединения 1, соединения 2 или соединения 3 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли, пациенту с CLL/SLL. В одном варианте выполнения изобретения негативность MRD измеряют в периферической крови и/или костном мозге. В одном варианте выполнения изобретения негативность MRD сохраняется минимум 3 месяца. В другом варианте выполнения изобретения в настоящем документе представлены способы достижения увеличения общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования, выживаемости без событий, времени до прогрессирования или выживаемости без заболевания у пациента, включающие введение терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, напр. соединения 1, соединения 2 или соединения 3 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли, пациенту с CLL/SLL. В другом варианте выполнения изобретения в настоящем документе представлены способы достижения увеличения общей выживаемости у пациента, включающие введение терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, напр., соединения 1, соединения 2 или соединения 3 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли, пациенту с CLL/SLL. В другом варианте выполнения изобретения в настоящем документе представлены способы достижения увеличения выживаемости без прогрессирования заболевания у пациента, включающие введение терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, напр., соединения 1, соединения 2 или соединения 3 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли, пациенту с CLL/SLL. В другом варианте выполнения изобретения в настоящем документе представлены способы достижения увеличения выживаемости без событий у пациента, включающие введение терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, напр., соединения 1, соединения 2 или соединения 3 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли, пациенту с CLL/SLL. В другом варианте выполнения изобретения в настоящем документе представлены способы достижения увеличения времени до прогрессирования у пациента, включающие введение терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, напр., соединения 1, соединения 2 или соединения 3 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли, пациенту с CLL/SLL. В другом варианте выполнения изобретения в настоящем документе представлены способы достижения увеличения выживаемости без заболевания у пациента, включающие введение терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, напр., соединения 1, соединения 2 или соединения 3 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли, пациенту с CLL/SLL. В одном варианте выполнения изобретения способы дополнительно включают введение субъекту терапевтически эффективного количества обинтузумаба.

Представленные в настоящем документе способы охватывают лечение пациента независимо от возраста пациента. В некоторых вариантах выполнения изобретения субъекту 18 лет или больше. В других вариантах выполнения изобретения субъекту больше 18, 25, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65 или 70 лет. В других вариантах выполнения изобретения субъекту меньше 65 лет. В других вариантах выполнения изобретения субъекту больше 65 лет.

Фармацевтические композиции и пути введения

Представленное в настоящем документе соединение можно вводить субъекту перорально, местно или парентерально в виде традиционных форм препаратов, таких как капсулы, микрокапсулы, таблетки, гранулы, порошок, пастилки, пилюли, суппозитории, инъекции, суспензии, сиропы, пластыри, кремы, лосьоны, мази, гели, спреи, растворы и эмульсии. Подходящие составы могут быть приготовлены способами, обычно используемыми с применением традиционных органических или неорганических добавок, таких как разбавитель (напр., сахароза, крахмал, маннит, сорбит, лактоза, глюкоза, целлюлоза, тальк, фосфат кальция или карбонат кальция), связующее (напр., целлюлоза, метилцеллюлоза, гидроксиметилцеллюлоза, полипропилпирролидон, поливинилпирролидон, желатин, гуммиарабик, полиэтиленгликоль, сахароза или крахмал), разрыхлитель (напр., крахмал, карбоксиметилцеллюлоза, гидроксипропилкрахмал, низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза, бикарбонат натрия, фосфат кальция или цитрат кальция), лубрикант (напр., стеарат магния, легкая безводная кремниевая кислота, тальк или лаурилсульфат натрия), ароматизатор (напр., лимонная кислота, ментол, глицин или апельсиновый порошок), консервант (напр., бензоат натрия, бисульфит натрия, метилпарабен или пропилпарабен), стабилизатор (напр., лимонная кислота, цитрат натрия или уксусная кислота), суспендирующий агент (напр., метилцеллюлоза, поливинилпирролидон или стеарат алюминия), диспергирующий агент (напр., гидроксипропилметилцеллюлоза), вода и базовый воск (напр., масло какао, белый вазелин или полиэтиленгликоль). Эффективное количество соединений в фармацевтической композиции может быть на уровне, обеспечивающем желаемый эффект как при пероральном, так и при парентеральном введении.

Представленное в настоящем документе соединение можно вводить перорально. В одном варианте выполнения изобретения при пероральном введении соединения, представленное в настоящем изобретении, вводят с пищей и водой. В другом варианте выполнения изобретения предлагаемое в настоящем документе соединение диспергируют в воде или соке (напр., яблочном соке или апельсиновом соке) и вводят перорально в виде раствора или суспензии.

Соединение по изобретению можно также вводить внутривожно, внутримышечно, внутривнутрино, чрескожно, внутривенно, подкожно, интраназально, эпидурально, сублингвально, интрацеребрально, интравагинально, трансдермально, ректально, через слизистую оболочку, путем ингаляции или местно в уши, нос, глаза или кожу. Способ введения остается на усмотрение практикующего врача и может частично зависеть от локализации медицинского состояния.

В одном варианте выполнения изобретение относится к капсулам, содержащим соединение, представленное в настоящем документе, без дополнительного эксципиента. В другом варианте выполнения изобретение относится к композициям, содержащим эффективное количество соединения, представленного в настоящем документе, и фармацевтически приемлемый эксципиент, где фармацевтически приемлемый эксципиент может включать разбавитель, связующее, дезинтегрант, скользящее вещество, смазывающее вещество или их смесь. В одном варианте выполнения изобретения композиция представляет собой фармацевтическую композицию.

Композиции могут быть в форме таблеток, жевательных таблеток, капсул, растворов, растворов для парентерального введения, пастилок, суппозиторий и суспензий и тому подобного. Композиции могут быть составлены таким образом, чтобы содержать суточную дозу или удобную часть суточной дозы в дозированной единице, которая может представлять собой одну таблетку или капсулу или удобный объем жидкости. В одном варианте выполнения изобретения растворы готовят из водорастворимых солей. Как правило, все композиции готовят согласно известным в фармацевтической химии способам. Капсулы могут быть приготовлены путем смешивания соединения, представленного в настоящем документе, с подходящим эксципиентом и заполнения капсул надлежащим количеством смеси. Обычные эксципиенты включают, но не ограничиваются ими, инертные порошкообразные вещества, такие как крахмал многих различных видов, порошкообразная целлюлоза, особенно кристаллическая и микрокристаллическая целлюлоза, сахара, такие как фруктоза, маннит и сахароза, зерновая мука и подобные пищевые порошки. Наполнение капсул также может быть приготовлено путем влажного гранулирования или сухого гранулирования.

В составе капсул может потребоваться лубрикант, чтобы предотвратить прилипание порошка к штифту. Лубрикант может быть выбран из таких скользящих твердых веществ, как тальк, стеарат магния и кальция, стеарилфумарат натрия, стеариновая кислота и гидрогенизированные растительные масла. Разрыхлители представляют собой вещества, которые набухают при намокании и тем самым разрушают форму капсулы и высвобождают соединение. Они включают крахмалы, глины, целлюлозы, кросповидон, кроскармеллозу натрия, крахмалгликолят натрия, альгины и камеди. В частности, можно использовать, например, кукурузный и картофельный крахмалы, метилцеллюлозу, агар, бентонит, древесную целлюлозу, порошкообразную натуральную губку, катионообменные смолы, альгиновую кислоту, гуаровую камедь, мякоть цитрусовых и карбоксиметилцеллюлозу, а также лаурилсульфат натрия. Также могут использоваться вещества, способствующие скольжению, включая диоксид кремния, тальк и силикат кальция.

Таблетки можно приготовить путем прямого прессования, влажного гранулирования или сухого гранулирования. Их рецептуры обычно включают разбавители, связующие вещества, смазывающие вещества и разрыхлители, а также соединение. Типичные разбавители включают, например, различные виды крахмала, лактозу, маннит, каолин, фосфат или сульфат кальция, неорганические соли, такие как хлорид натрия и порошкообразный сахар. Также пригодны порошкообразные производные целлюлозы. Типичными связующими для таблеток являются такие вещества, как крахмал, желатин и сахара, такие как лактоза, фруктоза, глюкоза и тому подобные. Подходят также натуральные и синтетические камеди, включая аравийскую камедь, альгинаты, метилцеллюлозу, поливинилпирролидин и тому подобное. Полиэтиленгликоль, этилцеллюлоза и воски также могут служить в качестве связующих.

Лубрикант может быть необходим в составе таблетки, чтобы предотвратить прилипание таблетки и пуансонов к матрице. Лубрикант может быть выбран из таких скользящих твердых веществ, как тальк, стеарат магния и кальция, стеарилфумарат натрия, стеариновая кислота и гидрогенизированные растительные масла. Разрыхлители таблеток представляют собой вещества, которые набухают при намокании, разрушая таблетку и высвобождая соединение. Они включают крахмалы, глины, целлюлозы, кросповидон, кроскармеллозу натрия, крахмалгликолят натрия, альгины и камеди. В частности, можно использовать, например, кукурузный и картофельный крахмалы, метилцеллюлозу, агар, бентонит, древесную целлюлозу, порошкообразную натуральную губку, катионообменные смолы, альгиновую кислоту, гуаровую камедь, мякоть цитрусовых и карбоксиметилцеллюлозу, а также лаурилсульфат натрия. Также могут использоваться вещества, способствующие скольжению, включая диоксид кремния, тальк и силикат кальция. Таблетки могут быть покрыты сахаром в качестве ароматизатора и герметика или пленкообразующими защитными агентами для изменения свойств растворения таблетки. Композиции также могут

быть приготовлены в виде жевательных таблеток, например, с использованием в составе таких веществ, как маннит.

Когда желательно ввести соединение, представленное в настоящем документе, в виде суппозитория, можно использовать обычные основы. Масло какао представляет собой традиционную основу для суппозитория, которую можно модифицировать путем добавления восков для того, чтобы немного повысить его температуру плавления. Широко используются смешивающиеся с водой основы суппозитория, включающие, в частности, полиэтиленгликоли различной молекулярной массы.

Эффект соединения, представленного в настоящем документе, может быть отсрочен или продлен за счет надлежащей рецептуры. Например, можно приготовить медленно растворимую пеллету соединения, представленного в настоящем изобретении, и включить ее в таблетку или капсулу или в виде имплантируемого устройства с замедленным высвобождением. Эта методика также включает изготовление пеллет с несколькими различными скоростями растворения и заполнение капсул смесью пеллет. Таблетки или капсулы могут быть покрыты пленкой, препятствующей растворению в течение предсказуемого периода времени. Даже препараты для парентерального введения можно сделать пролонгированными путем растворения или суспендирования соединения, представленного в настоящем документе, в масляных или эмульгированных носителях, которые позволяют ему медленно диспергироваться в сыворотке.

В зависимости от стадии заболевания, подлежащего лечению, и состояния субъекта соединения 1, соединения 2 или соединения 3, представленное в настоящем документе, или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль можно вводить пероральным, парентеральным (напр., внутримышечной, внутривенной, CIV, внутрикостозной инъекцией или инфузией, подкожной инъекцией или имплантатом), ингаляционным, назальным, вагинальным, ректальным, подъязычным или топическим (напр., трансдермальным или местным) путями введения. Соединение 1, соединение 2 или соединения 3, представленное в настоящем документе, или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемая соль могут быть приготовлены отдельно или вместе в подходящей дозированной форме с фармацевтически приемлемыми эксципиентами, носителями, адьювантами и транспортными средствами, подходящими для каждого пути введения.

В одном варианте выполнения изобретения соединения 1, соединения 2 или соединения 3, представленное в настоящем документе, или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль вводят перорально. В другом варианте выполнения изобретения соединения 1, соединения 2 или соединения 3, представленное в настоящем документе, или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль вводят парентерально. В еще другом варианте выполнения изобретения соединения 1, соединения 2 или соединения 3, представленное в настоящем документе, или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль вводят внутривенно.

Соединение 1, соединения 2 или соединения 3, представленное в настоящем документе, или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемая соль могут быть доставлены в виде разовой дозы, такой как, напр., однократная болюсная инъекция или пероральные капсулы, таблетки или пилюли; или с течением времени, напр., непрерывной инфузией в течение некоторого времени или разделенными болюсными дозами в течение некоторого времени. Соединения, описанные в настоящем документе, можно вводить повторно, если это необходимо, например, до тех пор, пока у пациента не наступит стабилизация или регрессия заболевания, или пока у пациента не возникнет прогрессирование заболевания или неприемлемая токсичность.

Соединение 1, соединения 2 или соединения 3, представленное в настоящем документе, или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль можно вводить один раз в день (QD) или разделять на многократные суточные дозы, такие как два раза в день (BID), три раза в день (TID) и четыре раза в день (QID). Кроме того, введение может быть непрерывным (т.е., ежедневно в течение последовательных дней или каждый день), прерывистым, напр., циклами (т.е., включая дни, недели или месяцы отдыха без лекарственного средства). Используемый в настоящем документе термин "ежедневно" означает, что терапевтическое соединение, такое как соединения 1, соединения 2 или соединения 3, представленное в настоящем документе, или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль, вводят один или более чем один раз в день, например, в течение определенного периода времени. Термин "непрерывный" означает, что терапевтическое соединение, такое как соединения 1, соединения 2 или соединения 3, представленное в настоящем документе, или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль, вводят ежедневно в течение непрерывного периода от по меньшей мере 7 дней до 52 недель. Термин "прерывистый" или "прерывисто", используемый в настоящем документе, предназначен для обозначения остановки и начала либо с регулярными, либо с нерегулярными интервалами. Например, прерывистое введение Соединения 1, соединения 2 или соединения 3, представленного в настоящем документе, или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли представляет собой введение от одного до шести дней в неделю, введение циклами (напр., ежедневное введение в течение двух-восьми недель подряд, затем период отдыха без введе-

ния изобретения способ, представленный в настоящем документе, включает введение обинутузумаба в объединенной дозе около 1000 мг в дни 1 и 2 первого 28-дневного цикла и около 1000 мг в день 8 первого 28-дневного цикла перед введением начальной дозы соединения 1 в день 15 первого 28-дневного цикла. В одном варианте выполнения изобретения способ, представленный в настоящем документе, включает (i) введение обинутузумаба в дозе около 100 мг в день 1, около 900 мг в день 2, около 1000 мг в каждый из дней 8 и 15 первого 28-дневного цикла («цикл 1») и в дозе около 1000 мг в день 1 последующего 28-дневного цикла(ов) («цикл 2» и так далее); и (ii) введение соединения 1 в циклах один раз в день в течение 7 дней с последующим 7 днями отдыха, начиная со дня 15 цикла 1.

В одном варианте выполнения изобретения способ, представленный в настоящем документе, включает (i) введение обинутузумаба в дозе около 100 мг в день 1, около 900 мг в день 2, около 1000 мг в каждый из дней 8 и 15 первого 28-дневного цикла («цикл 1») и в дозе около 1000 мг в день 1 последующего 28-дневного цикла(ов) («цикл 2» и так далее); и (ii) введение соединения 1 в циклах один раз в день в течение 5 дней с последующим 9 днями отдыха, начиная со дня 15 цикла 1.

В одном варианте выполнения изобретения способ, представленный в настоящем документе, включает (i) введение обинутузумаба в дозе около 100 мг в день 1, около 900 мг в день 2, около 1000 мг в каждый из дней 8 и 15 первого 28-дневного цикла («цикл 1») и в дозе около 1000 мг в день 1 последующего 28-дневного цикла(ов) («цикл 2» и так далее); и (ii) введение соединения 1 в циклах один раз в день в течение 14 дней с последующим 14 днями отдыха, начиная со дня 15 цикла 1.

В одном варианте выполнения изобретения способ, представленный в настоящем документе, включает (i) введение обинутузумаба в дозе около 100 мг в день 1, около 900 мг в день 2, около 1000 мг в каждый из дней 8 и 15 первого 28-дневного цикла («цикл 1») и в дозе около 1000 мг в день 1 последующего 28-дневного цикла(ов) («цикл 2» и так далее); и (ii) введение соединения 1 в циклах один раз в день в течение 21 дней с последующим 7 днями отдыха, начиная со дня 15 цикла 1.

Любой цикл лечения, описанный в настоящем документе, можно повторять не менее 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 или более циклов. В определенных случаях описанный в настоящем документе цикл лечения включает от 1 до около 24 циклов, от около 2 до около 16 циклов или от около 2 до около 4 циклов. В определенных случаях описанный в настоящем документе цикл лечения включает от 1 до около 4 циклов. В некоторых вариантах выполнения изобретения терапевтически эффективное количество соединения 1, соединения 2, или соединения 3, и/или обинутузумаба вводят в течение от 1 до 13 циклов по 28 дней (напр., около 1 года). В некоторых вариантах выполнения изобретения терапевтически эффективное количество соединения 1, соединения 2, или соединения 3, и/или обинутузумаба вводят в течение от 1 до 24 циклов по 28 дней (напр., около 2 лет). В определенных случаях терапия циклами не ограничивается количеством циклов, а терапия продолжается до прогрессирования заболевания. Циклы могут в определенных случаях включать изменение продолжительности периодов введения и/или периодов отдыха, описанных в настоящем документе.

Примеры

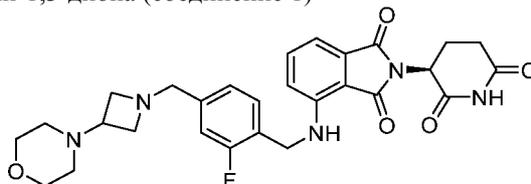
Следующие Примеры представлены в качестве иллюстрации, а не ограничения. Соединениям присваиваются названия с помощью инструмента автоматического создания имен, предусмотренного в ChemBiodraw Ultra (Cambridgesoft), который генерирует систематические названия для химических структур с поддержкой правил Кана-Ингольда-Прелога для стереохимии. Специалист в данной области техники может модифицировать процедуры, изложенные в иллюстративных примерах, для получения желаемых продуктов.

Используемые сокращения:

DCM	Дихлорметан
DI EA	N,N-Диизопропилэтиламин
DMF	N,N-Диметилформамид
DMSO	Диметилсульфоксид
ESI	Ионизация электрораспылением
EtOAc	Этилацетат
LCMS	Жидкостная хроматография масс-спектрометрия
MeOH	Метанол
MS	Масс-спектрометрия
NMP	N-Метилпирролидон
NMR	Ядерный магнитный резонанс
THF	Тetraгидрофуран

Пример 1: Синтез (S)-2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-((3-морфолиноазетидин-1-ил)ме

тил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-диона (соединение 1)

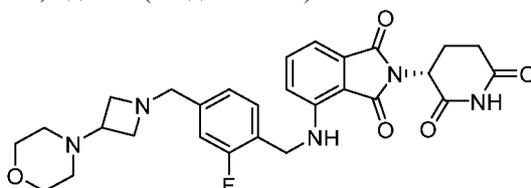


(S)-2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-(гидроксиметил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-дион: Суспензию (S)-4-амино-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (5,00 г, 18,3 ммоль) и 2-фтор-4-(гидроксиметил)бензальдегида (2,82 г, 18,30 ммоль) в 2:1 диоксане-МеОН (75 мл) охлаждали до 0°C и небольшими порциями в течение 5 мин добавляли В₁₀Н₁₄ (4,92 г, 40,3 ммоль). Реакционную колбу снабдили перегородкой и игольчатым клапаном (давление) и энергично перемешивали в течение 10 мин. Смеси давали возможность достичь температуры окружающей среды и перемешивали в течение 3 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-10% МеОН-DCM) с получением (S)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-(гидроксиметил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-диона в виде желтого твердого вещества (4,23 г, 56%). LCMS (ESI) m/z 411.8 [M+H]⁺.

(S)-4-((4-(Хлорметил)-2-фторбензил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион: Раствор (S)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-(гидроксиметил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-диона (0,727 г, 1,77 ммоль) в сухом NMP (6 мл) охлаждали до 0°C и последовательно добавляли метансульфонилхлорид (0,275 мл, 3,35 ммоль) и DIEA (0,617 мл, 3,53 ммоль). Реакционной смеси давали возможность достичь температуры окружающей среды и перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь медленно добавляли к Н₂О (60 мл), охлажденной до 0°C, при интенсивном перемешивании. Полученную суспензию фильтровали, а собранное твердое вещество промывали Н₂О и Et₂O. Твердое вещество растворяли в EtOAc и раствор сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением (S)-4-((4-(хлорметил)-2-фторбензил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона в виде желтого твердого вещества (0,600 г, 79%). LCMS (ESI) m/z 430.0 [M+H]⁺.

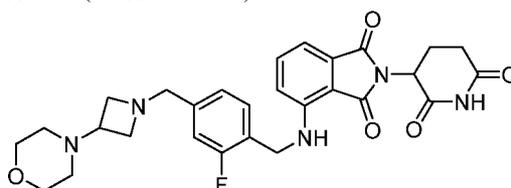
(S)-2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-((3-морфолиноазетидин-1-ил)метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-дион: К раствору (S)-4-((4-(хлорметил)-2-фторбензил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (300 мг, 0,698 ммоль) в сухом DMSO (1,0 мл) добавляли гидрхлорид 4-(азетидин-3-ил)морфолина (125 мг, 0,698 ммоль) и DIEA (0,122 мл, 0,698 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 ч и разбавляли DMSO (1 мл). Раствор очищали хиральной обращенно-фазовой хроматографией с получением (S)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-((3-морфолиноазетидин-1-ил)метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-диона (89 мг, 24%, 97% ee). LCMS (ESI) m/z 536.2 [M+H]⁺.

Пример 2: Синтез (R)-2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-((3-морфолиноазетидин-1-ил)метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-диона (соединение 2)



Хиральная обращенно-фазовая хроматография, описанная в Примере 1, дополнительно обеспечивала (R)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-((3-морфолиноазетидин-1-ил)метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-дион (16 мг, 97% ee). LCMS (ESI) m/z 535.6 [M+H]⁺.

Пример 3: Синтез 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-((3-морфолиноазетидин-1-ил)метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-диона (соединение 3)



(4-Бром-3-фторфенил)метанол: Раствор 4-бром-3-фторбензойной кислоты (15,0 г, 68,5 ммоль) в THF (150 мл) охлаждали до 0°C и добавляли по каплям в атмосфере азота комплекс борана с диметилсульфидом (13,7 мл, 137 ммоль, 10 M в THF). Охлаждающую баню удаляли и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 12 ч. Смесь охлаждали до 0°C, гасили МеОН (50 мл) и выливали в воду (30 мл). Смесь концентрировали в вакууме, а оставшуюся водную смесь разбавляли этилацетатом (150 мл) и водой (150 мл) и перемешивали в течение 15 мин. Органическую фазу удаляли, а водную фазу экстрагировали этилацетатом (150 мл×2). Органические фракции объединяли, сушили с безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной

хроматографией на силикагеле (2-10% этилацетата в петролейном эфире) с получением (4-бром-3-фторфенил)метанола (13,1 г, выход 93,3%) в виде бесцветной жидкости. LCMS (ESI) m/z 187.0 [MН¹⁸]. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7.54 - 7.45 (m, 1H), 7.14 (d, J=9.2 Гц, 1H), 7.00 (d, J=7.9 Гц, 1H), 4.64 (d, J=4.6 Гц, 2H), 2.20 (br s, 1H).

(4-Бром-3-фторфенил)метокси-трет-бутилдиметилсилан: Раствор (4-бром-3-фторфенил)метанола (13,1 г, 63,9 ммоль) и имидазола (12,2 г, 179 ммоль) в DMF (150 мл) охлаждали до 0°C и добавляли трет-бутилхлордиметилсилан (14,4 г, 95,8 ммоль). Охлаждающую баню удаляли и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Реакционную смесь выливали в охлажденную воду (30 мл), разбавляли этилацетатом (100 мл) и водой (100 мл) и перемешивали в течение 15 мин. Органическую фазу удаляли, а водную фазу экстрагировали этилацетатом (150 мл \times 2). Органические фракции объединяли, промывали насыщенным раствором NaCl (50 мл \times 2), сушили с безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-10% этилацетата в петролейном эфире) с получением (4-бром-3-фторфенил)метокси-трет-бутилдиметилсилана (18,6 г, выход 91,2%) в виде бесцветной жидкости. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7.49 (dd, J=7.1, 8.1 Гц, 1H), 7.18 - 7.08 (m, 1H), 7.01 - 6.92 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 0.96 (s, 9H), 0.12 (s, 6H).

4-[[трет-Бутил(диметил)силлил]оксиметил]-2-фторбензальдегид: В атмосфере азота раствор (4-бром-3-фторфенил)метокси-трет-бутилдиметилсилана (18,6 г, 58,3 ммоль) в THF (150 мл) охлаждали до -78°C и по каплям добавляли n-BuLi (25,6 мл, 64,0 ммоль, 2,5 М в гексане). Смесь перемешивали при -78°C в течение 5 мин и добавляли DMF (5,83 мл, 75,7 ммоль). Смесь перемешивали при -78°C в течение 2 ч и давали нагреться до температуры окружающей среды. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили насыщенным раствором хлорида аммония (60 мл) и водой (30 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (2 \times 150 мл), объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-2% этилацетата в петролейном эфире) с получением 4-[[трет-бутил(диметил)силлил]оксиметил]-2-фторбензальдегида (11,5 г, выход 73,5%) в виде желтой жидкости. MS (ESI) m/z : 269.1 [M+1]⁺.

3-((4-(((трет-Бутилдиметилсиллил)окси)метил)-2-фторбензил)амино)фталевая кислота: Раствор 4-[[трет-бутил(диметил)силлил]оксиметил]-2-фторбензальдегида (7,50 г, 27,9 ммоль) и 3-аминофталевой кислоты (5,06 г, 27,9 ммоль) в смеси 1:10 уксусная кислота-МеОН (110 мл) перемешивали при 25°C в течение 30 мин и охлаждали до 0°C. Добавляли комплекс борана с 2-метилпиридином (4,48 г, 41,9 ммоль) и смеси давали возможность достичь температуры окружающей среды. Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч и смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (25 мл) и этилацетатом (25 мл) и перемешивали в течение 15 мин. Органический слой удаляли, а водный слой экстрагировали этилацетатом (30 мл \times 2). Органические фракции объединяли, сушили с безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (2-5% этилацетата в петролейном эфире) с получением 3-((4-(((трет-бутилдиметилсиллил)окси)метил)-2-фторбензил)амино)фталевой кислоты (9,90 г, выход 81,8%) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI) m/z : 434.1 [M+1]⁺.

4-((4-(((трет-Бутилдиметилсиллил)окси)метил)-2-фторбензил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион: Раствор 3-((4-(((трет-бутилдиметилсиллил)окси)метил)-2-фторбензил)амино)фталевой кислоты (11,8 г, 27,2 ммоль) и гидрохлорида 3-аминопиперидин-2,6-диона (6,72 г, 40,8 ммоль) в пиридине (150 мл) перемешивали при 120°C в течение 12 ч в атмосфере азота. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (2-5% этилацетата в петролейном эфире) с получением 4-((4-(((трет-бутилдиметилсиллил)окси)метил)-2-фторбензил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (9,90 г, выход 69,2%) в виде желтого твердого вещества. LCMS (ESI) m/z : 526.2 [M+1]⁺.

2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-(гидроксиметил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-дион: К раствору 4-((4-(((трет-бутилдиметилсиллил)окси)метил)-2-фторбензил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (9,90 г, 18,8 ммоль) в THF (100 мл) добавляли концентрированную серную кислоту (20,0 мл, 368 ммоль) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 12 ч. Смесь концентрировали в вакууме и остаток обрабатывали смесью 1:5 этилацетат-петролейный эфир (20 мл). Полученную суспензию перемешивали в течение 30 мин и фильтровали. Собранное твердое вещество промывали смесью 1:5 этилацетат-петролейный эфир и сушили в вакууме с получением 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-(гидроксиметил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-диона (6,58 г, выход 85,2%) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI) m/z : 412.0 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 11.12 (s, 1H), 7.54 (dd, J=7.3, 8.4 Гц, 1H), 7.33 (t, J=7.8 Гц, 1H), 7.16 - 7.07 (m, 3H), 7.05 (d, J=7.0 Гц, 1H), 6.99 (d, J=8.5 Гц, 1H), 5.33 - 5.25 (m, 1H), 5.07 (dd, J=5.3, 12.9 Гц, 1H), 4.59 (d, J=6.3 Гц, 2H), 4.47 (d, J=5.8 Гц, 2H), 2.95 - 2.84 (m, 1H), 2.65 - 2.52 (m, 2H), 2.09-2.01 (m, 1H).

4-((4-(хлорметил)-2-фторбензил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион: Раствор 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-(гидроксиметил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-диона (6,58 г, 16,0 ммоль) в дихлорметане (200 мл) охлаждали до 0°C и по каплям добавляли тионилхлорид (20,0 мл, 276 ммоль). После завершения добавления охлаждающую баню удаляли и реакционную смесь

перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (1,00-1,25% MeOH в дихлорметане) с получением 4-((4-(хлорметил)-2-фторбензил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (3,80 г, выход 55,4%) в виде желтого твердого вещества. LCMS (ESI) m/z: 430.0 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 11.12 (s, 1H), 7.54 (dd, J=7.3, 8.4 Гц, 1H), 7.38 (t, J=7.9 Гц, 1H), 7.32 (dd, J=1.5, 11.0 Гц, 1H), 7.24 (dd, J=1.6, 7.8 Гц, 1H), 7.16 (t, J=6.3 Гц, 1H), 7.06 (d, J=6.9 Гц, 1H), 6.98 (d, J=8.5 Гц, 1H), 5.08 (dd, J=5.3, 12.9 Гц, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.63 (d, J=6.3 Гц, 2H), 2.95 - 2.85 (m, 1H), 2.66 - 2.53 (m, 2H), 2.09 - 2.02 (m, 1H).

2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-((3-морфолиноазетидин-1-ил)метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-дион: К раствору 4-((4-(хлорметил)-2-фторбензил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (215 мг, 0,500 ммоль) (приготовлен, как описано в настоящем документе) и гидрохлорид 4-(азетидин-3-ил)морфолина (107 мг, 0,600 ммоль) в сухом DMSO (1,7 мл) добавляли DIEA (262 мкл, 1,50 ммоль) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 48 ч. Реакционную смесь разбавляли 20% муравьиной кислотой в DMSO (2,5 мл) и фильтровали через мембранный шприцевой фильтр (нейлон 0,45 мкм). Раствор очищали стандартными методами с получением 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-((3-морфолиноазетидин-1-ил)метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-диона (173 мг, выход 64,6%). LCMS (ESI) m/z 536.2 [M+H]⁺.

Пример 4: Анализ пролиферации и жизнеспособности клеток с использованием клеточных линий CLL

Ниже приведены примеры клеточных анализов, которые можно использовать для определения антипролиферативной активности и апоптотического эффекта соединений, описанных в настоящем документе, с использованием иллюстративных клеточных линий CLL (табл. 3). Ингибиторную активность роста *in vitro* соединения 1, описанного в настоящем документе, оценивали с использованием анализа 384-луночной проточной цитометрии.

Таблица 3
Клеточные линии CLL

Клеточная Линия	Тип опухоли	Подтип опухоли	Продавец	Условия культуры
ЕНЕВ	CLL	не определен	DSMZ	RPMI + 10% FBS, 1X NEAA, 2 mM L-глутамина
WA-C3-CD5+	CLL	не определен	DSMZ	
WA-OSEL	CLL	не определен	DSMZ	
PGA1	CLL	не определен	DSMZ	
HG3	CLL	не определен	DSMZ	
I83-E95	CLL	не определен	DSMZ	RPMI + 20% FBS, 1X NEAA, 2 mM L-глутамина
СП	CLL	не определен	DSMZ	
СИ	CLL	не определен	DSMZ	
Мес2	CLL	не определен	DSMZ	IMDM + 10% FBS
Мес1	CLL	не определен	DSMZ	

RPMI=RPMI1640;

FBS=фетальная бычья сыворотка;

NEAA=заменяемая аминокислота;

IMDM=среда Дульбекко в модификации Искова.

Клеточные линии высевали в условиях, показанных в табл. 3, в 384-луночные планшеты с плоским дном и инкубировали с возрастающими концентрациями соединения в диапазоне от 0,00015 до 10 мкМ или диметилсульфоксидом (DMSO) в качестве контроля. Конечная концентрация DMSO составляла 0,1% об./об. После добавления соединения 1 или DMSO и инкубации в течение 120 ч число клеток и гибель клеток анализировали с помощью проточной цитометрии (Attune®, Thermo Fisher) с использованием Аннексина V и не проникающего в живые клетки красителя ДНК, DRAQ7. Фосфатидилсерин перемещается из внутреннего слоя во внешний слой клеточной мембраны на ранней стадии апоптоза, а Аннексин V связывается с открытым фосфатидилсерином, обнаруженным на поверхности апоптотической клетки. Витальный краситель DRAQ7 исключается интактными живыми клетками и окрашивает только клетки, погибшие в результате апоптоза или некроза.

Затем выполняли анализ данных проточной цитометрии с использованием программного обеспече-

ния Flow Jo_v10 для определения количества жизнеспособных клеток (двойные негативные окрашенные Аннексином V и DRAQ7 клетки) и процент апоптотических клеток (клетки, положительные на Аннексин V) для каждого состояния. Количество живых клеток для каждой концентрации нормализовали по отношению к контролю DMSO (рассматривали как 100% жизнеспособных клеток) для расчета процента жизнеспособных клеток, оставшихся после обработки, и строили график с использованием GraphPad Prism 7.03. Затем рассчитывали значения IC_{50} (50% ингибирующей концентрации) и E_{max} (достижимой максимальной эффективности) путем подбора кривой нелинейной регрессии с использованием $\log(\text{ингибитор})$ vs. нормализованный ответ - анализа с переменным наклоном на GraphPad Prism 7.03. Площадь под кривой (AUC) рассчитывали путем анализа площади под кривой на GraphPad Prism 7.03. Аналогичным образом для анализа апоптоза процент апоптоза, объединяющий как "ранний" (Аннексин V положительный и DRAQ7 отрицательный), так и "поздний" апоптоз (Аннексин V и DRAQ7 положительные) клеточных ворот по отношению к DMSO, наносили на график с использованием GraphPad Prism 7.03. Значения AUC, EC_{50} (концентрация соединения 1, вызывающая полумаксимальный ответ на апоптоз) и Y_{max} (максимальный процент достигнутого апоптоза) из кривых апоптоза рассчитывали путем проведения анализа площади под кривой и подгонки кривой нелинейной регрессии с использованием $\log(\text{агонист})$ vs. нормализованный отклик - анализа с Переменным наклоном на GraphPad Prism 7.03.

Как показано в табл. 4, кривые пролиферации доза-ответ для соединения 1 для панели клеточных линий CLL и нелинейную регрессию подбора кривой использовали для определения IC_{50} , AUC и E_{max} для % жизнеспособных клеток (E_{max} для жизнеспособности варьируется между 100 при низких дозах и 0 при высоких дозах, что соответствует ингибированию всех жизнеспособных клеток), и кривые апоптоза доза-ответ для соединения 1 использовали для определения EC_{50} , AUC и Y_{max} для % апоптоза (Y_{max} для апоптоза варьируется между 0 при низких дозах и 100 при более высоких дозах, что соответствует гибели всех клеток).

Было обнаружено, что соединение 1 обладает антипролиферативной активностью и/или апоптотическими эффектами в клеточных линиях CLL (табл. 4).

Таблица 4

Антипролиферативная активность и апоптотический эффект соединения 1 в клеточных линиях CLL

Клеточная Линия	% Жизнеспособных Клеток			Апоптоз		
	AUC	IC_{50}	E_{max}	AUC	EC_{50}	Y_{max}
ЕНЕВ	319,3	0,0303	28,68	65,03	0,5062	8,42
WA-C3-CD5+	474,8	0,53	44,2	162,9	0,05244	17,47
WA-OSEL	616,1	10	54,42	69,39	0,112	7,38
PGA1	736,7	10	69,21	48,94	0,1219	5,075
HG3	676,2	10	59,58	131,5	0,1107	14,28
I83-E95	259,2	0,01728	21,6	358,4	0,06111	40,69
СП	926,1	10	78,23	238,1	0,145	26,11
СI	603,9	9,701	53,58	123,2	0,02294	13,01
Мec2	312,5	0,07552	25,55	339,8	0,01331	35,28
Мec1	866,5	10	83,45	302,4	0,2097	36,61

AUC=площадь под кривой;

IC_{50} =50% ингибирующая концентрация (мкМ);

E_{max} =достигнутая максимальная эффективность элиминации опухолевых клеток, выраженная в процентах от оставшихся опухолевых клеток;

EC_{50} =концентрация соединения, вызывающая полумаксимальный ответ на апоптоз (мкМ);

Y_{max} =расчитанный процент контроля при самой высокой концентрации соединения 1.

Пример 5: Анализ клеточной пролиферации и жизнеспособности для В-клеток пациентов с CLL

Ниже приведены примеры клеточных анализов, которые можно использовать для определения антипролиферативной активности и эффекта апоптоза соединений, описанных в настоящем документе, с использованием иллюстративных клеток пациентов с CLL. Влияние соединения 1 на жизнеспособность и апоптоз В-клеток CLL оценивали с использованием модели *ex vivo*.

CLL характеризуется накоплением клональных лимфоцитов $CD5^+CD19^+$, устойчивых к апоптозу. Влияние соединения 1 на жизнеспособность и апоптоз В-клеток CLL оценивали с использованием модели *ex vivo*, в которой первичные клетки CLL из крови пациентов стимулировали 10% фетальной бычьей сывороткой (FBS), 5 нг/мл рекомбинантного интерлейкина-4 человека (rh IL-4), 10 нг/мл рекомбинантно-

го интерлейкина-10 человека (rh IL-10) и совместно культивировали с фибробластами, экспрессирующими поверхностный CD154 (CD40L). Процент клеток, окрашенных

Аннексином V и/или DRAQ-7, измеряли анализом проточной цитометрии через 3, 6 или 10 дней инкубации с контролем носителя или с увеличивающимися концентрациями соединения 1 в диапазоне от 0,001 до 1 мкМ. Мононуклеарные клетки периферической крови (PBMC) пациентов с CLL (табл. 5), содержащие 70-95% опухолевых клеток CD5⁺CD19⁺, культивировали на монослое экспрессирующих CD154 фибробластов в 24-луночных планшетах при плотности клеток пациентов 0,8×10⁶ клеток/луночка в среде RPMI 1640 с добавлением 10% FBS, 5 нг/мл rh IL-4 и 10 нг/мл rh IL-10 и обрабатывали контрольным носителем (0,1% DMSO) или возрастающими концентрациями соединения 1 в диапазоне от 0,001 до 1 мкМ. После обработки использовали анализ проточной цитометрии для определения числа жизнеспособных или апоптотических клеток.

Таблица 5
Характеристики используемых образцов CLL

CLL Pt	Время Опухоли	Статус Мутации IGHV	Цитогенетика	Предшествующая Терапия
1	89%	Мутировали	del(13q); tri12	Н
2	94%	Не Мутировали	del(13q)	Н
3	94%	Не Мутировали	del(13q)	Н
4	78%	Мутировали	del(13q)	Н
5	80%	Мутировали	del(13q)	Н
6	95%	Не Мутировали	del(13q) + t(6;17)	Н
7	62%	Не Мутировали	tri 12; del(11q22.3)	Н
8	91%	Мутировали	del(13q)	Н
9	83%	Мутировали	tri 12; del(13q)	Н
10	72%	н/о	Синдром Рихтера	Н

Статус IGHV относится к соматической мутации в гене IGHV клеток CLL по сравнению с последовательностью гена зародышевой линии.

Nd=не выполнено/неизвестно;

tri=трисомия; del=делеция; t=транслокация.

Через 3, 6 или 10 дней обработки соединением клетки инкубировали с Аннексином V, чтобы зафиксировать экстернализацию фосфатидилсерина в результате нарушения асимметрии липидов в плазматической мембране клеток, хорошо охарактеризованного явления при апоптозе, витальным флуоресцентным красителем ДНК дальнего красного спектра DRAQ-7, который окрашивает только ядра мертвых и пермеабелизованных клеток, и анализировали с помощью проточной цитометрии (Attune®, Thermo Fisher). Затем проводили анализ для определения процентного содержания жизнеспособных живых клеток (двойные негативные окрашенные Аннексином V и DRAQ-7 клетки) с использованием FlowJoV10 и строили график с помощью программного обеспечения GraphPad Prism 7.03. Количество живых клеток для каждого состояния нормализовали к контролю DMSO (рассматривали как 100% жизнеспособных клеток) для расчета процента жизнеспособных клеток, оставшихся после обработки. Затем рассчитывали значения IC₅₀ (50% ингибирующей концентрации) и E_{max} (достигаемой максимальной эффективности по элиминации опухолевых клеток) путем подбора кривой нелинейной регрессии с использованием log(ингибитор) vs. нормализованный ответ - анализа с переменным наклоном на GraphPad Prism 7.03. Значение площади под кривой (AUC) количества жизнеспособных клеток с течением времени рассчитывали путем проведения анализа площади под кривой на GraphPad Prism 7.03 (табл. 6).

Мощное дозозависимое ингибирование пролиферации клеток CLL наблюдалось для соединения 1 во всех оцениваемых образцах пациентов с CLL (табл. 6), где концентрации соединения 1, приводящие к 50% ингибированию роста (IC₅₀), находятся в диапазоне от 0,0001 до 0,003 мкМ. Чувствительность к соединению 1 не зависела от статуса мутации IGHV и других хромосомных характеристик.

Таблица 6

Антипролиферативный эффект соединения 1 *ex vivo* на культурах клеток пациентов с CLL

Номер пациента	IC ₅₀	E _{max}	AUC
Pt1	1,63E-08	4,621	32,79
Pt2	0,001048	30,58	181,6
Pt3	0,000723	12,98	106,1
Pt4	1,63E-08	6,501	44,01
Pt5	0,000305	22,77	139,6
Pt6	0,002748	27,42	154,9
Pt7	3,6E-05	5,873	44,86
Pt8	0,000209	4,82	75,03
Pt9	6,52E-05	4,141	48,14
Pt10	0,000129	10,21	57,87

AUC=площадь под кривой;

IC₅₀=50% ингибирующая концентрация (мкМ);E_{max}=% максимальной достигнутой эффективности по элиминации опухолевых клеток, выраженной в процентах оставшихся опухолевых клеток;

Pt=пациенты

Пример 6. Антипролиферативный эффект соединения 1 в комбинации с обинутузумабом в В-клетках пациентов с CLL.

Обинутузумаб (GA101) представляет собой гуманизированное гликоинженерное антитело типа 2, направленное против CD20. Обинутузумаб продемонстрировал более высокую эффективность по сравнению с ритуксимабом, вызывая прямую гибель клеток и усиление антителозависимой клеточной цитотоксичности. Эффект лечения соединением 1 в комбинации с обинутузумабом на пролиферацию и выживаемость В-клеток CLL оценивали с использованием модели *ex vivo*, в которой первичные клетки CLL из крови пациента стимулировали к пролиферации с помощью 10% фетальной бычьей сыворотки (FBS), 5 нг/мл рекомбинантного интерлейкина-4 человека (rh IL-4), 10 нг/мл рекомбинантного интерлейкина-10 человека (rh IL-10) и совместно культивировали с фибробластами, экспрессирующими поверхностный CD154 (CD40L), в формате 96-луночного планшета.

Мононуклеарные клетки периферической крови (PBMC) пациентов с CLL (табл. 7), содержащие 52-86% опухолевых клеток CD5⁺CD19⁺, культивировали при плотности 0,06-0,1×10⁶ клеток/лунка на монослое экспрессирующих CD154 фибробластов при плотности 0,09×10⁶ клеток/лунка в 96-луночных планшетах в среде RPMI 1640 с добавлением 10% FBS, 5 нг/мл rh IL-4 и 10 нг/мл rh IL-10. Клетки обрабатывали контрольным носителем (0,1% DMSO) или возрастающими концентрациями соединения 1 в диапазоне от 0,0001 до 1 мкМ и GA101 в диапазоне концентраций от 8 нг/мл до 5 мкг/мл для всех различных концентраций соединения 1. После 144 ч обработки обоими агентами использовали анализ проточной цитометрии для определения числа опухолевых клеток, которые были жизнеспособными или апоптотическими.

Количество опухолевых клеток оценивали путем окрашивания PBMC пациента в каждом состоянии маркерами поверхности опухолевых клеток CD5 и CD19 вместе с фиксируемым красителем Live/Dead для исключения мертвых клеток с последующим внутриклеточным окрашиванием на антитело Каспаза 3 для идентификации апоптотических клеток и измерения с помощью проточной цитометрии (Attune NxT, Thermo Fisher). Количество живых опухолевых клеток для каждого состояния рассчитывали путем нормализации к точному количеству гранул, добавленных к каждому образцу.

Таблица 7

Характеристики используемых образцов CLL

CLL Pt	Время Опухоли	Статус Мутации IGHV	Цитогенетика	Предшествующая Терапия
11	85%	Не Мутировали	del(13q)	Н
12	75%	Не Мутировали	del(13q) (35%)	Н
13	30%	Мутировали	del(13q); tri12	Н
14	86%	Мутировали	del(13q); аномалия в интерфазе клеток (86%)	Митомицин

Затем число живых опухолевых клеток нормализовали по отношению к контролю DMSO (считающемуся как 100% жизнеспособным) для расчета процента жизнеспособных клеток, оставшихся после лечения. Затем нормализованный процент опухолевых клеток представляли в виде тепловой карты с использованием Graph Pad Prism 8.0.0, чтобы указать степень опухолевой токсичности для каждой из комбинаций (фигура). На основании данных, показанных на фигуре, расчеты синергии/аддитивности выполняли с использованием Модели Независимости HSA и Bliss. Либо синергетический, либо аддитивный эффект наблюдался в трех (pt11, 12 и 13) из четырех протестированных образцов пациентов.

Для анализа апоптоза процент апоптоза, объединяющий как "ранний" (положительный по Каспазе 3 и отрицательный по фиксируемому красителю Live-Dead), так и "поздний" апоптоз (положительный по Каспазе 3 и положительный по фиксируемому красителю Live-Dead) клеточных ворот за вычетом базового значения DMSO наносили на график с помощью GraphPad Prism 8.0.0.0. Значения Y_{max} (максимальный процент достигнутого апоптоза) из кривых апоптоза рассчитывали путем подбора кривой нелинейной регрессии с использованием $\log(\text{агонист})$ vs. нормализованный ответ - анализа с Переменным наклоном и определения максимального значения на GraphPad Prism 8.0.0 (табл. 8). Обинутузумаб сам по себе индуцировал апоптоз и умеренно повышал способность соединения 1 индуцировать апоптоз.

Таблица 8

Максимальный эффект апоптоза соединения 1 в комбинации с обинутузумабом

Концентрации Обинутузумаба	Y_{max} Pt	Y_{max} Pt	Y_{max} Pt	Y_{max} Pt
	11 (%)	12 (%)	13 (%)	14 (%)
DMSO + Cpd1 DRC	18,81	19,11	29,40	24,11
8 нг/мл + Cpd1 DRC	16,73	17,82	36,37	17,58
40 нг/мл + Cpd1 DRC	24,43	20,94	38,57	17,00
200 нг/мл + Cpd1 DRC	32,17	21,44	38,25	19,14
1 мкг/мл + Cpd1 DRC	30,93	24,91	38,96	25,82
5 мкг/мл + Cpd1 DRC	29,96	23,65	41,95	25,23
Только обинутузумаб	27,98	24,91	35,87	25,82

Пример 7: Фаза I клинического исследования

Фаза 1b, многоцентровое, открытое исследование проводится для определения безопасности, фармакокинетики и предварительной эффективности соединения 1 в комбинации с обинутузумабом у субъектов с рецидивирующим или рефрактерным хроническим лимфоцитарным лейкозом/мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомой (R/R CLL/SLL).

Цели: Основными целями исследования являются определение безопасности и переносимости соединения 1 в комбинации с обинутузумабом у субъектов с R/R CLL/SLL. Другой основной задачей является определение максимально переносимой дозы (MTD) и/или рекомендуемой дозы фазы 2 (RP2D) соединения 1 в комбинации с обинутузумабом у субъектов с R/R CLL/SLL.

Второстепенными задачами являются оценка предварительной эффективности соединения 1 в комбинации с обинутузумабом у субъектов с R/R CLL/SLL и определение фармакокинетики (PK) соединения 1 при использовании в комбинации с обинутузумабом у субъектов с R/R CLL/SLL.

Дизайн исследования: Это открытое исследование фазы 1b для оценки безопасности, PK и предварительной эффективности соединения 1, вводимого перорально в комбинации с обинутузумабом, у субъектов с R/R CLL/SLL. Все подходящие субъекты должны иметь рецидив или рефрактерность по крайней мере к 2 предшествующим линиям терапии CLL/SLL, включая ингибитор тирозинкиназы Брутона (BTK). Все субъекты должны иметь показания для лечения при включении в исследование. Исследование проводится в две части: Часть А (увеличение дозы) и часть В (расширение когорты, получающей дозу). Повышение дозы (часть А) оценивает безопасность, переносимость и PK растущих доз соединения 1, вводимых в комбинации с внутривенным обинутузумабом, для определения MTD и RP2D соединения 1 при введении в комбинации с обинутузумабом. Соединение 1 вводят перорально один раз в день (QD) в дни запланированного дозирования. Если начальная доза/схема не переносится, можно изучить более низкую дозу или менее интенсивную схему. Все виды лечения проводятся до прогрессирования заболевания, неприемлемой токсичности, смерти или решения субъекта/врача прекратить лечение, в течение вплоть до 24 циклов общего лечения.

После завершения повышения дозы (часть А) выбранная расширенная когорта (часть В) приблизительно из 20 поддающихся оценке субъектов получает соединение 1 в комбинации с обинутузумабом.

Общая суточная доза, которая должна быть введена следующей когорте доз, определяется на основе расчетов с учетом доступной безопасности, собранных данных PK и PD.

В Части В расширение когорты может происходить при MTD, установленной в фазе увеличения до-

зы, или при альтернативной допустимой схеме дозирования, на основании данных по безопасности, PK и PD из части А.

Лучший общий ответ определяется критериями, изложенными в iwCLL (табл. 1). Ответ оценивается Исследователем. Для расширения когорты могут быть выбраны один или несколько режимов дозирования.

Исследуемая Популяция: Субъекты исследования будут включать мужчин и женщин в возрасте 18 лет или старше с R/R CLL/SLL, у которых предыдущая терапия оказалась неэффективной, как указано в критериях включения/исключения.

Критерии включения: Для включения в исследование субъекты должны соответствовать следующим критериям:

1. Возраст субъекта составляет ≥ 18 лет на момент подписания формы информированного согласия (ICF).
2. Субъект должен понять и добровольно подписать ICF до проведения любых оценок/процедур, связанных с исследованием.
3. Субъект желает и может соблюдать график визитов для исследования и другие требования протокола.
4. Субъект должен иметь задокументированный диагноз CLL/SLL, требующий лечения (Руководство iwCLL по Диагностике и Лечению CLL (табл. 1 и 2).

Дополнительно:

а. Наличие клинически измеримого заболевания, определяемого по меньшей мере одним из перечисленных факторов:

узловое поражение размером $\geq 1,5$ см в самом длинном измерении (LD) и $\geq 1,0$ см в самом длинном перпендикулярном измерении (LPD), или

селезенка размером ≥ 14 см в самом длинном вертикальном измерении (LVD) с увеличением минимум на 2 см, или

печень размером ≥ 20 см в LVD с увеличением минимум на 2 см, или количество В-лимфоцитов в периферической крови > 5000 /мкл.

5. Субъект должен соответствовать критериям рецидивирующего и/или рефрактерного заболевания в соответствии с рекомендациями iwCLL по меньшей мере для двух предшествующих линий терапии.

6. Все подходящие субъекты должны иметь рецидив или быть невосприимчивыми к по меньшей мере двум предшествующим линиям терапии, одна из которых должна включать одобренный ингибитор ВТК.

7. Субъект имеет функциональный статус 0-2 Восточной Объединенной Онкологической Группы (ECOG) (табл. 2).

8. Субъекты, которые соответствуют следующим лабораторным параметрам:

а. Абсолютное число нейтрофилов (ANC) ≥ 1500 клеток/ мм^3 или ≥ 1000 клеток/ мм^3 , если заболевание является вторичным по отношению к поражению костного мозга.

б. Количество тромбоцитов ≥ 100000 клеток/ мм^3 ($100 \times 10^9/\text{л}$) или ≥ 50000 клеток/ мм^3 ($50 \times 10^9/\text{л}$), если заболевание является вторичным по отношению к поражению костного мозга.

с. Аспартаттрансаминаза (AST/SGOT) или аланинтрансаминаза (ALT/SGPT) в сыворотке $< 3,0 \times$ верхний предел нормы (ULN).

д. Билирубин в сыворотке $< 1,5 \times \text{ULN}$, если только это не связано с синдромом Жильбера.

е. Расчетный клиренс креатинина ≥ 60 мл/мин.

9. Согласен с запланированным тестированием на беременность и Планом Управления Рисками при Беременности в ходе исследования и после окончания исследуемого лечения. Это применимо, даже если субъект практикует полное воздержание от гетеросексуальных контактов. Женщина детородного возраста (ФСВР) представляет собой женщину, которая: 1) достигла менархе в некоторый момент, 2) не подвергалась гистерэктомии или двусторонней овариэктомии или 3) не находится в естественной постменопаузе (аменорея после лечения рака не исключает репродуктивную функцию) в течение как минимум 24 месяцев подряд (т.е. у нее были менструации в любое время в течение предшествующих 24 месяцев подряд) и должна:

а. Имеет два отрицательных теста на беременность, подтвержденных исследователем, до начала исследуемой терапии. Она должна согласиться на постоянное тестирование на беременность в ходе исследования и после окончания исследуемой терапии. Это применимо, даже если субъект практикует полное воздержание от гетеросексуальных контактов.

б. Либо обязуется полностью воздерживаться от гетеросексуальных контактов (что должно пересматриваться ежемесячно и подтверждаться документально), либо соглашается использовать и быть в состоянии соблюдать две надежные формы контрацепции без перерыва, как определено в PPP и предоставлено субъекту на момент получения информированного согласия, за 28 дней до начала приема соединения 1, во время исследуемой терапии (включая перерывы в приеме дозы) и в течение 28 дней после прекращения исследуемой терапии или 18 месяцев после последней дозы обинутузумаба, в зависимости

от того, что наступит последним.

Субъекты мужского пола должны практиковать полное воздержание (которое должно пересматриваться ежемесячно) или дать согласие на использование презерватива во время полового контакта с беременной женщиной или женщиной детородного возраста во время участия в исследовании, во время перерывов в приеме дозы и в течение по меньшей мере 3 месяцев после прекращения приема исследуемого продукта или дольше, если это требуется для каждого соединения и/или в соответствии с местным законодательством, даже если он перенес успешную вазэктомию. (Полное воздержание допустимо, если оно соответствует предпочтительному и обычному образу жизни субъекта. Периодическое воздержание (напр., календарный, овуляционный, симпомтермальный, постовуляционный методы) и абстиненция не являются приемлемыми методами контрацепции.)

Критерии исключения: наличие любого из следующего исключает субъект из включения:

1. У субъекта есть какое-либо серьезное медицинское состояние, отклонение в лабораторных показателях или психическое заболевание, которые мешают субъекту участвовать в исследовании.

2. Субъект имеет любое состояние, включая наличие отклонений в лабораторных показателях, которое подвергает субъекта неприемлемому риску, если он/она будет участвовать в исследовании.

3. У субъекта есть какое-либо состояние, которое мешает способности интерпретировать данные исследования.

4. Предшествующая аллогенная трансплантация стволовых клеток (sCT)/трансплантация костного мозга в течение 12 месяцев после подписания ICF. Субъекты, получившие аллогенную SCT за ≥ 12 месяцев до подписания ICF, могут иметь право на участие при условии отсутствия продолжающейся реакции трансплантат против хозяина (GVHD) и постоянной иммуносупрессивной терапии.

5. Текущая или активная инфекция, требующая парентерального введения антибиотиков.

6. Неконтролируемое интеркуррентное заболевание, включая, но не ограничиваясь:

a. Неконтролируемый сахарный диабет. Целевые показатели гликемии для субъектов с диабетом должны учитывать возраст, сопутствующие заболевания, ожидаемую продолжительность жизни и функциональное состояние субъектов и соответствовать установленным руководствам (напр., Международной Диабетической Федерации, рекомендациям Европейской Рабочей Группы по Диабету и Американской Диабетической Ассоциации). Для более молодых (< 70 лет) или лиц с ожидаемой продолжительностью жизни ≥ 10 лет целевой уровень гликозилированного гемоглобина типа A1c (HbA1c) должен составлять $< 7,0\%$. Целевой показатель HbA1c для пожилых людей (≥ 70 лет) или лиц с ожидаемой продолжительностью жизни < 10 лет должен составлять $< 8,0\%$. При принятии решения об оптимальном контроле диабета рекомендуется консультация с эндокринологом. Субъекты со стабильным уровнем HbA1c выше предполагаемого целевого значения могут быть включены в исследование после обсуждения с медицинским наблюдателем.

b. Хроническая симптоматическая застойная сердечная недостаточность (Класс III или IV по Классификации Сердечно-Сосудистых Заболеваний Нью-Йоркской Кардиологической Ассоциации).

c. Активное поражение центральной нервной системы, подтвержденное цитологией или визуализацией спинномозговой жидкости.

d. Неконтролируемая аутоиммунная гемолитическая анемия или тромбоцитопения.

e. Другие сопутствующие тяжелые и/или неконтролируемые сопутствующие медицинские состояния, которые могут вызвать неприемлемый риск для безопасности или нарушить соблюдение протокола.

7. Субъект ранее получал системное противораковое лечение (одобренное или исследуемое) за ≥ 5 периодов полувыведения или за 4 недели до начала приема соединения 1 в зависимости от того, что короче.

8. Субъект ранее получал CAR-T или другое лечение, нацеленное на T-клетки (одобренное или исследуемое), ≤ 4 недель до начала приема соединения 1.

9. Субъект ранее получал терапию лекарственным средством, модулирующим CRBN (напр., леналидомидом, авадомидом/CC-122, помалидомидом) ≤ 4 недель до начала приема соединения 1.

10. Наличие в анамнезе вторых злокачественных новообразований с ожидаемой продолжительностью жизни ≤ 2 лет или потребность в терапии, которая могла бы исказить результаты исследования. Это не включает следующее:

a. Базальноклеточную карциному кожи.

b. Плоскоклеточную карциному кожи.

c. Карциному in situ шейки матки.

d. Карциному in situ молочной железы.

e. Карциному in situ мочевого пузыря.

f. Случайное гистологическое обнаружение рака предстательной железы (опухоль, узел, метастазы [TNM] стадии TNM T1a или T1b).

11. Известная серопозитивность или наличие в анамнезе активной вирусной инфекции вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) или вируса гепатита В или С (HBV, HCV). Скрининг на гепатит В обязателен для всех пациентов (HBsAg и анти-HBc). Пациентов с активным гепатитом В не следует лечить

обинутузумабом. Пациенты должны быть направлены к специалисту, если они являются носителями до начала лечения (смотри PI или SmPC). Субъекты с положительным результатом на анти-НВс и/или анти-НВс, но отрицательным на НВсAg и ДНК НВс, могут лечиться после консультации с гепатологом.

12. Периферическая нейропатия ≥ 2 степени.

13. Применение системных кортикостероидов в дозах, превышающих дозу преднизолона, эквивалентную 20 мг/сут.

14. Лекарственные препараты с высокой вероятностью могут вызвать удлинение интервала QT или желудочковую тахикардию типа "пируэт". Субъекты, постоянно принимающие лекарства из этой категории, могут быть включены после обсуждения с медицинским наблюдателем, если изменение этих лекарств не отвечает медицинским интересам пациента.

15. Гиперчувствительность к иммуномодулирующим имидным препаратам (IMiDs®) (леналидомиду, помалидомиду, талидомиду) в анамнезе.

16. Нарушение сердечной функции или клинически значимое заболевание сердца, включая любое из следующего:

a. LVEF < 45% по данным MUGA-сканирования или ЭХО.

b. Полная блокада левой ножки пучка Гиса или бифасцикулярная блокада.

c. Врожденный синдром удлиненного интервала QT.

d. Постоянные или неконтролируемые желудочковые аритмии или мерцательная аритмия.

e. QTcF > 470 мс на скрининговой ЭКГ (среднее значение по трем записям).

f. Нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда ≤ 6 месяцев до начала приема соединения 1.

g. Неконтролируемая застойная сердечная недостаточность или неконтролируемая артериальная гипертензия.

17. Стойкая диарея или мальабсорбция \geq NCI CTCAE степени 2, несмотря на медикаментозное лечение.

18. Трансформация активного заболевания (т.е. синдром Рихтера); субъекты с синдромом Рихтера, который разрешился > 2 лет после подписания ICF, имеют право на участие.

19. Известный острый или хронический панкреатит.

20. Беременные или кормящие женщины.

21. Повышенная чувствительность к обинутузумабу или любому из вспомогательных веществ.

Продолжительность исследования: ожидается, что все исследование продлится приблизительно 4 года. Исследование состоит из трех фаз: скрининг, лечение и последующее наблюдение. Во время фазы скрининга, которая длится вплоть до 28 дней с момента подписания информированного согласия до введения первой дозы, субъекты проходят оценку для определения их приемлемости.

Субъекты, соответствующие требованиям для включения в исследование, перейдут на фазу лечения, во время которой субъекты получают исследуемый продукт(ы) [IP] в заранее определенной дозе и по схеме до тех пор, пока основной CLL/SLL не будет прогрессировать или субъект не прекратит лечение IP из-за неприемлемой токсичности или других причин.

Фаза последующего наблюдения начинается с момента прекращения исследуемого лечения. Субъектов посещают в конце лечения как можно скорее после прекращения IP и через 28 дней после последней дозы IP. Со всеми субъектами, прекратившими участие по любой причине, кроме прогрессирующего заболевания, отзыва согласия или смерти, связываются каждые 90 дней после даты 28-дневного контрольного визита для получения информации о состоянии их заболевания, а также о типе и дате начала для любой последующей противоопухолевой терапии. Оценки эффективности (включая клинические, лабораторные тесты и сканы КТ) продолжают до тех пор, пока не будет подтверждена болезнь Паркинсона или не будет начата последующая анти-CLL терапия.

Конец испытания определяется либо как дата последнего визита последнего субъекта для завершения последующего наблюдения после лечения, либо как дата получения последней точки данных от последнего субъекта, которая требуется для первичного, вторичного и/или исследовательского анализа, как указано в протоколе, в зависимости от того, какая дата наступит позже.

Лечение в рамках исследования: субъекты начинают лечение после подтверждения соответствия критериям.

Обинутузумаб вводят в виде внутривенной инфузии. Обинутузумаб вводят в дни 1, 2, 8 и 15 цикла 1. Обинутузумаб вводят в дозе 100 мг в день 1 цикла 1, 900 мг в день 2 цикла 1 и по 1000 мг в каждый из дней 8 цикла 1 и дней 15 цикла 1. Доза обинутузумаба в дни 1 и 2 цикла 1 может быть скорректирована в соответствии с практикой учреждения, если комбинированная доза составляет 1000 мг. Обинутузумаб вводят в дозе 1000 мг в день 1 циклов со 2 по 6.

Все активные субъекты, которые по мнению лечащего исследователя, получают клиническую пользу, могут продолжать получать исследуемое лечение вплоть до максимум 24 циклов Соединения 1 или до прогрессирования заболевания (PD), неприемлемой токсичности или прекращения лечения по любой другой причине в зависимости от того, что наступит раньше. В случае прекращения приема соединения 1 до применения обинутузумаба, применение обинутузумаба также будет прекращено. В случае оконча-

тельного прекращения приема обинутузумаба прием соединения 1 может быть продолжен. Субъекты, достигшие отрицательного результата минимальной остаточной болезни (MRD) (как в периферической крови, так и в костном мозге) в течение как минимум 3 месяцев, имеют возможность прекратить исследуемое лечение; исследуемое лечение у этих субъектов может быть возобновлено во время положительного результата MRD.

Обзор ключевых оценок эффективности: оценки эффективности включают 1) общую частоту ответа (ORR) [полный ответ (CR), полный ответ с неполным восстановлением костного мозга (CRi), узловой частичный ответ (pPR), частичный ответ (PR), частичный ответ с лимфоцитозом (PRL)] по оценке руководства iwCLL 2018 (табл. 1 и 2); 2) клинические лабораторные исследования; 3) оценку визуализации опухоли (скан КТ), 4) одну аспирацию/биопсию костного мозга; 5) общее состояние ECOG; 6) оценку В-симптома.

Обзор ключевых оценок безопасности: оценки безопасности включают 1) нежелательные явления с использованием NCI CTCAE v 5, если иное не указано для отдельных АЕ; 2) жизненные показатели; 3) медицинский осмотр; 4) сопутствующие лекарства и процедуры; 5) электрокардиограмму (ЭКГ); 6) клинико-лабораторные исследования (включая гематологию и клиническую химию с оценкой функции почек и печени); 7) тестирование на беременность; 8) фракцию выброса левого желудочка (LVEF).

Обзор фармакокинетических оценок: образцы крови собирают в соответствии со стратегиями интенсивного и выборочного отбора проб для характеристики PK соединения 1 при введении в комбинации с обинутузумабом. Концентрации обинутузумаба в сыворотке измеряют в определенные моменты времени. Также исследуются тенденции взаимосвязи экспозиция-ответ для соединения 1 и маркеры эффективности, безопасности и биологического ответа.

Пример 8: Фаза I клинического исследования

Фаза 1b, многоцентровое, открытое исследование проводится для определения безопасности, фармакокинетики и предварительной эффективности соединения 1 в комбинации с обинутузумабом у субъектов с рецидивирующим или рефрактерным хроническим лимфоцитарным лейкозом/мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомой (R/R CLL/SLL).

Цели: основными целями исследования являются определение безопасности и переносимости соединения 1 в комбинации с обинутузумабом у субъектов с R/R CLL/SLL. Другой основной задачей является определение максимально переносимой дозы (MTD) и/или рекомендуемой дозы Фазы 2 (RP2D) Соединения 1 в комбинации с обинутузумабом у субъектов с R/R CLL/SLL.

Второстепенными задачами являются оценка предварительной эффективности соединения 1 в комбинации с обинутузумабом у субъектов с R/R CLL/SLL и определение фармакокинетики (PK) Соединения 1 при использовании в комбинации с обинутузумабом у субъектов с R/R CLL/SLL.

Дизайн исследования: это открытое исследование фазы 1b для оценки безопасности, PK и предварительной эффективности соединения 1, вводимого перорально в комбинации с обинутузумабом, у субъектов с R/R CLL/SLL. Все подходящие субъекты должны иметь рецидив или рефрактерность по меньшей мере к 2 предшествующим линиям терапии CLL/SLL, включая ингибитор передачи сигнализации рецептора В-клеток (разрешенный к применению ингибитор [BTKi] тирозинкиназы Брутона [BTK] или ингибитор фосфоинозитид-3-киназы [PDKi]) или венетоклакс. Допускается предшествующая терапия по схеме, содержащей обинутузумаб.

Все субъекты должны иметь показания для лечения при включении в исследование. Исследование проводится в двух частях: Часть А (увеличение дозы) и часть В (расширение когорты, получающей дозу). Повышение дозы (часть А) оценивает безопасность, переносимость и PK растущих доз соединения 1, вводимых в комбинации с внутривенным обинутузумабом, для определения MTD и RP2D соединения 1 при введении в комбинации с обинутузумабом. В часть А могут быть включены приблизительно 25-30 субъектов. Фактическое количество зависит от количества схем/уровней доз, необходимых для определения MTD или RP2D. Соединение 1 вводят перорально один раз в день (QD) в дни запланированного дозирования. Начальная доза/схема приема соединения 1 составляет 0,2 мг/день в течение 7 дней подряд (начало в день 15 цикла 1), после чего следует 7 дней перерыва в приеме исследуемого лекарственного средства каждые 14 дней (схема 7/14 дней) в каждом 28-дневном цикле. Если начальная доза/схема не переносится, можно изучить более низкую дозу или менее интенсивную схему. Все виды лечения проводятся до прогрессирования заболевания, неприемлемой токсичности, смерти или решения субъекта/врача прекратить лечение, вплоть до 24 циклов или 2 лет общего лечения.

После завершения повышения дозы (часть А) выбранная расширенная когорта (часть В) приблизительно из 20 поддающихся оценке субъектов получает соединение 1 в комбинации с обинутузумабом. Оценка безопасности/переносимости, ФК и предварительной эффективности дополнительных расширенных когорт комбинаций соединения 1 с другими интересующими агентами CLL/SLL (напр., ритуксимабом, ибрутинибом, венетоклаксом или другим агентом) может быть начата параллельно в части В. Включение для исследования происходит во всем мире, в том числе в Соединенных Штатах (США), Европе и/или Канаде. Дополнительные страны и места могут быть добавлены для части В и/или части А.

Для помощи в принятии решений о повышении/снижении дозы соединения 1 используется Байесовская модель логистической регрессии (BLRM) (Neuenschwander B, et al., Statistics in medicine 2008,

27:2420-39) с контролем передозировки (EWOC) (Babb J, et al., Statistics in Medicine 1998, 17:1103-20).

Субъект, подлежащий оценке на дозolimитирующую токсичность (DLT), определяется как субъект, который: 1) получил по меньшей мере 75% запланированной дозы соединения 1 и обинутузумаба в течение от дня 15 цикла 1 до дня 14 цикла 2, не испытав DLT, или 2) испытал DLT после получения по меньшей мере 1 дозы или ее фракции соединения 1 в течение от дня 15 цикла 1 до дня 14 цикла 2.

Альтернативная схема дозирования соединения 1 (напр., 5/14 дней, 14/28 дней или 21/28 дней) может быть изучена на основании обзора доступных данных о клинической безопасности, PK и PD. Если изучается новая схема, то общая запланированная интенсивность дозы для цикла не будет превышать интенсивность ранее переносимой схемы или ее разрешенное в данный момент повышение, а максимальная суточная доза не будет превышать 100%-ное увеличение ранее переносимой суточной дозы в любой схеме. BLRM будет скорректирован с каждой схемой как коварианты, в то время как может быть изучена другая схема.

Первую когорту лечат по схеме дозирования 7/14 дней с суточной дозой 0,2 мг.

Если при начальной дозе наблюдается токсичность, то можно изучить уровень дозы -1 (DL-1)0,1 мг/день.

Общая суточная доза, которую следует вводить следующей когорте, определяется на основе расчета или дозы, рекомендованной BLRM (Neuenschwander B, et al., Statistics in medicine 2008, 27:2420-39) с контролем передозировки (EWOC) (Babb J, et al., Statistics in Medicine 1998, 17:1103-20), принимая во внимание доступную безопасность, собранные данные PK и PD. Планируемые уровни доз составляют 0,1 мг, 0,2 мг, 0,4 мг, 0,6 мг, 0,8 мг, 1,2 мг и 1,6 мг. Однако возможно, что фактические уровни доз, выбранные для исследования, могут отличаться от предварительных уровней доз, основанных на анализе данных о безопасности, PK, PD и эффективности.

Степень целевой токсичности (DLT) для MTD соединения 1 в комбинации с обинутузумабом составляет 25%; минимальный размер выборки на дозовую когорту будет составлять 3 субъекта. Общее количество субъектов, необходимое для определения MTD соединения 1 в комбинации с обинутузумабом, оценивается приблизительно в 25-30 субъектов.

В части B расширение когорты может происходить при MTD, установленной в фазе увеличения дозы, или при альтернативной допустимой схеме дозирования на основании данных по безопасности, PK и PD из части A.

Наилучший общий ответ определяется критериями, изложенными на международном семинаре по хроническому лимфоцитарному лейкозу (iwCLL) (табл. 1). Ответ оценивается исследователем. Для расширения когорты могут быть выбраны один или несколько режимов дозирования.

Исследуемая популяция: субъекты исследования будут включать мужчин и женщин в возрасте 18 лет или старше с R/R CLL/SLL, у которых предыдущая терапия оказалась неэффективной, как указано в критериях включения/исключения.

Критерии включения: для включения в исследование субъекты должны соответствовать следующим критериям:

1. Возраст субъекта ≥ 18 лет на момент подписания формы информированного согласия (ICF).
2. Субъект должен понять и добровольно подписать ICF до проведения любых оценок/процедур, связанных с исследованием.
3. Субъект желает и может соблюдать график визитов для исследования и другие требования протокола.
4. Субъект должен иметь задокументированный диагноз CLL/SLL, требующий лечения (руководство iwCLL по диагностике и лечению CLL (табл. 1 и 2).

Дополнительно:

а. Наличие клинически измеримого заболевания, определяемого по меньшей мере одним из перечисленных факторов:

узловое поражение размером $\geq 1,5$ см в самом длинном измерении (LD) и $\geq 1,0$ см в самом длинном перпендикулярном измерении (LPD), или

селезенка размером ≥ 14 см в самом длинном вертикальном измерении (LVD) с увеличением минимум на 2 см, или

печень размером ≥ 20 см в LVD с увеличением минимум на 2 см, или количество В-лимфоцитов в периферической крови > 5000 /мкл.

5. Субъект должен соответствовать критериям рецидива и/или рефрактерного заболевания в соответствии с рекомендациями iwCLL по меньшей мере для двух предшествующих линий терапии.

6. Все подходящие субъекты должны иметь рецидив или быть невосприимчивыми к по меньшей мере двум предшествующим линиям терапии, одна из которых должна включать ингибитор передачи сигнализации рецептора В-клеток (одобренный ВТКi или PDKi) или венетоклакс. Допускается предшествующая терапия по схеме, содержащей обинутузумаб.

7. Субъект имеет функциональный статус 0-2 Восточной Объединенной Онкологической Группы (ECOG) (табл. 2).

8. Субъекты, которые соответствуют следующим лабораторным параметрам:

- a. Абсолютное число нейтрофилов (ANC) ≥ 1500 клеток/мм³ или ≥ 1000 клеток/мм³, если заболевание является вторичным по отношению к поражению костного мозга.
- b. Количество тромбоцитов ≥ 100000 клеток/мм³ (100×10^9 /л) или ≥ 50000 клеток/мм³ (50×10^9 /л), если заболевание является вторичным по отношению к поражению костного мозга.
- c. Аспартаттрансаминаза (AST/SGOT) или аланинтрансаминаза (ALT/SGPT) в сыворотке $< 3,0 \times$ верхний предел нормы (ULN).
- d. Билирубин в сыворотке $< 1,5 \times$ ULN, если только это не связано с синдромом Жильбера.
- e. Расчетный клиренс сывороточного креатинина ≥ 60 мл/мин с использованием уравнения Кокрофта-Голта или непосредственно по методу сбора 24-часовой мочи.

9. Согласен на запланированное тестирование на беременность и план управления рисками беременности в ходе исследования и через 28 дней после окончания исследуемого лечения. Это применимо, даже если субъект практикует полное воздержание от гетеросексуальных контактов. Женщина детородного возраста (FCBP) представляет собой женщину, которая: 1) достигла менархе в некоторый момент, 2) не подвергалась гистерэктомии или двусторонней овариэктомии или 3) не находится в естественной постменопаузе (аменорея после лечения рака не исключает репродуктивную функцию) в течение как минимум 24 месяцев подряд (т.е. у нее были менструации в любое время в течение предшествующих 24 месяцев подряд) и должна:

- a. Иметь два отрицательных теста на беременность, подтвержденных исследователем, до начала исследуемой терапии. Скрининговый тест на беременность (моча или сыворотка) проводится в день -14, день -1, день 1 перед циклом 1, а второй подтверждающий тест (сыворотка) проводится в течение 24 часов дня 1 цикла 1. Кроме того, тест на беременность необходимо провести за 24 ч до дня 15 цикла 1 перед введением соединения 1. Она должна согласиться на постоянное тестирование на беременность в ходе исследования и после окончания исследуемой терапии. Это применимо, даже если субъект практикует полное воздержание от гетеросексуальных контактов.

- b. Либо обязуется полностью воздерживаться от гетеросексуальных контактов (что должно пересматриваться ежемесячно и подтверждаться документально), либо соглашается использовать и быть в состоянии соблюдать две надежные формы контрацепции без перерыва, как определено в PPP и предоставлено субъекту на момент получения информированного согласия, за 28 дней до начала приема соединения 1, во время исследуемой терапии (включая перерывы в приеме дозы) и в течение 28 дней после прекращения исследуемой терапии или 18 месяцев после последней дозы обинутузумаба в зависимости от того, что наступит последним.

- c. Избегать зачатия в течение 28 дней после последней дозы соединения 1.

- d. Согласна воздерживаться от грудного вскармливания во время приема соединения 1 и в течение 28 дней после его прекращения.

- e. Согласна воздерживаться от донорства яйцеклеток во время приема соединения 1 и в течение 30 дней после его прекращения.

Субъекты мужского пола должны практиковать полное воздержание (которое должно пересматриваться ежемесячно) или дать согласие на использование презерватива (рекомендуется латексный презерватив) во время полового контакта с беременной женщиной или женщиной детородного возраста во время участия в исследовании, во время перерывов в приеме дозы и в течение по меньшей мере 3 месяцев после прекращения приема исследуемого продукта или дольше, если это требуется для каждого соединения и/или в соответствии с местным законодательством, даже если он перенес успешную вазэктомию. Мужчины должны согласиться воздерживаться от донорства семени или спермы во время приема соединения 1 и в течение 90 дней после его прекращения. (Истинное воздержание допустимо, если оно соответствует предпочтительному и обычному образу жизни субъекта. Периодическое воздержание (напр., календарный, овуляционный, симпотермальный, постовуляционный методы) и абстиненция не являются приемлемыми методами контрацепции).

Критерии исключения: наличие любого из следующего исключает субъект из включения:

1. У субъекта есть какое-либо серьезное медицинское состояние, отклонение в лабораторных показателях или психическое заболевание, которые мешают субъекту участвовать в исследовании.
2. Субъект имеет любое состояние, включая наличие отклонений в лабораторных показателях, которое подвергает субъекта неприемлемому риску, если он/она будет участвовать в исследовании.
3. У субъекта есть какое-либо состояние, которое мешает способности интерпретировать данные исследования.
4. Предшествующая аллогенная трансплантация стволовых клеток (SCT)/трансплантация костного мозга в течение 12 месяцев после подписания ICF. Субъекты, получившие аллогенную SCT за ≥ 12 месяцев до подписания ICF, могут иметь право на участие при условии отсутствия продолжающейся реакции трансплантат против хозяина (GVHD) и постоянной иммуносупрессивной терапии.
5. Текущая или активная инфекция, требующая парентерального введения антибиотиков.
6. Неконтролируемое интеркуррентное заболевание, включая, но не ограничиваясь:

a. Хроническую симптоматическую застойную сердечную недостаточность (класс III или IV по классификации сердечно-сосудистых заболеваний Нью-Йоркской кардиологической ассоциации).

b. Активное поражение центральной нервной системы, подтвержденное цитологией или визуализацией спинномозговой жидкости.

c. Неконтролируемую/активную аутоиммунную гемолитическую анемию или тромбоцитопению.

d. Другие сопутствующие тяжелые и/или неконтролируемые сопутствующие медицинские состояния, которые могут вызвать неприемлемый риск для безопасности или нарушить соблюдение протокола.

7. Субъект ранее получал системное противораковое лечение (одобренное или исследуемое) за ≤ 5 периодов полувыведения или за 4 недели до начала приема соединения 1, в зависимости от того, что короче.

8. Субъект ранее получал CAR-T или другое лечение, нацеленное на T-клетки (одобренное или исследуемое), ≤ 4 недель до начала приема соединения 1.

9. Субъект ранее получал терапию лекарственным средством, модулирующим CRBN (напр., леналидомидом, авадомидом/CC-122, помалидомидом) ≤ 4 недель до начала приема соединения 1.

10. Наличие в анамнезе вторых злокачественных новообразований с ожидаемой продолжительностью жизни ≤ 2 лет или потребность в терапии, которая могла бы исказить результаты исследования. Такие случаи должны обсуждаться с медицинским наблюдателем. Это не включает следующее:

a. Базальноклеточную карциному кожи.

b. Плоскоклеточную карциному кожи.

c. Карциному in situ шейки матки.

d. Карциному in situ молочной железы.

e. Карциному in situ мочевого пузыря.

f. Случайное гистологическое обнаружение рака предстательной железы (опухоль, узел, метастазы [TNM] стадии TNM T1a или T1b).

11. Известная серопозитивность или наличие в анамнезе активной вирусной инфекции вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) или вируса гепатита В или С (HBV, HCV). Скрининг на гепатит В обязателен для всех пациентов (HBsAg и анти-HBc). Пациентов с активным гепатитом В не следует лечить обинутузумабом. Пациенты должны быть направлены к специалисту, если они являются носителями, до начала лечения (см. Gazyva PI или Gazyvaro SmPC). Субъекты с положительным результатом на анти-HBc и/или анти-HBs, но отрицательным на HBsAg и ДНК HBV, могут лечиться после консультации с гепатологом. Сюда не входят ложноположительные результаты для пациентов, получающих внутривенный иммуноглобулин (IVIg).

12. Периферическая нейропатия ≥ 2 степени.

13. Субъект находится на хронической системной иммуносупрессивной терапии или кортикостероидах (напр., преднизолоне или эквиваленте, не превышающем 10 мг в день в течение последних 14 дней) или субъекты с клинически значимой GVHD.

a. Допускается стабильное применение ингаляционных кортикостероидов.

b. Использование топических стероидов при продолжающейся кожной или глазной GVHD разрешено.

14. В анамнезе гиперчувствительность к леналидомиду, помалидомиду, талидомиду.

15. Нарушение сердечной функции или клинически значимое заболевание сердца, включая любое из следующего:

a. LVEF $< 45\%$ по данным сканирования MUGA или ЭХО.

b. Полная блокада левой ножки пучка Гиса или бифасцикулярная блокада.

c. Врожденный синдром удлиненного интервала QT.

d. Постоянные или неконтролируемые желудочковые аритмии или мерцательная аритмия.

e. QTcF > 470 мс на скрининговой ЭКГ (среднее значение по трем записям).

f. Нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда ≤ 6 месяцев до начала приема соединения 1.

16. Стойкая диарея или мальабсорбция \geq NCI CTCAE степени 2, несмотря на медикаментозное лечение.

17. Трансформация активного заболевания (т.е. синдром Рихтера); субъекты с синдромом Рихтера, который разрешился > 2 лет после подписания ICF, имеют право на участие.

18. Известный острый или хронический панкреатит.

19. Беременные или кормящие женщины.

20. Повышенная чувствительность к обинутузумабу или любому из вспомогательных веществ.

21. Одновременный прием сильных модуляторов CYP3A4/5.

Продолжительность исследования: ожидается, что все исследование продлится приблизительно 4 года. Исследование состоит из трех фаз/периодов: скрининг, лечение и последующее наблюдение. Во время фазы скрининга, которая длится вплоть до 28 дней с момента подписания информированного согласия до введения первой дозы, субъекты проходят оценку для определения их приемлемости.

Субъекты, соответствующие требованиям для включения в исследование, перейдут на фазу лече-

ния, во время которой субъекты получают исследуемый продукт(ы) [IP] в заранее определенной дозе и по схеме в комбинации с обинутузумабом до тех пор, пока основное CLL/SLL не будет прогрессировать или субъект не прекратит лечение IP из-за неприемлемой токсичности или по другим причинам.

Фаза последующего наблюдения начинается с момента прекращения исследуемого лечения. Субъектов посещают в конце лечения как можно скорее после прекращения IP и через 28 дней после последней дозы IP. Со всеми субъектами, прекратившими участие по любой причине, кроме прогрессирующего заболевания, отзыва согласия или смерти, связываются каждые 90 дней после даты 28-дневного контрольного визита для получения информации о состоянии их заболевания, а также о типе и дате начала для любой последующей противоопухолевой терапии. Оценки эффективности (включая клинические, лабораторные тесты и сканы КТ) продолжаются до тех пор, пока не будет подтверждена болезнь Паркинсона или не будет начата последующая анти-CLL терапия.

Конец исследования определяется либо как дата последнего визита последнего субъекта для завершения последующего наблюдения после лечения, либо как дата получения последней точки данных от последнего субъекта, которая требуется для первичного, вторичного и/или исследовательского анализ, как указано в протоколе, в зависимости от того, какая дата наступит позже.

Лечение в рамках исследования: субъекты начинают лечение после подтверждения соответствия критериям.

Соединение 1 поставляется в виде капсул для перорального введения с соответствующими дозами. Соединение 1 начинают принимать в день 15 цикла 1 в дозе 0,2 мг ежедневно и вводят перорально в течение 7 последовательных дней с последующим 7-дневным перерывом в приеме исследуемого лекарственного средства каждые 14 дней (схема 7/14 дней) в каждом 28-дневном цикле.

Обинутузумаб вводят в виде внутривенной инфузии. Обинутузумаб вводят в дни 1, 2, 8 и 15 цикла 1. Обинутузумаб вводят в дозе 100 мг в день 1 цикла 1, 900 мг в день 2 цикла 1 и по 1000 мг в каждый из дней 8 цикла 1 и дней 15 цикла 1. Доза обинутузумаба в дни 1 и 2 цикла 1 может быть скорректирована в соответствии с практикой учреждения, если комбинированная доза составляет 1000 мг. Субъекты должны получить полную начальную дозу обинутузумаба 1000 мг в цикле 1 по меньшей мере за одну неделю до начала приема соединения 1. Обинутузумаб вводят в дозе 1000 мг в день 1 циклов со 2 по 6.

Все активные и/или продолжающиеся субъекты, которые, по мнению лечащего исследователя, получают клиническую пользу, могут продолжать получать исследуемое лечение вплоть до максимум 24 циклов, или 2 лет соединения 1, или до прогрессирования заболевания (PD), неприемлемой токсичности, или прекращения по любой другой причине, в зависимости от того, что наступит раньше. В случае прекращения приема соединения 1 до применения обинутузумаба, применение обинутузумаба также будет прекращено. В случае окончательного прекращения приема обинутузумаба прием соединения 1 может быть продолжен. Субъекты, достигшие отрицательного результата минимальной остаточной болезни (MRD) (как в периферической крови, так и в костном мозге) в течение как минимум 3 месяцев, имеют возможность прекратить исследуемое лечение; исследуемое лечение у этих субъектов может быть возобновлено во время положительного результата MRD. Обзор ключевых оценок эффективности: оценки эффективности включают 1) общую частоту ответа (ORR) [полный ответ (CR), полный ответ с неполным восстановлением костного мозга (CRi), узловой частичный ответ (nPR), частичный ответ (PR), частичный ответ с лимфоцитозом (PRL)] по оценке руководств iwCLL 2018 (табл. 1 и 2); 2) клинические лабораторные исследования; 3) оценку визуализации опухоли (скан КТ), 4) одну аспирацию/биопсию костного мозга; 5) Общее состояние ECOG; 6) Оценку В-симптома.

Обзор ключевых оценок безопасности: оценки безопасности включают 1) нежелательные явления (AE) с использованием NCI CTCAE v 5, если иное не указано для выбранных AE; 2) жизненные показатели; 3) медицинский осмотр; 4) сопутствующие лекарства и процедуры; 5) электрокардиограмму (ЭКГ); 6) клиничко-лабораторные исследования (включая гематологию и клиническую химию с оценкой функции почек и печени); 7) тестирование на беременность; 8) фракцию выброса левого желудочка (LVEF).

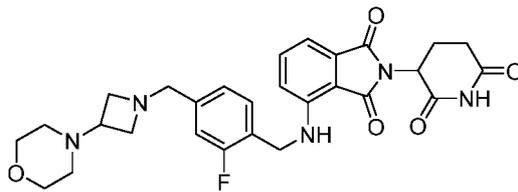
Обзор фармакокинетических оценок: образцы крови собирают в соответствии со стратегиями интенсивного и выборочного отбора проб для характеристики PK соединения 1 при введении в комбинации с обинутузумабом. Концентрации обинутузумаба в сыворотке измеряют в определенные моменты времени. Также исследуются тенденции взаимосвязи экспозиция-ответ для соединения 1 и маркеры эффективности, безопасности и биологического ответа. Можно изучить взаимосвязь экспозиция-ответ для показателей клинических ответов (эффективности и токсичности) и биомаркеров.

Был процитирован ряд ссылок, описание которых полностью включено в настоящее описание посредством ссылки.

Описанные выше варианты выполнения изобретения предназначены только для примера, и специалисты в данной области техники поймут или смогут установить, используя не более чем рутинные эксперименты, многочисленные эквиваленты конкретных соединений, материалов и процедур. Считается, что все такие эквиваленты входят в объем изобретения и охватываются прилагаемой формулой изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

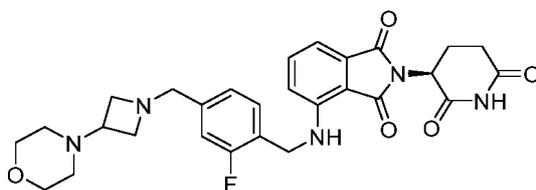
1. Способ лечения хронического лимфоцитарного лейкоза/мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы (CLL/SLL), включающий введение субъекту с CLL/SLL терапевтически эффективного количества соединения 3 формулы:



3,

или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли.

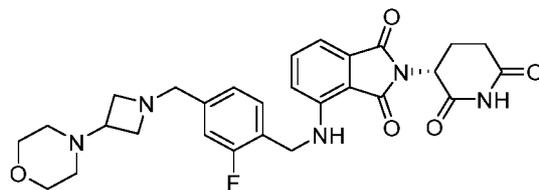
2. Способ лечения хронического лимфоцитарного лейкоза/мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы (CLL/SLL), включающий введение субъекту с CLL/SLL терапевтически эффективного количества соединения 1 формулы:



1,

или его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли.

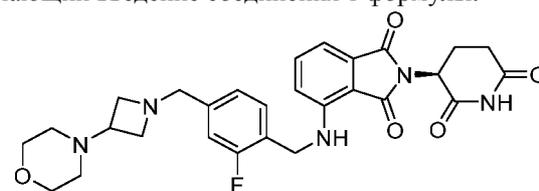
3. Способ лечения хронического лимфоцитарного лейкоза/мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы (CLL/SLL), включающий введение субъекту с CLL/SLL терапевтически эффективного количества соединения 2 формулы:



2,

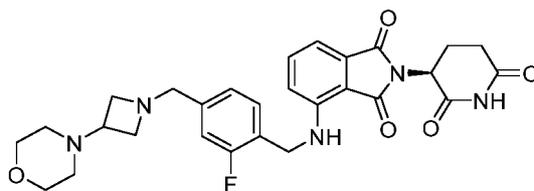
или его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли.

4. Способ по п.2, включающий введение соединения 1 формулы:



1.

5. Способ по п.2, включающий введение фармацевтически приемлемой соли соединения 1 формулы:



1.

6. Способ по любому из пп.1-5, в котором CLL/SLL представляет собой рецидивирующий или рефрактерный CLL/SLL.

7. Способ по п.6, в котором CLL/SLL является рецидивирующим или рефрактерным, по меньшей мере, к двум предшествующим терапиям.

8. Способ по п.7, в котором, по меньшей мере, одна из предшествующих терапий представляет со-

бой ингибитор тирозинкиназы Брутона (ВТК), ингибитор фосфоинозитид-3-киназы или венетоклакс.

9. Способ по п.8, в котором ингибитор ВТК представляет собой ибрутиниб, акалабрутиниб, занубрутиниб или тирабрутиниб.

10. Способ по любому из пп.1-5, в котором CLL был диагностирован впервые.

11. Способ по любому из пп.1-10, в котором соединение вводят перорально.

12. Способ по любому из пп.1-11, в котором соединение вводят один раз в день в течение 5 дней с последующим 2-дневным перерывом.

13. Способ по любому из пп.1-11, в котором соединение вводят один раз в день в течение 7 дней с последующим 7-дневным перерывом.

14. Способ по любому из пп.1-11, в котором соединение вводят один раз в день в течение 5 дней с последующим 9-дневным перерывом.

15. Способ по любому из пп.1-11, в котором соединение вводят один раз в день в течение 14 дней с последующим 14-дневным перерывом.

16. Способ по любому из пп.1-11, в котором соединение вводят один раз в день в течение 21 дня с последующим 7-дневным перерывом.

17. Способ по любому из пп.1-11, в котором соединение вводят с 1 по 5 дни 7-дневного цикла, с 1 по 3 дни 7-дневного цикла, с 1 по 5 дни 14-дневного цикла, с 1 по 7 дни 14-дневного цикла, с 1 по 10 дни 14-дневного цикла, с 1 по 7 дни и с 15 по 21 дни 28-дневного цикла, с 1 по 21 дни 28-дневный цикл или с 1 по 14 дни 28-дневного цикла.

18. Способ по любому из пп.1-17, в котором соединение вводят в количестве 0,1 мг, 0,2 мг, 0,4 мг, 0,6 мг, 0,8 мг, 1,2 мг или 1,6 мг в день.

19. Способ по любому из пп.1-18, дополнительно включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества обинутузумаба.

20. Способ по п.19, в котором обинутузумаб вводят внутривенно.

21. Способ по п.20, в котором обинутузумаб вводят в дозе 100 мг в 1 день первого 28-дневного цикла, 900 мг во 2 день первого 28-дневного цикла и 1000 мг в каждый из 8 и 15 дни первого 28-дневного цикла и 1 день со второго по шестой 28-дневные циклы.

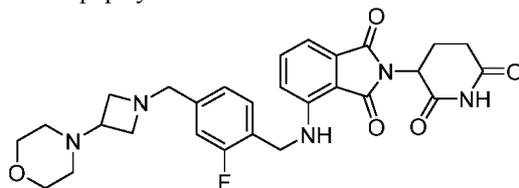
22. Способ по п.19, включающий (i) введение обинутузумаба в дозе 100 мг в 1 день, 900 мг во 2 день, 1000 мг в каждый из 8 и 15 дни первого 28-дневного цикла ("цикл 1") и в дозе 1000 мг в 1 день последующего 28-дневного цикла(ов); и (ii) введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли циклами один раз в день в течение 7 дней с последующим 7-дневным перерывом, начиная с 15 дня цикла 1.

23. Способ по п.19, включающий (i) введение обинутузумаба в дозе 100 мг в 1 день, 900 мг во 2 день, 1000 мг в каждый из 8 и 15 дни первого 28-дневного цикла ("цикл 1") и в дозе 1000 мг в 1 день последующего 28-дневного цикла(ов); и (ii) введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли циклами один раз в день в течение 5 дней с последующим 9-дневным перерывом, начиная с 15 дня цикла 1.

24. Способ по п.19, включающий (i) введение обинутузумаба в дозе 100 мг в 1 день, 900 мг во 2 день, 1000 мг в каждый из 8 и 15 дни первого 28-дневного цикла ("цикл 1") и в дозе 1000 мг в 1 день последующего 28-дневного цикла(ов); и (ii) введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли циклами один раз в день в течение 14 дней с последующим 14-дневным перерывом, начиная с 15 дня цикла 1.

25. Способ по п.19, включающий (i) введение обинутузумаба в дозе 100 мг в 1 день, 900 мг во 2 день, 1000 мг в каждый из 8 и 15 дни первого 28-дневного цикла ("цикл 1") и в дозе 1000 мг в 1 день последующего 28-дневного цикла(ов); и (ii) введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли циклами один раз в день в течение 21 дня с последующим 7-дневным перерывом, начиная с 15 дня цикла 1.

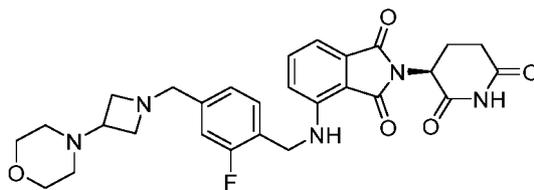
26. Применение соединения 3 формулы:



3,

или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли, для лечения хронического лимфоцитарного лейкоза/мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы (CLL/SLL).

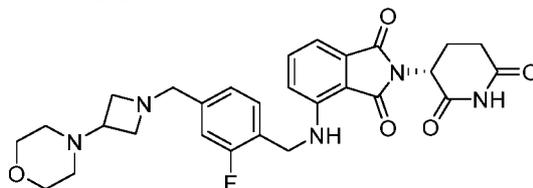
27. Применение соединения 1 формулы:



1,

или его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли, для лечения хронического лимфоцитарного лейкоза/мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы (CLL/SLL).

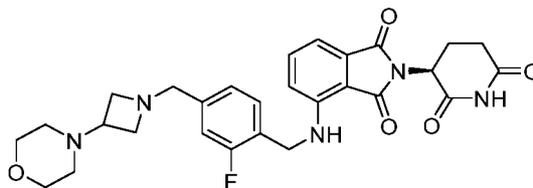
28. Применение соединения 2 формулы:



2,

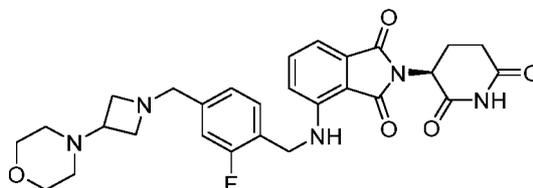
или его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли, для лечения хронического лимфоцитарного лейкоза/мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы (CLL/SLL).

29. Применение по п.27, где соединение представляет собой соединение 1 формулы:



1.

30. Применение по п.27, где соединение представляет собой фармацевтически приемлемую соль соединения 1 формулы:



1.

31. Применение по любому из пп.26-30, где CLL/SLL представляет собой рецидивирующий или рефрактерный CLL/SLL.

32. Применение по п.31, где CLL/SLL является рецидивирующим или рефрактерным по отношению, по меньшей мере, к двум предшествующим терапиям.

33. Применение по п.32, где, по меньшей мере, одна из предшествующих терапий представляет собой ингибитор тирозинкиназы Брутона (ВТК), ингибитор фосфоинозитид-3-киназы или венетоклакс.

34. Применение по п.33, где ингибитор ВТК представляет собой ибрутиниб, акалабрутиниб, занубрутиниб или тирабрутиниб.

35. Применение по любому из пп.26-30, где CLL является впервые диагностированным.

36. Применение по любому из пп.26-35, где соединение вводят перорально.

37. Применение по любому из пп.26-36, где соединение вводят один раз в день в течение 5 дней с последующим 2-дневным перерывом.

38. Применение по любому из пп.26-36, где соединение вводят один раз в день в течение 7 дней с последующим 7-дневным перерывом.

39. Применение по любому из пп.26-36, где соединение вводят один раз в день в течение 5 дней с последующим 9-дневным перерывом.

40. Применение по любому из пп.26-36, где соединение вводят один раз в день в течение 14 дней с последующим 14-дневным перерывом.

41. Применение по любому из пп.26-36, где соединение вводят один раз в день в течение 21 дня с

последующим 7-дневным перерывом.

42. Применение по любому из пп.26-36, где соединение вводят с 1 по 5 дни 7-дневного цикла, с 1 по 3 дни 7-дневного цикла, с 1 по 5 дни 14-дневного цикла, с 1 по 7 дни 14-дневного цикла, с 1 по 10 дни 14-дневного цикла, с 1 по 7 дни и с 15 по 21 дни 28-дневного цикла, с 1 по 21 дни 28-дневного цикла или с 1 по 14 дни 28-дневного цикла.

43. Применение по любому из пп.26-42, где соединение вводят в количестве 0,1 мг, 0,2 мг, 0,4 мг, 0,6 мг, 0,8 мг, 1,2 мг или 1,6 мг в день.

44. Применение по любому из пп.26-43, где применение дополнительно включает введение субъекту терапевтически эффективного количества обинутузумаба.

45. Применение по п.44, где обинутузумаб вводят внутривенно.

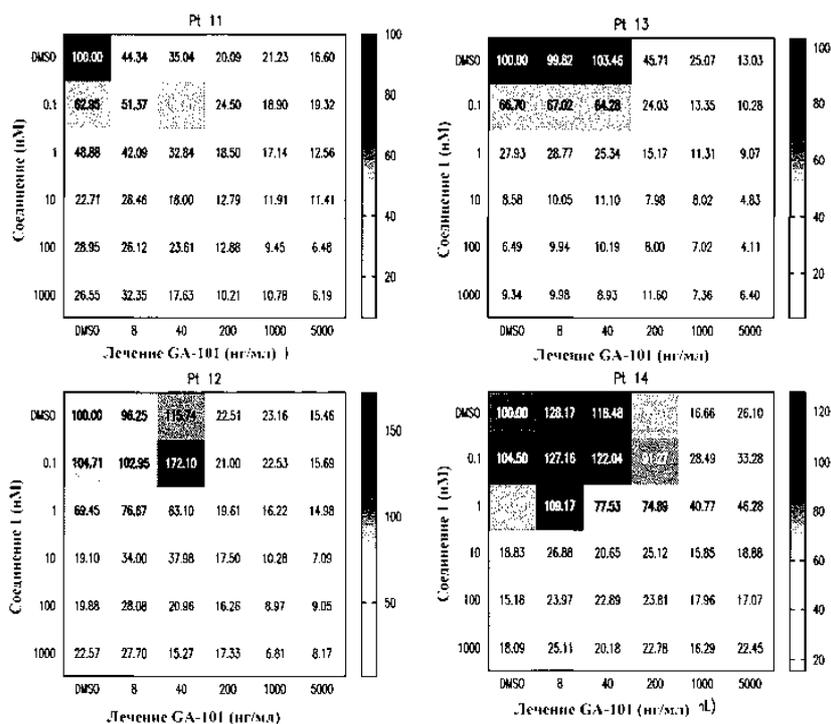
46. Применение по п.45, где обинутузумаб вводят в дозе 100 мг в 1 день первого 28-дневного цикла, 900 мг во 2 день первого 28-дневного цикла и 1000 мг в каждый из 8 и 15 дни первого 28-дневного цикла и 1 день со второго по шестой 28-дневные циклы.

47. Применение по п.44, где применение включает (i) введение обинутузумаба в дозе 100 мг в 1 день, 900 мг во 2 день, 1000 мг в каждый из 8 и 15 дни первого 28-дневного цикла ("цикл 1") и в дозе 1000 мг в 1 день последующего 28-дневного цикла(ов); и (ii) введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли циклами один раз в день в течение 7 дней с последующим 7-дневным перерывом, начиная с 15 дня цикла 1.

48. Применение по п.44, где применение включает (i) введение обинутузумаба в дозе 100 мг в 1 день, 900 мг во 2 день, 1000 мг в каждый из 8 и 15 дни первого 28-дневного цикла ("цикл 1") и в дозе 1000 мг в 1 день последующего 28-дневного цикла(ов); и (ii) введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли циклами один раз в день в течение 5 дней с последующим 9-дневным перерывом, начиная с 15 дня цикла 1.

49. Применение по п.44, где применение включает (i) введение обинутузумаба в дозе 100 мг в 1 день, 900 мг во 2 день, 1000 мг в каждый из 8 и 15 дни первого 28-дневного цикла ("цикл 1") и в дозе 1000 мг в 1 день последующего 28-дневного цикла(ов); и (ii) введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли циклами один раз в день в течение 14 дней с последующим 14-дневным перерывом, начиная с 15 дня цикла 1.

50. Применение по п.44, где применение включает (i) введение обинутузумаба в дозе 100 мг в 1 день, 900 мг во 2 день, 1000 мг в каждый из 8 и 15 дни первого 28-дневного цикла ("цикл 1") и в дозе 1000 мг в 1 день последующего 28-дневного цикла(ов); и (ii) введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли циклами один раз в день в течение 21 дня с последующим 7-дневным перерывом, начиная с 15 дня цикла 1.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2