

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202393162 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.03.19

(51) Int. Cl. C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.06.21

(54) ПРИМЕНЕНИЕ ПИРРОЛОПИРИМИДИНОВОГО СОЕДИНЕНИЯ И ЕГО
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ
"ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА"

(31) 202110688144.0

(32) 2021.06.21

(33) CN

(86) PCT/CN2022/100198

(87) WO 2022/268083 2022.12.29

(71) Заявитель:

ЧИА ТАЙ ТЯНЦИН
ФАРМАСЬЮТИКАЛ ГРУП
КО., ЛТД.; ШОУЯО ХОЛДИНГЗ
(БЕЙДЗИН) КО., ЛТД.;
ЛЯНЫЮНЬГАН ЖУНЬЧЖУН
ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ЛТД. (CN)

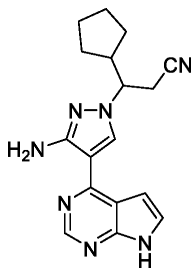
(72) Изобретатель:

Ту Лифань, Чжан Сицун, Ван
Сюньцян, Юй Дин, Хуан Цзяньцян
(CN)

(74) Представитель:

Билык А.В., Поликарпов А.В.,
Соколова М.В., Путинцев А.И.,
Черкас Д.А., Игнатъев А.В., Дмитриев
А.В., Бельтюкова М.В. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к применению пирролопиримидинового соединения и его фармацевтической композиции для лечения хронической реакции "трансплантат против хозяина" и, в частности, относится к применению соединения формулы (I), его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли и его фармацевтической композиции для лечения хронической реакции "трансплантат против хозяина".



A1

202393162

202393162

A1

РСТ/CN2022/100198 **МПК C07D 487/04 (2006.01) A61P 37/06 (2006.01)**
A61K 31/519 (2006.01)

**ПРИМЕНЕНИЕ ПИРРОЛОПИРИМИДИНОВОГО СОЕДИНЕНИЯ И ЕГО
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ
РЕАКЦИИ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА»**

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Настоящая заявка испрашивает приоритет и преимущество заявки на патент Китая № 202110688144.0, поданной в Национальное управление интеллектуальной собственности КНР 21 июня 2021 г., описание которой включено в данную заявку посредством ссылки во всей своей полноте.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящая заявка относится к области медицинской химии и касается применения пирролопиримидинового соединения и его фармацевтической композиции для лечения хронической реакции «трансплантат против хозяина» и, в частности, относится к применению соединения формулы I, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли, а также к их фармацевтической композиции для лечения хронической реакции «трансплантат против хозяина».

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Янус-киназа (JAK) относится к группе нерецепторных тирозинкиназ (РТК). Она существует в клетках и передает сигналы стимуляции цитокинов посредством пути JAK-STAT. Путь JAK-STAT передает внеклеточные химические сигналы через клеточную мембрану на генные промоторные последовательности ДНК в ядре, что в конечном итоге вызывает изменения в транскрипции и активности ДНК. Путь JAK-STAT состоит из трех основных компонентов: 1) рецептора; 2) JAK; и 3) белка-передатчика сигнала и активатора транскрипции (STAT). Рецептор может активироваться интерферонами, интерлейкинами, факторами роста или другими химическими мессенджерами, что приводит к аутофосфорилированию JAK; белок STAT связывается с фосфорилированным рецептором, в результате чего белок STAT фосфорилируется под действием JAK; затем фосфорилированный белок STAT отделяется от рецептора, димеризуется и транслоцируется в ядро для связывания со специфическими сайтами на ДНК и изменения транскрипции (Scott, M. J., C. J. Godshall, et al., (2002) «Jaks, STATs, Cytokines and Sepsis», *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, 9(6): 1153-9).

В настоящее время аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (allo-HSCT) широко применяется для лечения заболеваний гематологической системы и

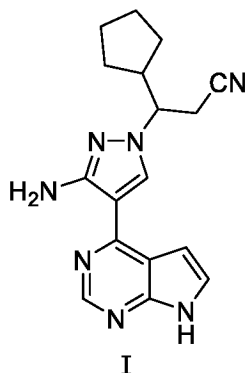
негематологической системы и даже является единственным методом лечения ряда заболеваний. Реакция «трансплантат против хозяина» (GvHD) считается основным осложнением аллогенной трансплантации стволовых клеток. Поскольку Т-лимфоциты в пересаженном аллогенном донорском трансплантате стимулируются серией «цитокиновых штормов», инициированных реципиентом, иммунный ответ на антиген реципиента значительно усиливается, и в результате захвата целевых клеток реципиента в качестве мишени инициируется цитотоксическая атака, при этом основными мишенями являются кожа, печень и кишечник.

Хроническая реакция «трансплантат против хозяина» (сGVHD) представляет собой наиболее часто встречающееся долгосрочное осложнение после аллогенной трансплантации стволовых клеток (SCT), поражающее 30-70% пациентов, которые выживают после первых 100 дней. сGVHD и ассоциированный с ним иммунодефицит считаются основной причиной безрецидивной летальности (NRM) у выживших после аллогенной SCT.

На человеческих и животных моделях продемонстрировано, что опосредуемая аномальными В-лимфоцитами передача сигнала и выживаемость аномальных В-лимфоцитов играют важную роль в патогенезе сGVHD. Показано, что нацеленные на В-клетки лекарственные средства, включая ингибиторы тирозинкиназы селезенки SYK (фостаматиниб - Sarantopoulos et al., *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 21(2015) S11-S18) и ингибиторы тирозинкиназы Брутона (ВТК) (ибрутиниб - Nakasone et al., *Int. J. Hematol.* Mar. 27, 2015), способны избирательно ослаблять функцию и снижать частоту появления популяций аномальных GVHD В-клеток *in vitro*.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Согласно одному из аспектов настоящей заявки предложены соединение формулы I, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении реакции «трансплантат против хозяина» у пациента:



Согласно одному из аспектов настоящей заявки предложена фармацевтическая композиция для применения в лечении реакции «трансплантат против хозяина» у пациента, которая содержит соединение формулы **I**, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемую соль.

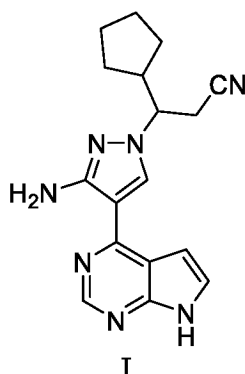
Согласно одному из аспектов настоящей заявки предложен способ лечения реакции «трансплантат против хозяина» у пациента, включающий введение пациенту эффективного количества соединения формулы **I**, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли либо их описанной выше фармацевтической композиции на их основе.

Согласно одному из аспектов настоящей заявки предложено применение соединения формулы **I**, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли либо их описанной выше фармацевтической композиции для изготовления лекарственного средства для лечения реакции «трансплантат против хозяина» у пациента.

Согласно одному из аспектов настоящей заявки предложено применение соединения формулы **I**, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли либо их описанной выше фармацевтической композиции для лечения реакции «трансплантат против хозяина» у пациента.

В некоторых воплощениях настоящей заявки реакция «трансплантат против хозяина» выбрана из группы, состоящей из хронической реакции «трансплантат против хозяина».

Согласно другому аспекту настоящей заявки предложены соединение формулы **I**, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении хронической реакции «трансплантат против хозяина» у пациента:



Согласно другому аспекту настоящей заявки предложена фармацевтическая композиция для применения в лечении хронической реакции «трансплантат против хозяина» у пациента, которая содержит соединение формулы **I**, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемую соль.

Согласно другому аспекту настоящей заявки предложен способ лечения хронической реакции «трансплантат против хозяина» у пациента, включающий введение пациенту эффективного количества соединения формулы I, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли либо их описанной выше фармацевтической композиции.

Согласно другому аспекту настоящей заявки предложено применение соединения формулы I, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли либо их описанной выше фармацевтической композиции для изготовления лекарственного средства для лечения хронической реакции «трансплантат против хозяина» у пациента.

Согласно другому аспекту настоящей заявки предложено применение соединения формулы I, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли либо их описанной выше фармацевтической композиции для лечения хронической реакции «трансплантат против хозяина» у пациента.

В некоторых воплощениях настоящей заявки соединение формулы I, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемую соль, описанные в данной заявке, используют в качестве единственного активного агента.

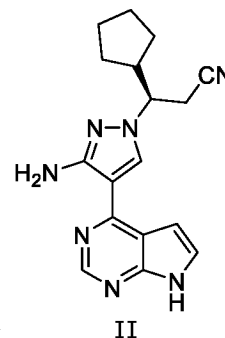
В некоторых воплощениях настоящей заявки соединение формулы I, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, описанные в данной заявке, могут быть представлены в форме фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы I, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли.

Фармацевтическая композиция по настоящей заявке может быть приготовлена путем объединения соединения по настоящей заявке с подходящим фармацевтически приемлемым эксципиентом и может быть приготовлена, например, в виде твердого, полутвердого, жидкого или газообразного препарата, такого как таблетка, пилюля, капсула, порошок, гранула, мазь, эмульсия, суспензия, суппозиторий, инъекционная форма, средство для ингаляции, гель, микросфера и аэрозоль. Фармацевтическая композиция по настоящей заявке может быть приготовлена с использованием методов, хорошо известных в данной области техники, таких как традиционное смешивание, растворение, гранулирование, дражирование, растирание в порошок, эмульгирование и лиофилизация. Подходящие эксципиенты включают, но не ограничиваются этим: связующие вещества, разбавители, увлажняющие агенты, разрыхлители, смазывающие вещества, скользящие агенты, подсластители или корригенты и тому подобное.

В некоторых воплощениях настоящей заявки фармацевтическая композиция представляет собой препарат, подходящий для перорального введения, в том числе таблетки, капсулы, порошки, гранулы, микропилюли, пасты, порошковые формы и тому подобное, предпочтительно таблетки и капсулы. Пероральный препарат может быть приготовлен традиционным способом с использованием фармацевтически приемлемого носителя, хорошо известного в данной области техники. Фармацевтически приемлемый носитель включает разбавители, связующие вещества, увлажняющие агенты, разрыхлители, смазывающие вещества и тому подобное. Разбавители включают микрокристаллическую целлюлозу, маннит, лактозу, сахарозу, крахмал, прежелатинизированный крахмал, декстрин и т.д. или их смесь; связующие вещества включают гидроксипропилметилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы, этилцеллюлозу, метилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения, желатин, поливинилпирролидон, крахмал, сахарозу, глюкозу, желатин и т.д. или их смесь; увлажняющие агенты включают стеарат магния, порошок талька, полиэтиленгликоль, додецилсульфат натрия, микропорошок силикагеля, порошок талька и т.д. или их смесь; разрыхлители включают натриевую соль карбоксиметилкрахмала, сухой крахмал, микрокристаллическую целлюлозу, гидроксиэтилметилцеллюлозу, натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы, кальциевую соль карбоксиметилцеллюлозы, натриевую соль кроскармелозы, гидроксипропилметилцеллюлозу с низкой степенью замещения, кросповидон и т.д. или их смесь; и смазывающие вещества включают стеарат магния, коллоидный диоксид кремния, порошок талька, полиэтиленгликоль, стеариновую кислоту, стеарилфумарат натрия и т.д. или их смесь. Фармацевтические эксципиенты также включают красители, подсластители, покрывающие агенты и тому подобное.

Соединение формулы I

В некоторых воплощениях настоящей заявки соединение формулы I, описанное в



данной заявке, представляет собой соединение формулы II

Соединение формулы I и соединение формулы II по настоящей заявке могут быть получены со ссылкой на способы получения из патентных заявок №№ WO2016095805 и WO2017215627.

Хроническая реакция «трансплантат против хозяина» (сGVHD)

Хроническая реакция «трансплантат против хозяина» по настоящей заявке относится к осложнению, вызванному аллогенной трансплантацией стволовых клеток.

В некоторых воплощениях настоящей заявки хроническая реакция «трансплантат против хозяина» классифицируется как классическая хроническая реакция «трансплантат против хозяина» и острый и хронический перекрестный синдром.

В некоторых воплощениях настоящей заявки хроническая реакция «трансплантат против хозяина» выбрана из группы, состоящей из хронических заболеваний «трансплантат против хозяина» в легкой, умеренной и выраженной форме (классификация чего может быть проведена в соответствии с Консенсусным документом по диагностике и стадированию хронической GVHD Национальных институтов здравоохранения (НИИ) от 2014 г.). В случае хронической реакции «трансплантат против хозяина» в легкой форме вовлечены 1 или 2 органа или участка (за исключением легкого) (максимально 1 балл); в случае умеренной формы вовлечен по меньшей мере 1 орган или участок (2 балла), либо вовлечены 3 или более органов или участков (максимально 1 балл), либо вовлечено легкое (1 балл); в случае выраженной формы каждый вовлеченный орган или участок достигает 3 баллов либо вовлечено легкое (2 балла или более).

В некоторых воплощениях хроническая реакция «трансплантат против хозяина», описанная в данной заявке, представляет собой хроническую реакцию «трансплантат против хозяина» в легкой форме. В некоторых воплощениях хроническая реакция «трансплантат против хозяина» представляет собой хроническую реакцию «трансплантат против хозяина» в умеренной или выраженной форме. В некоторых воплощениях хроническая реакция «трансплантат против хозяина» представляет собой хроническую реакцию «трансплантат против хозяина» в выраженной форме.

В некоторых воплощениях настоящей заявки орган, вовлеченный в хроническую реакцию «трансплантат против хозяина», включает, но не ограничивается этим, слизистую, кожу, ротовую полость, глаз, желудочно-кишечный тракт, печень, легкое, сустав/фасцию и репродуктивную систему.

В некоторых воплощениях хроническая реакция «трансплантат против хозяина», описанная в данной заявке, является рефрактерной и/или зависимой хронической реакцией

«трансплантат против хозяина». В некоторых воплощениях хроническая реакция «трансплантат против хозяина», описанная в данной заявке, является глюкокортикоид-рефрактерной и/или зависимой хронической реакцией «трансплантат против хозяина».

В некоторых воплощениях рефрактерная и/или зависимая хроническая реакция «трансплантат против хозяина» выбрана из группы, состоящей из любого из следующего: а) пациент принимал преднизон в дозе (или глюкокортикоид в той же дозе) не ниже 1 мг/кг/сутки в течение по меньшей мере 1 недели, и у пациента реакция после этого прогрессирует или реакция прогрессирует в течение этого периода; б) пациент принимал преднизон в дозе (или глюкокортикоид в той же дозе) не ниже 0,5 мг/кг/сутки или не ниже 1 мг/кг один раз в двое суток в течение по меньшей мере 4 недель, а постоянного улучшения симптомов реакции не происходит; или в) дозу преднизона (или такую же дозу глюкокортикоида) увеличивают до более чем 0,25 мг/кг/сутки после 2 неудачных попыток снижения дозы.

В некоторых воплощениях хроническая реакция «трансплантат против хозяина» представляет собой рефрактерную и/или зависимую хроническую реакцию «трансплантат против хозяина» в умеренной или выраженной форме. В некоторых воплощениях хроническая реакция «трансплантат против хозяина» представляет собой глюкокортикоид-рефрактерную и/или зависимую хроническую реакцию «трансплантат против хозяина» в умеренной или выраженной форме.

В некоторых воплощениях по настоящей заявке глюкокортикоид выбран из группы, состоящей из преднизона, мепреднизона, преднизона ацетата, преднизолона, метилпреднизолона, преднизолона ацетата, преднизолона натрия сукцината, метилпреднизолона натрия сукцината, бетаметазона, беклометазона пропионата, гидрокортизона, дексаметазона, сальметерола/флутиказона и глюкокортикоида для прерывистого введения в высокой дозе.

В некоторых воплощениях по настоящей заявке хроническая реакция «трансплантат против хозяина» представляет собой хроническую реакцию «трансплантат против хозяина», которая прогрессирует, рецидивирует, является рефрактерной и/или является зависимой после получения по меньшей мере одной лекарственной терапии. В некоторых воплощениях хроническая реакция «трансплантат против хозяина» представляет собой хроническую реакцию «трансплантат против хозяина», которая прогрессирует, рецидивирует, является рефрактерной и/или является зависимой после получения по меньшей мере одной гормональной лекарственной терапии. В некоторых воплощениях

хроническая реакция «трансплантат против хозяина» представляет собой хроническую реакцию «трансплантат против хозяина», которая прогрессирует, рецидивирует, является рефрактерной и/или является зависимой после получения лекарственной терапии глюкокортикоидами.

В некоторых воплощениях настоящей заявки хроническая реакция «трансплантат против хозяина» представляет собой хроническую реакцию «трансплантат против хозяина», которая характеризуется непереносимостью гормональной лекарственной терапии. В некоторых воплощениях хроническая реакция «трансплантат против хозяина» представляет собой хроническую реакцию «трансплантат против хозяина», резистентную к глюкокортикоиду. В некоторых воплощениях хроническая реакция «трансплантат против хозяина» представляет собой хроническую реакцию «трансплантат против хозяина», при которой ранее не применяли гормональную лекарственную терапию. В некоторых воплощениях хроническая реакция «трансплантат против хозяина» представляет собой хроническую реакцию «трансплантат против хозяина», при которой ранее не применяли терапию методом экстракорпорального фотофереза. В некоторых воплощениях хроническая реакция «трансплантат против хозяина» представляет собой стероид-рефрактерную хроническую реакцию «трансплантат против хозяина».

В некоторых воплощениях настоящей заявки хроническая реакция «трансплантат против хозяина» представляет собой хроническую реакцию «трансплантат против хозяина», при которой ранее проводили одну или несколько линий системного лечения хронической реакции «трансплантат против хозяина», при этом одна или несколько линий системного лечения включают полученную ранее терапию методом экстракорпорального фотофереза и/или полученную ранее лекарственную терапию.

В некоторых воплощениях настоящей заявки хроническая реакция «трансплантат против хозяина» представляет собой хроническую реакцию «трансплантат против хозяина», при которой ранее проводили терапию методом экстракорпорального фотофереза. Терапия методом экстракорпорального фотофереза включает главным образом облучение ультрафиолетом, при этом облучение ультрафиолетом включает, но не ограничивается этим, применение ультрафиолетового излучения типа А (UVA), ультрафиолетового излучения типа В (UVB), ультрафиолетового излучения типа С (UVC) и ультрафиолетового излучения типа А (UVD), предпочтительно, ультрафиолетового излучения UVA.

В некоторых воплощениях настоящей заявки хроническая реакция «трансплантат

против хозяина» представляет собой хроническую реакцию «трансплантат против хозяина», при которой ранее проводили лекарственную терапию. В некоторых воплощениях настоящей заявки лекарственное средство для проведения лекарственной терапии включает, но не ограничивается этим, одно или более чем одно средство из гормональных лекарственных средств, ингибиторов кальциневрина, ингибиторов мишени рапамицина у млекопитающих (M-Tor) и иммуносупрессоров. Гормональным лекарственным средством является лекарственное средство на основе гормона коры надпочечников, включая, но не ограничиваясь этим, адренкортикотропный гормон, глюкокортикоид и минералокортикоид, предпочтительно глюкокортикоид. Гормональное лекарственное средство включает, но не ограничивается этим, преднизон, метилпреднизон, преднизолон, метилпреднизолон, метилпреднизолон натрия сукцинат, бетаметазон, беклометазона пропионат, дипроспан, гидрокортизон, дексаметазон, сальметерол/флутиказон или глюкокортикоид для прерывистого введения в высокой дозе. Ингибитор кальциневрина включает, но не ограничивается этим, такролимус или циклоспорин. Ингибитор мишени рапамицина у млекопитающих (M-Tor) включает, но не ограничивается этим, сиролимус, эверолимус, темсиролимус или такролимус. Иммуносупрессор включает лекарственное средство в виде иммунных антител, при этом лекарственное средство в виде иммунных антител включает, но не ограничивается этим, моноклональное антитело к Т-клеткам (моноклональное антитело к CD3), антитело к рецептору интерлейкина-2, антитело к фактору некроза опухоли (TNF) и тому подобное. Иммуносупрессор включает, но не ограничивается этим, даклизумаб, базиликсимаб, алемтузумаб или ритуксимаб. Кроме того, лекарственное средство включает, но не ограничивается этим, ганцикловир натрия, иматиниб, микофенолят натрия, микофенолата мофетил (CellCept), азатиоприн, псорален, метотрексат, гидроксихлорохин, клофазимин, циклофосфамид, талидомид, азитромицин, монтелукаст, сорафениб, руксолитиниб или алефацепт.

В некоторых воплощениях настоящей заявки предложено применение соединения формулы I, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для хронической реакции «трансплантат против хозяина», при которой ранее проводили лекарственную терапию, завершившуюся неудачно. В некоторых воплощениях настоящей заявки предложено применение соединения формулы I, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для хронической реакции «трансплантат против хозяина», которая

прогрессирует, рецидивирует, является рефрактерной и/или является зависимой после получения гормональной лекарственной терапии. В некоторых воплощениях настоящей заявки предложено применение соединения формулы I, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для хронической реакции «трансплантат против хозяина» в умеренной или выраженной форме, которая прогрессирует, рецидивирует, является рефрактерной и/или является зависимой после получения гормональной лекарственной терапии. В некоторых воплощениях настоящей заявки предложено применение соединения формулы I, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для хронической реакции «трансплантат против хозяина», которая прогрессирует, рецидивирует, является рефрактерной и/или является зависимой после получения терапии глюкокортикоидами. В некоторых воплощениях настоящей заявки предложено применение соединения формулы I, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для хронической реакции «трансплантат против хозяина» в умеренной или выраженной форме, которая прогрессирует, рецидивирует, является рефрактерной и/или является зависимой после получения терапии глюкокортикоидами.

В некоторых воплощениях предложено применение соединения формулы I, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для лечения хронической реакции «трансплантат против хозяина», которая прогрессирует, рецидивирует, является рефрактерной и/или является зависимой после получения терапии с использованием одного или более чем одного из преднизона, мепреднизона, преднизона ацетата, преднизолона, метилпреднизолона, преднизолона ацетата, преднизолона натрия сукцината, метилпреднизолона натрия сукцината, сальметерола/флутиказона, циклоспорина, метотрексата, дексаметазона, азитромицина, монтелукаста, такролимуса, микофенолята мофетила, сорафениба и/или руксолитиниба. В некоторых воплощениях предложено применение соединения формулы I, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для лечения хронической реакции «трансплантат против хозяина» в умеренной или выраженной форме, которая прогрессирует, рецидивирует, является рефрактерной и/или является зависимой после получения терапии с использованием одного или более чем одного из преднизона, метилпреднизолона, преднизолона, метилпреднизолона натрия сукцината, циклоспорина, такролимуса, микофенолята

мофетила и/или руксолитиниба. В некоторых воплощениях предложено применение соединения формулы I, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для лечения хронической реакции «трансплантат против хозяина» в умеренной или выраженной форме, которая прогрессирует, рецидивирует, является рефрактерной и/или является зависимой после получения терапии с использованием одного или более чем одного из преднизона, циклоспорина, такролимуса, микофенолята мофетила и/или руксолитиниба.

В некоторых воплощениях предложено применение соединения формулы I, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для лечения хронической реакции «трансплантат против хозяина» в умеренной или выраженной форме, которое прогрессирует, рецидивирует, является рефрактерным и/или является зависимым после получения терапии преднизолом и циклоспорином. В некоторых воплощениях предложено применение соединения формулы I, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для лечения хронической реакции «трансплантат против хозяина» в умеренной или выраженной форме, которая прогрессирует, рецидивирует, является рефрактерной и/или является зависимой после получения лечения комбинацией такролимуса, микофенолята мофетила, метотрексата и дексаметазона. В некоторых воплощениях предложено применение соединения формулы I, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для лечения хронической реакции «трансплантат против хозяина» в умеренной или выраженной форме, которая прогрессирует, рецидивирует, является рефрактерной и/или является зависимой после получения лечения комбинацией такролимуса, микофенолята мофетила, преднизона и сорафениба. В некоторых воплощениях предложено применение соединения формулы I, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для лечения хронической реакции «трансплантат против хозяина» в умеренной или выраженной форме, которая прогрессирует, рецидивирует, является рефрактерной и/или является зависимой после получения лечения комбинацией такролимуса, преднизона и микофенолята мофетила.

Режим введения

В некоторых воплощениях настоящей заявки цикл введения для лечения хронической реакции «трансплантат против хозяина» у пациента составляет 2-6 недель. В некоторых воплощениях настоящей заявки цикл введения для лечения хронической

реакции «трансплантат против хозяина» у пациента составляет 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель или диапазон, образованный любыми из вышеупомянутых значений, или любое значение в пределах данного диапазона. В некоторых воплощениях настоящей заявки цикл введения для лечения хронической реакции «трансплантат против хозяина» у пациента составляет 4 недели.

Количество соединения, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли, описанных в данной заявке, может быть определено с учетом тяжести реакции, ответа, любой связанной с лечением токсичности и возраста и состояния здоровья пациента. Например, оно может быть определено с учетом результатов общего анализа крови субъекта/пациента, которые включают количество тромбоцитов, количество нейтрофилов, концентрацию гемоглобина и так далее. В некоторых воплощениях суточная доза для введения соединения, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли, описанных в данной заявке, составляет от 1 мг до 50 мг. В некоторых воплощениях суточная доза для введения соединения, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли, описанных в данной заявке, может быть выбрана из группы, состоящей из 1 мг, 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 35 мг, 40 мг, 45 мг или 50 мг, либо из диапазона, имеющего в качестве граничных точек любые два из упомянутых выше значений, либо из любого значения в пределах диапазона, например, от 1 мг до 50 мг, от 5 мг до 50 мг, от 5 мг до 40 мг, от 5 мг до 30 мг, от 5 мг до 25 мг, от 5 мг до 20 мг или от 10 мг до 20 мг. В некоторых конкретных воплощениях суточная доза для введения соединения, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли, описанных в данной заявке, может быть выбрана из группы, состоящей из от 5 мг до 30 мг, от 5 мг до 25 мг, от 5 мг до 20 мг или от 10 мг до 20 мг. В некоторых конкретных воплощениях суточная доза для введения соединения, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли, описанных в данной заявке, может быть выбрана из группы, состоящей из 1 мг, 2 мг, 5 мг, 8 мг, 10 мг, 12 мг, 15 мг, 18 мг, 20 мг, 22 мг, 25 мг, 28 мг, 30 мг, 32 мг, 35 мг, 38 мг, 40 мг, 42 мг, 45 мг, 48 мг или 50 мг, либо из диапазона, имеющего в качестве граничных точек любые два из упомянутых выше значений, либо из любого значения в пределах диапазона, например, от 5 мг до 30 мг, от 5 мг до 25 мг, от 5 мг до 20 мг или от 10 мг до 20 мг.

В некоторых воплощениях настоящей заявки суточная доза соединения, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли, описанных в данной заявке, составляет от 1 мг до 50 мг. В некоторых воплощениях суточная доза соединения, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли, описанных в данной заявке,

составляет 1 мг, 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 35 мг, 40 мг, 45 мг или 50 мг, либо находится в диапазоне, имеющем в качестве граничных точек любые два из упомянутых выше значений, либо составляет любое значение в пределах диапазона, например, от 1 мг до 50 мг, от 5 мг до 50 мг, от 5 мг до 40 мг, от 5 мг до 30 мг, от 5 мг до 25 мг, от 5 мг до 20 мг или от 10 мг до 20 мг. В некоторых конкретных воплощениях суточная доза соединения, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли, описанных в данной заявке, находится в диапазоне от 5 мг до 30 мг, от 5 мг до 25 мг, от 5 мг до 20 мг или от 10 мг до 20 мг. В некоторых конкретных воплощениях суточная доза соединения, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли, описанных в данной заявке, составляет 1 мг, 2 мг, 5 мг, 8 мг, 10 мг, 12 мг, 15 мг, 18 мг, 20 мг, 22 мг, 25 мг, 28 мг, 30 мг, 32 мг, 35 мг, 38 мг, 40 мг, 42 мг, 45 мг, 48 мг или 50 мг, либо находится в диапазоне, имеющем в качестве граничных точек любые два из упомянутых выше значений, либо составляет любое значение в пределах диапазона, например, от 5 мг до 30 мг, от 5 мг до 25 мг, от 5 мг до 20 мг или от 10 мг до 20 мг.

Соединение, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемую соль, описанные в данной заявке, можно вводить один или несколько раз в сутки. В некоторых воплощениях соединение, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемую соль, описанные в данной заявке, вводят один или два раза в сутки. Соединение, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемую соль, описанные в данной заявке, также можно вводить в однократной дозе. В одном из воплощений соединение, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемую соль, описанные в данной заявке, вводят в однократной дозе один или два раза в сутки. В одном из воплощений соединение, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемую соль, описанные в данной заявке, вводят один или два раза в сутки в форме пероральной твердой композиции в однократной дозе. В одном из конкретных воплощений соединение, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемую соль, описанные в данной заявке, вводят в форме пероральной твердой композиции в однократной дозе два раза в сутки.

Соединение, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемую соль, описанные в данной заявке, также можно вводить в многократной дозе. В одном из воплощений соединение, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемую соль, описанные в данной заявке, вводят в многократной дозе один или два раза в сутки. В одном из воплощений соединение, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемую соль, описанные в данной заявке, вводят в форме пероральной твердой композиции

многократной дозы один или два раза в сутки. В одном из конкретных воплощений соединение, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемую соль, описанные в данной заявке, вводят в форме пероральной твердой композиции многократной дозы два раза в сутки. В одном из конкретных воплощений, соединение, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемую соль, описанные в данной заявке, вводят перорально в форме пероральной твердой композиции многократной дозы два раза в сутки натошак.

В некоторых воплощениях настоящей заявки предложены соединение формулы I, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль в форме фармацевтической композиции, предпочтительно фармацевтической композиции в форме однократной дозы. В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция содержит от 1 мг до 50 мг соединения, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли, описанных в данной заявке. В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция содержит соединение, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемую соль, описанные в данной заявке, в количестве 1 мг, 2 мг, 5 мг, 8 мг, 10 мг, 12 мг, 15 мг, 18 мг, 20 мг, 22 мг, 25 мг, 28 мг, 30 мг, 32 мг, 35 мг, 38 мг, 40 мг, 42 мг, 45 мг, 48 мг или 50 мг, либо находящемся в диапазоне, имеющем в качестве граничных точек любые два из упомянутых выше значений, либо составляющем любое значение в пределах диапазона, например, от 5 мг до 30 мг, от 5 мг до 25 мг, от 5 мг до 20 мг или от 10 мг до 20 мг.

В некоторых воплощениях настоящей заявки фармацевтическая композиция соединения формулы I, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли представлена в форме суточной дозы. В некоторых воплощениях настоящей заявки фармацевтическая композиция соединения формулы I, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли представлена в форме вводимых дважды в сутки доз. В некоторых воплощениях настоящей заявки вводимые дважды в сутки дозы являются одинаковыми.

В некоторых воплощениях настоящей заявки фармацевтическая композиция соединения формулы I, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли представлена в форме вводимых два раза в сутки доз, при этом каждая доза представляет собой однократную дозу или многократную дозу.

В некоторых воплощениях настоящей заявки фармацевтическая композиция соединения формулы I, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли представлена в форме вводимых дважды в сутки доз, при этом каждая доза представляет собой многократную дозу, состоящую из однократных доз, равных 5 мг, 10 мг, 15 мг и/или

20 мг, соединения формулы I, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых воплощениях настоящей заявки фармацевтическая композиция состоит из однократных доз, равных 5 мг, соединения формулы I, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых воплощениях настоящей заявки фармацевтическая композиция соединения формулы I, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли представлена в форме вводимых два раза в сутки доз, при этом каждая доза представляет собой однократную дозу, равную 5 мг, 10 мг, 15 мг и/или 20 мг, соединения формулы I, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых воплощениях настоящей заявки однократная доза составляет 20 мг соединения формулы I, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых воплощениях настоящей заявки фармацевтическая композиция соединения формулы I, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли представлена в форме вводимых дважды в сутки доз, при этом каждая доза представляет собой многократную дозу, составляющую 10 мг или 15 мг, соединения формулы I, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых воплощениях настоящей заявки фармацевтическая композиция соединения формулы I, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли упакована в набор, который также содержит инструкции по применению соединения формулы I, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли в лечении хронической реакции «трансплантат против хозяина».

В некоторых воплощениях настоящей заявки, относящихся к способу или применению для лечения хронической реакции «трансплантат против хозяина», фармацевтическая композиция соединения формулы I, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли представлена в суточной дозе, и ее вводят так, как приведено ниже: фармацевтическую композицию соединения формулы I, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли вводят один или два раза в сутки; в некоторых воплощениях настоящей заявки фармацевтическую композицию соединения формулы I, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли вводят два раза в сутки в одной и той же дозе; в некоторых воплощениях настоящей заявки фармацевтическую композицию соединения формулы I, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли вводят два раза в сутки в одной и той же дозе с интервалом 12 ч.

В некоторых воплощениях настоящей заявки один цикл лечения составляет 28 суток, в течение которых фармацевтическую композицию соединения формулы I, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли вводят постоянно с суток 1 по сутки 28.

В некоторых воплощениях настоящей заявки один цикл лечения составляет 28 суток, в течение которых фармацевтическую композицию соединения формулы I, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли вводят один раз в сутки постоянно с суток 1 по сутки 28.

В некоторых воплощениях настоящей заявки один цикл лечения составляет 28 суток, в течение которых фармацевтическую композицию соединения формулы I, его стереоизомера или их фармацевтически приемлемой соли вводят два раза в сутки постоянно с суток 1 по сутки 28.

В некоторых воплощениях настоящей заявки один цикл лечения составляет 28 суток, в течение которых фармацевтическую композицию соединения формулы I, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли вводят два раза в сутки натошак постоянно с суток 1 по сутки 28.

В некоторых воплощениях настоящей заявки один цикл лечения составляет 28 суток, в течение которых фармацевтическую композицию соединения формулы I, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли вводят два раза в сутки постоянно с суток 1 по сутки 28. Каждая доза фармацевтической композиции соединения формулы I, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли представляет собой однократную дозу, составляющую 5 мг, соединения формулы I, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых воплощениях настоящей заявки один цикл лечения составляет 28 суток, в течение которых фармацевтическую композицию соединения формулы I, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли вводят два раза в сутки постоянно с суток 1 по сутки 28. Каждая доза фармацевтической композиции соединения формулы I, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли представляет собой многократную дозу, составляющую 10 мг или 15 мг, соединения формулы I, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых воплощениях настоящей заявки фармацевтическая композиция соединения формулы I, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли упакована в наборе, который содержит соединение формулы I, его стереоизомер или их

фармацевтически приемлемую соль либо их фармацевтическую композицию, описанные выше, в дозе, составляющей 1-суточную дозу, 2-суточную дозу, 3-суточную дозу, 4-суточную дозу, 5-суточную дозу, 6-суточную дозу, 7-суточную дозу, 8-суточную дозу, 9-суточную дозу, 10-суточную дозу, 11-суточную дозу, 12-суточную дозу, 13-суточную дозу, 14-суточную дозу, 15-суточную дозу, 16-суточную дозу, 17-суточную дозу, 18-суточную дозу, 19-суточную дозу, 20-суточную дозу, 21-суточную дозу, 22-суточную дозу, 23-суточную дозу, 24-суточную дозу, 25-суточную дозу, 26-суточную дозу, 27-суточную дозу или 28-суточную дозу, либо находящейся в диапазоне, имеющем в качестве граничных точек любые два из упомянутых выше значений. В некоторых воплощениях настоящей заявки фармацевтическая композиция соединения формулы I, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли, описанных выше, упакована в наборе, который содержит соединение формулы I, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемую соль либо их фармацевтическую композицию, описанные выше, в дозе, составляющей 1-суточную дозу, 2-суточную дозу, 3-суточную дозу, 4-суточную дозу, 5-суточную дозу, 6-суточную дозу, 7-суточную дозу, 14-суточную дозу, 21-суточную дозу или 28-суточную дозу либо находящейся в диапазоне, имеющем в качестве граничных точек любые два из упомянутых выше значений.

В некоторых воплощениях настоящей заявки один цикл лечения составляет 28 суток, в течение которых вводят общую дозу 140-840 мг фармацевтической композиции соединения формулы I, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли (в пересчете на активный ингредиент, соединение формулы (I)). В некоторых воплощениях настоящей заявки общая доза фармацевтической композиции соединения формулы I, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли выбрана из группы, состоящей из 140 мг, 280 мг, 420 мг, 560 мг, 700 мг и 840 мг, или из диапазона, образованного любыми двумя из вышеупомянутых значений (в пересчете на активный ингредиент, соединение формулы (I)). В некоторых воплощениях настоящей заявки общая доза фармацевтической композиции соединения формулы I, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли предпочтительно составляет 280-840 мг (в пересчете на активный ингредиент, соединение формулы (I)). В некоторых воплощениях настоящей заявки общая доза фармацевтической композиции соединения формулы I, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли предпочтительно составляет 280 мг, 560 мг или 840 мг (в пересчете на активный ингредиент, соединение формулы (I)).

В некоторых воплощениях настоящей заявки цикл лечения повторяют до тех пор,

пока реакция все еще находится под контролем и режим введения является клинически переносимым.

Соединение, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемую соль, описанные в данной заявке, можно вводить различными путями, включая, но не ограничиваясь этим: пероральный, парентеральный, внутрибрюшинный, внутривенный, интраартериальный, трансдермальный, сублингвальный, внутримышечный, ректальный, трансбуккальный, интраназальный, ингаляционный, вагинальный, интраокулярный, местный, подкожный, внутрь жировой ткани, внутрисуставной и интратекальный пути введения. В одном из конкретных воплощений таким путем является пероральное введение.

В некоторых воплощениях настоящей заявки фармацевтическая композиция соединения формулы I, его стереоизомера или их фармацевтически приемлемой соли может быть приготовлена в форме, подходящей для перорального введения человеку, например, включая, но не ограничиваясь этим, таблетку, пилюлю, капсулу, порошок и гранулу.

В некоторых воплощениях настоящей заявки фармацевтическая композиция соединения формулы I, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой представлена в форме пероральных таблеток.

В некоторых воплощениях настоящей заявки однократная доза пероральной таблетки соединения формулы I, его стереоизомера или их фармацевтически приемлемой соли составляет 5 мг или 20 мг.

Режим введения, описанный в данной заявке, также подходит для лечения реакции «трансплантат против хозяина».

Технические эффекты

Соединение формулы I, его стереоизомер или их фармацевтически приемлемая соль либо их фармацевтическая композиция, описанные в данной заявке, обладают благоприятными терапевтическими эффектами, включая, но не ограничиваясь этим, более высокую частоту объективных ответов, более высокую частоту полных ответов и более высокую общую выживаемость, большую продолжительность ответа (DOR), более высокую выживаемость, свободную от неудач лечения, и более низкую безрецидивную летальность и более низкое количество событий рецидива/прогрессирования исходного реакции. Соединение формулы I, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль либо их фармацевтическая композиция, описанные в данной заявке, также обладают благоприятной безопасностью в дополнение к благоприятным терапевтическим эффектам,

включая, но не ограничиваясь этим, более низкое число случаев нежелательных явлений.

Определения и пояснения

Если не указано иное, то приведенные ниже термины, использованные в данном описании, будут иметь следующие значения. Конкретный термин, если специально не указано иное, не следует считать неопределенным или неясным, а следует истолковывать в соответствии с его значением, принятым в данной области. При упоминании торгового названия подразумевается, что оно относится к соответствующему ему коммерческому продукту или его активному ингредиенту.

Использованные в данном описании термины «содержат», «содержит» и «содержащий» или их эквиваленты, если не указано иное, являются неограничивающими формулировками, и это означает, что помимо уже перечисленных могут быть включены неконкретизированные элементы, компоненты и стадии.

Все патенты, патентные заявки и другие указанные публикации напрямую включены в данную заявку посредством ссылки с целью описания и раскрытия. Любую ссылку на упомянутые в данном описании публикации не следует истолковывать как признание того, что эти публикации составляют часть знаний, общепризнанных в данной области техники.

Термин «фармацевтически приемлемый» используется в данном описании для тех соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые с медицинской точки зрения подходят для применения в контакте с тканями людей и животных без вызывания чрезмерных токсичности, раздражающего действия, аллергической реакции или других проблем либо осложнений и которые соответствуют надлежащему соотношению польза/риск.

Термин «фармацевтически приемлемая соль» включает соли, образованные из основных радикалов и свободных кислот, и соли, образованные из кислотных радикалов и свободных оснований. В данной заявке описана фармацевтически приемлемая соль, выбранная из группы, состоящей из малеатной соли, гидроклоридной соли, гидробромидной соли, сульфатной соли, фосфатной соли, нитратной соли, ацетатной соли, лактатной соли, малонатной соли, сукцинатной соли, фумаратной соли, малатной соли, манделатной соли, тартратной соли, цитратной соли, аскорбатной соли, пальмитатной соли, бензоатной соли, фенилацетатной соли, циннаматной соли, салицилатной соли, метансульфонатной соли, бензолсульфонатной соли и метилбензолсульфонатной соли.

Как использовано в данном описании, количество соединения формулы I, например, вводимое количество, доза или количество в фармацевтической композиции, рассчитано на

основании его формы свободного основания.

Как использовано в данном описании, если соединение в фармацевтической комбинации имеет, например, по меньшей мере одну основную группу, то может образовываться соль присоединения кислоты. При необходимости может дополнительно образовываться соль присоединения кислоты с существующими дополнительными основными группами. Кроме того, соединение по меньшей мере с одной кислотной группой (например, $-COOH$) может образовывать соль с основанием. Например, соединение, содержащее как карбоксильную, так и аминогруппу, также может образовывать внутреннюю соль.

Соединение по настоящей заявке может иметь центры асимметрии, например, иметь один или более стереоизомеров. Если не указано иное, то включены все стереоизомеры, например, энантимеры и диастереоизомеры. Соединение по настоящей заявке с асимметрическими атомами углерода может быть выделено в оптически чистой форме или в рацемической форме. Оптически чистую форму можно выделить из рацемической смеси или можно синтезировать с использованием хирального исходного вещества или хирального реагента.

Термин «пациент» включает млекопитающего, такого как человек, собака, корова, лошадь, свинья, овца, коза, кошка, мышь, кролик, крыса или трансгенное не являющееся человеком животное. В некоторых воплощениях пациентом является человек.

Термин «фармацевтическая композиция» относится к смеси, состоящей из одного или более соединений или его(их) солей либо их фармацевтических комбинаций, описанных в данной заявке, и фармацевтически приемлемого эксципиента. Подразумевается, что фармацевтическая композиция облегчает введение субъекту соединения или содержащей его фармацевтической комбинации по настоящей заявке.

Термин «лечение» обычно относится к получению желаемых фармакологических и/или физиологических эффектов, включая частичную или полную стабилизацию либо частичное или полное излечение заболевания и/или эффекта, который оказывает данное заболевание. Использованный в данном описании термин «лечить», «подвергать лечению» или «лечение» охватывает любой способ лечения заболевания у пациента, включая (а) подавление симптома заболевания, т.е. блокирование прогрессирования заболевания; или (б) облегчение симптома заболевания, т.е. обеспечение ремиссии заболевания или симптома.

Термин «эффективное количество» относится к количеству соединения по

настоящей заявке для (1) лечения конкретных заболевания, состояния или расстройства или (2) ослабления, уменьшения интенсивности или устранения одного или более симптомов конкретных заболевания, состояния или расстройства. Количество соединения по настоящей заявке, составляющее «терапевтически эффективное количество», варьирует в зависимости от соединения, болезненного состояния и его тяжести, режима введения и возраста подлежащего лечению млекопитающего, но может быть определено в общем порядке специалистами в данной области техники в соответствии с их опытом и описанием настоящего изобретения.

Термин «однократная доза» относится к наименьшей единице упаковки, содержащей определенное количество фармацевтического продукта; например, в коробке из семи капсул каждая капсула представляет собой однократную дозу; либо флакон для инъекции представляет собой однократную дозу.

Термин «многократные дозы» означает совокупность однократных доз.

Термины «вводить», «введение» и «осуществление введения» относятся к физическому введению индивиду композиции, содержащей терапевтический агент, с использованием любого из разнообразных способов и систем доставки, известных специалистам в данной области техники. В некоторых воплощениях введение представляет собой пероральное введение.

Термин «суточная доза» относится к дозе, вводимой пациенту за сутки.

Термин «сGVHD» относится к хронической реакции «трансплантат против хозяина».

Термин «bid» относится к введению два раза в сутки.

Термины «сутки», «один раз в сутки» и т.д., когда они упоминаются в отношении режима введения, относятся к периоду времени в пределах календарных суток, который начинается в полночь и заканчивается в следующую полночь.

Для клинической диагностики, определения степени тяжести заболевания и оценки статуса или эффективности лечения заболевания применяли консенсусные критерии совещания NIH по сGVHD от 2014 г., использованные в данном описании.

Как использовано в данном описании, тяжесть нежелательных явлений определяли, используя общие терминологические критерии нежелательных явлений Национального института рака в версии 5.0 (NCI-CTC AE 5.0).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Настоящее изобретение будет проиллюстрировано более подробно посредством

конкретных примеров. Следующие далее примеры приведены только в целях иллюстрации и не предназначены для какого-либо ограничения настоящего изобретения.

Подготовительный пример 1. Приготовление таблеток твердой фармацевтической композиции, содержащих 5 мг и 20 мг активного ингредиента

Состав таблеток твердой фармацевтической композиции, содержащих 5 мг и 20 мг активного ингредиента показан в Таблице 1.

Таблица 1. Состав для таблеток 5 мг и 20 мг

Состав	Содержание (мг)	
	5	20
Соединение формулы II	5	20
Маннит	35,275	141,1
Микрокристаллическая целлюлоза	70	280
Натриевая соль кроскармелозы	3,6	14,4
Додецилсульфат натрия	0,125	0,5
Гидроксипропилцеллюлоза	4,8	19,2
Стеарат магния	1,2	4,8
Очищенная вода	Надлежащее количество	Надлежащее количество

Методики

1) Смешивали маннит, микрокристаллическую целлюлозу и натриевую соль кроскармелозы с получением смеси А для дальнейшего использования.

Приготовление суспензии лекарственной субстанции: гидроксипропилцеллюлозу растворяли в очищенной воде с получением 4%-ного (масс./масс.) раствора гидроксипропилцеллюлозы; растворяли додецилсульфат натрия; добавляли соединение формулы II и диспергировали путем перемешивания с получением суспензии лекарственной субстанции.

2) Гранулирование в псевдооживленном слое и сушка: суспензию лекарственной субстанции наносили на смесь А путем распыления для проведения гранулирования в псевдооживленном слое; параметры процесса гранулирования: температура воздуха на входе: 55-80°C, давление распыления: 600-1000 мбар (60-100 кПа), температура материала: 25-35°C. Сушку начинали после распыления и заканчивали, когда температура материала становилась выше 45°C. Вещества просеивали в мельнице через сито с размером (Ø) ячейки сита 0,6-1,2 мм и получали высушенные гранулы.

3) Высушенные гранулы и стеарат магния последовательно загружали в бункерный смеситель и хорошо перемешивали, получая твердую фармацевтическую композицию, готовую для таблетирования.

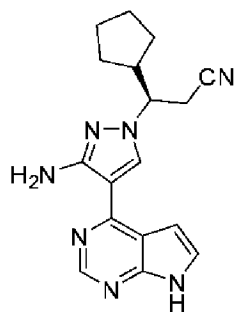
Пример 1. Клинический протокол для хронической реакции «трансплантат против хозяина»

В качестве субъектов в данном исследовании принимали участие пациенты с глюкокортикоид-рефрактерной/зависимой cGVHD в умеренной и выраженной форме. Оценивали безопасность и переносимость таблеток соединения формулы I у субъектов с глюкокортикоид-рефрактерной/зависимой cGVHD в умеренной и выраженной форме и, кроме этого, оценивали эффективность и безопасность таблеток соединения формулы I у субъектов с глюкокортикоид-рефрактерной/зависимой cGVHD в умеренной и выраженной форме.

1.1. Режим введения

Способ введения: вводят перорально два раза в сутки натощак, в течение 28 суток подряд в виде одного цикла лечения.

Лекарственное средство: таблетки соединения формулы I, содержащие 5 мг или 20 мг активного ингредиента, соединения формулы I в форме его стереоизомера, соединения



формулы II

1.2. Критерии включения

- 1) Возраст не младше 12 лет; KPS оценка (Karnofsky Performance Status, оценка по шкале Карновского) не ниже 60; ожидаемое время выживаемости более 6 месяцев;
- 2) ранее подвергались аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток;
- 3) клинически диагностирована cGVHD в умеренной или выраженной форме согласно критериям NIH, определяемым следующим образом:
 - а) cGVHD в умеренной форме: не менее 1 органа (за исключением легкого) с баллом 2; или по меньшей мере 3 органа с баллом не выше 1; или балл для легких равен 1;

б) cGVHD в выраженной форме: балл для каждого органа не ниже 3 или балл для легких не ниже 2;

4) cGVHD, диагностированная как глюкокортикоид-рефрактерная и/или зависимая согласно критериям NIH, которые удовлетворяют одному из следующих условий:

а) пациент принимал преднизон в дозе (или глюкокортикоид в той же дозе) не ниже 1 мг/кг/сутки в течение по меньшей мере 1 недели, и после этого заболевание прогрессировало либо заболевание прогрессировало в течение этого периода;

б) пациент принимал преднизон в дозе (или глюкокортикоид в той же дозе) не ниже 0,5 мг/кг/сутки или не ниже 1 мг/кг один раз в двое суток в течение по меньшей мере 4 недель, и постоянного улучшения симптомов реакции не наблюдалось;

в) доза преднизона (или такая же доза глюкокортикоида) была увеличена до более чем 0,25 мг/кг/сутки после 2 неудачных попыток снижения дозы;

5) в прошлом получение одной или нескольких линий системного лечения cGVHD;

б) значения лабораторных испытаний должны соответствовать:

а) в отношении функций печени и почек: содержание креатинина не выше $1,5 \times \text{ULN}$ (верхний предел нормы); содержание аспартатаминотрансферазы (AST), аланинаминотрансферазы (ALT) и щелочной фосфатазы не выше 3 ULN; содержание общего билирубина не выше 2 ULN; скорость клиренса креатинина не ниже 30 мл/мин (согласно формуле Cockcroft-Gault); (субъектам с вовлечением печени нет необходимости соответствовать требованиям для AST, ALT, щелочной фосфатазы и общего билирубина);

б) в отношении функции крови (при отсутствии кровотечения и без использования какого-либо фактора роста в течение 7 суток): абсолютное содержание нейтрофилов (ANC) не ниже $1,0 \times 10^9/\text{л}$; содержание тромбоцитов (PLT) не ниже $30 \times 10^9/\text{л}$; содержание гемоглобина не ниже 80 г/л;

в) в отношении свертывания крови: протромбиновое время/международное нормализованное отношение (PT/INR) ниже $1,5 \times \text{ULN}$, частичное тромбопластиновое время (PTT) ниже $1,5 \times \text{ULN}$;

7) добровольное участие, письменное информированное согласие и надлежащее соблюдение режима терапии.

1.3. Метод оценки

NIH-обоснованные критерии ответа на лечение cGVHD

В ходе исследования исследователь может оценить активность сGVHD посредством NIH консенсуса в отношении сGVHD, чтобы определить эффект ответа и сделать соответствующую запись.

Полный ответ (CR): все обратимые клинические симптомы сGVHD были полностью устранены. Необратимые клинические проявления будут определены согласно консенсусным критериям NIH.

Частичный ответ (PR): улучшение наблюдалось по крайней мере в одном органе или участке, но во всех других органах или участках никакого улучшения не наблюдалось.

Стабильное заболевание (SD): клиническая картина сGVHD не ухудшалась по сравнению с исходным уровнем.

Прогрессирование реакции (PD): ухудшение состояния каждого органа или участка. Помимо этого, появление новых клинических проявлений сGVHD также расценивали как прогрессирование.

Оценка симптомов сGVHD

Изменение балла по шкале Lee для оценки симптомов сGVHD на величину не менее 7 будет считаться клинически значимым и будет ассоциироваться с улучшением качества жизни.

Выживаемость, свободная от неудач лечения (FFS)

Выживаемость, свободную от неудач лечения, определяли как процентную долю субъектов без случаев смерти и рецидива первичной злокачественной опухоли и без назначения какой-либо новой иммуносупрессивной терапии в отношении GVHD.

1.4. Показатель оценки

Показатель оценки может быть выбран из группы, состоящей из приведенного ниже.

Частота объективных ответов (ORR): относится к процентной доле субъектов с полным ответом (CR) или частичным ответом (PR), что определено исследователем в соответствии с оценкой ответа в отношении сGVHD по NIH.

Частота наилучших объективных ответов (ORR): относится к процентной доле субъектов, наилучшим ответом у которых был полный ответ (CR) или частичный ответ (PR), что определено исследователем в соответствии с оценкой ответа в отношении сGVHD по NIH.

Продолжительность ответа (DOR): определяют как период времени от даты первой регистрации ответа до даты первой регистрации прогрессирования заболевания, момента смерти или начала какого-либо нового системного лечения сGVHD.

Выживаемость, свободная от неудач лечения (FFS): процентная доля субъектов без случаев смерти и рецидива злокачественной опухоли и без назначения какой-либо новой иммуносупрессивной терапии в отношении GVHD.

Изменение схемы приема глюкокортикоидов: в ходе исследования будет проводиться мониторинг применения глюкокортикоидов. Снижение потребности в глюкокортикоидах можно рассматривать как свидетельство эффективности тестируемого лекарственного средства.

Изменение по шкале для оценки симптомов cGVHD: у субъекта наблюдалось улучшение по шкале оценки симптомов. Изменения симптомов будут определены в соответствии со шкалой Lee для симптомов cGVHD. Изменение балла по шкале Lee для симптомов cGVHD на величину не менее 7 будет считаться значительным улучшением и будет ассоциироваться с улучшением качества жизни.

Общая выживаемость (OS): относится к периоду времени от начала первого введения до момента смерти вследствие различных причин.

Безрецидивная смертность (NRM): определяют как период времени от даты первого введения до даты смерти без рецидива/прогрессирования заболевания негематологической системы.

1.5. Результаты испытания

1.5.1. Безопасность

Таблетки соединения формулы I продемонстрировали хорошую переносимость и безопасность при общем контроле нежелательных явлений.

1.5.2. Эффективность

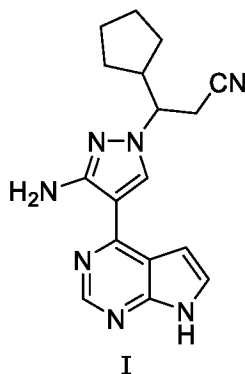
Среди пациентов, оцененных согласно Таблице 2, у 1 пациента наблюдали полный ответ (CR), а у 7 пациентов частичный ответ (PR). Было обнаружено, что соединение формулы I по настоящей заявке обладает клиническими преимуществами в плане лечения хронической реакции «трансплантат против хозяина».

6	Циклоспорин (мягкая капсула) + преднизон (таблетка)	15 мг, bid	C8	1 пункт для кожи, 2 пункта для глаз, 1 пункт для ротовой полости, 3 пункта для легкого (27,6%), 1 пункт для суставных фасций, полная оценка 7	1 пункт для кожи, 2 пункта для глаз, 1 пункт для ротовой полости, 3 пункта для легкого (28,7%), 1 пункт для суставных фасций, полная оценка 6; эффективность: SD	1 пункт для кожи, 2 пункта для глаз, 0 пунктов для ротовой полости, 3 пункта для легкого (27,8%), 1 пункт для суставных фасций, полная оценка 5; эффективность: PR	1 пункт для кожи, 2 пункта для глаз, 1 пункт для ротовой полости, 3 пункта для легкого (28,4%), 0 пунктов для суставных фасций, полная оценка 4; эффективность: PR	--	--
7	Такролимус + преднизон (таблетка) + микофенолята + мофетил + сорафениб	15 мг, bid	C8	2 пункта для кожи, 2 пункта для глаз, 2 пункта для ротовой полости, 1 пункт для пищевода, полная оценка 4	2 пункта для кожи, 2 пункта для глаз, 1 пункт для ротовой полости, 0 пунктов для пищевода, полная оценка 3; эффективность: PR	1 пункт для кожи, 2 пункта для глаз, 1 пункт для ротовой полости, 0 пунктов для пищевода, полная оценка 2; эффективность: PR	1 пункт для кожи, 2 пункта для глаз, 1 пункт для ротовой полости, 0 пунктов для пищевода, полная оценка 2; эффективность: PR	--	--
8	Такролимус + преднизон (таблетка) + микофенолята + мофетил	15 мг, bid	C7	3 пункта для кожи, 1 пункт для глаз, 3 пункта для ротовой полости, 2 пункта для пищевода, 2 пункта для суставных фасций, 2 пункта для легкого (48%), полная оценка 8	3 пункта для кожи, 1 пункт для глаз, 3 пункта для ротовой полости, 2 пункта для пищевода, 2 пункта для суставных фасций, 2 пункта для легкого (55%), полная оценка 7; эффективность: SD	3 пункта для кожи, 1 пункт для глаз, 3 пункта для ротовой полости, 2 пункта для пищевода, 2 пункта для суставных фасций, 2 пункта для легкого (55%), полная оценка 7; эффективность: SD	2 пункта для кожи, 0 пунктов для глаз, 2 пункта для ротовой полости, 1 пункт для пищевода, 2 пункта для суставных фасций, 2 пункта для легкого (52,7%), полная оценка 6; эффективность: PR	--	--

Примечание: «--» указывает на то, что данные еще не получены.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении хронической реакции «трансплантат против хозяина» у пациента:



2. Фармацевтическая композиция для применения в лечении хронической реакции «трансплантат против хозяина» у пациента, содержащая соединение формулы I, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемую соль для применения по п. 1.

3. Применение соединения формулы I, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли для применения по п. 1 либо фармацевтической композиции по п. 2 для изготовления лекарственного средства для лечения хронической реакции «трансплантат против хозяина» у пациента.

4. Применение по п. 3, где хроническая реакция «трансплантат против хозяина» относится к осложнению, вызванному аллогенной трансплантацией стволовых клеток.

5. Применение по п. 3 или п. 4, где хроническая реакция «трансплантат против хозяина» включает классическую хроническую реакцию «трансплантат против хозяина» и острый и хронический перекрестный синдром.

6. Применение по любому из п.п. 3-5, где хроническая реакция «трансплантат против хозяина» выбрана из группы, состоящей из хронических реакций «трансплантат против хозяина» в легкой, умеренной и выраженной форме.

7. Применение по любому из п.п. 3-6, где в случае хронической реакции «трансплантат против хозяина» в легкой форме вовлечены 1 или 2 органа или участка (за исключением легкого) (максимально 1 балл); в случае умеренной формы вовлечен по меньшей мере 1 орган или участок (2 балла), либо вовлечены 3 или более органов или участков (максимально 1 балл), либо вовлечено легкое (1 балл); в случае выраженной формы каждый вовлеченный орган или участок достигает 3 баллов либо вовлечено легкое

(2 балла или более).

8. Применение по любому из п.п. 3-7, где хроническая реакция «трансплантат против хозяина» представляет собой рефрактерную и/или зависимую хроническую реакцию «трансплантат против хозяина».

9. Применение по любому из п.п. 3-8, где хроническая реакция «трансплантат против хозяина» представляет собой глюкокортикоид-рефрактерную и/или зависимую хроническую реакцию «трансплантат против хозяина».

10. Применение по п. 9, где глюкокортикоид выбран из группы, состоящей из преднизона, мепреднизона, преднизона ацетата, преднизолона, метилпреднизолона, преднизолона ацетата, преднизолона натрия сукцината, метилпреднизолона натрия сукцината, бетаметазона, беклометазона пропионата, гидрокортизона, дексаметазона, сальметерола/флутиказона и глюкокортикоида для прерывистого введения в высокой дозе.

11. Применение по любому из п.п. 3-10, где суточная доза соединения формулы **I**, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли составляет от 1 мг до 50 мг, предпочтительно от 5 мг до 30 мг, от 5 мг до 25 мг, от 5 мг до 20 мг и от 10 мг до 20 мг.

12. Применение по любому из п.п. 3-11, где соединение формулы **I**, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемую соль вводят один или несколько раз в сутки.

13. Применение по любому из п.п. 3-12, где соединение формулы **I**, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемую соль вводят в однократной дозе или в многократной дозе один или два раза в сутки.

14. Применение по любому из п.п. 3-13, где один цикл лечения составляет 28 суток, где соединение формулы **I**, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемую соль либо фармацевтическую композицию вводят последовательно с суток 1 по сутки 28.

15. Применение по любому из п.п. 3-14, где один цикл лечения составляет 28 суток, где вводят соединение формулы **I**, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемую соль либо фармацевтическую композицию в общей дозе 140-840 мг из расчета на форму свободного основания соединения формулы **I**.