

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **047955**

(13) **B1**

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

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2024.10.02**

(21) Номер заявки  
**202391903**

(22) Дата подачи заявки  
**2020.04.09**

(51) Int. Cl. *A61K 31/5377* (2006.01)  
*A61K 39/395* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)

---

(54) **СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ НЕХОДЖКИНСКОЙ ЛИМФОМЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ 2-(2,6-ДИОКСОПИПЕРИДИН-3-ИЛ)-4-((2-ФТОР-4-((3-МОРФОЛИНОАЗЕТИДИН-1-ИЛ)МЕТИЛ)БЕНЗИЛ)АМИНО)ИЗОИНДОЛИН-1,3-ДИОНА**

---

(31) **62/833,432**

(32) **2019.04.12**

(33) **US**

(43) **2023.08.29**

(62) **202192489; 2020.04.09**

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

(72) Изобретатель:  
**Антон Мария Сорайя Каррансио,  
Буххольц Тоня Дж., Лопез-Гирона  
Антония, Нарла Рама Кришна,  
Пурдехнад Майкл (US)**

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

(56) **US-A1-2016045484  
WO-A2-2012177678  
WO-A1-2019209692**

---

(57) В изобретении предусмотрены способы применения 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-((3-морфолиноазетидин-1-ил)метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-диона или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли, отдельно или в комбинации с ритуксимабом, для лечения, профилактики или ведения неходжкинской лимфомы.

---

**B1**

**047955**

**047955 B1**

### Описание

Согласно настоящей заявке испрашивается приоритет в соответствии с предварительной заявкой на выдачу патента США № 62/833432, поданной 12 апреля 2019 г., которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

#### Область техники, к которой относится изобретение

В изобретении предусмотрены способы применения 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-((3-морфолиноазетидин-1-ил)метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-диона или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли, отдельно или в комбинации с ритуксимабом, для лечения, профилактики или ведения неходжкинской лимфомы.

#### Предшествующий уровень техники изобретения

Рак характеризуется, в первую очередь, увеличением количества патологических клеток, происходящих из данной нормальной ткани, инвазией этих аномальных клеток в соседние ткани или лимфатическим или гематологическим распространением злокачественных клеток к региональным лимфатическим узлам и метастазированием. Клинические данные и молекулярно-биологические исследования показывают, что рак представляет собой многоступенчатый процесс, который начинается с незначительных предопухолевых изменений, которые при определенных условиях могут прогрессировать до неоплазии. Неопластическое поражение может развиваться клонально и развить возрастающую способность к инвазии, росту, метастазированию и гетерогенности, особенно в условиях, когда неопластические клетки ускользают от иммунного надзора хозяина. Современная терапия рака может включать в себя операцию, химиотерапию, гормональную терапию и/или лучевую терапию для уничтожения опухолевых клеток у пациента. Последние достижения в лечении рака обсуждаются Rajkumar et al. в *Nature Reviews Clinical Oncology* 11, 628-630 (2014).

Все современные подходы к терапии рака имеют существенные недостатки для пациента. Например, операция может быть противопоказана из-за состояния здоровья пациента или может быть неприемлемой для пациента. Кроме того, операция может не полностью удалить опухолевую ткань. Лучевая терапия эффективна только тогда, когда неопластическая ткань проявляет более высокую чувствительность к облучению, чем нормальная ткань. Лучевая терапия также часто может вызывать серьезные побочные эффекты. Гормональная терапия редко проводится в виде единственного средства. Хотя гормональная терапия может быть эффективной, ее часто используют для предотвращения или отсрочки рецидива рака после того, как с помощью других методов лечения удалена большая часть раковых клеток.

Что касается химиотерапии, существует множество химиотерапевтических средств, доступных для лечения рака. Большинство химиотерапевтических средств против рака действуют путем ингибирования синтеза ДНК, прямо или опосредованно, путем ингибирования биосинтеза предшественников дезоксирибонуклеотидтрифосфата, чтобы предотвратить репликацию ДНК и сопутствующее деление клеток. Gilman et al, *Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics.*, 10-е изд. (McGraw Hill, New York).

Несмотря на доступность множества химиотерапевтических средств, химиотерапия имеет много недостатков. Stockdale, *Medicine*, vol. 3, Rubenstein and Federman, ред., гл. 12, разд. 10, 1998. Почти все химиотерапевтические средства токсичны, а химиотерапия вызывает серьезные и часто опасные побочные эффекты, включая в себя сильную тошноту, угнетение костного мозга и подавление иммунитета. Кроме того, даже при введении комбинаций химиотерапевтических средств многие опухолевые клетки становятся резистентными или развивают резистентность к химиотерапевтическим средствам. Фактически, те клетки, которые являются резистентными к конкретным химиотерапевтическим средствам, используемым в протоколе лечения, часто оказываются резистентными к другим лекарственным средствам, даже если эти средства действуют по механизму, отличному от механизмов, используемых в лекарственных средствах, используемых в конкретном лечении. Это явление называется плейотропной лекарственной резистентностью или множественной лекарственной резистентностью. Из-за лекарственной резистентности многие виды рака оказываются невосприимчивыми к стандартным протоколам химиотерапевтического лечения.

Неходжкинская лимфома (NHL) является пятым по распространенности раком как у мужчин, так и у женщин в Соединенных Штатах. По оценкам, в 2012 году во всем мире у 385700 пациентов была диагностирована NHL, и примерно 199700 пациентов умерли в результате этого заболевания. Torre, L.A. et al. *Global cancer statistics, 2012*; *CA Cancer J. Clin.* 65, 87-108 (2015). NHL представляет собой гетерогенное заболевание, включающее в себя различные подтипы В-клеточных и Т-клеточных лимфом, которые в совокупности составляют примерно 4% всех новых случаев рака в Соединенных Штатах (США) и являются причиной 3% смертей, связанных с раком. Большинство NHL (от 80% до 90%) имеют В-клеточное происхождение, а подавляющее большинство остальных представляют собой Т-клеточные лимфомы. Общие подтипы NHL включают в себя диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL), фолликулярную лимфому (FL), лимфому из мантийных клеток (MCL) и первичную лимфому центральной нервной системы (PCNSL).

Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (DLBCL) является наиболее распространенным подтипом NHL, составляющим до 30% впервые диагностированных случаев, и клинически классифици-

руется как агрессивная лимфома. С введением комбинированных схем ритуксимаба и химиотерапии более 50% пациентов с DLBCL излечиваются. Однако у более чем 30% пациентов в стадии ремиссии в конечном итоге наступает рецидив. Для пациентов с рецидивом подходы к лечению DLBCL второй линии менее четко определены и часто неэффективны для достижения долгосрочного контроля над заболеванием. У пациентов, получивших 2 или более линий терапии, с рецидивом и/или рефрактерных и не являющихся кандидатами на потенциально радикальные виды терапии из-за преклонного возраста или плохого общего состояния, DLBCL остается неизлечимым заболеванием, для которого показаны клинические испытания. По-прежнему необходимы новые терапевтические подходы.

Для фолликулярной лимфомы (FL) скорректированный по возрасту коэффициент заболеваемости с 2011 по 2012 год в США составлял 3,4 на 100000. Не существует стандартного лечения пациентов с рецидивирующей или рефрактерной (R/R) FL. Несмотря на усилия и достижения в области лечения первой линии, пациенты с FL продолжают испытывать повторяющиеся рецидивы и требуют дальнейшего лечения. Системные противораковые препараты первой линии также рассматриваются в качестве терапии второй линии; в последнее время варианты терапии второй линии или более поздние могут включать в себя схемы "без химиотерапии", которые разрабатываются и могут стать стандартом лечения в ближайшем будущем. В третьей линии у пациентов, которые не реагируют на схему, содержащую ритуксимаб, у которых развивался рецидив или они были невосприимчивы к дополнительной терапии, есть ограниченные варианты лечения и плохой прогноз. Существует острая неудовлетворенная медицинская потребность в разработке новых методов лечения пациентов с FL, которые не реагируют на стандартную терапию и чьи варианты лечения ремиссии заболевания были исчерпаны.

Приблизительно 6% всех новых случаев лимфомы ежегодно приходится на лимфому из мантийных клеток (MCL). Скорректированный по возрасту коэффициент заболеваемости лимфомой из мантийных клеток (MCL) в США с 2011 по 2012 год составил 0,8 на 100000. Несмотря на несколько доступных передовых методов лечения MCL с длительным ответом, MCL остается неизлечимым В-клеточным злокачественным новообразованием. Пациентов с MCL часто лечат комбинациями ритуксимаба и химиотерапии с консолидацией трансплантата стволовых клеток или без нее. Рецидив является типичным, и MCL со временем становится все более устойчивой к терапии.

Скорректированный по возрасту коэффициент заболеваемости первичной лимфомой центральной нервной системы (PCNSL) в США с 2011 по 2012 год составлял 0,3 на 100000. Несмотря на высокую частоту в случае объективного ответа на начальные схемы на основе высоких доз метотрексата (HD-MTX), более чем у половины отвечающих на терапию наблюдается рецидив. После рецидива PCNSL прогноз остается плохим. Крайне необходимы новые терапевтические средства с проникновением в ЦНС, лучшей эффективностью и переносимым профилем токсичности.

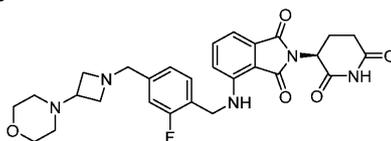
По-прежнему существует значительная потребность в безопасных и эффективных способах лечения, профилактики и ведения NHL, особенно для NHL, которая не поддается стандартному лечению, например операции, лучевой терапии, химиотерапии и гормональной терапии, при одновременном снижении или предотвращении токсичности и/или побочных эффектов, ассоциированных с общепринятыми методами лечения.

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

#### Краткое раскрытие изобретения

В настоящем документе предусмотрены способы применения 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-((3-морфолиноазетидин-1-ил)метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-диона или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли, отдельно или в комбинации с ритуксимабом, для лечения, профилактики или ведения NHL.

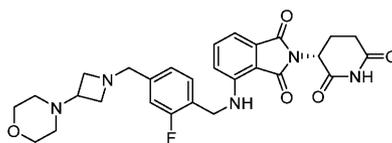
Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем документе предусмотрен способ лечения NHL, предусматривающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения 1 формулы:



1,

или его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли.

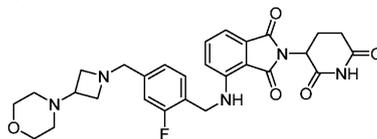
Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем документе предусмотрен способ лечения NHL, предусматривающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения 2 формулы:



2,

или его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли.

Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем документе предусмотрен способ лечения NHL, предусматривающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения 3 формулы:



3,

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

Согласно определенным вариантам осуществления NHL не является диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой (DLBCL).

Согласно определенным вариантам осуществления NHL представляет собой диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL), фолликулярную лимфому (FL), лимфому из мантийных клеток (MCL) или первичную лимфому центральной нервной системы (PCNSL).

Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем документе предусмотрены способы, дополнительно предусматривающие введение субъекту терапевтически эффективного количества ритуксимаба.

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

#### Краткое описание графических материалов

На фиг. 1 проиллюстрировано NK-опосредованное уничтожение клеток комбинацией соединения 1 и ритуксимаба в клеточных линиях лимфомы WSU-DLCL2, SU-DHL6 и RL.

На фиг. 2 проиллюстрирован опосредованный макрофагами фагоцитоз комбинации соединения 1 и ритуксимаба в клеточных линиях лимфомы WSU-DLCL2, SU-DHL6 и RL.

На фиг. 3А и фиг. 3В проиллюстрирована противоопухолевая активность соединения 1 отдельно и в комбинации с ритуксимабом в модели ксенотрансплантата WSU-DLCL2 (DLBCL) в концентрации 1 мг/кг и 3 мг/кг соединения 1 соответственно.

На фиг. 4 проиллюстрирована противоопухолевая активность соединения 1 отдельно и в комбинации с ритуксимабом в модели ксенотрансплантата SUDHL-6 (DLBCL).

На фиг. 5 проиллюстрирована противоопухолевая активность соединения 1 отдельно и в комбинации с ритуксимабом в модели ксенотрансплантата RL (фолликулярная лимфома).

На фиг. 6 проиллюстрирована противоопухолевая активность соединения 1 в модели лимфомы ЦНС с использованием ксенотрансплантата OCI-LY-10-Luc.

На фиг. 7 проиллюстрирована противоопухолевая активность (кривая выживаемости) соединения 1 в модели лимфомы ЦНС с использованием ксенотрансплантата OCI-LY-10-Luc.

На фиг. 8 проиллюстрирована противоопухолевая активность единственного агента, соединения 1, при фолликулярной лимфоме RL.

#### Подробное раскрытие изобретения

##### Определения

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в настоящей области техники. Все патенты, заявки, опубликованные заявки и другие публикации полностью включены посредством ссылки. В случае, если существует множество определений для термина в настоящем документе, те определения, которые изложены в этом разделе, имеют преимущественную силу, если не указано иное.

Используемые в настоящем документе, а также в описании и прилагаемой формуле изобретения, формы единственного числа включают в себя множественное число, а также определяемые объекты в форме единственного числа, если контекст явно не указывает иное.

Используемые в настоящем документе термины "содержащий" и "включая в себя" могут использоваться взаимозаменяемо. Термины "содержащий" и "включая в себя" следует интерпретировать как указывающие на наличие указанных признаков или компонентов, но они не исключают наличие или добавление одного или нескольких признаков, или компонентов, или их групп. Кроме того, термины "содержащий" и "включая в себя" предназначены для включения примеров, охватываемых термином "состоя-

щий из". Следовательно, термин "состоящий из" может использоваться вместо терминов "содержащий" и "включая в себя" для обеспечения более конкретных вариантов осуществления настоящего изобретения.

Термин "состоящий из" означает, что рассматриваемый объект имеет по меньшей мере 90%, 95%, 97%, 98% или 99% заявленных 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 существенными для технического эффекта, который должен быть достигнут.

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

Используемый в настоящем документе термин "фармацевтически приемлемая(ые) соль(и)" относится к соли, полученной из фармацевтически приемлемой нетоксичной кислоты или основания, включая в себя неорганическую кислоту и основание, а также органическую кислоту и основание. Подходящие фармацевтически приемлемые соли присоединения основания представленного в настоящем документе соединения включают в себя 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, диэтанолamina, этилендиамина, меглумина (N-метилглюкамина) и прокаина. Подходящие нетоксичные кислоты включают в себя без ограничения неорганические и органические кислоты, такие как уксусная, альгиновая, антралиловая, бензолсульфоновая, бензойная, камфорсульфоновая, лимонная, этенсульфоновая, муравьиная, фумаровая, фуранкарбоновая, галактуронозная, глюконозная, глюкуронозная, глутаминовая, гликолевая, бромистоводородная, соляная, изэтионовая, молочная, малеиновая, яблочная, миндальная, метансульфоновая, слизевая, азотная, памоевая, пантотеновая, фенилуксусная, фосфорная, пропионовая, салициловая, стеариновая, янтарная, сульфаниловая, серная, винная кислота и п-толуолсульфоновая кислота. Другие хорошо известны в настоящей области техники, см., например Remington's Pharmaceutical Sciences, 18<sup>е</sup> изд., Mack Publishing, Easton PA (1990) или Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19<sup>е</sup> изд., Mack Publishing, Easton PA (1995).

Используемый в настоящем документе, если не указано иное, термин "стереоизомер" или "стереомерно чистый" означает один стереоизомер соединения, который по существу не содержит других стереоизомеров этого соединения. Например, стереомерно чистое соединение, содержащее один хиральный центр, по существу не будет содержать противоположный энантиомер соединения. Стереомерно чистое соединение, содержащее два хиральных центра, по существу не будет содержать других диастереомеров соединения. Типичное стереомерно чистое соединение содержит больше чем приблизительно 80% по массе одного стереоизомера соединения и меньше чем приблизительно 20% по массе других стереоизомеров соединения, больше чем приблизительно 90% по массе одного стереоизомера соединения и меньше чем приблизительно 10% по массе других стереоизомеров соединения, больше чем приблизительно 95% по массе одного стереоизомера соединения и меньше чем приблизительно 5% по массе других стереоизомеров соединения или больше чем приблизительно 97% по массе одного стереоизомера соединения и меньше чем приблизительно 3% по массе других стереоизомеров соединения. Соединения могут содержать хиральные центры и могут встречаться в виде рацематов, индивидуальных энантиомеров или диастереомеров и их смесей. Все такие изомерные формы включены в варианты осуществления, представленные в настоящем документе, включая в себя их смеси.

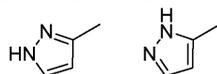
Использование стереомерно чистых форм таких соединений, а также использование смесей этих форм охватываются вариантами осуществления, представленными в настоящем документе. Например, смеси, содержащие равные или неравные количества энантиомеров конкретного соединения, можно использовать в способах и композициях, представленных в настоящем документе. Эти изомеры можно синтезировать асимметрично или разделить с использованием стандартных методик, таких как хиральные колонки или хиральные разделяющие агенты. 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 предусмотренные в настоящем документе соединения могут содержать хиральные центры. Такие хиральные центры могут иметь конфигурацию (R) или (S) или могут быть их смесью. Следует понимать, что хиральные центры предусмотренных в настоящем документе соединений могут подвергаться эпимеризации *in vivo*. Таким образом, специалисту в настоящей области техники будет понятно, что введение соединения в его (R) форме эквивалентно, для соединений, которые подвер-

гаются эпимеризации *in vivo*, введению соединения в его (S) форме.

Оптически активные (+) и (-), (R)- и (S)-, или (D)- и (L)-изомеры можно получить с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов, или их можно разделить с использованием общепринятых методик, таких как хроматография на хиральной неподвижной фазе.

"Таутомеры" относятся к изомерным формам соединения, которые находятся в равновесии друг с другом. Концентрации изомерных форм будут зависеть от среды, в которой находится соединение, и могут отличаться 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, которые называются таутомерами друг друга:



Специалисту в настоящей области техники понятно, что широкий спектр функциональных групп и других структур может проявлять таутомерию, и все таутомеры соединения входят в объем соединения, как предусмотрено в настоящем документе.

Следует также отметить, что соединение, представленное в настоящем документе, может содержать необычные пропорции атомных изотопов у одного или нескольких атомов. Например, соединения можно метить радиоактивными изотопами, такими как, например, тритий ( $^3\text{H}$ ), йод-125 ( $^{125}\text{I}$ ), сера-35 ( $^{35}\text{S}$ ) или углерод-14 ( $^{14}\text{C}$ ), или можно обогатить изотопами, например с дейтерием ( $^2\text{H}$ ), углеродом-13 ( $^{13}\text{C}$ ) или азотом-15 ( $^{15}\text{N}$ ). Используемый в настоящем документе термин "изотополог" означает соединение, обогащенное изотопами. Термин "изотопно обогащенный" относится к атому с изотопным составом, отличным от природного изотопного состава этого атома. "Изотопно обогащенное" может также относиться к соединению, содержащему по меньшей мере один атом с изотопным составом, отличным от природного изотопного состава этого атома. Термин "изотопный состав" относится к количеству каждого изотопа, присутствующего для данного атома. Радиоактивно меченные и обогащенные изотопами соединения являются применимыми в качестве терапевтических агентов, например, противораковых терапевтических агентов, исследовательских реагентов, например, реагентов для анализа связывания, и диагностических агентов, например, агентов для визуализации *in vivo*. Подразумевается, что все изотопные варианты соединения, радиоактивные или нет, входят в объем соединения, как это предусмотрено в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе предусмотрены изотопологи соединений, например, изотопологи представляют собой соединения, обогащенные дейтерием, углеродом-13 ( $^{13}\text{C}$ ) и/или азотом-15 ( $^{15}\text{N}$ ). Используемый в настоящем документе термин "дейтерированный" означает соединение, в котором по меньшей мере один водород (H) заменен дейтерием (обозначенным D или  $^2\text{H}$ ), то есть соединение обогащено дейтерием по меньшей мере в одном положении.

Понятно, что независимо от стереомерного или изотопного состава каждое соединение, предусмотренное в настоящем документе, может быть предусмотрено в форме любой из фармацевтически приемлемых солей, предусмотренных в настоящем документе. В равной степени понятно, что изотопный состав может варьироваться независимо от стереомерного состава каждого соединения, представленного в настоящем документе. Кроме того, изотопный состав, хотя и ограничен теми элементами, которые присутствуют в соответствующем соединении или его соли, в прочих случаях может варьироваться независимо от выбора фармацевтически приемлемой соли соответствующего соединения.

Следует отметить, что если есть несоответствие между изображенной структурой и названием этой структуры, изображенной структуре следует придать больший вес.

В настоящем документе, 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 устранение причины(причин) самого нарушения, заболевания или состояния.

Используемый в настоящем документе, если не указано иное, термин "профилактика" означает способ отсрочки и/или предотвращения начала, рецидива или распространения, полностью или частично, нарушения, заболевания или состояния; устранение возможности субъекта приобрести нарушение, заболевание или состояние; или снижение риска приобретения субъектом нарушения, заболевания или состояния.

Используемый в настоящем документе, если не указано иное, термин "ведение" охватывает предотвращение рецидива конкретного заболевания или нарушения у пациента, который им страдал, продление времени, в течение которого пациент, страдавший этим заболеванием или нарушением, остается в ремиссии, снижение показателей смертности пациентов и/или поддержание снижения степени тяжести или предотвращение симптома, ассоциированного с заболеванием или состоянием, которое подлежит ведению.

Используемый в настоящем документе, если не указано иное, термин "эффективное количество" в связи с соединением означает количество, способное лечить, предотвращать или контролировать нарушение, заболевание или состояние или их симптомы.

Используемый в настоящем документе, если не указано иное, термин "субъект" включает в себя животное, включая в себя без ограничения животное, такое 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 человека.

Используемый в настоящем документе, если не указано иное, термин "рецидивирующий" относится к нарушению, заболеванию или состоянию, которое реагировало на лечение (например, достигло полного ответа), а затем характеризовалось прогрессированием. Лечение может включать в себя одно или несколько линий терапии.

Согласно одному варианту осуществления "рецидивирующая" DLBCL может относиться к DLBCL, которую ранее лечили одной или несколькими линиями терапии. Согласно одному варианту осуществления рецидивирующая DLBCL представляет собой DLBCL, которую ранее лечили одной, двумя, тремя или четырьмя линиями терапии. Согласно одному варианту осуществления рецидивирующая DLBCL представляет собой DLBCL, которую ранее лечили двумя или более линиями лечения.

Согласно одному варианту осуществления "рецидивирующая" FL может относиться к FL, которую ранее лечили одной или несколькими линиями терапии. Согласно одному варианту осуществления рецидивирующая FL представляет собой FL, которую ранее лечили одной, двумя, тремя или четырьмя линиями терапии. Согласно одному варианту осуществления рецидивирующая FL представляет собой FL, которую ранее лечили двумя или более линиями лечения.

Используемый в настоящем документе, если не указано иное, термин "рефрактерный" относится к нарушению, заболеванию или состоянию, которое не ответило на предшествующее лечение, которое может включать в себя одну или несколько линий терапии. Согласно одному варианту осуществления нарушение, заболевание или состояние ранее лечили одной, двумя, тремя или четырьмя линиями терапии. Согласно одному варианту осуществления нарушение, заболевание или состояние ранее лечили двумя или более линиями лечения, и оно характеризуется менее чем полным ответом (CR) на последнюю схему, содержащую системную терапию.

В контексте рака ингибирование можно оценивать по ингибированию прогрессирования заболевания, ингибированию роста опухоли, уменьшению первичной опухоли, облегчению связанных с опухолью симптомов, ингибированию факторов, секретируемых опухолью, отсроченному появлению первичных или вторичных опухолей, замедленному развитию первичных или вторичных опухолей, снижению встречаемости первичных или вторичных опухолей, замедлению или снижению тяжести вторичных эффектов заболевания, задержке роста опухоли и обратному развитию опухолей, увеличению времени до прогрессирования заболевания (TTP), увеличению выживаемости без прогрессирования заболевания (PFS), увеличенной общей выживаемости (OS) среди прочего. Используемый в настоящем документе термин OS означает время от начала лечения до смерти по любой причине. Используемый в настоящем документе термин TTP означает время от начала лечения до прогрессирования опухоли; TTP не включает в себя смертельные случаи. Согласно одному варианту осуществления PFS означает время от начала лечения до прогрессирования или смерти опухоли. Согласно одному варианту осуществления PFS означает время от первой дозы соединения до первого появления прогрессирования заболевания или смерти по любой причине. Согласно одному варианту осуществления показатели PFS вычисляются с использованием оценок Каплана-Мейера. Бессобытийная выживаемость (EFS) означает время от начала лечения до любого неэффективного лечения, включая в себя прогрессирование заболевания, прекращение лечения по любой причине или смерть. Согласно одному варианту осуществления частота общего ответа (ORR) означает процент пациентов, у которых достигается ответ. Согласно одному варианту осуществления ORR означает сумму процента пациентов, у которых достигнут полный и частичный ответ. Согласно одному варианту осуществления ORR означает процент пациентов, у которых лучший ответ  $\geq$  частичному ответу (PR). Согласно одному варианту осуществления продолжительность ответа (DoR) представляет собой время от достижения ответа до рецидива или прогрессирования заболевания. Согласно одному варианту осуществления DoR представляет собой время от достижения ответа  $\geq$  частичному ответу (PR) до рецидива или прогрессирования заболевания. Согласно одному варианту осуществления DoR представляет собой время от первого документального подтверждения ответа до первого документального подтверждения прогрессирующего заболевания или смерти. Согласно одному варианту осуществления DoR представляет собой время от первого документального подтверждения ответа  $\geq$  частичному ответу (PR) до первого документального подтверждения прогрессирующего заболевания или смерти. Согласно одному варианту осуществления время до ответа (TTR) означает время от первой дозы соединения до первого документального подтверждения ответа. Согласно одному варианту осуществления TTR означает время от первой дозы соединения до первого документального подтверждения ответа  $\geq$  частичному ответу (PR). В крайнем случае полное ингибирование называется в настоящем документе профилактикой или химиопрофилактикой. В этом контексте термин "профилактика" включает в себя либо полное предотвращение появления клинически очевидного рака, либо предотвращение появления доклинически очевидной стадии рака. Также подразумевается, что это определение охватывает предотвращение трансформации в злокачественные клетки или остановку или обращение вспять прогрессирующего

вания предраковых клеток в злокачественные клетки. Это включает в себя профилактическое лечение лиц, подверженных риску развития рака.

Согласно определенным вариантам осуществления лечение NHL можно оценивать с помощью международных экспертных критериев для злокачественной лимфомы (см. Cheson et al., J. Clin. Oncol. 2014, 32(27):3059-3068) и критериев Deauville интерпретации сканирования позитронно-эмиссионной томографией с использованием фтордезоксиглюкозы (ФДГ-ПЭТ) (Itti et al, Eur. J. Nucl. Med. Mol Imaging, 2013, 40(9): 1312-20; Meignan et al, Leuk Lymphoma, 2014, 55(1):31-37) ("Критерии Lugano"), с использованием ответа и определения конечной точки, показанных в табл. 1-3.

Таблица 1  
Критерии для поражения участка

Участок в ткани	Клинический	Поглощение ФДГ	Исследование	Положительный результат
Лимфатический узел	Пальпируемый	Результаты гистологического исследования с поглощением ФДГ	ПЭТ-КТ	Увеличение поглощения ФДГ
		Заболевание без поглощения	КТ	Необъяснимое увеличение узла
Селезенка	Пальпируемый	Результаты гистологического исследования с поглощением ФДГ	ПЭТ-КТ	Диффузное поглощение, одиночное образование, милиарные поражения, узелки
		Заболевание без поглощения	КТ	> 13 см по вертикальной длине, образование, узелки

Печень	Пальпируемый	Результаты гистологического исследования с поглощением ФДГ	ПЭТ-КТ	Диффузное поглощение, образование
		Заболевание без поглощения	КТ	Узелки
ЦНС	Признаки, симптомы	N/A	КТ	Массовое(ые) поражение(я)
			МРТ	Лептоменингеальная инфильтрация, массовые поражения
			Оценка CSF	Цитология, проточная цитометрия
Другое (например, кожа, легкие, желудочно-кишечный тракт, кость, костный мозг)	Зависит от местоположения	N/A	ПЭТ-КТ <sup>a</sup> , биопсия	Поражение лимфомой

ЦНС = центральная нервная система; CSF = спинномозговая жидкость; КТ = компьютерная томография; ФДГ = фтордезоксиглюкоза; МРТ = магнитно-резонансная томография; ПЭТ = позитронно-эмиссионная томография; N/A = не применимо.

<sup>a</sup> ПЭТ-КТ подходит для определения поражения костного мозга и может считаться весьма предположительным для вовлечения в патологический процесс других экстралимфатических участков. При необходимости можно рассмотреть возможность подтверждения биопсии этих участков.

Таблица 2  
Критерии ответа Lugano при неходжкинской лимфоме

Ответ	Участок	ПЭТ-КТ (метаболический ответ)	КТ (радиологический ответ)
Полный ответ	Лимфатические узлы и экстралимфатические узлы	Балл 1, 2, 3 с остаточной массой или без нее по 5-PS (таблица 3)	Все из следующего: Целевые узлы/узловые массы должны регрессировать до $\leq 1,5$ см в LDi Нет экстралимфатических очагов заболевания
	Неизмеряемое поражение	N/A	Отсутствует
	Увеличение органа	N/A	Обратное развитие к норме
	Новые поражения	Нет	Нет
	Костный мозг	Нет свидетельств заболевания с поглощением ФДГ в костном мозге	Нормальный по морфологии; если неопределенный, отрицательный по ИНС <sup>a</sup>
Частичный ответ	Лимфатические узлы и экстралимфатические узлы	Балл 4 или 5 по 5-PS со сниженным поглощением по сравнению с исходным уровнем и остаточной(ыми) массой(ами) любого размера Как промежуточные данные, эти результаты позволяют предположить отвечающее заболевание. В конце лечения эти результаты могут указывать на остаточное заболевание	Все из следующего: $\geq 50\%$ снижение SPD вплоть до 6 целевых измеряемых узлов и экстранодальных участков Если поражение слишком мало для измерения на КТ, назначьте значение по умолчанию 5 мм $\times$ 5 мм. Когда больше не видно, 0 мм $\times$ 0 мм Для узла размером $> 5$ мм $\times$ 5 мм, но меньше нормального, используйте для расчета фактическое измерение

	Неизмеряемое поражение	N/A	Отсутствует/в норме, регрессированное, но без увеличения
	Увеличение органа	N/A	Селезенка должна регрессировать более чем на 50% в длину по сравнению с нормальным значением
	Новые поражения	Нет	Нет
	Костный мозг	Остаточное поглощение выше, чем в нормальном костном мозге, но снижено по сравнению с исходным уровнем. Если постоянные очаговые изменения в костном мозге в контексте ответа узлов, рассмотрите возможность МРТ, биопсии или интервального сканирования	N/A
Стабильное заболевание	Целевые узлы/узловые образования, экстранодальные поражения	Балл 4 или 5 по 5-PS без значительного изменения поглощения ФДГ по сравнению с исходным уровнем	<50% снижение по сравнению с исходным уровнем вплоть до 6 доминирующих, измеряемых узлов и экстранодальных участков Критерии прогрессирования заболевания не выполняются
	Неизмеряемое поражение	N/A	Нет увеличения, соответствующего прогрессированию
	Увеличение органа	N/A	Нет увеличения, соответствующего прогрессированию
	Новые поражения	Нет	Нет
	Костный мозг	Без изменений по сравнению с исходным уровнем	N/A

Прогрессирующее заболевание	Лимфатические узлы и экстралимфатические узлы	Балл 4 или 5 по 5-PS с увеличением интенсивности поглощения по сравнению с исходным уровнем и/или Новые очаги с поглощением ФДГ, соответствующие лимфоме	По меньшей мере одно из следующего: Прогрессирование PPD: Отдельный узел/поражение должно быть патологическим с: LDi > 1,5 см и Увеличение на $\geq 50\%$ от низшего предела PPD и Увеличение LDi или SDi от низшего предела 0,5 см для поражений $\leq 2$ см 1,0 см для поражений > 2 см При спленомегалии длина селезенки должна увеличиваться на > 50% от степени предшествующего увеличения по сравнению с исходным уровнем (например, селезенка с 15 см должна увеличиваться до > 16 см). Если спленомегалии нет, должно увеличиваться по меньшей мере на 2 см от исходного уровня Новая или рецидивирующая спленомегалия
	Неизмеряемое поражение	Нет	Новое или явное прогрессирование ранее существовавших неизмеряемых поражений
	Новые поражения	Новые очаги с поглощением ФДГ, скорее связанные с лимфомой, чем с другой этиологией (например, инфекция, воспаление). Если этиология неясна, рассмотрите возможность биопсии или интервального сканирования	Возобновление роста ранее вернувшихся в норму поражений Новый узел > 1,5 см по любой оси Новый экстранодальный участок > 1,0 см по любой оси; если < 1,0 см по любой оси, его наличие должно быть однозначным и должно быть связано с лимфомой Поддающееся оценке заболевание любого размера, однозначно связанное с лимфомой
	Костный мозг	Новые рецидивирующие очаги с поглощением ФДГ	Новое или рецидивирующее участие

CMR = полный метаболический ответ; LDi = наибольший поперечный диаметр поражения; PPD = поперечное произведение LDi и диаметра перпендикуляра; SDi = кратчайшая ось, перпендикулярная LDi; SPD = сумма произведения перпендикулярных диаметров для множественных поражений; N/A = не применимо.

<sup>a</sup> Требуется для полного ответа, если исходно есть поражение костного мозга.

<sup>b</sup> В кольце Вальдейера или в экстранодальных участках с высоким физиологическим поглощением или с активацией в селезенке или костном мозге; (например, при химиотерапии или введении миелоидных колониестимулирующих факторов), поглощение может быть больше, чем в нормальном средостении и/или печени. В этом случае можно сделать вывод о CMR, если поглощение в участках начального поражения не превышает уровень окружающей нормальной ткани.

<sup>c</sup> При лимфомах с поглощением ФДГ ответ следует оценивать с помощью ПЭТ-КТ. За некоторыми заболеваниями, как правило, можно следить только с помощью КТ (например, лимфома из клеток маргинальной зоны).

<sup>d</sup> ПЭТ следует проводить с помощью диагностической КТ с контрастным усилением и проводить одновременно или в рамках отдельных процедур.

Таблица 3  
Пятибалльная шкала ПЭТ (5-PS)

1	Нет поглощения выше фона
2	Поглощение $\leq$ средостения
3	Поглощение $>$ средостения, но $\leq$ печени
4	Поглощение умеренно $>$ печени
5	Поглощение заметно выше, чем в печени и/или новых поражениях
X	Новые области поглощения вряд ли связаны с лимфомой

<sup>a</sup> Пятибалльная шкала Deauville (5PS) представляет собой международную рекомендованную шкалу для клинических рутинных процедур и клинических испытаний и клинических испытаний с использованием ФДГ-ПЭТ-КТ при начальной постановке стадии и оценке ответа на лечение при лимфоме Ходжкина (HL) и некоторых типах неходжкинских лимфом (NHL).

Согласно определенным вариантам осуществления стабильное заболевание или его отсутствие можно определить способами, известными в настоящей области техники, такими как оценка симптомов пациента, медицинский осмотр, визуализация опухоли, которая была визуализирована, например, с использованием ФДГ-ПЭТ (позитронно-эмиссионная томография с использованием фтордезоксиглюкозы), ПЭТ-КТ (позитронно-эмиссионная томография/компьютерная томография), МРТ (магнитно-резонансная томография) головного мозга/позвоночника, спинномозговой жидкости, офтальмологические обследования, отбор проб стекловидного тела, фотография сетчатки, оценка костного мозга и другие общепринятые методы оценки.

Используемые в настоящем документе, если не указано иное, термины "совместное введение" и "в комбинации с" включают в себя введение одного или нескольких терапевтических агентов (например, соединения, предусмотренного в настоящем документе, и другого агента против NHL, противоракового агента или агента поддерживающей терапии) одновременно, параллельно или последовательно без каких-либо конкретных временных ограничений. Согласно одному варианту осуществления агенты присутствуют в клетке или в теле пациента одновременно или оказывают свое биологическое или терапевтическое действие в одно и то же время. Согласно одному варианту осуществления терапевтические агенты находятся в одной и той же композиции или стандартной лекарственной форме. Согласно другому варианту осуществления терапевтические агенты находятся в отдельных композициях или стандартных лекарственных формах.

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

Используемый в настоящем документе термин "приблизительно", если не указано иное, относится к значению, которое не более чем на 10% выше или ниже значения, изменяемого этим термином. Например, термин "приблизительно 10 мг/м<sup>2</sup>" означает диапазон от 9 мг/м<sup>2</sup> до 11 мг/м<sup>2</sup>.

#### Соединения

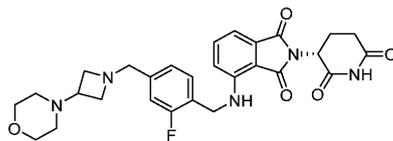
Кроме того, для применения в предусмотренных в настоящем документе способах предусмотрено соединение (S)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-((3-морфолиноазетидин-1-ил)метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-дион, которое называется "соединение 1":



1,

или его таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемая соль.

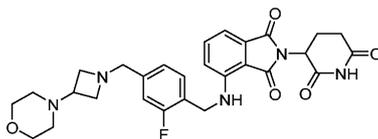
Кроме того, для применения в предусмотренных в настоящем документе способах предусмотрено соединение (R)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-((3-морфолиноазетидин-1-ил)метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-дион, которое называется "соединение 2":



2,

или его таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемая соль.

Для применения в предусмотренных в настоящем документе способах предусмотрено соединение 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-((3-морфолиноазетидин-1-ил)метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-дион, которое называется "соединение 3":



3,

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

Согласно одному варианту осуществления соединения 1 применяют в способах, предусмотренных в настоящем документе. Согласно одному варианту осуществления таутомер соединения 1 применяют в способах, предусмотренных в настоящем документе. Согласно одному варианту осуществления изотополог соединения 1 применяют в способах, предусмотренных в настоящем документе. Согласно одному варианту осуществления фармацевтически приемлемую соль соединения 1 применяют в способах, предусмотренных в настоящем документе.

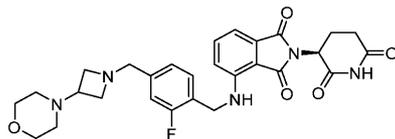
Согласно одному варианту осуществления соединения 2 применяют в способах, предусмотренных в настоящем документе. Согласно одному варианту осуществления таутомер соединения 2 применяют в способах, предусмотренных в настоящем документе. Согласно одному варианту осуществления изотополог соединения 2 применяют в способах, предусмотренных в настоящем документе. Согласно одному варианту осуществления фармацевтически приемлемую соль соединения 2 применяют в способах, предусмотренных в настоящем документе.

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

#### Способы лечения и профилактики

Согласно одному варианту осуществления в настоящем документе предусмотрены способы применения 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-((3-морфолиноазетидин-1-ил)метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-диона или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли, отдельно или в комбинации с ритуксимабом, для лечения, профилактики или ведения неходжкинской лимфомы (NHL).

Согласно одному варианту осуществления в настоящем документе предусмотрен способ лечения NHL, предусматривающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения 1 формулы:



1,

или его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли. Согласно одному варианту осуществления в настоящем документе предусмотрен способ лечения NHL, которая не является диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой (DLBCL), предусматривающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения 1 или его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли.

Согласно одному варианту осуществления в настоящем документе предусмотрен способ лечения NHL, предусматривающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного ко-



настоящем документе предусмотрен способ ведения NHL, которая не является DLBCL, который предусматривает введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения 3 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли.

Согласно определенным вариантам осуществления NHL не является диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой (DLBCL).

Согласно определенным вариантам осуществления NHL представляет собой DLBCL. Согласно одному варианту осуществления DLBCL представляет собой первичную DLBCL. Согласно одному варианту осуществления DLBCL представляет собой DLBCL из активированных В-клеток (ABC-DLBCL). Согласно одному варианту осуществления DLBCL представляет собой DLBCL из В-клеток зародышевого центра (GCB-DLBCL). Согласно одному варианту осуществления DLBCL представляет собой недифференцированную DLBCL. Согласно одному варианту осуществления DLBCL представляет собой первичную медиастинальную В-клеточную DLBCL (PMBL DLBCL). Согласно одному варианту осуществления DLBCL представляет собой "double-hit" DLBCL (DHIT DLBCL), которая также называется мутантной по сМус/Bcl-2 DLBCL. Согласно одному варианту осуществления DLBCL представляет собой "triple-hit" DLBCL (THIT DLBCL), которая также называется DLBCL с реаранжировкой сМус/Bcl2/Bcl6.

Согласно определенным вариантам осуществления NHL представляет собой фолликулярную лимфому (FL).

Согласно другим вариантам осуществления NHL представляет собой лимфому из мантийных клеток (MCL).

Согласно другим вариантам осуществления NHL представляет собой первичную лимфому центральной нервной системы (PCNSL).

Согласно определенным вариантам осуществления NHL представляет собой рецидивирующую или рефрактерную NHL. Согласно одному варианту осуществления NHL представляет собой рецидивирующую NHL. Согласно одному варианту осуществления NHL представляет собой рефрактерную NHL. Согласно одному варианту осуществления рецидивирующая или рефрактерная NHL не является рецидивирующей или рефрактерной DLBCL.

Согласно определенным вариантам осуществления субъект с NHL имеет рентгенологические данные о прогрессировании после достижения полного ответа (CR). Согласно определенным вариантам осуществления субъект с NHL достиг меньше чем полного ответа на последнюю схему, содержащую системную терапию, и имеет рентгенологические данные об активном заболевании или прогрессировании заболевания или рецидиве в течение менее или равного 12 месяцам от предшествующей трансплантации стволовых клеток (SCT).

Согласно определенным вариантам осуществления одна или несколько линий терапии оказались неэффективными для субъекта с NHL, и он не является кандидатом для другой терапии. Согласно определенным вариантам осуществления субъект получил по меньшей мере одну предшествующую терапию и не допущен к какой-либо терапии, кроме способов лечения, описанных в настоящем документе. Согласно определенным вариантам осуществления у субъекта наблюдается рецидив или прогрессирование после стандартной противоопухолевой терапии.

Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере одна предшествующая терапия субъекта оказалась неэффективной. Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере две предшествующие терапии субъекта оказались неэффективными.

Согласно одному варианту осуществления NHL представляет собой рецидивирующую или рефрактерную DLBCL. Согласно одному варианту осуществления DLBCL представляет собой рецидивирующую DLBCL. Согласно одному варианту осуществления DLBCL представляет собой рефрактерную DLBCL. Согласно одному варианту осуществления DLBCL является рефрактерной к доксорубину. Согласно одному варианту осуществления DLBCL представляет собой резистентной к доксорубину.

Согласно одному варианту осуществления DLBCL лечат двумя или более предшествующими линиями лечения.

Согласно одному варианту осуществления DLBCL представляет собой трансформированную лимфому. Согласно другому варианту осуществления DLBCL представляет собой DLBCL без дополнительных уточнений (NOS).

Согласно одному варианту осуществления NHL представляет собой рецидивирующую или рефрактерную FL. Согласно одному варианту осуществления FL представляет собой рецидивирующую FL. Согласно одному варианту осуществления FL представляет собой рефрактерную FL.

Согласно одному варианту осуществления FL лечат с помощью одной или нескольких предшествующих линий лечения. Согласно одному варианту осуществления FL лечат с помощью двух или более предшествующих линий лечения.

Согласно одному варианту осуществления NHL представляет собой рецидивирующую или рефрактерную MCL. Согласно одному варианту осуществления MCL представляет собой рецидивирующую MCL. Согласно одному варианту осуществления MCL представляет собой рефрактерную MCL.

Согласно одному варианту осуществления MCL лечат с помощью одной или нескольких предшеств-

вующих линий лечения. Согласно одному варианту осуществления MCL лечат с помощью двух или более предшествующих линий лечения.

Согласно одному варианту осуществления NHL представляет собой рецидивирующую или рефрактерную PCNSL. Согласно одному варианту осуществления PCNSL представляет собой рецидивирующую PCNSL. Согласно одному варианту осуществления PCNSL представляет собой рефрактерную PCNSL.

Согласно определенным вариантам осуществления NHL представляет собой недавно диагностированную NHL. Согласно определенным вариантам осуществления NHL представляет собой недавно диагностированную NHL, которая не является диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой. Согласно определенным вариантам осуществления NHL представляет собой недавно диагностированную диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому. Согласно определенным вариантам осуществления NHL представляет собой недавно диагностированную фолликулярную лимфому. Согласно определенным вариантам осуществления NHL представляет собой недавно диагностированную лимфому из мантийных клеток. Согласно определенным вариантам осуществления NHL представляет собой недавно диагностированную первичную лимфому центральной нервной системы.

Согласно определенным вариантам осуществления предусмотренные в настоящем документе способы дополнительно предусматривают введение субъекту терапевтически эффективного количества ритуксимаба.

Согласно одному варианту осуществления первую терапию (например, профилактический или терапевтический агент, такой как соединение 1, соединение 2 или соединение 3 или их энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль), предусмотренную в настоящем документе, вводят до (например, за 5 минут, 15 минут, 30 минут, 45 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа, 6 часов, 12 часов, 24 часа, 48 часов, 72 часа, 96 часов, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель или 12 недель до) введения второй терапии (например, ритуксимаба) субъекту.

Согласно одному варианту осуществления первую терапию (например, профилактический или терапевтический агент, такой как соединение 1, соединение 2 или соединение 3 или их энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемая соль), предусмотренную в настоящем документе, вводят сопутствующе с введением второй терапии (например, ритуксимаба) субъекту.

Согласно одному варианту осуществления первую терапию (например, профилактический или терапевтический агент, такой как соединение 1, соединение 2 или соединение 3 или их энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемая соль), предусмотренную в настоящем документе, вводят после (например, через 5 минут, 15 минут, 30 минут, 45 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа, 6 часов, 12 часов, 24 часа, 48 часов, 72 часа, 96 часов, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель или 12 недель после) введения второй терапии (например, ритуксимаба) субъекту.

Согласно определенным вариантам осуществления ритуксимаб вводят в соответствии с локально утвержденной этикеткой или фармацевтическим руководством в отношении информации о получении, введении и хранении. Согласно определенным вариантам осуществления ритуксимаб вводят внутривенно. Согласно определенным вариантам осуществления ритуксимаб вводят подкожно. Согласно определенным вариантам осуществления ритуксимаб вводят с помощью внутривенной инъекции или внутривенной инфузии. Согласно определенным вариантам осуществления ритуксимаб вводят посредством внутривенной инфузии.

Согласно одному варианту осуществления описанное в настоящем документе соединение, например, соединение 1, соединение 2 или соединение 3 или их энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль, вводят в дозе, составляющей от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 1,6 мг в день. Согласно одному варианту осуществления соединение вводят в дозе, составляющей от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 1,2 мг в день. Согласно одному варианту осуществления соединение вводят в дозе, составляющей от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 0,8 мг в день. Согласно одному варианту осуществления соединение вводят в дозе, составляющей от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 0,6 мг в день. Согласно одному варианту осуществления соединение вводят в дозе, составляющей от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 0,4 мг в день. Согласно одному варианту осуществления соединение вводят в дозе, составляющей от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 0,2 мг в день. Согласно одному варианту осуществления соединение вводят в дозе, составляющей от приблизительно 0,2 мг до приблизительно 1,6 мг в день. Согласно одному варианту осуществления соединение вводят в дозе, составляющей от приблизительно 0,2 мг до приблизительно 1,2 мг в день. Согласно одному варианту осуществления соединение вводят в дозе, составляющей от приблизительно 0,2 мг до приблизительно 0,8 мг в день. Согласно одному варианту осуществления соединение вводят в дозе, составляющей от приблизительно 0,2 мг до приблизительно 0,6 мг в день. Согласно одному варианту осуществления соединение вводят в дозе, составляющей от приблизительно 0,2 мг до приблизительно 0,4 мг в день. Согласно одному варианту осуществления соединение вводят в дозе, составляющей от приблизительно 0,4 мг до приблизительно 1,6 мг в день. Согласно одному варианту осуществ-









личества ритуксимаба.

Согласно одному варианту осуществления в настоящем документе предусмотрен способ профилактики рецидивирующей или рефрактерной PCNSL, который предусматривает введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества предусмотренного в настоящем документе соединения, например, соединения 1, соединения 2 или соединения 3 или их энантиомера, смеси энантиомеров, тауомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли. Согласно одному варианту осуществления способ дополнительно предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества ритуксимаба.

Согласно другому варианту осуществления в настоящем документе предусмотрен способ ведения рецидивирующей или рефрактерной PCNSL, который предусматривает введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества предусмотренного в настоящем документе соединения, например, соединения 1, соединения 2 или соединения 3 или их энантиомера, смеси энантиомеров, тауомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли. Согласно одному варианту осуществления способ дополнительно предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества ритуксимаба.

Согласно другому варианту осуществления в настоящем документе предусмотрен способ достижения полного ответа, частичного ответа или стабильного заболевания, как определено критериями ответа Lugano у пациента, предусматривающие введение эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, например, соединения 1, соединения 2 или соединения 3 или их энантиомера, смеси энантиомеров, тауомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли, пациенту с NHL. Согласно другому варианту осуществления в настоящем документе предусмотрены способы достижения увеличения общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования заболевания, бессобытийной выживаемости, времени до прогрессирования заболевания или безрецидивной выживаемости у пациента, предусматривающие введение эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, например, соединения 1, соединения 2 или соединения 3 или их энантиомера, смеси энантиомеров, тауомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли, пациенту с NHL. Согласно другому варианту осуществления в настоящем документе предусмотрены способы достижения увеличения общей выживаемости у пациента, предусматривающие введение эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, например, соединения 1, соединения 2 или соединения 3 или их энантиомера, смеси энантиомеров, тауомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли, пациенту с NHL. Согласно другому варианту осуществления в настоящем документе предусмотрены способы достижения увеличения выживаемости без прогрессирования заболевания у пациента, предусматривающие введение эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, например, соединения 1, соединения 2 или соединения 3 или их энантиомера, смеси энантиомеров, тауомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли, пациенту с NHL. Согласно другому варианту осуществления в настоящем документе предусмотрены способы достижения увеличения бессобытийной выживаемости у пациента, предусматривающие введение эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, например, соединения 1, соединения 2 или соединения 3 или их энантиомера, смеси энантиомеров, тауомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли, пациенту с NHL. Согласно другому варианту осуществления в настоящем документе предусмотрены способы достижения увеличения времени до прогрессирования заболевания у пациента, предусматривающие введение эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, например, соединения 1, соединения 2 или соединения 3 или их энантиомера, смеси энантиомеров, тауомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли, пациенту с NHL. Согласно другому варианту осуществления в настоящем документе предусмотрены способы достижения увеличения безрецидивной выживаемости у пациента, предусматривающие введение эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, например, соединения 1, соединения 2 или соединения 3 или их энантиомера, смеси энантиомеров, тауомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли, пациенту с NHL. Согласно одному варианту осуществления способы дополнительно предусматривают введение субъекту терапевтически эффективного количества ритуксимаба.

#### Фармацевтические композиции и пути введения

Предусмотренное в настоящем документе соединение можно вводить субъекту перорально, местно или парентерально в общепринятой форме препаратов, такой как капсулы, микрокапсулы, таблетки, гранулы, порошок, пастилки, пилюли, суппозитории, инъекции, суспензии, сиропы, пластыри, кремы, лосьоны, мази, гели, спреи, растворы и эмульсии. Подходящие составы можно получить обычно используемыми способами с использованием общепринятых органических или неорганических добавок, таких как вспомогательное вещество (например, сахароза, крахмал, маннит, сорбит, лактоза, глюкоза, целлюлоза, тальк, фосфат кальция или карбонат кальция), связующее (например, целлюлоза, метилцеллюлоза, гидроксиметилцеллюлоза, полипропилпирролидон, поливинилпирролидон, желатин, гуммиарабик, полиэтиленгликоль, сахароза или крахмал), разрыхлитель (например, крахмал, карбоксиметилцеллюлоза, гидроксипропилкрахмал, гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения, бикарбонат натрия, фосфат кальция или цитрат кальция), смазывающее вещество (например, стеарат магния, легкая безвод-

ная кремниевая кислота, тальк или лаурилсульфат натрия), ароматизатор (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), суспендирующий агент (например, метилцеллюлоза, поливинилпирролидон или стеарат алюминия), диспергирующий агент (например, гидроксипропилметилцеллюлоза), разбавитель (например, вода) и воск-основа (например, масло какао, белый вазелин или полиэтиленгликоль). Эффективное количество соединений в фармацевтической композиции может находиться на уровне, обеспечивающем требуемый эффект; от приблизительно 0,001 мг/кг массы тела субъекта до приблизительно 1 мг/кг массы тела субъекта в стандартной дозировке как для перорального, так и для парентерального введения.

Предусмотренное в настоящем документе соединение можно вводить перорально. Согласно одному варианту осуществления при пероральном введении предусмотренное в настоящем документе соединение вводят с едой и водой. Согласно другому варианту осуществления предусмотренное в настоящем документе соединение диспергируют в воде или соке (например, яблочном соке или апельсиновом соке) и вводят перорально в виде раствора или суспензии.

Предусмотренное в настоящем документе соединение также можно вводить внутривенно, внутримышечно, внутрибрюшинно, чрескожно, внутривенно, подкожно, интраназально, эпидурально, сублингвально, интрацеребрально, интравагинально, трансдермально, ректально, на слизистые оболочки, путем ингаляции или местно в уши, нос, глаза или на кожу. Способ введения остается на усмотрение лечащего врача и может частично зависеть от места локализации заболевания.

Согласно одному варианту осуществления в настоящем документе предусмотрены капсулы, содержащие предусмотренное в настоящем документе соединение без дополнительного носителя, вспомогательного вещества или несущей среды. Согласно другому варианту осуществления в настоящем документе предусмотрены композиции, содержащие эффективное количество предусмотренного в настоящем документе соединения и фармацевтически приемлемый носитель или несущую среду, где фармацевтически приемлемый носитель или несущая среда может включать в себя вспомогательное вещество, разбавитель или их смесь. Согласно одному варианту осуществления композиция представляет собой фармацевтическую композицию.

Композиции могут находиться в форме таблеток, жевательных таблеток, капсул, растворов, парентеральных растворов, пастилок, суппозиториев, суспензий и т.п. Композиции могут быть составлены таким образом, чтобы они содержали дневную дозу или подходящую часть суточной дозы в единице дозировки, которая может представлять собой одну таблетку или капсулу или подходящий 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 получить путем смешивания предусмотренного в настоящем документе соединения с подходящим носителем или разбавителем и заполнения капсул необходимым количеством смеси. Общие-принятые носители и разбавители включают в себя без ограничения инертные порошкообразные вещества, такие как крахмал многих различных видов, порошкообразную целлюлозу, особенно кристаллическую и микрокристаллическую целлюлозу, сахара, такие как фруктоза, маннит и сахароза, зерновая мука и аналогичные пищевые порошки.

Таблетки можно получить прямым прессованием, влажным гранулированием или сухим гранулированием. Их составы, как правило, включают в себя разбавители, связующие, смазывающие агенты и разрыхлители, а также соединение. Типичные разбавители включают в себя, например, различные типы крахмала, лактозу, маннит, каолин, фосфат или сульфат кальция, неорганические соли, такие как хлорид натрия, и сахарную пудру. Также можно использовать порошкообразные производные целлюлозы. Типичными связующими веществами для таблеток являются такие вещества, как крахмал, желатин и сахара, такие как лактоза, фруктоза, глюкоза и т.п. Также подходящим являются натуральные и синтетические камеди, включая в себя гуммиарабик, альгинаты, метилцеллюлозу, поливинилпирролидин и тому подобное. Полиэтиленгликоль, этилцеллюлоза и воски также могут служить связующими.

Смазывающий агент может быть необходим в составе таблетки для предотвращения прилипания таблетки и штампов в красителе. Смазывающий агент можно выбрать из таких обеспечивающих скольжение твердых веществ, как тальк, стеарат магния и кальция, стеариновая кислота и гидрогенизированные растительные масла. Разрыхлители таблеток представляют собой вещества, которые набухают при намокании, разрушая таблетку и высвобождая соединение. Они включают в себя крахмалы, глины, целлюлозы, альгины и камеди. Более конкретно, можно использовать кукурузный и картофельный крахмалы, метилцеллюлозу, агар, бентонит, древесную целлюлозу, порошкообразную натуральную губку, катионообменные смолы, альгиновую кислоту, гуаровую камедь, цитрусовый жом и карбоксиметилцеллюлозу, например, а также лаурилсульфат натрия. Таблетки могут быть покрыты сахаром в качестве ароматизатора и герметизирующего агента или пленкообразующими защитными агентами для модификации свойств растворения таблетки.

Композиции также могут быть составлены в виде жевательных таблеток, например, с использованием в составе таких веществ, как маннит.

Когда желательно ввести предусмотренное в настоящем документе соединение в виде суппозито-

рия, можно использовать типичные основы. Какао-масло представляет собой традиционную основу для суппозиториев, которую можно модифицировать, добавляя воск для небольшого повышения температуры плавления. Широко используются смешивающиеся с водой основы суппозиториев, содержащие, в частности, полиэтиленгликоли различной молекулярной массы.

Действие предусмотренного в настоящем документе соединения можно отсрочить или продлить с помощью правильного состава. Например, можно получить медленно растворимую гранулу предусмотренного в настоящем документе соединения и включить его в таблетку или капсулу или в виде имплантируемого устройства с медленным высвобождением. Этот метод также включает в себя изготовление гранул с несколькими различными скоростями растворения и заполнение капсул смесью гранул. Таблетки или капсулы могут быть покрыты пленкой, которая сопротивляется растворению в течение предсказуемого периода времени. Даже парентеральные препараты можно получить пролонгированного действия путем растворения или суспендирования соединения, предусмотренного в настоящем документе, в масляных или эмульгированных несущих средах, которые позволяют ему медленно диспергироваться в сыворотке.

Способы, предусмотренные в настоящем документе, охватывают лечение пациента независимо от возраста пациента. Согласно некоторым вариантам осуществления возраст субъекта составляет 18 лет или старше. Согласно другим вариантам осуществления возраст субъекта составляет больше 18, 25, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65 или 70 лет. Согласно другим вариантам осуществления возраст субъекта составляет меньше 65 лет. Согласно другим вариантам осуществления возраст субъекта составляет больше 65 лет.

В зависимости от состояния заболевания, подлежащего лечению, и состояния субъекта, соединение 1, соединение 2 или соединение 3, предусмотренные в настоящем документе, или их энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемая соль можно вводить пероральным, парентеральным (например, внутримышечной, внутривенной, непрерывной внутривенной, интракостальной инъекцией или инфузией, подкожной инъекцией или с помощью имплантата), ингаляционным, назальным, вагинальным, ректальным, сублингвальным или местным (например, трансдермальным или локальным) путями введения. Соединение 1, соединение 2 или соединение 3, предусмотренные в настоящем документе, или их энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль можно составить отдельно или вместе в подходящей единице дозирования с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, носителями, адьювантами и несущими средами, подходящими для каждого пути введения.

Согласно одному варианту осуществления соединения 1, соединения 2 или соединения 3, предусмотренные в настоящем документе, или их энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль вводят перорально. Согласно другому варианту осуществления соединения 1, соединения 2 или соединения 3, предусмотренные в настоящем документе, или их энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль вводят парентерально. Согласно еще одному варианту осуществления соединения 1, соединения 2 или соединения 3, предусмотренные в настоящем документе, или их энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль вводят внутривенно.

Соединение 1, соединение 2 или соединение 3, предусмотренные в настоящем документе, или их энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль можно доставить в виде разовой дозы, такой как, например, однократная болюсная инъекция, или пероральные капсулы, таблетки или пилюли; или с течением времени, например, непрерывная инфузия с течением времени или разделенные болюсные дозы с течением времени. Соединения, описанные в настоящем документе, при необходимости можно вводить повторно, например, до тех пор, пока у пациента не появится стабильное заболевание или обратное развитие, или пока у пациента не начнется прогрессирование заболевания или неприемлемая токсичность.

Соединение 1, соединение 2 или соединение 3, предусмотренные в настоящем документе, или их энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль можно вводить один раз в день (QD) или разделить на несколько доз в день, например, два раза в день (BID), три раза в день (TID) и четыре раза в день (QID). Кроме того, введение может быть непрерывным (т.е. ежедневно в течение дней подряд или каждый день), прерывистым, например, циклически (т.е. включая в себя дни, недели или месяцы отдыха без лекарственного средства). Используемый в настоящем документе термин "ежедневно" предназначен для обозначения того, что терапевтическое соединение, такое как соединение 1, соединение 2 или соединение 3, предусмотренные в настоящем документе, или их энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль, вводят один или несколько раз в день, например, в течение определенного периода времени. Подразумевается, что термин "непрерывный" означает, что терапевтическое соединение, такое как соединение 1, соединение 2 или соединение 3, предусмотренные в настоящем документе, или их энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль вводят ежедневно в течение непрерывного периода от 7 дней до 52 недель. Используемый в настоящем документе термин "прерывистый" или "периодически" предназначен для обозначения остановки и начала с регулярными или нерегулярными

ми интервалами. Например, периодическое введение соединения 1, соединения 2 или соединения 3, предусмотренных в настоящем документе, или их энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли, представляет собой введение от одного до шести дней в неделю, введение циклами (например, ежедневное введение в течение от двух до восьми недель подряд, затем период отдыха без введения в течение вплоть до одной недели) или введение через день. Используемый в настоящем документе термин "введение циклами" предназначен для обозначения того, что терапевтическое соединение, такое как соединение 1, соединение 2 или соединение 3, предусмотренные в настоящем документе, или их энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль вводят ежедневно или постоянно, но с периодом отдыха.

Согласно некоторым вариантам осуществления частота введения находится в диапазоне от приблизительно суточной дозы до приблизительно ежемесячной дозы. Согласно определенным вариантам осуществления введение осуществляют один раз в день, два раза в день, три раза в день, четыре раза в день, один раз через день, два раза в неделю, один раз в неделю, один раз в две недели, один раз в три недели или один раз в четыре недели. Согласно одному варианту осуществления соединения 1, соединения 2 или соединения 3, предусмотренные в настоящем документе, или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль вводят один раз в день. Согласно другому варианту осуществления соединения 1, соединения 2 или соединения 3, предусмотренные в настоящем документе, или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль вводят два раза в день. Согласно еще одному варианту осуществления соединения 1, соединения 2 или соединения 3, предусмотренные в настоящем документе, или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль вводят три раза в день. Согласно другому варианту осуществления соединения 1, соединения 2 или соединения 3, предусмотренные в настоящем документе, или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль вводят четыре раза в день.

Согласно определенным вариантам осуществления предусмотренные в настоящем документе способы предусматривают введение терапевтически эффективного количества соединения 1, соединения 2 или соединения 3 в одном или нескольких 7-дневных циклах лечения. Согласно другому варианту осуществления предусмотренные в настоящем документе способы предусматривают введение терапевтически эффективного количества соединения 1, соединения 2 или соединения 3 в дни с 1 по 5 7-дневного цикла.

Согласно определенным вариантам осуществления предусмотренные в настоящем документе способы предусматривают введение терапевтически эффективного количества соединения 1, соединения 2 или соединения 3 в одном или нескольких 14-дневных циклах лечения. Согласно другому варианту осуществления предусмотренные в настоящем документе способы предусматривают введение терапевтически эффективного количества соединения 1, соединения 2 или соединения 3 в дни с 1 по 5 14-дневного цикла. Согласно другому варианту осуществления предусмотренные в настоящем документе способы предусматривают введение терапевтически эффективного количества соединения 1, соединения 2 или соединения 3 в дни с 1 по 7 14-дневного цикла. Согласно другому варианту осуществления предусмотренные в настоящем документе способы предусматривают введение терапевтически эффективного количества соединения 1, соединения 2 или соединения 3 в дни с 1 по 10 14-дневного цикла.

Согласно одному варианту осуществления предусмотренные в настоящем документе способы предусматривают введение терапевтически эффективного количества соединения 1, соединения 2 или соединения 3 в одном или нескольких 28-дневных циклах лечения. Согласно другому варианту осуществления предусмотренные в настоящем документе способы предусматривают введение терапевтически эффективного количества соединения 1, соединения 2 или соединения 3 в дни с 1 по 14 28-дневного цикла. Согласно другому варианту осуществления предусмотренные в настоящем документе способы предусматривают введение терапевтически эффективного количества соединения 1, соединения 2 или соединения 3 в дни с 1 по 21 28-дневного цикла. Согласно другому варианту осуществления предусмотренные в настоящем документе способы предусматривают введение терапевтически эффективного количества соединения 1, соединения 2 или соединения 3 в дни с 1 по 5, дни с 8 по 12, дни с 15 по 19 и дни с 22 по 26 28-дневного цикла. Согласно другому варианту осуществления предусмотренные в настоящем документе способы предусматривают введение терапевтически эффективного количества соединения 1, соединения 2 или соединения 3 в дни с 1 по 5 и дни с 15 по 19 28-дневного цикла. Согласно другому варианту осуществления предусмотренные в настоящем документе способы предусматривают введение терапевтически эффективного количества соединения 1, соединения 2 или соединения 3 в дни с 1 по 7 и дни с 15 по 21 28-дневного цикла. Согласно другому варианту осуществления предусмотренные в настоящем документе способы предусматривают введение терапевтически эффективного количества соединения 1, соединения 2 или соединения 3 в дни с 1 по 10 и дни с 15 по 24 28-дневного цикла.

Согласно одному варианту осуществления соединения 1, соединения 2 или соединения 3 вводят один раз в день в течение 5 дней с последующими 2 днями отдыха. Согласно одному варианту осуществления соединения 1, соединения 2 или соединения 3 вводят один раз в день в течение 5 дней с последующими 9 днями отдыха. Согласно одному варианту осуществления соединения 1, соединения 2 или

соединение 3 вводят один раз в день в течение 7 дней с последующими 7 днями отдыха. Согласно одному варианту осуществления соединение 1, соединение 2 или соединение 3 вводят один раз в день в течение 10 дней с последующими 4 днями отдыха. Согласно одному варианту осуществления соединение 1, соединение 2 или соединение 3 вводят один раз в день в течение 14 дней с последующими 14 днями отдыха. Согласно одному варианту осуществления соединение 1, соединение 2 или соединение 3 вводят один раз в день в течение 21 дня с последующими 7 днями отдыха.

Согласно определенным вариантам осуществления лечение предусматривает введение терапевтически эффективного количества ритуксимаба в одном или нескольких циклах лечения. Согласно одному варианту осуществления ритуксимаб вводят один раз каждые 7 дней. Согласно одному варианту осуществления ритуксимаб вводят один раз каждые 4 недели. Согласно одному варианту осуществления ритуксимаб вводят один раз каждые 8 недель. Согласно одному варианту осуществления ритуксимаб вводят в дни 1, 8, 15 и 22 первого 28-дневного цикла, вводят в день 1 со второго по шестой 28-дневные циклы, а затем вводят один раз каждые 8 недель

Согласно одному варианту осуществления способ, предусмотренный в настоящем документе, предусматривает (i) введение ритуксимаба в дни 1, 8, 15 и 22 первого 28-дневного цикла ("цикл 1"), в день 1 со второго по шестой 28-дневные циклы, а затем один раз каждые 8 недель; и (ii) введение соединения 1 циклами, составляющими один раз в день в течение 5 дней с последующими 2 днями отдыха, начиная с дня 1 цикла 1.

Согласно одному варианту осуществления способ, предусмотренный в настоящем документе, предусматривает (i) введение ритуксимаба в дни 1, 8, 15 и 22 первого 28-дневного цикла ("цикл 1"), в день 1 со второго по шестой 28-дневные циклы, а затем один раз каждые 8 недель; и (ii) введение соединения 1 циклами, составляющими один раз в день в течение 5 дней с последующими 9 днями отдыха, начиная с дня 1 цикла 1.

Согласно одному варианту осуществления способ, предусмотренный в настоящем документе, предусматривает (i) введение ритуксимаба в дни 1, 8, 15 и 22 первого 28-дневного цикла ("цикл 1"), в день 1 со второго по шестой 28-дневные циклы, а затем один раз каждые 8 недель; и (ii) введение соединения 1 циклами, составляющими один раз в день в течение 7 дней с последующими 7 днями отдыха, начиная с дня 1 цикла 1.

Согласно одному варианту осуществления способ, предусмотренный в настоящем документе, предусматривает (i) введение ритуксимаба в дни 1, 8, 15 и 22 первого 28-дневного цикла ("цикл 1"), в день 1 со второго по шестой 28-дневные циклы, а затем один раз каждые 8 недель; и (ii) введение соединения 1 циклами, составляющими один раз в день в течение 10 дней с последующими 4 днями отдыха, начиная с дня 1 цикла 1.

Согласно одному варианту осуществления способ, предусмотренный в настоящем документе, предусматривает (i) введение ритуксимаба в дни 1, 8, 15 и 22 первого 28-дневного цикла ("цикл 1"), в день 1 со второго по шестой 28-дневные циклы, а затем один раз каждые 8 недель; и (ii) введение соединения 1 циклами, составляющими один раз в день в течение 14 дней с последующими 14 днями отдыха, начиная с дня 1 цикла 1.

Согласно одному варианту осуществления способ, предусмотренный в настоящем документе, предусматривает (i) введение ритуксимаба в дни 1, 8, 15 и 22 первого 28-дневного цикла ("цикл 1"), в день 1 со второго по шестой 28-дневные циклы, а затем один раз каждые 8 недель; и (ii) введение соединения 1 циклами, составляющими один раз в день в течение 21 дня с последующими 7 днями отдыха, начиная с дня 1 цикла 1.

Любой описанный в настоящем документе цикл лечения можно повторять по меньшей мере в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или более циклов. В определенных случаях цикл лечения, как описано в настоящем документе, включает в себя от 1 до приблизительно 24 циклов, от приблизительно 2 до приблизительно 16 циклов или от приблизительно 2 до приблизительно 4 циклов. В определенных случаях цикл лечения, как описано в настоящем документе, включает в себя от 1 до приблизительно 4 циклов. Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтически эффективное количество соединения 1, соединения 2 или соединения 3 и/или ритуксимаба вводят в течение 1-13 циклов по 28 дней (например, приблизительно 1 год). В определенных случаях циклическая терапия не ограничивается количеством циклов, и терапия продолжается до прогрессирования заболевания. В определенных случаях циклы могут включать в себя изменение продолжительности периодов введения и/или периодов отдыха, описанных в настоящем документе.

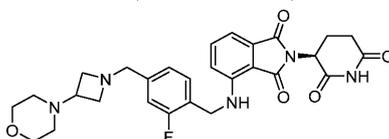
### Примеры

Следующие ниже примеры представлены в качестве иллюстрации, а не ограничения. Соединения получают названия с помощью инструмента автоматического создания названий, представленного в ChemBiodraw Ultra (Cambridgesoft), который генерирует систематические названия для химических структур с поддержкой правил Кана-Ингольда-Прелога для стереохимии. Специалист в настоящей области техники может изменить процедуры, изложенные в иллюстративных примерах, чтобы получить требуемые продукты.

Используемые сокращения:

DCM	Дихлорметан
DIEA	N,N-диизопропилэтиламин
DMF	N,N-диметилформамид
DMSO	Диметилсульфоксид
ESI	Ионизация электрораспылением
EtOAc	Этилацетат
ЖХМС (LCMS)	Жидкостная хроматомакс-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 (соединение 1)

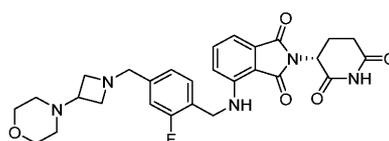


(S)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-(гидроксиетил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-дион: Суспензию (S)-4-амино-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (5,00 г, 18,3 ммоль) и 2-фтор-4-(гидроксиетил)бензальдегида (2,82 г, 18,30 ммоль) в смеси диоксан-МеОН (2:1) (75 мл) охлаждали до 0°C и добавляли  $V_{10}H_{14}$  (4,92 г, 40,3 ммоль) небольшими порциями в течение 5 минут. Реакционную колбу снабжали перегородкой и иглой для вентиляции (давление) и интенсивно перемешивали в течение 10 минут. Смеси давали нагреться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 3 часов. Смесь концентрировали и остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-10% МеОН-DCM) с получением (S)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-(гидроксиетил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-диона в виде желтого твердого вещества (4,23 г, 56%). ЖХМС (ESI)  $m/z$  411,8  $[M+H]^+$ .

(S)-4-((4-(хлорметил)-2-фторбензил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион: Раствор (S)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-(гидроксиетил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-диона (0,727 г, 1,77 ммоль) в сухом NMP (6 мл) охлаждали до 0°C и последовательно добавляли метансульфонилхлорид (0,275 мл, 3,35 ммоль) и DIEA (0,617 мл, 3,53 ммоль). Реакционной смеси давали достичь температуры окружающей среды и перемешивали в течение 18 часов. Реакционную смесь медленно добавляли к  $H_2O$  (60 мл), охлажденной до 0°C, при интенсивном перемешивании. Полученную суспензию фильтровали и собранное твердое вещество промывали  $H_2O$  и  $Et_2O$ . Твердое вещество растворяли в EtOAc и раствор сушили с помощью  $MgSO_4$ , фильтровали и концентрировали с получением (S)-4-((4-(хлорметил)-2-фторбензил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона в виде желтого твердого вещества (0,600 г, 79%). ЖХМС (ESI)  $m/z$  430,0  $[M+H]^+$ .

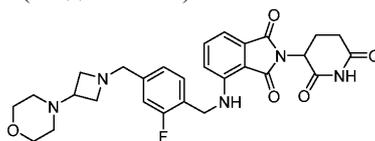
(S)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-((3-морфолиноазетидин-1-ил)метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-дион: К раствору (S)-4-((4-(хлорметил)-2-фторбензил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (300 мг, 0,698 ммоль) в сухом DMSO (1,0 мл) добавляли гидрохлорид 4-(азетидин-3-ил)морфолина (125 мг, 0,698 ммоль) и DIEA (0,122 мл, 0,698 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 часов и разбавляли DMSO (1 мл). Раствор очищали хиральной обращенно-фазовой хроматографией с получением (S)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-((3-морфолиноазетидин-1-ил)метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-диона (89 мг, 24%, 97% ee). ЖХМС (ESI)  $m/z$  536,2  $[M+H]^+$ .

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



Хиральная обращенно-фазовая хроматография, описанная в примере 1, дополнительно дала (R)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-((3-морфолиноазетидин-1-ил)метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-дион (16 мг, 97% ee). ЖХМС (ESI)  $m/z$  535,6  $[M+H]^+$ .

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



(4-бром-3-фтор-фенил)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 часов. Смесь охлаждали до 0°C, гасили MeOH (50 мл) и выливали в воду (30 мл). Смесь концентрировали под вакуумом, а остаточную водную смесь разбавляли этилацетатом (150 мл) и водой (150 мл) и перемешивали в течение 15 минут. Органическую фазу удаляли, а водную фазу экстрагировали этилацетатом (150 мл × 2). Органические фракции объединяли, сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (2-10% этилацетата в петролейном эфире) с получением (4-бром-3-фторфенил)метанола (13,1 г, выход 93,3%) в виде бесцветной жидкости. ЖХМС (ESI) m/z 187,0 [MH-18<sup>+</sup>]. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д. 7,54 - 7,45 (m, 1H), 7,14 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,00 (d, J=7,9 Гц, 1H), 4,64 (d, J=4,6 Гц, 2H), 2,20 (br s, 1H).

(4-бром-3-фтор-фенил)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 часов. Реакционную смесь выливали в охлажденную воду (30 мл), разбавляли этилацетатом (100 мл) и водой (100 мл) и перемешивали в течение 15 минут. Органическую фазу удаляли, а водную фазу экстрагировали этилацетатом (150 мл × 2). Органические фракции объединяли, промывали насыщенным NaCl (50 мл × 2), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (0-10% этилацетата в петролейном эфире) с получением (4-бром-3-фтор-фенил)метокси-трет-бутилдиметилсилана (18,6 г, выход 91,2%) в виде бесцветной жидкости. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д. 7,49 (dd, J=7,1, 8,1 Гц, 1H), 7,18-7,08 (m, 1H), 7,01-6,92 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 0,96 (s, 9H), 0,12 (s, 6H).

4-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-2-фторбензальдегид: В атмосфере азота раствор (4-бром-3-фтор-фенил)метокси-трет-бутилдиметилсилана (18,6 г, 58,3 ммоль) в THF (150 мл) охлаждали до -78°C и по каплям добавляли n-BuLi (25,6 мл, 64,0 ммоль, 2,5 М в гексане). Смесь перемешивали при -78°C в течение 5 минут и добавляли DMF (5,83 мл, 75,7 ммоль). Смесь перемешивали при -78°C в течение 2 часов и давали нагреться до температуры окружающей среды. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили насыщенным хлоридом аммония (60 мл) и водой (30 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (2×150 мл), и объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (0-2% этилацетата в петролейном эфире) с получением 4-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-2-фтор-бензальдегида (11,5 г, выход 73,5%) в виде желтой жидкости. МС (ESI) m/z: 269,1 [M+1]<sup>+</sup>.

3-((4-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2-фторбензил)амино)фталевая кислота: Раствор 4-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-2-фтор-бензальдегида (7,50 г, 27,9 ммоль) и 3-аминофталево́й кислоты (5,06 г, 27,9 ммоль) в смеси уксусной кислоты с MeOH 1:10 (110 мл) перемешивали при 25°C в течение 30 минут и охлаждали до 0°C. Добавляли комплекс боран-2-метилпиридин (4,48 г, 41,9 ммоль) и смеси давали нагреться до температуры окружающей среды. Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 часов и смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (25 мл) и этилацетатом (25 мл) и перемешивали в течение 15 минут. Органический слой удаляли, а водный слой экстрагировали этилацетатом (30 мл × 2). Органические фракции объединяли, сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (2-5% этилацетата в петролейном эфире) с получением 3-((4-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2-фторбензил)амино)фталево́й кислоты (9,90 г, выход 81,8%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ESI) m/z: 434,1 [M+1]<sup>+</sup>.

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)фталево́й кислоты (11,8 г, 27,2 ммоль) и гидрохлорида 3-аминопиперидин-2,6-диона (6,72 г, 40,8 ммоль) в пиридине (150 мл) перемешивали при 120°C в течение 12 часов в атмосфере азота. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали хроматографией 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 виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ESI) m/z: 526,2 [M+1]<sup>+</sup>.

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 под вакуумом и остаток обрабатывали смесью 1:5 этилацетат-петролейный эфир (20 мл). Полученную суспензию перемешивали в течение 30 минут и фильтровали. Собранное твердое вещество промывали смесью 1:5 этилацетат-петролейный эфир и сушили в вакууме с получением 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-(гидрокси)метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-диона (6,58 г, выход 85,2%) в виде желтого твердого вещества. МС (ESI) m/z: 412,0 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 11,12 (s, 1H), 7,54 (dd, J=7,3, 8,4 Гц, 1H), 7,33 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,16 - 7,07 (m, 3H), 7,05 (d, J=7,0 Гц, 1H), 6,99 (d, J=8,5 Гц, 1H), 5,33 - 5,25 (m, 1H), 5,07 (dd, J=5,3, 12,9 Гц, 1H), 4,59 (d, J=6,3 Гц, 2H), 4,47 (d, J=5,8 Гц, 2H), 2,95 - 2,84 (m, 1H), 2,65 - 2,52 (m, 2H), 2,09 - 2,01 (m, 1H).

4-((4-(хлорметил)-2-фторбензил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион: Раствор 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-(гидрокси)метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-диона (6,58 г, 16,0 ммоль) в дихлорметане (200 мл) охлаждали до 0°C и по каплям добавляли тионилхлорид (20,0 мл, 276 ммоль). После завершения добавления охлаждающую баню удаляли и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 часов. Смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (1,00-1,25% MeOH в дихлорметане) с получением 4-((4-(хлорметил)-2-фторбензил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (3,80 г, выход 55,4%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ESI) m/z. 430,0 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 11,12 (s, 1H), 7,54 (dd, J=7,3, 8,4 Гц, 1H), 7,38 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,32 (dd, J=1,5, 11,0 Гц, 1H), 7,24 (dd, J = 1,6, 7,8 Гц, 1H), 7,16 (t, J=6,3 Гц, 1H), 7,06 (d, J=6,9 Гц, 1H), 6,98 (d, J=8,5 Гц, 1H), 5,08 (dd, J=5,3, 12,9 Гц, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,63 (d, J=6,3 Гц, 2H), 2,95 - 2,85 (m, 1H), 2,66 - 2,53 (m, 2H), 2,09 - 2,02 (m, 1H).

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-((3-морфолиноазетидин-1-ил)метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-дион: К раствору 4-((4-(хлорметил)-2-фторбензил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (215 мг, 0,500 ммоль) (получен как описано в настоящем документе) и гидрохлорид 4-(азетидин-3-ил)морфолина (107 мг, 0,600 ммоль) в сухом DMSO (1,7 мл) добавляли DIEA (262 мкл, 1,50 ммоль) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 48 часов. Реакционную смесь разбавляли 20% муравьиной кислотой в DMSO (2,5 мл) и фильтровали через мембранный шприцевой фильтр (нейлон 0,45 мкм). Раствор очищали стандартными способами 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%). ЖХМС (ESI) m/z 536,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 4: Клеточные анализы с использованием соединений в качестве единственных агентов

Ниже приведены примеры клеточных анализов, которые можно использовать для определения антипролиферативной активности и апоптотического эффекта соединений, описанных в настоящем документе, с использованием иллюстративных клеточных линий неходжкинской лимфомы (NHL).

Анализ клеточной пролиферации и жизнеспособности с использованием клеточной линии SU-DHL-4: В следующем иллюстративном анализе используют клеточную линию DLBCL, например, клеточную линию SU-DHL-4 (Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH [DSMZ]: номер по каталогу ACC-495) через 120 часов после обработки. Плотность посева для SU-DHL-4 можно оптимизировать для обеспечения линейности анализа в 1536-луночных планшетах.

Каждую из возрастающих концентраций (от 0,5 нМ до 10 мкМ) соединений 1, 2 и 3 наносили в виде 20-точечного разбавления (неравномерно расположенные точки данных) через акустический дозатор (EDC ATS-100) в пустой 1536-луночный планшет. Концентрацию DMSO поддерживали постоянной для конечной аналитической концентрации 0,1% DMSO. Перед тестированием клетки SU-DHL-4 выращивали в среде RPMI-1640 (Roswell Park Memorial Institute - 1640) с 10% FBS (фетальная бычья сыворотка: NuClone) и размножали в колбах для культур для получения достаточного количества исходного материала. Затем клетки разбавляли до 500 клеток на лунку в объеме 5 мкл и добавляли непосредственно в 1536-луночные планшеты с нанесенным пятнами соединением. Клеткам давали возможность расти в течение 120 часов в 5% CO<sub>2</sub> при 37°C. В момент начала воздействия на клетки соединения (t<sub>0</sub>) исходное количество жизнеспособных клеток оценивали с помощью люминесцентного анализа жизнеспособности клеток Cell Titer-Glo® при соотношении 1 об. :2 об. в соответствии с инструкциями производителя (Promega Corporation, Madison, WI) путем количественного определения уровня люминесценции, создаваемой аденозин-5'-трифосфатом (АТФ), присутствующим в жизнеспособных клетках. Через 120 часов жизнеспособность обработанных клеток оценивали с помощью Cell Titer-Glo® и считывали люминесценцию. Все кривые ингибирования роста обрабатывали и оценивали с использованием Activity Base (IDBS, Alameda, CA). Значения IC<sub>50</sub> жизнеспособности клеток рассчитывали с использованием четырехпараметрической модели вероятности с логистическим распределением (сигмоидальная модель доз-ответ):

$$y = (A + ((B - A) / (1 + ((C/x)^D))))$$

где A = Y<sub>Min</sub>;

$B = Y_{\text{Max}}$ ;

$C = EC_{50}$ ;

$D =$  угловой коэффициент Хилла;

$IC_{50} =$  концентрация соединения, когда  $Y = 50\%$  от контроля DMSO;

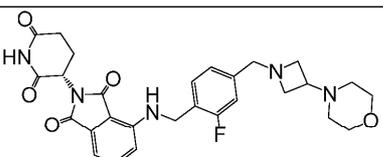
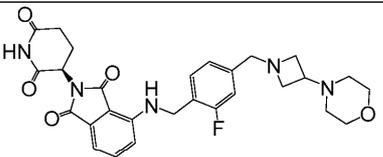
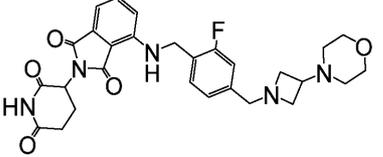
$Y =$  жизнеспособность клеток, измеренная в единицах люминесценции, и

$x =$  концентрация соединения.

Было обнаружено, что соединения 1, 2 и 3 обладают активностью в анализе пролиферации клеток SU-DHL-4 (табл. 4).

Таблица 4

Антипролиферативная активность соединений 1, 2 и 3 в клеточной линии SU-DHL-4

№ соед.	Структура соединения	Название соединения	$IC_{50}$
1		(S)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(2-фтор-4-((3-морфолиноазетидин-1-ил)метил)бензиламино)изоиндолин-1,3-дион	< 0,2 мкМ
2		(R)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(2-фтор-4-((3-морфолиноазетидин-1-ил)метил)бензиламино)изоиндолин-1,3-дион	< 0,2 мкМ
3		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(2-фтор-4-((3-морфолиноазетидин-1-ил)метил)бензиламино)изоиндолин-1,3-дион	< 0,2 мкМ

Анализ клеточной пролиферации и жизнеспособности с использованием клеточных линий NHL: В следующем иллюстративном антипролиферативном анализе используют иллюстративные клеточные линии неходжкинской лимфомы (NHL) (включая в себя диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL), фолликулярную лимфому (FL) и лимфому из мантимальных клеток (MCL)) (табл. 5). Ингибирующую рост *in vitro* активность соединения 1, описанного в настоящем документе, оценивали с использованием 384-луночного анализа проточной цитометрии.

Таблица 5  
Клеточные линии NHL

Клеточная линия	Тип опухоли	Подтип опухоли	Условия культивирования
ULA	DLBCL	не указано	RPMI + 10% FBS, 1X NEAA, 2 mM L-глутамин
SU-DHL-5	DLBCL	не указано	
OCI-LY18	DLBCL	не указано	
TMD8	DLBCL	ABC	
SU-DHL-2	DLBCL	ABC	
Farage	DLBCL	PMBL	
SU-DHL-10	DLBCL	GCB	
NU-DHL-1	DLBCL	GCB	
VAL	DLBCL	не указано	
WILL-2	DLBCL	не указано	
SU-DHL-6	DLBCL	GCB	
KARPAS-422	DLBCL	GCB	
NU-DUL-1	DLBCL	ABC	
KARPAS-1106P	DLBCL	PMBL	
OCI-LY1	DLBCL	GCB	
SU-DHL-1	DLBCL	не указано	
WSU-DLCL2	DLBCL	GCB	
STR428	DLBCL	не указано	
U-2946	DLBCL	не указано	
U-2940	DLBCL	PMBL	
OCI-LY-19	DLBCL	GCB	
CARNAVAL	DLBCL	не указано	
Toledo	DLBCL	GCB	
RC-K8	DLBCL	ABC	
SU-DHL-8	DLBCL	GCB	
OCI-LY10	DLBCL	ABC	
SU-DHL-16	DLBCL	GCB	
U-2932	DLBCL	ABC	

WILL-1	DLBCL	не указано	
SU-DHL-4	DLBCL	GCB	
Pfeiffer	DLBCL	GCB	
U-2904	DLBCL	не указано	
WSU-DLCL	DLBCL	GCB	
HT	DLBCL	GCB	
RIVA	DLBCL	ABC	
ROS-50	DLBCL	не указано	
GCBDB	DLBCL	GCB	
OCI-LY-7	DLBCL	GCB	IMDM + 20% плазма человека
OCI-LY-3	DLBCL	ABC	
DOHH2	FL	не указано	RPMI + 10% FBS, 1X NEAA, 2 mM L-глутамин
RL	FL	не указано	
Mino	MCL	не указано	RPMI1640 + 15% FBS + 2 mM L-глутамин + 10 mM Hepes + 1 mM пируват натрия + 4,5 г/л глюкозы
Rec-1	MCL	не указано	RPMI + 10% FBS + 2 mM L-глутамин

ABC = из активированных В-клеток; FBS = фетальная бычья сыворотка; GCB = В-клетка зародышевого центра; IMDM = среда Дульбекко в модификации Искова; NEAA = заменимая аминокислота; RPMI = RPMI1640.

Клеточные линии в табл. 5 помещали в 384-луночные планшеты с плоским дном и оценивали при увеличивающихся концентрациях соединения 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 часов количество клеток и гибель клеток анализировали с помощью проточной цитометрии (Attune®, Thermo Fisher) с использованием аннексина V и красителя, не проникаемого для живых клеток, DRAQ7. Фосфатидилсерин перемещается из внутреннего слоя во внешний слой клеточной мембраны на ранней стадии апоптоза, а аннексин V связывается с экспонированным фосфатидилсерином, обнаруженным на поверхности апоптотической клетки. Витальный краситель DRAQ7 исключается из интактных живых клеток и окрашивает только те клетки, которые погибли в результате апоптоза или некроза.

Затем провели анализ данных проточной цитометрии с использованием программного обеспечения Flow Jo v10 для определения количества жизнеспособных клеток (клетки с двойным отрицательным окрашиванием аннексином V и DRAQ7) и процентного содержания апоптотических клеток (положительные в отношении аннексина V клетки) для каждого условия. Количество живых клеток для каждой концентрации было нормализовано к контролю DMSO (считающемуся 100%) для расчета процента жизнеспособных клеток, оставшихся после обработки, и графически отображено с использованием GraphPad Prism 7.03. Затем рассчитывали значения  $IC_{50}$  (50% ингибирующая концентрация) и  $E_{max}$  (достигнутая максимальная эффективность) путем подбора аппроксимирующей кривой нелинейной регрессии с использованием следующего:  $\log(\text{ингибитор})/\text{нормализованный ответ}$  - анализ переменного наклона на GraphPad Prism 7.03. Площадь под кривой (AUC) рассчитывали путем анализа площади под кривой на GraphPad Prism 7.03. Аналогичным образом, для анализа апоптоза процент апоптоза, сочетающего в себе клеточные "ворота" как "раннего" (положительные по аннексину V и отрицательный по DRAQ7), так и "позднего" апоптоза (положительные по аннексину V и DRAQ7) относительно DMSO был графически отображен с использованием GraphPad Prism 7.03. Значения AUC,  $EC_{50}$  (концентрация соединения 1, вызывающая половину максимального ответа апоптоза) и  $Y_{max}$  (максимальный процент достигнутого апоптоза) из кривых апоптоза рассчитывали путем анализа площади под кривой и подбора кривой нелинейной регрессии с использованием следующего:  $\log(\text{агонист})/\text{нормализованный ответ}$  - анализ переменного наклона на GraphPad Prism 7.03.

В табл. 6 кривые пролиферации зависимости ответа от дозы для панели линий клеток NHL и нелинейную регрессию с аппроксимацией кривой использовали для определения  $IC_{50}$ , AUC и  $E_{max}$  для % жизнеспособных клеток ( $E_{max}$  для жизнеспособности варьируется от 100 при низком уровне дозах и 0 при высоких дозах, что соответствует ингибированию всех жизнеспособных клеток) и кривые апоптоза зависимости ответа от дозы использовали для определения  $EC_{50}$ , AUC и  $Y_{max}$  для % апоптоза ( $Y_{max}$  для апоптоза варьируется от 0 при низких дозах и 100 при более высоких дозах, что соответствует гибели всех клеток). Опухолевые клетки подвергали серийным разведениям (от 0,00015 до 10 мкМ) соединения 1 или контроля - диметилсульфоксида (DMSO) в течение 5 дней. Жизнеспособность и апоптоз для всех кле-

точных линий определяли с помощью проточной цитометрии с аннексином V/7-аминоактиномицином D (7-AAD). Было обнаружено, что соединение 1 проявляет антипролиферативную активность и апоптотический эффект в клеточных линиях NHL (табл. 6).

Таблица 6

Антипролиферативная активность и апоптотический эффект соединения 1 в клеточных линиях NHL

Клеточная линия	% жизнеспособных клеток			Апоптоз		
	AUC	IC <sub>50</sub>	E <sub>max</sub>	AUC	EC <sub>50</sub>	Y <sub>max</sub>
ULA	0,5518	0,00099	0,02523	995,3	0,00179	99,76
SU-DHL-5	1,873	0,002389	0,1398	934,1	0,003603	95,23
OCI-LY18	1,965	0,0009441	0,05973	965,2	0,002976	97,44
TMD8	4,187	0,002459	0,245	963,3	0,006172	97,2
SU-DHL-2	5,586	0,001263	0,2145	928,4	0,006242	95,98
Farage	10,16	0,002375	0,7936	728,7	0,03017	84,17
SU-DHL-10	10,36	0,006101	0,6716	903	0,03942	92,27
NU-DHL-1	12,37	0,001073	0,4919	981,8	0,001267	99,17
VAL	14,62	0,0005703	0,9632	936,7	0,0006045	95,68
WILL-2	17,1	0,002359	0,03115	916,9	0,08971	99,43
SU-DHL-6	19,94	0,03248	0,2469	920,7	0,1045	95,92
KARPAS-422	19,97	0,01313	0,8721	911,9	0,0461	93,99
NU-DUL-1	22,12	0,03527	0,0228	962,8	0,06304	99,84
KARPAS-1106P	22,22	0,01748	0,1698	885,2	0,09182	97,08
OCI-LY1	22,77	0,006002	1,037	852,3	0,03338	90,09
SU-DHL-1	31,14	0,0005495	2,485	690,1	0,001105	73,83
WSU-DLCL2	36,7	0,01691	1,387	858,9	0,08473	92,1
STR428	43,48	0,09471	1,227	905,9	0,1016	95,17
U-2946	45,47	0,004604	0,4821	762,6	0,1922	93,34
U-2940	70,43	0,006313	5,192	792,5	0,0314	82,19
OCI-LY19	72,49	0,02944	3,228	706,2	0,2829	80,91
CARNAVAL	110,6	0,009122	7,134	708,7	0,1516	77,84
Toledo	112,3	0,002002	8,56	231,4	0,2231	27,5
RC-K8	115,7	0,003371	10,06	349,2	0,07435	26,31
SU-DHL-8	119,5	0,4857	2,081	363,2	0,6025	85,44
OCI-LY10	125,3	0,01417	10,16	188,9	0,3202	22,31

SU-DHL-16	149,7	0,1545	7,137	492,6	0,6619	60,79
U-2932	163,7	0,03595	12,8	212,8	0,5669	25,81
WILL-1	233,7	0,8166	4,216	549,4	2,515	79,51
SU-DHL-4	296,2	0,2777	23,44	209	0,7823	25,33
Pfeiffer	313,5	0,04768	24,49	493,3	0,0136	51,82
U-2904	334,1	0,2006	7,609	456,1	3,294	77,39
WSU-DLCL	341,9	0,142	27,83	565,1	0,01804	59,91
HT	396,7	0,3192	30,39	225,3	0,06622	25,16
RIVA	452,6	0,1135	36,65	242,8	0,01774	27,92
ROS-50	762,1	10	65,57	87,92	0,3347	10,9
U-2973	853,4	6,776	19,45	391,9	2,161	60,8
DB	941,4	10	89,46	80,31	0,06883	11,62
OCI-LY7	48,18	0,006477	4,191	682,7	0,01627	71,18
OCI-LY3	965,1	10	85,63	24,63	0,000263	4,493
DOHH2	6,902	0,002801	0,2066	923,9	0,01753	95,1
RL	234,8	0,008755	21,55	115,9	0,1566	13,93
Mino	62,67	0,005782	5,638	968,2	0,002051	97,04
Rec-1	281,8	0,03199	21,04	508,5	0,009258	57,27

AUC = площадь под кривой; IC<sub>50</sub> = 50% ингибирующая концентрация (мкМ); E<sub>max</sub> = максимальная достигнутая эффективность уничтожения опухолевых клеток; Y<sub>max</sub> = рассчитанный процент контроля при наивысшей концентрации соединения 1

Анализ клеточной пролиферации и жизнеспособности с использованием клеточных линий DLBCL с приобретенной резистентностью к доксорубину: В следующем иллюстративном антипролиферативном анализе используют иллюстративные клеточные линии DLBCL с приобретенной резистентностью к доксорубину (табл. 7). Ингибирующую рост *in vitro* активность соединения 1, описанного в настоящем документе, оценивали с использованием 384-луночного анализа проточной цитометрии. Активность соединения 1 также оценивали в клеточных линиях с приобретенной резистентностью к доксорубину (один из средств лечения в стандарте схемы ведения

DLBCL R-CHOP [ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин и преднизон]) (табл. 7).

Таблица 7

Клеточные линии DLBCL с приобретенной резистентностью к доксорубину (DoxoR) и исходные клеточные линии

Клеточная линия	Среды для клеточных культур
OCI-LY-10 (исходная)	RPMI + 10% FBS, 1X NEAA, 2 мМ L-глутамин
OCI-LY-10 DoxoR	
WSU-DLCL2 (исходная)	
WSU-DLCL2 DoxoR	
SU-DHL-4 (исходная)	
SU-DHL-4 DoxoR	
U2932 (исходная)	RPMI + 10% FBS, 1X NEAA, 2 мМ L-глутамин
U2932 DoxoR	

FBS = фетальная бычья сыворотка; NEAA = заменимая аминокислота; RPMI = RPMI1640; DoxoR = клеточные линии с приобретенной резистентностью к доксорубину.

Клеточные линии в табл. 7 помещали в 96-луночные планшеты с плоским дном и оценивали с помощью возрастающих концентраций соединения в диапазоне от 0,0015 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 часов количество клеток и гибель клеток анализировали с помощью проточной цитометрии (Attune®, Thermo Fisher) с использованием аннексина V и витального красителя 7-AAD. Фосфатидилсерин перемещается из внутреннего слоя во внешний слой клеточной мембраны на ранней стадии апоптоза, а аннексин V связывается с экспонированным фосфатидилсерином, обнаруженным на поверхности апоптотической клетки. Краситель 7-AAD исключается интактными живыми клетками и окрашивает только те клетки, которые погибли в результате апоптоза или нек-

роза.

Затем проводили анализ данных проточной цитометрии с использованием программного обеспечения Flow Jo\_v10 для определения количества жизнеспособных клеток (клетки с двойным отрицательным окрашиванием аннексином V и 7-AAD) и процентного содержания апоптотических клеток (положительные в отношении аннексина V клетки) для каждого условия. Количество живых клеток для каждой концентрации нормализовали к контролю DMSO (считающемуся 100%) для расчета процента жизнеспособных клеток, оставшихся после обработки, и графически отображали с использованием GraphPad Prism 7.03. Затем рассчитывали значения  $IC_{50}$  (50% ингибирующая концентрация) и  $E_{max}$  (достигнутая максимальная эффективность уничтожения опухолевых клеток) путем подбора аппроксимирующей кривой нелинейной регрессии с использованием следующего:  $\log(\text{ингибитор})/\text{нормализованный ответ}$  - анализ переменного наклона на GraphPad Prism 7.03. Площадь под кривой (AUC) рассчитывали путем анализа площади под кривой на GraphPad Prism 7.03. Аналогичным образом, для анализа апоптоза процент апоптоза, сочетающего клеточные "гейты" как "раннего" (положительные по аннексину V и отрицательный по 7-AAD), так и "позднего" апоптоза (положительные по аннексину V и 7-AAD), по отношению к DMSO графически отображали с использованием GraphPad Prism 7.03. Значения AUC,  $EC_{50}$  (концентрация соединения 1, вызывающая половину максимального ответа апоптоза) и  $Y_{max}$  (максимальный процент достигнутого апоптоза) из кривых апоптоза рассчитывали путем анализа площади под кривой и подбора аппроксимирующей кривой нелинейной регрессии с использованием следующего:  $\log(\text{агонист})/\text{нормализованный ответ}$  - анализ переменного наклона на GraphPad Prism 7.03.

В табл. 8 кривые пролиферации зависимости ответа от дозы для клеточных линий с приобретенной резистентностью к доксорубину и нелинейную регрессию с аппроксимацией кривой использовали для определения  $IC_{50}$ , AUC и  $E_{max}$  для % жизнеспособных клеток ( $E_{max}$  для жизнеспособности варьируется от 100 при низких дозах и 0 при высоких дозах, что соответствует ингибированию всех жизнеспособных клеток) и кривые зависимости ответа от дозы апоптоза использовали для определения  $EC_{50}$ , AUC и  $Y_{max}$  для % апоптоза ( $Y_{max}$  для апоптоза варьируется от 0 при низких дозах и 100 при более высоких дозах, что соответствует гибели всех клеток). Опухолевые клетки подвергали серийным разведениям (от 0,00015 до 10 мкМ) соединения 1 или контроля - диметилсульфоксида (DMSO) в течение 5 дней. Жизнеспособность и апоптоз для всех клеточных линий определяли с помощью проточной цитометрии с аннексином V/7-аминоактиномицином D (7-AAD). Было обнаружено, что соединение 1 проявляет антипролиферативную активность и апоптотический эффект в линиях клеток NHL с приобретенной резистентностью к доксорубину (табл. 8).

Таблица 8

Антипролиферативная активность и апоптотический эффект соединения 1 в клеточных линиях с приобретенной резистентностью к доксорубину

Клеточные линии		% жизнеспособных клеток			Апоптоз		
		AUC	$IC_{50}$ (мкМ)	$E_{max}$	AUC	$EC_{50}$	$Y_{max}$
Oci-Ly10	Исходная	285,5	0,2	52	13	0,81	10,12
	ДохоR	211,8	0,09	25	27	0,64	19,48
U2932	Исходная	193	0,03	28,4	45,5	0,44	30
	ДохоR	256	0,25	27,7	15,7	1,12	16
WSU-DLCL2	Исходная	166,7	0,01	28	51	0,32	29,5
	ДохоR	195,9	0,07	8,4	74,4	0,4	57
SUDHL4	Исходная	335	NA	75	6	0,2	3,7
	ДохоR	182,4	0,072	7,5	84	0,4	63,5

AUC = площадь под кривой;  $IC_{50}$  = 50% ингибирующая концентрация (мкМ);  $E_{max}$  = максимальная достигнутая эффективность уничтожения опухолевых клеток; NA = не достигнуто;  $Y_{max}$  = рассчитанный процент контроля при наивысшей концентрации соединения 1; ДохоR = клеточные линии с приобретенной резистентностью к доксорубину.

Пример 5: Клеточные анализы с использованием соединения 1 в комбинации с ритуксимабом

Ритуксимаб (гуманизированное химерное моноклональное антитело к CD20), как известно, действует посредством различных механизмов, включая в себя антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность (ADCC) и антителозависимый клеточный фагоцитоз (ADCP). Эффект комбинации соединения 1 с ритуксимабом в клеточных линиях DLBCL и FL оценивали *in vitro* в этих двух вариантах.

НК-опосредованное уничтожение клеток (ADCC): Коммерческие очищенные НК-клетки, выделенные из мононуклеарных клеток периферической крови (PBMC), высевали при концентрации  $10^6$  клеток/мл, культивировали в среде с добавлением 10 нг/мл rhIL-2 и обрабатывали соединением 1 (100 нМ) в течение 18 часов при 37°C перед анализами цитотоксичности. Целевые линии клеток лимфомы добавляли к предварительно обработанным эффекторным НК-клеткам в соотношении клеток 1:10 (целевые :

эффекторные клетки) для линий WSU-DLCL2 и RL или 1:3 для SU-DHL6. Во время совместного культивирования в среду добавляли ритуксимаб или изотипический контроль в концентрации 7,5 мкг/мл и клетки инкубировали в течение 4 часов при 37°C. Затем клетки собирали, окрашивали CD20, аннексином V и 7AAD и анализировали с помощью FACS.

Фагоцитоз, опосредованный макрофагами (ADCP): Макрофаги, происходящие из моноцитов (MDM), получали путем посева  $8 \times 10^6$  коммерческих моноцитов, выделенных из PBMC, в среде RPMI с добавлением 10% FBS, 1% L-глутамина и 60 нг/мл колониестимулирующего фактора макрофагов (M-CSF) в течение 6-7 дней. Затем MDM обрабатывали соединением 1 (10 нМ) или контролем DMSO и культивировали в течение дополнительных 48 часов перед анализом. Клеточные линии лимфомы WSU-DLCL2, SU-DHL6 и RL окрашивали CellTrace CFSE при 200 нМ в PBS в течение 5 минут при комнатной температуре и добавляли к культурам MDM. Во время совместного культивирования в среду добавляли ритуксимаб или изотипический контроль, и клетки инкубировали при 37°C в течение 3 часов. В конце культивирования клетки окрашивали анти-CD14 APC, и изображения получали в Operetta. Индекс фагоцитоза рассчитывали для клеток, положительных по CFSE (зеленый) и CD14 (красный).

Результаты: Эффект комбинации соединения 1 с ритуксимабом анализировали *in vitro*, исследуя различные аспекты механизма действия ритуксимаба.

ADCC связывает врожденный и адаптивный иммунитет и включает в себя как гуморальные, так и клеточные иммунные ответы. Этот механизм был выбран для создания анализов уничтожения клеток *in vitro* для определения эффективности терапевтических моноклональных антител, таких как ритуксимаб, для уничтожения целевых опухолевых клеток. Этот процесс запускает высвобождение литических белков (перфоринов и протеаз) из эффекторной клетки, которые проникают в опухолевую клетку и уничтожают ее посредством литически опосредованного апоптоза. Как показано на фиг. 1, соединение 1 способно увеличивать цитотоксичность ритуксимаба в клеточных линиях лимфомы. Этот эффект был более очевиден в клеточных линиях с низким ответом на ритуксимаб как единственный агент, таких как WSU-DLCL2. Максимум индуцированной токсичности приблизительно 40% наблюдался в этом анализе, что может ограничить результаты, наблюдаемые в SU-DHL6.

ADCP является одним из важнейших механизмов терапии антителами, такими как ритуксимаб. Он определяется как строго регулируемый процесс, с помощью которого антитела устраняют связанные мишени, соединяя свой Fc-домен со специфическими рецепторами фагоцитарных клеток и вызывая фагоцитоз. ADCP может опосредоваться моноцитами, макрофагами, нейтрофилами и дендритными клетками, но макрофаги представляют собой преобладающий путь. Как показано на фиг. 2, при концентрации ритуксимаба 1 мкг/мл добавление соединения 1 усиливает фагоцитоз клеточных линий лимфомы, опосредованный макрофагами.

Комбинация ритуксимаба с соединением 1 усиливала опосредованную ритуксимабом токсичность не только за счет прямой индукции апоптоза, но также за счет увеличения ADCC и ADCP. Более того, комбинация может являться благоприятной как при DLBCL, так и при FL.

Пример 6: Анализы *in vivo*

Ниже приведены примеры анализов *in vivo*, которые можно использовать для определения эффекта комбинации описанных в настоящем документе соединений с ритуксимабом с использованием иллюстративных клеток неходжкинской лимфомы (NHL), например линий клеток DLBCL и FL.

Общие процедуры: Иллюстративные общие процедуры могут являться следующими.

Клетки: Клетки WSU-DLCL2 (DLBCL), SUDHL-6 (DLBCL) и RL (FL) получали из ATCC и культивировали в среде, рекомендованной ATCC.

Животные: Самки мышей SCID CB17 в возрасте 6-8 недель получали от Charles River Laboratories. Мышей содержали в огражденном помещении в клетках с микроизоляторами по 10 животных на клетку. Мышей кормили стерилизуемым кормом Harlan-Teklad LM-485 для мышей/крыс и автоклавированной водой *ad libitum* и поддерживали 12-часовой цикл свет-темнота. Перед началом эксперимента животные были акклиматизированы в помещении для содержания животных в течение 7 дней. Все исследования на животных проводили в соответствии с протоколами, утвержденными институциональными комитетами по уходу за животными и их использованию.

Состав: Суспензии соединения 1 получали в водном растворе 0,5% метилцеллюлозы, 0,25% Tween 80 и 50 мМ цитрата, pH 3. Составы гомогенизировали с использованием тefлонового пестика и ступки (измельчитель тканей Potter-Elvehjem). Для многодневных исследований свежий состав соединения получали каждый день. Соединение 1 и носитель вводили через желудочный зонд. Ритуксимаб разводили в 0,9% физиологическом растворе и вводили внутривенно.

Модель опухоли с использованием ксенотрансплантата: Опухолевые клетки вводили подкожно в область паха над правыми задними лапами самок мышей SCID CB17. Когда объемы опухоли достигают приблизительно 200 мм<sup>3</sup>, мышей с опухолями размером 150-300 мм<sup>3</sup> случайным образом распределяли для приема пероральных доз носителя, соединения 1, ритуксимаба или комбинации соединения 1 (5 дней приема и 2 дня перерыва в течение 3 недель) и ритуксимаба (2 раза в неделю) на время исследования. Объемы опухоли определяли до начала лечения и считали начальными объемами. Опухоли измеряли

дважды в неделю на протяжении всего исследования. Длинную и короткую оси каждой опухоли измеряли с помощью цифрового штангенциркуля в миллиметрах. Объемы опухоли рассчитывали по формуле: ширина<sup>2</sup> × длина/2. Объемы опухоли выражали в кубических миллиметрах (мм<sup>3</sup>).

Статистический анализ: Данные ксенотрансплантата выражены как среднее значение + SEM. Статистический анализ проводили с использованием GraphPad Prism. Однофакторный или двухфакторный дисперсионный анализ выполняли для измерения объема опухоли и маркеров PD. Апостериорный анализ выполняли с использованием критерия Даннета, в котором все группы лечения сравнивали с контролем с носителем. Чтобы определить значимость комбинированного лечения по сравнению с единственным агентом, провели двухфакторный дисперсионный анализ для измерения объема опухоли с апостериорным анализом с использованием критерия Бонферрони, где все группы комбинированного лечения сравнивали с группами лечения одним агентом. Расчеты синергизма выполняли с использованием метода дробного продукта. Использовали следующее уравнение  $f_u(1,2)=f_u(1) \times f_u(2)$ , где  $f_u$  - продукт не подвергшихся воздействию фракций после обработки одним из лекарственных средств отдельно (Webb, J. L., *Enzyme and Metabolic Inhibitors*, Academic Press, New York, 1963).

Противоопухолевые активности в модели ксенотрансплантата WSU-DLCL2 (DLBCL): Изучали противоопухолевую активность соединения 1 отдельно и в комбинации с ритуксимабом в модели ксенотрансплантата WSU-DLCL2 (DLBCL).

Исследование ксенотрансплантата проводили на самках мышей SCID, содержащих опухоли ксенотрансплантата WSU-DLCL2 DLBCL. Самкам мышей SCID подкожно инокулировали клетки WSU-DLCL2 в область паха над правой задней лапой. После инокуляции животных опухолям позволяли вырасти примерно до 200 мм<sup>3</sup> перед рандомизацией. На 13 день после инокуляции опухолевых клеток мышей с опухолями WSU-DLCL2 размером от 150 до 250 мм<sup>3</sup> объединяли вместе и рандомизировали в различные группы лечения. Соединение 1 составляли в 0,5% метилцеллюлозе, 0,25% Tween 80 и 50 мМ цитрате, pH 3, в воде. Ритуксимаб разводили в 0,9% физиологическом растворе. Соединение 1 (1 или 3 мг/кг) вводили перорально по схеме 5 дней введения и 2 дня отдыха в течение 3 недель, начиная с 13 дня после инокуляции опухолевых клеток. Ритуксимаб (10 мг/кг) вводили внутривентриально два раза в неделю (BIW). В комбинированной группе животные получали соединение 1 (1 или 3 мг/кг/день) и ритуксимаб (10 мг/кг два раза в неделю) одновременно на протяжении исследования, начиная с 13 дня после инокуляции опухолевых клеток. Опухоли измеряли дважды в неделю с использованием штангенциркуля и объем опухолей рассчитывали по формуле  $W^2 \times L/2$ . Статистический анализ выполняли с использованием одно- или двухфакторного дисперсионного анализа (ANOVA). Расчеты синергизма выполняли с использованием метода дробных продуктов.

Соединение 1 (1 или 3 мг/кг, один раз в день) и ритуксимаб (10 мг/кг, BIW) протестировали в качестве единственных агентов и в комбинации на модели ксенотрансплантата WSU-DLCL2, и результаты показаны на фиг. 3А (соединение 1, 1 мг/кг) и фиг. 3В (соединение 1, 3 мг/кг). В качестве единственного агента соединение 1 в дозе 1 и 3 мг/кг значительно ( $p < 0,0001$ ) ингибировало рост опухоли WSU-DLCL2 DLBCL с уменьшением объема опухоли на 74 и 86% соответственно. Ритуксимаб в качестве единственного агента значительно ( $p < 0,0001$ ) ингибировал (-66%) рост ксенотрансплантата опухоли WSU-DLCL2. Соединение 1 в дозе 1 или 3 мг/кг при введении в комбинации с ритуксимабом 10 мг/кг приводило к значительному ( $p < 0,0001$ ) уменьшению объема опухоли по сравнению с контролем-носителем, демонстрируя уменьшение объема опухоли на 99 и 100% соответственно. 80% и 100% животных, получавших ритуксимаб в комбинации с 1 или 3 мг/кг соединения 1, соответственно, не имели опухолей. В двухфакторном дисперсионном анализе с апостериорным критерием Бонферрони противоопухолевая активность этой комбинации была значительно лучше, чем у соединения 1 в дозе 1 или 3 мг/кг отдельно (99% или 100% против 74% или 86% TVR;  $p < 0,01$  или 0,001) или ритуксимаба отдельно (99% или 100% против 66% TVR;  $p < 0,0001$ ). Используя метод дробного продукта, определили, что противоопухолевая активность комбинации соединения 1 в дозе 1 или 3 мг/кг и ритуксимаба в дозе 10 мг/кг является синергической в уменьшении объема опухоли.

Соединение 1 (1 или 3 мг/кг, один раз в день) и ритуксимаб (10 мг/кг, BIW, два раза в неделю) ингибировали рост опухоли WSU-DLCL2 DLBCL. Комбинированное лечение соединением 1 и ритуксимабом показало синергическую противоопухолевую активность.

Противоопухолевая активность в модели ксенотрансплантата SUDHL-6 (DLBCL): Изучали противоопухолевую активность соединения 1 отдельно и в комбинации с ритуксимабом в модели ксенотрансплантата SUDHL-6 (DLBCL).

Исследование ксенотрансплантата проводили на самках мышей SCID, содержащих опухоли ксенотрансплантата SUDHL-6 DLBCL. Самкам мышей SCID подкожно инокулировали клетки SUDHL-6 в область паха над правой задней лапой. После инокуляции животных опухоли позволяли вырасти примерно до 200 мм<sup>3</sup> перед рандомизацией. На 19 день после инокуляции опухолевых клеток мышей с опухолями SUDHL-6 размером от 150 до 250 мм<sup>3</sup> объединяли вместе и рандомизировали в различные группы лечения. Соединение 1 составляли в 0,5% метилцеллюлозе, 0,25% Tween 80 и 50 мМ цитрате, pH 3, в воде. Ритуксимаб разводили в 0,9% физиологическом растворе. Соединение 1 (10 мг/кг) вводили перо-

рально по схеме 5 дней введения и 2 дня отдыха в течение 3 недель, начиная с 19 дня после инокуляции опухолевых клеток. Ритуксимаб (10 мг/кг) вводили внутривенно два раза в неделю (BIW). В комбинированной группе животные получали соединение 1 (10 мг/кг/день) и ритуксимаб (10 мг/кг два раза в неделю) одновременно на протяжении исследования, начиная с 19 дня после инокуляции опухолевых клеток. Опухоли измеряли дважды в неделю с использованием штангенциркуля и объем опухолей рассчитывали по формуле  $W^2 \times L/2$ . Статистический анализ выполняли с использованием однофакторного или двухфакторного дисперсионного анализа (ANOVA). Расчеты синергизма выполняли с использованием метода дробных продуктов.

Соединение 1 (10 мг/кг, один раз в день) и ритуксимаб (10 мг/кг, BIW) протестировали как единственные агенты и в комбинации на модели ксенотрансплантата SUDHL-6, и результаты показаны на фиг. 4. В качестве единственного агента соединение 1 значительно ( $p < 0,0001$ ) ингибировало (-68%) рост опухоли SUDHL-6 DLBCL. Ритуксимаб в качестве единственного агента значительно ( $p < 0,001$ ) ингибировал (-54%) рост ксенотрансплантата опухоли SUDHL-6. Соединение 1 в дозе 10 мг/кг при введении в комбинации с ритуксимабом 10 мг/кг приводило к значительному ( $p < 0,0001$ ) уменьшению объема опухоли по сравнению с контролем-носителем, демонстрируя уменьшение объема опухоли на 96%. В двухфакторном ANOVA с апостериорным критерием Бонферрони противоопухолевая активность этой комбинации была значительно лучше, чем у соединения 1 отдельно (96% против 68% TVR;  $p < 0,001$ ) или ритуксимаба отдельно (96% против 54% TVR;  $p < 0,0001$ ). Используя метод дробного продукта, определили, что противоопухолевая активность комбинации соединения 1 в дозе 10 мг/кг и ритуксимаба в дозе 10 мг/кг является синергической в уменьшении объема опухоли.

Соединение 1 (10 мг/кг, один раз в день) и ритуксимаб (10 мг/кг, BIW, два раза в неделю) ингибировали рост опухоли SUDHL-6 DLBCL. Комбинированное лечение соединением 1 и ритуксимабом показало синергическую противоопухолевую активность.

Противоопухолевая активность в модели ксенотрансплантата RL (фолликулярная лимфома): Изучали противоопухолевую активность соединения 1 отдельно и в комбинации с ритуксимабом в модели ксенотрансплантата RL (фолликулярная лимфома).

Исследование ксенотрансплантата проводили на самках мышей SCID с ксенотрансплантатными опухолями фолликулярной лимфомы RL. Самкам мышей SCID подкожно инокулировали клетки RL в область паха над правой задней лапой. После инокуляции животных опухоли позволяли вырасти примерно до 200 мм<sup>3</sup> перед рандомизацией. На 19 день после инокуляции опухолевых клеток мышей с опухолями RL в диапазоне от 150 до 250 мм<sup>3</sup> объединяли и рандомизировали в различные группы лечения. Соединение 1 составляли в 0,5% метилцеллюлозе, 0,25% Tween 80 и 50 мМ цитрате, pH 3, в воде. Ритуксимаб разводили в 0,9% физиологическом растворе. Соединение 1 (0,3 мг/кг) вводили перорально по схеме 5 дней введения и 2 дня отдыха в течение 3 недель, начиная с 19 дня после инокуляции опухолевых клеток. Ритуксимаб (25 мг/кг) вводили внутривенно два раза в неделю (BIW). В комбинированной группе животные получали соединение 1 (0,3 мг/кг/день) и ритуксимаб (25 мг/кг два раза в неделю) одновременно на протяжении исследования, начиная с 19 дня после инокуляции опухолевых клеток. Опухоли измеряли дважды в неделю с использованием штангенциркуля и объем опухолей рассчитывали по формуле  $W^2 \times L/2$ . Статистический анализ выполняли с использованием однофакторного или двухфакторного дисперсионного анализа (ANOVA). Расчеты синергизма выполняли с использованием метода дробных продуктов.

Соединение 1 (0,3 мг/кг, один раз в день) и ритуксимаб (25 мг/кг, BIW) протестировали в качестве единственных агентов и в комбинации на модели ксенотрансплантата RL, и результаты показаны на фиг. 5. В качестве единственного агента соединение 1 значительно ( $p < 0,01$ ) ингибировало (-36%) рост опухоли фолликулярной лимфомы RL. Ритуксимаб в качестве единственного агента значительно ( $p < 0,001$ ) ингибировал (-56%) рост ксенотрансплантата опухоли RL. Соединение 1 в дозе 0,3 мг/кг при введении в комбинации с ритуксимабом 25 мг/кг приводило к значительному ( $p < 0,0001$ ) уменьшению объема опухоли по сравнению с контролем-носителем, демонстрируя уменьшение объема опухоли на 96% по сравнению с контролем-носителем. У всех животных в комбинированной группе не было опухоли ("без опухоли" определяли как животные с опухолью < 50 мм). В двухфакторном ANOVA с апостериорным критерием Бонферрони противоопухолевая активность этой комбинации была значительно лучше, чем у соединения 1 отдельно (96% против 36% TVR;  $p < 0,0001$ ) или ритуксимаба отдельно (96% против 56% TVR;  $p < 0,0001$ ). Используя метод фракционного продукта, определили, что противоопухолевая активность комбинации соединения 1 в дозе 0,3 мг/кг и ритуксимаба в дозе 25 мг/кг является синергической в уменьшении объема опухоли.

Соединение 1 (0,3 мг/кг, один раз в день) и ритуксимаб (25 мг/кг, BIW, два раза в неделю) ингибировали рост опухоли фолликулярной лимфомы RL. Комбинированное лечение соединением 1 и ритуксимабом показало синергическую противоопухолевую активность.

Пример 7: Модель лимфомы ЦНС in vivo

Противоопухолевую активность соединения 1 оценивали в качестве единственного агента при диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфоме (DLBCL) OCI-LY10-luc, ксенотрансплантированной

интракраниально голым мышам в качестве модели лимфомы центральной нервной системы (ЦНС).

Способы: Исследование лимфомы ЦНС проводили с клетками OCI-LY-10, трансфицированными люциферазой (OCI-LY-10-Luc). Бестимульным мышам (nu/nu) интракраниально инокулировали в правое полушарие головного мозга клетки OCI-LY10-Luc. После инокуляции животных опухолям давали возможность расти в течение 5 дней. На 5 день после инокуляции опухолевых клеток получали изображения мышей с помощью системы формирования или обработки изображений IVTS100. Мышей с опухолями со средним потоком в диапазоне от  $1 \times 10^7$  до  $2 \times 10^7$  фотонов/с, объединяли вместе и рандомизировали в различные группы лечения. Соединение 1 составляли в 0,5% метилцеллюлозе, 0,25% Tween 80 и 50 мМ цитрате pH 3 (МСТ) в воде. Животным перорально вводили носитель (МСТ) или соединение 1 один раз в день (QD) в течение 3 недель. Дозы соединения 1 варьировались от 3 до 30 мг/кг. Помалидомид - положительный контроль (30 мг/кг, QD), составленный на водной основе 0,5% СМС и 0,25% Tween-80, вводили перорально. Биоллюминесценцию животных визуализировали один раз в неделю с помощью системы формирования или обработки изображений IVTS100 и отслеживали выживаемость. Статистический анализ выполняли с использованием логарифмического рангового критерия между группами, обработанными соединением 1, и контрольными группами, обработанными носителем.

Результаты и выводы: Чтобы оценить ответ развившейся В-клеточной лимфомы в головном мозге на терапевтическое вмешательство с использованием соединения 1 *in vivo*, рост опухоли в головном мозге в реальном времени оценивали с помощью биоллюминесцентной визуализации (фиг. 6) с последующим анализом выживаемости (фиг. 7). Соединение 1 в дозе 3, 10 или 30 мг/кг один раз в день тестировали в качестве единственного агента с введением доз один раз в день (QD) в течение 3 недель, начиная с дня 5 после инокуляции опухолевых клеток OCI-LY-10-Luc в головной мозг. Помалидомид использовали в качестве положительного контроля. Лечение животных соединением 1 приводило к значительному уменьшению опухолевой нагрузки, о чем свидетельствует уменьшение и ослабление сигнала биоллюминесценции дозозависимым образом (фиг. 6; табл. 9). В анализе выживаемости Каплана-Мейера средняя выживаемость животных, получивших лечение носителем, составляла 35 дней. Животные в группах, получавших соединение 1 в дозе 30, 10 и 3 мг/кг, выживали значительно ( $p < 0,0001$ ; долгосрочный тест) дольше, чем контрольная группа носителя, со средней выживаемостью 97, 69 и 61 дней соответственно (фиг. 7; табл. 9). К моменту окончания эксперимента на 120 день выжило 33,3% (3/9) и 22,2% (2/9) животных без детектируемого сигнала биоллюминесценции при дозах 30 и 10 мг/кг соответственно. В заключение, соединение 1 в качестве единственного агента показало зависимость ответа от дозы в снижении опухолевой нагрузки и продления выживаемости мышей в модели ксенотрансплантата лимфомы ЦНС OCI-LY10.

Таблица 9

Процент ингибирования биоллюминесценции на 26 день и анализ выживаемости после лечения соединением 1 в модели ксенотрансплантата CNS DLBCL OCI-LY10-Luc

Лечение	Доза (мг/кг)	Схема	% ингибирования BLI на 26 день	Значение P на 26 день (BLI)	Медианная выживаемость (дни)	Значение P (выживаемость) (логарифмический ранговый критерий)
Носитель	-	QD	0	-	35	-
Соединение 1	30	QD	99,5%	<0,0001	97	<0,0001
Соединение 1	10	QD	99,1%	<0,0001	69	<0,0001
Соединение 1	3	QD	97,2%	<0,0001	61	<0,0001
Помалидомид	30	QD	68,8%	<0,0001	50	<0,001

BLI = биоллюминесценция; QD = один раз в день; процент биоллюминесценции рассчитывали относительно контроля-носителя на 26 день.

Пример 8: Модель фолликулярной лимфомы *in vivo*

Противоопухолевую активность соединения 1 оценивали как монотерапию (от 1 до 30 мг/кг, один раз в день) на модели ксенотрансплантата RL (фолликулярная лимфома).

Способы: Исследование ксенотрансплантата проводили на самках мышей SCID с ксенотрансплантатами опухоли фолликулярной лимфомы RL. Самкам мышей SCID подкожно инокулировали клетки RL в паховые области над правой задней лапой. После инокуляции животных опухолям позволяли вырасти примерно до 200 мм<sup>3</sup> перед рандомизацией. На 14 день после инокуляции опухолевых клеток мышей с опухолями RL в диапазоне от 150 до 250 мм<sup>3</sup> объединяли вместе и рандомизировали в различные группы лечения. Соединение 1 составляли в 0,5% метилцеллюлозе, 0,25% Tween 80 и 50 мМ цитрате, pH 3, в воде. Соединение 1 в дозе 1, 3, 10 или 30 мг/кг вводили перорально один раз в день с 5-дневным режимом приема и 2-дневным перерывом в течение 3 недель, начиная с 14-го дня после инокуляции опухолевых клеток. Опухоли измеряли дважды в неделю, используя штангенциркуль, и объем опухолей расчи-

тывали по формуле  $W^2 \times L/2$ . Статистический анализ выполняли с использованием одно- или двухфакторного дисперсионного анализа (ANOVA). Расчеты синергизма выполняли с использованием метода дробных продуктов.

Результаты и выводы: Результаты показаны на фиг. 8. В качестве единственного агента соединение 1 в дозе 1 мг/кг (самая низкая испытанная доза) значительно ( $p < 0,0001$ ) ингибировало (-96,8%) рост опухоли фолликулярной лимфомы RL. При более высоких дозах 3, 10 и 30 мг/кг соединения 1 рост опухоли полностью подавлялся, и все животные не содержали опухоли. В заключение, соединение 1 в качестве монотерапии полностью ингибировало рост опухоли фолликулярной лимфомы и приводило к полному излечению животных без опухолей в модели ксенотрансплантата фолликулярной лимфомы RL.

Пример 9: Клиническое исследование фазы I

Многоцентровое открытое исследование фазы I проводят для оценки безопасности, фармакокинетики и предварительной эффективности соединения 1 отдельно и в комбинации с ритуксимабом у субъектов с рецидивирующей или рефрактерной (R/R) NHL, таких как рецидивирующая или рефрактерная диффузная крупноклеточная В-лимфома (R/R DLBCL), рецидивирующая или рефрактерная фолликулярная лимфома (R/R FL), рецидивирующая или рефрактерная первичная лимфома центральной нервной системы (R/R PCNSL) и рецидивирующая или рефрактерная лимфома из мантийных клеток (R/R MCL).

Цели: Основная цель исследования - определить безопасность и переносимость соединения 1 отдельно и в комбинации с ритуксимабом у субъектов с R/R NHL. Другая основная цель - определить максимально переносимую дозу (MTD) и/или рекомендуемую дозу фазы 2 (RP2D) соединения 1 для субъектов с R/R NHL.

Вторичные цели заключаются в том, чтобы охарактеризовать фармакокинетику (ПК) соединения 1 и предоставить информацию о предварительной эффективности соединения 1 отдельно и в комбинации с ритуксимабом при R/R NHL.

Дизайн исследования: Это открытое, I фазы, с повышением дозы (часть A) и применением ранее установленной максимальной переносимой дозы в расширенной когорте (часть B), впервые проводимое с участием людей (FII) клиническое исследование соединения 1, вводимого отдельно и в комбинации с ритуксимабом. Соединение 1 назначают в виде монотерапии субъектам с R/R NHL, которая включает в себя DLBCL (без дополнительных уточнений [NOS] или трансформированная), FL, MCL или PCNSL, для которых оказались неэффективными по меньшей мере 2 линии терапии (или которые получили по меньшей мере одну предшествующую линию стандартной терапии и не допущены к какой-либо другой терапии). Соединение 1 тестировали как комбинацию с ритуксимабом у субъектов с R/R DLBCL и R/R FL. Повышение дозы (часть A) оценивает безопасность и переносимость возрастающих доз соединения 1 при R/R DLBCL и R/R FL для определения MTD соединения 1 в качестве монотерапии. Дизайн ускоренного подбора дозы используют при начальных уровнях доз; после чего двухпараметрическая модель байесовской логистической регрессии (BLRM), в которой используют повышение дозы с контролем передозировки (EWOC) (Babb J, Rogatko A, Zacks S. Cancer phase I clinical trials: efficient dose escalation with overdose control. *StatMed* 1998;17(10):1103-20; Neuenschwander B, Branson M, Gsponer T. Critical aspects of the Bayesian approach to phase I cancer trials. *Stat Med* 2008;27(13):2420-39), помогает принимать решения о постепенном повышении/снижении дозы соединения 1.

В части B дополнительно оценивают безопасность и эффективность соединения 1, вводимого на уровне или ниже MTD, отдельно или в комбинации с ритуксимабом, вводимым внутривенно (IV), в выбранных расширенных когортах до приблизительно 20 оцениваемых субъектов каждая в группах R/R DLBCL, FL, MCL или PCNSL, чтобы определить RP2D. Комбинацию соединения 1 и ритуксимаба тестируют на субъектах с R/R DLBCL или R/R FL.

Соединение 1 вводят перорально один раз в день (QD) в дни запланированного введения доз. В части B с расширенными когортами тестируют различные дозы и/или схемы соединения 1 на основе безопасности и переносимости, определенных в части A. Все виды лечения вводят в виде 28-дневных циклов до клинически значимого прогрессирования заболевания, неприемлемой токсичности или решения субъекта/врача о досрочном исключении из испытания.

После завершения повышения дозы (часть A) отобранные группы из примерно 20 оцениваемых по эффективности субъектов на когорту получали соединение 1 отдельно или в комбинации с ритуксимабом. Расширение может происходить при MTD, установленной в части A, и/или при более низкой дозе, или при альтернативной переносимой схеме введения доз на основе анализа имеющихся данных по безопасности, ПК и PD.

Исследование проводят в соответствии с надлежащей клинической практикой (GCP) Международного совета по гармонизации технических требований к фармацевтическим препаратам для медицинского использования (ICH).

Группа исследования: Субъекты (мужчины или женщины) в возрасте  $\geq 18$  лет с R/R NHL, у которых возник рецидив, прогрессирование (или непереносимость из-за сопутствующих соматических заболеваний или неприемлемой токсичности) стандартной противоопухолевой терапии, или те, для кого не существует другой одобренной общепринятой терапии, включены в настоящее исследование.

Критерии включения: Субъекты должны удовлетворять следующим критериям, чтобы быть включенными в исследование:

1. На момент подписания формы информированного согласия (ICF) субъекту исполнилось 18 лет.
2. Субъект должен понимать и добровольно подписывать ICF до проведения любых связанных с исследованием оценок/процедур.
3. Субъект согласен и может соблюдать график предусмотренных исследованием визитов и другие требования протокола.
4. У субъекта есть в анамнезе NHL (включая в себя DLBCL, FL, MCL и PCNSL) с рецидивирующим или рефрактерным заболеванием в соответствии с одним из следующих определений:
  - а. Для R/R DLBCL (без дополнительных уточнений, [NOS]): после по меньшей мере 2 предыдущих линий терапии или по меньшей мере одна предыдущая линия стандартной терапии неэффективна, и они не допущены к SCT. Субъекты, прошедшие только одну предшествующую линию стандартной терапии, не должны быть допущены к аутологичной SCT на момент включения в исследование.
  - б. Для R/R DLBCL (трансформированная лимфома): после химиотерапии лимфомы более низкой степени злокачественности и по меньшей мере одной стандартной схемы лечения для DLBCL.
  - с. Для R/R FL: после по меньшей мере 2 предшествующих линий терапии и соответствии критериям лечения на момент включения в исследование на основе оценки исследователя (например, в соответствии с критериями Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires [GELF] [National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: B-cell Lymphomas; V.2.2018. 2018 Feb 26; V.2. Доступно по ссылке: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/b-cell.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf)]).
  - д. Для R/R MCL в части В: после по меньшей мере 2 предшествующих линий терапии.
  - е. Для R/R PCNSL в части В: после по меньшей мере 2 предшествующих линий терапии.
5. Субъекты должны иметь поддающееся измерению заболевание:
  - а. Заболевание, которое можно измерить в двух измерениях при визуализации поперечного сечения с помощью компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ), по меньшей мере с одним поражением > 1,5 см в поперечном диаметре, как определено в классификации NHL Lugano (Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol.* 2014;32(27):3059-3068).
  - б. Измеримое заболевание не может быть ранее облученным.
  - б. Субъекты с PCNSL в части В должны иметь заболевание, которое можно объективно измерить согласно критериям Международного семинара по стандартизации базовой оценки и критериев ответа при первичной лимфоме ЦНС (International Workshop to Standardize Baseline Evaluation and Response Criteria in Primary CNS Lymphoma) (Abrey LE, Batchelow TT, et al. Baseline Evaluation and Response Criteria for Primary CNS Lymphoma. *JCO:* 2005, (23): 5034-5043), цитологическому исследованию спинномозговой жидкости (CSF) (в случае только лептоменингеального заболевания) или цитологического исследования витреальной аспирации и/или фотографии сетчатки (в случае глазной лимфомы, если это клинически показано).
  - б. Субъект дает согласие на возвращение фиксированной формалином залитой парафином (FFPE) архивной опухолевой ткани, либо в опухолевых блоках, либо в срезах/собранных образцах, если они собраны в течение последнего года и если они используются вместо скрининговой биопсии на PD в части А.
  7. Для субъектов, участвующих в части А, субъект дает согласие и характеризуется наличием опухоли, доступной для биопсии опухоли или FNA при скрининге и FNA в цикле 1; для части В субъект дает согласие и характеризуется наличием опухоли, доступной для парных биопсий опухоли во время скрининга и цикла 1.
  8. Субъект характеризуется статусом общего состояния согласно шкалы Восточной объединенной онкологической группы (ECOG) 0, 1 или 2.
  9. Субъекты должны иметь следующие данные лабораторных анализов:
    - а. Абсолютное количество нейтрофилов (АНК)  $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$  без поддержки фактора роста в течение 7 дней (14 дней при использовании пегфилграстима).
    - б. Гемоглобин (Hgb)  $\geq 8$  г/дл.
    - с. Тромбоциты (plt)  $\geq 75 \times 10^9/\text{л}$  без переливания в течение 7 дней.
    - д. Аспаратаминотрансфераза/сывороточная глутаминовая щавелевоуксусная трансаминаза (AST/SGOT) и аланинаминотрансфераза/сывороточная глутамат-пировиноградная трансаминаза (ALT/SGPT)  $\leq 2,5 \times$  от верхнего предела нормы (ULN).
    - е. Билирубин в сыворотке  $\leq 1,5 \times$  ULN, за исключением случаев синдрома Жильбера, в этом случае  $\leq 2,0 \times$  ULN.
    - ф. Расчетный клиренс креатинина сыворотки  $\geq 60$  мл/мин с использованием формулы Кокрофта-Голта или напрямую определенный методом 24-часового сбора мочи.
    - г. Международное нормализованное отношение (INR)  $< 1,5 \times$  ULN и частичное тромбопластиновое

время (aPTT)  $< 1,5 \times \text{ULN}$ .

10. Субъекты должны согласиться быть донором крови во время приема соединения 1, во время перерывов в приеме доз и в течение как минимум 28 дней после последней дозы соединения 1.

11. Женщины детородного возраста (FCBP) должны:

a. Либо воздержаться от гетеросексуальных контактов (что необходимо проверять ежемесячно, а источник документировать), либо согласиться использовать и быть в состоянии соблюдать по меньшей мере 2 эффективных метода контрацепции (пероральный, инъекционный или имплантируемый гормональный контрацептив; лигирование маточных труб; внутриматочное устройство; барьерный контрацептив со спермицидом; или партнер после вазэктомии), один из которых должен быть барьерным, с момента подписания ICF, по меньшей мере за 28 дней до начала приема соединения 1, на протяжении всего исследования и в течение до 28 дней после последней дозы соединения 1 и до одного года после последней дозы ритуксимаба; и

b. Получить 2 отрицательных теста на беременность, подтвержденные исследователем до начала приема соединения 1:

отрицательный сывороточный тест на беременность (чувствительность по меньшей мере 25 мМЕ/мл) во время стадии скрининга (от 10 до 14 дней до первого дня цикла 1).

отрицательный тест на беременность путем анализа сыворотки или мочи (на усмотрение исследователя) в течение 24 часов до дня 1 цикла 1 исследуемого лечения (обратите внимание, что сывороточный тест на беременность стадии скрининга может использоваться в качестве теста до дня 1 исследуемого лечения, если он проводится в течение до 24 часов).

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

d. Согласиться на продолжение тестирования на беременность в ходе исследования и после окончания исследуемого лечения. Это применимо, даже если субъект полностью воздерживается от гетеросексуальных контактов. (Полное воздержание допустимо, если оно соответствует предпочтительному и обычному образу жизни субъекта. Напротив, периодическое воздержание (например, календарный, овуляционный, симптотермальный, постовуляционный методы) и прерванный половой акт не являются приемлемыми методами контрацепции.)

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

f. Согласиться воздерживаться от грудного вскармливания или предоставления грудного молока во время приема соединения 1 и в течение 28 дней после его прекращения.

12. Мужчины должны практиковать полное воздержание (которое необходимо проверять ежемесячно) или соглашаться использовать презерватив (рекомендуется латексный презерватив) во время полового контакта с беременной женщиной или FCBP и избегать зачатия с даты подписания ICF, во время участия в исследовании, во время прерывания приема дозы и в течение по меньшей мере 90 дней после прекращения приема соединения 1, даже если он перенес успешную вазэктомию.

a. Мужчины должны согласиться воздерживаться от донорства семенной жидкости или спермы во время приема соединения 1 и в течение 90 дней после его прекращения.

Критерии исключения: Присутствие любого из следующего исключает субъекта из участия в испытании:

1. У субъекта есть какое-либо серьезное заболевание, отклонения лабораторных показателей от нормы или психическое заболевание, которые не позволяют ему участвовать в исследовании.

2. У субъекта есть какое-либо состояние, включая в себя наличие отклонений лабораторных показателей от нормы, что подвергает субъекта неприемлемому риску, если он/она будет участвовать в исследовании.

3. У субъекта есть какое-либо состояние, затрудняющее интерпретацию данных исследования.

4. Ожидаемая продолжительность жизни субъекта  $\leq 2$  месяцев.

5. Субъекты с агрессивным рецидивом лимфомы, требующие немедленной циторедуктивной терапии, чтобы избежать потенциально опасных для жизни последствий (например, из-за локализации опухоли).

6. Субъект ранее получал системное противораковое лечение (одобренное или экспериментальное)  $\leq 5$  периодов полувыведения или за 4 недели до начала приема соединения 1, в зависимости от того, что короче.

7. Субъект ранее получал CAR-T или другое лечение, нацеленное на Т-клетки (одобренное или экспериментальное),  $\leq 4$  недель до начала приема соединения 1.

8. Субъект ранее получал терапию лекарственным средством, модулирующим CRBN (например, леналидомидом, авадомидом/CC-122, помалидомидом)  $\leq 4$  недель до начала приема соединения 1.

9. Субъект является беременной или кормящей женщиной или намеревается забеременеть во время участия в исследовании.

10. У субъекта есть симптоматическое поражение ЦНС заболевания (не относится к субъектам с PCNSL в части B).

11. Стойкая диарея или мальабсорбция  $\geq 2$  степени согласно Стандартным терминологическим критериям нежелательных явлений (CTCAE) Национального института рака (NCI), несмотря на медикаментозное лечение.

12. Периферическая нейропатия  $\geq$  степени 2 согласно NCI CTCAE.

13. Субъект получает хроническую системную иммуносупрессивную терапию или кортикостероиды (например, преднизон или его эквивалент, не превышающий 10 мг в день в течение последних 14 дней) или субъекты с клинически значимой реакцией "трансплантат против хозяина" (GVHD).

a. Допускается стабильное применение ингаляционных кортикостероидов.

b. Использование местных стероидов при продолжающейся кожной или глазной РТПХ разрешено.

c. В части В разрешены пациенты с PCNSL, принимающие глюкокортикоиды, но они должны получать стабильную дозу в течение 7 дней до первого дня цикла 1.

14. У субъекта есть нарушение сердечной функции или клинически значимое заболевание сердца, включая в себя любое из следующего:

a. Фракция выброса левого желудочка (LVEF)  $<45\%$ , как определено с помощью многоточечного сканирования (MUGA) или эхокардиограммы (ЭХО).

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

c. Врожденный синдром удлиненного интервала QT.

d. Стойкие или клинически значимые желудочковые аритмии.

e. QTcF  $\geq 470$  мс на скрининговой электрокардиограмме (ЭКГ; среднее из трех записей).

f. Нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда  $\leq 3$  месяцев до начала.

15. Субъект ранее перенес аутологичную SCT за  $\leq 3$  месяцев до начала приема соединения 1, и любая связанная с лечением токсичность не устранена (степень  $> 1$ ).

16. Субъект ранее получил аллогенную SCT со стандартной или пониженной интенсивностью кондиционирования  $\leq 6$  месяцев до начала приема соединения 1, и любая связанная с лечением токсичность не устранена (степень  $> 1$ ).

17. Субъект перенес серьезную операцию за  $\leq 2$  недели до начала приема соединения 1. Субъекты должны восстановиться от любых клинически значимых эффектов недавней операции.

18. Предварительная лучевая терапия в течение одного месяца до начала приема исследуемого лекарственного средства.

19. Известно, что субъект инфицирован вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ).

20. Известно, что субъект инфицирован хроническим активным вирусом гепатита В или С (HBV/HCV).

21. У субъекта есть в анамнезе сопутствующие вторичные раковые заболевания, требующие активного постоянного системного лечения.

22. Одновременное введение сильных модуляторов CYP3A4/5.

Продолжительность исследования: Ожидается, что общая продолжительность исследования составит приблизительно от 4 до 5 лет. Примерно 18 месяцев требуется для включения и оценки субъектов в части исследования с увеличением дозы (часть А). Приблизительно от 12 до 18 месяцев требуется для включения субъектов в часть В исследования. Ожидается, что завершение активного лечения и последующее наблюдение после завершения лечения займут дополнительно от 12 до 24 месяцев. Конец испытания определяется либо как дата последнего посещения последнего субъекта для завершения последующего наблюдения после лечения, либо как дата получения последнего результата наблюдения от последнего субъекта, который требуется для первичного, вторичного и/или поискового анализа, как предварительно указано в протоколе, в зависимости от того, что наступит позже.

Исследуемое лечение: Субъекты распределяются по уровню дозы и

когорте спонсором на основании пригодности субъекта к участию в исследовании и наличия свободных мест. Субъекты, которым назначены уровни доз в части А и когорты с единственным агентом, получали соединение 1 в качестве монотерапии. Субъекты, отнесенные к когортам комбинированной части В, получали соединение 1 в комбинации с ритуксимабом. Соединение 1 поставляется в виде капсул для перорального введения в соответствующих дозах.

Субъектам, получающим ритуксимаб в комбинации с соединением 1 в части В, ритуксимаб вводят (в соответствии с инструкцией на упаковке и стандартной практикой учреждения) в запланированные дни приема в фиксированной дозе  $375 \text{ мг/м}^2$ . В цикле 1 ритуксимаб вводят в 1, 8, 15 и 22 дни; в циклах 2-6 ритуксимаб вводят в первый день каждого цикла, после этого ритуксимаб вводят один раз каждые 8 недель (например, C8D1, C10D1 и т.д.) до прогрессирования заболевания.

Обзор основных оценок эффективности: Первичной переменной эффективности является частота ответа опухоли. Ответы опухоли определяет исследователь. Для NHL критерии Международного семинара по злокачественной лимфоме (International Workshop Criteria for Malignant Lymphoma) (Cheson BD, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol. 2014;32(27):3059-3068) и критерии Deauville для интерпретации сканирования позитронно-эмиссионной томографии с использованием фтордезоксиглюкозы

(ФДГ-ПЭТ) (Itti E, et al. An international confirmatory study of the prognostic value of early PET/CT in diffuse large B-cell lymphoma: comparison between Deauville criteria and DeltaSUVmax. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013 Sep;40(9): 1312-20; Meignan M, et al. Report on the 4th International Workshop on Positron Emission Tomography in Lymphoma held in Menton, France, 3-5 October 2012. *Leuk Lymphoma*. 2014 Jan; 55(1):31-37) используют для оценки эффективности ("критерии Lugano"). При необходимости используют другие критерии ответа, включая в себя критерии Международного семинара по стандартизации базовой оценки и критериев ответа при первичной лимфоме ЦНС (International Workshop to Standardize Baseline Evaluation and Response Criteria in Primary CNS Lymphoma) (Abrey LE, et al. Baseline Evaluation and Response Criteria for Primary CNS Lymphoma. *JCO*: 2005, (23): 5034-50433) для PCNSL. Переменные эффективности, подлежащие анализу, включают в себя ответ опухоли в конце лечения, долю субъектов, живых и не характеризующихся прогрессированием, и продолжительность ответа.

Оценки эффективности включают в себя: клинические данные (например, медицинское обследование, конституциональные симптомы), сканирование компьютерной томографии (КТ) с контрастным усилением, где это необходимо, сканирование ФДГ-ПЭТ-КТ, если необходимо, исследование костного мозга (биопсия и аспирация), где это необходимо, и магнитно-резонансная томография (МРТ), где это необходимо.

Все подвергнутые лечению субъекты включены в анализ эффективности.

Описательный анализ доказательств противоопухолевой активности предоставлен на основе клинических, лабораторных и радиографических оценок исследователем, который включает в себя оценку целевых поражений, нецелевых поражений, новых поражений и общего ответа.

Важной переменной эффективности для части А является частота объективного ответа (ORR). Дополнительные переменные эффективности, которые необходимо проанализировать, включают в себя время до ответа, продолжительность ответа, выживаемость без прогрессирования заболевания (PFS) и общую выживаемость (OS).

Переменные эффективности становятся полными, когда последний субъект в каждой когорте выходит из исследования или завершает один год лечения.

Вторичные и поисковые конечные точки включают в себя оценку PD соединения 1 и прогностические биомаркеры в крови и/или опухоли, а также исследование взаимосвязей PK, PD, токсичности и активности.

Обзор основных оценок безопасности: Оценки безопасности включают в себя: мониторинг нежелательных эффектов (АЕ), медицинское обследование, показатели жизненно важных функций/массу тела, статус общего состояния согласно шкалы Восточной объединенной онкологической группы (ECOG), лабораторные оценки безопасности (включая в себя гематологические анализы и биохимические анализы, исследования коагуляции и анализ мочи), мониторинг сердца, включая в себя электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 отведениях и оценку фракции выброса левого желудочка (LVEF), сопутствующие лекарственные средства, процедуры, методы лечения и тесты на беременность (для женщин детородного возраста [FCBP]).

Обзор фармакокинетических оценок: PK-профили соединения 1 определяют из серийных сборов крови.

Пример 10: Клиническое исследование фазы I

Многоцентровое открытое исследование фазы I проводят для оценки безопасности, фармакокинетики и предварительной эффективности соединения 1 отдельно и в комбинации с ритуксимабом у субъектов с рецидивирующими или рефрактерными неходжкинскими лимфомами (R/R NHL), такими как рецидивирующая или рефрактерная диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (R/R DLBCL), рецидивирующая или рефрактерная фолликулярная лимфома (R/R FL), рецидивирующая или рефрактерная первичная лимфома центральной нервной системы (R/R PCNSL) и рецидивирующая или рефрактерная лимфома из мантийных клеток (R/R MCL).

Цели: Основная цель исследования - определить безопасность и переносимость соединения 1 отдельно и в комбинации с ритуксимабом у субъектов с R/R NHL. Другая основная цель - определить максимально переносимую дозу (MTD) и/или рекомендуемую дозу фазы 2 (RP2D) соединения 1 для субъектов с R/R NHL.

Вторичные цели состоят в том, чтобы охарактеризовать фармакокинетику (PK) соединения 1 и предоставить информацию о предварительной эффективности соединения 1 отдельно и в комбинации с ритуксимабом при R/R NHL.

Дизайн исследования: Это открытое, впервые проводимое с участием людей (FII), клиническое исследование фазы I с повышением дозы (часть А) и применением ранее установленной максимальной переносимой дозы в расширенной когорте (часть В) соединения 1, вводимого отдельно и в комбинации с ритуксимабом. Соединение 1 назначают в виде монотерапии субъектам с R/R NHL, включая в себя DLBCL (de novo или трансформированную), FL, MCL или PCNSL, при которых по меньшей мере 2 линии терапии оказались неэффективны (или которые получали по меньшей мере одну предыдущую линию стандартной терапии и не допущены к какой-либо другой терапии). Соединение 1 тестировали как комбинацию с ритуксимабом у субъектов с R/R DLBCL и R/R FL. Повышение дозы (часть А) оценивает

безопасность и переносимость возрастающих доз соединения 1 при R/R DLBCL и R/R FL для определения MTD соединения 1 в качестве монотерапии. Дизайн ускоренного подбора дозы используют при начальных уровнях доз; после чего двухпараметрическая модель байесовской логистической регрессии (BLRM), в которой используют повышение дозы с контролем передозировки (EWOC) (Babb J, Rogatko A, Zacks S. Cancer phase I clinical trials: efficient dose escalation with overdose control. *Stat Med* 1998; 17(10): 1103-20; Neuenschwander B, Branson M, Gsponer T. Critical aspects of the Bayesian approach to phase I cancer trials. *Stat Med* 2008;27(13):2420-39), помогает принимать решения о постепенном повышении/снижении дозы соединения 1.

В части В дополнительно оценивают безопасность и эффективность соединения 1, вводимого на уровне или ниже MTD, отдельно или в комбинации с ритуксимабом, вводимым внутривенно (IV), в выбранных расширенных когортах до приблизительно 20 оцениваемых субъектов каждая в группах R/R DLBCL, FL, MCL или PCNSL, чтобы определить RP2D. Комбинацию соединения 1 и ритуксимаба тестируют на субъектах с R/R DLBCL или R/R FL.

Соединение 1 вводят перорально один раз в день (QD) в дни запланированного введения доз. В части В с расширенными когортами тестируют различные дозы и/или схемы соединения 1 на основе безопасности и переносимости, определенных в части А. Все виды лечения вводят в виде 28-дневных циклов до клинически значимого прогрессирования заболевания, неприемлемой токсичности или решения субъекта/врача о досрочном исключении из испытания.

В части А каждый субъект получает назначенную дозу соединения 1 в день 1 цикла 1 и после этого ежедневно в дни запланированного введения дозы. Начальная доза/схема приема соединения 1 составляет 0,4 мг/день, начиная с дня 1 в течение 5 последовательных дней с последующим 2-дневным перерывом в приеме исследуемого лекарственного средства каждые 7 дней (5/7-дневная схема) в каждом 28-дневном цикле. Если начальная доза/схема являются непереносимыми, можно исследовать более низкую дозу или менее интенсивную схему. Предварительные уровни доз для соединения 1 в части А включают в себя 0,1 мг (соответствует уровню -2), 0,2 мг (соответствует уровню -1), 0,4 мг (соответствует уровню 1), 0,6 мг (соответствует уровню 2), 0,8 мг (соответствует уровню 3), 1,2 мг (соответствует уровню 4) и 1,6 мг (соответствует уровню 5). Можно исследовать альтернативные схемы введения доз, основанные на обзоре доступных данных о клинической безопасности, PK и PD, включая в себя, например, начиная с дня 1 в течение 7 последовательных дней с последующим 7-дневным перерывом в приеме исследуемого лекарственного средства каждые 14 дней (схема 7/14 дней) в каждый 28-дневный цикл; начиная с дня 1 в течение 5 дней подряд с последующим 9-дневным перерывом в приеме исследуемого лекарственного средства каждые 14 дней (схема 5/14 дней) в каждом 28-дневном цикле; начиная с дня 1 в течение 14 последовательных дней с последующим 14-дневным перерывом в приеме исследуемого лекарственного средства каждые 28 дней (схема 14/28 дней) в каждом 28-дневном цикле; и начиная с дня 1 в течение 21 дня подряд с последующим 7-дневным перерывом в приеме исследуемого лекарственного средства каждые 28 дней (схема 21/28 дней) в каждом 28-дневном цикле.

После завершения повышения дозы (часть А) отобранные группы из примерно 20 оцениваемых по эффективности субъектов на когорту получили соединение 1 отдельно или в комбинации с ритуксимабом. Расширение может происходить при MTD, установленной в части А, и/или при более низкой дозе, или при альтернативной переносимой схеме введения доз на основе анализа имеющихся данных по безопасности, PK и PD.

Исследование проводят в соответствии с надлежащей клинической практикой (GCP) Международного совета по гармонизации технических требований к фармацевтическим препаратам для медицинского использования (ICH).

Группа исследования: Субъекты (мужчины или женщины) в возрасте  $\geq 18$  лет с R/R NHL, у которых возник рецидив, прогрессирование (или непереносимость из-за сопутствующих соматических заболеваний или неприемлемой токсичности) стандартной противоопухолевой терапии, или те, для кого не существует другой одобренной общепринятой терапии, включены в настоящее исследование.

Критерии включения: Субъекты должны удовлетворять следующим критериям, чтобы быть включенными в исследование:

1. На момент подписания формы информированного согласия (ICF) субъекту исполнилось 18 лет.
2. Субъект должен понимать и добровольно подписывать ICF до проведения любых связанных с исследованием оценок/процедур.
3. Субъект согласен и может соблюдать график предусмотренных исследованием визитов и другие требования протокола.
4. У субъекта есть в анамнезе NHL (включая в себя DLBCL, FL, MCL и PCNSL) с рецидивирующим или рефрактерным заболеванием в соответствии с одним из следующих определений:
  - а. Для R/R DLBCL (de novo): после по меньшей мере 2 предыдущих линий терапии или по меньшей мере одна предыдущая линия стандартной терапии неэффективна, и они не допущены к SCT. Субъекты, прошедшие только одну предшествующую линию стандартной терапии, не должны быть допущены к аутологичной SCT на момент включения в исследование.
  - б. Для R/R DLBCL (трансформированная лимфома): после химиотерапии лимфомы более низкой

степени злокачественности и по меньшей мере одной стандартной схемы лечения для DLBCL.

с. Для R/R FL: после по меньшей мере 2 предшествующих линий терапии и соответствие критериям лечения на момент включения в исследование на основе оценки исследователя (например, в соответствии с критериями Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires [GELF] [National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: B-cell Lymphomas; V.2.2018. 2018 Feb 26; V.2. Доступно по ссылке: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/b-cell.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf)).

d. Для R/R MCL в части В: после по меньшей мере 2 предшествующих линий терапии.

e. Для R/R PCNSL в части В: после по меньшей мере 2 предшествующих линий терапии. 5. Субъекты должны иметь поддающееся измерению заболевание:

a. Заболевание, которое можно измерить в двух измерениях при визуализации поперечного сечения с помощью компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ), по меньшей мере с одним поражением  $> 1,5$  см в поперечном диаметре, как определено в классификации NHL Lugano (Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol.* 2014;32(27):3059-3068).

Измеримое заболевание не может быть ранее облученным.

b. Субъекты с PCNSL в части В должны иметь заболевание, которое можно объективно измерить согласно критериям Международного семинара по стандартизации базовой оценки и критериев ответа при первичной лимфоме ЦНС (International Workshop to Standardize Baseline Evaluation and Response Criteria in Primary CNS Lymphoma) (Abrey LE, Batchelow TT, et al. Baseline Evaluation and Response Criteria for Primary CNS Lymphoma. *JCO:* 2005, (23): 5034-5043), цитологическому исследованию спинномозговой жидкости (CSF) (в случае только лептоменингеального заболевания) или цитологического исследования витреальной аспирации и/или фотографии сетчатки (в случае глазной лимфомы, если это клинически показано).

б. Субъект дает согласие на возвращение фиксированной формалином залитой парафином (FFPE) архивной опухолевой ткани, либо в опухолевых блоках, либо в срезах/собранных образцах, если они собраны в течение последнего года и если они используются вместо скрининговой биопсии на PD в части А.

7. Для субъектов, участвующих в части А, субъект дает согласие и характеризуется наличием опухоли, доступной для биопсии опухоли или FNA при скрининге и FNA в цикле 1; для части В субъект дает согласие и характеризуется наличием опухоли, доступной для парных биопсий опухоли во время скрининга и цикла 1.

8. Субъект характеризуется статусом общего состояния согласно шкалы Восточной объединенной онкологической группы (ECOG) 0, 1 или 2.

9. Субъекты должны иметь следующие данные лабораторных анализов:

a. Абсолютное количество нейтрофилов (АНК)  $\geq 1,5 \times 10^9$ /л без поддержки фактора роста в течение 7 дней (14 дней при использовании пегфилграстима).

b. Гемоглобин (Hgb)  $\geq 8$  г/дл.

с. Тромбоциты (plt)  $\geq 75 \times 10^9$ /л без переливания в течение 7 дней.

d. Аспаратаминотрансфераза/сывороточная глутаминовая щавелевоуксусная трансминаза (AST/SGOT) и аланинаминотрансфераза/сывороточная глутамат-пировиноградная трансминаза (ALT/SGPT)  $\leq 2,5 \times$  от верхнего предела нормы (ULN).

e. Билирубин в сыворотке  $\leq 1,5 \times$  ULN, за исключением случаев синдрома Жильбера, в этом случае  $\leq 2,0 \times$  ULN.

f. Расчетный клиренс креатинина сыворотки  $\geq 60$  мл/мин с использованием формулы Кокрофта-Голта или напрямую определенный методом 24-часового сбора мочи.

g. Международное нормализованное отношение (INR)  $< 1,5 \times$  ULN и частичное тромбопластиновое время (aPTT)  $< 1,5 \times$  ULN.

10. Субъекты должны согласиться быть донором крови во время приема соединения 1, во время перерывов в приеме доз и в течение как минимум 28 дней после последней дозы соединения 1.

11. Женщины детородного возраста (FCBP) должны соблюдать требования Плана предотвращения беременности, включая в себя следующее:

a. Либо воздержаться от гетеросексуальных контактов (что необходимо проверять ежемесячно, а источник документировать), либо согласиться использовать и быть в состоянии соблюдать по меньшей мере 2 эффективных метода контрацепции (пероральный, инъекционный или имплантируемый гормональный контрацептив; лигирование маточных труб; внутриматочное устройство; барьерный контрацептив со спермицидом; или партнер после вазэктомии), один из которых должен быть барьерным, с момента подписания ICF, по меньшей мере за 28 дней до начала приема соединения 1, на протяжении всего исследования и в течение до 28 дней после последней дозы соединения 1 и до одного года после последней дозы ритуксимаба; и

b. Получить 2 отрицательных теста на беременность, подтвержденные исследователем до начала

приема соединения 1:

отрицательный сывороточный тест на беременность (чувствительность по меньшей мере 25 мМЕ/мл) во время стадии скрининга (от 10 до 14 дней до первого дня цикла 1).

отрицательный тест на беременность путем анализа сыворотки или мочи (на усмотрение исследователя) в течение 24 часов до дня 1 цикла 1 исследуемого лечения (обратите внимание, что сывороточный тест на беременность стадии скрининга может использоваться в качестве теста до дня 1 исследуемого лечения, если он проводится в течение до 24 часов).

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

d. Согласиться на продолжение тестирования на беременность в ходе исследования и после окончания исследуемого лечения. Это применимо, даже если субъект полностью воздерживается от гетеросексуальных контактов. (Полное воздержание допустимо, если оно соответствует предпочтительному и обычному образу жизни субъекта. Напротив, периодическое воздержание (например, календарный, овуляционный, симпотермальный, постовуляционный методы) и прерванный половой акт не являются приемлемыми методами контрацепции.)

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

f. Согласиться воздерживаться от грудного вскармливания или предоставления грудного молока во время приема соединения 1 и в течение 28 дней после его прекращения.

12. Мужчины должны соблюдать требования Плана профилактики беременности, включая в себя следующее: практиковать полное воздержание (которое необходимо проверять ежемесячно) или соглашаться использовать презерватив (рекомендуется латексный презерватив) во время полового контакта с беременной женщиной или ФСВР и избегать зачатия с даты подписания ICF, во время участия в исследовании, во время прерывания приема дозы и в течение по меньшей мере 90 дней после прекращения приема соединения 1, даже если он перенес успешную вазэктомию.

a. Мужчины должны согласиться воздерживаться от донорства семенной жидкости или спермы во время приема соединения 1 и в течение 90 дней после его прекращения.

Критерии исключения: Присутствие любого из следующего исключает субъекта из участия в испытании:

1. У субъекта есть какое-либо серьезное заболевание, отклонения лабораторных показателей от нормы или психическое заболевание, которые не позволяют ему участвовать в исследовании.

2. У субъекта есть какое-либо состояние, включая в себя наличие отклонений лабораторных показателей от нормы, что подвергает субъекта неприемлемому риску, если он/она будет участвовать в исследовании.

3. У субъекта есть какое-либо состояние, затрудняющее интерпретацию данных исследования.

4. Ожидаемая продолжительность жизни субъекта  $\leq 2$  месяцев.

5. Субъекты с агрессивным рецидивом лимфомы, требующие немедленной циторедуктивной терапии, чтобы избежать потенциально опасных для жизни последствий (например, из-за локализации опухоли).

6. Субъект ранее получал системное противораковое лечение (одобренное или экспериментальное)  $\leq 5$  периодов полувыведения или за 4 недели до начала приема соединения 1, в зависимости от того, что короче.

7. Субъект ранее получал CAR-T или другое лечение, нацеленное на Т-клетки (одобренное или экспериментальное),  $\leq 4$  недель до начала приема соединения 1.

8. Субъект ранее получал терапию лекарственным средством, модулирующим CRBN (например, леналидомидом, авадомидом/CC-122, помалидомидом)  $\leq 4$  недель до начала приема соединения 1.

9. Субъект является беременной или кормящей женщиной или намеревается забеременеть во время участия в исследовании.

10. У субъекта есть симптоматическое поражение ЦНС заболевания (не относится к субъектам с PCNSL в части В).

11. Стойкая диарея или мальабсорбция  $\geq 2$  степени согласно Стандартным терминологическим критериям нежелательных явлений (CTCAE) Национального института рака (NCI), несмотря на медикаментозное лечение.

12. Периферическая нейропатия  $\geq$  степени 2 согласно NCI CTCAE.

13. Субъект получает хроническую системную иммуносупрессивную терапию или кортикостероиды (например, преднизон или его эквивалент, не превышающий 10 мг в день в течение последних 14 дней) или субъекты с клинически значимой реакцией "трансплантат против хозяина" (GVHD).

a. Допускается стабильное применение ингаляционных кортикостероидов.

b. Использование местных стероидов при продолжающейся кожной или глазной РТПХ разрешено.

c. В части В разрешены пациенты с PCNSL, принимающие глюкокортикоиды, но они должны получать стабильную дозу в течение 7 дней до первого дня цикла 1.

14. У субъекта есть нарушение сердечной функции или клинически значимое заболевание сердца,

включая в себя любое из следующего:

- a. Фракция выброса левого желудочка (LVEF) <45%, как определено с помощью многоточечного сканирования (MUGA) или эхокардиограммы (ЭХО).
- b. Полная блокада левой ножки пучка Гиса или двухпучковая блокада.
- c. Врожденный синдром удлиненного интервала QT.
- d. Стойкие или клинически значимые желудочковые аритмии.
- e. QTcF  $\geq$  470 мс на скрининговой электрокардиограмме (ЭКГ; среднее из трех записей).
- f. Нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда  $\leq$  3 месяцев до начала.

15. Субъект ранее перенес аутологичную SCT за  $\leq$  3 месяцев до начала приема соединения 1. Если субъект ранее имел аутологичную SCT > 3 месяцев до начала приема соединения 1, любая связанная с лечением токсичность не устранена (степень > 1).

16. Субъект ранее получил аллогенную SCT со стандартной или пониженной интенсивностью кондиционирования  $\leq$  6 месяцев до начала приема соединения 1. Если субъект ранее получил аллогенную SCT более чем за 6 месяцев до начала приема соединения 1, любая связанная с лечением токсичность не устранена (степень > 1).

17. Субъект перенес серьезную операцию за  $\leq$  2 недели до начала приема соединения 1. Субъекты должны восстановиться от любых клинически значимых эффектов недавней операции.

18. Предварительная лучевая терапия в течение одного месяца до начала приема исследуемого лекарственного средства.

19. Известно, что субъект инфицирован вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ).

20. Известно, что субъект инфицирован хроническим активным вирусом гепатита В или С (HBV/HCV).

21. У субъекта есть в анамнезе сопутствующие вторичные раковые заболевания, требующие активного постоянного системного лечения.

22. Одновременное введение сильных модуляторов CYP3A4/5.

Продолжительность исследования: Ожидается, что общая продолжительность исследования составит приблизительно от 4 до 5 лет. Примерно 18 месяцев требуется для включения и оценки субъектов в части исследования с увеличением дозы (часть А). Приблизительно от 12 до 18 месяцев требуется для включения субъектов в часть В исследования. Ожидается, что завершение активного лечения и последующее наблюдение после завершения лечения займут дополнительно от 12 до 24 месяцев. Конец испытания определяется либо как дата последнего посещения последнего субъекта для завершения последующего наблюдения после лечения, либо как дата получения последнего результата наблюдения от последнего субъекта, который требуется для первичного, вторичного и/или поискового анализа, как предварительно указано в протоколе, в зависимости от того, что наступит позже.

Исследуемые виды лечения: Субъекты распределяются по уровню дозы и когорте спонсором на основании пригодности субъекта к участию в исследовании и наличия свободных мест. Субъекты, которым назначены уровни доз в части А и когорты с единственным агентом, получали соединение 1 в качестве монотерапии. Субъекты, отнесенные к когортам комбинированной части В, получали соединение 1 в комбинации с ритуксимабом. Соединение 1 поставляется в виде капсул для перорального введения в соответствующих дозах.

Субъектам, получающим ритуксимаб в комбинации с соединением 1 в части В, ритуксимаб вводят (в соответствии с инструкцией на упаковке и стандартной практикой учреждения) в запланированные дни приема в фиксированной дозе 375 мг/м<sup>2</sup>. В цикле 1 ритуксимаб вводят в 1, 8, 15 и 22 дни; в циклах 2-6 ритуксимаб вводят в первый день каждого цикла, после этого ритуксимаб вводят один раз каждые 8 недель (например, C8D1, C10D1 и т.д.) до прогрессирования заболевания.

Обзор основных оценок эффективности: Первичной переменной эффективности является частота ответа опухоли. Ответы опухоли определяет исследователь. Для NHL критерии Международного семинара по злокачественной лимфоме (International Workshop Criteria for Malignant Lymphoma) (Cheson BD, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol. 2014;32(27):3059-3068) и критерии Deauville для интерпретации сканирования позитронно-эмиссионной томографии с использованием фтордезоксиглюкозы (ФДГ-ПЭТ) (Itti E, et al. An international confirmatory study of the prognostic value of early PET/CT in diffuse large B-cell lymphoma: comparison between Deauville criteria and DeltaSUVmax. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2013 Sep;40(9): 1312-20; Meignan M, et al. Report on the 4th International Workshop on Positron Emission Tomography in Lymphoma held in Menton, France, 3-5 October 2012. Leuk Lymphoma. 2014 Jan; 55(1):31-37) используют для оценки эффективности ("критерии Lugano"). При необходимости используют другие критерии ответа, включая в себя критерии Международного семинара по стандартизации базовой оценки и критериев ответа при первичной лимфоме ЦНС (International Workshop to Standardize Baseline Evaluation and Response Criteria in Primary CNS Lymphoma) (Abrey LE, et al. Baseline Evaluation and Response Criteria for Primary CNS Lymphoma. JCO: 2005, (23): 5034-50433) для PCNSL. Переменные эффективности, подлежащие анализу, включают в себя ответ опухоли в конце лечения, долю субъектов, живых и не

характеризующихся прогрессированием, и продолжительность ответа.

Оценки эффективности включают в себя: клинические данные (например, медицинское обследование, конституциональные симптомы), сканирование компьютерной томографии (КТ) с контрастным усилением, где это необходимо, сканирование ФДГ-ПЭТ-КТ, если необходимо, исследование костного мозга (биопсия и аспирация), где это необходимо, и магнитно-резонансная томография (МРТ), где это необходимо.

Все подвергнутые лечению субъекты включены в анализ эффективности.

Описательный анализ доказательств противоопухолевой активности предоставлен на основе клинических, лабораторных и радиографических оценок исследователем, который включает в себя оценку целевых поражений, нецелевых поражений, новых поражений и общего ответа.

Важной переменной эффективности для части А является частота объективного ответа (ORR). Дополнительные переменные эффективности, которые необходимо проанализировать, включают в себя время до ответа, продолжительность ответа, выживаемость без прогрессирования заболевания (PFS) и общую выживаемость (OS).

Переменные эффективности становятся полными, когда последний субъект в каждой когорте выходит из исследования или завершает один год лечения.

Вторичные и поисковые конечные точки включают в себя оценку PD соединения 1 и прогностические биомаркеры в крови и/или опухоли, а также исследование взаимосвязей PK, PD, токсичности и активности.

Обзор основных оценок безопасности: Оценки безопасности включают в себя: мониторинг нежелательных эффектов (AE), медицинское обследование, показатели жизненно важных функций/массу тела, статус общего состояния согласно шкалы Восточной объединенной онкологической группы (ECOG), лабораторные оценки безопасности (включая в себя гематологические анализы и биохимические анализы, исследования коагуляции и анализ мочи), мониторинг сердца, включая в себя электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 отведениях и оценку фракции выброса левого желудочка (LVEF), сопутствующие лекарственные средства, процедуры, методы лечения и тесты на беременность (для женщин детородного возраста [FCBP]).

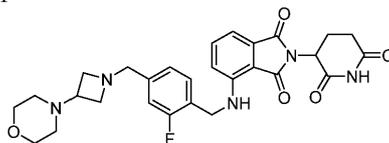
Обзор фармакокинетических оценок: PK-профили соединения 1 определяют из серийных сборов крови.

Был процитирован ряд ссылок, раскрытия которых полностью включены в настоящий документ посредством ссылки.

Описанные выше варианты осуществления предназначены только для примера, и специалистам в настоящей области техники будут понятны или они смогут установить, используя не более чем рутинные эксперименты, многочисленные эквиваленты конкретных соединений, материалов и процедур. Считается, что все такие эквиваленты входят в объем настоящего изобретения и включены в прилагаемую формулу изобретения.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

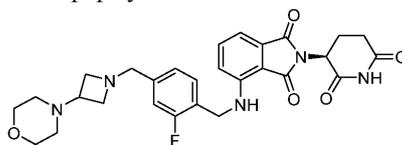
1. Способ лечения неходжкинской лимфомы (NHL), предусматривающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения 3 формулы:



3,

или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли, при котором NHL не является диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой (DLBCL).

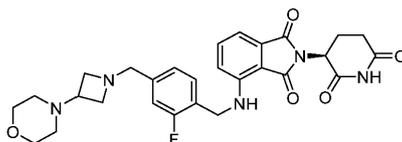
2. Способ по п.1, предусматривающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения 1 формулы:



1,

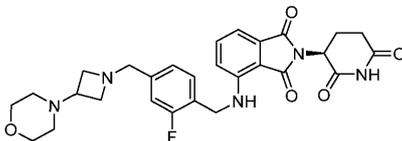
или его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли, при котором NHL не является диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой (DLBCL).

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



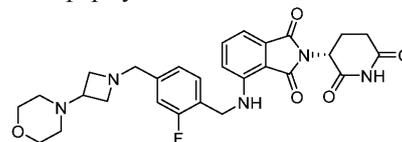
1.

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



1.

5. Способ по п.1, предусматривающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения 2 формулы:



2,

или его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли, при котором NHL не является диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой (DLBCL).

6. Способ по любому из пп.1-5, при котором NHL представляет собой фолликулярную лимфому (FL), лимфому из мантийных клеток (MCL) или первичную лимфому центральной нервной системы (PCNSL).

7. Способ по п.6, при котором NHL представляет собой фолликулярную лимфому (FL).

8. Способ по п.6, при котором NHL представляет собой лимфому из мантийных клеток (MCL).

9. Способ по п.6, при котором NHL представляет собой первичную лимфому центральной нервной системы (PCNSL).

10. Способ по любому из пп.1-9, при котором NHL представляет собой рецидивирующую или рефрактерную NHL.

11. Способ по п.10, при котором NHL представляет собой рецидивирующую или рефрактерную фолликулярную лимфому.

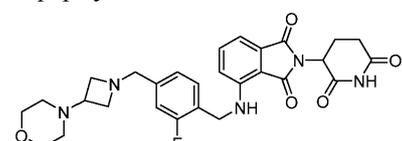
12. Способ по п.10, при котором NHL представляет собой рецидивирующую или рефрактерную лимфому из мантийных клеток.

13. Способ по п.10, при котором NHL представляет собой рецидивирующую или рефрактерную первичную лимфому центральной нервной системы.

14. Способ по любому из пп.10-13, при котором по меньшей мере одна предыдущая терапия субъекта являлась неэффективной.

15. Способ по любому из пп.1-9, при котором NHL является недавно диагностированной.

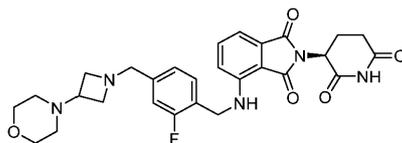
16. Способ лечения рецидивирующей или рефрактерной диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой (DLBCL), предусматривающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения 3 формулы:



3,

или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли, при котором субъект получал две или более предшествующие линии лечения.

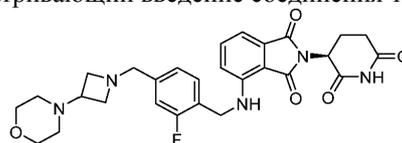
17. Способ по п.16, предусматривающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения 1 формулы:



1,

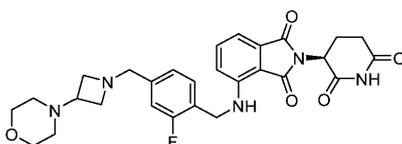
или его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли, при котором субъект получал две или более предшествующие линии лечения.

18. Способ по п.17, предусматривающий введение соединения 1 формулы:



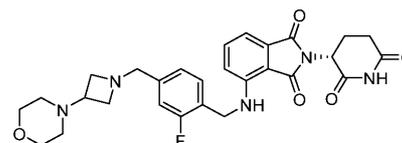
1.

19. Способ по п.17, предусматривающий введение фармацевтически приемлемой соли соединения 1 формулы:



1.

20. Способ по п.16, предусматривающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения 2 формулы:



2,

или его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли, при котором субъект получал две или более предшествующие линии лечения.

21. Способ по любому из пп.16-20, при котором DLBCL является рефрактерной к доксорубину.

22. Способ по любому из пп.1-21, при котором соединение вводят перорально.

23. Способ по любому из пп.1-22, при котором соединение вводят один раз в день в течение 5 дней с последующими 2 днями отдыха, один раз в день в течение 5 дней с последующими 9 днями отдыха, один раз в день в течение 7 дней с последующими 7 днями отдыха, один раз в день в течение 10 дней с последующими 4 днями отдыха, один раз в день в течение 14 дней с последующими 14 днями отдыха или один раз в день в течение 21 дня с последующими 7 днями отдыха.

24. Способ по любому из пп.1-22, при котором соединение вводят в дни с 1 по 5 7-дневного цикла, в дни с 1 по 5 14-дневного цикла, в дни с 1 по 7 14-дневного цикла, в дни с 1 по 10 14-дневного цикла, в дни с 1 по 14 28-дневного цикла, в дни с 1 по 21 28-дневного цикла, в дни с 1 по 5, дни с 8 по 12, дни с 15 по 19 и дни с 22 по 26 28-дневного цикла, в дни с 1 по 5 и дни с 15 по 19 28-дневного цикла, в дни с 1 по 7 и дни с 15 по 21 28-дневного цикла или в дни с 1 по 10 и дни с 15 по 24 28-дневного цикла.

25. Способ по любому из пп.1-24, при котором соединение вводят в количестве, составляющем приблизительно 0,1 мг, приблизительно 0,2 мг, приблизительно 0,4 мг, приблизительно 0,6 мг, приблизительно 0,8 мг, приблизительно 1,2 мг или приблизительно 1,6 мг в день.

26. Способ по любому из пп.1-25, дополнительно предусматривающий введение субъекту терапевтически эффективного количества ритуксимаба.

27. Способ по п.26, при котором ритуксимаб вводят внутривенно.

28. Способ по п.27, при котором ритуксимаб вводят в дозе, составляющей приблизительно 375 мг/м<sup>2</sup>.

29. Способ по любому из пп.26-28, при котором ритуксимаб вводят один раз каждые 7 дней, один раз каждые 4 недели или один раз каждые 8 недель.

30. Способ по любому из пп.26-28, предусматривающий (i) введение ритуксимаба в дни 1, 8, 15 и 22 первого 28-дневного цикла ("цикл 1"), в день 1 со второго по шестой 28-дневные циклы и затем один раз каждые 8 недель; и (ii) введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли циклами, составляющими один раз в день в течение 5 дней с последующими 2 днями отдыха, начиная с дня 1 цикла 1.

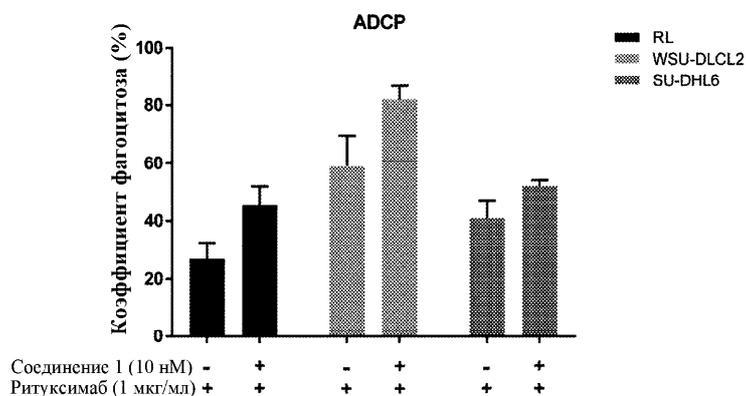
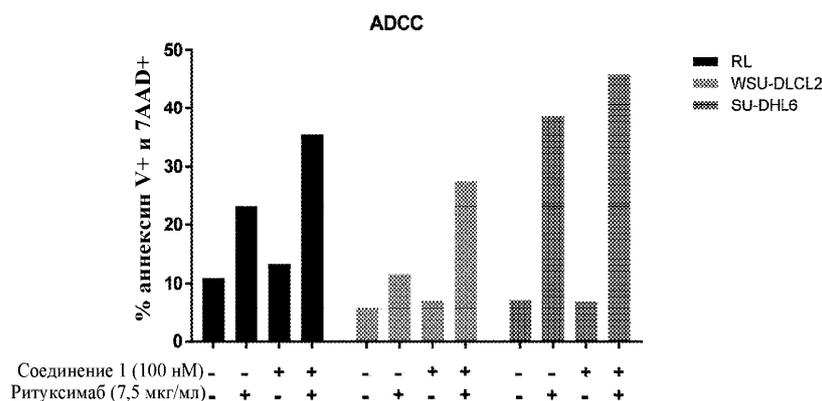
31. Способ по любому из пп.26-28, предусматривающий (i) введение ритуксимаба в дни 1, 8, 15 и 22 первого 28-дневного цикла ("цикл 1"), в день 1 со второго по шестой 28-дневные циклы и затем один раз каждые 8 недель; и (ii) введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли циклами, составляющими один раз в день в течение 5 дней с последующими 9 днями отдыха, начиная с дня 1 цикла 1.

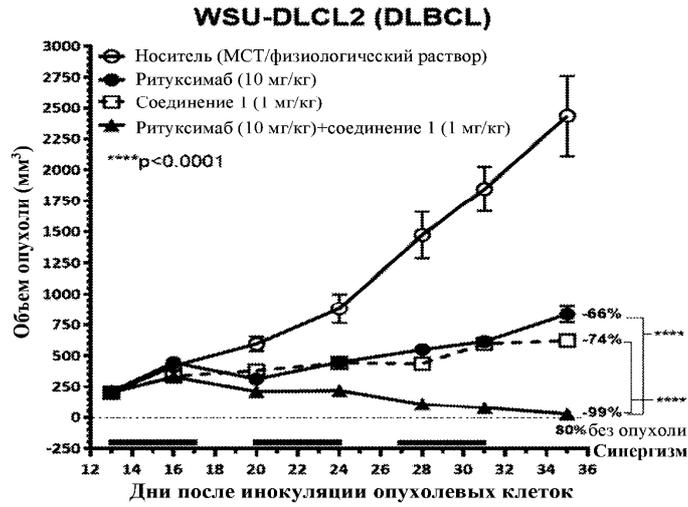
32. Способ по любому из пп.26-28, предусматривающий (i) введение ритуксимаба в дни 1, 8, 15 и 22 первого 28-дневного цикла ("цикл 1"), в день 1 со второго по шестой 28-дневные циклы и затем один раз каждые 8 недель; и (ii) введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли циклами, составляющими один раз в день в течение 7 дней с последующими 7 днями отдыха, начиная с дня 1 цикла 1.

33. Способ по любому из пп.26-28, предусматривающий (i) введение ритуксимаба в дни 1, 8, 15 и 22 первого 28-дневного цикла ("цикл 1"), в день 1 со второго по шестой 28-дневные циклы и затем один раз каждые 8 недель; и (ii) введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли циклами, составляющими один раз в день в течение 10 дней с последующими 4 днями отдыха, начиная с дня 1 цикла 1.

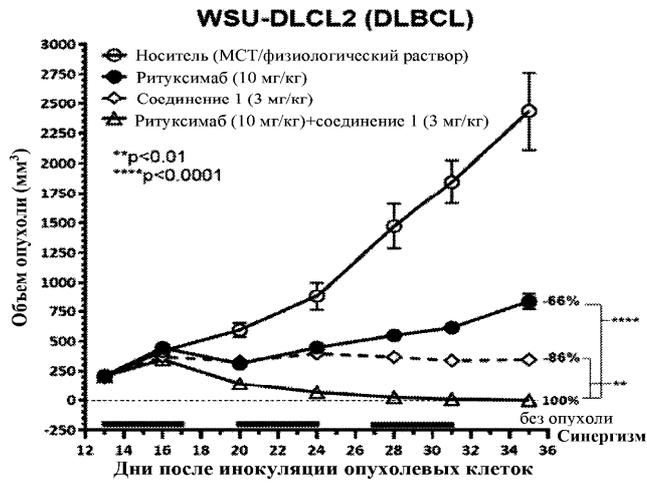
34. Способ по любому из пп.26-28, предусматривающий (i) введение ритуксимаба в дни 1, 8, 15 и 22 первого 28-дневного цикла ("цикл 1"), в день 1 со второго по шестой 28-дневные циклы и затем один раз каждые 8 недель; и (ii) введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли циклами, составляющими один раз в день в течение 14 дней с последующими 14 днями отдыха, начиная с дня 1 цикла 1.

35. Способ по любому из пп.26-28, предусматривающий (i) введение ритуксимаба в дни 1, 8, 15 и 22 первого 28-дневного цикла ("цикл 1"), в день 1 со второго по шестой 28-дневные циклы и затем один раз каждые 8 недель; и (ii) введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли циклами, составляющими один раз в день в течение 21 дня с последующими 7 днями отдыха, начиная с дня 1 цикла 1.

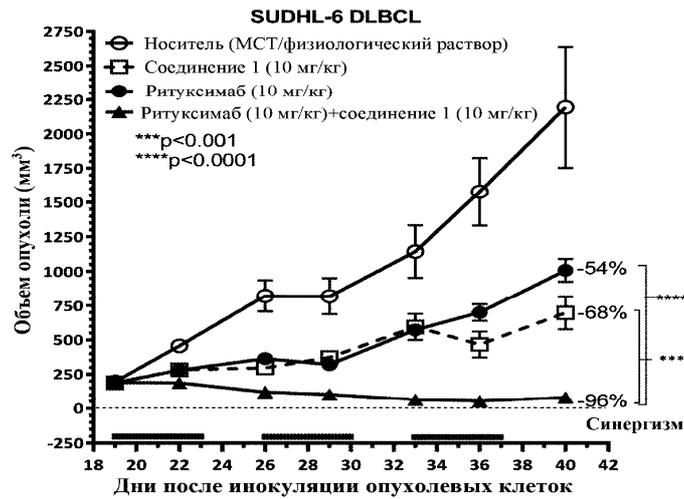




Фиг. 3А

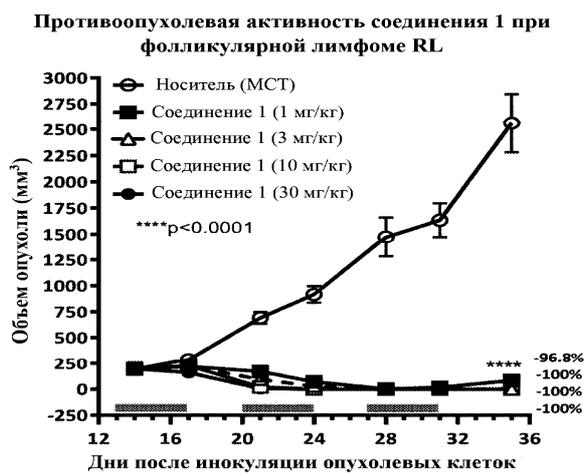


Фиг. 3В



Фиг. 4





Фиг. 8

