

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 047153

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.06.11

(51) Int. Cl. *A61K 31/5377* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(21) Номер заявки
202291019

(22) Дата подачи заявки
2020.10.20

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ
НОВООБРАЗОВАНИЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ 2-(2,6-ДИОКСОПИПЕРИДИН-3-
ИЛ)-4-((2-ФТОР-4-((3-МОРФОЛИНОАЗЕТИДИН-1-
ИЛ)МЕТИЛ)БЕНЗИЛ)АМИНО)ИЗОИНДОЛИН-1,3-ДИОНА

(31) 62/924,028

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

(32) 2019.10.21

(33) US

(43) 2022.09.20

(86) PCT/US2020/056408

(87) WO 2021/080935 2021.04.29

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

(72) Изобретатель:
Антон Мария Сорайа Каррансио,
Буххольц Тоня Дж., Касибхатла
Шайладжа, Лопез-Гирона Антониа,
Нарла Рама Кришна, Пурдехнад
Майкл (US)

(74) Представитель:
Гизатуллин Ш.Ф., Угрюмов В.М.,
Гизатуллина Е.М., Строкова О.В.,
Джермакян Р.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 для лечения, предотвращения или управления течением гематологических злокачественных новообразований.

B1

047153

047153

B1

Согласно настоящей заявке испрашивается приоритет в соответствии с предварительной заявкой на выдачу патента США № 62/924028, поданной 21 октября 2019 г., полное содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки.

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

Настоящее 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, для лечения, предотвращения или управления течением гематологических злокачественных новообразований.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

Рак характеризуется в первую очередь увеличением количества аномальных клеток, происходящих из данной нормальной ткани, инвазией в соседние ткани этих аномальных клеток, или распространением с лимфой или с кровью злокачественных клеток в регионарные лимфатические узлы и метастазированием. Клинические данные и молекулярно-биологические исследования показывают, что рак является многостадийным процессом, начинающимся с незначительных пренеопластических изменений, которые могут в определенных условиях прогрессировать до неоплазии. Неопластический очаг может вовлекать клональность и развивать увеличенную способность к инвазии, росту, метастазированию и гетерогенности, особенно в условиях, в которых неопластические клетки избегают иммунологического надзора хозяина. Современные виды терапии рака могут вовлекать хирургию, химиотерапию, гормональную терапию и/или радиационное лечение для уничтожения неопластических клеток у пациента. Недавние успехи противораковых лекарственных средств обсуждают в Rajkumar et al. in Nature Reviews Clinical Oncology 11, 628-630 (2014).

Все современные способы противораковой терапии имеют значительные недостатки для пациента. Хирургия, например, может быть противопоказана вследствие состояния здоровья пациента или может являться неприемлемой для пациента. Кроме того, хирургия может не полностью удалять неопластическую ткань. Радиотерапия является эффективной, только когда неопластическая ткань проявляет более высокую восприимчивость к радиации, чем нормальная ткань. Радиотерапия может также часто вызывать серьезные побочные эффекты. Гормональную терапию редко проводят в форме монотерапии. Хотя гормональная терапия может являться и эффективной, ее часто используют для предотвращения или задержки повторного возникновения рака после того, как другими видами лечения удалили большинство раковых клеток.

Несмотря на доступность множества химиотерапевтических средств, химиотерапия имеет много недостатков. Почти все химиотерапевтические средства являются токсичными, и химиотерапия вызывает значительные, и часто опасные побочные эффекты, включая тяжелую тошноту, подавление функции костного мозга и иммуносупрессию. Кроме того, даже при введении комбинаций химиотерапевтических средств, многие клетки опухолей являются устойчивыми или развивают устойчивость к химиотерапевтическим средствам. Фактически, клетки, которые устойчивы к конкретным химиотерапевтическим средствам, используемым в протоколе лечения, часто оказываются устойчивыми к другим лекарственным средствам, даже если эти средства действуют посредством механизма, отличного от механизмов лекарственных средств, используемых при специфическом лечении. Этот феномен обозначен как плейотропное лекарственное средство или множественная лекарственная устойчивость. Из-за устойчивости к лекарственному средству, многие виды рака оказываются или становятся невосприимчивыми к стандартным протоколам химиотерапевтического лечения.

Гематологические злокачественные новообразования представляют собой формы рака, начинающиеся в кроветворной ткани, такой как костный мозг, или в клетках иммунной системы. Примерами гематологических злокачественных новообразований являются лейкоз, лимфома, множественная миелома и миелодиспластические синдромы (MDS). Более конкретные примеры гематологических злокачественных новообразований включают, но без ограничения, лимфому маргинальной зоны (MZL) (включая лимфому маргинальной зоны селезенки (SMZL)), лимфому Беркитта (BL), множественную миелому (MM) (включая лейкоз плазматических клеток (PCL)), миелодиспластические синдромы (MDS), острый миелоидный лейкоз (AML) (включая В-клеточный AML), острый лимфоцитарный лейкоз (ALL), Т-клеточную лимфому (TCL) (включая анапластическую крупноклеточную лимфому (ALCL) и синдром Сезари) и лимфому Ходжкина (HL).

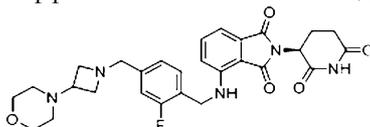
Цитирование или идентификацию любой ссылки в этом разделе настоящей заявки не следует воспринимать как допущение того, что указанная ссылка составляет предшествующий уровень техники по отношению к настоящей заявке.

Краткое раскрытие настоящего изобретения

Настоящее 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, для лечения, предотвращения или управления течением гематологических злокачественных новообразований.

Согласно конкретным вариантам осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения гематологического злокачественного новообразования, предусматривающему введение нуждающе-

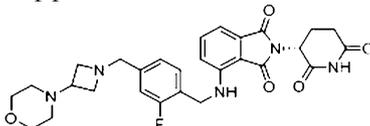
муся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения 1 формулы



1,

или его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли.

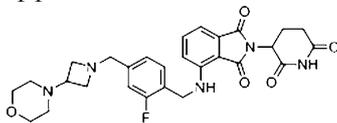
Согласно конкретным вариантам осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения гематологического злокачественного новообразования, предусматривающему введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения 2 формулы:



2,

или его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли.

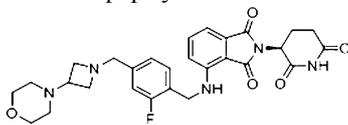
Согласно конкретным вариантам осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения гематологического злокачественного новообразования, предусматривающему введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения 3 формулы



3,

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

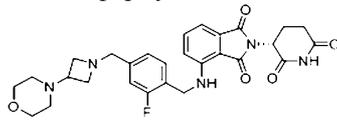
Согласно конкретным вариантам осуществления, настоящее изобретение относится к соединению для использования в способе лечения гематологического злокачественного новообразования, в котором соединение представляет собой соединение 1 формулы



1,

или его таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль, причем способ предусматривает введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения 1.

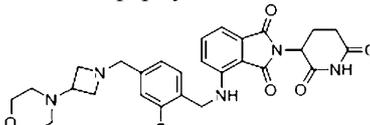
Согласно конкретным вариантам осуществления, настоящее изобретение относится к соединению для использования в способе лечения гематологического злокачественного новообразования, в котором соединение представляет собой соединение 2 формулы



2,

или его таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль, причем способ предусматривает введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения 2.

Согласно конкретным вариантам осуществления, настоящее изобретение относится к соединению для использования в способе лечения гематологического злокачественного новообразования, в котором соединение представляет собой соединение 3 формулы



3,

или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль, причем способ предусматривает введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения 3.

Согласно конкретным вариантам осуществления гематологическое злокачественное новообразование представляет собой лимфому маргинальной зоны (MZL) (включая лимфому маргинальной зоны се-

лезенки (SMZL)), лимфому Беркитта (BL), множественную миелому (ММ) (включая лейкоз плазматических клеток (PCL)), миелодиспластические синдромы (MDS), острый миелоидный лейкоз (AML) (включая В-клеточный AML), острый лимфоцитарный лейкоз (ALL), Т-клеточную лимфому (TCL) (включая анапластическую крупноклеточную лимфому (ALCL) и синдром Сезари) или лимфому Ходжкина (HL).

Согласно конкретным вариантам осуществления, гематологическое злокачественное новообразование является рецидивирующим или невосприимчивым.

Варианты осуществления настоящего изобретения можно более полно понять со ссылкой на подробное раскрытие и примеры, которые предназначены для иллюстрации неограничивающих вариантов осуществления.

Подробное раскрытие настоящего изобретения

Определения

Если не определено иное, все технические и научные термины, применяемые в настоящем документе, имеют такое же значение, какое является общепринятым для специалиста в данной области. Полное содержание всех патентов, заявок, опубликованных заявок и других публикаций включено посредством ссылки. В случае, когда существует множество определений для термина в настоящем документе, определения в этом разделе имеют преимущество, если не указано иное.

В рамках изобретения, и в описании и сопутствующей формуле изобретения, неконкретизированные и конкретизированные термины единственного числа включают объекты ссылки множественного числа, так же как единственного числа, если контекст явно не указывает на иное.

В рамках изобретения термины "содержащий" и "включающий" можно использовать взаимозаменяемо. Термины "содержащий" и "включающий" следует интерпретировать как указывающие на присутствие указанных признаков или компонентов, как обозначено, но не препятствующие присутствию или добавлению 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" можно использовать вместо терминов "содержащий" и "включающий" для предоставления более конкретных вариантов осуществления изобретения.

Термин "состоящий из" означает, что объект имеет по меньшей мере 90, 95, 97, 98 или 99% указанных признаков или компонентов, из которых он состоит. Согласно другому варианту осуществления, термин "состоящий из" исключает из объема любого последующего перечисления любые другие признаки или компоненты, за исключением тех, которые не являются необходимыми для технического эффекта, подлежащего достижению.

В рамках изобретения термин "или" следует интерпретировать как включительное "или", означающее любой один или любую комбинацию. Таким образом, "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 может возникать только когда в комбинации элементы, функции, стадии или действия являются некоторым образом заведомо взаимоисключающими.

В рамках изобретения, термин "фармацевтически приемлемая соль(и)" относится к соли, полученной из фармацевтически приемлемых нетоксичных кислоты или основания, включая неорганическую кислоту и основание, и органическую кислоту и основание. Пригодные фармацевтически приемлемые основно-аддитивные соли соединения, представленного в настоящем документе, включают, но без ограничения, соли металлов, полученные из алюминия, кальция, лития, магния, калия, натрия и цинка, или органические соли, полученные из лизина, N,N'-дибензилэтилендиамина, хлорпрокаина, холина, диэтианоламина, этилендиамина, меглумина (N метилглюкамина) и прокаина. Пригодные нетоксичные кислоты включают, но без ограничения, неорганические и органические кислоты, такие как уксусная, альгиновая, антралиловая, бензолсульфоновая, бензойная, камфорсульфоновая, лимонная, этенсульфоновая, муравьиная, фумаровая, слизевая, галактуриновая, глюконовая, глюкуроновая, глутаминовая, гликолевая, бромистоводородная, соляная, изэтионовая, молочная, малеиновая, яблочная, миндальная, метансульфоновая, муциновая, азотная, памовая, пантотеновая, фенилуксусная, фосфорная, пропионовая, салициловая, стеариновая, янтарная, сульфаниловая, серная, виннокаменная кислота и п-толуолсульфоновая кислота. Другие хорошо известны в данной области, 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).

В рамках изобретения и если не указано иное, термин "стереоизомер" или "стереомерно чистый" означает один стереоизомер соединения, который является в основном свободным от других стереоизомеров этого соединения. Например, стереомерно чистое соединение, имеющее один хиральный центр, может являться в основном свободным от противоположного энантиомера соединения. Стереомерно чистое соединение, имеющее два хиральных центра, может являться в основном свободным от других диастереомеров соединения. Типичное стереомерно чистое соединение содержит более чем приблизительно 80% по массе одного стереоизомера соединения и менее чем приблизительно 20% по массе других стереоизомеров соединения, более чем приблизительно 90% по массе одного стереоизомера соединения и менее чем приблизительно 10% по массе других стереоизомеров соединения, более чем приблизительно 95% по массе одного стереоизомера соединения и менее чем приблизительно 5% по массе дру-

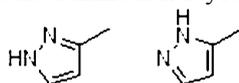
гих стереоизомеров соединения, или более чем приблизительно 97% по массе одного стереоизомера соединения и менее чем приблизительно 3% по массе других стереоизомеров соединения. Соединения могут иметь хиральные центры и могут встречаться в форме рацематов, индивидуальных энантиомеров или диастереомеров и их смесей. Все такие изомерные формы включены в объем вариантов осуществления, представленных в настоящем документе, включая их смеси.

Применение стереомерно чистых форм таких соединений, так же как применение смесей этих форм, охвачено вариантами осуществления, представленными в настоящем документе. Например, смеси, содержащие равные или неравные количества энантиомеров конкретного соединения, можно использовать в способах и композициях, представленных в настоящем документе. Эти изомеры можно асимметрически синтезировать или разделять с использованием стандартных способов, таких как посредством хиральных колонок или средств для хирального разделения. См., например, 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 Approach* (John Wiley & Sons, 2008); Ahuja, S., *Chiral Separation Methods for Pharmaceutical and Biotechnological Products* (John Wiley & Sons, 2011).

Следует понимать, что соединения, представленные в настоящем документе, могут содержать хиральные центры. Такие хиральные центры могут иметь (R)- или (S)-конфигурацию, или могут представлять собой их смесь. Следует понимать, что хиральные центры соединений, представленных в настоящем документе, могут подвергаться эпимеризации *in vivo*. Таким образом, специалисту в данной области известно, что введение соединения в его (R)-форме является эквивалентным, для соединений, которые подвергаются эпимеризации *in vivo*, введению соединения в его (S)-форме.

Оптически активные (+) и (-), (R) - и (S)-, или (D)- и (L)-изомеры можно получать с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов, или разделять с использованием общепринятых способов, таких как хроматография на хиральной стационарной фазе.

"Таутомеры" относятся к изомерным формам соединения, которые находятся в равновесии друг с другом. Концентрации изомерных форм могут зависеть от окружения, в котором обнаружено соединение, и могут являться различными, в зависимости, например, от того, является ли соединение твердым или находится в органическом или водном растворе. Например, в водном растворе, пиразолы могут проявлять следующие изомерные формы, обозначенные как таутомеры друг друга:



Как хорошо понятно специалисту в данной области, широкое множество функциональных групп и других структур могут проявлять таутомерию, и все таутомеры соединения включены в объем соединения, как представлено в настоящем документе.

Следует отметить также, что соединение, представленное в настоящем документе, может содержать неприродные соотношения атомных изотопов для одного или нескольких атомов. Например, соединения могут являться радиоактивно мечеными с использованием радиоактивных изотопов, такими как, например, тритий (^3H), йод-125 (^{125}I), сера 35 (^{35}S) или углерод-14 (^{14}C), или могут являться изотопно обогащенными, например, дейтерием (^2H), углеродом-13 (^{13}C), или азотом-15 (^{15}N). В рамках изобретения, "изотополог" представляет собой изотопно обогащенное соединение. Термин "изотопно обогащенный" относится к атому, имеющему изотопный состав, отличный от природного 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. Радиоактивно меченные и изотопно обогащенные соединения являются применимыми в качестве лекарственных средств, например, противораковых лекарственных средств, исследовательских реагентов, например, реагентов для анализа связывания, и диагностических средств, например, средств для визуализации *in vivo*. Все изотопные варианты соединения, независимо от того, радиоактивные они или нет, предназначены для включения в объем соединения, как представлено в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления, настоящее изобретение относится к изотопологам соединений, например, изотопологи представляют собой обогащенные дейтерием, углеродом-13 (^{13}C), и/или азотом-15 (^{15}N) соединения. В рамках изобретения "дейтерированный", означает соединение, в котором по меньшей мере один водород (H) заменен на дейтерий (указано посредством D или ^2H), то есть соединение является обогащенным дейтерием по меньшей мере в одном положении.

Понятно, что, независимо от стереомерного или изотопного состава, каждое соединение, представленное в настоящем документе, может быть представлено в форме любой из фармацевтически приемлемых солей, представленных в настоящем документе. Эквивалентным образом, понятно, что изотопный

состав может меняться независимо от стереомерного состава каждого соединения, представленного в настоящем документе. Кроме того, изотопный состав, в то время как является ограниченным элементом, присутствующими в соответствующем соединении или его соли, может в ином отношении меняться независимо от выбора фармацевтически приемлемой соли соответствующего соединения.

Следует отметить, что если присутствует несоответствие между изображенной структурой и наименованием для этой структуры, изображенной структуре следует придавать большее значение.

В рамках изобретения и если не указано иное, термин "лечение" означает облегчение, полностью или частично, нарушения, заболевания или состояния, или одного или нескольких симптомов, ассоциированных с нарушением, заболеванием или состоянием, или замедление или остановку дальнейшего прогрессирования или ухудшения этих симптомов, или облегчение или уничтожение собственно причин(ы) нарушения, заболевания или состояния.

В рамках изобретения и если не указано иное, термин "предотвращение" означает способ задержки и/или предотвращения начала, повторного возникновения или распространения, полностью или частично, нарушения, заболевания или состояния; защиты субъекта от приобретения нарушения, заболевания или состояния; или уменьшения риска приобретения субъектом нарушения, заболевания или состояния.

В рамках изобретения и если не указано иное, термин "управление течением" включает предотвращение повторного возникновения конкретного заболевания или нарушения у пациента, страдающего им, продление времени, на протяжении которого пациент, страдавший заболеванием или нарушением, остается в ремиссии, уменьшение частот смертности пациентов и/или поддержание уменьшения тяжести или исключение симптома, ассоциированного с заболеванием или состоянием, подвергаемым управлению течением.

В рамках изобретения и если не указано иное, термин "эффективное количество", в связи с соединением, означает количество, способное к лечению, предотвращению или управлению течением нарушения, заболевания или состояния, или его симптомов.

В рамках изобретения и если не указано иное, термин "субъект" или "пациент" включает животное, включающее, но без ограничения, такое животное, как корова, обезьяна, лошадь, овца, свинья, курица, индейка, перепел, кошка, собака, мышь, крыса, кролик или морская свинка, согласно одному варианту осуществления, млекопитающее, согласно другому варианту осуществления, человек.

В рамках изобретения и если не указано иное, термин "рецидивирующее" относится к нарушению, заболеванию или состоянию, которое отвечало на лечение (например, достигло полного ответа), затем имело прогрессирование. Лечение может включать одну или несколько линий терапии. Согласно одному варианту осуществления, нарушение, заболевание или состояние ранее подвергали лечению с использованием одной или нескольких линий терапии. Согласно другому варианту осуществления, нарушение, заболевание или состояние ранее подвергали лечению с использованием одной, двух, трех или четырех линий терапии. Согласно одному варианту осуществления, нарушение, заболевание, или состояние представляет собой гематологическое злокачественное новообразование, например, такое как MZL (включая SMZL), BL, MM (включая PCL), MDS, AML (включая В-клеточный AML), ALL, TCL (включая ALCL и синдром Сезари) или HL.

В рамках изобретения и если не указано иное, термин "невосприимчивый" относится к нарушению, заболеванию или состоянию, которое не отвечало на предшествующее лечение, которое может включать одну или несколько линий терапии. Согласно одному варианту осуществления, нарушение, заболевание или состояние ранее подвергали лечению с использованием одной, двух, трех или четырех линий терапии. Согласно одному варианту осуществления, нарушение, заболевание или состояние ранее подвергали лечению с использованием двух или более линий лечения, и оно имеет менее, чем полный ответ (CR), на наиболее недавний режим, включающий системную терапию. Согласно одному варианту осуществления, нарушение, заболевание или состояние представляет собой гематологическое злокачественное новообразование, например, такое как MZL (включая SMZL), BL, MM (включая PCL), MDS, AML (включая В-клеточный AML), ALL, TCL (включая ALCL и синдром Сезари) или HL.

В контексте рака, например, гематологического злокачественного новообразования, ингибирование можно оценивать посредством ингибирования прогрессирования заболевания, ингибирования роста опухоли, уменьшения первичной опухоли, облегчения связанных с опухолью симптомов, ингибирования секретируемых опухолью факторов, задержки появления первичных или вторичных опухолей, замедления развития первичных или вторичных опухолей, уменьшения возникновения первичных или вторичных опухолей, замедления или уменьшения тяжести вторичных эффектов заболевания, ареста роста опухоли и регрессии опухолей, увеличения времени до прогрессирования (TTP), увеличения выживаемости без прогрессирования (PFS), увеличения общей выживаемости (OS), среди прочего. OS, в рамках изобретения, означает время от начала лечения до смерти по любой причине. TTP, в рамках изобретения, означает время от начала лечения до прогрессирования опухоли; TTP не включает случаи смерти. Согласно одному варианту осуществления, PFS означает время от начала лечения до прогрессирования опухоли или смерти. Согласно одному варианту осуществления, PFS означает время от первой дозы соединения до первого возникновения прогрессирования заболевания или смерти по любой причине. Согласно одному варианту осуществления, частоты PFS вычисляют с использованием оценок Каплана-Мейера. Вы-

живаемость без неблагоприятных событий (EFS) означает время от начала лечения до любой неудачи в лечении, включающей прогрессирование заболевания, прекращение лечения по любой причине или смерть. Согласно одному варианту осуществления, общая частота ответа (ORR) означает процент пациентов, достигающих ответа. Согласно одному варианту осуществления ORR означает сумму процентов пациентов, достигающих полных и частичных ответов. Согласно одному варианту осуществления, ORR означает процент пациентов, у которых наилучший ответ \geq частичного ответа (PR). Согласно одному варианту осуществления длительность ответа (DoR) представляет собой время от достижения ответа до рецидива или прогрессирования заболевания. Согласно одному варианту осуществления DoR представляет собой время от достижения ответа \geq частичного ответа (PR) до рецидива или прогрессирования заболевания. Согласно одному варианту осуществления DoR представляет собой время от первого документированного ответа до первого документированного прогрессирования заболевания или смерти. Согласно одному варианту осуществления, DoR представляет собой время от первого документированного ответа \geq частичного ответа (PR) до первого документированного прогрессирования заболевания или смерти. Согласно одному варианту осуществления, время до ответа (TTR) означает время от первой дозы соединения до первого документированного ответа. Согласно одному варианту осуществления, TTR означает время от первой дозы соединения до первого документированного ответа \geq частичного ответа (PR). В предельном случае, полное ингибирование обозначено в настоящем документе как предотвращение или химиопрофилактика. В этом контексте, термин "предотвращение" включает либо предотвращение начала клинически доказанного рака в совокупности, либо предотвращение начала доказанной пре-клинической стадии рака. Также предназначены для включения в это определение предотвращение трансформации в злокачественные клетки или арест или обращение прогрессирования предзлокачественных клеток до злокачественных клеток. Это включает профилактическое лечение индивидуумов, подверженных риску развития рака.

Согласно конкретным вариантам осуществления стабильное заболевание или его отсутствие можно определять способами, известными в данной области, такими как оценка симптомов пациента, физическое обследование, визуализация опухоли, изображение которой получено, например, с использованием FDG-PET (позитронной эмиссионной томографии с фтордезоксиглюкозой), сканирование PET/CT (позитронная эмиссионная томография/компьютерная томография), MRI (магнитно-резонансная томография) головного и спинного мозга, исследование CSF (спинномозговой жидкости), офтальмологические обследования, отбор образцов жидкости стекловидного тела, фотографирование сетчатки, оценка костного мозга и другие общепринятые способы оценки.

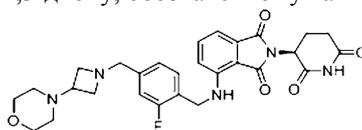
В рамках изобретения и если не указано иное, термины "совместное введение" и "в комбинации с" включают введение одного или нескольких лекарственных средств (например, соединения, представленного в настоящем документе, и другого противоракового средства или средства для поддерживающего лечения) одновременно, параллельно или последовательно, без конкретных ограничений по времени. Согласно одному варианту осуществления средства присутствуют в клетке или в организме пациента в одно и то же время, или проявляют свой биологический или терапевтический эффект в одно и то же время. Согласно одному варианту осуществления лекарственные средства находятся в одной и той же композиции или единичной дозированной форме. Согласно другому варианту осуществления лекарственные средства находятся в отдельных композициях или единичных дозированных формах.

Термин "средство для поддерживающего лечения" относится к любому веществу, осуществляющему лечение, предотвращение или управление течением неблагоприятного эффекта от лечения с использованием другого лекарственного средства.

В рамках изобретения, и если не указано иное, термины "приблизительно" и "около", при использовании в связи с дозами, количествами или массовыми процентами ингредиентов композиции или дозированной формы, означают дозу, количество или массовый процент, признаваемые специалистом в данной области как обеспечивающие фармакологический эффект, эквивалентный эффекту, полученному для указанных дозы, количества или массового процента. Согласно одному варианту осуществления, термины "приблизительно" и "около", при использовании в этом контексте, предусматривают 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

Настоящее изобретение относится, для использования в способах, представленных в настоящем документе, к соединению (S)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-((3-морфолиноазетидин-1-ил)метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-диону, обозначенному как "соединение 1"

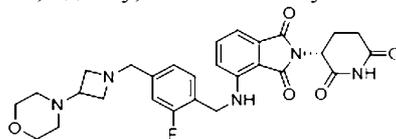


1,

или его таутомеру, изотопологу или фармацевтически приемлемой соли. Настоящее изобретение

относится к соединению 1 для использования в способах лечения, представленных в настоящем документе.

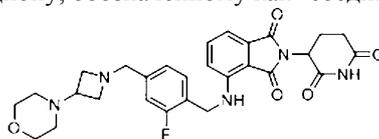
Настоящее изобретение также относится, для использования в способах, представленных в настоящем документе, к соединению (R)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-((3-морфолиноазетидин-1-ил)метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-диону, обозначенному как "соединение 2"



2,

или его таутомеру, изотопологу или фармацевтически приемлемой соли. Настоящее изобретение относится к соединению 2 для использования в способах лечения, представленных в настоящем документе.

Настоящее изобретение относится, для использования в способах, представленных в настоящем документе, к соединению 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-((3-морфолиноазетидин-1-ил)метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-диону, обозначенному как "соединение 3":



3,

или его энантиомеру, смеси энантиомеров, таутомеру, изотопологу или фармацевтически приемлемой соли. Настоящее изобретение относится к соединению 3 для использования в способах лечения, представленных в настоящем документе.

Согласно одному варианту осуществления соединение 1 используют в способах, представленных в настоящем документе. Согласно одному варианту осуществления таутомер соединения 1 используют в способах, представленных в настоящем документе. Согласно одному варианту осуществления изотополог соединения 1 используют в способах, представленных в настоящем документе. Согласно одному варианту осуществления фармацевтически приемлемую соль соединения 1 используют в способах, представленных в настоящем документе.

Согласно одному варианту осуществления соединение 2 используют в способах, представленных в настоящем документе. Согласно одному варианту осуществления таутомер соединения 2 используют в способах, представленных в настоящем документе. Согласно одному варианту осуществления изотополог соединения 2 используют в способах, представленных в настоящем документе. Согласно одному варианту осуществления фармацевтически приемлемую соль соединения 2 используют в способах, представленных в настоящем документе.

Согласно одному варианту осуществления соединение 3 используют в способах, представленных в настоящем документе. Согласно одному варианту осуществления энантиомер соединения 3 используют в способах, представленных в настоящем документе. Согласно одному варианту осуществления смесь энантиомеров соединения 3 используют в способах, представленных в настоящем документе. Согласно одному варианту осуществления, таутомер соединения 3 используют в способах, представленных в настоящем документе. Согласно одному варианту осуществления, изотополог соединения 3 используют в способах, представленных в настоящем документе. Согласно одному варианту осуществления, фармацевтически приемлемую соль соединения 3 используют в способах, представленных в настоящем документе.

Способы лечения и предотвращения

1. Гематологические злокачественные новообразования

Согласно одному варианту осуществления, настоящее 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 для лечения, предотвращения или управления течением гематологических злокачественных новообразований.

Согласно конкретным вариантам осуществления гематологические злокачественные новообразования представляют собой формы гематологического злокачественного новообразования включая лейкоз, лимфому, множественную миелому и миелодиспластические синдромы (MDS).

Согласно более конкретным вариантам осуществления, гематологическое злокачественное новообразование может представлять собой лимфому маргинальной зоны (MZL) (включая лимфому маргинальной зоны селезенки (SMZL)), лимфому Беркитта (BL), множественную миелому (MM) (включая лейкоз плазматических клеток (PCL)), миелодиспластические синдромы (MDS), острый миелоидный лейкоз (AML) (включая B-клеточный AML), острый лимфоцитарный лейкоз (ALL), T-клеточную лимфому

(TCL) (включая анапластическую крупноклеточную лимфому (ALCL) и синдром Сезари) или лимфому Ходжкина (HL).

Согласно конкретным вариантам осуществления, гематологическое злокачественное новообразование не представляет собой неходжкинскую лимфому (NHL). Согласно одному варианту осуществления гематологическое злокачественное новообразование не представляет собой диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL), фолликулярную лимфому (FL), лимфому из клеток мантической зоны (MCL) или первичную лимфому центральной нервной системы (PCNSL).

Согласно конкретным вариантам осуществления гематологическое злокачественное новообразование не представляет собой хронический лимфоцитарный лейкоз/мелколимфоцитарную лимфому (CLL/SLL).

Согласно одному варианту осуществления гематологическое злокачественное новообразование представляет собой MZL. Согласно одному варианту осуществления MZL представляет собой SMZL.

Согласно одному варианту осуществления гематологическое злокачественное новообразование представляет собой BL.

Согласно одному варианту осуществления гематологическое злокачественное новообразование представляет собой MM. Согласно одному варианту осуществления, MM представляет собой PCL.

Согласно одному варианту осуществления гематологическое злокачественное новообразование представляет собой MDS.

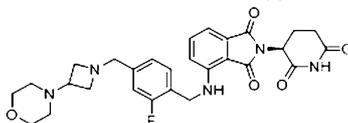
Согласно одному варианту осуществления гематологическое злокачественное новообразование представляет собой AML. Согласно одному варианту осуществления AML представляет собой В-клеточный AML.

Согласно одному варианту осуществления гематологическое злокачественное новообразование представляет собой ALL.

Согласно одному варианту осуществления гематологическое злокачественное новообразование представляет собой TCL. Согласно одному варианту осуществления TCL представляет собой ALCL. Согласно одному варианту осуществления TCL представляет собой синдром Сезари.

Согласно одному варианту осуществления гематологическое злокачественное новообразование представляет собой HL.

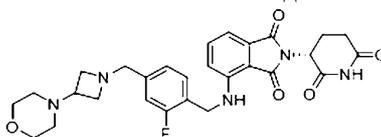
Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения гематологического злокачественного новообразования, предусматривающему введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения 1 формулы



1,

или его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли, в котором гематологическое злокачественное новообразование представляет собой MZL, BL, MM, MDS, AML, ALL, TCL или HL.

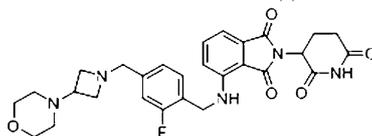
Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения гематологического злокачественного новообразования, предусматривающему введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения 2 формулы



2,

или его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли, в котором гематологическое злокачественное новообразование представляет собой MZL, BL, MM, MDS, AML, ALL, TCL или HL.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения гематологического злокачественного новообразования, предусматривающему введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения 3 формулы



3,

или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемле-

мой соли, в котором гематологическое злокачественное новообразование представляет собой MZL, BL, MM, MDS, AML, ALL, TCL или HL.

Согласно одному варианту осуществления субъект претерпел неудачу одной или нескольких линий терапии. Согласно одному варианту осуществления субъект претерпел неудачу по меньшей мере одной предшествующей терапии. Согласно одному варианту осуществления субъект претерпел неудачу по меньшей мере двух видов предшествующей терапии.

Согласно одному варианту осуществления гематологическое злокачественное новообразование представляет собой впервые диагностированное гематологическое злокачественное новообразование. Согласно одному варианту осуществления, гематологическое злокачественное новообразование представляет собой рецидивирующее или невосприимчивое гематологическое злокачественное новообразование (R/R гематологическое злокачественное новообразование).

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения впервые диагностированного гематологического злокачественного новообразования, предусматривающему введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения 1, или его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения впервые диагностированного гематологического злокачественного новообразования, предусматривающему введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения 2, или его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения впервые диагностированного гематологического злокачественного новообразования, предусматривающему введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения 3, или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения рецидивирующего или невосприимчивого гематологического злокачественного новообразования, предусматривающему введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения 1, или его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения рецидивирующего или невосприимчивого гематологического злокачественного новообразования, предусматривающему введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения 2, или его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения рецидивирующего или невосприимчивого гематологического злокачественного новообразования, предусматривающему введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения 3, или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу предотвращения рецидивирующего или невосприимчивого гематологического злокачественного новообразования, предусматривающему введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения, представленного в настоящем документе, например, соединения 1, соединения 2 или соединения 3, или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу управления течением рецидивирующего или невосприимчивого гематологического злокачественного новообразования, предусматривающему введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения, представленного в настоящем документе, например соединения 1, соединения 2 или соединения 3, или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли.

Способы, представленные в настоящем документе, предусматривают лечение пациента, независимо от возраста пациента. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект имеет возраст 18 лет или старше. Согласно другим вариантам осуществления субъект имеет возраст более чем 18, 25, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65 или 70 лет. Согласно другим вариантам осуществления субъект имеет возраст менее чем 65 лет. Согласно другим вариантам осуществления субъект имеет возраст более чем 65 лет.

II. Лимфома

1. Лимфома маргинальной зоны (MZL)

Согласно одному варианту осуществления настоящее 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 для лечения, предотвращения или управления течением MZL.

Согласно одному варианту осуществления MZL представляет собой SMZL.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения

фармацевтически приемлемой соли. Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения рецидивирующей или невосприимчивой SMZL, предусматривающему введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения 1, или его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли.

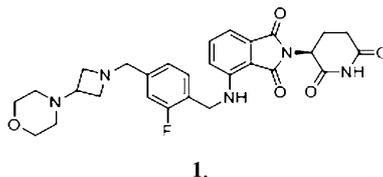
Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения рецидивирующей или невосприимчивой MZL, предусматривающему введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения 2, или его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли. Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения рецидивирующей или невосприимчивой SMZL, предусматривающему введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения 2, или его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения рецидивирующей или невосприимчивой MZL, предусматривающему введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения 3, или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли. Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения рецидивирующей или невосприимчивой SMZL, предусматривающему введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения 3, или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли.

2. Лимфома Беркитта (BL)

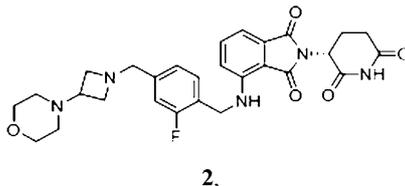
Согласно одному варианту осуществления, настоящее изобретение относится к способам применения 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-((3-морфолиноазетидин-1-ил)метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-диона, или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли для лечения, предотвращения или управления течением BL.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения BL, предусматривающему введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения 1 формулы



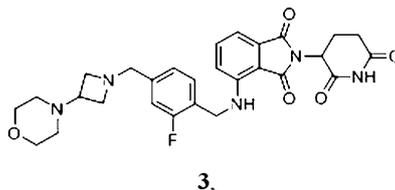
или его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения BL, предусматривающему введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения 2 формулы



или его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения BL, предусматривающему введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения 3 формулы



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

Согласно одному варианту осуществления субъект претерпел неудачу одной или нескольких линий терапии. Согласно одному варианту осуществления, субъект претерпел неудачу по меньшей мере одной предшествующей терапии. Согласно одному варианту осуществления субъект претерпел неудачу по меньшей мере двух видов предшествующей терапии.

Согласно одному варианту осуществления BL представляет собой впервые диагностированную BL. Согласно одному варианту осуществления BL представляет собой рецидивирующую или невосприимчивую

вую BL (R/R BL).

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения впервые диагностированной BL, предусматривающему введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения 1, или его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения впервые диагностированной BL, предусматривающему введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения 2, или его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения впервые диагностированной BL, предусматривающему введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения 3, или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения рецидивирующей или невосприимчивой BL, предусматривающему введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения 1, или его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения рецидивирующей или невосприимчивой BL, предусматривающему введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения 2, или его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения рецидивирующей или невосприимчивой BL, предусматривающему введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения 3, или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли.

Согласно одному варианту осуществления, настоящее изобретение относится к способу предотвращения рецидивирующей или невосприимчивой BL, предусматривающему введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения, представленного в настоящем документе, например соединения 1, соединения 2 или соединения 3, или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли.

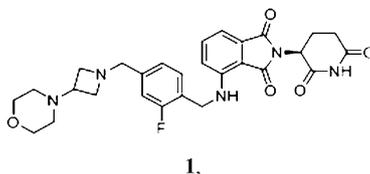
Согласно другому варианту осуществления, настоящее изобретение относится к способу управления течением рецидивирующей или невосприимчивой BL, предусматривающему введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения, представленного в настоящем документе, например, соединения 1, соединения 2 или соединения 3, или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли.

3. Т-клеточная лимфома (TCL)

Согласно одному варианту осуществления настоящее 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 для лечения, предотвращения или управления течением TCL.

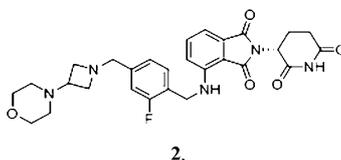
Согласно конкретным вариантам осуществления TCL представляет собой ALCL (ALCL). Согласно конкретным вариантам осуществления TCL представляет собой синдром Сезари.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения TCL, предусматривающему введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения 1 формулы



или его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения TCL, предусматривающему введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения 2 формулы



или его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения

личества соединения 2, или его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли. Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу предотвращения НЛ, предусматривающему введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения 3, или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли.

Согласно одному варианту осуществления субъект претерпел неудачу одной или нескольких линий терапии. Согласно одному варианту осуществления, субъект претерпел неудачу по меньшей мере одной предшествующей терапии. Согласно одному варианту осуществления субъект претерпел неудачу по меньшей мере двух видов предшествующей терапии.

Согласно одному варианту осуществления НЛ представляет собой впервые диагностированную НЛ. Согласно одному варианту осуществления НЛ представляет собой рецидивирующую или невосприимчивую НЛ (R/R HL).

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения впервые диагностированной НЛ, предусматривающему введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения 1, или его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения впервые диагностированной НЛ, предусматривающему введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения 2, или его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения впервые диагностированной НЛ, предусматривающему введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения 3, или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения рецидивирующей или невосприимчивой НЛ, предусматривающему введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения 1, или его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения рецидивирующей или невосприимчивой НЛ, предусматривающему введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения 2, или его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли.

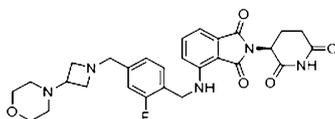
Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения рецидивирующей или невосприимчивой НЛ, предусматривающему введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения 3, или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли.

III. Множественная миелома (ММ)

Согласно одному варианту осуществления настоящее 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 для лечения, предотвращения или управления течением ММ.

Согласно конкретным вариантам осуществления ММ представляет собой РСL.

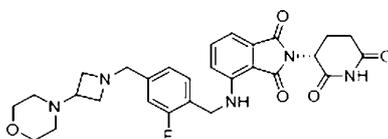
Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения ММ, предусматривающему введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения 1 формулы



1,

или его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения ММ, предусматривающему введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения 2 формулы



2,

или его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли.

ства соединения 3, или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли.

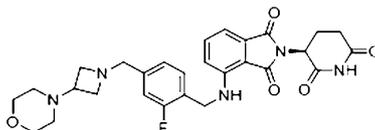
IV. Лейкоз

1. Острый миелоидный лейкоз (AML)

Согласно одному варианту осуществления настоящее 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 для лечения, предотвращения или управления течением AML.

Согласно конкретным вариантам осуществления AML представляет собой В-клеточный AML.

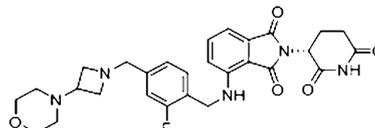
Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения AML, предусматривающему введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения 1 формулы



1,

или его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли.

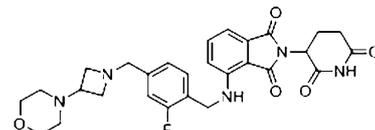
Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения AML, предусматривающему введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения 2 формулы



2,

или его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения AML, предусматривающему введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения 3 формулы



3,

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

Согласно одному варианту осуществления субъект претерпел неудачу одной или нескольких линий терапии. Согласно одному варианту осуществления, субъект претерпел неудачу по меньшей мере одной предшествующей терапии. Согласно одному варианту осуществления субъект претерпел неудачу по меньшей мере двух видов предшествующей терапии.

Согласно одному варианту осуществления AML представляет собой впервые диагностированный AML. Согласно одному варианту осуществления, AML представляет собой рецидивирующий или невосприимчивый AML (R/R AML). Согласно одному варианту осуществления В-клеточный AML представляет собой впервые диагностированный В-клеточный AML. Согласно одному варианту осуществления В-клеточный AML представляет собой рецидивирующий или невосприимчивый В-клеточный AML (R/R В-клеточный AML).

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения впервые диагностированного AML, предусматривающему введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения 1, или его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли. Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения впервые диагностированного В-клеточного AML, предусматривающему введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения 1, или его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения впервые диагностированного AML, предусматривающему введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения 2, или его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли. Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения впервые диагностированного В-клеточного AML, предусматривающему введение нуж-



3,

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

Согласно одному варианту осуществления субъект претерпел неудачу одной или нескольких линий терапии. Согласно одному варианту осуществления субъект претерпел неудачу по меньшей мере одной предшествующей терапии. Согласно одному варианту осуществления субъект претерпел неудачу по меньшей мере двух видов предшествующей терапии.

Согласно одному варианту осуществления ALL представляет собой впервые диагностированный ALL. Согласно одному варианту осуществления ALL представляет собой рецидивирующий или невосприимчивый ALL (R/R ALL).

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения впервые диагностированного ALL, предусматривающему введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения 1, или его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения впервые диагностированного ALL, предусматривающему введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения 2, или его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения впервые диагностированного ALL, предусматривающему введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения 3, или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения рецидивирующего или невосприимчивого ALL, предусматривающему введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения 1, или его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения рецидивирующего или невосприимчивого ALL, предусматривающему введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения 2, или его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли.

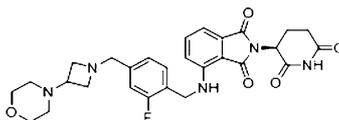
Согласно одному варианту осуществления, предусматривающему введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения 3, или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу предотвращения рецидивирующего или невосприимчивого ALL, предусматривающему введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения, представленного в настоящем документе, например, соединения 1, соединения 2 или соединения 3, или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли.

V. Миелодиспластические синдромы (MDS)

Согласно одному варианту осуществления, настоящее 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 для лечения, предотвращения или управления течением MDS.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения MDS, предусматривающему введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения 1 формулы



1,

или его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения MDS, предусматривающему введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения 2 формулы



2,

или его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения MDS, предусматривающему введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения 3 формулы



3,

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

Согласно одному варианту осуществления субъект претерпел неудачу одной или нескольких линий терапии. Согласно одному варианту осуществления субъект претерпел неудачу по меньшей мере одной предшествующей терапии. Согласно одному варианту осуществления субъект претерпел неудачу по меньшей мере двух видов предшествующей терапии.

Согласно одному варианту осуществления MDS представляют собой впервые диагностированные MDS. Согласно одному варианту осуществления MDS представляют собой рецидивирующие или невосприимчивые MDS (R/R MDS).

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения впервые диагностированных MDS, предусматривающему введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения 1, или его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения впервые диагностированных MDS, предусматривающему введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения 2, или его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения впервые диагностированных MDS, предусматривающему введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения 3, или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения рецидивирующих или невосприимчивых MDS, предусматривающему введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения 1, или его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения рецидивирующих или невосприимчивых MDS, предусматривающему введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения 2, или его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения рецидивирующих или невосприимчивых MDS, предусматривающему введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения 3, или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли.

Фармацевтические композиции и способы введения

Соединение, представленное в настоящем документе, можно вводить субъекту перорально, местно или парентерально в общепринятой форме препаратов, такой как капсулы, микрокапсулы, таблетки, гранулы, порошок, лепешки, пилюли, суппозитории, препараты для инъекции, суспензии, сиропы, пластыри, кремы, лосьоны, мази, гели, спреи, растворы и эмульсии. Пригодные составы можно получать посредством общеупотребительных способов с использованием общепринятых, органических или неорганических добавок, таких как разбавитель (например, сахароза, крахмал, маннит, сорбит, лактоза, глюкоза, целлюлоза, тальк, фосфат кальция или карбонат кальция), связующее средство (например, целлюлоза, метилцеллюлоза, гидроксиметилцеллюлоза, полипропилпирролидон, поливинилпирролидон, желатин, гуммиарабик, полиэтиленгликоль, сахароза или крахмал), дезинтегрирующее средство (например, крахмал, карбоксиметилцеллюлоза, гидроксипропилкрахмал, гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения, бикарбонат натрия, фосфат кальция или цитрат кальция), смазывающее средство (например,

стеарат магния, легкая безводная кремниевая кислота, тальк или лаурилсульфат натрия), вкусоароматическое средство (например, лимонная кислота, ментол, глицин или апельсиновый порошок), консервант (например, бензоат натрия, бисульфит натрия, метилпарабен или пропилпарабен), стабилизатор (например, лимонная кислота, цитрат натрия или уксусная кислота), суспендирующее средство (например, метилцеллюлоза, поливинилпирролидон или стеарат алюминия), диспергирующее средство (например, гидроксипропилметилцеллюлоза), вода и восковая основа (например, масло какао, белый вазелин или полиэтиленгликоль). Эффективное количество соединений в фармацевтической композиции может находиться на уровне, который может оказывать желательный эффект как для перорального, так и для парентерального введения.

Соединение, представленное в настоящем документе, можно вводить перорально. Согласно одному варианту осуществления при введении перорально, соединение, представленное в настоящем документе, вводят с пищей и водой. Согласно другому варианту осуществления соединение, представленное в настоящем документе, диспергируют в воде или соке (например, яблочном соке или апельсиновом соке) и вводят перорально в форме раствора или суспензии.

Соединение, представленное в настоящем документе, можно также вводить внутривенно, внутримышечно, внутривлагалищно, подкожно, внутримышечно, подкожно, интраназально, эпидурально, подъязычно, интрацеребрально, интравлагинально, чрескожно, ректально, на слизистые оболочки, посредством ингаляции, или местно в уши, нос, глаза или на кожу. Способ введения остается на усмотрение медицинского работника и может частично зависеть от участка медицинского состояния.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к капсулам, содержащим соединение, представленное в настоящем документе, без дополнительного наполнителя. Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к композиции, содержащей эффективное количество соединения, представленного в настоящем документе, и фармацевтически приемлемый наполнитель, в которой фармацевтически приемлемый наполнитель может содержать разбавитель, связующее средство, дезинтегрирующее средство, способствующее скольжению средство, смазывающее средство или их смесь. Согласно одному варианту осуществления композиция представляет собой фармацевтическую композицию.

Композиции могут находиться в форме таблеток, жевательных таблеток, капсул, растворов, парентеральных растворов, лепешек, суппозитория и суспензий, и в аналогичных формах. Композиции можно формулировать для содержания ежесуточной дозы, или удобной доли ежесуточной дозы, в единичной дозе, которая может представлять собой одиночную таблетку или капсулу, или удобный объем жидкости. Согласно одному варианту осуществления, растворы получают из водорастворимых солей. Как правило, все композиции получают в соответствии со способами, известными в фармацевтической химии. Капсулы можно получать посредством смешивания соединения, представленного в настоящем документе, с пригодным наполнителем и заполнения надлежащего количества смеси в капсулы. Обычные наполнители включают, но без ограничения, инертные порошкообразные вещества, такие как крахмал многих различных видов, порошкообразная целлюлоза, особенно кристаллическая и микрокристаллическая целлюлоза, сахара, такие как фруктоза, маннит и сахароза, зерновая мука и сходные съедобные порошки. Наполнение капсул можно также получать посредством влажной грануляции или посредством сухой грануляции.

Смазывающее средство может являться необходимым в составе капсулы для предотвращения прилипания порошка к штифту. Смазывающее средство можно выбирать из таких скользких твердых веществ, как тальк, стеарат магния и кальция, стеарилфумарат натрия, стеариновая кислота и гидрогенизированные растительные масла. Дезинтегрирующие средства представляют собой вещества, которые разбухают при увлажнении, чтобы разрушать капсульную пульку и высвобождать соединение. Они включают крахмалы, глины, целлюлозы, кросповидон, кроскармеллозу натрия, натриевую соль гликолята крахмала, альгины и камеди. Более конкретно, можно использовать, например, кукурузный и картофельный крахмалы, метилцеллюлозу, агар, бентонит, древесную целлюлозу, порошкообразную натуральную губку, катионообменные смолы, альгиновую кислоту, гуаровую камедь, цитрусовую пульпу и карбоксиметилцеллюлозу, так же как лаурилсульфат натрия. Можно использовать также способствующие скольжению средства, включая диоксид кремния, тальк и силикат кальция.

Таблетки можно получать посредством прямого прессования, посредством влажной грануляции, или посредством сухой грануляции. Их составы обычно включают разбавители, связующие средства, смазывающие средства и дезинтегрирующие средства, так же как соединение. Типичные разбавители включают, например, различные типы крахмала, лактозу, маннит, каолин, фосфат кальция или сульфат, неорганические соли, такие как хлорид натрия и порошкообразный сахар. Порошкообразные производные целлюлозы также являются применимыми. Типичные связующие средства представляют собой такие вещества, как крахмал, желатин и сахара, такие как лактоза, фруктоза, глюкоза, и аналогичные вещества. Природные и синтетические камеди также являются удобными, включая гуммиарабик, альгинаты, метилцеллюлозу, поливинилпирролидин и аналогичные камеди. Полиэтиленгликоль, этилцеллюлоза и воски также могут служить в качестве связующих средств.

Смазывающее средство может являться необходимым в составе таблетки для предотвращения при-

липания таблеток и пуансонов в матрице. Смазывающее средство можно выбирать из таких скользких твердых веществ, как тальк, стеарат магния и кальция, стеарилфумарат натрия, стеариновая кислота и гидрогенизированные растительные масла. Дезинтегрирующие средства для таблеток представляют собой вещества, которые разбухают при увлажнении, чтобы разрушать таблетку и высвободить соединение. Они включают крахмалы, глины, целлюлозы, кросповидон, кроскармеллозу натрия, натриевую соль гликолята крахмала, альгинаты и камеди. Более конкретно, можно использовать, например, кукурузный и картофельный крахмалы, метилцеллюлозу, агар, бентонит, древесную целлюлозу, порошкообразную натуральную губку, катионообменные смолы, альгиновую кислоту, гуаровую камедь, цитрусовую пульпу и карбоксиметилцеллюлозу, так же как лаурилсульфат натрия. Можно использовать также способствующие скольжению средства, включая диоксид кремния, тальк и силикат кальция. Таблетки можно покрывать сахаром в качестве вкусоароматического средства и герметика, или пленкообразующими защитными средствами для модификации свойств растворения таблетки. Композиции можно также формулировать в форме жевательных таблеток, например, посредством использования таких веществ, как маннит, в составе.

Когда является желательным вводить соединение, представленное в настоящем документе, в форме суппозитория, можно использовать типичные основы. Масло какао является традиционной основой для суппозитория, которую можно модифицировать посредством добавления восков для небольшого увеличения ее температуры плавления. Смешивающиеся с водой основы для суппозитория, содержащие, в частности, полиэтиленгликоли различной молекулярной массы, являются широко используемыми.

Эффект соединения, представленного в настоящем документе, может быть отсрочен или продлен посредством надлежащего состава. Например, медленно растворимые гранулы соединения, представленного в настоящем документе, можно получать и включать в таблетку или капсулу, или получать в форме имплантируемого устройства с замедленным высвобождением. Способ предусматривает также получение гранул с несколькими различными скоростями растворения и наполнения капсул смесью гранул. Таблетки или капсулы можно покрывать пленкой, которая является устойчивой к растворению в течение прогнозируемого периода времени. Даже парентеральные препараты можно делать длительно действующими посредством растворения или суспендирования соединения, представленного в настоящем документе, в масляных или эмульгированных носителях, что позволяет ему медленно диспергироваться в сыворотке.

В зависимости от состояния заболевания, подлежащего лечению, и состояния субъекта соединение 1, соединение 2 или соединение 3, представленное в настоящем документе, или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль, можно вводить посредством перорального, парентерального (например, внутримышечной, внутривенной, внутривенной, CIV, интракостальной инъекции или инфузии, подкожной инъекции, или имплантации), ингаляционного, назального, вагинального, ректального, подъязычного или местного (например, чрескожного или локального) способов введения. Соединение 1, соединение 2 или соединение 3, представленное в настоящем документе, или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль, можно формулировать, отдельно или совместно, в подходящую единицу дозирования с фармацевтически приемлемыми расширителями, носителями, адьювантами и наполнителями, подходящими для каждого способа введения.

Согласно одному варианту осуществления соединение 1, соединение 2 или соединение 3, представленное в настоящем документе, или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль, вводят перорально. Согласно другому варианту осуществления соединение соединения 1, соединения 2 или соединения 3, представленного в настоящем документе, или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли, вводят парентерально. Согласно другому варианту осуществления соединение соединения 1, соединения 2 или соединения 3, представленного в настоящем документе, или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли, вводят внутривенно.

Соединение 1, соединение 2 или соединение 3, представленное в настоящем документе, или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль, можно доставлять в форме однократной дозы например, такой как однократная болюсная инъекция, или пероральные капсулы, таблетки или пилюли; или в течение некоторого времени, например, в такой форме как непрерывная инфузия в течение некоторого времени или дробные болюсные дозы в течение некоторого времени. Соединения как раскрыто в настоящем документе, можно вводить повторно, при необходимости, например, пока пациент не будет испытывать стабильное заболевание или регрессию, или пока пациент не будет испытывать прогрессирование заболевания или неприемлемую токсичность.

Соединение 1, соединение 2 или соединение 3, представленное в настоящем документе, или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль, можно вводить один раз в сутки (QD), или делить на множественные ежедневные дозы, например, два раза в сутки (BID), три раза в сутки (TID) и четыре раза в сутки (QID). Кроме того, введение может являться непрерывным (т.е., ежедневно на протяжении последовательных суток или каждые сутки), периодическим, например, в циклах (т.е., включающих несколько суток, недель или месяцев отдыха без лекарст-

венного средства). В рамках изобретения термин "ежесуточно" предназначен для обозначения того, что терапевтическое соединение, такое как соединение 1, соединение 2 или соединение 3, представленное в настоящем документе, или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль, вводят один раз или более одного раза каждые сутки, например, в течение некоторого периода времени. Термин "непрерывный" предназначен для обозначения того, что терапевтическое соединение, такое как соединение 1, соединение 2 или соединение 3, представленное в настоящем документе, или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль, вводят ежесуточно в течение непрерывного периода от по меньшей мере 7 суток до 52 недель. Термин "периодический" или "периодически", в рамках изобретения, предназначен для обозначения остановки и начала либо с регулярными, либо с нерегулярными интервалами. Например, периодическое 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 в течение одних - шести суток в неделю, введение в циклах (например, ежесуточное введение в течение двух-восьми последовательных недель, затем период отдыха без введения в течение вплоть до одной недели), или введение на чередующиеся сутки. Термин "циклический режим", в рамках изобретения, предназначен для обозначения того, что терапевтическое соединение, такое как соединение 1, соединение 2 или соединение 3, представленное в настоящем документе, или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль, вводят ежесуточно или непрерывно, но с периодом отдыха.

Согласно некоторым вариантам осуществления частота введения лежит в диапазоне от приблизительно ежесуточного дозирования до приблизительно ежемесячного дозирования. Согласно одному варианту осуществления введение проводят один раз в сутки, два раза в сутки, три раза в сутки, четыре раза в сутки, один раз в каждые вторые сутки, дважды в неделю, один раз каждую неделю, один раз в каждые две недели, один раз в каждые три недели или один раз в каждые четыре недели. Согласно одному варианту осуществления соединение 1, соединение 2 или соединение 3, представленное в настоящем документе, или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль, вводят один раз в сутки. Согласно другому варианту осуществления соединение 1, соединение 2 или соединение 3, представленное в настоящем документе, или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль, вводят два раза в сутки. Согласно другому варианту осуществления соединение 1, соединение 2 или соединение 3, представленное в настоящем документе, или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль, вводят три раза в сутки. Согласно другому варианту осуществления соединение 1, соединение 2 или соединение 3, представленное в настоящем документе, или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль, вводят четыре раза в сутки.

Согласно одному варианту осуществления способы, представленные в настоящем документе, предусматривают введение терапевтически эффективного количества соединения 1, соединения 2 или соединения 3 в одном или нескольких 7-суточных циклах лечения. Согласно другому варианту осуществления способы, представленные в настоящем документе, предусматривают введение терапевтически эффективного количества соединения 1, соединения 2 или соединения 3 на сутки 1-5 7-суточного цикла. Согласно другому варианту осуществления способы, представленные в настоящем документе, предусматривают введение терапевтически эффективного количества соединения 1, соединения 2 или соединения 3 на сутки 1-3 7-суточного цикла.

Согласно одному варианту осуществления способы, представленные в настоящем документе, предусматривают введение терапевтически эффективного количества соединения 1, соединения 2 или соединения 3 в одном или нескольких 14-суточных циклах лечения. Согласно другому варианту осуществления способы, представленные в настоящем документе, предусматривают введение терапевтически эффективного количества соединения 1, соединения 2 или соединения 3 на сутки 1-7 14-суточного цикла. Согласно другому варианту осуществления способы, представленные в настоящем документе, предусматривают введение терапевтически эффективного количества соединения 1, соединения 2 или соединения 3 на сутки 1-10 14-суточного цикла.

Согласно одному варианту осуществления способы, представленные в настоящем документе, предусматривают введение терапевтически эффективного количества соединения 1, соединения 2 или соединения 3 в одном или нескольких 28-суточных циклах лечения. Согласно другому варианту осуществления способы, представленные в настоящем документе, предусматривают введение терапевтически эффективного количества соединения 1, соединения 2 или соединения 3 на сутки 1-21 28-суточного цикла. Согласно другому варианту осуществления способы, представленные в настоящем документе, предусматривают введение терапевтически эффективного количества соединения 1, соединения 2 или соединения 3 на сутки 1-5, сутки 8-12, сутки 15-19 и сутки 22-26 28-суточного цикла. Согласно другому варианту осуществления способы, представленные в настоящем документе, предусматривают введение терапевтически эффективного количества соединения 1, соединения 2 или соединения 3 на сутки 1-10 и сутки 15-24 28-суточного цикла.

Согласно одному варианту осуществления соединения 1, соединение 2 или соединение 3 вводят один раз в сутки в течение 5 суток с последующими 2 сутками отдыха. Согласно одному варианту осуществления соединения 1, соединение 2 или соединение 3 вводят один раз в сутки в течение 3 суток с последующими 4 сутками отдыха. Согласно одному варианту осуществления соединения 1, соединение 2 или соединение 3 вводят один раз в сутки в течение 7 суток с последующими 7 сутками отдыха. Согласно одному варианту осуществления соединения 1, соединение 2 или соединение 3 вводят один раз в сутки в течение 10 суток с последующими 4 сутками отдыха. Согласно одному варианту осуществления соединения 1, соединение 2 или соединение 3 вводят один раз в сутки в течение 21 суток с последующими 7 сутками отдыха.

Любой цикл лечения, раскрытый в настоящем документе, можно повторять в течение по меньшей мере 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 конкретных случаях цикл лечения, как раскрыто в настоящем документе, включает от 1 до приблизительно 24 циклов, от приблизительно 2 до приблизительно 16 циклов или от приблизительно 2 до приблизительно 4 циклов. В конкретных случаях цикл лечения, как раскрыто в настоящем документе, включает от 1 до приблизительно 4 циклов. Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтически эффективное количество соединения 1, соединения 2 или соединения 3 вводят в течение 1-13 циклов из 28 суток (например, приблизительно 1 год). Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтически эффективное количество соединения 1, соединения 2 или соединения 3 вводят в течение 1-24 циклов из 28 суток (например, приблизительно 2 года). В конкретных случаях циклический режим терапии не ограничен количеством циклов и терапию продолжают до прогрессирования заболевания. Циклы могут в конкретных случаях включать изменение продолжительности периодов введения и/или периодов отдыха, раскрытых в настоящем документе.

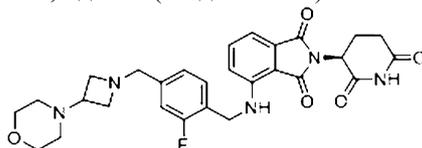
Примеры

Следующие примеры представлены с целью иллюстрации, а не ограничения. Соединения названы с использованием автоматического инструмента присвоения наименований, предоставленного в Chem-Biodraw Ultra (Cambridgesoft), который присваивает химическим структурам систематические наименования, с поддержкой правил Кана-Ингольда-Прелога для стереохимии. Специалист в данной области может модифицировать способы, указанные в иллюстративных примерах, для получения желательных продуктов.

Использованные сокращения:

DCM	Дихлорметан
DIEA	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
ЯМР	Ядерный магнитный резонанс
THF	Тetraгидрофуран

Пример 1. Синтез (S)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-((3-морфолиноазетидин-1-ил)метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-диона (соединения 1)

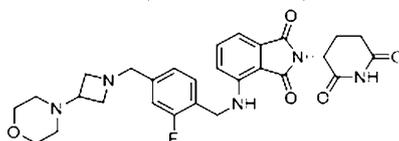


(S)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-(гидроксиэтил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-дион: суспензию (S)-4-амино-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (5,00 г, 18,3 ммоль) и 2-фтор-4-(гидроксиэтил)бензальдегида (2,82 г, 18,30 ммоль) в 2:1 диоксане-МеОН (75 мл) охлаждали до 0°C, и В₁₀Н₁₄ (4,92 г, 40,3 ммоль) добавляли небольшими порциями в течение 5 мин. Реакционную колбу оборудовали перегородкой и отверстием игольчатого клапана (для давления) и интенсивно перемешивали в течение 10 мин. Смеси позволяли достигать температуры окружающей среды и перемешивали в течение 3 ч. Смесь концентрировали и осадок очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-10% МеОН-DCM) с получением (S)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-(гидроксиэтил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-диона в форме желтого твердого вещества (4,23 г, 56%) LCMS (ESI) m/z 411,8 (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 метансульфонилхлорид (0,275 мл, 3,35 ммоль) и DIEA (0,617 мл, 3,53 ммоль) добавляли последовательно. Реакционной смеси позволяли достигать температуры окружающей среды и перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь медленно добавляли к H₂O (60 мл), охлажденной до 0°C, при интенсивном перемешивании. Полученную суспензию фильтровали и собранное твердое вещество промывали с использованием H₂O и Et₂O. Твердое вещество растворяли в EtOAc и раствор сушили с использованием MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением (S)-4-((4-(хлорметил)-2-фторбензил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона в форме желтого твердого вещества (0,600 г, 79%). LCMS (ESI) m/z 430,0 [M+H]⁺.

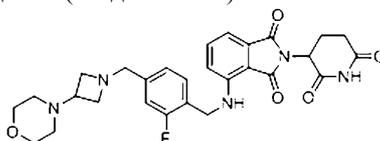
(S)-2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-((3-морфолиноазетидин-1-ил)метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-дион: к раствору (S)-4-((4-(хлорметил)-2-фторбензил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (300 мг, 0,698 ммоль) в сухом DMSO (1,0 мл) добавляли 4-(азетидин-3-ил)морфолингидрохлорид (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 разводили с использованием DMSO (1 мл). Раствор очищали посредством хиральной обращеннофазовой хроматографии 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% э.и.). 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 (соединения 2)



Посредством хиральной обращеннофазовой хроматографии, раскрытой в примере 1, кроме того, получали (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% э.и.). 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 (соединения 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 боран-диметилсульфидный комплекс (13,7 мл, 137 ммоль, 10 М в THF) добавляли по каплям в атмосфере азота. Охлаждающую баню удаляли и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 12 ч. Смесь охлаждали до 0°C, реакцию останавливали с использованием MeOH (50 мл) и смесь выливали в воду (30 мл). Смесь концентрировали в вакууме и оставшуюся водную смесь разводили этилацетатом (150 мл) и водой (150 мл) и перемешивали в течение 15 мин. Органическую фазу удаляли и водную фазу экстрагировали этилацетатом (150 мл × 2). Органические фракции объединяли, сушили с использованием безводного сульфата натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Осадок очищали посредством хроматографии на колонке с силикагелем (2-10% этилацетат в петролейном эфире) с получением (4-бром-3-фторфенил)метанола (13,1 г, выход 93,3%) в форме бесцветной жидкости. LCMS (ESI) m/z 187,0 (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), разводили этилацетатом (100 мл) и водой (100 мл) и перемешивали в течение 15 мин. Органическую фазу удаляли и водную фазу экстрагировали этилацетатом (150 мл × 2). Органические фракции объединяли, промывали насыщенным NaCl (50 мл × 2), сушили с использованием безводного сульфата натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Осадок очищали посредством хроматографии на колонке с силикагелем (0-10% этилацетат в петролейном эфире) с получением (4-бром-3-фторфенил)метокси-трет-бутилдиметилсилана (18,6 г, выход 91,2%) в форме бесцветной жидкости. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7,49 (дд, J=7,1, 8,1 Гц, 1H), 7,18 7,08 (м, 1H), 7,01-6,92 (м, 1H), 4,69 (с, 2H), 0,96 (с, 9H), 0,12 (с, 6H).

4-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-2-фтор-бензальдегид: 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 n-BuLi (25,6 мл, 64,0 ммоль, 2,5 М в гексане) добавляли по каплям. 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 позволяли нагреваться до температуры окружающей среды. Реакционную смесь охлаждали до 0°C

и реакцию останавливали с использованием насыщенного хлорида аммония (60 мл) и воды (30 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (2×150 мл) и объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Осадок очищали посредством хроматографии на колонке с силикагелем (0-2% этилацетат в петролейном эфире) с получением 4-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-2-фторбензальдегида (11,5 г, выход 73,5%) в форме желтой жидкости. MS (ESI) m/z: 269,1 [M+1]⁺.

3-((4-(((трет-Бутилдиметилсилил)окси)метил)-2-фторбензил)амино)фталевая кислота: раствор 4-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-2-фторбензальдегида (7,50 г, 27,9 ммоль) и 3-аминофталевой кислоты (5,06 г, 27,9 ммоль) в 1:10 уксусной кислоте-МеОН (110 мл) перемешивали при 25°C в течение 30 мин и охлаждали до 0°C. Добавляли боран-2-метилпиридиновый комплекс (4,48 г, 41,9 ммоль) и смеси позволяли достигать температуры окружающей среды. Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч и смесь концентрировали при пониженном давлении. Осадок разводили водой (25 мл) и этилацетатом (25 мл) и перемешивали в течение 15 мин. Органический слой удаляли и водный слой экстрагировали этилацетатом (30 мл × 2). Органические фракции объединяли, сушили с использованием безводного сульфата натрия, фильтровали и концентрировали. Осадок очищали посредством хроматографии на колонке с силикагелем (2-5% этилацетат в петролейном эфире) с получением 3-(((4-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2-фторбензил)амино)фталевой кислоты (9,90 г, выход 81,8%) в форме белого твердого вещества. LCMS (ESI) m/z: 434,1 [M+1]⁺.

4-((4-(((трет-Бутилдиметилсилил)окси)метил)-2-фторбензил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион: раствор 3-((4-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2-фторбензил)амино)фталевой кислоты (11,8 г, 27,2 ммоль) и 3-аминопиперидин-2,6-дионгидрохлорида (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 осадок очищали посредством хроматографии на колонке с силикагелем (2-5% этилацетат в петролейном эфире) с получением 4-((4-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2-фторбензил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (9,90 г, выход 69,2%) в форме 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-бутилдиметилсилил)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 часов. Смесь концентрировали в вакууме, и осадок обрабатывали 1:5 этилацетатом-петролейным эфиром (20 мл). Полученную суспензию перемешивали в течение 30 мин и фильтровали. Собранное твердое вещество промывали с использованием 1:5 этилацетата-петролейного эфира 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 форме желтого твердого вещества. MS (ESI) m/z: 412,0 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 11,12 (с, 1H), 7,54 (дд, J=7,3, 8,4 Гц, 1H), 7,33 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,16-7,07 (м, 3H), 7,05 (д, J=7,0 Гц, 1H), 6,99 (д, J=8,5 Гц, 1H), 5,33-5,25 (м, 1H), 5,07 (дд, J=5,3, 12,9 Гц, 1H), 4,59 (д, J=6,3 Гц, 2H), 4,47 (д, J=5,8 Гц, 2H), 2,95-2,84 (м, 1H), 2,65-2,52 (м, 2H), 2,09-2,01 (м, 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 тионилхлорид (20,0 мл, 276 ммоль) добавляли по каплям. После завершения добавления охлаждающую баню удаляли и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Смесь концентрировали в вакууме и осадок очищали посредством хроматографии на колонке с силикагелем (1,00-1,25% МеОН 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 форме желтого твердого вещества. LCMS (ESI) m/z: 430,0 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 11,12 (с, 1H), 7,54 (дд, J=7,3, 8,4 Гц, 1H), 7,38 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,32 (дд, J=1,5, 11,0 Гц, 1H), 7,24 (дд, J=1,6, 7,8 Гц, 1H), 7,16 (т, J=6,3 Гц, 1H), 7,06 (д, J=6,9 Гц, 1H), 6,98 (д, J=8,5 Гц, 1H), 5,08 (дд, J=5,3, 12,9 Гц, 1H), 4,74 (с, 2H), 4,63 (д, J=6,3 Гц, 2H), 2,95-2,85 (м, 1H), 2,66-2,53 (м, 2H), 2,09-2,02 (м, 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) (полученного, как раскрыто в настоящем документе) и 4-(азетидин-3-ил)морфолингидрохлорида (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 разводили с использованием 20% муравьиной кислоты в DMSO (2,5 мл) и фильтровали посредством мембранного шприц-фильтра (0,45 мкм нейлон). Раствор очищали с использованием стандартных способов 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 гематологических линий клеток

Далее приведены примеры анализов на основе клеток, которые можно использовать для определения антипролиферативной активности и апоптотического эффекта соединений, раскрытых в настоящем документе, с использованием приведенных в качестве примера гематологических линий клеток (табл. 1). Активность ингибирования роста *in vitro* для соединения 1, раскрытого в настоящем документе, оценивали с использованием анализа проточной цитометрии в 384-луночном формате.

Таблица 1. Гематологические линии клеток

Линия клеток	Тип опухоли	Подтип опухоли	Поставщик	Условия культивирования
SVSL/VL51	MZL	SMZL	JCRB	RPMI+10% FBS, 1X NEAA, 2 mM L-глутамин
Daudi	BL	не указан	ATCC	RPMI+10% FBS+2 mM L-глутамин
BL-41	BL	не указан	DSMZ	RPMI1640+10% FBS+1 mM пируват натрия+50 мкМ 2-меркаптоэтанол
MDS-L	MDS	не указан	X	RPMI+10% FBS+50 мкМ 2-меркаптоэтанол+50 ед./мл+rhIL-3
HNT-34	AML	не указан	DSMZ	RPMI+10% FBS+2 mM L-глутамин
GDM-1	AML	не указан	DSMZ	RPMI+10% FBS
NCI-H929	MM	не указан	ATCC	RPMI+10% FBS+GlutaMax
OPM-2	MM	не указан	ATCC	RPMI+10% FBS
HuT-102	TCL	не указан	ATCC	
Karpas-299	TCL	не указан	ATCC	
JJN-3	MM	PCL	DSMZ	
L-363	MM	PCL	DSMZ	
SK-MM-1	MM	PCL	DSMZ	
Karpas-231	ALL	не указан	ATCC	40% IMDM+40% DMEM+20% FBS
KOPN-8	ALL	не указан	DSMZ	RPMI+10% FBS
L-428	HL	не указан	DSMZ	
L-591	HL	не указан	DSMZ	

ATCC = Американская коллекция типовых культур (American Type Tissue Collection); DSMZ = Германская коллекция микроорганизмов и клеточных культур (German Collection of Microorganisms and Cell Cultures); FBS = эмбриональная бычья сыворотка; IMDM = среда Дульбекко в модификации Искова; JCRB = Клеточный банк Японской коллекции исследовательских биоресурсов (Japanese Collection of Research Bioresources Cell Bank); MM = множественная миелома; NEAA = заменимая аминокислота; RPMI = RPMI1640; X = не представлено в настоящем документе.

Линии клеток рассеивали в условиях, показанных в табл. 1, в 384-луночные плоскодонные планшеты и инкубировали с использованием увеличивающихся концентраций соединения, лежащих в диапазоне от 0,00015 до 10 мкМ, или контроля -диметилсульфоксида (DMSO). Конечная концентрация DMSO составляла 0,1% (об./об.). После добавления соединения 1 или DMSO и инкубации в течение 120 ч, количество клеток и клеточную смерть анализировали посредством проточной цитометрии (Attune®, Thermo Fisher) с использованием аннексина V и неспособного к проникновению в живые клетки красителя для ДНК, DRAQ7. Фосфатидилсерин транслоцируется из внутреннего слоя к внешнему слою клеточной мембраны на ранних стадиях апоптоза, и аннексин V связывается с экспонированным фосфатидилсерином, обнаруженным на поверхности апоптотической клетки. Краситель для оценки жизнеспособности DRAQ7 не включается в интактные живые клетки и окрашивает только клетки, погибшие в результате апоптоза или некроза.

Затем проводили анализ данных проточной цитометрии с использованием программного обеспечения Flow Jo_v10 для определения количества жизнеспособных клеток (клеток, дважды отрицательных по окрашиванию аннексином V и DRAQ7) и процента апоптотических клеток (положительных по аннексину V клеток) для каждого условия. Количество живых клеток для каждой концентрации нормализовали по контролю с DMSO (рассматриваемому как 100% жизнеспособных клеток) для расчета процента жизнеспособных клеток, остающихся после обработки, и наносили на график с использованием GraphPad Prism 7.03. Затем значения IC_{50} (50% ингибирующей концентрации) и $E_{\text{макс}}$ (максимальной достигнутой эффективности) рассчитывали посредством проведения подбора кривой посредством нелинейной регрессии с использованием $\log(\text{ингибитор})$ против нормализованного ответа - анализа переменного углового коэффициента в GraphPad Prism 7.03. Площадь под кривой (AUC) рассчитывали посредством проведения анализа площади под кривой в GraphPad Prism 7.03. Подобным образом, для анализа апоптоза, процент апоптоза, объединяющий отборы клеток как по "раннему" (положительному по аннексину V и отрицательному по DRAQ7), так и по "позднему" апоптозу (положительному по аннексину V и DRAQ7), относительно DMSO, наносили на график с использованием GraphPad Prism 7.03. Значения AUC, EC_{50} (концентрации соединения, приводящей к половине максимального ответа апоптоза) и $Y_{\text{макс}}$ (максимального достигнутого процента апоптоза) по кривым апоптоза рассчитывали посредством проведения анализа площади под кривой и подбора кривой посредством нелинейной регрессии с использованием

log(агонист) против нормализованного ответа -анализа переменного углового коэффициента в GraphPad Prism 7.03.

Как показано в табл. 2, для соединения 1, кривые доза-ответ пролиферации для панели гематологических линий клеток и подбор кривой посредством нелинейной регрессии использовали для определения IC_{50} , AUC и E_{\max} для % жизнеспособных клеток (E_{\max} для жизнеспособности изменяется между 100 при низких дозах и 0 при высоких дозах, что соответствует ингибированию всех жизнеспособных клеток), и для соединения 1, кривые доза-ответ апоптоза использовали для определения EC_{50} , AUC и Y_{\max} для % апоптоза (Y_{\max} для апоптоза изменяется между 0 при низких дозах и 100 при более высоких дозах, что соответствует смерти всех клеток).

Обнаружили, что соединение 1 имеет антипролиферативную активность и/или апоптотические эффекты почти во всех тестируемых гематологических линиях клеток (табл. 2).

Таблица 2. Антипролиферативная активность и апоптотический эффект соединения 1 в гематологических линиях клеток

Линия клеток	% жизнеспособных клеток			Апоптоз		
	AUC	IC_{50}	E_{\max}	AUC	EC_{50}	Y_{\max}
SVSL	368,4	0,09517	34,07	340,2	0,002836	35,5
Daudi	196,4	0,0006	0	274	2,320	84,0
BL-41	270,2	6,065	96,65	288,2	6,919	79,5
MDS-L	182,6	0,0513	146,7	425,4	1,557	100
HNT-34	353	0,026	20,47	130,1	0,8756	44,33
GDM-1	1455	6,8e-22	388,4	696,9	1,625e20	265
NCI-H929	215,5	0,0007	6,1	16,86	11,27	7,00
OPM-2	210,5	0,0003	6,65	212,6	1,316	63,00
HuT-102	395,4	0,0065	36,34	42,75	23,36	18,50
Karpas-299	283,7	0,012	8,43	14,51	167,6	8,0
JIN-3	278,2	0,0004	21,6	57,97	5,14e22	26
SK-MM-1	202,2	0,0008	3	90,99	86,36	44,5
L-363	309,1	0,001	27,6	2,954	7,950	2
Karpas-231	449,4	0,484	0	5,720	895,5	5,00
KOPN-8	490,2	0,0418	38,3	14,95	726,5	5,00
L-428	450,4	0,252	47,3	63,35	64,50	27,50
L-591	334,2	0,0003	34,6	45,59	1,521	20,0

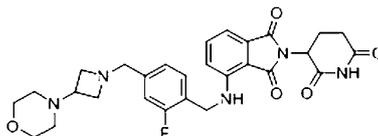
AUC = площадь под кривой; IC_{50} = 50% ингибирующая концентрация (мкМ); E_{\max} = максимальная достигнутая эффективность уничтожения клеток опухолей, выраженная как процент оставшихся клеток опухолей; EC_{50} = концентрация соединения, приводящая к половине максимального ответа апоптоза (мкМ); Y_{\max} = рассчитанный процент от контроля при наивысшей концентрации соединения 1.

Прочитрован ряд ссылок, полное содержание каждой из которых включено в настоящий документ посредством ссылки.

Варианты осуществления, раскрытые выше, предназначены, чтобы являться просто иллюстративными, и специалисту в данной области известны, или он способен выявить с использованием не более чем общепринятых экспериментов, многочисленные эквиваленты конкретных соединений, материалов и способов. Все такие эквиваленты считают включенными в объем изобретения и охваченными прилагаемой формулой изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения гематологического злокачественного новообразования, предусматривающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения 3 формулы

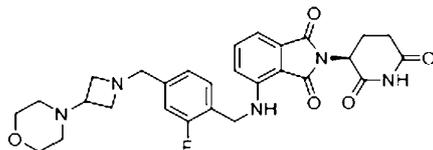


3,

или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли, в котором гематологическое злокачественное новообразование представляет собой лимфому маргинальной зоны (MZL), лимфому Беркитта (BL), множественную миелому (ММ), миелодиспластические синдромы (MDS), острый миелоидный лейкоз (AML), острый лимфоцитарный лейкоз (ALL), Т-

клеточную лимфому (TCL) или лимфому Ходжкина (HL).

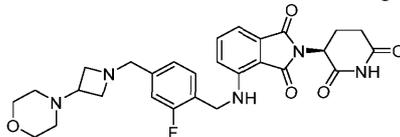
2. Способ лечения гематологического злокачественного новообразования, предусматривающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения 1 формулы



1,

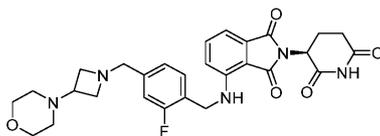
или его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли, в котором гематологическое злокачественное новообразование представляет собой лимфому маргинальной зоны (MZL), лимфому Беркитта (BL), множественную миелому (MM), миелодиспластические синдромы (MDS), острый миелоидный лейкоз (AML), острый лимфоцитарный лейкоз (ALL), Т-клеточную лимфому (TCL) или лимфому Ходжкина (HL).

3. Способ по п.2, предусматривающий введение соединения 1 формулы



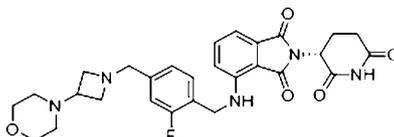
1.

4. Способ по п.2, предусматривающий введение фармацевтически приемлемой соли соединения 1 формулы



1.

5. Способ лечения гематологического злокачественного новообразования, предусматривающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения 2 формулы



2,

или его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли, в котором гематологическое злокачественное новообразование представляет собой лимфому маргинальной зоны (MZL), лимфому Беркитта (BL), множественную миелому (MM), миелодиспластические синдромы (MDS), острый миелоидный лейкоз (AML), острый лимфоцитарный лейкоз (ALL), Т-клеточную лимфому (TCL) или лимфому Ходжкина (HL).

6. Способ по любому из пп.1-5, в котором гематологическое злокачественное новообразование представляет собой лимфому маргинальной зоны.

7. Способ по п.6, в котором лимфома маргинальной зоны представляет собой лимфому маргинальной зоны селезенки.

8. Способ по любому из пп.1-5, в котором гематологическое злокачественное новообразование представляет собой лимфому Беркитта.

9. Способ по любому из пп.1-5, в котором гематологическое злокачественное новообразование представляет собой множественную миелому.

10. Способ по п.9, в котором множественная миелома представляет собой лейкоз плазматических клеток.

11. Способ по любому из пп.1-5, в котором гематологическое злокачественное новообразование представляет собой миелодиспластические синдромы.

12. Способ по любому из пп.1-5, в котором гематологическое злокачественное новообразование представляет собой острый миелоидный лейкоз.

13. Способ по п.12, в котором острый миелоидный лейкоз представляет собой В-клеточный острый миелоидный лейкоз.

14. Способ по любому из пп.1-5, в котором гематологическое злокачественное новообразование

представляет собой острый лимфоцитарный лейкоз.

15. Способ по любому из пп.1-5, в котором гематологическое злокачественное новообразование представляет собой Т-клеточную лимфому.

16. Способ по п.15, в котором Т-клеточная лимфома представляет собой анапластическую крупноклеточную лимфому.

17. Способ по п.15, в котором Т-клеточная лимфома представляет собой синдром Сезари.

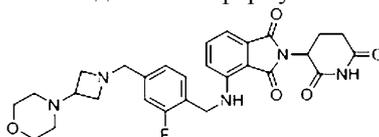
18. Способ по любому из пп.1-5, в котором гематологическое злокачественное новообразование представляет собой лимфому Ходжкина.

19. Способ по любому из пп.1-18, в котором гематологическое злокачественное новообразование является рецидивирующим или невосприимчивым.

20. Способ по любому из пп.1-18, в котором гематологическое злокачественное новообразование является впервые диагностированным.

21. Способ по любому из пп.1-20, в котором соединение вводят перорально.

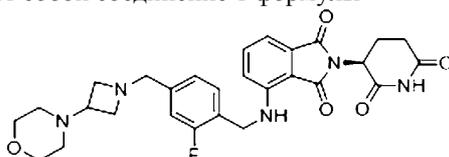
22. Применение соединения для лечения гематологического злокачественного новообразования, в котором соединение представляет собой соединение 3 формулы



3,

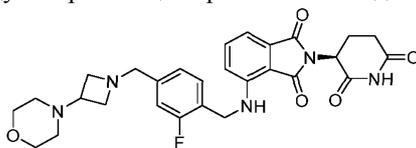
или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль, причем гематологическое злокачественное новообразование представляет собой лимфому маргинальной зоны (MZL), лимфому Беркитта (BL), множественную миелому (MM), миелодиспластические синдромы (MDS), острый миелоидный лейкоз (AML), острый лимфоцитарный лейкоз (ALL), Т-клеточную лимфому (TCL) или лимфому Ходжкина (HL).

23. Применение соединения для лечения гематологического злокачественного новообразования, в котором соединение представляет собой соединение 1 формулы



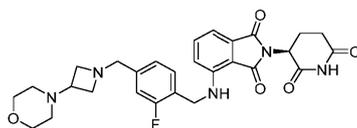
или его таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль, причем гематологическое злокачественное новообразование представляет собой лимфому маргинальной зоны (MZL), лимфому Беркитта (BL), множественную миелому (MM), миелодиспластические синдромы (MDS), острый миелоидный лейкоз (AML), острый лимфоцитарный лейкоз (ALL), Т-клеточную лимфому (TCL) или лимфому Ходжкина (HL).

24. Применение по п.23, предусматривающее применение соединения 1 формулы



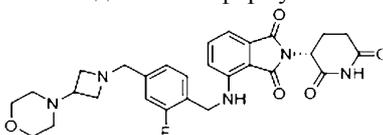
1.

25. Применение по п.23, предусматривающее применение фармацевтически приемлемой соли соединения 1 формулы



1.

26. Применение соединения для лечения гематологического злокачественного новообразования, в котором соединение представляет собой соединение 2 формулы



2,

или его таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль, причем гематологическое

злокачественное новообразование представляет собой лимфому маргинальной зоны (MZL), лимфому Беркитта (BL), множественную миелому (ММ), миелодиспластические синдромы (MDS), острый миелоидный лейкоз (AML), острый лимфоцитарный лейкоз (ALL), Т-клеточную лимфому (TCL) или лимфому Ходжкина (HL).

27. Применение по любому из пп.22-26, в котором гематологическое злокачественное новообразование представляет собой лимфому маргинальной зоны.

28. Применение по п.27, в котором лимфома маргинальной зоны представляет собой лимфому маргинальной зоны селезенки.

29. Применение по любому из пп.22-26, в котором гематологическое злокачественное новообразование представляет собой лимфому Беркитта.

30. Применение по любому из пп.22-26, в котором гематологическое злокачественное новообразование представляет собой множественную миелому.

31. Применение по п.30, в котором множественная миелома представляет собой лейкоз плазматических клеток.

32. Применение по любому из пп.22-26, в котором гематологическое злокачественное новообразование представляет собой миелодиспластические синдромы.

33. Применение по любому из пп.22-26, в котором гематологическое злокачественное новообразование представляет собой острый миелоидный лейкоз.

34. Применение по п.33, в котором острый миелоидный лейкоз представляет собой В-клеточный острый миелоидный лейкоз.

35. Применение по любому из пп.22-26, в котором гематологическое злокачественное новообразование представляет собой острый лимфоцитарный лейкоз.

36. Применение по любому из пп.22-26, в котором гематологическое злокачественное новообразование представляет собой Т-клеточную лимфому.

37. Применение по п.36, в котором Т-клеточная лимфома представляет собой анапластическую крупноклеточную лимфому.

38. Применение по п.36, в котором Т-клеточная лимфома представляет собой синдром Сезари.

39. Применение по любому из пп.22-26, в котором гематологическое злокачественное новообразование представляет собой лимфому Ходжкина.

40. Применение по любому из пп.22-39, в котором гематологическое злокачественное новообразование является рецидивирующим или невосприимчивым.

41. Применение по любому из пп.22-39, в котором гематологическое злокачественное новообразование является впервые диагностированным.

42. Применение по любому из пп.22-41, в котором соединение вводят перорально.

