

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202291268 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2022.09.14(22) Дата подачи заявки  
2020.12.15(51) Int. Cl. *A61K 31/519* (2006.01)  
*A61K 31/337* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)  
*A61K 9/00* (2006.01)  
*A61K 39/00* (2006.01)

## (54) СХЕМА ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПОСРЕДСТВОМ ИНГИБИТОРА PRMT5 ОДИН РАЗ В СУТКИ

(31) 62/949,688; 63/066,755; 63/108,745

(32) 2019.12.18; 2020.08.17; 2020.11.02

(33) US

(86) PCT/IB2020/061957

(87) WO 2021/124096 2021.06.24

(71) Заявитель:  
ПФАЙЗЕР ИНК. (US)

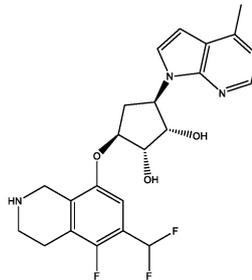
(72) Изобретатель:

Ли Мэн, Ляо Кай-Хсин, Ямадзак  
Синдзи (US)

(74) Представитель:

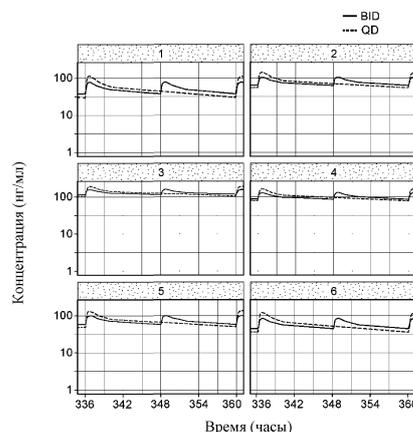
Поликарпов А.В., Соколова М.В.,  
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатъев  
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В.,  
Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)

(57) Способ лечения раковых заболеваний, включающих рак поджелудочной железы, рак эндометрия, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), рак эндометрия, рак шейки матки, рак мочевого пузыря, плоскоклеточный рак головы и шеи (HNSCC), уротелиальную карциному, рак пищевода и другие раковые заболевания, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту один раз в сутки терапевтически эффективного количества (1S,2S,3S,5R)-3-((6-(дифторметил)-5-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диола, имеющего структуру формулы I



или его фармацевтически приемлемой соли.

Схема лечения



A1

202291268

202291268

A1

PCT/IB2020/061957

МПК: A61K 31/519 (2006/01)

A61K 31/337 (2006/01)

A61P 35/00 (2006/01)

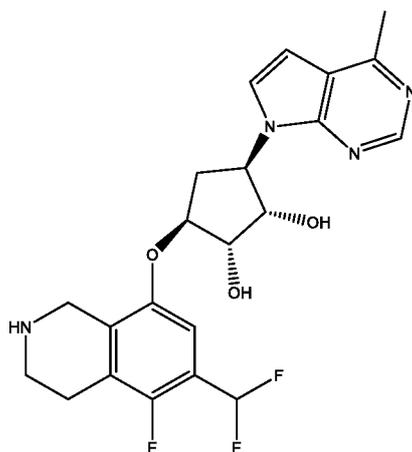
A61K 9/00 (2006/01)

A61K 39/00 (2006/01)

## СХЕМА ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПОСРЕДСТВОМ ИНГИБИТОРА PRMT5 ОДИН РАЗ В СУТКИ

### Область изобретения

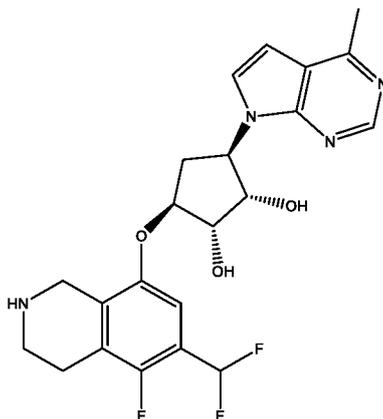
Настоящее изобретение направлено на введение один раз в сутки ингибитора PRMT5: (1S,2S,3S,5R)-3-((6-(дифторметил)-5-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диола (Соединение 1), имеющего структуру:



или его фармацевтически приемлемой соли для лечения раковых заболеваний, либо одного в виде монотерапии, либо в комбинации с одним или более терапевтическими агентами.

### Предшествующий уровень техники

В патенте US 10220037 описаны различные соединения и композиции, которые, как известно, ингибируют PRMT5 (белковая аргинин-метилтрансфераза 5) и лечат различные показания по раковым заболеваниям. Среди этих соединений, описанных в патенте US 10220037, находится (1S,2S,3S,5R)-3-((6-(дифторметил)-5-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол:



(Соединение 1) и его фармацевтически приемлемая соль.

Доклинические данные, оценивающие фармакокинетический (PK) профиль соединения 1, продемонстрировали приемлемые прогнозируемые профили PK у людей. В кратком изложении, *in vivo* клиренс плазмы (CL) у людей был спрогнозирован как составляющий примерно 3 и примерно 0,6 мл/мин/кг из человеческих микросом печени и гепатоцитов соответственно. Установившееся значение примерно 3 мл/мин/кг из микросом печени человека использовали в качестве прогнозируемого CL. Равновесный объем распределения ( $V_{ss}$ ) у людей был спрогнозирован, как составляющий 1,6 л/кг, на основании масштабирования среднего несвязанного  $V_{ss}$ , у крыс и собак с учетом связывания белков плазмы крови у человека. Предполагаемое время полужизни ( $t_{1/2}$ ) составляет примерно 6 ч при расчете по формуле:  $t_{1/2} = 0.693 * V_{ss} / CL$ .

Кроме того, на основании прогнозируемого примерно 6-часового времени полужизни для соединения 1 было предсказано, что вероятное отношение пика к минимальному значению у людей будет ниже при введении дозы (примерно 4) два раза в сутки (BID) в сутки по сравнению с введением дозы (примерно 8 или более) один раз в сутки (QD). Более низкие отношения пика к минимальному значению, как правило, являются более желательными, так как они могут помочь минимизировать потенциальные  $C_{max}$ -связанные побочные эффекты (если таковые имеются) при сохранении терапевтических эффектов.

Эти расчеты и, в частности, предполагаемое время полужизни, были включены в дизайн фазы I клинического исследования Соединения 1 [Исследование NCT03854227; Исследование Фазы I для оценки безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики увеличивающихся доз [Соединения 1] (ингибитора PRMT) у участников с прогрессирующим или метастазирующим немелкоклеточным раком легкого, плоскоклеточным раком области головы и шеи, раком пищевода, раком эндометрия,

раком шейки матки и раком мочевого пузыря; впервые опубликованного 26 февраля 2019], которое включало BID (два раза в сутки) дозирование 0,5 мг, 1 мг, 2 мг, 4 мг, 8 мг, 16 мг, 30 мг и 60 мг Соединения 1. BID (два раза в сутки) дозирование использовали для всех доз, которые, как считается, потенциально являются терапевтическими, чтобы ограничить (то есть уменьшить) планируемое отношение пика к минимуму для Соединения 1 с учетом прогнозируемого примерно 6-часового времени полужизни Соединения 1.

Настоящая схема дозирования BID (два раза в сутки) для Соединения 1 хорошо переносится, но удобство для пациента и соблюдение им требований были бы значительно улучшены, если бы был возможен режим введения один раз в сутки. В связи с этим отмечается, что основными показаниями для Соединения 1 являются различные типы раковых заболеваний, которые часто сопровождаются физическими и эмоциональными трудностями для пациентов при выполнении самообслуживания. Более того, многие показания по раковым заболеваниям становятся более распространенными с возрастом и часто сопровождаются снижением памяти. Режим один раз в сутки является особенно полезным для улучшения выполнения режима и удобства для этих пациентов и обслуживающих их медицинских работников.

Белок PRMT5 (белковая аргинин-метилтрансфераза 5) обнаруживается как в ядре, так и в цитоплазме и имеет множественные белковые субстраты, такие как гистоны, факторы транскрипции и белки сплайсосомы. PRMT5 имеет партнер связывания Мер50 (белок 50 метилосомы) и функционирует в нескольких белковых комплексах. PRMT5 ассоциирован с комплексами ремоделирования хроматина (SWI/SNF, NuRD) и эпигенетически контролирует гены, участвующие в развитии, клеточной пролиферации и дифференциации, в том числе опухолевые супрессоры, посредством метилирования гистонов (Karkhanis, V. *et al.*, Versatility of PRMT5 Induced Methylation in Growth Control and Development, *Trends Biochem Sci* 36(12) 633-641 (2011)). PRMT5 также контролирует экспрессию генов посредством ассоциации с белковыми комплексами, которые рекрутируют PRMT5 для метилирования нескольких факторов транскрипции p53 (Jansson, M. *et al.*, Arginine Methylation Regulates the p53 Response, *Nat. Cell Biol.* 10, 1431-1439 (2008)); E2F1 (Zheng, S. *et al.*, Arginine Methylation-Dependent Reader-Writer Interplay Governs Growth Control by E2F-1, *Mol Cell* 52(1), 37-51 (2013)); HOXA9 (Bandyopadhyay, S. *et al.*, HOXA9 Methylation by PRMT5 is Essential for Endothelial Cell Expression of Leukocyte Adhesion Molecules, *Mol. Cell. Biol.*

32(7):1202-1213 (2012)); и NFκB (Wei, H. *et al.*, PRMT5 dimethylates R30 of the p65 Subunit to Activate NFκB, *PNAS* 110(33), 13516-13521 (2013)). В цитоплазме PRMT5 имеет многообразный набор субстратов, вовлеченных в другие клеточные функции, включающие сплайсинг РНК (Sm белки), аппарат Гольджи (gm130), биогенез рибосом (RPS10), piRNA-опосредованный сайленсинг генов (белки Piwi) и сигнальный путь EGFR (рецептор эпидермального фактора роста) (Karkhanis, 2011).

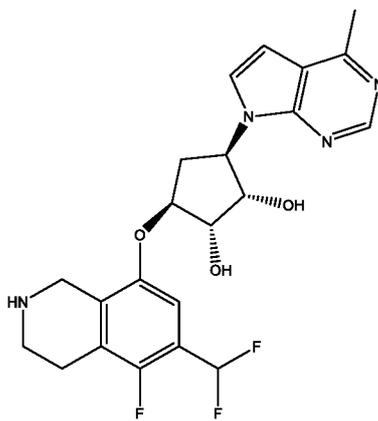
PRMT5 сверхэкспрессируется во многих видах раковых заболеваний и наблюдается в образцах пациентов и в клеточных линиях, включая В-клеточную лимфому и лейкоз. (Wang, 2008) и в следующих солидных опухолях: желудка (Kim 2005), пищевода (Aggarwal, 2010), молочной железы (Powers, 2011), легкого (Gu, 2012), предстательной железы (Gu, 2012), в меланоме (Nicholas 2012), в опухоли толстой кишки (Cho, 2012) и яичника (Bao, 2013). Во многих из этих видов раковых заболеваний сверхэкспрессия PRMT5 коррелирует с плохим прогнозом.

#### **Краткое изложение сущности изобретения**

Настоящее изобретение заключается в неожиданном обнаружении того, что дозирование QD (один раз в день) возможно с Соединением 1, и что дозирование QD приводит к значительно более низким соотношениям пика к минимальному значению у пациентов, чем было предсказано ранее, на основе доклинических данных.

Кроме того, изобретение заключается в обнаружении единичной лекарственной формы Соединения 1, предназначенной для схемы введения QD.

Соответственно, в одном аспекте изобретения предложен способ лечения аномального роста клеток у субъекта, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества (1S,2S,3S,5R)-3-((6-(дифторметил)-5-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диола (Соединение 1), имеющего структуру:



или его фармацевтически приемлемой соли, не более одного раза в сутки (например один раз в сутки).

В некоторых воплощениях аномальный рост клеток лечат путем ингибирования активности белков PRMT5 у указанного субъекта. В некоторых воплощениях аномальный клеточный рост представляет собой рак. В некоторых воплощениях рак выбирают из группы, состоящей из рака легких, рака костей, рака поджелудочной железы, рака кожи, рака головы или шеи, кожной или внутриглазной меланомы, рака матки, рака яичников, рака прямой кишки, рака анальной области, рака желудка, рака толстой кишки, рака молочной железы, рака матки, карциномы фаллопиевых труб, карциномы эндометрия, карциномы шейки матки, карциномы влагалища, карциномы вульвы, болезни Ходжкина, рака пищевода, рака тонкой кишки, рака эндокринной системы, рака щитовидной железы, рака паращитовидной железы, рака надпочечников, саркомы мягких тканей, рака уретры, рака полового члена, рака предстательной железы, хронического или острого лейкоза, лимфоцитарных лимфом, рака мочевого пузыря, рака почки или мочеточника, почечно-клеточной карциномы, карциномы почечной лоханки, новообразований центральной нервной системы (ЦНС), первичной лимфомы ЦНС, опухолей оси позвоночника, глиомы ствола головного мозга и аденомы гипофиза. В некоторых воплощениях рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), плоскоклеточный рак головы и шеи (HNSCC), рак пищевода, рак эндометрия, рак шейки матки, рак мочевого пузыря, уротелиальную карциному или рак поджелудочной железы.

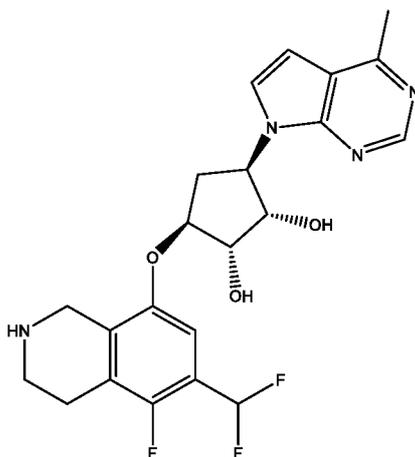
В некоторых воплощениях Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в лекарственной форме, выбранной из одной или более таблеток, одной или более капсул, жидкого раствора, жидкой суспензии или сиропа. В некоторых воплощениях введение Соединения 1 происходит в течение семи последовательных суток.

В некоторых воплощениях введение происходит в течение одного цикла, включающего двадцать восемь последовательных суток. В некоторых воплощениях введение происходит в течение 1-24 циклов, таких как 4 цикла, 6 циклов, 12 циклов или 24 цикла.

В некоторых воплощениях Соединение 1 вводят субъекту в дозе примерно 1 мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг, 5 мг, 6 мг, 7 мг, 8 мг, 9 мг, 10 мг, 11 мг, 12 мг, 13 мг, 14 мг, 15 мг, 16 мг, 17 мг, 18 мг, 19 мг, 20 мг, 21 мг, 22 мг, 23 мг, 24 мг, 25 мг, 26 мг, 27 мг, 28 мг, 29 мг, 30

мг, 31 мг, 32 мг, 33 мг, 34 мг, 35 мг, 36 мг, 37 мг, 38 мг, 39 мг, 40 мг, 50 мг, 60 мг, 70 мг, 80 мг, 90 мг, 100 мг, 110 мг, 120 мг, 130 мг, 140 мг или 150 мг раз в сутки.

В других аспектах в изобретении, кроме того, предложен способ лечения аномального роста клеток у субъекта, включающий пероральное введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества (1S,2S,3S,5R)-3-(((6-(дифторметил)-5-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил) циклопентан-1,2-диола (Соединение 1), имеющего структуру:



или его фармацевтически приемлемой соли, не более одного раза в сутки (например один раз в сутки), и введение эффективного количества второго или более терапевтических агентов. В некоторых воплощениях второй терапевтический агент представляет собой химиотерапевтический агент (например паклитаксел или доцетаксел).

В некоторых воплощениях второй терапевтический агент вводят внутривенно, подкожно или перорально. В некоторых воплощениях второй терапевтический агент вводят субъекту совместно, одновременно или последовательно с Соединением 1.

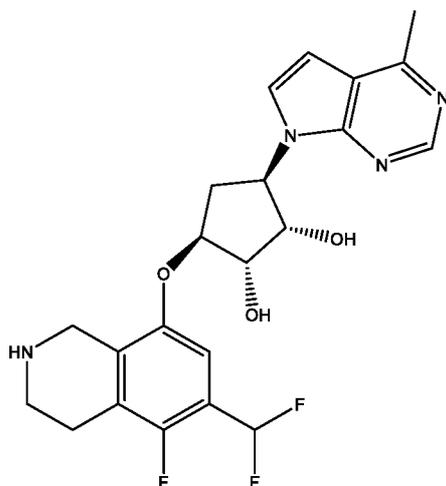
В некоторых воплощениях второй терапевтический агент представляет собой доцетаксел, который вводят в количестве  $75 \text{ мг/м}^2$  внутривенно один раз каждые 21 сутки (например, введение в течение 1 часа в сутки 1 цикла, включающего 21 сутки).

В некоторых воплощениях второй терапевтический агент представляет собой биотерапевтический агент, например антитело. В некоторых воплощениях антитело представляет собой антитело к PD-1 или PD-L1.

В некоторых воплощениях субъект, которого лечат описанными здесь способами лечения, предварительно лечат кортикостероидом перед лечением.

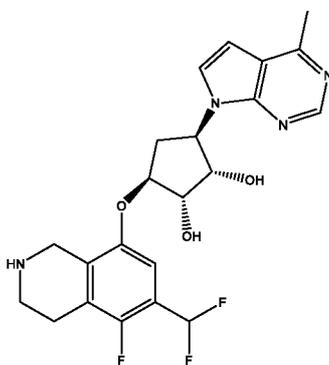
В некоторых воплощениях рак, который лечат описанными здесь способами лечения, является рецидивирующим, рефрактерным или метастатирующим.

В другом аспекте изобретения дополнительно предложено лекарственное средство (также упоминаемое здесь как фармацевтическая композиция), содержащее терапевтически эффективное количество (1S,2S,3S,5R)-3-((6-(дифторметил)-5-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диола (Соединение 1), имеющего структуру:



или его фармацевтически приемлемой соли, для применения в лечении аномального клеточного роста у субъекта не чаще одного раза в сутки (например один раз в сутки).

В другом аспекте изобретения дополнительно предложено лекарственное средство (также упоминаемое здесь как фармацевтическая композиция), содержащее терапевтически эффективное количество (1S,2S,3S,5R)-3-((6-(дифторметил)-5-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диола (Соединение 1), имеющего структуру:



или его фармацевтически приемлемой соли и эффективное количество второго терапевтического агента для применения в лечении аномального клеточного роста у субъекта не чаще одного раза в сутки (например один раз в сутки).

#### **Подробное описание графических материалов**

**На Фиг. 1** показаны медианные PK-профили в 1 сутки для Соединения 1, дозируемого BID (два раза в сутки) в количестве 2 мг.

**На Фиг. 2** показаны “равновесные” (15 сутки) медианные PK-профили для Соединения 1, дозируемого BID в количестве 2 мг.

**На Фиг. 3** показано имитированные равновесные PK-профили (QD и BID), описанные в Примере 1.

**На Фиг. 4** показана схема клинического исследования монотерапии и комбинированной терапии с использованием Соединения 1.

**На Фиг. 5** показаны равновесные (15 сутки) медианные PK-профили для Соединения 1, дозируемого QD в количестве 4 мг.

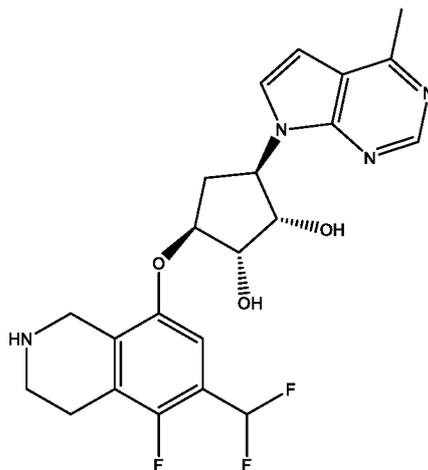
**На Фиг. 6** показаны равновесные (15 сутки) медианные PK-профили для Соединения 1, дозируемого QD в количестве 6 мг.

**На Фиг. 7** показаны равновесные (15 сутки) медианные PK-профили для Соединения 1, дозируемого QD в количестве 8 мг.

**На Фиг. 8** показано ингибирование фармакодинамического маркера (PD) крови SDMA (симметричный диметиларгинин) с помощью Соединения 1.

#### **Подробное описание изобретения**

Изобретение, описанное здесь, направлено на способы лечения аномального клеточного роста (например рака) у субъекта, включающие введение терапевтически эффективного количества ингибитора PRMT5. Соответственно, в одном аспекте изобретения предложен способ лечения аномального роста клеток у субъекта, включающий (например пероральное) введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества (1S,2S,3S,5R)-3-((6-(дифторметил)-5-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диола (Соединение 1), имеющего структуру:



или его фармацевтически приемлемой соли, не чаще одного раза в сутки (например один раз в сутки).

В некоторых воплощениях способ, описанный здесь, дополнительно включает введение эффективного количества второго или более терапевтических агентов, таких как химиотерапевтический агент или биотерапевтический агент.

#### Определения

Настоящее изобретение можно легче понять посредством ссылки на следующее подробное описание предпочтительных воплощений изобретения и примеры, включенных в данный документ. Следует понимать, что терминология, используемая здесь, предназначена только для цели описания конкретных воплощений и не предназначена для ограничения. Также следует понимать, что, если не определено конкретно в настоящем документе, терминология, используемая здесь, должна иметь свое традиционное значение, известное в соответствующей области.

При использовании здесь, единственная форма "a", "an" и "the" включает множественные ссылки, если не указано иное. Например, заместитель "a" включает один или более заместителей.

Термин "примерно", который используется для изменения численно определенного параметра, означает, что этот параметр может варьировать на 10% выше или ниже указанного числового значения этого параметра, то есть  $\pm 10\%$ . Например, дозу "примерно 5 мг/кг" следует понимать, как "5 мг/кг  $\pm 10\%$ ", то есть эта доза может варьировать от 4,5 мг/кг до 5,5 мг/кг, если не указано иное.

Термин "пациент" или "субъект" относится к любому субъекту, которому требуется терапия или который участвует в клиническом испытании, эпидемиологическом исследовании или используется в качестве контроля, включая

людей и млекопитающих животных пациентов, таких как крупный рогатый скот, лошади, собаки и кошки. В некоторых предпочтительных воплощениях субъектом является человек.

Используемый здесь термин “лечить” или “лечение” рака или ассоциированного состояния или заболевания означает введение терапии по настоящему изобретению субъекту, имеющему рак или ассоциированное с ним состояние или заболевания для достижения по меньшей мере одного положительного терапевтического эффекта. Используемый здесь термин “лечение”, если не указано иное, относится к акту лечения, где “лечение” определено непосредственно выше. Термин “лечение” также включает адьювантное и неоадьювантное лечение субъекта.

Используемый здесь термин “введение” относится к доставке терапевтического агента субъекту, с использованием любого из различных способов и систем доставки, известных специалистам в данной области. Типичные пути введения включают внутривенные, внутримышечные, подкожные, внутрибрюшинные, спинальные или другие парентеральные пути введения, например посредством инъекции или инфузии. Используемая здесь фраза “парентеральное введение” означает способы введения, другие чем энтеральное и местное введение, обычно посредством инъекции, и включает, без ограничения ими, внутривенную, внутримышечную, внутриартериальную, интратекальную, внутрилимфатическую, внутриочаговую, внутрикапсулярную, внутриглазничную, внутрисердечную, внутридермальную, внутрибрюшинную, транстрахеальную, подкожную, субкутикулярную, внутрисуставную, субкапсулярную, субарахноидальную, внутриспинальную, эпидуральную и внутригрудинную инъекцию и инфузию, а также электропорацию *in vivo*. Терапевтический агент может быть введен непарентеральным путем или перорально. Другие непарентеральные пути введения включают местный, эпидермальный или мукозальный путь введения, например интраназально, вагинально, ректально, сублингвально или местно. Введение также может быть выполнено, например, один раз, множество раз и/или в течение одного или более продолжительных периодов.

Термин “BID” (или “bid” или “b.i.d.”) означает, что лекарственное средство вводят дважды (два раза) в сутки. Например, 8 мг BID представляет суточную дозу 16 мг, вводимую в первой и второй суточной дозе 8 мг.

Термин “QD” (или “qd” или “q.d.”) означает, что лекарственное средство вводят однократно (один раз) в сутки.

Термины “режим лечения”, “протокол дозирования” и “схема введения доз” используют взаимозаменяемо в отношении дозы и времени введения каждого терапевтического агента в комбинации по изобретению.

“Улучшение” означает уменьшение или улучшение одного или более симптомов при лечении описанной здесь комбинацией, по сравнению с отсутствием введения комбинации. “Улучшение” также включает сокращение или снижение продолжительности симптома.

Используемый здесь термин “эффективная доза” или “эффективное количество” лекарственного средства, соединения или фармацевтической композиции представляет собой количество, достаточное для получения любого одного или более полезного или желательного эффекта, включающего биохимические, гистологические и/или поведенческие симптомы заболевания, его осложнения и промежуточные патологические проявления, представленные во время развития заболевания. Для терапевтического применения, “терапевтически эффективное количество” относится к такому количеству вводимого соединения, которое в какой-то степени облегчит один или более симптомов расстройства, подвергаемого лечению. Эффективную дозу можно вводить посредством одного или более введений. Для целей настоящего изобретения эффективная доза лекарственного средства, соединения или фармацевтической композиции представляет собой количество, достаточное для выполнения профилактического или терапевтического лечения прямо или косвенно. Как понимается в клиническом контексте, эффективная доза лекарственного средства, соединения или фармацевтической композиции может быть или может не быть достигнута в комбинации с другим лекарственным средством, соединением или фармацевтической композицией.

Фармацевтически приемлемыми являются свойства и/или вещества, которые приемлемы для пациента с фармакологической/токсикологической точки зрения и для производящего это вещество химика-фармацевта с физической/химической точки зрения в отношении состава, композиции, стабильности, принятия пациентом и биодоступности.

Соотношение пика к точке минимума относится к соотношению максимальной концентрации ( $C_{\max}$ ) к минимальной концентрации ( $C_{\min}$ ) исследуемого Соединения 1.

Релевантным для настоящего изобретения является отношение пика к минимуму во время интервала дозирования в “равновесном состоянии” (15 сутки).

Время полужизни, например, время полужизни Соединения 1, относится ко времени, которое необходимо для уменьшения концентрации Соединения 1 в плазме на 50%, рассчитанному согласно уравнению:  $0,693 * V_{ss}/CL$ , где  $V_{ss}$  представляет собой равновесный объём распределения, и  $CL$  представляет собой клиренс плазмы.

“Химиотерапевтический агент” представляет собой химическое соединение, полезное в лечении рака и/или ассоциированного с раком заболевания. Классы химиотерапевтических агентов включают, без ограничения ими: алкилирующие агенты, антиметаболиты, ингибиторы киназ, растительные алкалоиды веретенового яда, цитотоксические/противоопухолевые антибиотики, ингибиторы топоизомеразы, фотосенсибилизаторы, антиэстрогены и селективные модуляторы рецепторов эстрогена (SERM), антипрогестероны, супрессоры эстрогеновых рецепторов (ERD), антагонисты рецепторов эстрогена, агонисты лютеинизирующего гормона - релизинг-гормона, антиандрогены, ингибиторы ароматазы, ингибиторы EGFR, ингибиторы VEGF (фактор роста сосудистого эндотелия) и антисмысловые олигонуклеотиды, которые ингибируют экспрессию генов, участвующих в аномальной пролиферации клеток или росте опухоли. Химиотерапевтические агенты дополнительно описаны здесь.

“Химиотерапия” при использовании здесь, относится к химиотерапевтическому агенту, определенному выше, или к комбинации двух, трех или четырех химиотерапевтических агентов, для лечения рака и/или заболевания, ассоциированного с раком. Когда химиотерапия состоит более чем из одного химиотерапевтического агента, эти химиотерапевтические агенты можно вводить пациенту в тот же день или в разные дни в одном и том же цикле лечения.

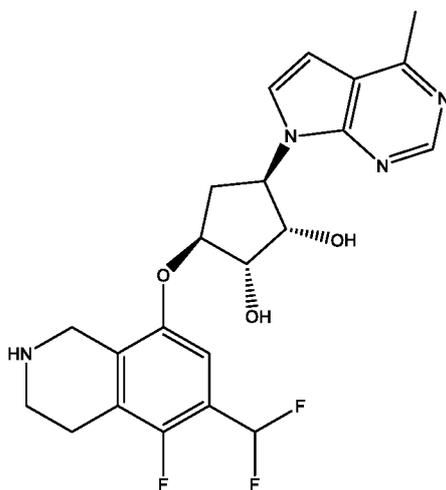
Типичные методы и материалы описаны здесь, хотя способы и материалы, аналогичные или эквивалентные тем, которые описаны здесь, также могут использоваться в практическом осуществлении или тестировании настоящего изобретения. Материалы, способы и примеры являются иллюстративными и не предназначены для ограничения.

#### Способы, применения и лекарственные средства

Способы лечения по настоящему изобретению направлены на введение ингибитора PRMT 5 и его фармацевтически приемлемых солей субъекту или субъектам, нуждающимся в этом, для лечения аномального роста клеток, такого как

рак. Такие раковые заболевания, как правило, представляют собой солидные опухолевые раковые заболевания, например рак поджелудочной железы, рак эндометрия, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), рак эндометрия, рак шейки матки, рак мочевого пузыря, рак пищевода, плоскоклеточный рак головы и шеи (HNSCC) и другие раковые заболевания.

Таким образом, представлены воплощения изобретения, включающие способ лечения аномального роста клеток у субъекта, где указанный способ включает пероральное введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества (1S,2S,3S,5R)-3-((6-(дифторметил)-5-фтор-1,2,3,4- тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диола (Соединение 1), имеющего структуру:



или его фармацевтически приемлемой соли, не чаще одного раза в сутки (например один раз в сутки).

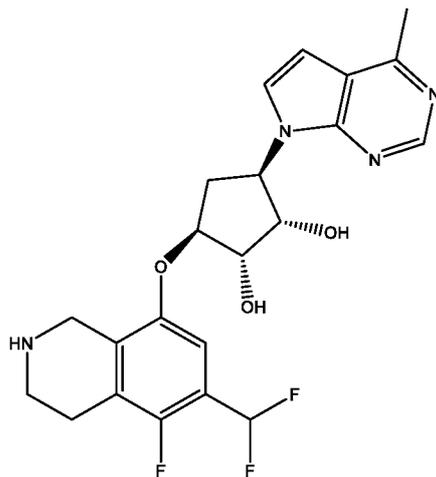
Фармацевтически приемлемые соли Соединения 1 включают соли ацетат, аспартат, бензоат, безилат, бикарбонат/карбонат, бисульфат/сульфат, борат, камсилат, цитрат, эдизилат, эсилат, формиат, фумарат, глюцептат, глюконат, глюкуронат, гексафторофосфат, хибензат, гидрохлорид/хлорид, гидробромид/бромид, гидроиодид/йодид, изетионат, лактат, малат, малеат, малонат, мезилат, метилсульфат, нафтиллат, 2-напсилат, никотинат, нитрат, оротат, оксалат, пальмитат, памоат, фосфат/гидрофосфат/дигидрофосфат, сахарат, стеарат, сукцинат, тартрат, тозилат и трифторацетат, алюминия, аргинина, бензатина, кальция, холина, диэтиламина, диоламина, глицина, лизина, магния, меглумина, оламина, калия, натрия, трометамин, тозилата и цинка. Обзор подходящих солей смотрите в “Handbook of Pharmaceutical

Salts: Properties, Selection, and Use” by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002), описание которого во всей его полноте включено в данный документ посредством ссылки.

В некоторых воплощениях изобретения аномальный клеточный рост лечат путем ингибирования активности белков PRMT5 у указанного субъекта. В некоторых воплощениях аномальный клеточный рост представляет собой рак, выбранный из группы, состоящей из рака легких, рака костей, рака поджелудочной железы, рака кожи, рака головы или шеи, кожной или внутриглазной меланомы, рака матки, рака яичников, рака прямой кишки, рака анальной области, рака желудка, рака толстой кишки, рака молочной железы, рака матки, карциномы фаллопиевых труб, карциномы эндометрия, карциномы шейки матки, карциномы влагалища, карциномы вульвы, болезни Ходжкина, рака пищевода, рака тонкой кишки, рака эндокринной системы, рака щитовидной железы, рака паращитовидной железы, рака надпочечников, саркомы мягких тканей, рака уретры, рака полового члена, рака предстательной железы, хронического или острого лейкоза, лимфоцитарной лимфомы, рака мочевого пузыря, рака почки или мочеточника, почечно-клеточной карциномы, карциномы почечной лоханки, новообразований центральной нервной системы (ЦНС), первичной лимфомы ЦНС, опухолей оси позвоночника, глиомы ствола головного мозга и аденомы гипофиза.

В других воплощениях показания, которые лечат способами по изобретению, включают раковые заболевания, выбранные из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), плоскоклеточного рака области головы и шеи (HNSCC), рака пищевода, рака эндометрия, рака шейки матки, рака мочевого пузыря, уротелиальной карциномы или рака поджелудочной железы.

В другом аспекте предложен способ лечения аномального клеточного роста (например рака) у субъекта, включающий пероральное введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества (1S,2S,3S,5R)-3-((6-(дифторметил)-5-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диола (Соединение 1), имеющего структуру:



или его фармацевтически приемлемой соли, не более чем один раз в сутки (например один раз в сутки) и дополнительно включающего введение эффективного количества второго терапевтического агента.

В некоторых воплощениях второй терапевтический агент может содержать один или более из химиотерапевтических агентов, биотерапевтического агента, иммуномодулирующего агента, ингибитора протеасомы и кортикостероида. Дополнительные терапевтические агенты для использования в комбинированной терапии по настоящему изобретению включают вакцину против рака, терапию иммунными клетками (например терапию CAR-T-клетками), лучевую терапию, вакцину, цитокиновую терапию (например иммуностимулирующие цитокины, включающие различные сигнальные белки, которые стимулируют иммунный ответ, такие как интерфероны, интерлейкины и гематопоэтические факторы роста), целевой цитокин, ингибитор других иммуносупрессивных путей, ингибитор ангиогенеза, активатор Т-клеток, ингибитор метаболического пути, ингибитор mTOR (механистическая мишень рапамицина) (например рапамицин, производные рапамицина, сиролимус, темсиролимус, эверолимус и дефролимус), ингибитор аденозинового пути, ингибитор гамма-секретазы (например нирогацестат), ингибитор тирозинкиназы, включая, без ограничения им, INLYTA<sup>®</sup>, ингибиторы ALK (киназа анапластической лимфомы) (например кризотиниб, цертиниб, алектиниб и сунитиниб), ингибитор BRAF (например вемурафениб и дабрафениб), ингибитор PI3K, ингибитор HPK1, эпигенетический модификатор, ингибиторы или деплетор Treg-клеток и/или миелоидных супрессорных клеток, ингибитор JAK (Янус-киназа) (например руксолитиниб и тофацитиниб, варицитиниб, филготиниб, гандотиниб, леставратиниб, мамолотиниб, пакритиниб и упадацитиниб), ингибитор STAT (преобразователи сигнала

и активаторы транскрипции) (например ингибиторы STAT1, STAT3 и STAT5, например флударабин), циклин-зависимая киназа (CDK) или другой ингибитор клеточного цикла, иммуногенный агент (например ослабленные раковые клетки, опухолевые антигены, антиген-презентирующие клетки, такие как дендритные клетки, в введенным опухолевым антигеном или нуклеиновыми кислотами, ингибитор MEK (например траметиниб, кобиметиниб, биниметиниб и селуметиниб), ингибитор GLS1 (глутаминаза-1), ингибитор PARP (например талазопариб, олапариб, рукапариб, нирапариб), онколитический вирус, генная терапия, включающая ДНК, РНК, доставляемые непосредственно или с помощью аденоассоциированных вирусов (AAV) или наночастиц, модулятор врожденного иммунного ответа (например TLR, KIR, NKG2A), ингибитор IDO (индоламин-пиррол-2,3-диоксигеназа), агонист PRR (паттерн-распознающий рецептор), и клетки, трансфицированные генами, кодирующими иммуностимулирующие цитокины, такие как GM-CSF (гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор), но не ограничиваясь им.

Способы лечения, описанные здесь, могут включать введение одного или более химиотерапевтических агентов. Примеры химиотерапевтических агентов включают алкилирующие агенты, такие как тиотепа и циклосфосфамид; алкилсульфонаты, такие как бусульфан, импросульфан и пипосульфан; азиридины, такие как бензодопа, карбоквон, метуредопа и уредопа; этиленимины и метиламеламины, включающие алтретамин, триэтиленмеламин, триэтилентиофосфорамида, триэтилентиофосфорамида и триметилломеламин; ацетогенины (особенно буллатацин и буллатацинон); камптотецин (включая синтетический аналоговый топотекан); бриостатин; каллистатин; CC-1065 (в том числе его синтетические аналоги адозелезин, карзелезин и бизелезин); криптофицины (в частности криптофицин 1 и криптофицин 8); доластатин; дуокармицин (включая синтетические аналоги KW-2189 и CB1-TM1); элеутеробин; панкреатистатин; саркодиктин; спонгистатин; азотистые иприты, такие как хлорамбуцил, хлорамбуцил, хлорнафазин, хлорфосфамид, эстрамустин, ифосфамид, мехлоретамин, гидрохлорид оксида мехлоретамина, мелфалан, новембицин, фенестерин, преднимустин, трофосфамид, урациловый иприт; нитрозомочевины; такие как кармустин, хлорозотоцин, фотемустин, ломустин, нимустин, ранимнустин; антибиотики, такие как эндииновые антибиотики (например калихеамицин, главным образом калихеамицин-гамма II и калихеамицин phil1 смотрите, например, Agnew, Chem. Intl. Ed. Engl., 33:183-186 (1994); динемистин, включая динемистин А;

бисфосфонаты, такие как клодронат, эсперамицин; а также неокарциностатиновый хромофор и родственные хромопротеиновые хромофоры эндиновых антибиотиков), аклациномицины, актиномицин, аутрамицин, азасерин, блеомицины, кактиномицин, карабицин, камимомицин, карзинофилин, хромомицины, дактиномицин, даунорубицин, деторубицин, 6-диазо-5-оксо-1-норлейцин, доксорубицин (включая морфолино-доксорубицин, цианоморфолино-доксорубицин, 2-пирролино-доксорубицин и дезоксидоксорубицин), эпирубицин, эзорубицин, идарубицин, марселломицин, митомицины, такие как митомицин С, микофеноловая кислота, ногаламицин, оливомицины, пепломицин, потфиروмицин, пуромицин, квеламицин, родорубицин, стрептонигрин, стрептозоцин, туберцидин, убенимекс, зиностатин, зорубицин; антиметаболиты, такие как метотрексат и 5-фторурацил (5-FU); аналоги фолиевой кислоты, такие как деноптерин, метотрексат, птероптерин, триметрексат; аналоги пурина, такие как флударабин, 6-меркаптопурин, тиамиприн, тиогуанин; аналоги пиримидина, такие как анцитабин, азацитидин, 6-азауридин, кармофур, цитарабин, дидезоксиуридин, доксифлуридин, эноцитабин, флоксуридин; андрогены, такие как калустерон, пропионат дромостанолон, эпителиостанол, мепитиостан, тестолактон; ингибиторы коры надпочечников, такие как аминоклутетимид, митотан, трилостан; наполнитель фолиевой кислоты, такой как frolinic acid; FOLFOX, включающий фолиновую кислоту, 5-FU и оксалиплатин; ацеглатон, альдофосфамида гликозид; аминоклевулиновая кислота; этилурацил; амсакрин; бестрабуцил; бисантрен; эдатрексат; дефофамин; демеколцин; диазиквон; элфорнитин; ацетат эллиптиния; эпотилон; этоглуцид; нитрат галлия; гидроксимочевина; лентинан; лонидамин; майтансиноиды, такие как майтансин и ансамитоцины; митогуазон; митоксантрон; мопиданмол; нитракрин; пентостатин; фенамет; пирарубицин; лосоксантрон; подофиллиновая кислота; 2-этилгидразид; прокарбазин; разоксан; ризоксин; сизофуран; спирогерманий; тенуазонозная кислота; триазиквон; 2,2',2"-трихлортриэтиламин; трихотецены (особенно токсин Т-2, верракурин А, роридин А и ангуидин); уретан; виндесин; дакарбазин; манномустин; митобронитол; митолактол; пипоброман; гацитозин; арабинозид ("Ага-С"); циклофосфамид; тиотера; таксоиды, например паклитаксел и доцетаксел; хлорамбуцил; гемцитабин; 6-тиогуанин; меркаптопурин; метотрексат; платиновые аналоги, такие как карбоплатин; цисплатин; винбластин; платина; этопозид (VP-16); ифосфамид; митоксантрон; винкристин; винорелбин; новантрон тенипозид; эдатрексат; дауномицин; аминоклутетин; кселода;

ибандронат; СРТ-11; ингибитор топоизомеразы RFS 2000; дифформетилорнитин (DMFO); ретиноиды, такие как ретиноевая кислота; капецитабин; и фармацевтически приемлемые соли, кислоты или производные любого из вышеперечисленного.

Методы, описанные здесь, могут включать введение одного или более биотерапевтических агентов, таких как антитела. Примеры антител включают, без ограничения ими, анти-CTLA-4 антитело, анти-CD3 антитело, анти-CD4 антитело, анти-CD8 антитело, анти-4-1BB антитело, анти-PD-1 антитело, анти-PD-L1 антитело, анти-TIM3 антитело, анти-LAG3 антитело, анти-TIGIT антитело, анти-OX40 антитело, анти-IL-7R-альфа (CD127) антитело, анти-IL-8 антитело, анти-IL-15 антитело, анти-HVEM антитело, анти-BTLA антитело, анти-CD38 антитело, анти-CD40 антитело, анти-CD40L антитело, анти-CD47 антитело, анти-CSF1R антитело, анти-CSF1 антитело, анти-IL-7R антитело, анти-MARCO антитело, анти-CXCR4 антитела, анти-VEGF антитело, анти-VEGFR1 антитело, анти-VEGFR2 антитело, анти-TNFR1 антитело, анти-TNFR2 антитело, анти-CD3 биспецифическое антитело, анти-CD19 антитело, анти-CD20, анти-Her2 антитело, анти-EGFR антитело, анти-ICOS антитело, анти-CD22 антитело, анти-CD52 антитело, анти-CCR4 антитело, анти-CCR8 антитело, анти-CD200R антитело, анти-VISG4 антитело, анти-CCR2 антитело, анти-LILRb2 антитело, анти-CXCR4 антитело, анти-CD206 антитело, анти-CD163 антитело, анти-KLRG1 антитело, анти-FLT3 антитело, анти-B7-H4 антитело, анти-B7-H3 антитело, KLRG1 антитело, BTN1A1 антитело, BCMA антитело, анти-SLAMF7 антитело, анти-avb8 антитело, анти-CD80 антитело или анти-GITR антитело.

В некоторых воплощениях второй терапевтический агент представляет собой анти-PD-1 антитело или анти-PD-L1 антитело. Примеры анти-PD-1 и анти-PD-L1 антител включают, без ограничения ими, атезолизумаб (TECENTRIQ®, MPDL3280A, Roche Holding AG), дурвалумаб (IMFINZI®, AstraZeneca PLC), ниволумаб (OPDIVO®, ONO-4538, BMS-936558, MDX1106, Bristol-Myers Squibb Company), пембролизумаб (KEYTRUDA®, MK-3475, ламбролизумаб (Merck & Co., Inc.), BCD-100 (BIOCAD Biopharmaceutical Company), тислелизумаб (BGB-A317, BeiGene Ltd./Celgene Corporation), генолимзумаб (CBT-501, CBT Pharmaceuticals), CBT-502 (CBT Pharmaceuticals), GLS-010 (Harbin Gloria Pharmaceuticals Co., Ltd.), синтилимаб (IBI308, Innovent Biologics, Inc.), WBP3155 (CStone Pharmaceuticals Co., Ltd.), AMP-224 (GlaxoSmithKline plc), BI 754091 (Boehringer Ingelheim GmbH), BMS-936559 (Bristol-Myers Squibb Company), CA-170 (Aurigene Discovery Technologies), FAZ053 (Novartis

AG), спартализумаб (PDR001, Novartis AG), LY3300054 (Eli Lilly & Company), MEDI0680 (AstraZeneca PLC), PDR001 (Novartis AG), сасанлимаб (PF-06801591, Pfizer Inc.), цемиплимаб (LIBTAYO®, REGN2810, Regeneron Pharmaceuticals, Inc.), камрилизумаб (SHR-1210, Incyte Corporation), TSR-042 (Tesaro, Inc.), AGEN2034 (Agenus Inc.), CX-072 (CytomX Therapeutics, Inc.), JNJ-63723283 (Johnson & Johnson), MGD013 (MacroGenics, Inc.), AN-2005 (Adlai Nortye), ANA011 (AnaptysBio, Inc.), ANB011 (AnaptysBio, Inc.), AUNP-12 (Pierre Fabre Medicament S.A.), BBI-801 (Sumitomo Dainippon Pharma Co., Ltd.), BION-004 (Aduro Biotech), CA-327 (Aurigene Discovery Technologies), CK-301 (Fortress Biotech, Inc.), ENUM 244C8 (Enumeral Biomedical Holdings, Inc.), FPT155 (Five Prime Therapeutics, Inc.), FS118 (F-star Alpha Ltd.), hAb21 (Stainwei Biotech, Inc.), J43 (Transgene S.A.), JTX-4014 (Jounce Therapeutics, Inc.), KD033 (Kadmon Holdings, Inc.), KY-1003 (Kymab Ltd.), MCLA-134 (Merus B.V.), MCLA-145 (Merus B.V.), PRS-332 (Pieris AG), SHR-1316 (Atridia Pty Ltd.), STI-A1010 (Sorrento Therapeutics, Inc.), STI-A1014 (Sorrento Therapeutics, Inc.), STI-A1110 (Les Laboratoires Servier), and XmAb20717 (Xencor, Inc.).

Второй терапевтический агент для применения в способах, описанных в настоящем изобретении, может быть направлен или нацелен, например, на 5T4; A33; альфа-рецептор фолиевой кислоты 1 (например мирветуксимаб соравтанзин); Alk-1; ВСМА (например, смотрите WO2016166629 и другие, описанные здесь); BTN1A1 (например, смотрите WO2018222689); CA19-9; CA-125 (например абаговомаб); карбоангидраза IX; CCR2; CCR4 (например могамулизумаб); CCR5 (например леронлимаб); CCR8; CD3 [например блинатумомаб (CD3/CD19 биспецифический), PF-06671008 (CD3/P-кадгерин биспецифический), PF-06863135 (CD3/ВСМА биспецифический)]; CD19 (например блинатумомаб, MOR208); CD20 (например ибритутумаб тиуксетан, обинутузумаб, офатумумаб, ритуксимаб, ублитуксимаб); CD22 (инотузумаба озогамин, моксетумомаб пасудотокс); CD25; CD28; CD30 (например брентуксимаб ведотин); CD33 (например гемтузумаб озогамин); CD38 (например даратумумаб, даратумумаб и гиалуронидаза, и изатуксимаб), CD40; CD-40L; CD44v6; CD47 (например Hu5F9-G4, CC-90002, SRF231, B6H12); CD52 (например алемтузумаб); CD56; CD63; CD79 (например полатузумаб ведотин); CD80; CD86; CD123; CD276/B7-Н3 (например омбуртамаб); CDH17; СЕА; ClhCG; CTLA-4 (например ипилимумаб, тремелимумаб), CXCR4; десмоглеин 4; DLL3 (например ровалпитузумаб теzipрин); DLL4; E-кадгерин; EDA; EDB; EFNA4; EGFR (например цетуксимаб, депатуксизумаб

мафодотин, нецитумумаб, панитумумаб); EGFRvIII; Эндосиалин; ЕpCAM (например опортузумаб монатокс); FAP; Эмбриональный ацетилхолиновый рецептор; FLT3 (например, смотрите WO2018/220584); 4-1BB (CD137) [например утомилумаб/PF-05082566 (смотрите WO2012/032433) или урелумаб/BMS-663513], GD2 (например динутуксимаб, 3F8); GD3; G1TR (например TRX518); GloboH; GM1; GM2; HER2/neu [например маргетуксимаб, пертузумаб, трастузумаб; адо-трастузумаб эмтанзин, трастузумаб дуокармазин, PF-06804103 (смотрите US8828401)]; HER3; HER4; ICOS; IL-10; ITG-AvB6; LAG-3 (например релатлимаб, IMP701); Lewis-Y; LG; Ly-6; M-CSF [например PD-0360324 (смотрите US7326414)]; (мембрано-связанный) IgE; MCSP; мезотелин; MIS рецептор тип II; MUC1; MUC2; MUC3; MUC4; MUC5AC; MUC5B; MUC7; MUC16; Notch1; Notch3; нектин-4 (например энфортумаб ведотин); OX40 [например PF-04518600 (смотрите US7960515)]; P-кадгерин [например PF-06671008 (смотрите WO2016/001810)]; PCDHB2; PD-1 [например BCD-100, камрелизумаб, цемиплимаб, генолимзумаб (CBT-501), MEDI0680, ниволумаб, пембролизумаб, сасанлимаб (PF-06801591, смотрите WO2016/092419), синтилимаб, спартализумаб, STI-A1110, тислелизумаб, TSR-042 и другие, описанные здесь]; PD-L1 (например атезолизумаб, дурвалумаб, BMS-936559 (MDX-1105), LY3300054 и другие, описанные здесь); PDGFRA (например оларатумаб); плазмацитарный антиген; PolySA; PSCA; PSMA; PTK7 [например PF-06647020 (смотрите US9409995)]; Ror1; SAS; SLAMF7 (например элотузумаб); SHH; SIRPa (например ED9, Effi-DEM); STEAP; sTn; TGF-бета; TIGIT; TIM-3; Tmprss3; предшественник TNF-alpha; TROP-2 (например сацитузумаб говитекан); TSPAN8; VEGF (например бевацизумаб, бролуцизумаб); VEGFR1 (например ранибизумаб); VEGFR2 (например рамуцизумаб, ранибизумаб); и Wue-1.

### Лечение

Каждый терапевтический агент в описанных здесь способах лечения (например Соединение 1 и один или более дополнительных терапевтических агентов) может быть введен либо сам по себе или в лекарственном средстве (также упоминаемом здесь, как фармацевтическая композиция), который содержит терапевтический агент и один или более фармацевтически приемлемых носителей, эксципиентов и разбавителей, согласно стандартной фармацевтической практике.

Каждый терапевтический агент в описанных здесь способах лечения может быть введен либо сам по себе в виде монотерапии, или в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими агентами посредством любого подходящего

энтерального или парентерального пути введения. Термин “энтеральный путь” введения относится к введению через любую часть желудочно-кишечного тракта. Примеры энтеральных путей включают пероральный, мукозальный, буккальный и ректальный путь или внутрижелудочный путь. “Парентеральный путь” введения относится к пути введения, отличному от энтерального пути. Примеры парентеральных путей введения включают внутривенное, внутримышечное, внутридермальное, внутрибрюшинное, внутриопухолевое, внутрипузырное, внутриартериальное, интратекальное, внутрикапсулярное, внутриглазничное, внутрисердечное, транстрахеальное внутрисуставное, субкапсулярное, субарахноидальное, интраспинальное, эпидуральное и внутригрудинное, подкожное или местное введение. Терапевтические агенты согласно описанию могут быть введены с использованием любого подходящего способа, например посредством перорального приема, назогастрального зонда, гастростомической трубки, инъекции, инфузии, имплантируемого инфузионного насоса и осмотического насоса. Подходящий путь и способ введения могут варьировать в зависимости от ряда факторов, таких как конкретный используемый терапевтический агент, необходимая скорость поглощения, используемая конкретная композиции или лекарственная форма, тип или тяжесть заболевания, подвергаемого лечению, конкретное место действия и состояния пациента.

Пероральное введение твердой формы дозы терапевтического агента может быть представлено, например, в виде отдельных единиц, таких как твердые или мягкие капсулы, пилюли, облатки, леденцы или таблетки, каждая из которых содержит определенное количество по меньшей мере одного терапевтического агента. В другом аспекте пероральное введение может быть в форме порошка или гранул. В другом аспекте пероральная лекарственная форма является подъязычной, такой как, например, леденец. В таких твердых дозированных формах терапевтические агенты обычно комбинируют с одним или более адьювантами. Такие капсулы или таблетки могут содержать композицию с контролируемым высвобождением. В случае капсул, таблеток и пилюль дозированные формы также могут содержать буферные агенты или могут быть изготовлены с кишечнорастворимыми покрытиями.

В другом аспекте пероральное введение терапевтического агента может быть в жидкой дозированной форме. Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают, например, фармацевтически приемлемые эмульсии, растворы,

суспензии, сиропы и эликсиры, содержащие инертные разбавители, обычно используемые в данной области (например воду). Такие композиции также могут содержать адъюванты, например смачивающие, эмульгирующие, суспендирующие, вкусоароматические (например подсластители) и/или ароматические агенты.

Соответственно, например, в некоторых воплощениях, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде монотерапии в лекарственной форме, выбранной из одной или более таблеток, одной или более капсул, жидкого раствора, жидкой суспензии или сиропа. В некоторых воплощениях лекарственная форма представляет собой одну или более таблеток, предпочтительно одну таблетку.

В некоторых аспектах терапевтические агенты вводят в парентеральной дозированной форме. "Парентеральное введение" включает, например, подкожные инъекции, внутривенные инъекции, внутривентрикулярные инъекции, внутримышечные инъекции, внутригрудные инъекции и инфузию. Инъекционные препараты (то есть стерильные инъекционные водные или маслянистые суспензии) могут быть составлены в соответствии с известным уровнем техники с использованием подходящих диспергирующих, увлажняющих и/или суспендирующих агентов и включают депо-композиции.

Например, в некоторых воплощениях Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в лекарственной форме, выбранной из одной или более таблеток, одной или более капсул, жидкого раствора, жидкой суспензии или сиропа, и второй терапевтический агент (например химиотерапевтический агент, такой как доцетаксел или биотерапевтический агент, такой как PD-1 или PD-L1 антитело) вводят внутривенно.

В некоторых аспектах терапевтические агенты вводят в местной лекарственной форме. "Местное введение" включает, например, трансдермальное введение, например посредством трансдермальных пластырей или аппаратов для ионофореза, внутриглазное введение, или интраназальное или ингаляционное введение. Композиции для местного введения также включают, например, местные гели, спреи, мази и кремы. Местная композиция может включать соединение, которое усиливает поглощение или проникновение активного ингредиента через кожу или другие пораженные области. При введении терапевтических агентов посредством трансдермального устройства, введение выполняют с помощью пластыря либо типа резервуара и пористой мембраны, либо твердой матричной разновидности. Типичные

композиции для этой цели включают гели, гидрогели, лосьоны, растворы, кремы, мази, присыпки, повязки, пенки, пленки, кожные пластыри, облатки, импланты, губки, волокна, бандажи и микроэмульсии. Липосомы также могут быть использованы. Типичные носители включают спирт, воду, минеральное масло, вазелиновое масло, белый вазелин, глицерин, полиэтиленгликоль и пропиленгликоль. Могут быть включены улучшители проникновения - смотрите, например, Finnin and Morgan, *J. Pharm. Sci.*, 88 (10), 955-958 (1999).

Другие вещества-носители и способы введения, известные в фармацевтической области, также могут быть использованы с терапевтическими агентами. Приведенные выше соображения в отношении эффективных композиций и процедур введения хорошо известны в данной области и описаны в обычных учебниках. Композиции лекарственных средств обсуждаются, например, в работах Hoover, John E., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1975; Liberman et al., Eds., *Pharmaceutical Dosage Forms*, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; и Kibbe et al., Eds., *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (3.sup.rd Ed.), American Pharmaceutical Association, Washington, 1999.

Для комбинированного лечения выбор схемы приёма лекарственного средства (также называемой здесь схемой введения) для описанных здесь способов может зависеть от нескольких факторов, включая скорость обмена объекта в сыворотке или ткани, уровень симптомов, иммуногенность объекта и доступность целевых клеток, ткани или органа субъекта, подвергаемых лечению. Предпочтительно, схема приёма лекарственного средства максимизирует количество каждого терапевтического агента, доставляемого пациенту в соответствии с приемлемым уровнем побочных эффектов. Соответственно, величина дозы и частота введения каждого терапевтического агента или химиотерапевтического агента в комбинации зависит, отчасти, от конкретного терапевтического агента, тяжести рака, подвергаемого лечению, и от характеристик пациента. Доступно руководство по выбору соответствующих доз антител, цитокинов и малых молекул. Смотрите, например, Wawrzynczak (1996) *Antibody Therapy*, Bios Scientific Pub. Ltd, Oxfordshire, UK; Kresina (ed.) (1991) *Monoclonal Antibodies, Cytokines and Arthritis*, Marcel Dekker, New York, NY; Bach (ed.) (1993) *Monoclonal Antibodies and Peptide Therapy in Autoimmune Diseases*, Marcel Dekker, New York, NY; Baert et al. (2003) *New Engl. J. Med.* 348:601-608; Milgrom et al. (1999) *New Engl. J. Med.* 341:1966-1973; Slamon et al. (2001) *New Engl. J. Med.* 344:783-792; Beniaminovitz et al. (2000) *New*

Engl. J. Med. 342:613-619; Ghosh et al. (2003) New Engl. J. Med. 348:24-32; Lipsky et al. (2000) New Engl. J. Med. 343:1594-1602; Physicians' Desk Reference 2003 (Physicians' Desk Reference, 57th Ed); Medical Economics Company; ISBN: 1563634457; 57th edition (November 2002). Определение подходящей схемы приёма лекарственного средства может быть выполнено врачом, например, с использованием параметров или факторов, которые, как известно или предполагается в данной области, влияют на лечение или, как прогнозируется, влияют на лечение, и будет зависеть, например, от клинического анамнеза пациента (например предыдущей терапии), типа и стадии рака, подвергаемого лечению, и биомаркеров ответа на один или более терапевтических агентов в комбинированной терапии.

В некоторых аспектах субъекту можно вводить фиксированную дозу каждого терапевтического агента (например Соединения 1 в случае монотерапии или в случае комбинированной терапии с одним или более дополнительными терапевтическими агентами, такими как химиотерапевтические агенты или биотерапевтические агенты), составляющую примерно или по меньшей мере примерно 0,05 мкг, 0,2 мкг, 0,5 мкг, 1 мкг, 10 мкг, 100 мкг, 0,1 мг, 0,2 мг, 0,3 мг, 0,4 мг, 0,5 мг, 0,6 мг, 0,7 мг, 0,8 мг, 0,9 мг, 1 мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг, 5 мг, 6 мг, 7 мг, 8 мг, 9 мг, 10 мг, 11 мг, 12 мг, 13 мг, 14 мг, 15 мг, 16 мг, 17 мг, 18 мг, 19 мг, 20 мг, 21 мг, 22 мг, 23 мг, 24 мг, 25 мг, 26 мг, 27 мг, 28 мг, 29 мг, 30 мг, 31 мг, 32 мг, 33 мг, 34 мг, 35 мг, 36 мг, 37 мг, 38 мг, 39 мг, 40 мг, 41 мг, 42 мг, 43 мг, 44 мг, 45 мг, 46 мг, 47 мг, 48 мг, 49 мг, 50 мг, 51 мг, 52 мг, 53 мг, 54 мг, 55 мг, 56 мг, 57 мг, 58 мг, 59 мг, 60 мг, 61 мг, 62 мг, 63 мг, 64 мг, 65 мг, 66 мг, 67 мг, 68 мг, 69 мг, 70 мг, 75 мг, 80 мг, 90 мг, 100 мг, 125 мг, 150 мг, 175 мг, 200 мг, 225 мг, 250 мг, 275 мг, 300 мг, 350 мг, 400 мг, 450 мг, 500 мг, 550 мг, 600 мг, 350 мг, 700 мг, 750 мг, 800 мг, 900 мг, 1000 мг или 1500 мг или более. Фиксированную дозу можно вводить с интервалами, например, ежедневно, через день, три раза в неделю или один раз в неделю, один раз в две недели, один раз в три недели, ежемесячно, один раз в 2 месяца, один раз в 3 месяца, один раз в 4 месяца и так далее.

В некоторых аспектах каждый терапевтический агент (например Соединение 1 в случае монотерапии или в комбинированной терапии с одним или более дополнительными терапевтическими агентами, такими как химиотерапевтические агенты или биотерапевтические агенты) описанных здесь способов лечения может быть введен субъекту в дозе от примерно 0,05 мкг/кг до примерно 1000 мг/кг, от примерно 2 мг/кг до примерно 900 мг/кг, от примерно 3 мг/кг до примерно 800 мг/кг, от примерно 4

мг/кг до примерно 700 мг/кг, от примерно 5 мг/кг до примерно 600 мг/кг, от примерно 6 мг/кг до примерно 550 мг/кг, от примерно 7 мг/кг до примерно 500 мг/кг, от примерно 8 мг/кг до примерно 450 мг/кг, от примерно 9 мг/кг до примерно 400 мг/кг, от примерно 5 мг/кг до примерно 200 мг/кг, от примерно 2 мг/кг до примерно 150 мг/кг, от примерно 5 мг/кг до примерно 100 мг/кг, от примерно 10 мг/кг до примерно 100 мг/кг, или от примерно 10 мг/кг до примерно 60 мг/кг. Например, второй терапевтический агент можно вводить субъекту в дозе по меньшей мере примерно 0,05 мкг/кг, 0,2 мкг/кг, 0,5 мкг/кг, 1 мкг/кг, 10 мкг/кг, 100 мкг/кг, 0,2 мг/кг, 1,0 мг/кг, 2,0 мг/кг, 3,0 мг/кг, 5,0 мг/кг, 10 мг/кг, 25 мг/кг, 50 мг/кг массы тела или более. Смотрите, например, Yang et al. (2003) *New Engl. J. Med.* 349:427-434; Herold et al. (2002) *New Engl. J. Med.* 346:1692-1698; Liu et al. (1999) *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* 67:451-456; Portielji et al. (20003) *Cancer Immunol. Immunother.* 52:133-144.

В некоторых аспектах каждый терапевтический агент (например Соединение 1 в случае монотерапии или в комбинированной терапии с одним или более дополнительными терапевтическими агентами, такими как химиотерапевтические агенты или биотерапевтические агенты) описанных здесь способов лечения можно вводить субъекту в дозе, составляющей от примерно 1 мг/м<sup>2</sup> до примерно 3000 мг/м<sup>2</sup>, от примерно 2 мг/м<sup>2</sup> до примерно 2000 мг/м<sup>2</sup>, от примерно 3 мг/м<sup>2</sup> до примерно 1000 мг/м<sup>2</sup>, от примерно 4 мг/м<sup>2</sup> до примерно 750 мг/м<sup>2</sup>, от примерно 5 мг/м<sup>2</sup> до примерно 600 мг/м<sup>2</sup>, от примерно 6 мг/м<sup>2</sup> до примерно 550 мг/м<sup>2</sup>, от примерно 7 мг/м<sup>2</sup> до примерно 500 мг/м<sup>2</sup>, от примерно 8 мг/м<sup>2</sup> до примерно 450 мг/м<sup>2</sup>, от примерно 9 мг/м<sup>2</sup> до примерно мг/м<sup>2</sup>. Например, второй терапевтический агент можно вводить субъекту в дозе, составляющей по меньшей мере примерно 5 мг/м<sup>2</sup>, 10 мг/м<sup>2</sup>, 15 мг/м<sup>2</sup>, 20 мг/м<sup>2</sup>, 25 мг/м<sup>2</sup>, 30 мг/м<sup>2</sup>, 35 мг/м<sup>2</sup>, 40 мг/м<sup>2</sup>, 45 мг/м<sup>2</sup>, 50 мг/м<sup>2</sup>, 55 мг/м<sup>2</sup>, 60 мг/м<sup>2</sup>, 65 мг/м<sup>2</sup>, 70 мг/м<sup>2</sup>, 75 мг/м<sup>2</sup>, 80 мг/м<sup>2</sup>, 85 мг/м<sup>2</sup>, 90 мг/м<sup>2</sup>, 95 мг/м<sup>2</sup>, 100 мг/м<sup>2</sup>, 105 мг/м<sup>2</sup>, 110 мг/м<sup>2</sup>, 115 мг/м<sup>2</sup>, 120 мг/м<sup>2</sup>, 130 мг/м<sup>2</sup>, 135 мг/м<sup>2</sup>, 140 мг/м<sup>2</sup>, 145 мг/м<sup>2</sup>, 150 мг/м<sup>2</sup>, 155 мг/м<sup>2</sup>, 160 мг/м<sup>2</sup>, 165 мг/м<sup>2</sup>, 170 мг/м<sup>2</sup>, 175 мг/м<sup>2</sup>, 180 мг/м<sup>2</sup>, 185 мг/м<sup>2</sup>, 190 мг/м<sup>2</sup>, 195 мг/м<sup>2</sup> или 200 мг/м<sup>2</sup>.

В некоторых аспектах описанные здесь вторые терапевтические агенты можно вводить по меньшей мере один раз в сутки, два раза в сутки, три раза в сутки, четыре раза в сутки, раз в двое суток, раз в трое суток, раз в неделю, раз в две недели, раз в три недели, раз в четыре недели, раз в 30 суток, раз в пять недель, раз в шесть недель, раз в

месяц, раз в два месяца, раз в три месяца или раз в четыре месяца в виде пероральной, IV (внутривенной) или SC (подкожной) дозы.

Описанные здесь способы лечения могут продолжаться до тех пор, пока врач, осуществляющий лечение пациента, считает способ лечения эффективным. Неограничивающие параметры, которые указывают на эффективность способа лечения, включают любой или несколько из следующих параметров: уменьшение опухоли (с точки зрения массы и/или объема); уменьшение количества отдельных колоний опухоли; элиминация опухоли; и выживаемость без прогрессирования заболевания. Изменение размера опухоли может быть определено любым подходящим методом, таким как визуализация. Можно использовать различные методы диагностической визуализации, хорошо известные в данной области, такие как компьютерная томография (КТ-сканирование), двухэнергетическая СДТ, позитронно-эмиссионная томография, ультразвук, САТ-сканирование (компьютерная аксиальная томография) и ЯМР-томография. В некоторых аспектах комбинированную терапию по изобретению используют для лечения опухоли, которая достаточно большая, чтобы быть обнаруженной посредством пальпации или методов визуализации, хорошо известных в данной области, таких как ЯМР-томография, ультразвук или САТ-сканирование.

Примерная продолжительность времени курса терапии включает примерно одну неделю; примерно две недели; примерно три недели; примерно четыре недели; примерно пять недель; примерно шесть недель; примерно семь недель; примерно восемь недель; примерно девять недель; примерно десять недель; примерно одиннадцать недель; примерно двенадцать недель; примерно тринадцать недель; примерно четырнадцать недель; примерно пятнадцать недель; примерно шестнадцать недель; примерно семнадцать недель; примерно восемнадцать недель; примерно девятнадцать недель; примерно двадцать недель; примерно двадцать-одну неделю; примерно двадцать-две недели; примерно двадцать-три недели; примерно двадцать четыре недели; примерно семь месяцев; примерно восемь месяцев; примерно девять месяцев; примерно десять месяцев; примерно одиннадцать месяцев; примерно двенадцать месяцев; примерно тринадцать месяцев; примерно четырнадцать месяцев; примерно пятнадцать месяцев; примерно шестнадцать месяцев; примерно семнадцать месяцев; примерно восемнадцать месяцев; примерно девятнадцать месяцев; примерно двадцать месяцев; примерно двадцать один месяц; примерно двадцать-два месяца;

примерно двадцать-три месяца; примерно двадцать-четыре месяца; примерно тридцать месяцев; примерно три года; примерно четыре года и примерно пять лет.

Соответственно, в некоторых воплощениях Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в течение семи последовательных суток, либо само по себе в виде монотерапии, либо в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими агентами (например химиотерапевтическими агентами или биотерапевтическими агентами).

В некоторых воплощениях описанные здесь терапевтические агенты можно вводить в течение одного цикла, включающего семь последовательных суток, четырнадцать последовательных суток, двадцать одни последовательные сутки, двадцать восемь последовательных суток, тридцать пять последовательных суток, сорок два последовательных суток, сорок девять последовательных суток, пятьдесят шесть последовательных суток, шестьдесят три последовательных суток или семьдесят последовательных суток. В некоторых воплощениях введение происходит в течение по меньшей мере примерно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 или более циклов. В некоторых воплощениях каждый новый цикл начинается на следующий день после окончания предыдущего цикла. В других воплощениях каждый новый цикл начинается через 1 сутки, 2 суток, 3 суток, 4 суток, 5 суток, 6 суток, 7 суток, 8 суток, 9 суток, 10 суток, 11 суток, 12 суток, 13 суток, 14 суток, 15 суток, 16 суток, 17 суток, 18 суток, 19 суток, 20 суток, 21 сутки, 22 суток, 23 суток, 24 суток, 25 суток, 26 суток, 27 суток, 28 суток, 29 суток, 30 суток, 1 месяц, 2 месяца, 3 месяца или 4 месяца после предыдущего цикла.

В некоторых воплощениях каждый терапевтический агент может иметь разное количество суток в одном цикле. Например, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в течение одного цикла, включающего двадцать восемь суток, и второй терапевтический агент, такой как доцетаксел, вводят в течение одного цикла, включающего двадцать одни сутки. В некоторых из этих воплощений введение осуществляют в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27 или 28 циклов. В некоторых воплощениях введение происходит в течение 4 цикла, 6 циклов, 12 циклов или 24 циклов.

В некоторых воплощениях Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в течение одного цикла, содержащего двадцать восемь последовательных суток, в виде монотерапии. В некоторых из этих воплощений введение происходит в

течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27 или 28 циклов. В некоторых воплощениях введение происходит в течение 4 циклов, 6 циклов, 12 циклов или 24 циклов. В некоторых воплощениях каждый новый цикл начинается на следующий день после окончания предыдущего цикла. В других воплощениях каждый новый цикл начинается через 1 сутки, 2 суток, 3 суток, 4 суток, 5 суток, 6 суток, 7 суток, 8 суток, 9 суток, 10 суток, 11 суток, 12 суток, 13 суток, 14 суток, 15 суток, 16 суток, 17 суток, 18 суток, 19 суток, 20 суток, 21 сутки, 22 суток, 23 суток, 24 суток, 25 суток, 26 суток, 27 суток, 28 суток, 29 суток, 30 суток, 1 месяц, 2 месяца, 3 месяца или 4 месяца после предыдущего цикла.

В некоторых воплощениях изобретения пациенту вводят 1 мг, 2 мг, 4 мг, 6 мг, 8 мг, 12 мг, 16 мг, 32 мг, 60 мг, 120 мг или более Соединения 1 QD (один раз в сутки).

В некоторых воплощениях введение Соединения 1 происходит, когда пациент воздерживается от еды. В других воплощениях, введение Соединения 1 происходит во время принятия пищи пациентом.

В некоторых воплощениях изобретения пациенту вводят 1 мг Соединения 1 QD (один раз в сутки). В некоторых воплощениях изобретения пациенту вводят 2 мг Соединения 1 QD (один раз в сутки). В некоторых воплощениях изобретения пациенту вводят 4 мг Соединения 1 QD (один раз в сутки). В некоторых воплощениях изобретения пациенту вводят 6 мг Соединения 1 QD (один раз в сутки). В некоторых воплощениях изобретения пациенту вводят 8 мг Соединения 1 QD (один раз в сутки). В некоторых воплощениях изобретения пациенту вводят 12 мг Соединения 1 QD (один раз в сутки). В некоторых воплощениях изобретения пациенту вводят 16 мг Соединения 1 QD (один раз в сутки). В некоторых воплощениях изобретения пациенту вводят 30 мг Соединения 1 QD (один раз в сутки). В некоторых воплощениях изобретения пациенту вводят 32 мг Соединения 1 QD (один раз в сутки). В некоторых воплощениях изобретения пациенту вводят 60 мг Соединения 1 QD (один раз в сутки). В некоторых воплощениях изобретения пациенту вводят 120 мг Соединения 1 QD (один раз в сутки).

В некоторых воплощениях пациенту вводят 1 мг, 2 мг, 4 мг, 6 мг, 8 мг, 12 мг, 16 мг, 30 мг, 32 мг, 60 мг или 120 мг Соединения 1 QD (один раз в сутки) и  $60 \text{ мг/м}^2$ ,  $65 \text{ мг/м}^2$ ,  $70 \text{ мг/м}^2$ ,  $75 \text{ мг/м}^2$ ,  $80 \text{ мг/м}^2$ ,  $85 \text{ мг/м}^2$ ,  $90 \text{ мг/м}^2$ ,  $95 \text{ мг/м}^2$  или  $100 \text{ мг/м}^2$  второго терапевтического агента, такого как доцетаксел, один раз каждые 21 сутки (например введение в течение 1 часа в 1 сутки цикла, включающего 21 сутки). В некоторых

воплощениях Соединение 1 вводят в течение одного цикла, включающего двадцать восемь суток, и второй терапевтический агент, такой как доцетаксел, вводят в течение одного цикла, включающего двадцать одни сутки. В некоторых воплощениях, введение происходит в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27 или 28 циклов. В некоторых воплощениях введение происходит в течение 4 циклов, 6 циклов, 12 циклов или 24 циклов.

В некоторых воплощениях пациенту вводят 1 мг, 2 мг, 4 мг, 6 мг, 8 мг, 12 мг, 16 мг, 30 мг, 32 мг, 60 мг или 120 мг Соединения 1 QD (один раз в сутки) в течение одного цикла, включающего двадцать восемь суток, и  $60 \text{ мг/м}^2$ ,  $65 \text{ мг/м}^2$ ,  $70 \text{ мг/м}^2$ ,  $75 \text{ мг/м}^2$ ,  $80 \text{ мг/м}^2$ ,  $85 \text{ мг/м}^2$ ,  $90 \text{ мг/м}^2$ ,  $95 \text{ мг/м}^2$  или  $100 \text{ мг/м}^2$  второго терапевтического агента, такого как доцетаксел, один раз каждые 21 сутки (например введение в течение 1 часа в 1 сутки цикла, включающего 21 сутки).

В некоторых воплощениях пациенту вводят 1 мг, 2 мг, 4 мг, 6 мг, 8 мг, 12 мг, 16 мг, 30 мг, 32 мг, 60 мг или 120 мг Соединения 1 QD (один раз в сутки) в течение одного цикла, включающего двадцать восемь суток, и  $60 \text{ мг/м}^2$ ,  $65 \text{ мг/м}^2$ ,  $70 \text{ мг/м}^2$ ,  $75 \text{ мг/м}^2$ ,  $80 \text{ мг/м}^2$ ,  $85 \text{ мг/м}^2$ ,  $90 \text{ мг/м}^2$ ,  $95 \text{ мг/м}^2$  или  $100 \text{ мг/м}^2$  второго терапевтического агента, такого как доцетаксел, один раз каждые 21 сутки (например введение в течение 1 часа в 1 сутки цикла, включающего 21 сутки), и введение происходит в течение 4 циклов, 6 циклов, 12 циклов или 24 цикла.

В некоторых воплощениях пациенту вводят 1 мг, 2 мг, 4 мг, 6 мг, 8 мг, 12 мг, 16 мг, 30 мг, 32 мг, 60 мг или 120 мг Соединения 1 QD (один раз в сутки) и второй терапевтический агент, такой как антитело к PD-1 или PD-L1.

В некоторых аспектах первый терапевтический агент (то есть Соединение 1) может быть введен совместно (то есть в том же лекарственном средстве), одновременно (то есть в отдельных лекарственных средствах, вводимых сразу один за другим в любом порядке) или последовательно в любом порядке со вторым (или более) терапевтическим агентом. Последовательное введение особенно полезно, когда терапевтические агенты находятся в разных лекарственных формах (например, Соединение 1 представляет собой таблетку или капсулу, а второй терапевтический агент представляет собой стерильную жидкость) и/или их вводят в соответствии с разными схемами введения. Например, Соединение 1 вводят один раз в сутки, а второй терапевтический агент вводят реже, например, один раз в неделю, один раз каждые две недели или один раз каждые три недели.

В некоторых аспектах второй терапевтический агент в описанных здесь способах можно вводить с использованием той же схемы приёма лекарственного средства (дозы, частоты и продолжительности лечения), которая обычно используется, когда агент применяют в виде монотерапии для лечения того же ракового заболевания. В других аспектах субъект может получать меньшее общее количество по меньшей мере одного из терапевтических агентов, чем в случае использования агента в виде монотерапии, например меньшие дозы, менее частое введение доз и/или более короткая продолжительность лечения.

В некоторых воплощениях в случае пациента с местнораспространенным или метастатическим раком молочной железы (например после неудачной химиотерапии), такому пациенту вводят 1 мг, 2 мг, 4 мг, 6 мг, 8 мг, 12 мг, 16 мг, 30 мг, 32 мг, 60 мг или 120 мг Соединения 1 QD перорально, и от  $60 \text{ мг/м}^2$  до  $100 \text{ мг/м}^2$  доцетаксела один раз в 21 сутки внутривенно (например введение в течение 1 часа в 1 сутки цикла, включающего 21 сутки). В некоторых воплощениях, Соединение 1 вводят в течение одного цикла, включающего двадцать восемь суток, и второй терапевтический агент, такой как доцетаксел, вводят в течение одного цикла, включающего двадцать одни сутки. В некоторых воплощениях, введение происходит в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27 или 28 циклов. В некоторых воплощениях введение происходит в течение 4 циклов, 6 циклов, 12 циклов или 24 циклов для Соединения 1 и доцетаксела.

В некоторых воплощениях, в случае пациента с местнораспространенным или метастатическим раком молочной железы (например, после неудачной химиотерапии), такому пациенту вводят 1 мг, 2 мг, 4 мг, 6 мг, 8 мг, 12 мг, 16 мг, 30 мг, 32 мг, 60 мг или 120 мг Соединения 1 QD перорально в течение одного цикла, включающего двадцать восемь суток и от  $60 \text{ мг/м}^2$  до  $100 \text{ мг/м}^2$  доцетаксела один раз каждые 21 сутки внутривенно (например введение в течение 1 часа в 1 сутки цикла, включающего 21 сутки), и введение происходит в течение 4 циклов, 6 циклов, 12 циклов или 24 циклов для Соединения 1 и доцетаксела.

В некоторых воплощениях, в случае пациента с раком молочной железы (например операбельным раком с поражением лимфатических узлов), такому пациенту вводят 1 мг, 2 мг, 4 мг, 6 мг, 8 мг, 12 мг, 16 мг, 30 мг, 32 мг, 60 мг или 120 мг Соединения 1 QD перорально и  $75 \text{ мг/м}^2$  доцетаксела внутривенно один раз каждые 21 сутки (например, введение в течение 1 часа в 1 сутки цикла, включающего 21 сутки)

после доксорубицина в количестве  $50 \text{ мг/м}^2$  и циклофосфида в количестве  $500 \text{ мг/м}^2$ . В некоторых воплощениях Соединение 1 вводят в течение одного цикла, включающего двадцать восемь суток, и второй терапевтический агент, такой как доцетаксел, вводят в течение одного цикла, включающего двадцать одни сутки. В некоторых воплощениях введение происходит в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27 или 28 циклов. В некоторых воплощениях введение происходит в течение 4 циклов, 6 циклов, 12 циклов или 24 циклов для Соединения 1 и в течение 6 циклов для доцетаксела, доксорубицина и циклофосфида (например 21 сутки на цикл).

В некоторых воплощениях, в случае пациента с раком молочной железы (например операбельным раком молочной железы с поражением лимфатических узлов), такому пациенту вводят 1 мг, 2 мг, 4 мг, 6 мг, 8 мг, 12 мг, 16 мг, 30 мг, 32 мг, 60 мг или 120 мг Соединения 1 QD перорально в течение одного цикла, включающего двадцать восемь суток, и  $75 \text{ мг/м}^2$  доцетаксела внутривенно один раз каждые 21 сутки (например, введение в течение 1 часа в 1 сутки цикла, включающего 21 сутки) после доксорубицина в количестве  $50 \text{ мг/м}^2$  и циклофосфида в количестве  $500 \text{ мг/м}^2$  и введение происходит в течение 4 циклов, 6 циклов, 12 циклов или 24 циклов для Соединения 1 и в течение 6 циклов для доцетаксела, доксорубицина и циклофосфида (например 21 сутки на цикл).

В некоторых воплощениях, в случае пациента с местнораспространенным или метастатическим NSCLC (например после неудачной терапии на основе платины), такому пациенту вводят 1 мг, 2 мг, 4 мг, 6 мг, 8 мг, 12 мг, 16 мг, 30 мг, 32 мг, 60 мг или 120 мг Соединения 1 QD перорально, и  $75 \text{ мг/м}^2$  доцетаксела внутривенно один раз каждые 21 сутки (например введение в течение 1 часа в 1 сутки цикла, включающего 21 сутки). В некоторых воплощениях, Соединение 1 вводят в течение одного цикла, включающего двадцать восемь суток, и второй терапевтический агент, такой как доцетаксел, вводят в течение одного цикла, включающего двадцать одни сутки. В некоторых воплощениях введение происходит в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27 или 28 циклов. В некоторых воплощениях введение происходит в течение 4 циклов, 6 циклов, 12 циклов или 24 циклов как для Соединения 1, так и для доцетаксела.

В некоторых воплощениях в случае пациента с местнораспространенным или метастатическим NSCLC (например после неудачной терапии на основе платины),

такому пациенту вводят 1 мг, 2 мг, 4 мг, 6 мг, 8 мг, 12 мг, 16 мг, 30 мг, 32 мг, 60 мг или 120 мг Соединения 1 QD перорально в течение одного цикла, включающего двадцать восемь суток, и  $75 \text{ мг/м}^2$  доцетаксела внутривенно один раз каждые 21 сутки (например введение в течение 1 часа в 1 сутки цикла, включающего 21 сутки), и введение происходит в течение 4 циклов, 6 циклов, 12 циклов или 24 циклов как для Соединения 1, так и для доцетаксела.

В некоторых воплощениях, в случае пациента с неоперабельным, местнораспространенным или метастатическим нелеченным NSCLC (например не подвергавшегося химиотерапии), такому пациенту вводят 1 мг, 2 мг, 4 мг, 6 мг, 8 мг, 12 мг, 16 мг, 30 мг, 32 мг, 60 мг или 120 мг Соединения 1 QD перорально и  $75 \text{ мг/м}^2$  доцетаксела внутривенно один раз каждые 21 сутки (например, введение в течение 1 часа в 1 сутки цикла, включающего 21 сутки), и с дополнительным последующим введением  $75 \text{ мг/м}^2$  цисплатина. В некоторых воплощениях Соединение 1 вводят в течение одного цикла, включающего двадцать восемь суток, а второй терапевтический агент, такой как доцетаксел, вводят в течение одного цикла, включающего двадцать одни сутки. В некоторых воплощениях введение происходит в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27 или 28 циклов. В некоторых воплощениях введение происходит в течение 4 циклов, 6 циклов, 12 циклов или 24 циклов для Соединения 1 и доцетаксела.

В некоторых воплощениях в случае пациента с неоперабельным, местнораспространенным или метастатическим нелеченным NSCLC (например не подвергавшегося химиотерапии), такому пациенту вводят 1 мг, 2 мг, 4 мг, 6 мг, 8 мг, 12 мг, 16 мг, 30 мг, 32 мг, 60 мг или 120 мг Соединения 1 QD перорально в течение одного цикла, включающего двадцать восемь суток, и  $75 \text{ мг/м}^2$  доцетаксела внутривенно один раз каждые 21 сутки (например введение в течение 1 часа в 1 сутки цикла, включающего 21 сутки), и с последующим введением  $75 \text{ мг/м}^2$  цисплатина, и введение происходит в течение 4 цикла, 6 циклов, 12 циклов или 24 циклов для Соединения 1 и доцетаксела.

В некоторых воплощениях, в случае пациента с плоскоклеточной карциномой головы и шеи (SCCHN) (например местнораспространенной), такому пациенту вводят 1 мг, 2 мг, 4 мг, 6 мг, 8 мг, 12 мг, 16 мг, 30 мг, 32 мг, 60 мг или 120 мг Соединения 1 QD (один раз в сутки) и  $75 \text{ мг/м}^2$  доцетаксела внутривенно один раз каждые 21 сутки (например введение в течение 1 часа в 1 сутки цикла, включающего 21 сутки), с

дополнительным последующим введением  $75 \text{ мг/м}^2$  цисплатина внутривенно, с последующим введением  $750 \text{ мг/м}^2$  фторурацила в сутки, в виде 24-ч внутривенно в 1-5 сутки, начиная с конца инфузии цисплатина. В некоторых воплощениях Соединение 1 вводят в течение одного цикла, включающего двадцать восемь суток, а второй терапевтический агент, такой как доцетаксел, вводят в течение одного цикла, включающего двадцать одни сутки. В некоторых воплощениях введение происходит в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27 или 28 циклов. В некоторых воплощениях введение происходит в течение 4 циклов, 6 циклов, 12 циклов или 24 циклов для Соединения 1 и в течение 4 циклов для доцетаксела, цисплатина и фторурацила (например 21 сутки на цикл).

В некоторых воплощениях в случае пациента с плоскоклеточной карциномой головы и шеи (SCCHN) (например местнораспространенной), такому пациенту вводят 1 мг, 2 мг, 4 мг, 6 мг, 8 мг, 12 мг, 16 мг, 30 мг, 32 мг, 60 мг или 120 мг Соединения 1 QD (один раз в сутки) в течение одного цикла, включающего двадцать восемь суток, и  $75 \text{ мг/м}^2$  доцетаксела внутривенно один раз каждые 21 сутки (например введение в течение 1 часа в 1 сутки цикла, включающего 21 сутки), с последующим введением  $75 \text{ мг/м}^2$  цисплатина внутривенно, с последующим введением  $750 \text{ мг/м}^2$  фторурацила в сутки, в виде 24-ч IV в 1-5 сутки, начиная с конца инфузии цисплатина, и введение происходит в течение 4 циклов, 6 циклов, 12 циклов или 24 циклов для Соединения 1, и в течение 4 циклов для доцетаксела, цисплатина и фторурацила (например 21 сутки за цикл).

В некоторых воплощениях, в случае пациента с гормоно-рефрактерным раком предстательной железы (HRPC) (например андроген-независимым (гормоно-рефрактерным) метастатическим раком предстательной железы), такому пациенту вводят 1 мг, 2 мг, 4 мг, 6 мг, 8 мг, 12 мг, 16 мг, 30 мг, 32 мг, 60 мг или 120 мг Соединения 1 QD перорально, с  $75 \text{ мг/м}^2$  доцетаксела внутривенно один раз каждые 21 сутки (например введение в течение 1 часа в 1 сутки цикла, включающего 21 сутки), и 5 мг преднизона два раза в сутки непрерывно. В некоторых воплощениях Соединение 1 вводят в течение одного цикла, включающего двадцать восемь суток, а второй терапевтический агент, такой как доцетаксел, вводят в течение одного цикла, включающего двадцать одни сутки. В некоторых воплощениях введение происходит в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26,

27 или 28 циклов. В некоторых воплощениях введение происходит в течение 4 циклов, 6 циклов, 12 циклов или 24 циклов для Соединения 1, доцетаксела и преднизона.

В некоторых воплощениях, в случае пациента с гормоно-рефрактерным раком предстательной железы (HRPC) (например андрогеннезависимым (гормоно-рефрактерным) метастатическим раком предстательной железы), такому пациенту вводят 1 мг, 2 мг, 4 мг, 6 мг, 8 мг, 12 мг, 16 мг, 30 мг, 32 мг, 60 мг или 120 мг Соединения 1 QD перорально в течение одного цикла, включающего двадцать восемь суток, с  $75 \text{ мг/м}^2$  доцетаксела внутривенно один раз каждые 21 сутки (например введение в течение 1 часа в 1 сутки цикла, включающего 21 сутки), и 5 мг преднизона два раза в сутки непрерывно, и введение происходит в течение 4 циклов, 6 циклов, 12 циклов или 24 циклов для Соединения 1, доцетаксела и преднизона.

В некоторых воплощениях, в случае пациента с аденокарциномой желудка (GC) (нелеченной GC на поздней стадии, включающей пищеводно-желудочный переход), такому пациенту вводят 1 мг, 2 мг, 4 мг, 6 мг, 8 мг, 12 мг, 16 мг, 30 мг, 32 мг, 60 мг или 120 мг Соединения 1 QD перорально, с  $75 \text{ мг/м}^2$  доцетаксела внутривенно один раз каждые 21 сутки (например введение в течение 1 часа в 1 сутки цикла, включающего 21 сутки), с последующим введением  $75 \text{ мг/м}^2$  цисплатина один раз в 21 сутки (например введение в 1 сутки цикла, включающего 21 сутки), с последующим введением  $750 \text{ мг/м}^2$  фторурацила в сутки, в виде 24-ч IV в 1-5 сутки, начиная с конца инфузии цисплатина. В некоторых воплощениях Соединение 1 вводят в течение одного цикла, включающего двадцать восемь суток, а второй терапевтический агент, такой как доцетаксел, вводят в течение одного цикла, включающего двадцать одни сутки. В некоторых воплощениях введение происходит в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27 или 28 суток. В некоторых воплощениях введение происходит в течение 4 циклов, 6 циклов, 12 циклов или 24 циклов для Соединения 1, доцетаксела, цисплатина и фторурацила.

В некоторых воплощениях, в случае пациента с аденокарциномой желудка (GC) (нелеченной GC на поздней стадии, включающей пищеводно-желудочный переход), пациенту вводят 1 мг, 2 мг, 4 мг, 6 мг, 8 мг, 12 мг, 16 мг, 30 мг, 32 мг, 60 мг или 120 мг Соединения 1 QD перорально в течение одного цикла, включающего двадцать восемь суток, с  $75 \text{ мг/м}^2$  доцетаксела внутривенно один раз каждые 21 сутки (например введение в течение 1 часа в 1 сутки цикла, включающего 21 сутки), с последующим введением  $75 \text{ мг/м}^2$  цисплатина раз в 21 сутки (например введение в 1 сутки цикла,

включающего 21 сутки), с последующим введением 750 мг/м<sup>2</sup> фторурацила в сутки, в виде 24-часового IV в 1-5 сутки, начиная с конца инфузии цисплатина, и введение происходит в течение 4 циклов, 6 циклов, 12 циклов или 24 циклов для Соединения 1, доцетаксела, цисплатина и фторурацила.

В некоторых аспектах описанные здесь способы лечения могут быть использованы до или после операции для удаления опухоли и их можно использовать до, во время или после лучевой терапии.

В некоторых аспектах описанные здесь способы лечения применяют к пациенту, который не подвергался ранее лечению терапевтическим или химиотерапевтическим агентом, то есть к не подвергавшемуся лечению пациенту. В других аспектах комбинированную терапию применяют к пациенту, у которого не удалось получить устойчивый ответ после предварительной терапии с использованием терапевтического или химиотерапевтического агента, то есть к получавшему лечение пациенту. В некоторых аспектах субъект получает предварительную терапию для лечения опухоли и опухоль является рецидивирующей, метастатирующей или рефрактерной.

Соответственно, например, в некоторых воплощениях у пациентов с NSCLC, получающих описанные здесь способы лечения, наблюдалось прогрессирование после по меньшей мере первой линии ингибиторов иммунных контрольных точек (таких как ингибиторы PD-1 или PD-L1, например ипилимумаб, ниволумаб, пембролизумаб, атезолизумаб, авелумаб, дурвалумаб или цемиплимаб-gwlc) и первой линии химиотерапии на основе платины (вторая линия + (2L+)). В некоторых воплощениях пациенты с уротелиальной карциномой, получающие описанные здесь способы лечения, прогрессируют после по меньшей мере первой линии стандартной общей лечебной химиотерапии (цисплатин/карбоплатин + гемцитабин; или метотрексат/винбластин сульфат/доксорубин гидрохлорид/цисплатин и ингибитор контрольной иммунной точки (2L+)). В некоторых воплощениях пациенты с HNSCC, получающие описанные здесь способы лечения, прогрессируют после по меньшей мере первой линии стандартной системной химиотерапии и ингибитора контрольной точки первой линии (2L+).

В некоторых воплощениях пациента предварительно лечат другими терапевтическими агентами (например кортикостероидами, такими как дексаметазон) перед описанными здесь способами лечения. Например, пациента предварительно лечат пероральными кортикостероидами, такими как дексаметазон 16 мг в сутки

(например 8 мг BID) в течение 3 суток, начиная за 1 сутки до получения способов лечения, описанных здесь (например монотерапии или комбинированной терапии).

Представленное здесь изобретение также включает комбинированные терапии, которые обладают аддитивной эффективностью или аддитивным терапевтическим эффектом при одновременном уменьшении или недопущении нежелательных или неблагоприятных эффектов. Изобретение также охватывает синергетические комбинации, терапевтическая эффективность которых больше, чем аддитивная, при уменьшении или недопущении нежелательных или неблагоприятных эффектов. В некоторых аспектах методы и композиции, предоставленные в данном документе, позволяют лечить или предупреждать заболевания и расстройства, когда лечение улучшается путем повышения противоопухолевого ответа при использовании меньших или более редких доз по меньшей мере терапевтического агента в комбинированной терапии по меньшей мере к одному из параметров: 1) уменьшение частоты нежелательных или неблагоприятных эффектов, вызванных введением терапевтических агентов по отдельности, при поддержании по меньшей мере эффективности лечения; 2) увеличение степени соблюдения пациентом режима терапии, и 3) повышение эффективности противоопухолевого лечения.

#### Наборы

Терапевтические агенты описанных здесь способов лечения могут для удобства находиться в форме набора для введения композиций.

В некоторых воплощениях набор содержит контейнер и листок-вкладыш. Контейнер содержит по меньшей мере одну дозу Соединения 1 и вкладыш/наклейку, содержащую инструкцию для лечения пациента от рака и/или ассоциированного с раком заболевания с использованием Соединения 1. Контейнер может иметь определенную форму (например форму флаконов, шприцев и бутылей) и/или состоять из определенного материала (например пластика или стекла). Набор может дополнительно включать другие материалы, которые могут быть полезны для введения Соединения 1, такие как разбавители, фильтры, мешки и капельницы для внутривенного введения, иглы и шприцы.

В некоторых воплощениях набор содержит по меньшей мере первый контейнер, второй контейнер и листок-вкладыш. Первый контейнер содержит по меньшей мере одну дозу Соединения 1, а второй контейнер содержит по меньшей мере одну дозу второго терапевтического агента для комбинированной терапии. Листок

вкладыш/наклейка содержит инструкции для лечения пациента от рака и/или заболевания, ассоциированного с раком, с использованием терапевтических агентов. Первый и второй контейнеры могут иметь одинаковую или разную форму (например флаконы, шприцы и бутылки) и/или состоять из одинакового или разного материала (например пластика или стекла). Набор может дополнительно содержать другие материалы, которые могут быть полезны при введении терапевтических агентов, такие как разбавители, фильтры, мешки и капельницы для внутривенного введения, иглы и шприцы.

### **ПРИМЕРЫ**

Предполагается, что специалист в данной области может без дополнительной разработки, с использованием предыдущего описания изобретения, осуществить настоящее изобретения в полном объеме. Следующие подробные примеры описывают, как приготовить различные соединения и/или выполнить различные процессы по изобретения и должны быть истолкованы лишь как иллюстративные, а не как ограничения предыдущего описания изобретения каким-либо образом. Специалисты в данной области быстро поймут подходящие отклонения из указанных методик, как в отношении реагентов, так и в отношении условий реакции и методов.

### **СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 1**

#### **Определение РК профилей Соединения 1 в 1 и 15 сутки, ВІD дозирование**

Образцы крови для характеристики профилей РК были собраны до и после введения дозы в 1 сутки (единичная доза) и в 15 сутки (равновесное состояние) и их анализировали в отношении Соединения 1 с использованием валидированного анализа посредством жидкой хроматографии в комбинации с тандемной масс-спектрометрией (LC-MS/MS). Нижний предел количественного определения в анализе составлял 0,250 нг/мл. На Фиг.1 представлен типичный медианный РК профиль Соединения 1 в 1 сутки с дозой 2 мг ВІD. На Фиг.2 представлен типичный равновесный (15 сутки) медианный РК профиль Соединения 1 с дозой 2 мг ВІD. В Таблице 1 (ниже) представлен типичный средний максимум ( $C_{max}$ ) и минимум ( $C_{min}$ ) суточных концентраций Соединения 1 в “равновесном состоянии” (15 сутки) при дозировании 2 мг ВІD.

<b>ТАБЛИЦА 1</b>			
Доза	N	$C_{max}$ (нг/мл)	$C_{min}$ (нг/мл)
2 мг ВІD	2	26,9	14,6

**ПРИМЕР 1****Определение профилей концентрации равновесного состояния, QD и BID**

Популяционная фармакокинетическая (PK) модель была получена на основе предварительных данных по PK от 6 пациентов, получавших Соединение 1 перорально в дозах вплоть до 2 мг BID в равновесном состоянии. Наблюдалось, что фактическое среднее соотношение пика к минимальному значению в равновесном состоянии (здесь 15 суток дозирования) Соединения 1 в клиническом исследовании NCT03854227 составляло примерно 2 для BID дозирования, что значительно ниже, чем было ранее предсказано на основании доклинических данных (примерно 4 для BID). Кроме того, на основании данной популяционной PK модели, PK профили равновесного состояния после QD против BID дозирования (при использовании 16 мг общей суточной дозы в качестве примера) сравнивали с использованием индивидуальных PK параметров для каждого из этих 6 пациентов. Результаты представлены на Фиг. 3 и показывают, что QD дозирование дает низкие значения отношения пика к минимальному значению (примерно в 4 раза или меньше) в равновесном состоянии.

**ПРИМЕР 2****QD дозирование пациента “А” 32 мг Соединения 1**

Перед введением и обеспечением Соединением 1 пациента “А” исследователь подтверждает, что поддерживается соответствующая температура и условия хранения. Записи проверяют, чтобы гарантировать, что Соединение 1 хранится в защищенном месте с регулируемыми и отслеживаемыми внешними условиями с ограниченным доступом. Пациента “А” инструктируют в отношении правильного хранения Соединения 1 для введения в домашних условиях.

Соединение 1 предоставляют пациенту “А” в виде таблеток (1 мг, 5 мг и 25 мг таблеток, поставляемых в отдельных маркированных бутылках) для перорального введения. Поскольку пациент “А” получает 32 мг QD его инструктируют проглатывать целиком (то есть без раздавливания или пережевывания) одну таблетку 25 мг, одну таблетку 5 мг и две таблетки 1 мг в одно и то же время каждое утро вместе с по меньшей мере 8 унций (240 мл) воды натощак. Никакой пищи или жидкости, кроме воды, не следует употреблять в течение 2 часов до и 1 часа после каждого введения дозы. Поскольку пациент “А” посещает клинику еженедельно, ему предоставляют в аптеке клиники однонедельный запас Соединения 1 в каждый визит. Пациент “А” употребляет Соединение 1 перорально QD, как описано выше, дома, в течении четырех

циклов (цикл составляет 28 суток). Еженедельные визиты в клинику совершаются пациентом для оценки противораковой активности и побочных эффектов Соединения 1.

### **ПРИМЕР 3**

#### **QD Дозирование пациента “В” 60 мг Соединения 1**

Перед введением и предоставлением Соединения 1 пациенту “В” исследователь подтверждает, что поддерживается соответствующая температура и условия хранения. Записи проверяют, чтобы гарантировать, что Соединение 1 хранится в защищенном месте с регулируемыми и отслеживаемыми внешними условиями с ограниченным доступом. Пациента “В” инструктируют в отношении правильного хранения Соединения 1 для введения в домашних условиях

Соединение 1 предоставляется Пациенту “В” в виде таблеток (5 мг и 25 мг таблеток, поставляемых в отдельных маркированных емкостях) для перорального введения. Поскольку пациент “В” получает 60 мг QD, его инструктируют проглатывать целиком (то есть без раздавливания или пережевывания) две таблетки 25 мг и две таблетки 5 мг в одно и то же время каждое утро вместе с по меньшей мере 8 унциями (240 мл) воды натощак. Никакой пищи или жидкости, кроме воды, не следует употреблять в течение 2 часов до и 1 часа после каждого введения дозы. Поскольку пациент “В” посещает клинику еженедельно, его обеспечивают в клинической аптеке однонедельным запасом Соединения 1 в каждый визит. Пациент “В” принимает Соединение 1 перорально QD дома, как описано выше, в течение двенадцати циклов (цикл составляет 28 суток). Еженедельные визиты в клинику совершаются пациентом для оценки противораковой активности и побочных эффектов Соединения 1.

### **ПРИМЕР 4**

#### **QD дозирование Пациента “С” 120 мг Соединения 1**

Перед введением и предоставлением Соединения 1 пациенту “С” исследователь подтверждает, что поддерживается соответствующая температура и условия хранения. Записи проверяют, чтобы гарантировать, что Соединение 1 хранится в защищенном месте с регулируемыми и отслеживаемыми внешними условиями с ограниченным доступом. Пациента “С” инструктируют в отношении правильного хранения Соединения 1 для введения в домашних условиях.

Соединение 1 предоставляют пациенту “С” в виде таблеток (5 мг и 25 мг таблеток, поставляемых в отдельных маркированных емкостях) для перорального

введения. Поскольку пациент “С” получает 120 мг QD, его инструктируют проглатывать целиком (то есть без раздавливания или пережевывания) четыре таблетки 25 мг и четыре таблетки 5 мг в одно и то же время утром с по меньшей мере 8 унциями (240 мл) воды натощак. Никакой пищи или жидкости, кроме воды, не следует употреблять в течение 2 часов до и 1 часа после каждого введения дозы. Поскольку пациент “С” посещает клинику еженедельно, его обеспечивают в клинической аптеке однедельным запасом Соединения 1 в каждый визит. Пациент “С” принимает Соединение 1 перорально QD в домашних условиях, как описано выше, в течение двадцать четырех циклов (цикл составляет 28 суток). Еженедельные визиты в клинику совершаются пациентом для оценки противораковой активности и побочных эффектов Соединения 1.

#### **ПРИМЕР 5**

**Фаза 1, открытое, многоцентровое исследование, с повышением дозы и расширением когорт с установленной дозой для оценки безопасности, фармакокинетики, фармакодинамики и противоопухолевой активности Соединения 1 в качестве единственного агента и в комбинации, у участников с выбранными показаниями местнораспространенной или метастатической солидной опухоли.**

Исследование разделено на 2 части, повышение дозы (часть 1) с последующим расширением когорты с установленной дозой (часть 2). Общий дизайн исследования представлен на Фиг. 4. Часть 1 с повышением дозы дополнительно разделена на части 1А и 1В. Часть 1А включает повышение дозы в виде единственного агента у участников с местнораспространенным или метастатическим плоскоклеточным раком области головы и шеи (HNSCC), с немелкоклеточным раком легкого (NSCLC), с раком пищевода, раком эндометрия, раком шейки матки или раком мочевого пузыря, которые резистентны к стандартной терапии или плохо ее переносят или для которых нет стандартной терапии, для определения МТД (максимально переносимая доза) и RP2D (рекомендованная доза для фазы 2). Часть 1В включает определение дозы Соединения 1 в комбинации с доцетакселом при местнораспространенном или метастатическом NSCLC.

Часть 1А (повышение дозы) имеет примерно 9 когорт и включает примерно 40 участников. Модель байесовской логистической регрессии (BLRM) использовали для определения МТД. Участники получали повышающиеся дозы Соединения 1, начиная с

0,5 мг QD. Дозолимитирующую токсичность (DLT) оценивали в конце цикла 1 (28 суток) для определения повышения дозы и определения MTD. Размер когорты составлял примерно 3 участников, по меньшей мере с 1 DLT-оцененным участником на когорту на первых 3 уровнях дозы и по меньшей мере с 2 DLT-оцененными участниками на когорту в остальных когортах. Соединение 1 вводили в виде единственного агента перорально один раз в сутки для первой когорты, два раза в сутки (BID) или один раз в сутки (QD) для следующих когорт в 28-суточных циклах на постоянной основе до прогрессирования заболевания, отказа участника или недопустимой токсичности. Другие схемы введения (то есть режим с прерыванием доз, чтобы разрешить восстановление от некоторых побочных эффектов) могут быть включены в это исследование, если они дополнительно подтверждены полученными клиническими данными. Установленная продолжительность лечения составляет примерно 2 года. Следует рассматривать любое дополнительное лечение, превышающее 2 года.

В Части 2 (расширение дозы) оценивают безопасность и противоопухолевую активность Соединения 1 при монотерапии с одним агентом RP2D в 3 когортах с расширением: с местнораспространенным или метастатическим NSCLC (Часть 2A, 20 участников), уротелиальной карциномой (Часть 2B, 20 участников) и HNSCC (Часть 2C, 20 участников). Коллекция биопсий у участников в ходе лечения, у 5 участников на группу настоятельно рекомендуется при наличии разрешения государственной, местной и институциональной политики.

Кроме того, Соединение 1 в комбинации с доцетакселом оценивают в отношении местнораспространенного или метастатического NSCLC (Часть 1B определение комбинированной дозы и Часть 2D расширение комбинированной дозы). В части 1B Соединение 1 в комбинации с доцетакселом оценивают у участников с местнораспространенным или метастатическим NSCLC, который прогрессирует после по меньшей мере 1 линии ингибитора контрольной точки и химиотерапии на основе платины (2L+). BLRM, специально предназначенная для комбинаций под руководством принципа EWOC (повышение с контролем передозировки) используют для нахождения дозы. Соединение 1 начинают с уровня ниже 1 дозы единичного агента RP2D (RP2D-1) с фиксированной дозой доцетаксела в соответствии со стандартом лечения. Кроме того, в зависимости от результатов по безопасности в части 1A, и в зависимости от ожидания значительной перекрывающейся токсичности в комбинации, исходная доза Соединения

1 может быть дополнительно повышена или снижена, но не превышает единичный агент RP2D. Участники зачислены в когорты из примерно 3 участников, из которых по меньшей мере у 3 определяется DLT (дозолимитирующий токсический эффект). Примерно 6-9 участников зачисляются в часть 1B.

После определения RP2D для комбинации, дополнительных NSCLC участников зачисляют в комбинированную когорту с расширением для части 2D, пока у всех 20 участников не были оценены RP2D в комбинации (участники части 1B, получившие комбинацию RP2D, включены в общее количество 20 участников). Коллекция биопсий в ходе лечения от вплоть до 5 участников на группу настоятельно рекомендуется, при разрешении государственной, местной и институциональной политики.

Примерно 80 участников включены в часть 2. Популяция участников кратко описана ниже. Когорты расширения для частей 2A, 2B и 2C при монотерапии перечислены ниже:

- Часть 2A: Участники с NSCLC (n=20), у которых наблюдается прогрессия после по меньшей мере 1 линии ингибиторов контрольной точки и 1 линии химиотерапии на основе платины (2L+).
- Часть 2B: Участники с уротелиальной карциномой (n=20), у которых наблюдается прогрессия после по меньшей мере 1 линии стандартной системной химиотерапии (цисплатин/карбоплатин+ гемцитабин; или метотрексат/винбластин сульфат/доксорубин гидрохлорид/цисплатин [MVAC]) и ингибитор контрольной точки(2L+).
- Часть 2C: Участники с HNSCC (n=20), у которых наблюдается прогрессия после по меньшей мере 1 линии стандартной системной химиотерапии и 1 линии ингибитора контрольной точки (2L+).

Когорта расширения для комбинации в части 2D (Соединение 1 в комбинации с доцетакселом) указана ниже:

- Часть 2D: Участники с NSCLC (n=20), у которых наблюдается прогрессия после по меньшей мере 1 линии ингибитора контрольной точки и 1 линии химиотерапии на основе платины (2L+).
- Все участники в части 1 и части 2:
- Проведение скринингового анализа за 28 суток до начала исследования.
- Получение доз Соединения 1, постоянное пероральное введение с использованием 28-суточных циклов вплоть до 2 лет (для комбинации с доцетакселом используют 21

суточный цикл в соответствии с режимом введения доцетаксела). Любое дополнительное лечение с Соединением 1 свыше 2 лет должно обсуждаться и быть одобрено спонсором.

- Лечение с помощью Соединения 1 продолжают до прогрессии заболевания, решения участника (отказа согласия или нежелания дальнейшего участия), или исследователя, или неприемлемой токсичности, в зависимости от того, что наступит раньше.
- Посещение для отслеживания безопасности через по меньшей мере 28 суток, но не более 35 суток после окончания лечения.
- Кроме того, участники когорты части 1В и части 2 с расширения дозы контактируют по телефону каждые 12 недель для сбора данных о выживаемости вплоть до окончания испытания (2 года от первой дозы последнего участника).

Считается, что участник завершил исследование, если он/она завершил все этапы исследования, включая общую выживаемость (OS). Последующее наблюдение за OS не продолжается после окончания исследования.

#### Субисследование влияния пищи

Влияние пищи на PK Соединения 1 в рекомендуемых для фазы 2 дозе и режиме (BID или QD) оценивают по меньшей мере у 6 участников (но не более чем у 15 участников) из части 2В, чтобы определить, можно ли вводить Соединение 1 без пищевого ограничения в последующих клинических испытаниях. Используют фиксированную последовательность одностороннего перекрестного дизайна для оценки PK Соединения 1 в условиях голода и питания в 15 и 16 сутки цикла 1 соответственно, после повторного введения дозы в условиях пустого желудка (никакой пищи или жидкостей, кроме воды, не потребляется в течение 2 часов до и 1 часа после каждой дозы).

За исключением визитов для исследования эффекта пищи (15 и 16 сутки цикла 1), участники получают постоянные пероральные дозы Соединения 1 (QD или BID) в условиях пустого желудка (то есть никакой пищи или жидкостей, кроме воды, не употребляется в течение 2 часов до и 1 часа после каждой дозы). В 15 сутки цикла 1 участники получают пероральную дозу Соединения 1 натощак (ночное голодание в течение по меньшей мере 10 часов; вода разрешена). В 16 сутки цикла 1 участники получают другую пероральную дозу Соединения 1 с жирной и высококалорийной едой, (завтрак) с последующим 10-часовым ночным голоданием (вода разрешена). Серийные PK-образцы собирали после каждой дозы в 15 и 16 сутки. Впоследствии участники

получали оставшееся лекарственное лечение в условиях пустого желудка. Участники, у которых была гастрэктомия или диетические или другие ограничения, которые исключали 10-часовое ночное голодание (вода разрешена) или потребление жирной, высококалорийной пищи, не принимали участие в этом исследовании.

#### Критерии включения

Участники имеют право быть включенными в исследование, только если применимы все из следующих критериев:

1. Участниками могут быть женщины и/или мужчины в возрасте  $\geq 18$  лет.
2. Для части 1 повышения дозы, участники должны иметь гистологический или цитологический диагноз солидной опухоли, находящейся на поздней стадии/метастатической, участники плохо переносят стандартное лечение или резистентны к стандартной терапии\* для следующих типов опухолей:

- NSCLC;
- HNSCC;
- Пищевода;
- Эндометриального;
- Цервикального;
- Мочевого пузыря.

\* Непереносимость или прогрессирование при предыдущей терапии должны быть задокументированы для зачисления в исследования.

3. Для части 2 расширения дозы единичного агента, NSCLC участники:
  - Гистологически или цитологически подтвержденный, местнораспространенный или метастатический NSCLC, включающий плоскоклеточную карциному или аденокарциному;
  - Для NSCLC без доступной 1L целевой терапии (EGFR, ALK, ROS1, BRAF и NTRK-негативный), 2L+ NSCLC, у которых наблюдается прогрессия после по меньшей мере 1 линии ингибиторов контрольной точки (CPI) и 1 линии химиотерапии на основе платины, при схеме введения вместе или последовательно при терапии метастатических форм рака;
  - Для NSCLC с доступной 1L целевой терапией (EGFR, ALK, ROS1, BRAF или NTRK-позитивный), 2L+ NSCLC, у которых наблюдается прогрессия после по меньшей мере 1 линии целевой терапии;

- Должны получить не более чем 3 линии системной терапии при терапии метастатических форм рака;

- Радиографическое прогрессирование во время или после последнего лечения.

4. Для части 2 расширения комбинация с доцетакселом, NSCLC участники:

- Гистологически или цитологически подтвержден местнораспространенный или метастатический NSCLC, включающие как плоскоклеточную карциному, так и аденокарциному;

- Для NSCLC без доступной 1L целевой терапии (EGFR, ALK, ROS1, BRAF и NTRK негативный), 2L+ NSCLC, у которых наблюдается прогрессия после по меньшей мере 1 линии ингибиторов контрольной точки (CPI) и 1 линии химиотерапии на основе платины при схеме введения вместе или последовательно при лечении метастатических форм рака;

- Для NSCLC с доступной 1L целевой терапией (EGFR, ALK, ROS1, BRAF или NTRK позитивный), 2L+ NSCLC, у которых наблюдается прогрессия после по меньшей мере 1 линии целевой терапии;

- Не получали химиотерапии таксаном (доцетакселом или паклитакселом) при лечении местнораспространенных или метастатических форм;

- Должны получить не более 2 линий системной терапии при лечении метастатических форм рака;

- Радиографическое прогрессирование во время или после самого последнего лечения.

5. Для части 2 участников с уротелиальной карциномой:

- Гистологически или цитологически подтвержденная местнораспространенная или метастатическая уротелиальная карцинома мочевого пузыря, почечной лоханки, мочеточника или уретры;

- 2L+ уротелиальная карцинома, которая прогрессирует после по меньшей мере 1 линии стандартной химиотерапии (цисплатин/карбоплатин+ гемцитабин; или MVAC) и 1 линии ингибитора контрольной точки при лечении метастатических форм рака;

- Должны получить не более 3 линий системной терапии при лечении метастатических форм рака;

- Радиографическое прогрессирование во время или после самого последнего лечения.

6. Для части 2 участники с HNSCC:

- Гистологически или цитологически подтвержденный местнораспространенный или метастатический HNSCC;

- 2L+ HNSCC, у которых наблюдается прогрессия после по меньшей мере 1 линии стандартной системной химиотерапии и одной линии ингибиторов контрольной точки при лечении метастатических форм рака;

- Должны получить не более 3 линий системной терапии при лечении метастатических форм рака;

- Радиографическое прогрессирование во время или после самого последнего лечения.

7. Должен быть представлен обязательный архивированный фиксированный в формалине и заключенный в парафин (FFPE) блок опухолевой ткани. Если архивированная FFPE-ткань недоступна, должен быть получен опухолевый образец de novo (то есть свежий) в соответствии с местной институциональной практикой для биопсии опухоли.

8. Участники должны иметь по меньшей мере 1 измеряемое патологическое поражение (ранее не облученное), как определено Критериями оценки ответа солидных опухолей, которые не были ранее облучены.

9. Статус общего состояния (PS) Восточной объединённой онкологической группы (ECOG) составляет 0 или 1.

10. Адекватная функция костного мозга, включающая:

а. абсолютное число нейтрофилов (ANC)  $\geq 1500/\text{мм}^3$  или  $\geq 1,5 \times 10^9/\text{L}$ ;

б. Тромбоциты  $\geq 100000/\text{мм}^3$  или  $\geq 100 \times 10^9/\text{L}$ ;

в. Гемоглобин  $\geq 9$  г/дл. Разрешено ограниченное переливание для достижения этого значения после обсуждения с медицинским наблюдателем, назначенным спонсором. Не должно быть постоянной необходимости в переливании в недавнем прошлом (примерно 3 месяца).

11. Адекватная функция почек, включающая

а. Сывороточный креатин  $\leq 1,5$  x верхний предел нормального (ULN) или расчётного клиренса креатинина  $\geq 50$  мл/мин, при расчете с использованием стандартного для учреждения метода. В сомнительных случаях можно использовать 24-часовой анализ мочи для более точной оценки клиренса креатинина;

б. Расчётный клиренс креатинина  $\geq 40$  мл/мин для участников с уротелиальной карциномой.

12. Адекватная функция печени, включающая:

Для части 1A, 2A, 2B и 2C монотерапии

а Общий сывороточный билирубин  $\leq 1,5$  x верхний предел нормы (ULN) для Соединения 1 при монотерапии (за исключением случаев, когда участник имеет задокументированный синдром Жильбера);

б Аспартат- и аланин-аминотрансфераза (AST и ALT)  $\leq 2,5$  x ULN;  $\leq 5,0$  x ULN, если опухоль распространяется на печень) для Соединения 1 при монотерапии; AST и ALT  $\leq 1,5$  x ULN для Соединения 1 в комбинации с доцетакселом;

Для части 1B и 2D в комбинации с доцетакселом

а Общий билирубин  $\leq$ ULN для Соединения 1 в комбинации с доцетакселом;

б Аспартат- и аланин-аминотрансфераза (AST и ALT)  $\leq 1,5$  x ULN; щелочная фосфатаза (ALP)  $\leq 2,5$  x ULN для Соединения 1 в комбинации с доцетакселом.

13. Разрешены острые эффекты (АЕ) любой предварительной терапии на исходный уровень тяжести или степень СТСАЕ (Общие терминологические критерии для оценки нежелательных явлений)  $\leq 1$  за исключением АЕ, не представляющих риск нарушения безопасности по оценке исследователя. Пригодны участники с гипотиреозом гипопитуитаризма, полученным в результате иммунотерапии при стабильной гормоно-заместительной терапии и участники с надпочечниковой недостаточностью, получающие дозы  $< 15$  мг/сутки аналогов преднизона.

14. Участники, которые хотят и способны соблюдать все запланированные визиты, план лечения, лабораторные анализы, рекомендации по образу жизни и другие процедуры исследования.

13. Способны дать подписанное информированное согласие, как описано, которое включает согласие с требованиями и ограничениями, перечисленными в письменной форме информированного согласия (ICD) и в этом протоколе.

Лекарственная(ые) форма(ы) и упаковка

Соединение 1 представлено в виде таблеток для перорального введения. 0,5 мг, 1 мг и 5 мг поставляются в отдельных бутылках и имеют ярлык с местными нормативными требованиями.

Доцетаксел имеется в продаже и используется в соответствии с (USPI) (инструкцией по применению препарата для США).

### Введение

Участники глотают исследуемый продукт целиком и не обрабатывают (например раздавливают) или не пережевывают исследуемый продукт перед проглатыванием. Участники, которые не способны проглотить целые таблетки, могут растворить их дозу в пероральном(ых) шприце(ах), чтобы позволить введение суспензии перорально или посредством NG (назогастральной) трубки.

Соединение 1 вводят перорально сначала QD, затем BID или QD для дополнительных когорт на постоянной основе. Если подтверждено новыми данными, то может рассматриваться альтернативное прерывистое введение доз. Для когорт монотерапии цикл определяется как постоянное дозирование 28 суток, независимо от пропущенных доз или задержек дозы. Для когорт 1B и 2D (Соединение 1 в комбинации с доцетакселом) цикл определен как 21-суточный, чтобы соответствовать циклам лечения доцетакселом и схеме дозирования доцетаксела.

Для схемы введения BID, в сутки, когда утреннюю дозу Соединения 1 проводят в определенный исследовательский визит, вторую дозу в эти сутки следует принимать не ранее, чем через 8 часов, и не позднее, чем через 16 часов после первой дозы в эти сутки (допустимое окно лечения  $\pm 4$  часа). Для схемы введения один раз в сутки, допустимое окно лечения составляет  $\pm 4$  часа.

Соединение 1 вводят перорально на пустой желудок без корректировки на размер тела в каждом цикле. Участников инструктируют принимать их лекарственные средства примерно в одно и то же время каждые сутки и не принимать больше предписанной дозы в любое время. Если участник пропускает дозу или сутки лечения, он должен быть проинструктирован не “импровизировать”, но возобновить прием последующих доз в соответствии с предписаниями. Кроме того, если участника рвет каждый раз после приема дозы, его должны инструктировать не “импровизировать”, но возобновить прием последующих доз в соответствии с предписаниями. Наконец, если участник по недосмотру принимает 1 лишнюю дозу в течение суток, участник не должен принимать следующую дозу Соединения 1.

Таблетки Соединения 1 также можно растворить в суспензии, которую можно вводить перорально или посредством назогастральной (NG) трубки в случае необходимости.

В 15 и 16 сутки цикла участники части 2, принимающие участие в оценке влияния пищи, получают Соединение 1 в условиях голодания или приема пищи,

соответственно, непосредственно на месте и у них собирают кровь для РК-характеристики.

#### Введение доцетаксела

Участникам частей 1В и 2D доцетаксел вводят в количестве 75 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в течение 1 часа в 1 сутки каждого 21-суточного цикла до прогрессирования заболевания, неприемлемой токсичности или отказа участника, в зависимости от того, что наступит раньше. Все участники должны предварительно перорально получать кортикостероиды, такие как дексаметазон 16 мг в сутки (например 8 мг BID) в течение 3 суток, начиная за 1 сутки перед введением доцетаксела, чтобы снизить частоту и тяжесть задержки жидкости, а также тяжесть реакций гиперчувствительности. Внимательно следят за реакциями гиперчувствительности у участников, особенно во время первой и второй инфузии.

#### **ПРИМЕР 6**

##### **QD введение пациентам 4 мг, 6 мг и 8 мг Соединения 1**

Перед введением Соединения 1 пациентам трех когорт (4 мг QD, 6 мг QD и 8 мг QD) исследователь подтверждает, что поддерживалась соответствующая температура и условия хранения. Записи проверяли, чтобы гарантировать, что Соединение 1 хранилось в защищенном месте с регулируемыми и отслеживаемыми внешними условиями с ограниченным доступом.

Соединение 1 предоставляли пациентам в трех когортах в виде таблеток ((1) таблетки 1 мг (для пациента с дозой 4 мг QD); и 2) таблетки 1 мг и 5 мг (для пациентов с дозой 6 мг QD и 8 мг QD)), поставляемых в отдельных маркированных бутылках для перорального введения. Поскольку пациенты получали 4 мг QD, 6 мг QD и 8 мг QD соответственно, каждого из них инструктировали глотать целиком (то есть без раздавливания или пережевывания) 1) четыре таблетки 1 мг (для когорты 4 мг QD (N=3)); 2) одну таблетку 5 мг и одну таблетку 1 мг (для когорты 6 мг (N=6)); и 3) одну таблетку 5 мг и три таблетки 1 мг (для когорты 8 мг (N=2)) в одно и то же время каждое утро по меньшей мере с 8 унциями (240 мл) воды на пустой желудок. Никакой пищи или жидкостей, кроме воды, не употребляли в течение 2 часа до и 1 часа после каждого введения дозы. Пациенты в этих группах принимали Соединение 1 перорально QD, как описано выше, в течение четырех циклов (цикл состоит из 28 суток). Пациенты осуществляли еженедельные визиты в клинику, чтобы оценить противораковую активность и побочные эффекты Соединения 1. На Фиг. 5, Фиг. 6 и Фиг. 7 показаны

профили зависимости равновесной медианной концентрации от времени в 15 сутки для 4 мг QD, 6 мг QD и 8 мг QD соответственно. После QD дозирования наблюдались низкие отношения пика к минимальному значению (медиана=3,1) в равновесном состоянии. Низкие отношения пика к минимальному значению являются желательными, так как они помогают минимизировать потенциальные связанные с  $C_{\max}$  побочные эффекты (если они есть) при сохранении терапевтических эффектов. Низкие соотношения пика к минимальному значению, наблюдаемые после QD дозирования, позволяют предположить, что QD схема введения является возможной и предпочтительной для улучшения исполнения схемы лечения и повышения удобства для пациентов с раком и их лечащих врачей.

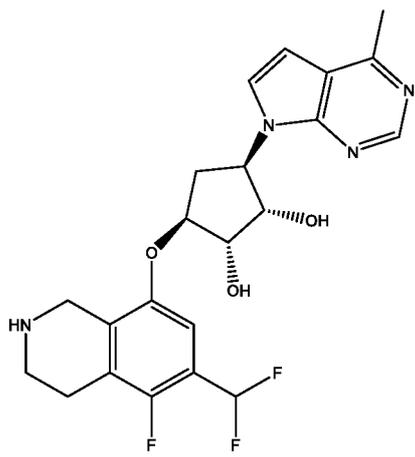
### **ПРИМЕР 7**

#### **Ингибирование фармакодинамического биомаркера SDMA в крови с помощью Соединения 1**

Уровень SDMA (симметричный диметиларгинин) в плазме использовали в качестве фармакодинамического биомаркера (PD) для контроля за ингибиторным эффектом Соединения 1. SDMA был выбран в качестве PD-биомаркера крови, так как PRMT5 катализирует образование SDMA в ряде ядерных и цитоплазматических белков, и ингибирование PRMT5 приводит к уменьшению SDMA. Количественное определение SDMA выполняли с использованием анализа жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии (LC-MS/MS), который является чрезвычайно чувствительным и специфическим аналитическим методом, который может точно определить подлинность и концентрацию соединений, таких как SDMA, в образце. Анализ валидирован от 1 – 500 нг/мл в плазме. На Фиг. 8 показано, что разные уровни доз Соединения 1 со временем уменьшали SDMA на 60-80%. Ингибирование SDMA в плазме составляло примерно 60% для первых двух когорт (N=1 в каждой когорте), включающих 0,5 мг QD и 0,5 мг BID. Ингибирование SDMA в плазме составляло примерно 80% от группы 3 до группы 9, включающих 1 мг BID (N=2), 2 мг BID (N=3), 4 мг BID (N=3), 6 мг BID (N=4), 4 мг QD (N=5), 6 мг QD (N=6) и 8 мг QD (N=3).

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения аномального клеточного роста у субъекта, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества (1S,2S,3S,5R)-3-((6-(дифторметил)-5-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диола (Соединение 1), имеющего структуру:



или его фармацевтически приемлемой соли не чаще чем один раз в сутки.

2. Способ по п. 1, где указанный аномальный клеточный рост лечат посредством ингибирования активности белков PRMT5 (белковая аргинин-метилтрансфераза 5) у указанного субъекта.

3. Способ по п. 1 или 2, где указанный аномальный клеточный рост представляет собой рак.

4. Способ по п. 3, где указанный рак, выбран из группы, состоящей из рака легкого, рака костей, рака поджелудочной железы, рака кожи, рака головы или шеи, кожной или внутриглазной меланомы, рака матки, рака яичников, рака прямой кишки, рака анальной области, рака желудка, рака толстой кишки, рака молочной железы, рака матки, карциномы фаллопиевых труб, карциномы эндометрия, карциномы шейки матки, карциномы влагалища, карциномы вульвы, болезни Ходжкина, рака пищевода, рака тонкой кишки, рака эндокринной системы, рака щитовидной железы, рака паращитовидной железы, рака надпочечников, саркомы мягких тканей, рака уретры, рака полового члена, рака предстательной железы, хронического или острого лейкоза, лимфоцитарной лимфомы, рака мочевого пузыря, рака почки или мочеточника, почечно-клеточной карциномы, карциномы почечной лоханки, новообразований центральной нервной системы (ЦНС), первичной лимфомы ЦНС, опухолей оси позвоночника, глиомы ствола головного мозга и аденомы гипофиза.

5. Способ по п. 3, где указанный рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), плоскоклеточный рак области головы и шеи (HNSCC), рак пищевода, рак эндометрия, рак шейки матки, рак мочевого пузыря, уротелиальную карциному или рак поджелудочной железы.

6. Способ по любому из пп. 1-5, где указанное Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в лекарственной форме, выбранной из одной или более таблеток, одной или более капсул, жидкого раствора, жидкой суспензии или сиропа.

7. Способ по п. 6, где указанная лекарственная форма представляет собой одну или более таблеток.

8. Способ по п. 7, где указанная лекарственная форма представляет собой единственную таблетку.

9. Способ по любому из пп. 1-8, где указанное введение происходит в течение семи последовательных суток.

10. Способ по любому из пп. 1-8, где указанное введение происходит в течение одного цикла, включающего двадцать восемь последовательных суток.

11. Способ по п. 10, где указанное введение происходит в течение 1-24 циклов.

12. Способ по п. 11, где указанное введение происходит в течение 4 циклов.

13. Способ по п. 11, где указанное введение происходит в течение 6 циклов.

14. Способ по п. 11, где указанное введение происходит в течение 12 циклов.

15. Способ по п. 11, где указанное введение происходит в течение 24 циклов.

16. Способ по любому из пп. 1-15, где указанное Соединение 1 вводят субъекту в дозе примерно 1 мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг, 5 мг, 6 мг, 7 мг, 8 мг, 9 мг, 10 мг, 11 мг, 12 мг, 13 мг, 14 мг, 15 мг, 16 мг, 17 мг, 18 мг, 19 мг, 20 мг, 21 мг, 22 мг, 23 мг, 24 мг, 25 мг, 26 мг, 27 мг, 28 мг, 29 мг, 30 мг, 31 мг, 32 мг, 33 мг, 34 мг, 35 мг, 36 мг, 37 мг, 38 мг, 39 мг, 40 мг, 50 мг, 60 мг, 70 мг, 80 мг, 90 мг, 100 мг, 110 мг, 120 мг, 130 мг, 140 мг или 150 мг один раз в сутки.

17. Способ по п. 16, где указанное Соединение 1 вводят субъекту в дозе примерно 4 мг один раз в сутки.

18. Способ по п. 16, где указанное Соединение 1 вводят субъекту в дозе примерно 6 мг один раз в сутки.

19. Способ по п. 16, где указанное Соединение 1 вводят субъекту в дозе примерно 8 мг один раз в сутки.

20. Способ по любому из пп. 1-19, который дополнительно включает введение эффективного количества второго терапевтического агента.

21. Способ по п. 20, где второй терапевтический агент представляет собой химиотерапевтический агент.

22. Способ по п. 21, где химиотерапевтический агент представляет собой паклитаксел или доцетаксел.

23. Способ по п. 20, где второй терапевтический агент представляет собой антитело.

24. Способ по п. 23, где антитело представляет собой антитело к PD-1 (белок запрограммированной клеточной смерти 1) или PD-L1 (лиганд белка программируемой клеточной смерти 1).

25. Способ по любому из пп. 20-24, где второй терапевтический агент вводят внутривенно, подкожно или перорально.

26. Способ по любому из пп. 20-25, где второй терапевтический агент вводят субъекту одновременно с Соединением 1.

27. Способ по любому из пп. 20-25, где второй терапевтический агент вводят субъекту совместно с Соединением 1.

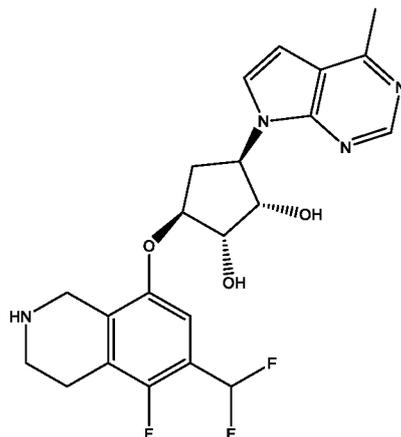
28. Способ по любому из пп. 20-25, где второй терапевтический агент вводят субъекту последовательно с Соединением 1

29. Способ по п. 22, где доцетаксел вводят в количестве  $75 \text{ мг/м}^2$  внутривенно один раз каждые 21 сутки.

30. Способ по любому из пп. 1-22, где субъекта предварительно лечат кортикостероидом перед указанным лечением.

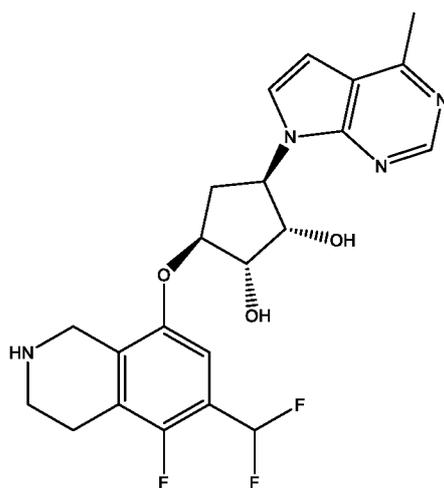
31. Способ по любому из пп. 3-30, где рак является рецидивирующим, рефрактерным или метастатическим.

32. Лекарственное средство, содержащее терапевтически эффективное количество (1S,2S,3S,5R)-3-((6-(дифторметил)-5-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диола (Соединение 1), имеющего структуру:



или его фармацевтически приемлемой соли, для применения в лечении аномального клеточного роста у субъекта не чаще чем один раз в сутки.

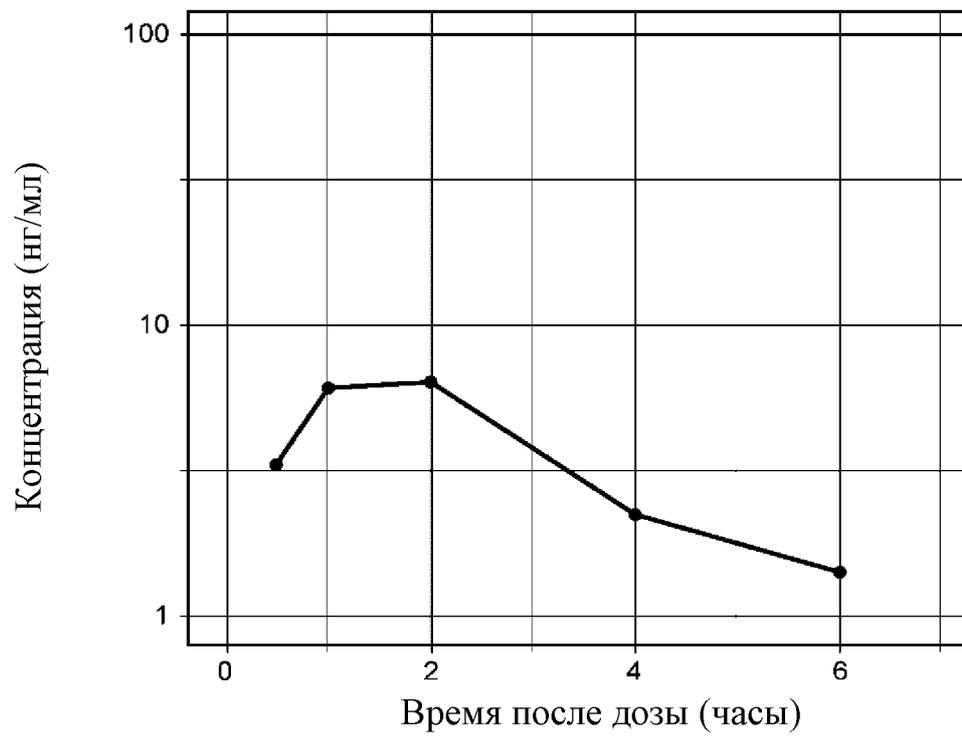
33. Лекарственное средство, содержащее терапевтически эффективное количество (1S,2S,3S,5R)-3-((6-(дифторметил)-5-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диола (Соединение 1), имеющего структуру:



или его фармацевтически приемлемой соли, и эффективное количество второго терапевтического агента для применения в лечении аномального клеточного роста у субъекта не чаще чем один раз в сутки.

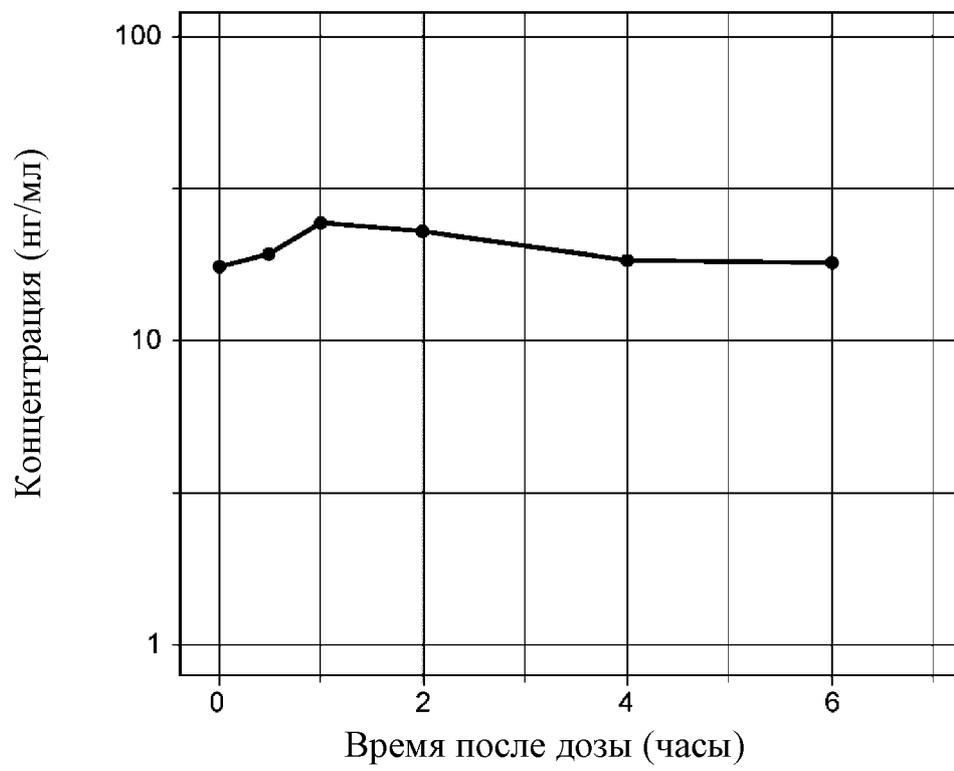
1 Схема лечения рака посредством ингибитора  
PRMT5 один раз в сутки

Фиг. 1



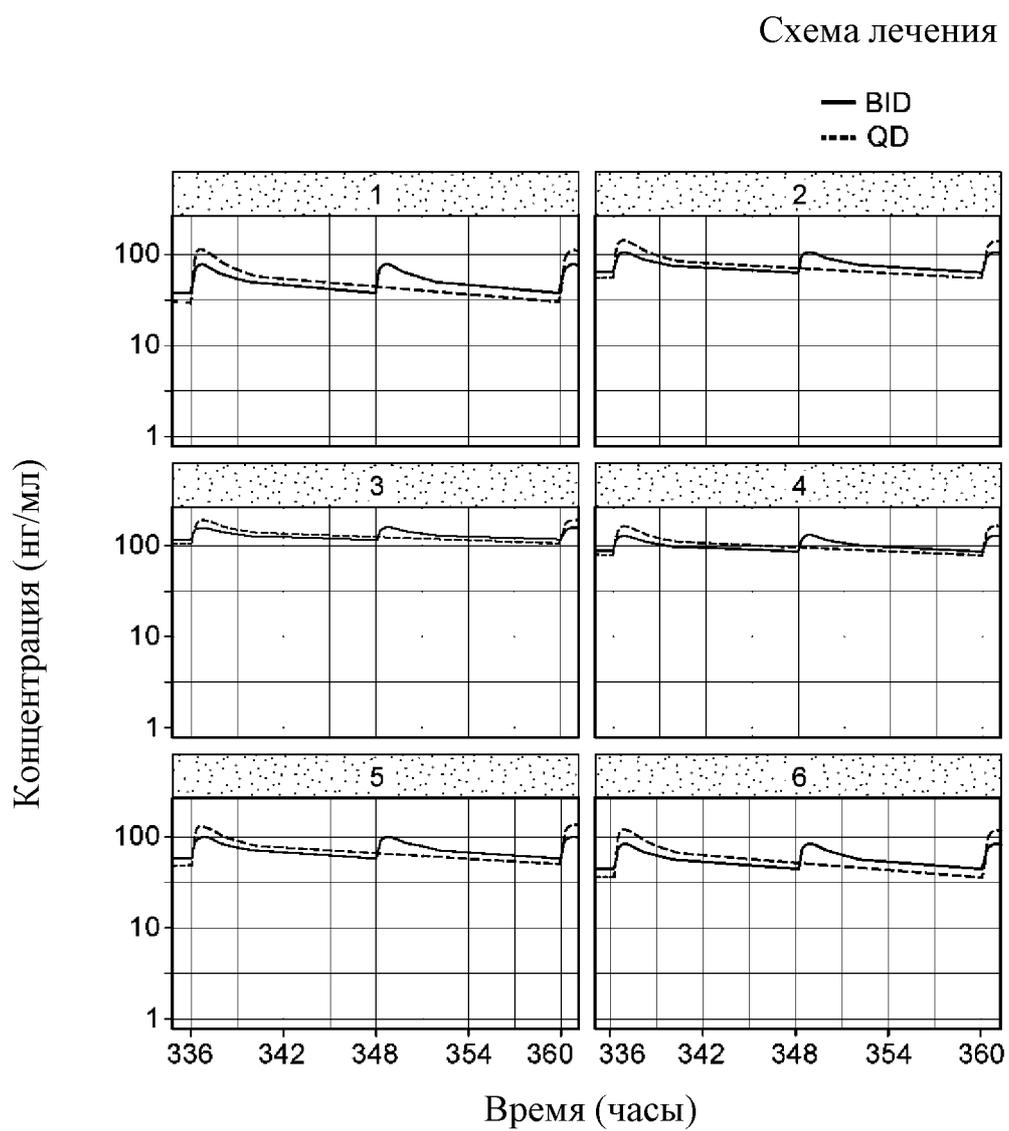
2 Схема лечения рака посредством ингибитора  
PRMT5 один раз в сутки

Фиг. 2



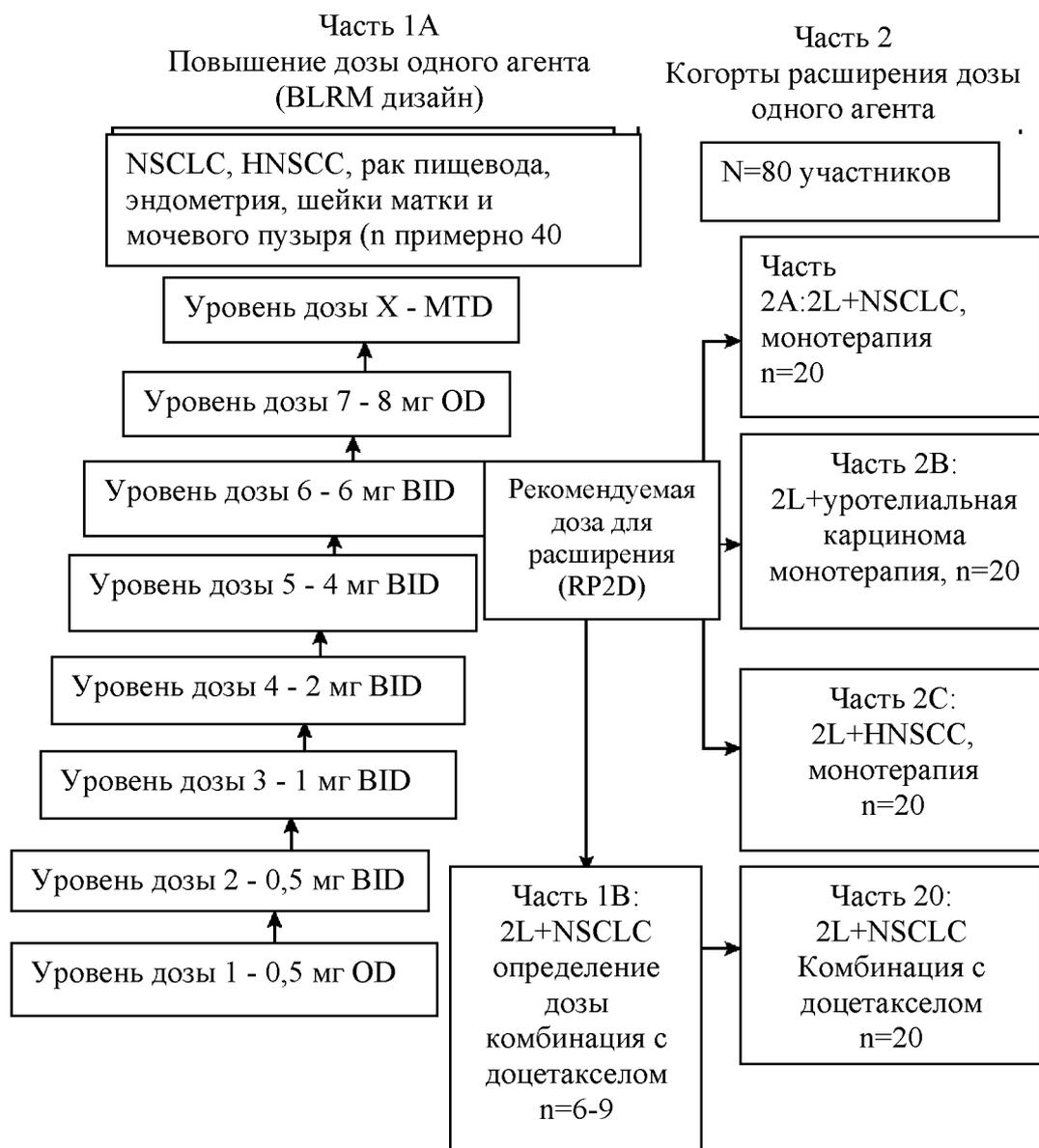
3 Схема лечения рака посредством ингибитора PRMT5 один раз в сутки

Фиг. 3



4 Схема лечения рака посредством ингибитора PRMT5 один раз в сутки

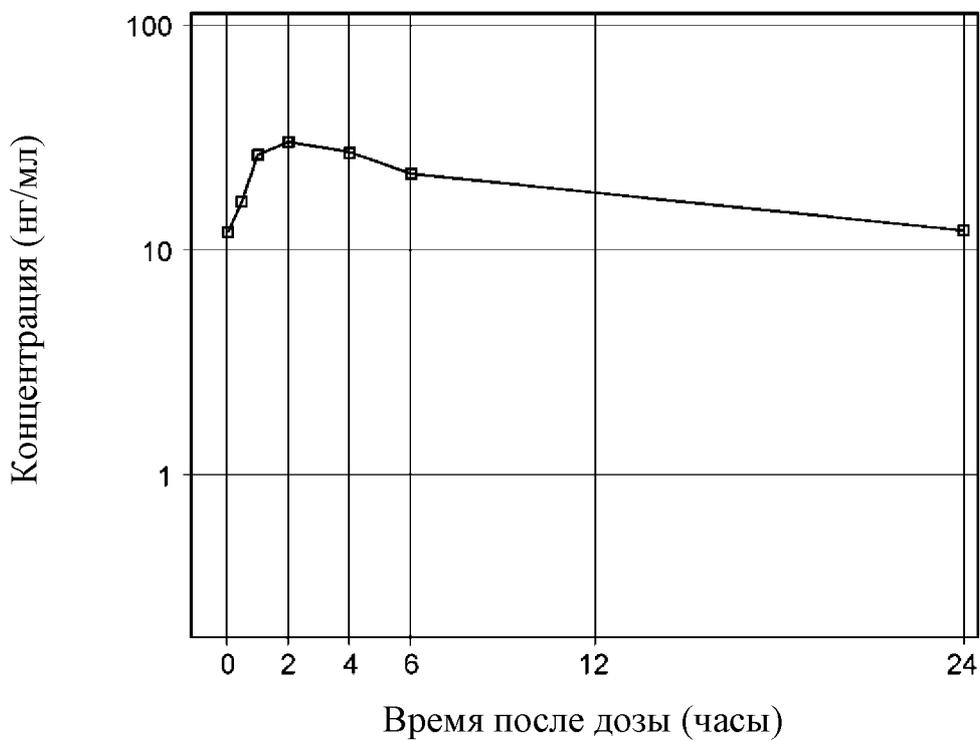
Фиг. 4



5 Схема лечения рака посредством ингибитора PRMT5 один раз в сутки

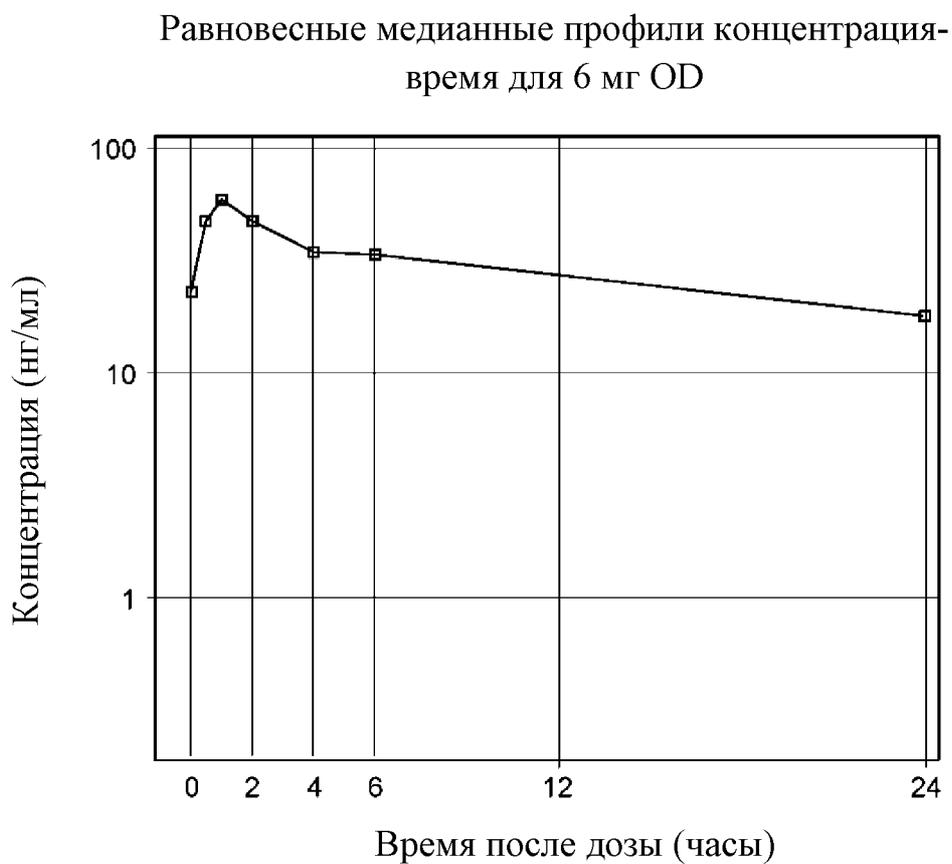
Фиг. 5

Равновесные медианные профили концентрация-время для 4 мг OD



6 Схема лечения рака посредством ингибитора  
PRMT5 один раз в сутки

Фиг. 6



7 Схема лечения рака посредством ингибитора PRMT5 один раз в сутки

Фиг. 7



8 Схема лечения рака посредством ингибитора PRMT5 один раз в сутки

Фиг. 8

