

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202092540 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.03.17

(51) Int. Cl. *A61K 31/4162* (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2019.04.29

(54) КОМБИНАЦИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

(31) 62/664,356

(72) Изобретатель:

(32) 2018.04.30

Бойко Скотт, Сидадо Джастин, Дрю
Лиза, Пройма Тереза, Сан Мартин
Марианн (US)

(33) US

(86) PCT/IB2019/053491

(87) WO 2019/211721 2019.11.07

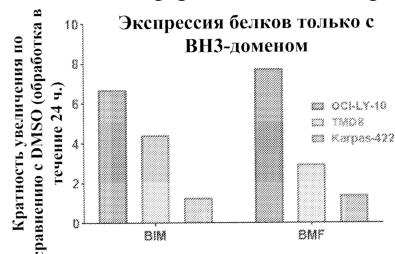
(74) Представитель:

(71) Заявитель:

АСТРАЗЕНЕКА АБ (SE)

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

(57) Раскрыты способы лечения рака, включающие введение 17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентаазагептацикло[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты, ее фармацевтически приемлемой соли и акалабрутиниба или его фармацевтически приемлемой соли.



A1

202092540

202092540

A1

Комбинации для лечения рака

Предпосылки изобретения

Представитель семейства киназ ТЕС тирозинкиназа Брутона (ВТК) является важным компонентом сигнального пути В-клеточного рецептора (ВCR), где она находится между ВCR и нисходящими сигналами выживания. ВТК экспрессируется в клетках гемопоэтической линии, за исключением Т-клеток, и подвергнут повышающей регуляции в клетках хронического лимфоцитарного лейкоза (СLL) по сравнению с нормальными В-клетками. ВТК также имеет важнейшее значения для пролиферации и выживания некоторых форм оВ-клеточных злокачественных новообразований. В частности, нокдаун ВТК индуцирует гибель опухолевых клеток в первичных клетках СLL и клеточных линиях лимфомы, которые зависят от передачи сигналов ВCR. Кроме того, генетическая абляция ВТК подавляет прогрессирование заболевания в мышинных моделях СLL, что указывает на ее неизменное значение для развития форм В-клеточных злокачественных новообразований.

Ассоциированный с клетками при миелоидном лейкозе белок 1 (Mcl-1) является важным антиапоптозным членом семейства белков BCL-2 и ведущим регулятором выживания клеток. Амплификацию гена *Mcl1* и/или сверхэкспрессию белка Mcl-1 наблюдали при многих типах рака, и он обычно вовлечен в развитие опухоли. В действительности, MCL1 является одним из наиболее часто подвергающихся амплификации генов при раке у человека. При многих злокачественных новообразованиях Mcl-1 является критическим фактором выживания, и было показано, что он опосредует устойчивость к лекарственным средствам в отношении ряда противораковых средств.

Mcl-1 способствует выживанию клеток путем связывания с проапоптозными белками, такими как Bim, Noxa, Bak и Bax, и нейтрализации их индуцирующих гибель видов активности. Таким образом, ингибирование Mcl-1 обеспечивает высвобождение данных проапоптозных белков, зачастую приводя к индукции апоптоза в опухолевых клетках, зависимых от Mcl-1 в отношении своего выживания. Следовательно, терапевтическое целенаправленное воздействие на Mcl-1 отдельно или в комбинации с другими средствами терапии является многообещающей стратегией лечения множества злокачественных новообразований и преодоления устойчивости к лекарственным средствам при многих видах рака у человека.

Краткое описание изобретения

В некоторых вариантах осуществления раскрыт способ лечения рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества 17-

хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентазагептацикло[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты (соединения А) или ее фармацевтически приемлемой соли и эффективного количества акалабрутиниба или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления раскрыт способ лечения рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества (R_a)-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентазагептацикло[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты (AZD5991) или ее фармацевтически приемлемой соли и акалабрутиниба или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления раскрыта 17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентазагептацикло[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновая кислота (соединение А) или ее фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении рака у субъекта, где указанное лечение предусматривает отдельное, последовательное или одновременное введение соединения А или его фармацевтически приемлемой соли и акалабрутиниба или его фармацевтически приемлемой соли указанному субъекту.

В некоторых вариантах осуществления раскрыта (R_a)-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентазагептацикло[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновая кислота (AZD5991) или ее фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении рака у субъекта, где указанное лечение предусматривает отдельное, последовательное или одновременное введение AZD5991 или его фармацевтически приемлемой соли и акалабрутиниба или его фармацевтически приемлемой соли указанному субъекту.

В некоторых вариантах осуществления раскрыт акалабрутиниб или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении рака у субъекта, где указанное лечение предусматривает отдельное, последовательное или одновременное введение акалабрутиниба или его фармацевтически приемлемой соли и 17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентазагептацикло[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]октатриаконта-

1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты (соединение А) или ее фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления раскрыт акалабрутиниб или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении рака у субъекта, где указанное лечение предусматривает отдельное, последовательное или одновременное введение акалабрутиниба или его фармацевтически приемлемой соли и (R_a)-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентазагептацикло[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты (AZD5991) или ее фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления раскрыт набор, содержащий первую фармацевтическую композицию, содержащую акалабрутиниб или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель; и вторую фармацевтическую композицию, содержащую соединение А или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

В некоторых вариантах осуществления раскрыт набор, содержащий первую фармацевтическую композицию, содержащую акалабрутиниб или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель; и вторую фармацевтическую композицию, содержащую AZD5991 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

Краткое описание графических материалов

На **фигуре 1** показано, что акалабрутиниб увеличивает уровни проапоптотических белков, включая Vim и Vmf, в клеточных линиях DLBCL, чувствительных к ингибитору ВТК, что приводит к подготовке клеток к апоптозу.

На **фигуре 2** показано, что комбинация AZD5991 с 24-часовой предварительной обработкой акалабрутинибом приводит к усиленной и быстрой активации каспазы в линиях клеток, чувствительных к ингибитору ВТК (OCI-Ly10 и TMD8).

На **фигуре 3** показано, что комбинация AZD5991 с акалабрутинибом обеспечивает синергетическую противоопухолевую эффективность *in vivo* в модели ABC-DLBCL на основе OCI-Ly10.

Подробное описание изобретения

В некоторых вариантах осуществления раскрыт способ лечения рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества 17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-

пентаазагептацикло[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты (соединение А) или ее фармацевтически приемлемой соли и эффективного количества акалабрутиниба или его фармацевтически приемлемой соли.

Выражения "лечить", "осуществление лечения" и "лечение" предусматривают снижение или ингибирование активности фермента или белка, ассоциированного с Mcl-1, ВТК или раком у субъекта, снижение выраженности одного или нескольких симптомов рака у субъекта или замедление или задерживание прогрессирования рака у субъекта. Выражения "лечить", "осуществление лечения" и "лечение" также предусматривают уменьшение или подавление роста опухоли или пролиферации раковых клеток у субъекта.

Выражения "ингибировать", "ингибирование" или "осуществление ингибирования" предусматривают снижение биологической активности или процесса относительно их активности на исходном уровне.

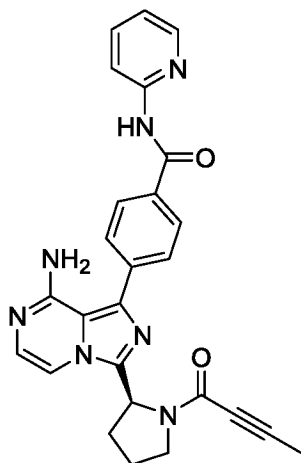
Термин "рак" включает без ограничения гематологические злокачественные новообразования, такие как острый миелоидный лейкоз (AML), множественная миелома, лимфома из клеток мантийной зоны (MCL), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), диффузная В-крупноклеточная лимфома (DLBCL), лимфома Беркитта и фолликулярная лимфома. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой ВТК-чувствительный рак. Термин "ВТК-чувствительный рак" относится к видам рака, которые являются чувствительными к лечению ингибиторами ВТК (например, акалабрутинибом). В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой DLBCL. В некоторых вариантах осуществления виды рака представляют собой диффузную В-крупноклеточную лимфому из активированных В-клеток (ABC-DLBCL).

Термин "субъект" включает теплокровных млекопитающих, например, приматов, собак, кошек, кроликов, крыс и мышей. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой примата, например, человека. В некоторых вариантах осуществления субъект страдает раком. В некоторых вариантах осуществления субъект нуждается в лечении (например, субъект получит биологическую или медицинскую пользу от лечения).

Выражение "эффективное количество" предусматривает количество акалабрутиниба или его фармацевтически приемлемой соли и соединения А, AZD5991 или фармацевтически приемлемых солей соединения А и AZD5991, которое вызовет биологический или медицинский ответ у субъекта, например, снижение или

ингибирование активности фермента или белка, ассоциированного с Mcl-1, ВТК или раком; снижение выраженности симптомов рака или замедление или задерживание прогрессирования рака. В некоторых вариантах осуществления выражение "эффективное количество" предусматривает количество акалабрутиниба или его фармацевтически приемлемой соли и соединения А, AZD5991 или фармацевтически приемлемых солей соединения А и AZD5991, которое при введении субъекту является эффективным в отношении по меньшей мере частичного облегчения, подавления развития и/или снижения выраженности симптомов рака, или ингибирования Mcl-1 или ВТК, и/или уменьшения или подавления роста опухоли или пролиферации раковых клеток у субъекта.

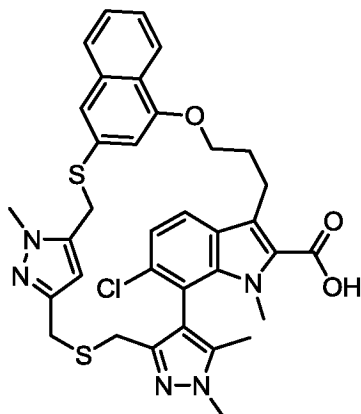
Акалабрутиниб, также обозначаемый как АСР-196 или (*S*)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-иноилпирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид, характеризуется формулой:



акалабрутиниб.

Способы получения акалабрутиниба описаны, например, в WO 2013/010868, которая включена посредством ссылки во всей своей полноте. В некоторых вариантах осуществления акалабрутиниб может быть заменен на другие ингибиторы ВТК или их фармацевтически приемлемую соль, например, ибрутиниб (IMBRUVICA), спебрутиниб (CC-292), занабрутиниб (BGB-3111) или тирабрутиниб (ONO/GS-4059).

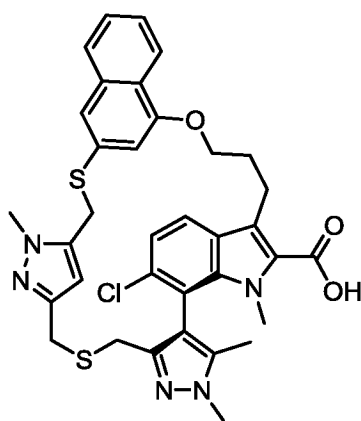
Соединение А (17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентаазагептацикло[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновая кислота), твердые формы соединения А и способы получения соединения А раскрыты в публикации Международной заявки на патент № WO2017/182625, включенной в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, и характеризуется структурой:



соединение А.

В некоторых вариантах осуществления раскрыт способ лечения рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения А и эффективного количества акалабрутиниба. В некоторых вариантах осуществления раскрыт способ лечения рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества фармацевтически приемлемой соли соединения А и эффективного количества акалабрутиниба.

В некоторых вариантах осуществления раскрыт способ лечения рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества (*R_a*)-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентаазагептацикло[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты (AZD5991) или ее фармацевтически приемлемой соли и эффективного количества акалабрутиниба. Структура AZD5991 представляет собой:



AZD5991.

AZD5991, способы получения AZD5991 и твердые формы AZD5991 раскрыты в публикации Международной заявки на патент № WO2017/182625, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

В некоторых вариантах осуществления раскрыт способ лечения рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества

AZD5991 и эффективного количества акалабрутиниба. В некоторых вариантах осуществления раскрыт способ лечения рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества AZD5991 и эффективного количества акалабрутиниба или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления раскрыт способ лечения рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества AZD5991 или его фармацевтически приемлемой соли и эффективного количества акалабрутиниба. В некоторых вариантах осуществления раскрыт способ лечения рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества AZD5991 или его фармацевтически приемлемой соли и эффективного количества акалабрутиниба или его фармацевтически приемлемой соли.

Выражение "фармацевтически приемлемая соль" предусматривает соли присоединения кислоты или основания, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства соединения А, AZD5991 или акалабрутиниба, которые при этом обычно не являются биологически или другим образом нежелательными. Во многих случаях соединение А или AZD5991 способны образовывать соли присоединения кислоты и/или основания за счет присутствия основных и/или карбоксильных групп или подобных им групп. В одном варианте осуществления фармацевтически приемлемая соль предусматривает соли четвертичного аммония.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты можно образовывать с помощью неорганических кислот и органических кислот, например, ацетатную, аспартатную, бензоатную, безилатную, бромидную/гидробромидную, бикарбонатную/карбонатную, бисульфатную/сульфатную, камфорсульфонатную, хлоридную/гидрохлоридную, хлортеофиллонатную, цитратную, этандисульфонатную, fumarатную, глюцептатную, глюконатную, глюкуронатную, гиппуратную, гидроиодидную/иодидную, изетионатную, лактатную, лактобионатную, лаурилсульфатную, малатную, малеатную, малонатную, манделатную, мезилатную, метилсульфатную, нафтоатную, напсилатную, никотинатную, нитратную, октадеканоатную, олеатную, оксалатную, пальмитатную, пальмоатную, фосфатную/гидрофосфатную/дигидрофосфатную, полигалактуронатную, пропионатную, стеаратную, сукцинатную, субсалицилатную, сульфатную/гидросульфатную, тартратную, тозилатную и трифторацетатную соли. Неорганические кислоты, из которых можно получать соли, включают, например, хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту и т. п. Органические

кислоты, из которых можно получать соли, включают, например, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, толуолсульфоновую кислоту, трифторуксусную кислоту, сульфосалициловую кислоту и т. п.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения основания можно образовывать с помощью неорганических и органических оснований. Неорганические основания, из которых можно получать соли, включают, например, аммиак и соли аммония и металлов из групп I-XII периодической таблицы элементов. В определенных вариантах осуществления соли получают из натрия, калия, аммония, кальция, магния, железа, серебра, цинка и меди; при этом особенно подходящие соли включают соли аммония, калия, натрия, кальция и магния. Органические основания, из которых можно получать соли, включают, например, первичные, вторичные и третичные амины, замещенные амины, в том числе встречающиеся в природе замещенные амины, циклические амины, основные ионообменные смолы и т. п. Некоторые органические амины включают изопропиламин, бензатин, холинат, диэтанолламин, диэтиламин, лизин, меглюмин, пиперазин и трометамин. В некоторых аспектах фармацевтически приемлемая соль AZD5991 представляет собой натриевую соль. В некоторых аспектах фармацевтически приемлемая соль AZD5991 представляет собой меглюминовую соль.

В некоторых вариантах осуществления раскрыт способ лечения рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества твердой формы AZD5991 или его фармацевтически приемлемой соли и эффективного количества акалабрутиниба. В некоторых вариантах осуществления раскрыт способ лечения рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества твердой формы AZD5991 и эффективного количества акалабрутиниба. В некоторых вариантах осуществления раскрыт способ лечения рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества фармацевтически приемлемой соли твердой формы AZD5991 и эффективного количества акалабрутиниба.

Термин "твердая форма" включает полиморфы, кристаллические соли, сольваты, гидраты и аморфные формы AZD5991. Термин "полиморф" предусматривает кристаллические вещества, которые имеют одинаковый химический состав, но различную молекулярную упаковку. Выражение "кристаллическая соль" предусматривает кристаллические структуры, характеризующиеся теми же химическими веществами,

которые при этом содержат соли присоединения кислоты или основания в молекулярной упаковке кристаллической структуры. Термин "сольват" предусматривает кристаллические структуры того же химического вещества, которые при этом содержат молекулы растворителя в молекулярной упаковке кристаллической структуры. Термин "гидраты" предусматривает кристаллические структуры того же химического вещества, которые при этом содержат молекулы воды в молекулярной упаковке кристаллической структуры. Выражение "аморфная форма" предусматривает соединения, относящиеся к тому же молекулярному веществу, которые при этом не характеризуются молекулярной упорядоченностью кристаллической структуры (например, полиморфа, кристаллической соли, сольвата или гидрата) того же молекулярного вещества.

В некоторых вариантах осуществления твердая форма AZD5991 представляет собой форму А, форму В, форму С, форму D, форму Е, форму F, натриевую соль AZD5991 или меглюминовую соль AZD5991, как раскрыто в публикации Международной заявки на патент № WO2017/182625, включенной в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

В некоторых вариантах осуществления раскрыто соединение А или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении рака у субъекта, где указанное лечение предусматривает отдельное, последовательное или одновременное введение соединения А или его фармацевтически приемлемой соли и акалабрутиниба указанному субъекту.

В некоторых вариантах осуществления раскрыто соединение А для применения в лечении рака у субъекта, где указанное лечение предусматривает отдельное, последовательное или одновременное введение соединения А и акалабрутиниба указанному субъекту.

В некоторых вариантах осуществления раскрыта фармацевтически приемлемая соль соединения А для применения в лечении рака у субъекта, где указанное лечение предусматривает отдельное, последовательное или одновременное введение фармацевтически приемлемой соли соединения А и акалабрутиниба указанному субъекту.

В некоторых вариантах осуществления раскрыто AZD5991 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении рака у субъекта, где указанное лечение предусматривает отдельное, последовательное или одновременное введение AZD5991 или его фармацевтически приемлемой соли и акалабрутиниба указанному субъекту.

В некоторых вариантах осуществления раскрыто AZD5991 для применения в лечении рака у субъекта, где указанное лечение предусматривает отдельное, последовательное или одновременное введение AZD5991 и акалабрутиниба указанному субъекту.

В некоторых вариантах осуществления раскрыта фармацевтически приемлемая соль AZD5991 для применения в лечении рака у субъекта, где указанное лечение предусматривает отдельное, последовательное или одновременное введение фармацевтически приемлемой соли AZD5991 и акалабрутиниба указанному субъекту.

В некоторых вариантах осуществления раскрыта твердая форма AZD5991 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении рака у субъекта, где указанное лечение предусматривает отдельное, последовательное или одновременное введение твердой формы AZD5991 или его фармацевтически приемлемой соли и акалабрутиниба указанному субъекту.

В некоторых вариантах осуществления раскрыта твердая форма AZD5991 для применения в лечении рака у субъекта, где указанное лечение предусматривает отдельное, последовательное или одновременное введение твердой формы AZD5991 и акалабрутиниба указанному субъекту.

В некоторых вариантах осуществления раскрыта фармацевтически приемлемая соль твердой формы AZD5991 для применения в лечении рака у субъекта, где указанное лечение предусматривает отдельное, последовательное или одновременное введение фармацевтически приемлемой соли твердой формы AZD5991 и акалабрутиниба указанному субъекту.

В некоторых вариантах осуществления раскрыт набор, содержащий первую фармацевтическую композицию, содержащую акалабрутиниб и фармацевтически приемлемый носитель; и вторую фармацевтическую композицию, содержащую соединение А или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, содержащая акалабрутиниб, представлена в форме капсулы, дополнительно содержащей силикатированную микрокристаллическую целлюлозу, частично прежелатинизированный крахмал, стеарат магния и крахмалгликолят натрия. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, содержащая соединение А представляет собой фармацевтическую композицию, раскрытую в публикации Международной заявки на патент № WO2017/182625, включенной в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

В некоторых вариантах осуществления акалабрутиниб вводят в виде капсулы. В некоторых вариантах осуществления акалабрутиниб вводят в дозе 100 мг. В некоторых вариантах осуществления акалабрутиниб вводят два раза в день, например, каждые 12 часов. В некоторых вариантах осуществления акалабрутиниб вводят последовательно, одновременно или одновременно с соединением А или его фармацевтически приемлемой солью. В некоторых вариантах осуществления акалабрутиниб вводят отдельно, последовательно или одновременно с AZD5991, или твердой формой AZD5991, или его фармацевтически приемлемой солью. В некоторых вариантах осуществления акалабрутиниб вводят приблизительно за 24 часа до введения соединения А, AZD5991, или твердых форм AZD5991, или их фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления акалабрутиниб вводят в количестве, эффективном для ингибирования ВКТ. В некоторых вариантах осуществления акалабрутиниб вводят в виде однократной дозы. В некоторых вариантах осуществления акалабрутиниб вводят в виде многократных доз.

В некоторых вариантах осуществления соединение А, AZD5991 или твердая форма AZD5991, или их фармацевтически приемлемые вводят внутривенно. В некоторых вариантах осуществления соединения А, AZD5991 или твердая форма AZD5991, или их фармацевтически приемлемые соли вводят приблизительно один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления соединения А, AZD5991 или твердая форма AZD5991, или их фармацевтически приемлемые соли вводят в количестве, эффективном для ингибирования Мсl-1. В некоторых вариантах осуществления соединения А, AZD5991 или твердая форма AZD5991, или их фармацевтически приемлемые соли вводят в виде однократной дозы. Соединение А, AZD5991 или твердая форма AZD5991, или их фармацевтически приемлемые соли вводят в виде многократных доз. В некоторых вариантах осуществления соединения А, AZD5991 или твердая форма AZD5991, или их фармацевтически приемлемые соли вводят отдельно, последовательно или одновременно с акалабрутинибом.

Примеры

Пример 1. Акалабрутиниб индуцирует подготовку к гибели в линиях раковых клеток, чувствительных к ингибитору ВТК, посредством повышения уровня проапоптотических белков только ВНЗ-доменом

Две клеточные линии ABC-DLBCL (OCIy10 и TMD8) и одну клеточную линию GCB-DLBCL (Karapas422) обрабатывали либо средой-носителем (DMSO), либо 10-точечным, $\frac{1}{2}$ log серийным разведением акалабрутиниба в течение 72 часов со

считыванием данных в ходе осуществления анализа жизнеспособности CellTiter-Glo. Концентрацию, при которой подавляется 50% роста (GI_{50}), рассчитывали с применением GraphPad Prism или GeneData, как показано в таблице 1.

Таблица 1

Клеточная линия	Подтип DLBCL	72 ч. GI_{50} (мкМ)
OCIy10	ABC	0,01
TMD8	ABC	0,06
Karpas422	GCB	>31

OCIy10, TMD8 и Karpas422 обрабатывали либо средой-носителем, либо 100 нМ акалабрутинибом в течение 2-72 часов. Содержащие белки лизаты собирали в различные моменты времени в пределах данного интервала, концентрацию белка определяли с применением набора для анализа белков BCA, и проводили вестерн-блоттинг в соответствии со стандартным протоколом для оценки эффектов в отношении уровней белков семейства Bcl2. Каждый образец нормализовали по винкулину в качестве контроля нагрузки, а затем рассчитывали уровни белка в образцах, обработанных акалабрутинибом, относительно таковых в образцах, обработанных средой-носителем.

Затем каждую из трех клеточных линий обрабатывали 100 нМ акалабрутинибом в течение 24 часов и оценивали уровни белков только ВНЗ-доменом. Уровни проапоптотических белков только ВНЗ-доменом Bim и Bmf являлись повышенными в двух чувствительных к акалабрутинибу клеточных линиях DLBCL по сравнению с нечувствительной клеточной линией, что обеспечивало подготовку клеток к апоптозу (фигура 1). Акалабрутиниб увеличивает уровни проапоптотических белков, включая Bim и Bmf, в клеточных линиях DLBCL, чувствительных к ингибитору ВТК, что приводит к подготовке клеток к апоптозу. Результаты примера 1 показывают, что линии клеток диффузного В-крупноклеточного лейкоза (DLBCL) обладают избирательной чувствительностью к акалабрутинибу. Зависимость ответа от дозы акалабрутиниба в трех клеточных линиях DLBCL показывает, что две клеточные линии ABC-DLBCL OCIy10 и TMD8 являются чувствительными к ингибированию ВТК, в то время как клеточная линия GCB-DLBCL Karpas422 таковой не является.

Пример 2. Комбинация акалабрутиниба и AZD5991 приводит к усиленной и быстрой индукции гибели клеток.

Две чувствительные к ингибитору ВТК клеточные линии ABC-DLBCL (OCI-Ly10 и TMD8) обрабатывали в течение 8-часового периода времени либо 1 мкМ только AZD5991, либо после 24-часовой предварительной обработки 100 нМ акалабрутинибом (поскольку воздействия в течение 24 часов было достаточно для индукции максимальных уровней белков только ВНЗ-доменом). Клетки собирали для получения содержащих белки лизатов в различные моменты времени (0, 0,5, 1, 2, 4 и 8 часов) после обработки AZD5991, нормализовали в отношении концентрации белка с помощью набора для анализа белков BCA и подвергали вестерн-блоттингу согласно стандартным протоколам. Чтобы гарантировать ожидаемое взаимодействие акалабрутиниба с мишенью, блоты зондировали в отношении проксимального биомаркера активированного ВТК (pВТК Y223). Чтобы измерить время до индукции апоптоза, также оценивали расщепленную каспазу 3. Для нормализации также использовали контроль нагрузки (винкулин).

Поскольку акалабрутиниб повышает уровни белков Vim и Vmf в линиях клеток, чувствительных к ингибитору ВТК, то обеспечивается подготовка клеток к апоптозу. Было высказано предположение, что AZD5991, который быстро ингибирует функцию Mcl1, будет смещать баланс про- и антиапоптотических белков семейства Bcl2 в сторону гибели клеток. Две линии клеток, чувствительных к ингибитору ВТК, обрабатывали либо только AZD5991, либо после предварительной обработки акалабрутинибом. В обеих линиях клеток, чувствительных к ингибитору ВТК, комбинация приводила к устойчивой индукции расщепленной каспазы по прошествии 2 часов по сравнению с отсутствием положительной активации каспазы при использовании AZD5991 в качестве отдельно взятого средства на протяжении 8 ч. воздействия, как показано на фигуре 2.

Пример 3. Комбинация AZD5991 с акалабрутинибом в in vivo модели, чувствительной к ингибитору ВТК, приводит к синергетической противоопухолевой активности

5 x 10⁶ опухолевых клеток OCI-Ly10 вводили подкожной инъекцией в правую боковую область самок мышей C.B.-17 SCID в объеме 0,1 мл, содержащем 50% матригеля. Объемы опухоли (измеренные штангенциркулем), массу тела животного и состояние опухоли регистрировали два раза в неделю на всем протяжении исследований. Объем опухоли рассчитывали с применением формулы: длина (мм) x ширина (мм)² x 0,52. Для исследований эффективности оценивали подавление роста после начала обработки путем сравнения отличий объема опухоли у контрольной и получавшей обработку групп.

Введение дозы начинали, когда средний размер опухоли достигал примерно 150-180 мм³. CR = полный ответ. AZD5991 составляли в 30% HPBCD (гидроксипропил-бета-циклодекстрин) в воде для инъекций, и pH доводили до 9,0 при концентрации 30 мг/мл. Дозу AZD5991 вводили IV один раз в неделю. Акалабрутиниб составляли в 0,5% гидроксипропилметилцеллюлозе/0,2% Tween 80, и дозу вводили два раза в день (bid) с разделением 8/16 ч., предусматривая пероральное (po) введение в объеме 10 мл/кг при дозе 12,5 мг/кг.

Результаты примера 3 показаны на фигуре 3. Объединение AZD5991 с акалабрутинибом в основанной на OCI-LY10 модели ABC-DLBCL обеспечивало получение синергетической противоопухолевой активности, которая приводила к регрессии. Обработка акалабрутинибом два раза в день приводила к подавлению роста опухоли на 79%, тогда как введение AZD5991 в качестве отдельно взятого средства один раз в неделю приводило к подавлению роста опухоли на 44%. Комбинация AZD5991 с акалабрутинибом приводила к подавлению роста опухоли на 100% и составляющим 98% значениям регрессии в день 42. Важно отметить, что все терапевтические средства хорошо переносились по отдельности и в комбинации.

Формула изобретения

1. Способ лечения рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества 17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентаазагептацикло[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты (соединения А) или ее фармацевтически приемлемой соли и эффективного количества акалабрутиниба или его фармацевтически приемлемой соли.

2. Способ по п. 1, где способ включает введение соединения А или фармацевтически приемлемой соли отдельно, последовательно или одновременно с акалабрутинибом.

3. Способ по п. 1 или п. 2, где акалабрутиниб вводят перед введением соединения А или его фармацевтически приемлемой соли.

4. Способ по любому из пп. 1-3, где способ включает введение соединения А.

5. Способ по любому из пп. 1-3, где способ включает введение фармацевтически приемлемой соли соединения А.

6. Способ по любому из пп. 1-5, где соединение А представляет собой (R_a)-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентаазагептацикло[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновую кислоту (AZD5991) или ее фармацевтически приемлемую соль.

7. Способ по п. 6, где способ включает введение AZD5991.

8. Способ по п. 7, где способ включает введение фармацевтически приемлемой соли AZD5991.

9. Способ по п. 5, где способ включает введение твердой формы AZD5991 или ее фармацевтически приемлемой соли.

10. Способ по любому из пп. 1-9, где рак представляет собой гематологический рак.

11. Способ по п. 11, где гематологический рак выбран из острого миелоидного лейкоза (AML), множественной миеломы, лимфомы из клеток мантийной зоны (MCL), хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), лимфомы Беркитта и фолликулярной лимфомы.

12. Способ по любому из пп. 1-11, где рак представляет собой ВТК-чувствительный рак.

13. 17-Хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентазагептацикло[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновая кислота (соединение А) или ее фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении рака у субъекта, где указанное лечение предусматривает раздельное, последовательное или одновременное введение соединения А или его фармацевтически приемлемой соли и акалабрутиниба или его фармацевтически приемлемой соли указанному субъекту.

14. Акалабрутиниб или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении рака у субъекта, где указанное лечение предусматривает раздельное, последовательное или одновременное введение акалабрутиниба или его фармацевтически приемлемой соли и 17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентазагептацикло[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты (соединения А) или его фармацевтически приемлемой соли.

15. Применение по п. 13 или п. 14, где акалабрутиниб вводится перед введением соединения А или его фармацевтически приемлемой соли.

16. Применение по любому из пп. 13-15, предусматривающее введение соединения А.

17. Применение по любому из пп. 13-15, предусматривающее введение фармацевтически приемлемой соли соединения А.

18. Применение по любому из пп. 13-17, где соединение А представляет собой (R_a)-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентазагептацикло[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновую кислоту (AZD5991) или ее фармацевтически приемлемую соль.

19. Применение по п. 18, предусматривающее введение AZD5991.

20. Применение по п. 18, предусматривающее введение фармацевтически приемлемой соли AZD5991.

21. Применение по любому из пп. 18-20, предусматривающее введение твердой формы AZD5991 или ее фармацевтически приемлемой соли.

22. Применение по любому из пп. 13-20, где рак представляет собой гематологический рак.

23. Применение по п. 22, где гематологический рак выбран из острого миелоидного лейкоза (AML), множественной миеломы, лимфомы из клеток мантийной

зоны (MCL), хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), лимфомы Беркитта и фолликулярной лимфомы.

24. Применение по любому из пп. 18-20, где рак представляет собой ВТК-чувствительный рак.

25. Набор, содержащий
первую фармацевтическую композицию, содержащую акалабрутиниб или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель; и
вторую фармацевтическую композицию, содержащую соединение А или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

26. Набор по п. 25, где вторая фармацевтическая композиция содержит соединение А.

27. Набор по п. 25, где вторая фармацевтическая композиция содержит фармацевтически приемлемую соль соединения А.

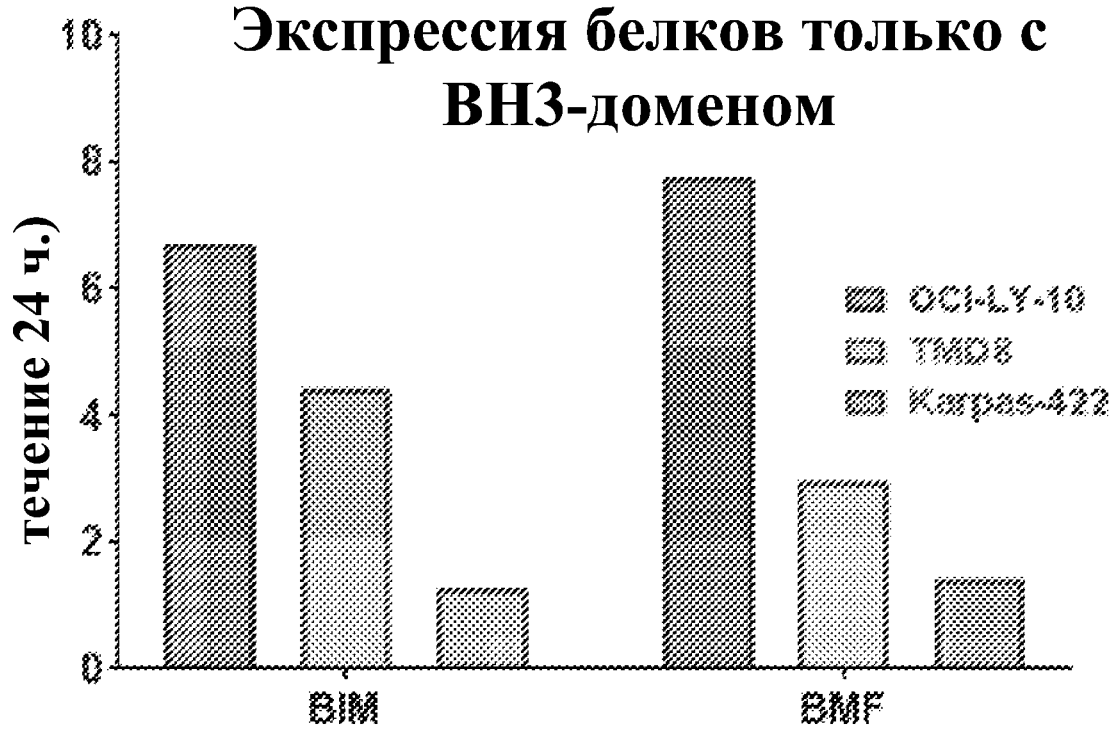
28. Набор по п. 25, где соединение А представляет собой (R_a)-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентаазагептацикло[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновую кислоту (AZD5991) или ее фармацевтически приемлемую соль.

29. Набор по п. 25, где вторая фармацевтическая композиция содержит AZD5991.

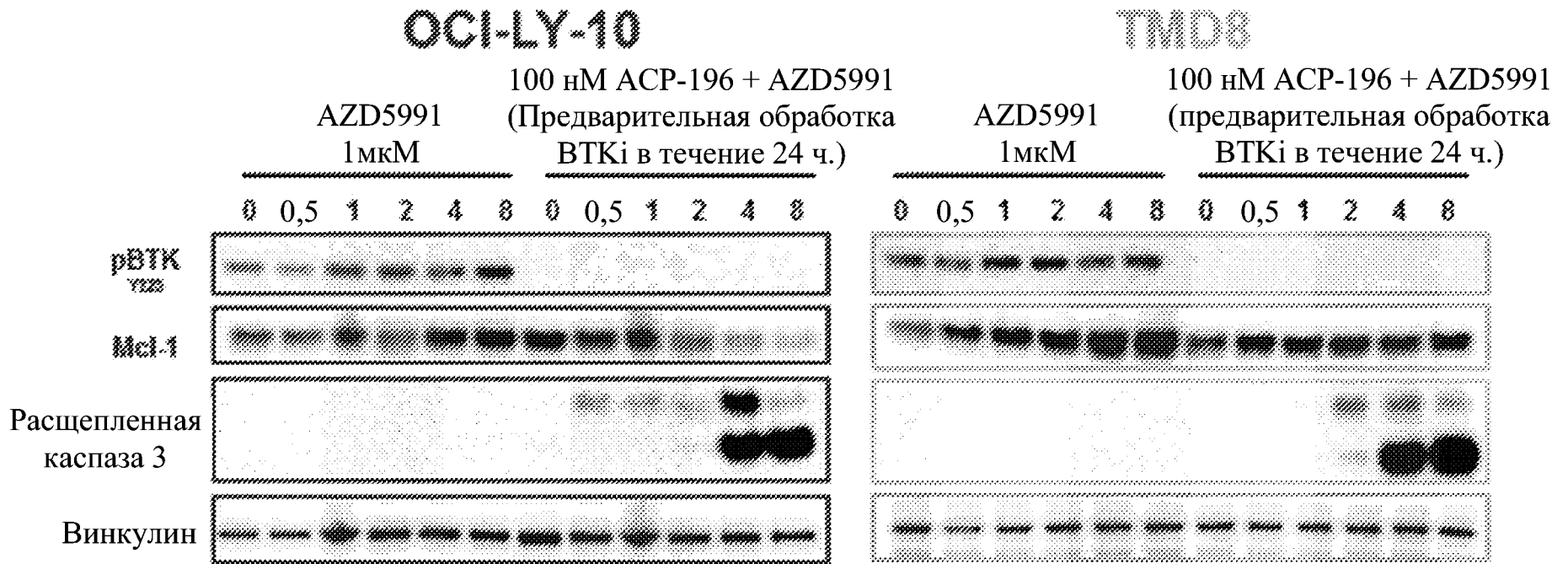
30. Набор по п. 28, где вторая фармацевтическая композиция содержит фармацевтически приемлемую соль AZD5991.

31. Набор по п. 28, где вторая фармацевтическая композиция содержит твердую форму AZD5991 или ее фармацевтически приемлемую соль.

Кратность увеличения по сравнению с DMSO (обработка в течение 24 ч.)

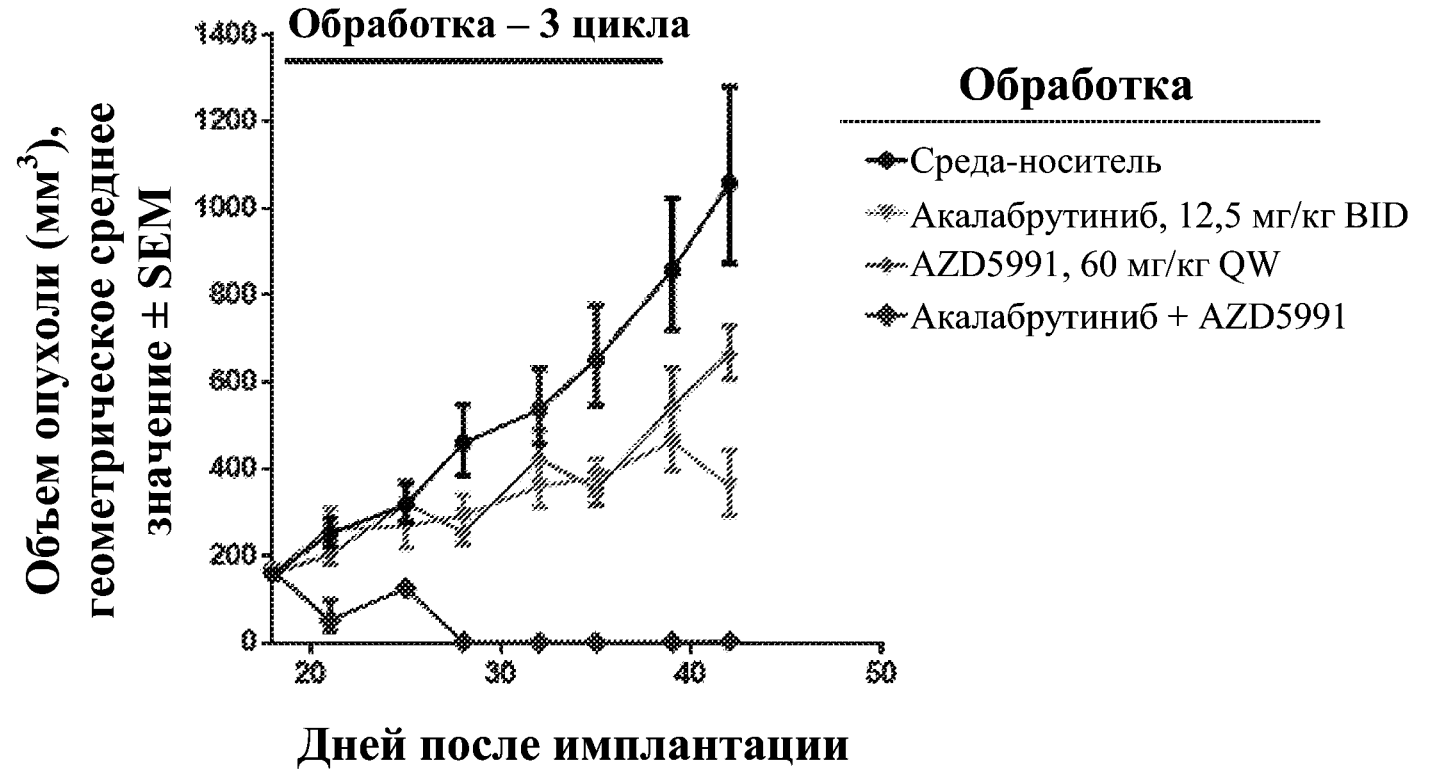


Фигура 1



Фигура 2

Эффективность в OCI-LY10



Фигура 3