

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202091082 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2020.10.23

(51) Int. Cl. A61P 35/00 (2006.01)  
A61K 31/353 (2006.01)  
A61K 31/52 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2018.12.05

(54) КОМПОЗИЦИЯ И СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ Т-КЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ И КОЖНОЙ Т-КЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ

(31) 201741043740

(72) Изобретатель:

(32) 2017.12.06

Ваккаланка Сваруп Кумар Венката  
Сатья (СН)

(33) IN

(86) PCT/IB2018/059680

(74) Представитель:

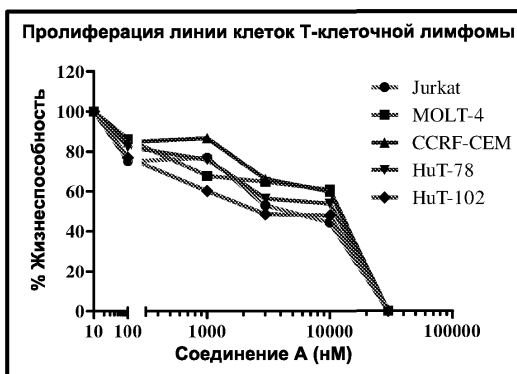
(87) WO 2019/111185 2019.06.13

Нилова М.И. (RU)

(71) Заявитель:

РИЗЕН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ СА  
(СН)

(57) Настоящее изобретение относится к применению двойного селективного ингибитора протеинкиназы РІЗК-дельта и гамма, такого как (S)-2-(1-((9H-пурин-6-ил)амино)пропил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он (соединение (A)), также известное как теналисиб, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, содержащей такой ингибитор, для лечения периферической Т-клеточной лимфомы (PTCL) и кожной Т-клеточной лимфомы (CTCL).



A1

202091082

202091082

A1

## **КОМПОЗИЦИЯ И СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ Т-КЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ И КОЖНОЙ Т-КЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ**

[01] Настоящее изобретение испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент Индии № 201741043740, поданной 06 декабря 2017 г., содержание которой полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

### **ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ**

[02] Настоящее изобретение относится к применению двойного селективного ингибитора протеинкиназы PI3K-дельта и гамма, такого как (S)-2-(1-((9H-пурин-6-ил)амино)пропил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он (соединение (A), также известное как теналисиб), или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, содержащей такой ингибитор, для лечения периферической Т-клеточной лимфомы (PTCL) и кожной Т-клеточной лимфомы (CTCL).

### **УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ**

[03] Лимфома является наиболее распространенным раком крови. Две основные формы лимфомы представляют собой лимфому Ходжкина и неходжкинскую лимфому (NHL). Лимфома возникает, когда клетки иммунной системы, называемые лимфоцитами, типа белых кровяных клеток, растут и неконтролируемо размножаются. Раковые лимфоциты могут перемещаться во многие части тела, включая лимфатические узлы, селезенку, костный мозг, кровь или другие органы, и образовывать массу, называемую опухолью. В организме присутствует два основных типа лимфоцитов, которые могут образовывать лимфомы: В-лимфоциты (В-клетки) и Т-лимфоциты (Т-клетки). Т-клеточные лимфомы составляют приблизительно 15 процентов всех NHL в Соединенных Штатах. Существует много различных форм Т-клеточных лимфом, некоторые из которых встречаются крайне редко. Большинство Т-клеточных лимфом можно разделить на две обширные категории: агрессивные (быстро растущие) или индолентные (медленно растущие).

[04] Периферическая Т-клеточная лимфома (PTCL) состоит из группы редких и обычно агрессивных (быстрорастущих) NHL, которые развиваются из зрелых Т-клеток. Большинство Т-клеточных лимфом представляют собой PTCL, которые в совокупности составляют примерно 10-15% всех случаев NHL в Соединенных Штатах.

[05] PTCL подразделяют на различные подтипы, каждый из которых, как правило, считается отдельным заболеванием на основании их четких клинических различий. Большинство из этих подтипов являются очень редкими; три наиболее распространенных подтипа PTCL, периферическая Т-клеточная лимфома, не указанная иным образом (PTCL-

NOS), анапластическая крупноклеточная лимфома (ALCL) и ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома (AITL), составляют примерно 70 процентов всех PTCL в Соединенных Штатах.

[06] Периферическая Т-клеточная лимфома без дополнительных уточнений (PTCL NOS) относится к группе заболеваний, которые не подходят ни к одному из других подтипов PTCL. PTCL-NOS является наиболее распространенным подтипом PTCL, который составляет примерно четверть всех PTCL. Она также является самой распространенной из всех Т-клеточных лимфом. Термин PTCL может вводить в заблуждение, поскольку он может относиться ко всему спектру зрелых Т-клеточных лимфом, но он также может относиться к конкретному подтипу PTCL-NOS. Хотя у большинства пациентов с PTCL-NOS диагностируется заболевание, ограниченное лимфатическими узлами, также могут быть поражены участки вне лимфатических узлов, такие как печень, костный мозг, желудочно-кишечный тракт и кожа. Эта группа PTCL является агрессивной и требует комбинированной химиотерапии после постановки диагноза.

[07] Анапластическая крупноклеточная лимфома (ALCL) представляет собой агрессивную Т-клеточную лимфому, на которую приходится около трех процентов всех лимфом у взрослых (примерно от 15 до 20 процентов всех PTCL) и от 10 до 30 процентов всех лимфом у детей. ALCL может появляться на коже или в других органах по всему организму (системная ALCL). Существует несколько различных подтипов ALCL, каждый с разными ожидаемыми результатами и вариантами лечения.

[08] Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома (AITL) представляет собой агрессивную Т-клеточную лимфому, на которую приходится около двух процентов всех случаев NHL (примерно от 10 до 15 процентов всех случаев PTCL) в Соединенных Штатах. Этот тип лимфомы часто чувствителен к более мягким способам лечения, таким как стероиды, хотя он часто прогрессирует и требует применения химиотерапии и других лекарственных средств. В запущенных случаях можно применять трансплантацию костного мозга.

[09] Кожные Т-клеточные лимфомы (CTCL) представляют собой группу лимфом, которые возникают в коже. CTCL представляют собой подгруппу PTCL, так как они являются лимфомами зрелых Т-клеток. Однако эти лимфомы, как правило, менее агрессивны, имеют другой прогноз и имеют разные подходы к лечению в отличие от агрессивных PTCL.

[10] Т-клеточная лимфома энтеропатического типа является чрезвычайно редким подтипом PTCL, который возникает в кишечнике и тесно связан с целиакией.

[11] Назальная НК/Т-клеточная лимфома вовлекает естественные клетки-киллеры (NK), которые тесно связаны и часто имеют признаки, которые пересекаются с Т-клетками. Хотя эта агрессивная лимфома очень редка в Соединенных Штатах, она чаще встречается в Азии и некоторых частях Латинской Америки, что заставляет исследователей

5 подозревать, что некоторые этнические группы могут быть более склонны к этому типу рака. Этот тип лимфомы связан с вирусом Эпштейна-Барра и часто затрагивает область носа, трахею, желудочно-кишечный тракт или кожу.

[12] Гамма-дельта Т-клеточная лимфома печени и селезенки является чрезвычайно редким и агрессивным заболеванием, которое начинается в печени или

10 селезенке.

[13] Многие новые лекарственные средства проходят клинические исследования для лечения РТCL, в том числе алемтузумаб (Campath), алисертиб (MLN8237), бортезомиб (Velcade), брентуксимаб ведотин (Adcetris), карфилзомиб (Cuprolis), дазатиниб (Sprycel), E7777, флударабин (Fludara), леналидомид (Revlimid), нелфинавир (Viracept), панобиностат

15 (LBH-589), пралатрексат (Foloty), ромидепсин (Istodax), темсиролимус (Torisel) и вориностат (Zolinza). В клинических исследованиях также испытывают вакцинотерапию.

[14] Одной из наиболее распространенных форм Т-клеточной лимфомы является кожная Т-клеточная лимфома (CTCL), что является общим термином для Т-клеточных лимфом, которые поражают кожу. CTCL также может поражать кровь, лимфатические узлы

20 и другие внутренние органы. Симптомы могут включать сухость кожи, зуд (который может быть тяжелым), красную сыпь и увеличенные лимфатические узлы. Заболевание поражает мужчин чаще, чем женщин, и обычно встречается у мужчин в возрасте от 50 до 60 лет. Большинство пациентов с CTCL испытывают только кожные симптомы без серьезных осложнений; однако приблизительно у 10 процентов из тех, кто переходит на более поздние

25 стадии, развиваются серьезные осложнения. CTCL на ранней стадии обычно является индолентной; у некоторых пациентов CTCL на ранней стадии может совсем не прогрессировать до более поздних стадий, в то время как у других она может прогрессировать быстро, с распространением рака в лимфатические узлы и/или внутренние органы.

[15] CTCL описывает множество различных расстройств с различными симптомами, исходами и рекомендациями по лечению. Двумя наиболее распространенными типами являются грибовидный микоз и синдром Сезари.

[16] Грибовидный микоз является наиболее распространенным типом CTCL, с количеством случаев от приблизительно 16 000 до 20 000 в Соединенных Штатах, что

35 составляет половину всех CTCL. У каждого пациента с кожными симптомами заболевание

выглядит по-разному, что может появляться в виде пятен, бляшек или опухолей. Пятна обычно являются плоскими, возможно чешуйчатыми, и выглядят как сыпь; бляшки представляют собой более толстые, приподнятые, обычно зудящие поражения, которые часто принимают за экзему, псориаз или дерматит; и опухоли представляют собой 5 выпуклые шишки, которые могут или не могут быть изъязвлены. Может присутствовать более одного типа поражений. Для диагностики применяют историю болезни, медицинский осмотр и биопсию кожи. Врач осматривает лимфатические узлы, назначает различные анализы крови и может проводить другие скрининговые тесты, такие как рентгенография грудной клетки или сканирование с помощью компьютерной томографии (САТ). 10 Сканирование, как правило, не требуется для людей с самыми ранними стадиями заболевания. Грибовидный микоз трудно диагностировать на ранних стадиях, так как симптомы и результаты биопсии кожи похожи на другие кожные состояния.

[17] Синдром Сезари является прогрессирующей формой вариации грибовидного микоза, которая характеризуется наличием клеток лимфомы в крови. Обширные тонкие, 15 красные, зудящие высыпания обычно покрывают более 80 процентов тела. У некоторых пациентов появляются пятна и опухоли. У пациентов также могут присутствовать изменения в ногтях, волосах или веках или присутствовать увеличенные лимфоузлы. Многие из тех же процедур, которые применяют для диагностики и определения других типов кожных Т-клеточных лимфом, применяют при синдроме Сезари. Кроме того, может 20 потребоваться серия тестов визуальной диагностики, чтобы определить, распространился ли рак на лимфатические узлы или другие органы (хотя это происходит редко). Эти тесты могут включать сканирование САТ, сканирование позитронно-эмиссионной томографией (РЕТ) и/или сканирование магнитно-резонансной томографией (MRI). Также можно выполнить биопсию костного мозга, но обычно это не обязательно.

[18] Многие способы лечения на различных стадиях разработки лекарственного средства в настоящее время проходят испытания в клинических исследованиях и на 25 различных стадиях СТCL, включая эверолимус (Afinitor), леналидомид (Revlimid), брентуксимаб ведотин (Adcetris), панобиностат, фородезин, APO866 и KW0761.

[19] Фосфоинозитид-3 киназа (PI3K) относится к классу внутриклеточных 30 липидкиназ, которые фосфорилируют гидроксильную группу инозитольного кольца в положении 3 фосфоинозитидных липидов (PI), образующих липидные вторичные мессенджеры. В то время как альфа и бета-изоформы распространены повсеместно, экспрессия дельта и гамма ограничивается циркулирующими гематогенными клетками и эндотелиальными клетками. В отличие от PI3K-альфа или бета, у мышей, у которых 35 отсутствует экспрессия гамма или дельта, не наблюдается какого-либо неблагоприятного

фенотипа, что указывает на то, что нацеливание на эти конкретные изоформы не приведет к явной токсичности.

[20] Недавно в качестве иммуномодулирующих агентов были предложены целевые ингибиторы фосфоинозитид-3-киназного (PI3K) пути. Этот интерес проистекает из того факта, что путь PI3K выполняет множество функций в передаче сигналов иммунным клеткам, прежде всего посредством генерации фосфатидилинозитол (3,4,5)-трисфосфата (PIP3), связанного с мембраной второго мессенджера. PIP3 рекрутирует белки на цитоплазматическую сторону липидного бислоя, включая протеинкиназы и ГТФазы, инициируя сложную сеть нисходящих сигнальных каскадов, важных для регуляции адгезии, миграции и межклеточной коммуникации иммунных клеток.

[21] Четыре изоформы PI3K класса I существенно различаются по их распределению в тканях. PI3K $\alpha$  и PI3K $\beta$  распространены повсеместно и активируются по нисходящему каскаду рецепторных тирозинкиназ (RTK), тогда как PI3K  $\delta$  и PI3K  $\gamma$  в основном ограничиваются гематопозитическими и эндотелиальными клетками и активируются по нисходящему каскаду RTK и рецепторов, связанных с G-белком (GPCR), соответственно. Генетические исследования на мышах показали, что PI3K $\alpha$  и PI3K $\beta$  необходимы для нормального развития, в то время как утрата PI3K  $\delta$  и/или PI3K  $\gamma$  обеспечивает жизнеспособных потомков с избирательным иммунодефицитом.

[22] Обзоры и исследования, касающиеся путей PI3K и родственных протеинкиназ, были представлены Liu et. al., *Nature Reviews Drug Discovery*, 8, 627-644, 2009); Nathan T. et. al., *Mol Cancer Ther.*, 8(1), 2009; Marone et. al., *Biochimica et Biophysica Acta*, 1784, 159-185, 2008 и Markman et. al., *Annals of Oncology Advance Access*, опубликованными в августе 2009. Аналогичным образом обзоры и исследования, касающиеся роли PI3K  $\delta$  и  $\gamma$ , были представлены William et.al., *Chemistry & Biology*, 17, 123-134, 2010 and Timothy et.al. *J. Med. Chem.*, 55 (20), 8559–8581, 2012. Все указанные описания в литературе полностью включены в настоящую заявку посредством ссылки.

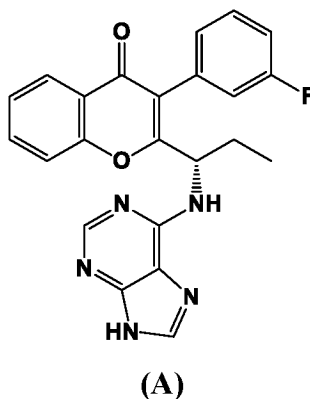
[23] Несмотря на некоторый прогресс, достигнутый в области лечения периферической Т-клеточной лимфомы (PTCL) и кожной Т-клеточной лимфомы (CTCL), остаются трудности, связанные лечением, побочными эффектами и необходимой клинической пользой от них. Соответственно, все еще существует неудовлетворенная потребность в лекарственных средствах для лечения PTCL и CTCL.

#### **КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

[24] В одном аспекте настоящее изобретение относится к применению двойного селективного ингибитора PI3K дельта и гамма для лечения периферической Т-клеточной лимфомы (PTCL) и кожной Т-клеточной лимфомы (CTCL).

[25] Авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что двойной селективный ингибитор РІЗК дельта и гамма (S)-2-(1-((9H-пурин-6-ил)амино)пропил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он (Соединение (А) или теналисиб, показанные ниже) или его фармацевтически приемлемая соль проявляет превосходную активность в отношении

5 РТСL и СТСL.



[26] Одним из вариантов реализации является применение двойного селективного ингибитора РІЗК дельта и гамма для лечения периферической Т-клеточной лимфомы (РТСL) или кожной Т-клеточной лимфомы (СТСL). Предпочтительным вариантом реализации является применение (S)-2-(1-((9H-пурин-6-ил)амино)пропил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-она или его фармацевтически приемлемой соли для лечения периферической Т-клеточной лимфомы (РТСL) или кожной Т-клеточной лимфомы (СТСL).

[27] Двойной селективный ингибитор РІЗК дельта и гамма-излучения можно вводить в качестве терапии первой линии или в качестве терапии рецидивирующих-рефрактерных форм для лечения периферической Т-клеточной лимфомы (РТСL).

[28] Двойной селективный ингибитор РІЗК дельта и гамма можно вводить в качестве терапии первой линии или в качестве терапии рецидивирующих-рефрактерных форм для лечения кожной Т-клеточной лимфомы (СТСL).

[29] Другой вариант реализации представляет собой способ лечения периферической Т-клеточной лимфомы (РТСL) или кожной Т-клеточной лимфомы (СТСL) у субъекта (предпочтительно человека), включающий введение субъекту эффективного количества двойного селективного ингибитора РІЗК дельта и гамма.

[30] Предпочтительный вариант реализации представляет собой способ лечения периферической Т-клеточной лимфомы (РТСL) или кожной Т-клеточной лимфомы (СТСL) у субъекта (предпочтительно человека), включающий введение субъекту (предпочтительно человеку) эффективного количества соединения (А) или его фармацевтически приемлемой соли.

[31] Еще один вариант реализации представляет собой способ ингибирования активности РІЗК дельта и гамма у субъекта (предпочтительно человека), страдающего периферической Т-клеточной лимфомой (PTCL) или кожной Т-клеточной лимфомой (CTCL), путем введения субъекту эффективного количества двойного селективного ингибитора РІЗК дельта и гамма. В предпочтительном варианте реализации двойной селективный ингибитор РІЗК дельта и гамма представляет собой соединение (А) или его фармацевтически приемлемую соль.

[32] Задача настоящего изобретения относится к описанным в настоящем документе применениям для лечения субъекта, в частности человека.

[33] Задачей настоящего изобретения является применение соединения (А) или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения периферической Т-клеточной лимфомы (PTCL) или кожной Т-клеточной лимфомы (CTCL).

[34] Другой задачей настоящего изобретения является применение соединения (А) или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения периферической Т-клеточной лимфомы (PTCL) или кожной Т-клеточной лимфомы (CTCL), когда лекарственное средство вводят перорально.

[35] Двойной селективный ингибитор РІЗК гамма и дельта, такой как соединение (А) или его фармацевтически приемлемая соль, можно вводить субъекту пероральным путем, внутривенным путем, внутримышечным путем или интраперитонеальным путем. В одном предпочтительном варианте реализации двойной селективный ингибитор РІЗК дельта и гамма вводят перорально.

[36] В одном варианте реализации двойной селективный ингибитор РІЗК дельта и гамма, такой как соединение (А) или его фармацевтически приемлемая соль, вводят в качестве терапии первой линии периферической Т-клеточной лимфомы (PTCL).

[37] В другом варианте реализации двойной селективный ингибитор РІЗК дельта и гамма, такой как соединение (А) или его фармацевтически приемлемая соль, вводят в качестве терапии рецидивирующих-рефрактерных форм периферической Т-клеточной лимфомы (PTCL).

[38] В одном варианте реализации двойной селективный ингибитор РІЗК дельта и гамма, такой как соединение (А) или его фармацевтически приемлемая соль, вводят в качестве терапии первой линии кожной Т-клеточной лимфомы (CTCL).

[39] В другом варианте реализации двойной селективный ингибитор РІЗК дельта и гамма, такой как соединение (А) или его фармацевтически приемлемая соль, вводят в



качестве терапии рецидивирующих-рефрактерных форм кожной Т-клеточной лимфомы (CTCL).

[40] В еще одном варианте реализации в любом из вариантов применения двойного селективного ингибитора PI3K дельта и гамма и способов, описанных в настоящем документе, двойной селективный ингибитор PI3K дельта и гамма применяют в комбинации (вводимой совместно или последовательно) с противораковым лечением, одним или более цитостатических, цитотоксических или противоопухолевых агентов, таргетной терапии или любой комбинации или любого из вышеперечисленного.

[41] Подходящие противораковые способы лечения включают, например, лучевую терапию. Подходящие цитостатические, цитотоксические и противораковые агенты включают, но не ограничиваются ими, взаимодействующие с ДНК агенты, такие как цисплатин или доксорубин; ингибиторы топоизомеразы II, такие как этопозид; ингибиторы топоизомеразы I, такие как СРТ-11 или топотекан; агенты, взаимодействующие с тубулином, такие как паклитаксел, доцетаксел или эпотилоны (например, иксабепилон), либо встречающиеся в природе, либо синтетические; гормональные агенты, такие как тамоксифен; ингибиторы тимидилатсинтазы, такие как 5-фторурацил; и антиметаболиты, такие как метотрексат, другие ингибиторы тирозинкиназы, такие как гефитиниб (представлен на рынке как Iressa<sup>®</sup>) и эрлотиниб (также известный как OSI-774); ингибиторы ангиогенеза; ингибиторы EGF; ингибиторы VEGF; ингибиторы CDK; ингибиторы SRC; ингибиторы c-Kit; ингибиторы Her1/2 и моноклональные антитела, направленные против рецепторов факторов роста, такие как эрбитукс (EGF) и герцептин (Her2), и другие модуляторы протеинкиназ.

[42] Еще один вариант реализации представляет собой соединение (A) или его фармацевтически приемлемую соль для применения в терапии первой линии периферической Т-клеточной лимфомы (PTCL).

[43] Еще один вариант реализации представляет собой соединение (A) или его фармацевтически приемлемую соль для применения в качестве терапии рецидивирующих-рефрактерных форм периферической Т-клеточной лимфомы (PTCL).

[44] Еще один вариант реализации представляет собой соединение (A) или его фармацевтически приемлемую соль для применения в терапии первой линии кожной Т-клеточной лимфомы (CTCL).

[45] Еще один вариант реализации представляет собой соединение (A) или его фармацевтически приемлемую соль для применения в качестве терапии рецидивирующих-рефрактерных форм кожной Т-клеточной лимфомы (CTCL).

[46] Еще одним вариантом реализации является фармацевтическая композиция для лечения периферической Т-клеточной лимфомы (PTCL) или кожной Т-клеточной лимфомы (CTCL), содержащая двойной селективный ингибитор PI3K дельта и гамма (предпочтительно соединение (A) или его фармацевтически приемлемую соль), и  
5 необязательно один или более фармацевтически приемлемых носителей или вспомогательных веществ.

[47] В одном варианте реализации фармацевтическая композиция дополнительно содержит один или более цитостатических, цитотоксических или противораковых агентов.

[48] В одном варианте реализации фармацевтическую композицию применяют в  
10 комбинации с одним или более противораковыми средствами, одним или более цитостатическими, цитотоксическими или противораковыми агентами, таргетной терапией или в любой комбинации или любым из вышеперечисленного. Двойной селективный ингибитор PI3K дельта и гамма можно применять совместно или последовательно с одним или более противораковыми средствами, одним или более цитостатическими,  
15 цитотоксическими или противораковыми агентами, таргетной терапией или в любой комбинации или любым из перечисленного.

[49] В одном предпочтительном варианте реализации фармацевтическая композиция двойного селективного ингибитора PI3K дельта и гамма (предпочтительно соединения (A)) подходит для перорального введения.

[50] В другом варианте реализации соединение (A) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от примерно 25 до примерно 2000 мг, такой как доза от примерно 25 до примерно 1600 мг, от примерно 25 до примерно 1200 мг, от примерно 25 до примерно 800 мг, от примерно 25 до примерно 600 мг или от примерно 25 до примерно 400 мг.

[51] В другом варианте реализации соединение (A) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от примерно 50 до примерно 2000 мг, такой как доза от примерно 50 до примерно 1600 мг, от примерно 50 до примерно 1200 мг, от примерно 50 до примерно 800 мг, от примерно 50 до примерно 600 мг или от примерно 50 до примерно 400 мг.

[52] В еще одном варианте реализации соединение (A) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от примерно 200 до примерно 2000 мг, такой как доза от примерно 200 до примерно 1600 мг, от примерно 200 до примерно 1200 мг, от примерно 200 до примерно 800 мг, от примерно 200 до примерно 600 мг или от примерно 200 до примерно 400 мг.

[53] В еще одном варианте реализации соединение (A) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от примерно 400 до примерно 2000 мг, такой как доза от примерно 400 до примерно 1600 мг, от примерно 400 до примерно 1200 мг, от примерно 400 до примерно 800 мг или от примерно 400 до примерно 600 мг.

5 [54] В другом варианте реализации соединение (A) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от примерно 25 до примерно 2000 мг в день, такой как доза от примерно 50 до примерно 1200 мг в день или доза от примерно 400 до примерно 800 мг в день или доза от примерно 200 до примерно 400 мг в день. В одном варианте реализации эти суточные дозы предназначены для перорального введения соединения (A) или его  
10 фармацевтически приемлемой соли.

[55] Соединение (A) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить в виде разовой дозы или в виде разделенных доз.

[56] В другом варианте реализации соединение (A) или его фармацевтически приемлемую соль вводят один раз в день. В еще одном варианте реализации соединение (A)  
15 или его фармацевтически приемлемую соль вводят два раза в день.

[57] В описанных в настоящем документе вариантах применения и способах субъектом может быть человек, страдающий рецидивирующей периферической Т-клеточной лимфомой (PTCL), рефрактерной периферической Т-клеточной лимфомой (PTCL) или рецидивирующей рефрактерной периферической Т-клеточной лимфомой  
20 (PTCL).

[58] В описанных в настоящем документе вариантах применения и способах субъектом может быть человек, страдающий рецидивирующей кожной Т-клеточной лимфомой (CTCL), рефрактерной кожной Т-клеточной лимфомой (CTCL) или рецидивирующей рефрактерной кожной Т-клеточной лимфомой (CTCL).

## 25 **КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ**

[59] Фигура 1 представляет собой график процента жизнеспособности конкретных клеточных линий Т-лимфомы (а именно, клеток Jurkat, MOLT-4, CCRF-CEM, HuT-78 и HuT-102) при различных концентрациях соединения (A), измеренных способом, описанным в примере 2.

30 [60] Фигура 2 представляет собой график ингибирования фосфо-АКТ (pAKT) в клеточных линиях Т-клеточной лимфомы в присутствии различных концентраций соединения (A), что измерено способом, описанным в примере 2.

[61] Фигура 3 представляет собой график, демонстрирующий процент индукции активности каспазы-3 в клеточных линиях Т-лимфомы (а именно, Jurkat, MOLT-4, CCRF-

СЕМ, NuT-78 и NuT-102) при различных концентрациях соединения (А), что измерено способом, описанным в примере 2.

5 [62] Фигура 4 представляет собой график, демонстрирующий процент ингибирования фосфо-АКТ (рАКТ) в очищенных злокачественных Т-клетках при различных концентрациях соединения (А) и LY294002, измеренный способом, описанным в примере 3.

10 [63] Фигура 5 представляет собой гистограмму, демонстрирующую процент апоптоза, оцененный путем окрашивания аннексином V/PI в очищенных злокачественных Т-клетках, необработанных или обработанных камптотецином или соединением (А) в различных концентрациях, что измерено способом, описанным в примере 3.

[64] Фигура 6 представляет собой график объема опухоли (мм<sup>3</sup>) от времени на модели ксенотрансплантата лейкоза человека MOLT-4, обработанной носителем, соединением (А) (50 мг/кг/PO/BID) или Ara-C (50 мг/кг), что измерено способом, описанным в примере 4.

15 [65] Фигура 7a представляет собой гистограмму, демонстрирующую ответ отдельных пациентов с PTCL, которым вводили соединение (А) в диапазоне доз от 200 до 800 мг два раза в день в соответствии со способом, описанным в примере 5. Указанные дозировки вводили два раза в день (BID).

20 [66] Фигура 7b представляет собой гистограмму, демонстрирующую ответ отдельных пациентов с CTCL, которым вводили соединение (А) в диапазоне доз от 200 до 800 мг два раза в день в соответствии со способом, описанным в примере 5. Указанные дозировки вводили два раза в день (BID).

25 [67] Фигура 8 представляет собой каскадную диаграмму, демонстрирующую процентное изменение размера узлов у пациентов с PTCL и CTCL, которым вводили соединение (А) в соответствии со способом, описанным в примере 5.

## **ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

30 [68] Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно понимается в области, к которой относится предмет. В случае, если в настоящем документе существует множество определений терминов, они приведены в этом разделе. Когда приведена ссылка на URL или другой подобный идентификатор или адрес, подразумевается, что такие идентификаторы, как правило, меняются, и конкретную информацию в интернете добавляют и удаляют, но эквивалентную информацию можно найти в результате поиска в интернете. Ссылка на них свидетельствует о наличии и публичном распространении такой информации.

[69] Следует понимать, что предшествующее общее описание и последующее подробное описание являются только примерными и пояснительными и не ограничивают какой-либо предмет. В настоящей заявке применение единственного числа включает множественное число, если специально не указано иное. Следует отметить, что в настоящем описании формы единственного числа включают ссылки на множественное число, если контекст четко не указывает иное. В настоящей заявке применение "или" означает "и/или", если не указано иное. Кроме того, применение термина "включающий", а также других форм, таких как «включают», "включает" и "включенный", не является ограничивающим.

10 [70] Определение терминов стандартной химии и молекулярной биологии можно найти в справочниках, в том числе, но не ограничиваясь ими, Carey and Sundberg "ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4<sup>th</sup> edition" Vols. A (2000) and B (2001), Plenum Press, New York and "MOLECULAR BIOLOGY OF THE CELL 5<sup>th</sup> edition" (2007), Garland Science, New York. Если не указано иное, обычные методы масс-спектропии, ЯМР, ВЭЖХ, белковой химии, биохимии, методов рекомбинантных ДНК и фармакологии рассматриваются в объеме раскрытых в настоящем документе вариантов реализации.

[71] Если не приведено конкретных определений, обычно применяют номенклатуру, используемую в связи с лабораторными методами и методиками аналитической химии и медицинской и фармацевтической химии, описанными в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации для химических анализов, получения фармацевтических препаратов, приготовления, а также доставки и лечения пациентов применяют стандартные методики. В других вариантах реализации стандартные методики применяют для работы с рекомбинантной ДНК, синтеза олигонуклеотидов и культуры тканей и трансформации (например, электропорация, липофекция). В конкретных вариантах реализации реакции и методы очистки выполняют, например, с применением наборов согласно инструкциям производителя или как описано в настоящем документе. Вышеуказанные методики и процедуры в целом осуществляют в соответствии с традиционными способами и как описано в различных общих и более специальных библиографических ссылках, которые процитированы и обсуждаются по всему настоящему описанию.

30 [72] Кроме того, описанный в настоящем документе двойной селективный ингибитор РІЗК дельта и гамма, включая соединение (А) и его фармацевтически приемлемые соли, включает соединение, которое отличается только присутствием одного или более изотопно обогащенных атомов, например, заменой водорода на дейтерий.

[73] Термин «субъект» или «пациент» охватывает млекопитающих и, субъектов, не представляющих собой млекопитающих. Примеры млекопитающих включают, но не ограничиваются ими, любого члена класса млекопитающих: людей, приматов, отличных от человека, таких как шимпанзе и другие виды человекообразных обезьян и обезьян; сельскохозяйственных животных, таких как крупный рогатый скот, лошади, овцы, козы и свиньи; домашних животных, таких как кролики, собаки и кошки; и лабораторных животных, включая грызунов, таких как крысы, мыши и морские свинки. Примеры субъектов, не представляющих собой млекопитающих включают, но не ограничиваются ими, птиц и рыб. В одном варианте реализации способов и композиций, предложенных в настоящем документе, млекопитающее представляет собой человека.

[74] В настоящем документе термин «лечение» относится к подходу для получения благоприятных или желаемых результатов, включая, помимо прочего, терапевтический эффект и/или профилактический эффект. Под терапевтическим эффектом понимается устранение или улучшение основного заболевания, которое лечат. Кроме того, терапевтический эффект достигается за счет устранения или ослабления одного или более физиологических симптомов, связанных с первичным расстройством, благодаря чему у субъекта наблюдается улучшение, несмотря на то, что субъект все еще может страдать первичным расстройством. Для профилактического эффекта композиции можно вводить пациенту с риском развития конкретного заболевания или пациенту, сообщающему об одном или более физиологических симптомах заболевания, даже если диагноз этого заболевания не может быть поставлен.

[75] Термин «терапия первой линии» относится к первому лечению заболевания. Она часто представляет собой часть стандартного набора процедур, таких как хирургическое вмешательство с последующей химиотерапией и облучением. Когда ее применяют саму по себе, терапия первой линии представляет собой такую, которую считают лучшим лечением. Если она не излечивает болезнь или вызывает серьезные побочные эффекты, вместо этого может быть добавлено или использовано другое лечение. Она также называется индукционной терапией, первичной терапией и первичным лечением.

[76] Термин «рецидивирующий» относится к заболеванию, которое вновь появляется или снова нарастает после периода ремиссии.

[77] Термин «рефрактерный» используется для описания случаев, когда рак не реагирует на лечение (что означает, что раковые клетки продолжают расти) или когда реакция на лечение не длится очень долго.

[78] «Лучевая терапия» или «лучевое лечение» означает облучение пациента с применением обычных способов и композиций, известных практикующему врачу, излучателями, такими как излучающие альфа-частицы радионуклиды (например, радионуклиды актиния и тория), излучателями с низкой линейной передачей энергии (LET) (т.е. бета-излучателями), излучателями конверсионных электронов (например, стронций-89 и самарий-153-EDTMP) или излучением с высокой энергией, включая, помимо прочего, рентгеновские лучи, гамма-лучи и нейтроны.

[79] Термин «приемлемый» в отношении состава, композиции или ингредиента в настоящем документе обозначает отсутствие постоянного неблагоприятного воздействия на общее состояние здоровья субъекта, получающего лечение.

[80] Под «фармацевтически приемлемым» в контексте настоящего описания подразумевается материал, такой как носитель или разбавитель, который не подавляет биологическую активность или свойства соединения и является относительно нетоксичным, то есть при введении индивидууму материал не вызывает нежелательных биологических эффектов или вредного взаимодействия с любым из компонентов композиции, в которой он содержится.

[81] Фармацевтически приемлемые соли, составляющие часть настоящего изобретения, включают соли, полученные из неорганических оснований, таких как Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn и Mn; соли органических оснований, таких как N,N'-диацетилэтилендиамин, глюкамин, триэтиламин, холин, гидроксид, дициклогексиламин, метформин, бензиламин, триалкиламин, тиамин и тому подобных; хиральных оснований, таких как алкилфениламин, глицинол и фенилглицинол, соли природных аминокислот, таких как глицин, аланин, валин, лейцин, изолейцин, норлейцин, тирозин, цистин, цистеин, метионин, пролин, гидроксипролин, гистидин, орнитин, лизин, аргинин и серин; четвертичные аммониевые соли соединений согласно настоящему изобретению с алкилгалогенидами, и алкилсульфаты, такие как MeI и (Me)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, соли неприродных аминокислот, таких как D-изомеры или замещенные аминокислоты; гуанидин, замещенный гуанидин, где заместители выбраны из солей нитро, amino, алкила, алкенила, алкинила, аммония или замещенного аммония и солей алюминия. Соли могут включать кислотно-аддитивные соли, где это целесообразно, которые представляют собой сульфаты, нитраты, фосфаты, перхлораты, бораты, гидрогалогениды, ацетаты, тартраты, малеаты, цитраты, фумараты, сукцинаты, пальмоаты, метансульфонаты, бензоаты, салицилаты, бензолсульфонаты, аскорбаты, глицерофосфаты и кетоглутараты.

[82] Термин «фармацевтическая композиция» относится к смеси соединения согласно настоящему изобретению с другими химическими компонентами, такими как

носители, стабилизаторы, разбавители, диспергирующие агенты, суспендирующие агенты, загущающие агенты и/или вспомогательные вещества.

[83] Соединение и фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, можно вводить различными путями введения, включая, но не ограничиваясь ими, внутривенное, пероральное, аэрозольное, парентеральное, офтальмологическое, легочное и местное введение.

[84] Термин «селективное ингибирование» или «селективно ингибировать» применительно к биологически активному агенту относится к способности агента избирательно снижать сигнальную активность мишени по сравнению с сигнальной активностью вне мишени посредством прямого или косвенного взаимодействия с мишенью.

[85] Используемые в настоящем документе термины «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» относятся к достаточному количеству вводимого агента или соединения, которое в некоторой степени ослабит один или более симптомов заболевания или состояния, которое лечат. Результатом является уменьшение и/или смягчение признаков, симптомов или причин заболевания или любое другое желаемое изменение биологической системы. Например, «эффективное количество» для терапевтического применения представляет собой количество соединения согласно настоящему изобретению, необходимое для обеспечения клинически значимого уменьшения симптомов заболевания. В некоторых вариантах реализации подходящее «эффективное» количество в любом отдельном случае определяют с применением методик, таких как исследование с повышением дозы.

[86] Используемый в настоящем документе термин «носитель» относится к относительно нетоксичным химическим соединениям или агентам, которые облегчают включение соединения в клетки или ткани.

[87] Термины «фармацевтически приемлемый носитель» и «фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество» включают, но не ограничиваются ими, любые растворители, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые агенты, изотонические и замедляющие абсорбцию агенты, один или более подходящих разбавителей, наполнители, соли, разрыхлители, связующие вещества, смазывающие вещества, скользящие вещества, смачивающие агенты, матрицы с контролируемым высвобождением, красители, ароматизаторы, носители, вспомогательные вещества, буферы, стабилизаторы, солубилизирующие вещества и любые комбинации любых из вышеперечисленных. За исключением случаев, когда какой-либо обычный носитель или агент несовместим с активным ингредиентом, предполагается его применение в



терапевтических композициях согласно настоящему изобретению. В композиции также можно включать вспомогательные активные ингредиенты.

[88] Используемый в настоящем документе термин «двойной ингибитор Р1З-киназы  $\delta/\gamma$ » и «двойной селективный ингибитор Р1З-киназы  $\delta/\gamma$ » относится к соединению, которое более эффективно ингибирует активность  $\delta$  и  $\gamma$ -изофермента Р1З-киназы, чем другие изоферменты семейства Р1ЗК. Следовательно, двойной ингибитор Р1З-киназы  $\delta/\gamma$  более селективен в отношении Р1З-киназы  $\delta$  и  $\gamma$ , чем традиционные ингибиторы Р1ЗК, такие как CAL-130, вортманнин и LY294002, которые являются неселективными ингибиторами Р1ЗК. Относительная эффективность соединений в качестве ингибиторов активности фермента (или другой биологической активности) может быть установлена путем определения концентраций, при которых каждое соединение ингибирует активность в заранее определенной степени, и последующего сравнения результатов. Как правило, предпочтительным определением является концентрация, которая ингибирует 50% активности в биохимическом анализе, то есть 50% ингибирующая концентрация или «IC<sub>50</sub>». Определение IC<sub>50</sub> можно осуществлять с применением обычных методик, известных в данной области техники. В целом, IC<sub>50</sub> может быть определена путем измерения активности данного фермента в присутствии диапазона концентраций исследуемого ингибитора. Полученные экспериментальным путем значения активности фермента затем наносят на график в зависимости от применяемых концентраций ингибитора. Концентрацию ингибитора, которая показывает 50% активности фермента (по сравнению с активностью в отсутствие какого-либо ингибитора), принимают за значение IC<sub>50</sub>. Аналогичным образом, другие ингибирующие концентрации могут быть определены с помощью соответствующих способов определения активности. Например, в некоторых случаях может быть необходимо установить 90% ингибирующую концентрацию, то есть IC<sub>90</sub>.

[89] В одном варианте реализации двойной селективный ингибитор Р1З-киназы  $\delta/\gamma$  представляет собой соединение, которое демонстрирует 50% ингибирующую концентрацию (IC<sub>50</sub>) по отношению к Р1З-киназе  $\delta$  и  $\gamma$ , которая по меньшей мере в 10 раз ниже, по меньшей мере в 20 раз ниже или по меньшей мере в 30 раз ниже значения IC<sub>50</sub> относительно любого или всех других членов семейства Р1ЗК класса I. В альтернативном варианте реализации двойной селективный ингибитор Р1З-киназы  $\delta/\gamma$  представляет собой соединение, которое демонстрирует IC<sub>50</sub> по отношению к Р1З-киназе  $\delta$  и  $\gamma$ , которая по меньшей мере 30 раз ниже, по меньшей мере в 50 раз ниже, по меньшей мере в 100 раз ниже, по меньшей мере в 200 раз ниже или по меньшей мере в 500 раз ниже, чем IC<sub>50</sub> относительно любого или всех других членов семейства Р1ЗК класса I. Двойной селективный ингибитор

PI3-киназы  $\delta/\gamma$  обычно вводят в таком количестве, чтобы он селективно ингибировал активность как PI3-киназы  $\delta$  и  $\gamma$ , как описано выше.

[90] В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению демонстрируют почти одинаковое ингибирование PI3-киназы  $\delta$  и  $\gamma$  (~ 1:1) или при максимальном соотношении 1:5, т.е. соединение согласно настоящему изобретению демонстрирует почти равные значения IC<sub>50</sub> для фермента PI3-киназы  $\delta$  и  $\gamma$ , или наибольшее различие между ними составляет от 3 до 8 раз.

### **СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ**

[91] В описанных в настоящем документе способах лечения и применениях с соединением (A) или его фармацевтически приемлемой солью можно вводить один или более дополнительных активных агентов. Например, соединение (A) или его фармацевтически приемлемую соль можно применять в комбинации (вводить вместе или последовательно) с одним или более противораковыми средствами, такими как, например, химиотерапия, лучевая терапия, биологическая терапия, трансплантация костного мозга, трансплантация стволовых клеток или любая другая противораковая терапия, или одним или более цитостатическими, цитотоксическим и противораковым агентами или таргетной терапией, отдельно или в комбинации, такими как, но не ограничиваясь ими, взаимодействующие с ДНК агенты, такие как флударабин, цисплатин, хлорамбуцил, бендамустин или доксорубицин; алкилирующие агенты, такие как циклофосфамид; ингибиторы топоизомеразы II, такие как этопозид; ингибиторы топоизомеразы I, такие как СРТ-11 или топотекан; агенты, взаимодействующие с тубулином, такие как паклитаксел, доцетаксел или эпотилоны (например, иксабепилон), либо встречающиеся в природе, либо синтетические; гормональные агенты, такие как тамоксифен; ингибиторы тимидилатсинтазы, такие как 5-фторурацил; и антиметаболиты, такие как метотрексат; другие ингибиторы тирозинкиназы, такие как гефитиниб (представлен на рынке как Iressa<sup>®</sup>) и эрлотиниб (также известный как OSI-774); ингибиторы ангиогенеза; ингибиторы EGF; ингибиторы VEGF; ингибиторы CDK; ингибиторы SRC; ингибиторы c-Kit; ингибиторы Her1/2, ингибиторы контрольных точек и моноклональные антитела, направленные против рецепторов факторов роста, такие как эрбитукс (EGF) и герцептин (Her2), моноклональные антитела CD20, такие как ритуксимаб, ublixtumab (TGR-1101), офатумумаб (HuMax; Intracel), окрелизумаб, вельтузумаб, GA101 (обинутузумаб), окаратузумаб (AME-133v, LY2469298, Applied Molecular Evolution, Mentrik Biotech), PRO131921, тоситумомаб, велтузумаб (hA20, Immunomedics, Inc.), ибритумомаб-тиуксетан, BLX-301 (Bioplex Therapeutics), редитукс (Dr. Reddy's Laboratories) и PRO70769 (описанный в WO2004/056312); другие нацеленные на B-клетки моноклональные антитела, такие как

белимумаб, атацицепт или слитые белки, такие как блисибимод и BR3-Fc, другие моноклональные антитела, такие как алемтузумаб, и другие модуляторы протеинкиназы.

[92] Способы лечения и применения, описанные в настоящем документе, также включают применение одного или более дополнительных активных агентов, которые  
5 следует вводить с соединением (A) или его фармацевтически приемлемой солью. Например, CHOP (циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизон); R-CHOP (ритуксимаб-CHOP); hyperCV AD (гиперфракционированный циклофосфамид, винкристин, доксорубин, дексаметазон, метотрексат, цитарабин); R-hyperCV AD (ритуксимаб-hyperCV AD); FCM (флударабин, циклофосфамид, митоксантрон); R-FCM  
10 (ритуксимаб, флударабин, циклофосфамид, митоксантрон); бортезомиб и ритуксимаб; темсиролимус и ритуксимаб; темсиролимус и бортезомиб (Velcade<sup>®</sup>); Йод-131 тоситумомаб (Bexxar<sup>®</sup>) и CHOP; CVP (циклофосфамид, винкристин, преднизон); R-CVP (ритуксимаб-CVP); ICE (ифосфамид, карбоплатин, этопозид); R-ICE (ритуксимаб-ICE); FCR (флударабин, циклофосфамид, ритуксимаб); FR (флударабин, ритуксимаб); и D.T. PACE  
15 (дексаметазон, талидомид, цисплатин, адриамицин, циклофосфамид и этопозид).

[93] Двойной селективный ингибитор PI3K дельта и гамма, включая соединение (A) и его фармацевтически приемлемые соли, также можно применять в комбинации (вводить вместе или последовательно) с одним или более стероидными  
20 противовоспалительными лекарственными средствами, нестероидными противовоспалительными лекарственными средствами (NSAIDs) или иммуноселективными противовоспалительными производными (ImSAIDs).

[94] В одном варианте реализации двойной селективный ингибитор PI3K дельта и гамма, такой как соединение (A) или его фармацевтически приемлемая соль, также можно  
25 вводить в комбинации с одним или более другими активными веществами, применимыми при одной из упомянутых выше патологий, например, противорвотный, обезболивающий, противовоспалительный агент или агент против кахексии.

[95] В другом варианте реализации двойной селективный ингибитор PI3K дельта и гамма, такой как соединение (A) или его фармацевтически приемлемая соль, можно  
комбинировать с лучевой терапией.

[96] В другом варианте реализации двойной селективный ингибитор PI3K дельта и гамма, такой как соединение (A) или его фармацевтически приемлемая соль, можно  
30 комбинировать с хирургическим лечением, включая период до, после или во время хирургического лечения.

[97] В любом из способов и применений, описанных в настоящем документе, соединения и композиции, описанные в настоящем документе, можно вводить одновременно, отдельно, последовательно и/или с интервалом во времени.

### **ДВОЙНОЙ СЕЛЕКТИВНЫЙ ИНГИБИТОР РІЗК ДЕЛЬТА И ГАММА**

5 [98] Двойные селективные ингибиторы РІЗК дельта и гамма могут представлять собой любые ингибиторы, известные в данной области, такие как описанные в международной публикации № РСТ/ІВ2014/061954, поданной 4 июня 2014 г. (WO 2014/195888) (включая соединение (А)), которая полностью включена в настоящую заявку посредством ссылки.

### 10 **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ**

[99] Фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, могут содержать двойной селективный ингибитор РІЗК дельта и гамма (предпочтительно соединение (А) или его фармацевтически приемлемую соль) и необязательно один или более фармацевтически приемлемых носителей или вспомогательных веществ.

15 [100] В одном варианте реализации фармацевтическая композиция включает терапевтически эффективное количество двойного селективного ингибитора РІЗК дельта и гамма, такого как соединение (А) или его фармацевтически приемлемая соль. Фармацевтическая композиция может включать один или более дополнительных активных ингредиентов, как описано в настоящем документе.

20 [101] Подходящие фармацевтические носители и/или вспомогательные вещества могут быть выбраны из разбавителей, наполнителей, солей, разрыхлителей, связующих веществ, смазывающих веществ, скользящих веществ, смачивающих агентов, матриц с контролируемым высвобождением, красителей, ароматизаторов, буферов, стабилизаторов, солюбилизирующих веществ и любых комбинаций любых из вышеперечисленных.

25 [102] Фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, можно вводить отдельно или в комбинации с одним или более другими активными агентами. При необходимости двойной селективный ингибитор(ы) РІЗК дельта и гамма и другие агенты могут быть смешаны в препарате, или оба компонента могут быть приготовлены в форме отдельных препаратов для применения их в комбинации по отдельности или одновременно.

30 [103] Описанные в настоящем документе фармацевтические композиции можно вводить совместно или последовательно с одним или более другими активными агентами. При необходимости двойной селективный ингибитор РІЗК дельта и гамма и другой агент(ы) можно вводить совместно, или оба компонента можно вводить последовательно, чтобы применять их в качестве комбинации.

[104] Описанные в настоящем документе двойной селективный ингибитор РІЗК дельта и гамма и фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, можно вводить любым путем, который обеспечивает доставку двойного селективного ингибитора РІЗК дельта и гамма к участку действия, например, перорально, интраназально, 5 местно (например, трансдермально), интрадуоденально, парентерально (включая внутривенно, внутриартериально, внутримышечно, интраваскулярно, интраперитонеально или путем инъекции или инфузии), интрадермально, интрамаммарно, интратекально, интраокулярно, ретробульбарно, внутрилегочно (например, в виде аэрозольных препаратов) или подкожно (включая депо-введение для длительного высвобождения, 10 например, введение под капсулу селезенки, мозг или в роговицу), сублингвально, анально, ректально, вагинально или хирургическим путем (например, введение под капсулу селезенки, мозг или в роговицу).

[105] Фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, можно вводить в твердой, полутвердой, жидкой или газообразной форме или можно вводить в 15 форме сухого порошка, такого как лиофилизированная форма. Фармацевтическая композиция может быть упакована в удобные для доставки формы, включая, например, твердые лекарственные формы, такие как капсулы, саше, крахмальные капсулы, желатиновые капсулы, бумага, таблетки, суппозитории, пеллеты, пилюли, троше и пастилки. Тип упаковки обычно зависит от необходимого пути введения. Также 20 рассмотрены имплантируемые составы с замедленным высвобождением, как и трансдермальные составы.

[106] Фармацевтическая композиция может, например, быть в форме, подходящей для перорального введения, в форме таблетки, капсулы, пилюли, порошка, составов с замедленным высвобождением, раствора, суспензии, для парентерального введения в 25 форме стерильного раствора, суспензии или эмульсии, для местного введения в форме мази или крема или для ректального введения в форме суппозитория. Фармацевтическая композиция может быть в единичных дозированных формах, подходящих для однократного введения точных дозровок.

[107] Твердые лекарственные формы для перорального применения описаны, 30 например, в Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Ed., Lippincott Williams & Wilkins., 2000, Chapter 89, "Solid dosage forms include tablets, capsules, pills, troches or lozenges, and cachets or pellets". Кроме того, для приготовления композиций можно применять липосомальное или протеиноидное инкапсулирование (как, например, протеиноидные микросферы, описанные в патенте США № 4925673). Липосомальное инкапсулирование 35 может включать липосомы, и могут быть получены производные липосом и различных

полимеров (например, патент США № 5013556). Фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, могут включать двойной селективный ингибитор РІЗК дельта и гамма и инертные ингредиенты, которые защищают от разрушения в желудке и которые позволяют высвободить биологически активный материал в кишечнике.

5 [108] Количество вводимого двойного селективного ингибитора РІЗК дельта и гамма, такого как соединение (А) или его фармацевтически приемлемая соль, зависит от млекопитающего, подвергаемого лечению, тяжести расстройства или состояния, скорости введения, распределения соединения и мнения лечащего врача. Однако эффективная дозировка находится в диапазоне от примерно 0,001 до примерно 100 мг на кг массы тела в 10 день, предпочтительно от примерно 1 до примерно 35 мг/кг/день, в разовых или разделенных дозах. Для человека массой 70 кг она составила бы от примерно 0,05 до примерно 7 г/день, предпочтительно от примерно 0,05 до примерно 2,5 г/день. Эффективное количество соединения согласно настоящему изобретению можно вводить в виде одной или более доз (например, два или три раза в день).

15 [109] Термины «совместное введение», «вводимый в комбинации с» и их грамматические эквиваленты, используемые в настоящем документе, охватывают введение двух или более агентов субъекту, таким образом оба агента и/или их метаболиты присутствуют у животного в одно и то же время. Совместное введение включает одновременное введение в отдельных композициях, введение в разное время в отдельных 20 композициях или введение в композиции, в которой присутствуют оба агента.

[110] Более предпочтительно, двойным селективным ингибитором РІЗК дельта и гамма является соединение (А) или его фармацевтически приемлемая соль.

[111] Дополнительный вариант реализации настоящего изобретения относится к способу лечения периферической Т-клеточной лимфомы (PTCL) и кожной Т-клеточной 25 лимфомы (CTCL), включающему введение субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, как описано в настоящем документе, субъекту (предпочтительно, человеку), нуждающемуся в этом.

[112] Другой вариант реализации настоящего изобретения относится к применению фармацевтической композиции, как описано в настоящем документе, для 30 получения лекарственного средства для лечения PTCL или CTCL.

[113] Следующая общая методология, описанная в настоящем документе, обеспечивает путь и способ применения двойного селективного ингибитора РІЗК дельта и гамма и является скорее иллюстративной, чем ограничивающей. Дополнительная модификация предложенной методологии и, кроме того, новые способы также могут быть 35 разработаны для достижения и осуществления задачи настоящего изобретения.

Соответственно, следует понимать, что могут существовать другие варианты реализации, которые находятся в пределах сущности и объема настоящего изобретения, как определено в данном описании.

### **ПУТИ ВВЕДЕНИЯ**

5 [114] В любом из способов и применений, описанных в настоящем документе, двойной селективный ингибитор РІЗК дельта и гамма и фармацевтическую композицию можно вводить различными путями. Например, двойной селективный ингибитор РІЗК дельта и гамма и фармацевтическая композиция могут быть приготовлены для инъекций или для перорального, назального, трансдермального или других форм введения, включая, 10 например, внутривенное, интрадермальное, внутримышечное, интрамаммарное, интраперитонеальное, интратекальное, интраокулярное, ретробульбарное, внутрилегочное (например, аэрозольные препараты) или подкожное введение (включая депо-введение для длительного высвобождения, например, введение под капсулу селезенки, мозг или в роговицу), сублингвальное, анальное или вагинальное введение, или посредством 15 хирургической имплантации, например, введение под капсулу селезенки, мозг или в роговицу. Лечение может составлять одну дозу или множество доз в течение определенного периода времени. В целом, варианты применения и способы, описанные в настоящем документе, могут включать введение эффективного количества двойного селективного ингибитора РІЗК дельта и гамма (такого как соединение (А) или его фармацевтически приемлемая соль) совместно с одним или более фармацевтически приемлемыми 20 разбавителями, консервантами, солюбилизирующими веществами, эмульгаторами, адъювантами и/или носителями, как описано выше.

[115] Настоящее изобретение теперь дополнительно проиллюстрировано с помощью биологических примеров.

25

#### **Пример 1**

#### **Антипролиферативное действие соединения (А) в клеточных линиях Т-клеточной лимфомы (МТТ-анализ)**

30 [116] Соединение (А) тестировали на панели линий клеток Т-клеточной лимфомы (Jurkat, MOLT-4, CCRF-CEM, HuT-78, HuT-102, Sez4 и HH). Клетки высевали в 96-луночные планшеты и инкубировали с необходимыми концентрациями соединения А в течение 48-72 часов. По окончании периода инкубирования добавляли МТТ ((3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолия бромид)). Планшет помещали на 35 встряхиватель на 5 мин для перемешивания формазана, и измеряли оптическую плотность

при 560 нМ на спектрофотометре. Данные наносили на график с применением Graphpad prism для расчета концентраций IC<sub>50</sub>.

[117] АКТ, серин-треонинкиназа, опосредует последующие эффекты активности РІЗК и модулирует некоторые клеточные процессы, включая выживание и рост.

5 Восстановление pАКТ соединением (А) в типичных клеточных линиях определяли вестерн-блоттингом с применением фосфо-АКТ (Ser<sup>473</sup>) антитела. Измеряли интенсивность полосы, и количественную оценку проводили с применением программного обеспечения ImageJ и нормализацией по актину.

[118] **Результаты:** Соединение (А) продемонстрировало ингибирование роста (фигура 1) и фосфо-АКТ (фигура 2) в клеточных линиях Т-лимфомы. Соединение (А) вызывало дозозависимое снижение пролиферации и эндогенной экспрессии pАКТ во всех клеточных линиях Т-клеточной лимфомы.

## Пример 2

15

### Индукция каспазы 3 соединением (А)

[119] Клетки (Jurkat, MOLT-4, CCRF-CEM, HuT-78 and HuT-102) инкубировали с необходимыми концентрациями соединения (А) в течение 48 часов. Применяли равное количество клеток на лунку ( $0,3 \times 10^6$  клеток). Увеличение апоптоза, проявляющееся в повышении уровня каспазы-3, определяли с применением набора Caspase-3 kit от Millipore.

20 Индукцию каспазы 3 соединением А измеряли флуориметрически.

[120] **Результаты:** дозозависимое увеличение каспазы-3 наблюдалось при применении соединения (А) (фигура 3).

## Пример 3

25

### Влияние соединения (А) на первичные клетки, полученные от пациента

[121] Также изучали влияние соединения (А) на pАКТ в первичных клетках, полученных от пациента. Злокачественные Т-клетки от пациентов-доноров с кожной Т-клеточной лимфомой (CTCL) (n=6) очищали с применением сортировки флуоресцентно-активированных клеток (FACS) и культивировали в течение ночи в RPMI/1% BSA. Клетки инкубировали с необходимыми концентрациями соединения (А) в течение 1,5 ч с последующей активацией смесью цитокинов (20 нг/мл IL2 + 5 нг/мл IL7 + 10 нг/мл IL15 + 10% FBS) в течение 30 минут. pАКТ оценивали с применением Phosphoflow и нормализовали по общему АКТ. Данные анализировали с применением программного анализа Prism 5.0. Для анализа апоптоза очищенные FACS клетки доноров CTCL (n=4)

35 культивировали в RPMI/10% FBS + 20 нг/мл IL2 + 5 нг/мл IL7 + 10 нг/мл IL15 с соединением



(А) и без него, LY294002 или камптотецином в течение 48 ч. Апоптоз анализировали путем окрашивания аннексином V/PI.

5 [122] **Результаты:** Соединение (А) продемонстрировало дозозависимое ингибирование рАКТ (фигура 4) и дозозависимое увеличение апоптоза (фигура 5) в очищенных злокачественных Т-клетках.

#### Пример 4

##### Противоопухолевое действие соединения (А) в ксенотрансплантате Т-клеточной лимфомы

10 [123] Противоопухолевое действие соединения (А) определяли на мышинной модели подкожного ксенотрансплантата MOLT-4 (представляющей клеточную линию Т-лимфобластов человека). Вкратце,  $10^6$  клеток вводили посредством инъекции в боковую область. Мышей распределяли на две группы по пять мышей случайным образом в соответствии с массой тела. Через неделю после инъекции опухолевых клеток мыши  
15 получали носитель, пероральное введение соединения (А) при 50 мг/кг/ВІD соединения (А) или введение цитарабина (Ara-C) в течение 18-дневного периода исследования. В конце периода исследования животных умерщвляли, и собирали опухоли.

[124] Данные показали, что мыши переносили суточную дозу 50 мг/кг соединения (А) без потери массы тела или заметных побочных эффектов. При испытанной дозе  
20 соединение (А) значительно задерживало рост опухоли по сравнению с контрольной группой, получавшей носитель.

[125] **Результаты:** Соединение (А) продемонстрировало значительную задержку роста опухоли на модели ксенотрансплантата лейкоза человека MOLT-4 (фигура 6).

25

#### Пример 5

##### Влияние соединения (А) на пациентов с РТСL и СТСL

###### Дизайн исследования

[126] Это исследование представляет собой фазу I/Ib, 3+3 у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной Т-клеточной лимфомой.

30 [127] Соединение (А) (теналисиб) принимали перорально два раза в день в 28-дневных циклах, и токсичность, ограничивающую дозу (DLT), оценивали в течение первого цикла.

[128] Индивидуальное повышение дозы у пациента было разрешено после подтверждения безопасности более высоких доз.

**Основные задачи:** безопасность, фармакокинетика (PK), максимальная переносимая доза (MTD)

**Вторичные задачи:** фармакодинамика, общий уровень ответа (ORR), продолжительность ответа (DOR)

5 **Ключевые критерии приемлемости**

[129] Гистологически подтвержденная Т-клеточная неходжкинская лимфома.

[130] Рецидивирующая или рефрактерная к предшествующему лечению лимфома  $\geq 1$ , и не отвечающая критериям для трансплантации и/или одобренной терапии; показатель общего состояния по шкале ECOG  $\leq 2$ ; пациент с измеримым или оцениваемым заболеванием; нормальное функционирование системы органов: АЧН  $\geq 750$ /мкл; тромбоциты  $\geq 50$  к/мкл.

[131] Предшествующая терапия, которая ингибирует PI3K/BTK/mTOR, являлась частью критериев исключения.

[132] Демографические данные пациентов приведены ниже.

15

**Демография пациента**

ДЕМОГРАФИЯ	PTCL (n=28)	CTCL (n=30)	Все (n=58)
Возраст (годы), Медиана (диапазон)	63(40-89)	68 (39-84)	66,5 (39-89)
Пол			
Мужчина, n (%)	17 (61)	13 (43)	30 (52)
Женщина, n (%)	11 (49)	17 (57)	28 (48)
Предшествующая терапия, Медиана (диапазон)	3 (1-7)	5,5 (2-15)	4 (1-15)
Пациенты с $\geq 3$ лечения, n (%)	17 (61)	26 (87)	43 (74)
Пациенты с $\geq 5$ лечения, n (%)	6 (21)	19 (63)	25 (43)
Стадия, 3 или 4, n, (%)	26 (93)	15 (50)	41 (71)
ECOG, 0/1/2	20/8/0	26/4/0	46/12/0
Статус заболевания			
Рецидив, n (%)	18 (64)	13 (43)	31 (53)
Рефрактерное, n (%)	10 (36)	17 (57)	27 (47)

**Результаты:** противоопухолевая активность соединения (A) показана на фигурах 7а, 7б и 8. Результаты представлены в таблице 1 ниже, где показана продолжительность лечения у пациентов с оценкой эффективности PTCL (n=15) и CTCL (n=20).

Таблица 1

Популяция	Пациенты После лечения/ Оценка (n)	Лучший наблюдаемый ответ n (%)					DCR (CR+PR+SD)
		ORR	CR	PR	SD	PD	
Все	58/35	16 (46)	3 (9)	13 (37)	11 (31)	8 (23)	26 (74)
PTCL	28/15	7 (47)	3 (20)	4 (27)	4 (27)	4 (27)	10 (74)
CTCL	30/20	9 (45)	-	9 (45)	7 (35)	4 (20)	16 (80)

ORR = Частота объективного ответа; CR = полный ответ; PR = частичный ответ; SD = стабильное заболевание; PD = прогрессирующее заболевание; DCR = частота контроля заболеваний

[133] 23 пациента (13 PTCL; 10 CTCL) не были рассмотрены для анализа эффективности из-за быстрого прогрессирования заболевания согласно протоколу.

[134] Медианная продолжительность лечения: PTCL [1,9 месяца (0,4, 20,67)], CTCL [3,45 месяца (0,7, 20,56)]

10 [135] Хотя изобретение в настоящем документе было описано со ссылкой на конкретные варианты реализации, следует понимать, что эти варианты реализации являются просто иллюстрацией принципов и применений настоящего изобретения. Следовательно, следует понимать, что в иллюстративные варианты реализации могут быть внесены многочисленные модификации и что могут быть разработаны другие варианты, не выходя за пределы сущности и объема настоящего изобретения, как описано выше. 15 Предполагается, что вышеприведенное описание определяет объем настоящего изобретения, и что таким образом охватываются способы и структуры в пределах объема настоящего описания и их эквивалентов.

[136] Все публикации и патенты и/или патентные заявки, процитированные в этой 20 заявке, включены в настоящий документ посредством ссылки в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация или заявка на патент была конкретно и индивидуально указана для включения в настоящий документ посредством ссылки.

**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. Способ лечения периферической Т-клеточной лимфомы (PTCL), включающий введение субъекту (S)-2-(1-(9H-пурин-6-иламино)пропил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она или его фармацевтически приемлемой соли.
- 5 2. Способ лечения кожной Т-клеточной лимфомы (CTCL), включающий введение субъекту (S)-2-(1-(9H-пурин-6-иламино)пропил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она или его фармацевтически приемлемой соли.
3. Способ по п. 1, в котором (S)-2-(1-(9H-пурин-6-иламино)пропил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он или его фармацевтически приемлемую соль вводят в  
10 качестве терапии первой линии для периферической Т-клеточной лимфомы (PTCL).
4. Способ по п. 1, в котором субъект страдает рецидивирующей рефрактерной периферической Т-клеточной лимфомой (PTCL).
5. Способ по п. 2, в котором (S)-2-(1-(9H-пурин-6-иламино)пропил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он или его фармацевтически приемлемую соль вводят в  
15 качестве терапии первой линии для кожной Т-клеточной лимфомы (CTCL).
6. Способ по п. 2, в котором субъект страдает рецидивирующей рефрактерной кожной Т-клеточной лимфомой (CTCL).
7. Способ по любому из пп. 1-6, в котором субъект является человеком.
8. Способ по любому из пп. 1-7, в котором (S)-2-(1-(9H-пурин-6-иламино)пропил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту пероральным, внутривенным, внутримышечным или интраперитонеальным путем.  
20
9. Способ по п. 8, в котором (S)-2-(1-(9H-пурин-6-иламино)пропил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он или его фармацевтически приемлемую соль вводят пероральным путем.  
25
10. Способ по любому из пп. 1-9, в котором (S)-2-(1-(9H-пурин-6-иламино)пропил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе

- i) от примерно 25 до примерно 2000 мг,
  - ii) от примерно 25 до примерно 1600 мг,
  - iii) от примерно 25 до примерно 1200 мг,
  - iv) от примерно 25 до примерно 800 мг,
  - 5 v) от примерно 25 до примерно 600 мг или
  - vi) от примерно 25 до примерно 400 мг.
11. Способ по п. 10, в котором доза составляет
- i) от примерно 50 до примерно 2000 мг,
  - ii) от примерно 50 до примерно 1600 мг,
  - 10 iii) от примерно 50 до примерно 1200 мг,
  - iv) от примерно 50 до примерно 800 мг,
  - v) от примерно 50 до примерно 600 мг или
  - vi) от примерно 50 до примерно 400 мг.
12. Способ по п. 10 или 11, в котором доза составляет
- 15 i) от примерно 200 до примерно 2000 мг,
  - ii) от примерно 200 до примерно 1600 мг,
  - iii) от примерно 200 до примерно 1200 мг,
  - iv) от примерно 200 до примерно 800 мг,
  - v) от примерно 200 до примерно 600 мг или
  - 20 vi) от примерно 200 до примерно 400 мг.
13. Способ по любому из пп. 10-12, в котором доза составляет
- i) от примерно 400 до примерно 2000 мг,

- ii) от примерно 400 до примерно 1600 мг,
- iii) от примерно 400 до примерно 1200 мг,
- iv) от примерно 400 до примерно 800 мг или
- v) от примерно 400 до примерно 600 мг.

5           14. Способ по любому из пп. 1-13, в котором (S)-2-(1-(9H-пурин-6-иламино)пропил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде разовых или разделенных доз.

15. Способ по любому из пп. 1-14, дополнительно включающий введение одного или более противораковых средств, одного или более цитостатических, цитотоксических или противораковых агентов, таргетную терапию или любую комбинацию любого из вышеперечисленных.

16. Способ по п. 15, в котором (S)-2-(1-(9H-пурин-6-иламино)пропил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он или его фармацевтически приемлемую соль вводят совместно или последовательно с одним или более противораковым лечением, одним или более цитостатическими, цитотоксическими или противораковыми агентами или таргетной терапией.

17. Способ по пп. 15 или 16, в котором противораковые агенты выбраны из взаимодействующих с ДНК агентов, алкилирующих агентов, ингибиторов топоизомеразы II, ингибиторов топоизомеразы I, агентов, взаимодействующих с тубулином, гормональных агентов, ингибиторов тимидилатсинтазы, антиметаболитов, ингибиторов тирозинкиназы, ингибиторов ангиогенеза, ингибиторов EGF, ингибиторов VEGF, ингибиторов CDK, ингибиторов SRC, ингибиторов c-Kit, ингибиторов Her1/2, ингибиторов контрольных точек, моноклональных антител, направленных против рецепторов факторов роста, выбранных из EGF и Her2, моноклональных антител CD20, нацеленных на В-клетки моноклональных антител, слитых белков, модуляторов протеинкиназы, СНОР (циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизон), R-СНОР (ритуксимаб-СНОР), hyperCV AD (гиперфракционированный циклофосфамид, винкристин, доксорубицин, дексаметазон, метотрексат, цитарабин), R-hyperCV AD (ритуксимаб-hyperCV AD), FCM (флударабин, циклофосфамид, митоксантрон), R-FCM (ритуксимаб, флударабин, циклофосфамид, митоксантрон), бортезомиба и ритуксимаба; темсиролимуса и ритуксимаба, темсиролимуса и бортезомиба, Йод-131 тоситумомаба и

СНОР, СVP (циклофосфамид, винкристин, преднизон), R-CVP (ритуксимаб-CVP), ICE (ифосфамид, карбоплатин, этопозид), R-ICE (ритуксимаб-ICE), FCR (флударабин, циклофосфамид, ритуксимаб), FR (флударабин, ритуксимаб) и D.T. PACE (дексаметазон, талидомид, цисплатин, адриамицин, циклофосфамид, этопозид), стероидных  
5 противовоспалительных лекарственных средств, нестероидных противовоспалительных лекарственных средств (NSAIDs), иммуноселективных противовоспалительных производных (ImSAIDs), противорвотных, обезболивающих, противовоспалительных агентов, агентов против кахексии или любой комбинации любых из вышеперечисленных.

18. Способ по п. 15 или 16, в котором противораковое лечение выбрано из  
10 химиотерапии, лучевой терапии, биологической терапии, трансплантации костного мозга, трансплантации стволовых клеток или любой комбинации любых из вышеперечисленных.

19. Соединение для применения для лечения периферической Т-клеточной лимфомы (PTCL) у субъекта, в котором соединение представляет собой (S)-2-(1-(9H-пурин-6-иламино)пропил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он или его фармацевтически  
15 приемлемую соль.

20. Соединение для применения для лечения кожной Т-клеточной лимфомы (CTCL) у субъекта, в котором соединение представляет собой (S)-2-(1-(9H-пурин-6-иламино)пропил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он или его фармацевтически приемлемую соль.

21. Соединение для применения по п. 19, отличающееся тем, что (S)-2-(1-(9H-пурин-6-иламино)пропил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту в качестве терапии первой линии для периферической Т-клеточной лимфомы (PTCL).

22. Соединение для применения по п. 19, отличающееся тем, что (S)-2-(1-(9H-пурин-6-иламино)пропил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту в качестве терапии рецидивирующих-рефрактерных форм периферической Т-клеточной лимфомы (PTCL).

23. Соединение для применения по п. 20, отличающееся тем, что (S)-2-(1-(9H-пурин-6-иламино)пропил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту в качестве терапии первой линии для кожной Т-клеточной лимфомы (CTCL).

24. Соединение для применения по п. 20, отличающееся тем, что (S)-2-(1-(9H-пурин-6-иламино)пропил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту в качестве терапии рецидивирующих-рефрактерных форм кожной Т-клеточной лимфомы (CTCL).

5 25. Соединение для применения по любому из пп. 19-24, отличающееся тем, что субъект является человеком.

26. Соединение для применения по любому из пп. 19-25, отличающееся тем, что (S)-2-(1-(9H-пурин-6-иламино)пропил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту пероральным, внутривенным, 10 внутримышечным или интраперитонеальным путем.

27. Соединение для применения по п. 26, отличающееся тем, что (S)-2-(1-(9H-пурин-6-иламино)пропил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он или его фармацевтически приемлемую соль вводят пероральным путем.

15 28. Соединение для применения по пп. 19-27, отличающееся тем, что (S)-2-(1-(9H-пурин-6-иламино)пропил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе

i) от примерно 25 до примерно 2000 мг,

ii) от примерно 25 до примерно 1600 мг,

iii) от примерно 25 до примерно 1200 мг,

20 iv) от примерно 25 до примерно 800 мг,

v) от примерно 25 до примерно 600 мг или

vi) от примерно 25 до примерно 400 мг.

29. Соединение для применения по п. 28, отличающееся тем, что доза составляет

i) от примерно 50 до примерно 2000 мг,

25 ii) от примерно 50 до примерно 1600 мг,

iii) от примерно 50 до примерно 1200 мг,



- iv) от примерно 50 до примерно 800 мг,
- v) от примерно 50 до примерно 600 мг или
- vi) от примерно 50 до примерно 400 мг.

5 30. Соединение для применения по п. 28 или 29, отличающееся тем, что доза составляет

- i) от примерно 200 до примерно 2000 мг,
- ii) от примерно 200 до примерно 1600 мг,
- iii) от примерно 200 до примерно 1200 мг,
- iv) от примерно 200 до примерно 800 мг,
- 10 v) от примерно 200 до примерно 600 мг или
- vi) от примерно 200 до примерно 400 мг.

31. Соединение для применения по любому из пп. 28-30, отличающееся тем, что доза составляет

- i) от примерно 400 до примерно 2000 мг,
- 15 ii) от примерно 400 до примерно 1600 мг,
- iii) от примерно 400 до примерно 1200 мг,
- iv) от примерно 400 до примерно 800 мг или
- v) от примерно 400 до примерно 600 мг.

20 32. Фармацевтическая композиция для применения для лечения периферической Т-клеточной лимфомы (PTCL), отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция содержит (S)-2-(1-(9H-пурин-6-иламино)пропил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

33. Фармацевтическая композиция для применения для лечения каждой Т-клеточной лимфомы (CTCL), отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция

содержит (S)-2-(1-(9H-пурин-6-иламино)пропил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

34. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 32-33, отличающаяся тем, что композиция дополнительно содержит один или более цитостатических, цитотоксических или противораковых агентов.

35. Соединение для применения по любому из пп. 19-31, отличающееся тем, что (S)-2-(1-(9H-пурин-6-иламино)пропил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде разовых или разделенных доз.

36. Композиция для применения по любому из пп. 32-34, отличающаяся тем, что (S)-2-(1-(9H-пурин-6-иламино)пропил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде разовых или разделенных доз.

37. Соединение для применения по любому из пп. 19-31 и 35, отличающееся тем, что (S)-2-(1-(9H-пурин-6-иламино)пропил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он или его фармацевтически приемлемую соль применяют в комбинации с одним или более противораковым лечением, одним или более цитостатическими, цитотоксическими или противораковыми агентами, таргетной терапией или любой комбинацией любых из вышеперечисленных.

38. Композиция для применения по любому из пп. 32-34 и 36, отличающаяся тем, что (S)-2-(1-(9H-пурин-6-иламино)пропил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он или его фармацевтически приемлемую соль применяют в комбинации с одним или более противораковым лечением, одним или более цитостатическими, цитотоксическими или противораковыми агентами, таргетной терапией или любой комбинацией любых из вышеперечисленных.

39. Соединение для применения по п. 37, отличающееся тем, что (S)-2-(1-(9H-пурин-6-иламино)пропил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он или его фармацевтически приемлемую соль вводят совместно или последовательно с одним или более противораковым лечением, одним или более цитостатическими, цитотоксическими или противораковыми агентами или таргетной терапией.

40. Композиция для применения по п. 38, отличающаяся тем, что (S)-2-(1-(9H-пурин-6-иламино)пропил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он или его фармацевтически приемлемую соль вводят совместно или последовательно с одним или более

противораковым лечением, одним или более цитостатическими, цитотоксическими или противораковыми агентами или таргетной терапией.

41. Соединение для применения по пп. 37 или 39, отличающееся тем, что противораковые агенты выбраны из взаимодействующих с ДНК агентов, алкилирующих агентов, ингибиторов топоизомеразы II, ингибиторов топоизомеразы I, агентов, взаимодействующих с тубулином, гормональных агентов, ингибиторов тимидилатсинтазы, антиметаболитов, ингибиторов тирозинкиназы, ингибиторов ангиогенеза, ингибиторов EGF, ингибиторов VEGF, ингибиторов CDK, ингибиторов SRC, ингибиторов c-Kit, ингибиторов Her1/2, ингибиторов контрольных точек, моноклональных антител, направленных против рецепторов факторов роста, выбранных из EGF и Her2, моноклональных антител CD20, нацеленных на В-клетки моноклональных антител, слитых белков, модуляторов протеинкиназы, СНОР (циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизон), R-СНОР (ритуксимаб-СНОР), hyperCV AD (гиперфракционированный циклофосфамид, винкристин, доксорубицин, дексаметазон, метотрексат, цитарабин), R-hyperCV AD (ритуксимаб-hyperCV AD), FCM (флударабин, циклофосфамид, митоксантрон), R-FCM (ритуксимаб, флударабин, циклофосфамид, митоксантрон), бортезомиба и ритуксимаба; темсиролимуса и ритуксимаба, темсиролимуса и бортезомиба, Йод-131 тоситумомаба и СНОР, CVP (циклофосфамид, винкристин, преднизон), R-CVP (ритуксимаб-CVP), ICE (ифосфамид, карбоплатин, этопозид), R-ICE (ритуксимаб-ICE), FCR (флударабин, циклофосфамид, ритуксимаб), FR (флударабин, ритуксимаб) и D.T. PACE (дексаметазон, талидомид, цисплатин, адриамицин, циклофосфамид и этопозид), стероидных противовоспалительных лекарственных средств, нестероидных противовоспалительных лекарственных средств (NSAIDs), иммуноселективных противовоспалительных производных (ImSAIDs), противорвотных, обезболивающих, противовоспалительных агентов, агентов против кахексии или любой комбинации любых из вышеперечисленных.

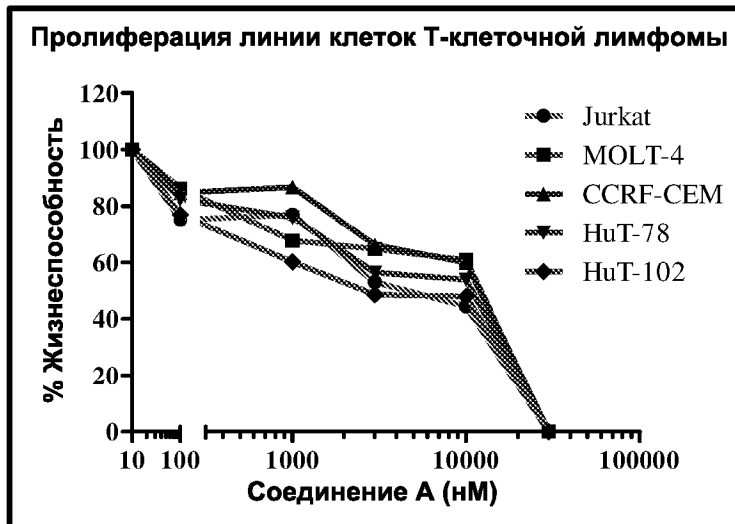
42. Композиция для применения по пп. 34, 36, 38 или 40, отличающаяся тем, что противораковые агенты выбраны из взаимодействующих с ДНК агентов, алкилирующих агентов, ингибиторов топоизомеразы II, ингибиторов топоизомеразы I, агентов, взаимодействующих с тубулином, гормональных агентов, ингибиторов тимидилатсинтазы, антиметаболитов, ингибиторов тирозинкиназы, ингибиторов ангиогенеза, ингибиторов EGF, ингибиторов VEGF, ингибиторов CDK, ингибиторов SRC, ингибиторов c-Kit, ингибиторов Her1/2, ингибиторов контрольных точек, моноклональных антител, направленных против рецепторов факторов роста, выбранных

из EGF и Her2, моноклональных антител CD20, нацеленных на В-клетки моноклональных антител, слитых белков, модуляторов протеинкиназы, CHOP (циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизон), R-CHOP (ритуксимаб-CHOP), hyperCV AD (гиперфракционированный циклофосфамид, винкристин, доксорубин, дексаметазон, метотрексат, цитарабин), R-hyperCV AD (ритуксимаб-hyperCV AD), FCM (флударабин, циклофосфамид, митоксантрон), R-FCM (ритуксимаб, флударабин, циклофосфамид, митоксантрон), бортезомиба и ритуксимаба; темсиролимуса и ритуксимаба, темсиролимуса и бортезомиба, Йод-131 тоситумомаба и CHOP, CVP (циклофосфамид, винкристин, преднизон), R-CVP (ритуксимаб-CVP), ICE (ифосфамид, карбоплатин, этопозид), R-ICE (ритуксимаб-ICE), FCR (флударабин, циклофосфамид, ритуксимаб), FR (флударабин, ритуксимаб) и D.T. PACE (дексаметазон, талидомид, цисплатин, адриамицин, циклофосфамид и этопозид), стероидных противовоспалительных лекарственных средств, нестероидных противовоспалительных лекарственных средств (NSAIDs), иммуноселективных противовоспалительных производных (ImSAIDs), противорвотных, обезболивающих, противовоспалительных агентов, агентов против кахексии или любой комбинации любых из вышеперечисленных.

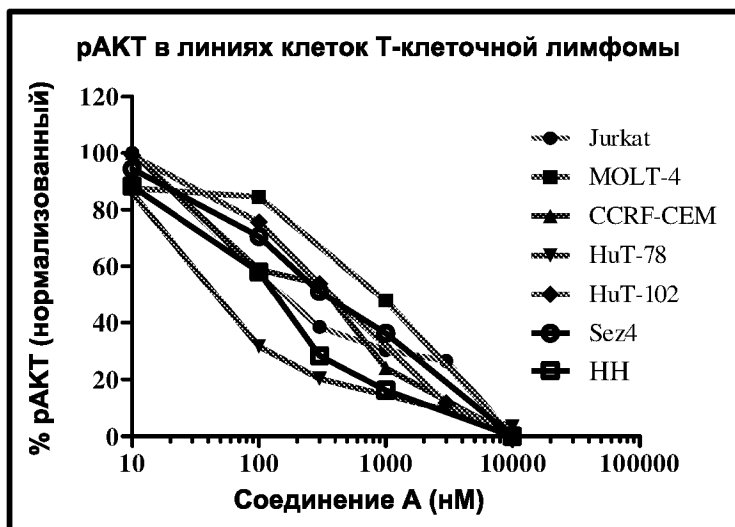
43. Соединение для применения по пп. 37, 39 или 41, отличающееся тем, что противораковое лечение выбрано из химиотерапии, лучевой терапии, биологической терапии, трансплантации костного мозга, трансплантации стволовых клеток или любой комбинации любых из вышеперечисленных.

44. Соединение для применения по пп. 34, 36, 38, 40 или 42, отличающееся тем, что противораковое лечение выбрано из химиотерапии, лучевой терапии, биологической терапии, трансплантации костного мозга, трансплантации стволовых клеток или любой комбинации любых из вышеперечисленных.

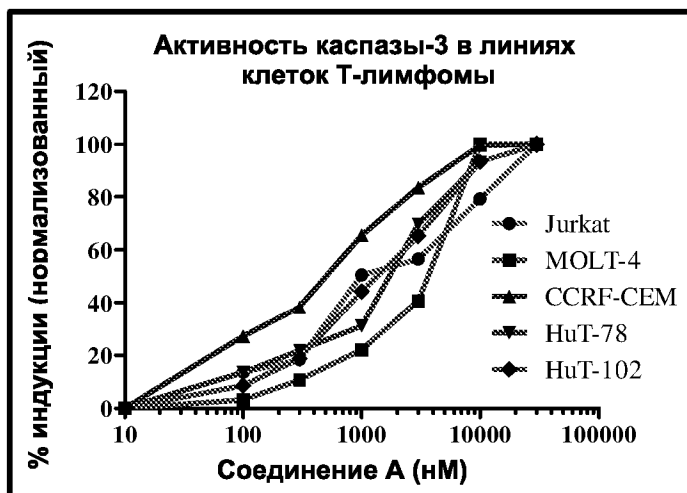
Фигура 1



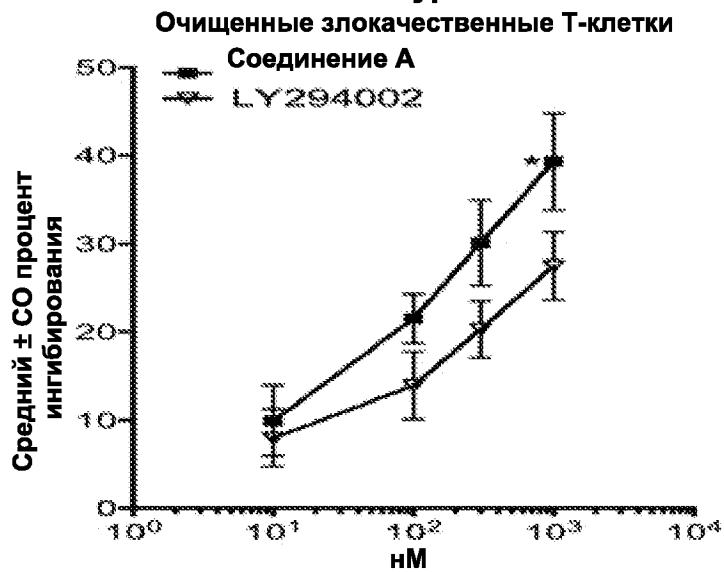
Фигура 2



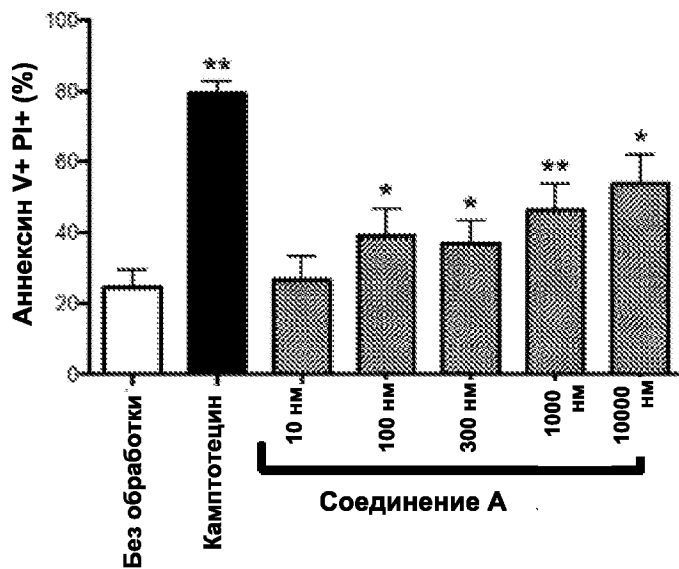
Фигура 3



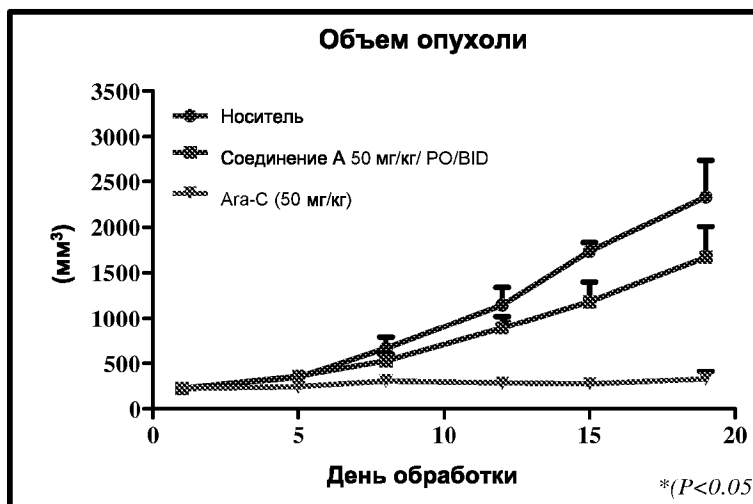
Фигура 4



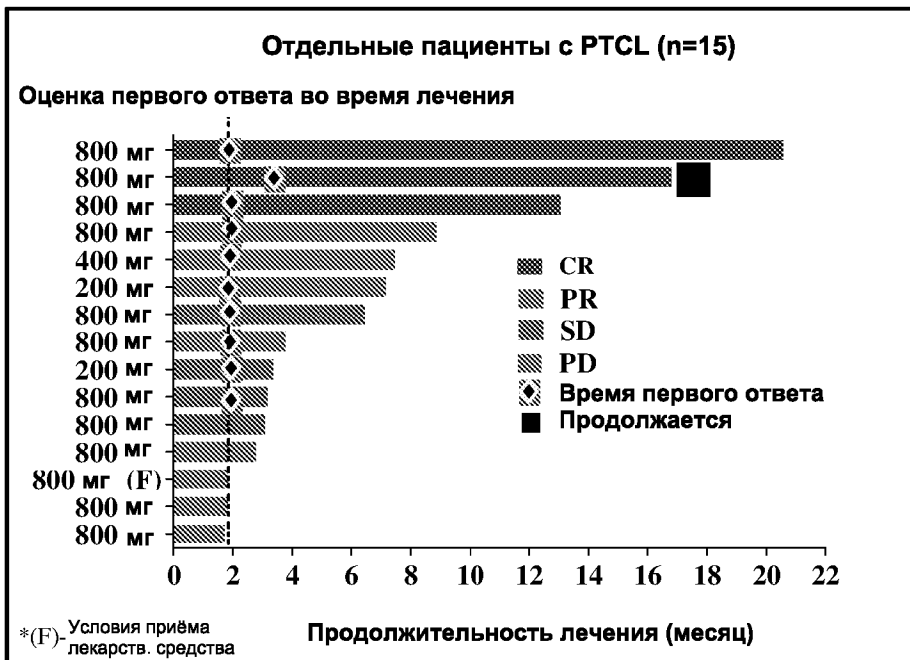
**Фигура 5**



**Фигура 6**



Фигура 7а



Фигура 7b





Фигура 8

