

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202291322 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.12.28

(22) Дата подачи заявки
2020.11.04

(51) Int. Cl. *A61K 31/454* (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)

(54) КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ С ПОМОЩЬЮ 2-(4-ХЛОРФЕНИЛ)-N-((2-(2,6-ДИОКСОПИПЕРИДИН-3-ИЛ)-1-ОКСОИЗОИНДОЛИН-5-ИЛ)МЕТИЛ)-2,2-ДИФТОРАЦЕТАМИДА

(31) 62/931,040

(32) 2019.11.05

(33) US

(86) PCT/US2020/058789

(87) WO 2021/091946 2021.05.14

(71) Заявитель:
СЕЛДЖЕН КОРПОРЕЙШН (US)

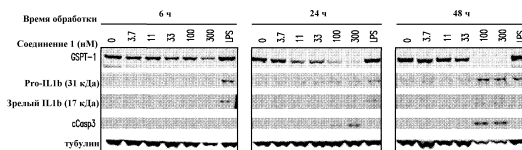
(72) Изобретатель:

Буххольц Тоня Дж., Фань Цзиньхун,
Пирс Дэниэл В., Поурдехнад Майкл,
Яо Тсун-Вен (US)

(74) Представитель:

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

(57) В изобретении обеспечены способы лечения, предупреждения, контроля и/или облегчения гипотензии, связанной с введением 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида или его стереоизомера или смеси стереоизомеров, фармацевтически приемлемой соли, таутомера, пролекарства, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата, или полиморфа у онкологического больного, при этом способы включают введение комбинации, содержащей 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид или его стереоизомер или смесь стереоизомеров, фармацевтически приемлемую соль, таутомер, пролекарство, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или полиморф, и агонист глюкокортикоидного рецептора, антагонист рецептора интерлейкина-1 или блокатор интерлейкина-1 β .



A1

202291322

202291322

A1

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ С ПОМОЩЬЮ 2-(4-ХЛОРФЕНИЛ)-N-((2-(2,6-ДИОКСОПИПЕРИДИН-3-ИЛ)-1-ОКСОИЗОИНДОЛИН-5-ИЛ)МЕТИЛ)-2,2-ДИФТОРАЦЕТАМИДА

Родственные заявки

В этой заявке испрашивается приоритет предварительной заявки США 62/931040, поданной 5 ноября 2019 года, полное раскрытие которой включено в настоящий документ путем ссылки.

Область, к которой относится изобретение

В настоящем документе обеспечены способы лечения, предупреждения, контроля и/или облегчения гипотензии, связанной с введением 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида или его стереоизомера или смеси стереоизомеров, фармацевтически приемлемой соли, таутомера, пролекарства, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата или полиморфа, у онкологического пациента, при этом способы включают введение терапевтически эффективного количества 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида или его стереоизомера или смеси стереоизомеров, фармацевтически приемлемой соли, таутомера, пролекарства, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата, или полиморфа, и терапевтически эффективного количества агониста глюкокортикоидного рецептора, антагониста рецептора интерлейкина-1 или блокатора интерлейкина-1 β . Также, в настоящем документе раскрыт 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид для применения в таких способах.

Предпосылки создания изобретения

Было показано, что 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид или его стереоизомер или смесь стереоизомеров, фармацевтически приемлемая соль, таутомер, пролекарство, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или полиморф обладают противораковой активностью. Соединение, способы его применения и содержащие его фармацевтические композиции раскрыты в патентах США 9499514; 9808451; 9968596; 10189808; 10449187; 10052315; и 10245258; и публикациях US 2018/0221361 A1; US 2019/0106405 A1; US 2019/0175573 A1; и US 2019/003018 A1.

Сохраняется потребность в эффективных способах применения 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида или его стереоизомера или смеси стереоизомеров, фармацевтически приемлемой соли, таутомера, пролекарства, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата, или полиморфа в лечении рака.

Краткое описание изобретения

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечены способы лечения, предупреждения, контроля и/или облегчения гипотензии, связанной с введением 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида или его стереоизомера или смеси стереоизомеров, фармацевтически приемлемой соли, таутомера, пролекарства, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата, или полиморфа (далее Соединение 1), у онкологического пациента, при этом способы включают введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и терапевтически эффективного количества агониста глюкокортикоидного рецептора, антагониста рецептора интерлейкина-1 или блокатора интерлейкина-1 β . В одном варианте осуществления агонист глюкокортикоидного рецептора представляет собой преднизон, преднизолон, метилпреднизолон, гидрокортизон, кортизол, триамцинолон, бетаметазон или дексаметазон. В одном варианте осуществления агонист глюкокортикоидного рецептора представляет собой преднизон, преднизолон, метилпреднизолон, гидрокортизон, кортизон, кортизол, триамцинолон, бетаметазон или дексаметазон. В одном варианте осуществления агонист глюкокортикоидного рецептора представляет собой дексаметазон. В одном варианте осуществления антагонист рецептора IL-1 представляет собой анакинру. В одном варианте осуществления блокатор IL-1 β представляет собой канакинумаб. В одном варианте осуществления рак представляет собой гематологическую злокачественную опухоль. В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой лейкоз. В одном варианте осуществления лейкоз представляет собой острый миелоидный лейкоз (AML). В некоторых вариантах осуществления AML представляет собой рецидивирующий или рефрактерный AML.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечены способы супрессии связанной с Соединением 1 индукции интерлейкина-1 β (IL-1 β) у онкологического пациента, при этом способы включают введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и терапевтически

эффективного количества агониста глюкокортикоидного рецептора, антагониста рецептора IL-1 β или блокатора IL-1 β . В одном варианте осуществления агонист глюкокортикоидного рецептора представляет собой преднизон, преднизолон, метилпреднизолон, гидрокортизон, кортизол, триамцинолон, бетаметазон или дексаметазон. В одном варианте осуществления агонист глюкокортикоидного рецептора представляет собой преднизон, преднизолон, метилпреднизолон, гидрокортизон, кортизон, кортизол, триамцинолон, бетаметазон или дексаметазон. В одном варианте осуществления агонист глюкокортикоидного рецептора представляет собой дексаметазон. В одном варианте осуществления антагонист рецептора IL-1 представляет собой анакинру. В одном варианте осуществления блокатор IL-1 β представляет собой канакинумаб. В одном варианте осуществления рак представляет собой гематологическую злокачественную опухоль. В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой лейкоз. В одном варианте осуществления лейкоз представляет собой острый миелоидный лейкоз (AML). В некоторых вариантах осуществления AML представляет собой рецидивирующий или рефрактерный AML.

В одном варианте осуществления способы, обеспеченные в настоящем документе, дополнительно включают введение пациенту терапевтически эффективного количества сосудосуживающего агента. В одном варианте осуществления способы дополнительно включают введение пациенту однократной низкой дозы сосудосуживающего агента. В одном варианте осуществления способы дополнительно включают введение пациенту одной или нескольких высоких доз сосудосуживающего агента. Неограничивающие примеры сосудосуживающих агентов включают эпинефрин, изопротеренол, фенилэфрин, норэпинефрин, добутамин, эфедрин, дроксидопа, дофамин и другие агенты, известные в данной области.

В некоторых вариантах осуществления способы, обеспеченные в настоящем документе, кроме того, включают введение пациенту дополнительного агента, выбранного из ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков ВНЗ, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK.

Соединение 1 и содержащие его фармацевтические композиции, используемые в способах по настоящему изобретению, описаны в патентах США 9499514; 9808451; 9968596; 10189808; 10449187; 10052315; и 10245258; и публикациях США 2018/0221361 A1; US 2019/0106405 A1; US 2019/0175573 A1; и US 2019/003018 A1,

раскрытия каждого из которых полностью включены в настоящий документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе обеспечены фармацевтические композиции, единичные дозированные лекарственные формы и наборы, содержащие Соединение 1 и агонист глюкокортикоидного рецептора, антагонист рецептора интерлейкина-1 или блокатор интерлейкина-1 β , подходящие для применения в лечении, предупреждении, облегчении и/или контроле гипотензии. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе обеспечены фармацевтические композиции, единичные дозированные лекарственные формы и наборы, содержащие Соединение 1 и глюкокортикоид, подходящий для применения в способах супрессии связанной с Соединением 1 индукции интерлейкина-1 β (IL-1 β). В одном варианте осуществления агонист глюкокортикоидного рецептора представляет собой преднизон, преднизолон, метилпреднизолон, гидрокортизон, кортизол, триамцинолон, бетаметазон или дексаметазон. В одном варианте осуществления агонист глюкокортикоидного рецептора представляет собой преднизон, преднизолон, метилпреднизолон, гидрокортизон, кортизон, кортизол, триамцинолон, бетаметазон или дексаметазон. В одном варианте осуществления агонист глюкокортикоидного рецептора представляет собой дексаметазон. В некоторых вариантах осуществления такие композиции включают Соединение 1 и дексаметазон, необязательно в сочетании с одним или несколькими дополнительными терапевтическими агентами. В других вариантах осуществления антагонист рецептора IL-1 представляет собой анакинру. В некоторых вариантах осуществления такие композиции включают Соединение 1 и анакинру, необязательно в сочетании с одним или несколькими дополнительными терапевтическими агентами. В одном варианте осуществления блокатор IL-1 β представляет собой канакинумаб. В некоторых вариантах осуществления такие композиции включают Соединение 1 и канакинумаб, необязательно в сочетании с одним или несколькими дополнительными терапевтическими агентами.

Также, в настоящем документе обеспечен 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид или его стереоизомер или смесь стереоизомеров, фармацевтически приемлемая соль, таутомер, пролекарство, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или полиморф (Соединение 1) для применения в способе лечения, предупреждения, контроля и/или облегчения гипотензии у онкологического пациента, при этом способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и терапевтически

эффективного количества агониста глюкокортикоидного рецептора, антагониста рецептора интерлейкина-1 или блокатора интерлейкина-1 β .

Также, в настоящем документе обеспечен 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид или его стереоизомер или смесь стереоизомеров, фармацевтически приемлемая соль, таутомер, пролекарство, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или полиморф (Соединение 1) для применения в способе супрессии индукции интерлейкина-1 β у онкологического пациента, при этом способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и терапевтически эффективного количества агониста глюкокортикоидного рецептора, антагониста рецептора интерлейкина-1 или блокатора интерлейкина-1 β .

Эти и другие аспекты предмета изобретения, описанного в настоящем документе, станут очевидными при обращении к следующему подробному описанию.

Краткое описание чертежей

Фигуры 1A-1C демонстрируют модулирование IL-1 Соединением 1 в клеточных линиях AML *in vitro* и первичных мононуклеарных клетках костного мозга AML *ex vivo*. Фигура 1A иллюстрирует эффект обработки Соединением 1 или липополисахаридом (LPS) на целевые белки в клетках ML-2: GSPT1, IL-1 β , и расщепляющую каспазу 3 в клетках ML-2 после обработки Соединением 1 или 1,0 мкг/мл LPS в течение 6, 24 и 48 часов. Фигура 1B иллюстрирует уровни IL-1 β , IL-1 β , IL-1RA и IL-18 (пг/мл) в обработанном Соединением 1 супернатанте клеточной культуры ML-2 по данным измерения с помощью электрохемилюминесцентного анализа. На фигуре 1C показан секретируемый IL-1 β в мононуклеарных клетках костного мозга от 9 субъектов с AML и 2 нормальных доноров после обработки Соединением 1 в течение 24 и 48 часов по данным измерения с помощью электрохемилюминесцентного анализа. Серый цвет обозначает субъектов, классифицированных как M0/M1/M2 по классификации FAB. Черный кружок обозначает субъектов, классифицированных как M4/M5. Не закрашенный кружок обозначает нормального донора.

Фигуры 2A-2D демонстрируют эффект генетической и фармакологической супрессии активностей каспазы 1 или каспазы 8 на уровне IL-1 β в клеточной линии ML-2. На фигуре 2A показаны уровни IL-1 β по данным измерения с помощью электрохемилюминесцентного анализа в клетках ML-2, обработанных комбинацией 1000 нМ Соединения 1 и 1, 10, 100 мкМ ингибиторов панкаспазы (Z-VAD-FMK),

каспазы 8 (Z-VAD-FMK) или каспазы 1 (Z-VAD-IETD или Z-YVAD). На фигуре 2B показаны уровни GSPT1, про-IL-1 β , каспазы 1, расщепляющей каспазы 8 и расщепляющей каспазы 3 в анализе методом иммуноблоттинга при нокауте с использованием CRISPR/Cas9 каспазы 1 или каспазы 8 в клетках ML-2 при обработке носителем или 1 мкМ Соединения 1 (через 48 часов после обработки). На фигуре 2C показаны уровни IL-1 β при нокауте с использованием CRISPR/Cas9 каспазы 1 или каспазы 8 в супернатанте клеточной культуры ML-2, измеренные с помощью электрохемилюминесцентного анализа через 72 часа после обработки. На фигуре 2D показаны уровни секретируемого IL-1 β через 72 часа в клетках ML-2, обработанных тестируемыми соединениями при 1 мкМ с похожими, но все же отличающимися от Соединения 1 механизмами. Уровни активации каспазы 8 количественно определяли с помощью колориметрического анализа активности каспазы 8/FLICE и представляли в виде нормализованного значения по сравнению с группой, обработанной DMSO. Взаимосвязь между уровнями секретируемого IL-1 β и уровнями активации каспазы 8 визуализировали в виде точечной диаграммы.

Фигуры 3A-3D демонстрируют эффект ингибиторов каспаз и индуцирующих апоптоз агентов на уровни IL-1 β в клеточных линиях MV4-11 и ML-2. На фигуре 3A показаны уровни IL-1 β , измеренные с помощью электрохемилюминесцентного анализа, в клетках MV411, обработанных комбинацией 1000 нМ Соединения 1 и 10 мкМ ингибиторов панкаспазы (Z-VAD-FMK), каспазы 8 (Z-VAD-FMK) или каспазы 1 (Z-VAD-IETD или Z-YVAD). На фигуре 3B показаны уровни секретируемого IL-1 β , определенные через 72 часа с помощью электрохемилюминесцентного анализа; уровни активации каспазы 8, количественно определенные с помощью колориметрического анализа активности каспазы 8/FLICE и представленные в виде нормализованного значения, по сравнению с группой, обработанной DMSO, в клетках MV4-11, обработанных набором соединений при концентрации 1 мкМ с похожими, но все же отличающимися от Соединения 1 механизмами. На фигуре 3C показано изменение во времени уровней активации каспазы 8 в клетках ML-2, обработанных набором механистических соединений при концентрации 1 мкМ. На фигуре 3D показано изменение во времени уровней активации каспазы 8 в клетках MV4-11, обработанных набором механических соединений при концентрации 1 мкМ.

Фигуры 4A-4C иллюстрируют эффект соединений на индукцию IL-1 β и апоптоз в клеточной линии ML-2. Фигура 4A демонстрирует эффект тестируемых соединений на клетки, собранные через 24, 48 и 72 часа после обработки соединением для анализа

методом иммуноблоттинга на уровни полноразмерного pro-IL-1 β и GSPT1. На фигуре 4B показаны уровни IL-1 β в супернатанте клеточной культуры через 24, 48 и 72 часа после обработки соединением, измеренные с помощью электрохемилюминесцентного анализа. На фигуре 4C представлено корреляционное поле уровня активации каспазы 3/7 против индукции IL-1 β .

Фигура 5A демонстрирует эффект тестируемых соединений на индукцию IL-1 β в клеточных линиях MV4-11, по данным измерения с помощью электрохемилюминесцентного анализа. Фигура 5B демонстрирует эффект тестируемых соединений на индукцию IL-1 β в клеточных линиях MOLM13, по данным измерения с помощью электрохемилюминесцентного анализа.

Фигуры 6A-6B демонстрируют эффект тестируемых соединений на апоптоз и жизнеспособность в клеточной линии ML-2. Фигура 6A иллюстрирует скорость и глубину апоптоза, измеряемые по степени активации каспазы 3/7 каждые 4 часа после обработки соединением на протяжении 68-часового периода с использованием системы визуализации IncuCyte Zoom. На фигуре 6B показана жизнеспособность клеток, измеренная через 3 дня после обработки соединением с помощью анализа CellTiter-Glo.

Фигура 7 демонстрирует эффект тестируемых соединений на уровни VEGF и TNFa в клеточных линиях ML-2, MV4-11 и MOLM13, по данным измерений с помощью электрохемилюминесцентного анализа.

Фигуры 8A-8D демонстрируют эффект деградации GSPT1 на индукцию IL-1 β Соединением 1 в изогенной паре клеточной линии MOLM13, экспрессирующей эндогенный GSPT1 или сверхэкспрессирующей недеградируемую форму GSPT1 G575N. Фигура 8A иллюстрирует уровни pro-IL-1 β , GSPT1, HA-метки, расщепляющей каспазы 3 и GAPDH в клетках, собранных для анализа методом иммуноблоттинга. Фигура 8B демонстрирует зависимость доза-ответ отдельно взятого агента на Соединение 1, измеренную через 3 дня после обработки с помощью анализа жизнеспособности CellTiter-Glo. Планки погрешностей представляют собой стандартное отклонение от дубликатов аналитических планшетов. На фигуре 8C показаны внутриклеточные уровни IL-1 β , измеренные с помощью электрохемилюминесцентного анализа. На фигуре 8D показаны уровни секретируемого IL-1 β (D), измеренные с помощью электрохемилюминесцентного анализа.

Фигуры 9A-9C иллюстрируют эффект пути GCN2 на индукцию IL-1 β Соединением 1 в изогенной паре клеточной линии MOLM13, экспрессирующей GCN2 дикого типа или с нокдауном GCN2, опосредованным CRISPR/cas9. На фигуре 9A

показаны различные биомаркеры в клетках, собранных для анализа методом иммуноблоттинга. На фигуре 9В показаны уровни IL-1 β в клеточных лизатах, измеренные с помощью электрохемилюминесцентного анализа. На фигуре 9С показаны уровни IL-1 β в супернатанте, измеренные с помощью электрохемилюминесцентного анализа.

Фигуры 10А-10С демонстрируют эффект дексаметазона на опосредованную Соединением 1 индукцию IL-1 β , апоптоз и потерю жизнеспособности. На фигуре 10А показаны уровни IL-1 β в клетках ML-2, MV4-11, MOLM13 и KG1 после обработки путем титрования Соединения 1 (0, 100, 1000 нМ) в сочетании с дексаметазоном (0, 100, 1000 нМ) в течение 48 часов, по данным измерения с помощью электрохемилюминесцентного анализа в супернатанте клеточной культуры. На фигуре 10В показаны уровни расщепляющей каспазы 3/7 каждые 6 часов на протяжении 72-часового периода в клетках ML-2, обработанных 333 нМ Соединения 1 в сочетании с 0, 12, 111, 1000 нМ дексаметазона, по данным измерения с помощью анализа IncuCyte. Треугольник, закрашенный кружок, серый квадрат и не закрашенный кружок представляют 0, 12, 111, 1000 нМ дексаметазона, соответственно. На фигуре 10С показана жизнеспособность клеток, измеренная с помощью анализа CellTiter-Glo для клеток ML-2, обработанных 0-1 мкМ Соединения 1 в сочетании с титрованием дексаметазона (0-1 мкМ) в течение 72 часов. Планки погрешностей представляют собой стандартное отклонение от дубликатов аналитических планшетов.

На фигуре 11 представлено схематическое изображение механизма индукции IL-1 β Соединением 1.

На фигуре 12 показано, что индуцированный Соединением 1 IL-1b может быть супрессирован преднизолоном, преднизолоном, метилпреднизолоном, кортизолом, кортизоном, триамцинолоном, бетаметазоном и дексаметазоном в клеточной линии ML-2.

На фигуре 13 показано, что индуцированный Соединением 1 IL-1b может быть супрессирован преднизолоном, преднизолоном, метилпреднизолоном, кортизолом, кортизоном, триамцинолоном, бетаметазоном и дексаметазоном в клеточной линии MOLM13.

Подробное описание изобретения

Определения

Как правило, используемая в настоящем документе номенклатура и описанные в настоящем документе лабораторные процедуры, относящиеся к органической химии,

медицинской химии и фармакологии, хорошо известны и широко применяются в данной области. Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, которые обычно понимается специалистами в области, к которой относится настоящее изобретение. Как правило, техническое учение одного варианта осуществления может быть объединено с техническим учением, раскрытым в других вариантах осуществления, обеспеченных в настоящем документе.

Использование слова «а» или «an» при использовании в сочетании с термином «содержащий» в формуле изобретения и/или описании может означать «один», но оно также согласуется со значением «один или несколько», «по меньшей мере один» и «один или более чем один».

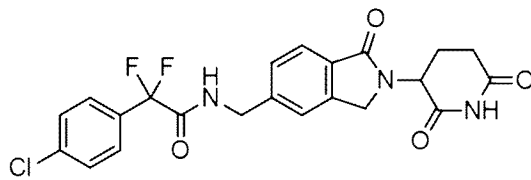
Используемые в настоящем документе термины «содержащий» и «включающий» могут быть использованы взаимозаменяемо. Термины «содержащий» и «включающий» следует интерпретировать как указывающие на наличие указанных признаков или компонентов, на которые делается ссылка, но не исключают наличия или добавления одного или нескольких признаков, или компонентов, или их групп. Кроме того, термины «содержащий» и «включающий» предназначены для включения примеров, охватываемых термином «состоящий из». Следовательно, термин «состоящий из» может быть использован вместо терминов «содержащий» и «включающий» для обеспечения более конкретных вариантов осуществления изобретения.

Термин «состоящий из» означает, что предмет изобретения имеет по меньшей мере 90%, 95%, 97%, 98% или 99% заявленных признаков или компонентов, из которых он состоит. В другом варианте осуществления термин «состоящий из» исключает из объема любого последующего перечисления любые другие признаки или компоненты, с исключением тех, которые не являются существенными для достижения технического эффекта.

Используемый в настоящем документе термин «или» следует интерпретировать как включающий «или» означающий любое одно или любое сочетание. Поэтому «А, В или С» означает любое из следующего: «А; В; С; А и В; А и С; В и С; А, В и С». Исключение для этого определения имеет место только тогда, когда сочетание элементов, функций, стадий или действий является, некоторым образом, в своей основе взаимно исключаящим. Например, «лечение, предупреждение или контроль» или аналогичные перечисления означают: «лечение; предупреждение; контроль; лечение и

предупреждение; лечение и контроль; предупреждение и контроль; лечение, предупреждение и контроль».

Термин «Соединение 1» относится к «2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамиду», имеющему структуру:



и его стереоизомерам или смеси стереоизомеров, фармацевтически приемлемым солям, таутомерам, пролекарствам, сольватам, гидратам, сокристаллам, клатратам или полиморфам. В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 относится к 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамиду и его таутомерам. В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 относится к полиморфу 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида, такому как форма А, В, С, D или Е, или их смесь. В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 относится к полиморфной форме С 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида. В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 относится к аморфной форме 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида. В одном варианте осуществления стереоизомер представляет собой энантиомер.

Используемые в настоящем документе аббревиатуры для любых защитных групп, аминокислот и других соединений, если не указано иное, приводятся в соответствии с их общим использованием, как общепринятые аббревиатуры или как установлено Комиссией по Биохимической Номенклатуре IUPAC-IUB (см. *Biochem.* 1972, 11:942-944).

Используемый в настоящем документе, и если не указано иное, термин «парентеральные» включает подкожные, внутривенные, внутримышечные, внутрисуставные, интрасиновиальные, интрастернальные, интратекальные, внутрипеченочные, внутриочаговые и внутричерепные методы инъекции или инфузии.

Используемое в настоящем документе и если не указано иное, выражение «стандартная доза» относится к физически дискретной единице состава, подходящей для субъекта, подлежащего лечению (*например*, для единичной дозы); при этом каждая

единица содержит предварительно определенное количество активного агента, выбранное для достижения желаемого терапевтического эффекта (подразумевается, что для достижения желаемого или оптимального эффекта может потребоваться множество доз), необязательно вместе с фармацевтически приемлемым носителем, который может быть обеспечен в предварительно определенном количестве. Стандартная доза может представлять собой, например, объем жидкости (например, приемлемого носителя), содержащий предварительно определенное количество одного или нескольких терапевтических агентов, предварительно определенное количество одного или нескольких терапевтических агентов в твердой форме, лекарственную форму с замедленным высвобождением или устройство для доставки лекарственного средства, содержащее предварительно определенное количество одного или нескольких терапевтических агентов, и т.д. Следует понимать, что стандартная доза может содержать разнообразные компоненты в дополнение к терапевтическому агенту(ам). Например, могут быть включены приемлемые носители (*например*, фармацевтически приемлемые носители), разбавители, стабилизаторы, буферы, консерванты и т.д., как описано ниже. Однако следует понимать, что решение об суммарном суточном применении состава по настоящему изобретению будет приниматься лечащим врачом в рамках здравого медицинского суждения. Конкретный уровень эффективной дозы для любого конкретного субъекта или организма может зависеть от разнообразных факторов, включая подлежащее лечению нарушение и тяжесть нарушения; активность конкретного используемого активного соединения; используемую конкретную композицию; возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол и диету субъекта; время введения и скорость выведения конкретного используемого активного соединения; продолжительность лечения; лекарственные средства и/или дополнительные методы лечения, используемые в комбинации или одновременно с конкретным(и) применяемым(и) соединением(ями), и подобные факторы, хорошо известные в области медицины.

Используемый в настоящем документе термин «твердая форма» относится к кристаллической форме или аморфной форме, или их смеси, 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида или его стереоизомера или смеси стереоизомеров, фармацевтически приемлемой соли, таутомера, пролекарства, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата или полиморфа.

Используемый в настоящем документе термин «фармацевтически приемлемая(ые) соль(и)», если не указано иное, включает, но без ограничения, соли

кислотных или основных фрагментов Соединения 1. Основные фрагменты способны образовывать большое разнообразие солей с различными неорганическими и органическими кислотами. Кислоты, которые можно использовать для получения фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей таких основных соединений, представляют собой кислоты, которые образуют нетоксичные кислотно-аддитивные соли, *например*, соли, содержащие фармакологически приемлемые анионы. Подходящие органические кислоты включают, но без ограничения, малеиновую, фумаровую, бензойную, аскорбиновую, янтарную, уксусную, муравьиную, щавелевую, пропионовую, винную, салициловую, лимонную, глюконовую, молочную, миндальную, коричную, олеиновую, дубильную, аспарагиновую, стеариновую, пальмитиновую, гликолевую, глутаминовую, глюконовую, глюкароновую, сахарную, изоникотиновую, метансульфоновую, этансульфоновую, п-толуолсульфоновую, бензолсульфоновую кислоты или памовую (*например*, 1,1'-метилден-бис-(2-гидрокси-3-нафтоат) кислоты. Подходящие неорганические кислоты включают, но без ограничения, соляную, бромистоводородную, йодистоводородную, серную, фосфорную или азотную кислоты. Соединения, которые включают аминную группу, могут образовывать фармацевтически приемлемые соли с различными аминокислотами, в дополнение к кислотам, упомянутым выше. Химические группы, которые являются кислотными по своей природе, способны образовывать основные соли с различными фармакологически приемлемыми катионами. Примерами таких солей являются соли щелочных или щелочноземельных металлов и, в частности, соли кальция, магния, натрия, лития, цинка, калия или железа.

Используемый в настоящем документе, и если не указано иное, термин «сольват» означает соединение, обеспеченное в настоящем документе, или его соль, которое дополнительно включает стехиометрическое или нестехиометрическое количество растворителя, связанного нековалентными межмолекулярными силами. Если растворителем является вода, сольват представляет собой гидрат.

Используемый в настоящем документе, и если не указано иное, термин «пролекарство» означает производное соединения, которое может гидролизаться, окисляться или иным образом реагировать в биологических условиях (*in vitro* или *in vivo*) с получением соединения. Примеры пролекарств включают, но без ограничения, производные соединений, описанных в настоящем документе (*например*, Соединение 1), которые включают биогидролизуемые фрагменты, такие как биогидролизуемые

амиды, биогидролизуемые сложные эфиры, биогидролизуемые карбаматы, биогидролизуемые карбонаты, биогидролизуемые уреиды и биогидролизуемые аналоги фосфатов.

«Фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество» относится к веществу, которое способствует введению активного агента субъекту, например, путем изменения стабильности активного агента или изменения абсорбции субъектом при введении. Фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество обычно не оказывает значительного неблагоприятного токсикологического воздействия на пациента. Примеры фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ включают, например, воду, NaCl (включая солевые растворы), физиологические растворы, ½ физиологический раствор, сахарозу, глюкозу, объемообразующие агенты, буферы, связующие вещества, наполнители, разрыхлители, смазывающие вещества, покрытия, подсластители, ароматизаторы, спирты, масла, желатины, углеводы, такие как амилоза или крахмал, сложные эфиры жирных кислот, гидроксиметилцеллюлозу, поливинилпирролидин, красители и т.п. Специалисту в данной области будет понятно, что другие фармацевтические вспомогательные вещества, известные в данной области, могут быть использованы в настоящем изобретении и включают те, которые перечислены, например, в *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Rowe R.C., Shesky P.J., and Quinn M.E., 6th Ed., The Pharmaceutical Press, RPS Publishing (2009). Термины «объемообразующий агент» и «буфер» используются в соответствии с их простым и обычным значением в данной области.

Используемый в настоящем документе, и если не указано иное, термин «примерно» при использовании в связи с дозами, количествами или массовым процентом ингредиентов композиции или дозированной формы, означают дозу, количество или массовый процент, которые, как признано специалистами в данной области, обеспечивают фармакологический эффект, эквивалентный эффекту, получаемому при использовании указанной дозы, количества или массового процента. В частности, термин «примерно» подразумевает дозу, количество или массовый процент в пределах 30%, 25%, 20%, 15%, 10% или 5% от указанной дозы, количества или массового процента.

Используемый в настоящем документе термин «вводить» или «введение» относится к акту физической доставки субъекту вещества в том виде, в котором оно существует вне организма. Введение включает все формы доставки терапевтических агентов, известные в данной области, включая, но без ограничения, местную доставку,

введение через слизистую оболочку, инъекции, внутрикожную, внутривенную, внутримышечную доставку или другие способы физической доставки, описанные в настоящем документе или известные в данной области (*например*, имплантация устройства с медленным высвобождением, такого как мини-осмотический насос, субъекту; липосомальные составы; трансбуккальные; сублингвальные; небные; десневые; назальные; вагинальные; ректальные; внутриартериальные; внутрибрюшинные; внутрижелудочковые; внутричерепные; или чрескожные).

«Противораковые агенты» относятся к антиметаболитам (*например*, 5-фторурацил, метотрексат, флударабин), средствам против микротрубочек (*например*, алкалоиды барвинка, такие как винкристин, винбластин; таксаны, такие как паклитаксел, доцетаксел), алкилирующим агентам (*например*, циклофосфамид, мелфалан, кармустин, нитрозомочевина, такие как бисхлорэтилнитрозомочевина и гидроксимочевина), препаратам платины (*например*, цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин, JM-216 или сатраплатин, CI-973), антрациклинам (*например*, доксорубин, даунорубин), противоопухолевым антибиотикам (*например*, митомицин, идарубин, адриамицин, дауномицин), ингибиторам топоизомеразы (*например*, этопозид, камптотецины), агентам против ангиогенеза (*например*, SUTENT®, сунитиниб малат и бевацизумаб) или любым другим цитотоксическим агентам (эстрамустинфосфат, преднимустин), гормонам или агонистам, антагонистам, частичным агонистам или частичным антагонистам гормонов, ингибиторам киназ, ингибиторам контрольных точек и лучевой терапии.

Под «совместным введением» подразумевается, что соединения, композиции или агенты, описанные в настоящем документе, вводят в одно и то же время, непосредственно перед введением или сразу же после введения одного или нескольких дополнительных соединений, композиций или агентов, включая, *например*, противораковый агент. Предполагается, что совместное введение включает одновременное или последовательное введение соединений, композиций или агентов по отдельности или в комбинации (более одного соединения или агента). Совместное введение включает введение двух соединений, композиций или агентов одновременно, приблизительно одновременно (*например*, в пределах примерно 1, 5, 10, 15, 20 или 30 минут друг от друга) или последовательно в любом порядке. Таким образом, совместное введение может включать введение одного активного агента (*например*, соединения, описанного в настоящем документе) через 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20 или 24 часов после введения дополнительного активного агента. Совместное введение

также может быть осуществлено путем совместного составления, *например*, путем изготовления единичной дозированной формы, включающей оба активных агента. Активные агенты могут быть составлены отдельно. В таких случаях активные агенты смешивают и вместе включают в конечную форму единицы дозирования. Альтернативно, совместное введение, как описано в настоящем документе, может включать введение двух отдельных единичных дозированных форм по меньшей мере двух отдельных активных агентов (*например*, Соединения 1 и дополнительного активного агента, описанного в настоящем документе).

Используемый в настоящем документе термин «ежедневно» предназначен для обозначения того, что терапевтическое соединение, такое как Соединение 1, вводят один или несколько раз в сутки в течение определенного периода времени. Термин «непрерывное» предназначен для обозначения того, что терапевтическое соединение, такое как Соединение 1, вводят ежедневно в течение непрерывного периода по меньшей мере от 10 дней до 52 недель. Используемый в настоящем документе термин «прерывистое» или «прерывисто» предназначен для обозначения остановки и начала введения с регулярными или с нерегулярными интервалами. Например, прерывистое введение Соединения 1 представляет собой введение в течение от одного до шести дней в неделю, введение циклами (*например*, ежедневное введение в течение от одного до десяти последовательных дней из 28-дневного цикла, затем период отдыха без введения в течение остальных из 28 дней, или ежедневное введение в течение от двух до восьми недель подряд, затем период отдыха без введения в течение одной недели) или введение через сутки. Используемый в настоящем документе термин «цикличность» предназначен для обозначения того, что терапевтическое соединение, такое как Соединение 1, вводят ежедневно или непрерывно, но с периодом отдыха.

«Циклическая терапия» относится к режиму или терапии, которые предусматривают период введения, как описано в настоящем документе, и период отдыха, как описано в настоящем документе.

Используемый в настоящем документе термин «период введения», относится к периоду времени, в течение которого субъекту непрерывно или активно вводят соединение или композицию, описанную в настоящем документе.

Используемый в настоящем документе термин «период отдыха» относится к периоду времени, часто следующему за периодом введения, когда субъекту не вводят соединение или композицию, описанную в настоящем документе (*например*, приостановка лечения). В некоторых вариантах осуществления «период отдыха»

относится к периоду времени, когда субъекту не вводят единичный агент или лечение с использованием конкретного соединения приостанавливают. В таких вариантах осуществления субъекту может быть введен дополнительный терапевтический агент (например, агент, отличный от соединения или композиции, введенных в предыдущий период введения).

«Эффективное количество» представляет собой количество, является достаточным для достижения эффекта, ради которого его вводят (*например*, для лечения заболевания или уменьшения одного или нескольких симптомов заболевания или состояния). Таким образом, введение субъекту некоторого «количества» соединения, описанного в настоящем документе, относится к введению «некоторого количества, эффективного» для достижения желаемого терапевтического результата. Таким образом, «терапевтически эффективное количество» соединения, описанного в настоящем документе, для целей настоящего документа определяется такими соображениями, которые известны в данной области. Термин «терапевтически эффективное количество» соединения в настоящем документе относится к количеству соединения, которое при введении является достаточным для лечения одного или нескольких симптомов заболевания, описанного в настоящем документе. Введение соединения, описанного в настоящем документе, может быть определено в соответствии с такими факторами, как, например, болезненное состояние, возраст, пол и вес индивидуума. Терапевтически эффективное количество также относится к любым токсическим или вредным эффектам Соединения 1, которые перевешиваются терапевтически благоприятными эффектами.

Используемые в настоящем документе, и если не указано иное, термины «лечить», «лечение» и «терапия» относятся к устранению или уменьшению интенсивности заболевания или нарушения, или одного или нескольких симптомов, ассоциированных с заболеванием или нарушением. В некоторых вариантах осуществления термины относятся к сведению к минимуму распространения или ухудшения заболевания или нарушения в результате введения одного или нескольких профилактических или терапевтических агентов пациенту с таким заболеванием или нарушением. В некоторых вариантах осуществления термины относятся к введению соединения, обеспеченного в настоящем документе, с другим дополнительным активным агентом или без него после появления симптомов конкретного заболевания.

Используемые в настоящем документе, и если не указано иное, термины «предупредить», «предупреждение» и «профилактика» относятся к профилактике

наступления, рецидива или распространения заболевания или нарушения, или одного или нескольких их симптомов. В некоторых вариантах осуществления термины относятся к лечению с помощью или введению соединения, обеспеченного в настоящем документе, с другим дополнительным активным соединением или без него до появления симптомов, особенно у пациентов с риском возникновения заболеваний или нарушений, предусмотренных в настоящем документе. Эти термины охватывают ингибирование или уменьшение симптома конкретного заболевания. Пациенты с семейным анамнезом заболевания, в частности, являются кандидатами для профилактических схем в определенных вариантах осуществления. Кроме того, пациенты с повторяющимися симптомами в анамнезе также являются потенциальными кандидатами на профилактику. В этом отношении термин «профилактика» может использоваться взаимозаменяемо с термином «профилактическое лечение».

Используемые в настоящем документе, и если не указано иное, термины «регулировать», «регулирование» и «контроль» относятся к предупреждению или замедлению развития, распространения или ухудшения заболевания или нарушения или одного или нескольких их симптомов. В некоторых случаях положительные эффекты, которые пациент имеет от профилактического и/или терапевтического агента, не приводят к излечению заболевания или нарушения. В этом отношении термин «регулирование» охватывает лечение пациента, который страдал конкретным заболеванием, в попытке предотвратить или свести к минимуму рецидив заболевания, или удлинить время, в течение которого он остается в состоянии ремиссии.

Используемые в настоящем документе, и если не указано иное, термины «купировать», «уменьшение интенсивности» и «устранение» симптомов конкретного нарушения путем введения конкретного соединения или соединений относятся к любому уменьшению, постоянному или временному, длительному или преходящему, которое может быть обусловлено или связано с введением соединения или соединений с другими дополнительными активными соединениями или без них.

Используемый в настоящем документе термин «индукционная терапия» относится к первому лечению, назначенному для заболевания, или первому лечению, назначенному с целью индукции полной ремиссии заболевания, такого как рак. В случае применения как таковой, индукционная терапия считается лучшим доступным лечением. Например, индукционная терапия для AML включает лечение цитарабином в течение 7 дней плюс лечение антрациклином, таким как даунорубицин или идарубицин, в течение 3 дней. Если обнаружен остаточный лейкоз, пациентов лечат с

помощью другого курса химиотерапии, называемого реиндукцией. Если пациент находится в полной ремиссии после индукционной терапии, то назначают дополнительную консолидирующую и/или поддерживающую терапию для продления ремиссии или для потенциального излечения пациента.

Используемый в настоящем документе термин «консолидирующая терапия» относится к лечению, назначаемому для заболевания после того, как сначала была достигнута ремиссия. Например, консолидирующая терапия рака представляет собой лечение, назначаемое после того, как рак исчез после первоначальной терапии. Консолидирующая терапия может включать лучевую терапию, трансплантацию стволовых клеток или медикаментозное лечение рака. Консолидирующую терапию также называют интенсифицирующей терапией и терапией после ремиссии.

Используемый в настоящем документе термин «поддерживающая терапия» относится к лечению заболевания, назначенному после достижения ремиссии или наилучшего ответа с целью предупреждения или задержки возникновения рецидива. Поддерживающая терапия может включать химиотерапию, гормональную терапию или таргетную терапию.

Термины «субъект», «пациент», «субъект, нуждающийся в этом» и «пациент, нуждающийся в этом» используются в настоящем документе взаимозаменяемо и относятся к живому организму, страдающему одним или несколькими описанными в настоящем документе заболеваниями, которые можно лечить путем введения описанной в настоящем документе композиции. Неограничивающие примеры организмов включают людей, других млекопитающих, крупный рогатый скот, крыс, мышей, собак, обезьян, коз, овец, коров, оленей и других животных, не относящихся к млекопитающим. В вариантах осуществления субъектом является человек. Субъект-человек может быть в возрасте от примерно 1 года до примерно 100 лет. В вариантах осуществления субъекты в настоящем документе могут быть охарактеризованы заболеванием, которое лечат (*например*, «субъект, имеющий AML», «онкологический субъект» или «субъект, имеющий лейкоз»).

Используемый в настоящем документе термин «опухоль» относится к росту и пролиферации всех неопластических клеток, вне зависимости от того, являются ли они злокачественными или доброкачественными, а также ко всем предраковым и раковым клеткам и тканям. Термин «неопластические», используемый в настоящем документе, относится к любой форме разрегулированного или нерегулируемого роста клеток, вне зависимости от того, являются ли они злокачественными или доброкачественными, что

приводит к аномальному росту ткани. Таким образом, «неопластические клетки» включают злокачественные и доброкачественные клетки с дисрегулируемым или нерегулируемым клеточным ростом.

Используемый в настоящем документе термин «гематологическая злокачественная опухоль» или «гематологический рак» относится к раку кроветворной и иммунной систем организма – костного мозга и лимфатической ткани. К таким злокачественным новообразованиям относятся лейкозы, лимфома (неходжкинская лимфома), болезнь Ходжкина (также называемая лимфомой Ходжкина) и миелома. В одном варианте осуществления миелома представляет собой множественную миелому. В некоторых вариантах осуществления лейкоз представляет собой, например, острый миелогенный лейкоз (AML), острый лимфоцитарный лейкоз (ALL), Т-клеточный лейкоз взрослых, хронический лимфолейкоз (CLL), волосатоклеточный лейкоз, миелодисплазию, миелопролиферативные нарушения или миелопролиферативное новообразование (MPN), хронический миелогенный лейкоз (CML), миелодиспластический синдром (MDS), лейкоз, вызванный лимфотропным вирусом человека типа 1 (HTLV 1), мастоцитоз или острый В-клеточный лимфобластный лейкоз. В некоторых вариантах осуществления лимфома представляет собой, например, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL), В-клеточную иммунобластную лимфому, лимфому Беркитта, лейкоз/лимфому, вызванную лимфотропным вирусом человека типа 1 (HTLV-1), Т-клеточную лимфому взрослых, периферическую Т-клеточную лимфому (PTCL), кожную Т-клеточную лимфому (CTCL), лимфому из клеток мантийной зоны (MCL), лимфому Ходжкина (HL), неходжкинскую лимфому (NHL), лимфому, связанную со СПИДом, фАЛЛикулярную лимфому, малую лимфоцитарную лимфому, богатую Т-клетками/гистиоцитами крупноклеточную В-клеточную лимфому, трансформированную лимфому, первичную крупноклеточную В-клеточную лимфому средостения (тимуса), лимфому маргинальной зоны селезенки, трансформацию Рихтера, узловую лимфому маргинальной зоны или ALK-позитивную крупноклеточную В-клеточную лимфому. В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой медленно растущую лимфому, включая, например, DLBCL, фАЛЛикулярную лимфому или лимфому из клеток маргинальной зоны. В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой AML. В другом варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой MDS.

Термин «лейкоз» относится к злокачественным новообразованиям кроветворных тканей. Лейкоз включает, но без ограничения, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелоцитарный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, острый миелоидный лейкоз и острый миелобластный лейкоз. Лейкоз может быть рецидивирующим, рефрактерным или резистентным по меньшей мере к одной противораковой терапии.

В одном варианте осуществления субъект страдает острым миелогенным или миелоидным лейкозом (AML), включая, например, следующие подтипы AML. Термин «острый миелогенный или миелоидный лейкоз» относится к гематологическим состояниям, характеризующимся пролиферацией и накоплением преимущественно недифференцированных или минимально дифференцированных миелоидных клеток в костном мозге, и включает подтипы, классифицируемые либо по FAB (французской, американской, британской), либо по системе классификации ВОЗ. Как описано в настоящем документе, AML включает следующие подтипы на основе классификации FAB: M0 (минимально дифференцированный AML); M1 (AML с минимальным созреванием); M2 (AML с созреванием); M3 (острый промиелоцитарный лейкоз); M4 (острый миеломоноцитарный лейкоз); M4 (eos острый миеломоноцитарный лейкоз с эозинофилией); M5 (острый моноцитарный лейкоз); M6 (острый эритроидный лейкоз); и M7 (острый мегакариобластный лейкоз). Как описано в настоящем документе, AML включает следующие подтипы на основе классификации ВОЗ: AML с рецидивирующими генетическими аномалиями (AML с транслокацией между хромосомами 8 и 21); AML с транслокацией или инверсией в хромосоме 16; AML с транслокацией между хромосомами 9 и 11; APL (M3) с транслокацией между хромосомами 15 и 17; AML с транслокацией между хромосомами 6 и 9; AML с транслокацией или инверсией в хромосоме 3; AML (мегакариобластный) с транслокацией между хромосомами 1 и 22; AML с изменениями, связанными с миелодисплазией; AML, связанный с предшествующей химиотерапией или облучением (AML, связанный с алкилирующим агентом; AML, связанный с ингибитором топоизомеразы II); AML, не классифицированный иначе (AML, который не попадает в вышеуказанные категории, т.е. AML минимально дифференцированный (M0); AML с минимальным созреванием (M1); AML с созреванием (M2); острый миеломоноцитарный лейкоз (M4); острый моноцитарный лейкоз (M5); острый эритроидный лейкоз (M6); острый мегакариобластный лейкоз (M7); острый базофильный лейкоз; острый панмиелоз с фиброзом); миелоидную саркому (также

известную как гранулоцитарная саркома, хлорома или экстрамедуллярная миелобластома); и недифференцированные и бифенотипические острые лейкозы (также известные как острые лейкозы со смешанным фенотипом). (см. <https://www.cancer.org/cancer/acute-myeloid-leukemia/detection-diagnosis-staging/how-classified.html>, last accessed May 25, 2017).

В одном варианте осуществления субъект страдает миелодиспластическим синдромом (MDS), включая, например, следующие подтипы MDS. Термин «миелодиспластический синдром» относится к гематологическим состояниям, характеризующимся нарушениями продукции одного или нескольких клеточных компонентов крови (эритроцитов, лейкоцитов (кроме лимфоцитов) и тромбоцитов (или их клеток-предшественников, мегакариоцитов)). Неэффективное кроветворение в костном мозге (BM) и цитопении периферической крови при MDS клинически проявляются анемией, нейтропенией и/или тромбоцитопенией различной частоты и тяжести. Анемия является наиболее частым лабораторным признаком и часто прогрессирует до зависимости от переливания эритроцитов (RBC). Другими менее распространенными клиническими признаками, связанными с цитопениями, являются повышенный риск инфекции и/или кровотечения и склонность к развитию острого миелоидного лейкоза (AML) (Catenacci, et al. *Blood Rev* 2005;19:301-319).

MDS включает следующие нарушения: рефрактерная анемия (RA); RA с кольцевидными сидеробластами (RARS); RA с избытком бластов (RAEB); рефрактерная цитопения с многолинейной дисплазией (RCMD), рефрактерная цитопения с однолинейной дисплазией (RCUD); неклассифицируемый миелодиспластический синдром (MDS-U), миелодиспластический синдром, ассоциированный с изолированной аномалией хромосомы del(5q), связанные с терапией миелоидные новообразования и хронический миеломоноцитарный лейкоз (CMML). Используемый в настоящем документе MDS также включает MDS с очень низким риском, низким риском, промежуточным риском, высоким риском и очень высоким риском. В некоторых вариантах осуществления MDS представляет собой первичный MDS или MDS *de novo*. В других вариантах осуществления MDS является вторичным.

Используемый в настоящем документе термин «промиелоцитарный лейкоз» или «острый промиелоцитарный лейкоз» относится к злокачественному новообразованию костного мозга, при котором наблюдается дефицит зрелых клеток крови в миелоидной

линии клеток и избыток незрелых клеток, называемых промиелоцитами. Обычно отмечается обмен участками хромосом 15 и 17.

Используемый в настоящем документе термин «острый лимфоцитарный лейкоз (ALL)», также известный как «острый лимфобластный лейкоз», относится к злокачественному заболеванию, вызванному аномальным ростом и развитием ранних незрелых лейкоцитов или лимфоцитов.

Используемый в настоящем документе термин «Т-клеточный лейкоз» относится к заболеванию, при котором некоторые клетки лимфоидной системы, называемые Т-лимфоцитами или Т-клетками, являются злокачественными. Т-клетки представляют собой белые клетки крови, которые в норме могут атаковать инфицированные вирусом клетки, чужеродные клетки и раковые клетки, и вырабатывать вещества, регулирующие иммунный ответ.

Термин «рецидив» относится к ситуации, когда у пациентов, которые имели ремиссию лейкоза после терапии, наблюдается возвращение лейкозных клеток в костном мозге и уменьшение числа нормальных клеток крови.

Термин «рефрактерный или резистентный» относится к обстоятельству, при котором у пациентов даже после интенсивного лечения остаются остаточные лейкозные клетки в костном мозге.

Используемый в настоящем документе термин «гипотензия» относится к аномально низкому кровяному давлению. Как понятно специалистам в данной области, кровяное давление, характеризующееся как «гипотензивное», может варьироваться от человека к человеку. Гипотензия, однако, обычно определяется как систолическое давление ниже 90 мм.рт.ст. и/или диастолическое давление ниже 50 мм.рт.ст. В некоторых вариантах осуществления гипотензия оценивается, как описано в таблице I (Lee *et al. Blood* 2014;124(2): 188-195:

Таблица I: Классификация гипотензии

Систолическое кровяное давление < 90 мм.рт.ст.	Стадия 1	Стадия 2	Стадия 3	Стадия 4
Классификация, связанная с исследованием	Асимптоматическая, вмешательство не показано	Отвечает на внутривенные (IV) жидкости и/или антицитокиновую терапию (например,	Требуется IV сосудосуживающее средство(а)	Угрожающая жизни

		анакинра, стероиды)		
--	--	------------------------	--	--

Термин «лекарственная устойчивость» относится к состоянию, когда заболевание не отвечает на лечение определенным лекарственным средством или лекарственными средствами. Лекарственная устойчивость может быть либо врожденной, что означает, что болезнь никогда не реагировала на конкретное лекарственное средство или лекарственные средства, либо она может быть приобретенной, что означает, что болезнь перестает реагировать на конкретное лекарственное средство или лекарственные средства, на которые болезнь ранее реагировала. В некоторых вариантах осуществления лекарственная устойчивость является врожденной. В некоторых вариантах осуществления лекарственная устойчивость является приобретенной.

Используемый в настоящем документе, и если не указано иное, «терапевтически эффективное количество» соединения представляет собой количество, является достаточным для обеспечения терапевтического эффекта при лечении или контроле заболевания или нарушения, или для задержки или сведения к минимуму одного или нескольких симптомов, ассоциированных с заболеванием или нарушением. Терапевтически эффективное количество соединения означает количество терапевтического агента, отдельно или в сочетании с другими видами терапии, которое обеспечивает терапевтический эффект при лечении или контроле заболевания или нарушения. Термин «терапевтически эффективное количество» может охватывать количество, которое улучшает общую терапию, уменьшает или устраняет симптомы или причины заболевания или нарушения, или усиливает терапевтическую эффективность другого терапевтического агента.

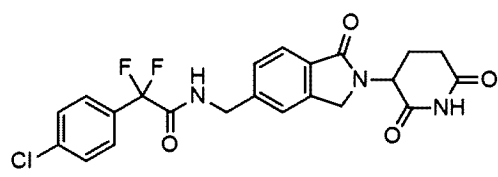
Используемое в настоящем документе, и если не указано иное, «профилактически эффективное количество» соединения представляет собой количество, которое является достаточным для предупреждения возникновения заболевания или нарушения, или предупреждения его рецидива. Профилактически эффективное количество соединения означает количество терапевтического агента, взятого в отдельности или в сочетании с другими агентами, которое обеспечивает профилактический благоприятный эффект в отношении предупреждения возникновения заболевания. Термин «профилактически эффективное количество»

может охватывать количество, которое улучшает общую профилактику или усиливает профилактическую эффективность другого профилактического агента.

Далее в настоящем документе представлены варианты осуществления, которые включают все возможные комбинации конкретных вариантов осуществления, изложенных в настоящем документе.

Соединение 1

Соединение, подходящее для использования в способах и составах, обеспеченных в настоящем документе, представляет собой Соединение 1: 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид, имеющий следующую структуру:



или его стереоизомеры или смесь стереоизомеров, изотопологи, фармацевтически приемлемые соли, таутомеры, сольваты, гидраты, сокристаллы, клатраты или полиморфы. В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 относится к 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамиду.

Соединение 1 может быть получено в соответствии со способами, описанными в разделе «Примеры» в настоящем документе, или как описано в патенте США 9499514, раскрытие которого полностью включено в настоящий документ посредством ссылки. Соединение также может быть синтезировано в соответствии с другими способами, очевидными для специалистов в данной области, на основе учения, представленного в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 представляет собой твердое вещество. В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 представляет собой гидрат. В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 является сольватированным. В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 является безводным.

В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 является аморфным. В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 является кристаллическим. В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 находится в кристаллической форме, описанной в публикации США 2017-0197934, поданной 6 января 2017 г.,

которая полностью включена в настоящее описание посредством ссылки. Иллюстративные твердые формы описаны на стр. 86-101.

Твердые формы Соединения 1 могут быть получены в соответствии со способами, описанными в раскрытии публикации США 2017-0197934, поданной 6 января 2017 г. См. стр. 86-101. Твердые формы также могут быть изготовлены в соответствии с другими способами, известными специалистам в данной области.

В одном варианте осуществления Соединение 1 представляет собой полиморфную форму А, форму В, форму С, форму D, форму Е или аморфную форму 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида. В настоящем документе кратко описаны полиморфы 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида.

Агонисты глюкокортикоидного рецептора

В некоторых вариантах осуществления способов, обеспеченных в настоящем документе, агонист глюкокортикоидного рецептора вводят в соответствии с дозировками и схемами дозирования, известными в данной области, например, как указано во вкладыше к упаковке для соответствующего глюкокортикоида. Частота и/или доза введения агониста глюкокортикоидного рецептора могут быть изменены на основании оценки состояния пациента. В одном варианте осуществления агонист глюкокортикоидного рецептора представляет собой преднизон, преднизолон, метилпреднизолон, гидрокортизон, кортизол, триамцинолон, бетаметазон или дексаметазон. В одном варианте осуществления агонист глюкокортикоидного рецептора представляет собой преднизон, преднизолон, метилпреднизолон, гидрокортизон, кортизон, кортизол, триамцинолон, бетаметазон или дексаметазон. В одном варианте осуществления агонист глюкокортикоидного рецептора представляет собой дексаметазон.

В некоторых вариантах осуществления способов, обеспеченных в настоящем документе, дексаметазон вводят в соответствии с дозировками и схемами дозирования, известными в данной области, например, как указано во вкладыше к упаковке дексаметазона натрия фосфата. Например, см. листки-вкладыши для инъекции ДЕКСАМЕТАЗОНА НАТРИЯ ФОСФАТА – дексаметазона натрия фосфат, раствор, Fresenius Kabi USA, LLC, и DECADRON® (ДЕКСАМЕТАЗОН ТАБЛЕТКИ, USP), Merck & Co., Inc. Частота и/или доза введения дексаметазона может быть изменена на основе оценки состояния пациента.

В некоторых вариантах осуществления дексаметазон вводят в количестве от примерно 0,5 мг до примерно 20 мг в сутки в виде внутривенной, внутримышечной, внутрисуставной, внутриочаговой инъекции или инъекции в мягкие ткани. В некоторых вариантах осуществления дексаметазон вводят в количестве от примерно 0,5 мг до примерно 15 мг в сутки в виде внутривенной, внутримышечной, внутрисуставной, внутриочаговой инъекции или инъекции в мягкие ткани. В некоторых вариантах осуществления дексаметазон вводят в количестве от примерно 0,5 мг до примерно 10 мг в сутки в виде внутривенной, внутримышечной, внутрисуставной, внутриочаговой инъекции или инъекции в мягкие ткани. В некоторых вариантах осуществления дексаметазон вводят в количестве от примерно 0,5 мг до примерно 9 мг в сутки в виде внутривенной, внутримышечной, внутрисуставной, внутриочаговой инъекции или инъекции в мягкие ткани. В некоторых вариантах осуществления дексаметазон вводят в количестве примерно 10 мг в сутки в виде внутривенной инъекции.

В некоторых вариантах осуществления дексаметазон вводят внутривенно в дозе примерно 10 мг каждые 12 часов.

В некоторых вариантах осуществления дексаметазон вводят перорально в дозе примерно от 0,75 до 20 мг в сутки. В некоторых вариантах осуществления дексаметазон вводят перорально в дозе примерно от 0,75 до 15 мг в сутки. В некоторых вариантах осуществления дексаметазон вводят перорально в дозе примерно от 0,75 до 10 мг в сутки. В некоторых вариантах осуществления дексаметазон вводят перорально в дозе примерно от 0,75 до 9 мг в сутки. В некоторых вариантах осуществления дексаметазон вводят перорально в дозе примерно 10 мг в сутки.

В некоторых вариантах осуществления дексаметазон вводят в виде пероральной таблетки в дозе примерно 0,75-20 мг в сутки. В некоторых вариантах осуществления дексаметазон вводят в виде пероральной таблетки в дозе примерно 0,75-15 мг в сутки. В некоторых вариантах осуществления дексаметазон вводят в виде пероральной таблетки в дозе примерно 0,75-10 мг в сутки. В некоторых вариантах осуществления дексаметазон вводят в виде пероральной таблетки в дозе примерно 0,75-9 мг в сутки. В некоторых вариантах осуществления дексаметазон вводят в виде пероральной таблетки в дозе примерно 10 мг в сутки.

В некоторых вариантах осуществления способов, обеспеченных в настоящем документе, преднизолон вводят в соответствии с дозировками и схемами дозирования, известными в данной области, например, как указано во вкладыше к упаковке

преднизолона. Частота и/или доза введения преднизолона могут быть изменены в зависимости от состояния пациента. В некоторых вариантах осуществления преднизолон вводят перорально в виде таблетки или раствора для перорального применения. В некоторых вариантах осуществления преднизолон вводят в виде пероральной таблетки в количестве примерно 10-60 мг в сутки. В некоторых вариантах осуществления преднизолон вводят в виде раствора для перорального применения в количестве примерно 5-60 мг в сутки.

В некоторых вариантах осуществления способов, обеспеченных в настоящем документе, преднизон вводят в соответствии с дозировками и схемами дозирования, известными в данной области, например, как указано во вкладыше к упаковке для преднизона. Частота и/или доза введения преднизона могут быть изменены в зависимости от состояния пациента. В некоторых вариантах осуществления преднизон вводят перорально в виде таблетки или раствора для перорального применения. В некоторых вариантах осуществления преднизон вводят в виде таблетки или раствора для приема внутрь в количестве примерно 5-60 мг в сутки.

В некоторых вариантах осуществления способов, обеспеченных в настоящем документе, метилпреднизолон вводят в соответствии с дозировками и схемами дозирования, известными в данной области, например, как указано во вкладыше к упаковке метилпреднизолона. Частота и/или доза введения метилпреднизолона могут быть изменены в зависимости от состояния пациента. В некоторых вариантах осуществления метилпреднизолон вводят путем внутривенной инъекции, внутривенной инфузии, внутримышечной инъекции или перорально. В некоторых вариантах осуществления метилпреднизолон вводят в количестве примерно 5-50 мг или 10-40 мг. В некоторых вариантах осуществления метилпреднизолон вводят в количестве примерно 5-50 мг в сутки или 10-40 мг в сутки.

В некоторых вариантах осуществления способов, обеспеченных в настоящем документе, гидрокортизон вводят в соответствии с дозировками и схемами дозирования, известными в данной области, например, как указано во вкладыше к упаковке для гидрокортизона. Например, см. вкладыш для SOLU-CORTEF®. Частота и/или доза введения гидрокортизона могут быть изменены в зависимости от состояния пациента. В некоторых вариантах осуществления гидрокортизон вводят путем внутривенной инъекции, внутривенной инфузии, внутримышечной инъекции или перорально. В некоторых вариантах осуществления гидрокортизон вводят в количестве примерно 100-500 мг. В некоторых вариантах осуществления дозу можно повторять с

интервалами в 2, 4 или 6 часов. В некоторых вариантах осуществления гидрокортизон вводят в количестве примерно от 800 мг в течение недели, а затем по 320 мг через сутки в течение одного месяца.

В некоторых вариантах осуществления начальная доза гидрокортизона для педиатрических пациентов составляет 0,56-8 мг/кг/сутки, разделенная на три или четыре приема (20-240 мг/м² массы тела/сутки).

В некоторых вариантах осуществления способов, обеспеченных в настоящем документе, триамцинолон вводят в соответствии с дозировками и схемами дозирования, известными в данной области, например, как указано во вкладыше к упаковке триамцинолона. Например, см. листок-вкладыш для KENALOG®-40 INJECTION. Частота и/или доза введения триамцинолона могут быть изменены в зависимости от состояния пациента. В некоторых вариантах осуществления триамцинолон вводят путем внутривенной инъекции или путем внутримышечной инъекции. В некоторых вариантах осуществления триамцинолон вводят в количестве примерно 2,5-100 мг. В некоторых вариантах осуществления триамцинолон вводят в количестве примерно 20 мг или менее в сутки. В некоторых вариантах осуществления триамцинолон вводят в количестве примерно 40 мг - 80 мг в сутки. В некоторых вариантах осуществления триамцинолон вводят в количестве примерно 40 мг - 100 мг в сутки. В некоторых вариантах осуществления триамцинолон вводят в количестве примерно 60 мг в сутки.

В некоторых вариантах осуществления способов, обеспеченных в настоящем документе, бетаметазон вводят в соответствии с дозировками и схемами дозирования, известными в данной области. Например, см. листки-вкладыши для CELESTONE® SOLUSPAN®. Частота и/или доза введения бетаметазона могут быть изменены в зависимости от состояния пациента.

В некоторых вариантах осуществления бетаметазон вводят парентерально в количестве от примерно 0,25 мг до примерно 9,0 мг в сутки. В некоторых вариантах осуществления бетаметазон вводят внутримышечно в количестве от примерно 0,25 мг до примерно 9,0 мг в сутки.

В некоторых вариантах осуществления бетаметазон вводят в суточных дозах 30 мг в течение недели, а затем 12 мг через сутки в течение 1 месяца.

В некоторых вариантах осуществления бетаметазон вводят педиатрическим пациентам в начальной дозе 0,02-0,3 мг/кг/сутки, вводимой в виде трех или четырех разделенных доз (0,6-9 мг/м² массы тела/сутки).

Антагонисты рецептора IL-1

В некоторых вариантах осуществления способов, обеспеченных в настоящем документе, антагонист рецептора IL-1 β вводят в соответствии с дозировками и схемами дозирования, известными в данной области, например, как указано в листке-вкладыше к анакинре. Частота и/или доза введения антагониста рецептора IL-1 β могут быть изменены на основании оценки состояния пациента. В одном варианте осуществления антагонист рецептора IL-1 β представляет собой анакинру, например, KINERET® (Amgen).

В некоторых вариантах осуществления способов, обеспеченных в настоящем документе, анакинру вводят в соответствии с дозировками и схемами дозирования, известными в данной области, например, как указано в листке-вкладыше к анакинре. Например, см. листки-вкладыши для инъекций KINERET® (анакинра) для подкожного применения (Amgen). Частота и/или доза введения анакинры могут быть изменены в зависимости от состояния пациента.

В некоторых вариантах осуществления анакинру вводят в количестве примерно 100 мг в сутки в виде подкожной инъекции. В некоторых вариантах осуществления анакинру вводят ежедневно в количестве примерно 100 мг в виде подкожной инъекции. В других вариантах осуществления анакинру вводят через сутки в количестве примерно 100 мг в виде подкожной инъекции.

Блокаторы IL-1 β

В некоторых вариантах осуществления способов, обеспеченных в настоящем документе, блокатор IL-1 β вводят в соответствии с дозировками и схемами дозирования, известными в данной области, например, как указано в листке-вкладыше к канакинумабу. Частота и/или доза введения блокатора IL-1 β могут быть изменены на основании оценки состояния пациента. В одном варианте осуществления блокатор IL-1 β представляет собой канакинумаб, например, ILARIS® (Novartis).

В некоторых вариантах осуществления способов, обеспеченных в настоящем документе, канакинумаб вводят в соответствии с дозировками и схемами дозирования, известными в данной области, например, как указано в листке-вкладыше к канакинумабу. Например, см. листки-вкладыши для ILARIS® (канакинумаб) для инъекции, для подкожного применения (Novartis). Частота и/или доза введения канакинумаба могут быть изменены в зависимости от состояния пациента. В некоторых вариантах осуществления канакинумаб вводят в количестве от примерно 150 мг до примерно 300 мг каждые 4 недели в виде подкожной инъекции. В некоторых

вариантах осуществления канакинумаб вводят в количестве от примерно 150 мг до примерно 300 мг каждые 8 недель в виде подкожной инъекции.

Способы

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечены способы лечения, предупреждения, контроля и/или облегчения гипотензии, связанной с Соединением 1, у онкологического пациента, при этом способы включают введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и терапевтически эффективного количества агониста глюкокортикоидного рецептора, антагониста рецептора интерлейкина-1 или блокатора интерлейкина-1 β . В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечено Соединение 1 для применения в способах лечения, предупреждения, контроля и/или облегчения гипотензии, связанной с Соединением 1, у онкологического пациента, при этом способы включают введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и терапевтически эффективного количества агониста глюкокортикоидного рецептора, антагониста рецептора интерлейкина-1 или блокатора интерлейкина-1 β . В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечено Соединение 1 для применения в способах лечения гипотензии, связанной с Соединением 1, у онкологического больного, при этом способы включают введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и терапевтически эффективного количества агониста глюкокортикоидного рецептора, антагониста рецептора интерлейкина-1 или блокатора интерлейкина-1 β . В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечено Соединение 1 для применения в способах предупреждения гипотензии, связанной с Соединением 1, у онкологического больного, при этом способы включают введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и терапевтически эффективного количества агониста глюкокортикоидного рецептора, антагониста рецептора интерлейкина-1 или блокатора интерлейкина-1 β . В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечено Соединение 1 для применения в способах лечения гипотензии, связанной с Соединением 1, у онкологического больного, при этом способы включают введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и терапевтически эффективного количества агониста глюкокортикоидного рецептора, антагониста рецептора интерлейкина-1 или блокатора интерлейкина-1 β . В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечено Соединение I для применения в способах уменьшения гипотензии, связанной с Соединением 1, у онкологического

больного, при этом способы включают введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и терапевтически эффективного количества агониста глюкокортикоидного рецептора, антагониста рецептора интерлейкина-1 или блокатора интерлейкина-1 β . В одном варианте осуществления агонист глюкокортикоидного рецептора представляет собой преднизон, преднизолон, метилпреднизолон, гидрокортизон, кортизол, триамцинолон, бетаметазон или дексаметазон. В одном варианте осуществления агонист глюкокортикоидного рецептора представляет собой преднизон, преднизолон, метилпреднизолон, гидрокортизон, кортизон, кортизол, триамцинолон, бетаметазон или дексаметазон. В одном варианте осуществления антагонист рецептора IL-1 представляет собой анакинру. В одном варианте осуществления блокатор IL-1 β представляет собой канакинумаб.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечены способы лечения, предупреждения, контроля и/или облегчения гипотензии, связанной с Соединением 1, у онкологического пациента, при этом способы включают введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и терапевтически эффективного количества дексаметазона. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечено Соединение 1 для применения в способах лечения, предупреждения, контроля и/или облегчения гипотензии, связанной с Соединением 1, у онкологического пациента, при этом способы включают введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и терапевтически эффективного количества дексаметазона. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечено Соединение 1 для применения в способах лечения гипотензии, связанной с Соединением 1, у онкологического пациента, при этом способы включают введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и терапевтически эффективного количества дексаметазона. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечено соединение 1 для применения в способах предупреждения гипотензии, связанной с Соединением 1, у онкологического больного, при этом способы включают введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения 1 и терапевтически эффективного количества дексаметазона. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечено Соединение 1 для применения в способах контроля гипотензии, связанной с Соединением 1, у онкологического пациента, при этом способы включают введение пациенту терапевтически эффективного количества

Соединения 1 и терапевтически эффективного количества дексаметазона. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечено Соединение 1 для применения в способах облегчения гипотензии, связанной с Соединением 1, у онкологического больного, при этом способы включают введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и терапевтически эффективного количества дексаметазона. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечены способы лечения, предупреждения, контроля и/или облегчения гипотензии, связанной с Соединением 1, у онкологического пациента, при этом способы включают введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и терапевтически эффективного количества преднизона, преднизолонa, метилпреднизолонa, гидрокортизонa, кортизонa, триамцинолонa или бетаметазонa. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечены способы лечения, предупреждения, контроля и/или облегчения гипотензии, связанной с Соединением 1, у онкологического пациента, при этом способы включают введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и терапевтически эффективного количества преднизонa, преднизолонa, метилпреднизолонa, гидрокортизонa, кортизонa, кортизонa, триамцинолонa или бетаметазонa. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечено Соединение 1 для применения в способах лечения, предупреждения, контроля и/или облегчения гипотензии, связанной с Соединением 1, у онкологического пациента, при этом способы включают введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и терапевтически эффективного количества преднизонa, преднизолонa, метилпреднизолонa, гидрокортизонa, кортизонa, кортизонa, триамцинолонa или бетаметазонa. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечено Соединение 1 для применения в способах лечения, предупреждения, контроля и/или облегчения гипотензии, связанной с Соединением 1, у онкологического больного, при этом способы включают введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и терапевтически эффективного количества преднизонa, преднизолонa, метилпреднизолонa,

метилпреднизолона, гидрокортизона, кортизола, триамцинолона или бетаметазона. В одном варианте осуществления рак представляет собой гематологическую злокачественную опухоль. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечено Соединение 1 для применения в способах уменьшения гипотензии, связанной с Соединением 1, у онкологического пациента, при этом способы включают введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и терапевтически эффективного количества преднизона, преднизолона, метилпреднизолона, гидрокортизона, кортизона, кортизола, триамцинолона или бетаметазона. В одном варианте осуществления рак представляет собой гематологическую злокачественную опухоль. В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой лейкоз. В одном варианте осуществления лейкоз представляет собой острый миелоидный лейкоз (AML). В некоторых вариантах осуществления AML представляет собой рецидивирующий или рефрактерный AML.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечены способы лечения, предупреждения, контроля и/или облегчения гипотензии, связанной с Соединением 1, у онкологического пациента, при этом способы включают введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и терапевтически эффективного количества анакинры. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечено Соединение 1 для применения в способах лечения, предупреждения, контроля и/или облегчения гипотензии, связанной с Соединением 1, у онкологического пациента, при этом способы включают введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и терапевтически эффективного количества анакинры. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечено Соединение 1 для применения в способах лечения гипотензии, связанной с Соединением 1, у онкологического больного, при этом способы включают введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и терапевтически эффективного количества анакинры. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечено Соединение I для применения в способах предупреждения гипотензии, связанной с Соединением 1, у онкологического больного, при этом способы включают введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и терапевтически эффективного количества анакинры. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечено Соединение 1 для применения в способах контроля гипотензии, связанной с Соединением 1, у

онкологического пациента, при этом способы включают введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и терапевтически эффективного количества анакинры. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечено Соединение 1 для применения в способах уменьшения гипотензии, связанной с Соединением 1, у онкологического больного, при этом способы включают введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и терапевтически эффективного количества анакинры. В одном варианте осуществления рак представляет собой гематологическую злокачественную опухоль. В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой лейкоз. В одном варианте осуществления лейкоз представляет собой острый миелоидный лейкоз (AML). В некоторых вариантах осуществления AML представляет собой рецидивирующий или рефрактерный AML.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечены способы лечения, предупреждения, контроля и/или облегчения гипотензии, связанной с Соединением 1, у онкологического пациента, при этом способы включают введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и терапевтически эффективного количества канакинумаба. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечено Соединение 1 для применения в способах лечения, предупреждения, контроля и/или облегчения гипотензии, связанной с Соединением 1, у онкологического пациента, при этом способы включают введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и терапевтически эффективного количества канакинумаба. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечено Соединение 1 для применения в способах лечения гипотензии, связанной с Соединением 1, у онкологического больного, при этом способы включают введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и терапевтически эффективного количества канакинумаба. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечено Соединение I для применения в способах предупреждения гипотензии, связанной с Соединением 1, у онкологического больного, при этом способы включают введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и терапевтически эффективного количества канакинумаба. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечено Соединение 1 для применения в способах контроля гипотензии, связанной с Соединением 1, у онкологического пациента, при этом способы включают введение пациенту терапевтически эффективного количества

Соединения 1 и терапевтически эффективного количества канакинумаба. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечено Соединение 1 для применения в способах уменьшения гипотензии, связанной с Соединением 1, у онкологического больного, при этом способы включают введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и терапевтически эффективного количества канакинумаба.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечены способы лечения, предупреждения, контроля и/или облегчения гипотензии, связанной с Соединением 1, у онкологического пациента, при этом способы включают введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1, терапевтически эффективного количества анакинры и терапевтически эффективного количества сосудосуживающего агента. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечено Соединение 1 для применения в способах лечения, предупреждения, контроля и/или облегчения гипотензии, связанной с Соединением 1, у онкологического пациента, при этом способы включают введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1, терапевтически эффективного количества анакинры и терапевтически эффективного количества сосудосуживающего агента. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечено Соединение 1 для применения в способах лечения гипотензии, связанной с Соединением 1, у онкологического больного, при этом способы включают введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1, терапевтически эффективного количества анакинры и терапевтически эффективного количества сосудосуживающего средства. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечено Соединение I для применения в способах предупреждения гипотензии, связанной с Соединением 1, у онкологического больного, при этом способы включают введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1, терапевтически эффективного количества анакинры и терапевтически эффективного количества сосудосуживающего средства. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечено Соединение 1 для применения в способах контроля гипотензии, связанной с Соединением 1, у онкологического пациента, при этом способы включают введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1, терапевтически эффективного количества анакинры и терапевтически эффективного количества сосудосуживающего средства. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечено Соединение 1 для применения в способах

уменьшения гипотензии, связанной с Соединением 1, у онкологического больного, при этом способы включают введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1, терапевтически эффективного количества анакинры и терапевтически эффективного количества сосудосуживающего агента. В одном варианте осуществления способы, обеспеченные в настоящем документе, включают введение пациенту однократной низкой дозы сосудосуживающего агента. В одном варианте осуществления способы, обеспеченные в настоящем документе, включают введение пациенту одной или нескольких высоких доз сосудосуживающего агента. Неограничивающие примеры сосудосуживающих агентов включают эпинефрин, изопротеренол, фенилэфрин, норэпинефрин, добутамин, эфедрин, дроксидопа, дофамин и другие, известные в данной области. Примеры высоких доз сосудосуживающих агентов представлены в Таблице I:

Таблица II: Высокие дозы сосудосуживающих агентов (все дозы требуются в течение $\geq$ 3 часов)

Сосудосуживающий агент	Доза
Монотерапия норэпинефрином	≥ 20 мкг/мин
Монотерапия дофамином	≥ 10 мкг/кг/мин
Монотерапия фенилэфрином	≥ 200 мкг/мин
Монотерапия эпинефрином	≥ 10 мкг/мин
Если на вазопрессине	Вазопрессин + эквивалент норэпинефрина ≥ 10 мкг/мин*
Если на комбинации сосудосуживающих агентов (не вазопрессин)	Эквивалент норэпинефрина ≥ 20 мкг/мин*

* VASST Trial эквивалентное уравнение сосудосуживающего средства: эквивалентная доза норэпинефрина = [норэпинефрин (мкг/мин)/2] + [дофамин (мкг/кг/мин)/2] + [эпинефрин (мкг/мин)] + [фенилэфрин (мкг/мин)/10]. Lee *et al. Blood* 2014;124(2): 188-195.

В одном варианте осуществления способы, обеспеченные в настоящем документе, включают лечение, предупреждение, контроль и/или облегчения гипотензии, которая представляет собой гипотензию 2 степени. В одном варианте

осуществления способы, обеспеченные в настоящем документе, включают лечение, предупреждение, контроль и/или облегчение гипотензии, которая представляет собой гипотензию ≥ 3 степени.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечены способы лечения, предупреждения, контроля и/или облегчения гипотензии 2 степени, связанной с Соединением 1, у онкологического пациента, при этом способы включают введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и терапевтически эффективного количества анакинры. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечено Соединение 1 для применения в способах лечения, предупреждения, контроля и/или облегчения гипотензии 2 степени, связанной с Соединением 1, у онкологического пациента, при этом способы включают введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и терапевтически эффективного количества анакинры. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечено Соединение 1 для применения в способах лечения гипотензии 2 степени, связанной с Соединением 1, у онкологического пациента, при этом способы включают введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и терапевтически эффективного количества анакинры. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечено Соединение I для применения в способах предупреждения гипотензии 2 степени, связанной с Соединением 1, у онкологического больного, при этом способы включают введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и терапевтически эффективного количества анакинры. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечено Соединение 1 для применения в способах лечения гипотензии 2 степени, связанной с Соединением 1, у онкологического пациента, при этом способы включают введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и терапевтически эффективного количества анакинры. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечено Соединение 1 для применения в способах уменьшения гипотензии 2 степени, связанной с Соединением 1, у онкологического пациента, при этом способы включают введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и терапевтически эффективного количества анакинры. В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают введение дексаметазона.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечены способы лечения, предупреждения, контроля и/или облегчения гипотензии ≥ 3 степени,

связанной с Соединением 1, у онкологического пациента, при этом способы включают введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1, терапевтически эффективного количества анакинры и терапевтически эффективного количества сосудосуживающего средства. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечено Соединение 1 для применения в способах лечения, предупреждения, контроля и/или облегчения гипотензии ≥ 3 степени, связанной с Соединением 1, у онкологического пациента, при этом способы включают введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1, терапевтически эффективного количества анакинры и терапевтически эффективного количества сосудосуживающего средства. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечено Соединение 1 для применения в способах лечения гипотензии ≥ 3 степени, связанной с Соединением 1, у онкологического больного, при этом способы включают введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1, терапевтически эффективного количества анакинры и терапевтически эффективного количества сосудосуживающего средства. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечено Соединение I для применения в способах предупреждения гипотензии ≥ 3 степени, связанной с Соединением 1, у онкологического больного, при этом способы включают введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1, терапевтически эффективного количества анакинры и терапевтически эффективного количества сосудосуживающего средства. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечено Соединение 1 для применения в способах лечения гипотензии ≥ 3 степени, связанной с Соединением 1, у онкологического пациента, при этом способы включают введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1, терапевтически эффективного количества анакинры и терапевтически эффективного количества сосудосуживающего средства. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечено Соединение 1 для применения в способах облегчения гипотензии ≥ 3 степени, связанной с Соединением 1, у онкологического пациента, при этом способы включают введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1, терапевтически эффективного количества анакинры и терапевтически эффективного количества сосудосуживающего средства. В одном варианте осуществления способы, обеспеченные в настоящем документе, включают введение пациенту однократной низкой дозы сосудосуживающего средства. В одном варианте осуществления способы, обеспеченные в настоящем документе, включают введение

пациенту одной или нескольких высоких доз сосудосуживающего средства. В одном варианте осуществления сосудосуживающее средство выбрано из эпинефрина, изопротеренола, фенилэфрина, норэпинефрина, добутамина, эфедрина, дроксидопа, дофамина и других, известных в данной области.

В одном варианте осуществления рак представляет собой гематологическую злокачественную опухоль. В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой лейкоз. В одном варианте осуществления лейкоз представляет собой острый миелоидный лейкоз (AML). В некоторых вариантах осуществления AML представляет собой рецидивирующий или рефрактерный AML.

Соединение 1, как известно, способствует убиквитинированию и деградации этапа перехода G1/S (G1 to S phase transition 1, GSPT 1), белкового фактора терминации трансляции, что приводит к активации интегрированной реакции на стресс (ISR), ингибированию нонсенс-опосредованного распада и индукции апоптоза. Не желая быть связанными какой-либо теорией, деградация GSPT-1 Соединением 1 индуцирует активацию пути GCN2 (general control non-derepressible 2), что приводит к повышающей регуляции проинтерлейкина-1 β (pro-IL-1 β) и активации каспазы 8. Активированная каспаза 8 обрабатывает pro-IL-1 β независимо от каспазы 1, что приводит к высвобождению интерлейкина-1 β (IL-1 β) и последующему воспалительному ответу, включая гипотензию.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечены способы подавления опосредованной Соединением 1 индукции интерлейкина-1 β (IL-1 β) у онкологического пациента, при этом способы включают введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и терапевтически эффективного количества агонист глюкокортикоидного рецептора, антагониста рецептора интерлейкина-1 или блокатора интерлейкина-1 β . В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечено Соединение 1 для применения в способах подавления опосредованной Соединением 1 индукции интерлейкина-1 β (IL-1 β) у онкологического пациента, при этом способы включают введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и терапевтически эффективного количества агониста глюкокортикоидного рецептора, антагониста рецептора интерлейкина-1 или блокатора интерлейкина-1 β . В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечено Соединение I для применения в способах подавления опосредованной Соединением 1 индукции интерлейкина-1 β (IL-1 β) у онкологического пациента, при этом способы включают введение пациенту

терапевтически эффективного количества Соединения 1 и терапевтически эффективного количества агониста глюкокортикоидного рецептора. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечено Соединение 1 для применения в способах подавления опосредованной Соединением 1 индукции интерлейкина-1 β (IL-1 β) у онкологического пациента, при этом способы включают введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и терапевтически эффективного количества антагониста рецептора интерлейкина-1. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечено Соединение I для применения в способах подавления опосредованной Соединением 1 индукции интерлейкина-1 β (IL-1 β) у онкологического пациента, при этом способы включают введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и терапевтически эффективного количества блокатора интерлейкина-1 β . В одном варианте осуществления агонист глюкокортикоидного рецептора представляет собой преднизон, преднизолон, метилпреднизолон, гидрокортизон, кортизол, триамцинолон, бетаметазон или дексаметазон. В одном варианте осуществления агонист глюкокортикоидного рецептора представляет собой преднизон, преднизолон, метилпреднизолон, гидрокортизон, кортизон, кортизол, триамцинолон, бетаметазон или дексаметазон. В одном варианте осуществления антагонист рецептора IL-1 представляет собой анакинру. В одном варианте осуществления блокатор IL-1 β представляет собой канакинумаб.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечены способы подавления опосредованной Соединением 1 индукции интерлейкина-1 β (IL-1 β) у онкологического пациента, при этом способы включают введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и терапевтически эффективного количества дексаметазона. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечено Соединение 1 для применения в способах подавления опосредованной Соединением 1 индукции интерлейкина-1 β (IL-1 β) у онкологического пациента, при этом способы включают введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и терапевтически эффективного количества дексаметазона. В другом варианте осуществления в настоящем документе обеспечены способы подавления опосредованной Соединением 1 индукции интерлейкина-1 β (IL-1 β) у онкологического больного, при этом способы включают введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и терапевтически эффективного количества преднизона, преднизолона,

метилпреднизолона, гидрокортизона, кортизола, триамцинолона или бетаметазона. В другом варианте осуществления в настоящем документе обеспечены способы подавления опосредованной Соединением 1 индукции интерлейкина-1 β (IL-1 β) у онкологического больного, при этом способы включают введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и терапевтически эффективного количества преднизона, преднизолона, метилпреднизолона, гидрокортизона, кортизона, кортизола, триамцинолона или бетаметазона. В другом варианте осуществления в настоящем документе обеспечено Соединение 1 для применения в способах подавления опосредованной Соединением 1 индукции интерлейкина-1 β (IL-1 β) у онкологического пациента, при этом способы включают введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и терапевтически эффективного количества преднизона, преднизолона, метилпреднизолона, гидрокортизона, кортизола, триамцинолона или бетаметазона. В другом варианте осуществления в настоящем документе обеспечено Соединение 1 для применения в способах подавления опосредованной Соединением 1 индукции интерлейкина-1 β (IL-1 β) у онкологического пациента, при этом способы включают введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и терапевтически эффективного количества преднизона, преднизолона, метилпреднизолона, гидрокортизона, кортизола, триамцинолона или бетаметазона. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечены способы подавления опосредованной Соединением 1 индукции интерлейкина-1 β (IL-1 β) у онкологического пациента, при этом способы включают введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и терапевтически эффективного количества анакинры. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечено Соединение 1 для применения в способах подавления опосредованной Соединением 1 индукции интерлейкина-1 β (IL-1 β) у онкологического пациента, при этом способы включают введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и терапевтически эффективного количества анакинры. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечены способы подавления опосредованной Соединением 1 индукции интерлейкина-1 β (IL-1 β) у онкологического пациента, при этом способы включают введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и терапевтически эффективного количества канакинумаба. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечено Соединение 1 для применения в способах

подавления опосредованной Соединением 1 индукции интерлейкина-1 β (IL-1 β) у онкологического пациента, при этом способы включают введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и терапевтически эффективного количества канакинумаба. В одном варианте осуществления способы, обеспеченные в настоящем документе, подавляют опосредованную Соединением 1 индукцию IL-1 β примерно на 10% или более. В одном варианте осуществления способы, обеспеченные в настоящем документе, подавляют опосредованную Соединением 1 индукцию IL-1 β примерно на 10-90% или более. В одном варианте осуществления способы, обеспеченные в настоящем документе, подавляют опосредованную Соединением 1 индукцию IL-1 β примерно на 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% или 90%. В одном варианте осуществления способы, обеспеченные в настоящем документе, подавляют опосредованную Соединением 1 индукцию IL-1 β без изменения скорости и глубины уничтожения раковых клеток Соединением 1. В одном варианте осуществления рак представляет собой гематологическую злокачественную опухоль. В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой лейкоз. В одном варианте осуществления лейкоз представляет собой AML. В некоторых вариантах осуществления AML представляет собой рецидивирующий или рефрактерный AML.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечены способы лечения, предупреждения, контроля и/или уменьшения воспалительной реакции, связанной с Соединением 1, у онкологического пациента, при этом способы включают введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и терапевтически эффективного количества агониста глюкокортикоидного рецептора. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечено Соединение 1 для применения в способах лечения, предупреждения, контроля и/или уменьшения воспалительной реакции, связанной с Соединением 1, у онкологического пациента, при этом способы включают введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и терапевтически эффективного количества агониста глюкокортикоидного рецептора. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечено Соединение I для применения в способах лечения воспалительной реакции, связанной с Соединением 1, у онкологического больного, при этом способы включают введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и терапевтически эффективного количества агониста глюкокортикоидного рецептора. В одном варианте осуществления в настоящем

документе обеспечено Соединение 1 для применения в способах предупреждения возникновения воспалительной реакции, связанной с Соединением 1, у онкологического больного, при этом способы включают введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и терапевтически эффективного количества агониста глюкокортикоидного рецептора. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечено Соединение I для применения в способах контроля воспалительной реакции, связанной с Соединением 1, у онкологического больного, при этом способы включают введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и терапевтически эффективного количества агониста глюкокортикоидного рецептора. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечено Соединение 1 для применения в способах ослабления воспалительной реакции, связанной с Соединением 1, у онкологического больного, при этом способы включают введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и терапевтически эффективного количества агониста глюкокортикоидного рецептора. В одном варианте осуществления глюкокортикоид представляет собой преднизон, преднизолон, метилпреднизолон, гидрокортизон, кортизол, триамцинолон, бетаметазон или дексаметазон. В одном варианте осуществления глюкокортикоид представляет собой преднизон, преднизолон, метилпреднизолон, гидрокортизон, кортизон, кортизол, триамцинолон, бетаметазон или дексаметазон.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечены способы лечения, предупреждения, контроля и/или ослабления воспалительной реакции, связанной с Соединением 1, у онкологического пациента, при этом способы включают введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и терапевтически эффективного количества антагониста рецептора IL-1. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечено Соединение 1 для применения в способах лечения, предупреждения, контроля и/или ослабления воспалительной реакции, связанной с Соединением 1, у онкологического пациента, при этом способы включают введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и терапевтически эффективного количества антагониста рецептора IL-1. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечено Соединение 1 для применения в способах лечения воспалительной реакции, связанной с Соединением 1, у онкологического больного, при этом способы включают введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и терапевтически

эффективного количества антагониста рецептора IL-1. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечено Соединение I для применения в способах предупреждения воспалительной реакции, связанной с Соединением 1, у онкологического больного, при этом способы включают введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и терапевтически эффективного количества антагониста рецептора IL-1. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечено Соединение 1 для применения в способах контроля воспалительной реакции, связанной с Соединением 1, у онкологического больного, при этом способы включают введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и терапевтически эффективного количества антагониста рецептора IL-1. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечено Соединение 1 для применения в способах ослабления воспалительной реакции, связанной с Соединением 1, у онкологического больного, при этом способы включают введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и терапевтически эффективного количества антагониста рецептора IL-1. В одном варианте осуществления антагонист рецептора IL-1 представляет собой анакинру.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечены способы лечения, предупреждения, контроля и/или ослабления воспалительной реакции, связанной с Соединением 1, у онкологического пациента, при этом способы включают введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и терапевтически эффективного количества блокатора IL-1 β . В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечено Соединение 1 для применения в способах лечения, предупреждения, контроля и/или ослабления воспалительной реакции, связанной с Соединением 1, у онкологического пациента, при этом способы включают введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и терапевтически эффективного количества блокатора IL-1 β . В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечено Соединение I для применения в способах лечения воспалительной реакции, связанной с Соединением 1, у онкологического больного, при этом способы включают введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и терапевтически эффективного количества блокатора IL-1 β . В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечено Соединение 1 для применения в способах предупреждения воспалительной реакции, связанной с Соединением 1, у

онкологического больного, при этом способы включают введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и терапевтически эффективного количества блокатора IL-1 β . В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечено Соединение I для применения в способах контроля воспалительной реакции, связанной с Соединением 1, у онкологического больного, при этом способы включают введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и терапевтически эффективного количества блокатора IL-1 β . В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечено Соединение 1 для применения в способах ослабления воспалительной реакции, связанной с Соединением 1, у онкологического больного, при этом способы включают введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и терапевтически эффективного количества блокатора IL-1 β . В одном варианте осуществления блокатор IL-1 β представляет собой канакинумаб.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечены способы лечения, предупреждения, контроля и/или ослабления воспалительной реакции, связанной с Соединением 1, у онкологического пациента, при этом способы включают введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и терапевтически эффективного количества дексаметазона. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечено Соединение 1 для применения в способах лечения, предупреждения, контроля и/или ослабления воспалительной реакции, связанной с Соединением 1, у онкологического пациента, при этом способы включают введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и терапевтически эффективного количества дексаметазона. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечено Соединение 1 для применения в способах лечения воспалительной реакции, связанной с Соединением 1, у онкологического больного, при этом способы включают введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и терапевтически эффективного количества дексаметазона. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечено Соединение 1 для применения в способах предупреждения воспалительной реакции, связанной с Соединением 1, у онкологического больного, при этом способы включают введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и терапевтически эффективного количества дексаметазона. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечено Соединение 1 для применения в способах контроля

вариантах осуществления в настоящем документе обеспечено Соединение 1 для применения в способах ослабления воспалительной реакции, связанной с Соединением 1, у онкологического больного, при этом способы включают введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и терапевтически эффективного количества преднизона, преднизолона, метилпреднизолона, гидрокортизона, кортизола, триамцинолона или бетаметазона. В других вариантах осуществления в настоящем документе обеспечено Соединение 1 для применения в способах ослабления воспалительной реакции, связанной с Соединением 1, у онкологического больного, при этом способы включают введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и терапевтически эффективного количества преднизона, преднизолона, метилпреднизолона, гидрокортизона, кортизола, кортизола, триамцинолона или бетаметазона. В одном варианте осуществления рак представляет собой гематологическую злокачественную опухоль. В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой лейкоз. В одном варианте осуществления лейкоз представляет собой острый миелоидный лейкоз (AML). В некоторых вариантах осуществления AML представляет собой рецидивирующий или рефрактерный AML.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечены способы лечения, предупреждения, контроля и/или ослабления воспалительной реакции, связанной с Соединением 1, у онкологического пациента, при этом способы включают введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и терапевтически эффективного количества анакинры. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечено Соединение 1 для применения в способах лечения, предупреждения, контроля и/или ослабления воспалительной реакции, связанной с Соединением 1, у онкологического пациента, при этом способы включают введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и терапевтически эффективного количества анакинры. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечено Соединение 1 для применения в способах лечения воспалительной реакции, связанной с Соединением 1, у онкологического больного, при этом способы включают введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и терапевтически эффективного количества анакинры. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечено Соединение 1 для применения в способах предупреждения воспалительной реакции, связанной с Соединением 1, у онкологического больного, при этом способы включают введение пациенту

терапевтически эффективного количества Соединения 1 и терапевтически эффективного количества анакинры. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечено Соединение 1 для применения в способах контроля воспалительной реакции, связанной с Соединением 1, у онкологического пациента, при этом способы включают введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и терапевтически эффективного количества анакинры. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечено Соединение 1 для применения в способах ослабления воспалительной реакции, связанной с Соединением 1, у онкологического больного, при этом способы включают введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и терапевтически эффективного количества анакинры. В одном варианте осуществления рак представляет собой гематологическую злокачественную опухоль. В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой лейкоз. В одном варианте осуществления лейкоз представляет собой острый миелоидный лейкоз (AML). В некоторых вариантах осуществления AML представляет собой рецидивирующий или рефрактерный AML.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечены способы лечения, предупреждения, контроля и/или ослабления воспалительной реакции, связанной с Соединением 1, у онкологического пациента, при этом способы включают введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и терапевтически эффективного количества канакинумаба. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечено Соединение 1 для применения в способах лечения, предупреждения, контроля и/или ослабления воспалительной реакции, связанной с Соединением 1, у онкологического пациента, при этом способы включают введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и терапевтически эффективного количества канакинумаба. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечено Соединение 1 для применения в способах лечения воспалительной реакции, связанной с Соединением 1, у онкологического больного, при этом способы включают введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и терапевтически эффективного количества канакинумаба. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечено Соединение 1 для применения в способах предупреждения возникновения воспалительной реакции, связанной с Соединением 1, у онкологического больного, при этом способы включают введение пациенту

терапевтически эффективного количества Соединения 1 и терапевтически эффективного количества канакинумаба. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечено Соединение 1 для применения в способах контроля воспалительной реакции, связанной с Соединением 1, у онкологического больного, при этом способы включают введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и терапевтически эффективного количества канакинумаба. В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечено Соединение 1 для применения в способах ослабления воспалительной реакции, связанной с Соединением 1, у онкологического больного, при этом способы включают введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и терапевтически эффективного количества канакинумаба. В одном варианте осуществления рак представляет собой гематологическую злокачественную опухоль. В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой лейкоз. В одном варианте осуществления лейкоз представляет собой острый миелоидный лейкоз (AML). В некоторых вариантах осуществления AML представляет собой рецидивирующий или рефрактерный AML.

В настоящем документе также обеспечено Соединение 1 для применения в способах лечения любого заболевания, представленного в настоящем документе, связанного с Соединением 1, при этом способы включают введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и терапевтически эффективного количества любого агониста глюкокортикоидного рецептора, антагониста рецептора интерлейкина-1 или блокатора интерлейкина-1 β , раскрытых в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления способы, представленные в настоящем документе, кроме того, предусматривают введение дополнительного агента, выбранного из ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков ВНЗ, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK.

В некоторых вариантах осуществления, онкологические пациенты в способах, обеспеченных в настоящем документе, представляют собой тех, кто ранее проходил лечение против рака, но не реагирует на противораковые терапии, а также тех, кто ранее не проходил лечение. Также охваченными являются способы лечения пациентов вне зависимости от возраста пациентов, хотя некоторые заболевания или нарушения чаще встречаются в определенных возрастных группах. Кроме того, охваченными

являются способы лечения пациентов, которые перенесли хирургическое вмешательство в попытке лечения рассматриваемого рака, а также тех, которые не подвергались хирургическому вмешательству. Поскольку пациенты с раком имеют неоднородные клинические проявления и различные клинические исходы, лечение, назначаемое пациенту, может варьироваться в зависимости от его/ее прогноза. Квалифицированный клиницист сможет легко определить без излишнего экспериментирования конкретные вторичные агенты, типы хирургических операций и типы немедикаментозной стандартной терапии, которые можно эффективно использовать для лечения отдельного пациента с раком.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой солидную опухоль или гематологическую злокачественную опухоль. В некоторых вариантах осуществления рак не зависит от интерлейкина-3 (IL-3). В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой солидную опухоль. В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль является метастатической. В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль устойчива к лекарственным средствам.

В некоторых вариантах осуществления рак относится к заболеванию кожных тканей, органов, крови и сосудов. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой солидную опухоль, включая, но без ограничения, рак мочевого пузыря, кости, крови, головного мозга, молочной железы, шейки матки, грудной клетки, толстой кишки, эндометрия, пищевода, глаза, головы, почки, печени, лимфатических узлов, легкого, полости рта, шеи, яичников, поджелудочной железы, предстательной железы, прямой кишки, желудка, яичка, горла и матки. Конкретные виды рака включают, но без ограничения, прогрессирующее злокачественное новообразование, амилоидоз, нейробластому, менингиому, гемангиоперицитому, множественные метастазы в головной мозг, мультиформы глиобластомы, глиобластому, глиому ствола головного мозга, злокачественную опухоль головного мозга с плохим прогнозом, злокачественную глиому, рецидивирующую злокачественную глиому, анапластическую астроцитому, анапластическую олигодендроглиому, нейроэндокринную опухоль, аденокарциному прямой кишки, колоректальный рак, в том числе стадии 3 и стадии 4, неоперабельную колоректальную карциному, метастатическую гепатоцеллюлярную карциному, саркому Капоши, острый миелобластный лейкоз, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, кожную Т-клеточную лимфому, кожную В-клеточную лимфому, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому, фалликулярную лимфому низкой степени

злокачественности, злокачественную меланому, злокачественную мезотелиому, синдром злокачественной мезотелиомы плеврального выпота, перитонеальную карциному, папиллярную серозную карциному, гинекологическую саркому, саркому мягких тканей, склеродермию, кожный васкулит, гистиоцитоз клеток Лангерганса, лейомиосаркому, прогрессирующую оссифицирующую фибродисплазию, гормонорезистентный рак предстательной железы, резецированную саркому мягких тканей высокого риска, нерезектабельную гепатоцеллюлярную карциному, макроглобулинемию Вальденстрема, вялотекущую миелому, невыраженную миелому, рак фаллопиевых труб, андрогеннезависимый рак предстательной железы, андрогензависимый нематастатический рак предстательной железы IV стадии, гормононечувствительный рак предстательной железы, нечувствительный к химиотерапии рак предстательной железы, карциному, включая папиллярную карциному щитовидной железы, фалликулярную карциному щитовидной железы и медуллярную карциному щитовидной железы, и лейомиому.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой солидную опухоль, включая, но без ограничения, рак кожи, центральной нервной системы, мягких тканей, слюнной железы, яичника, почки, легкого, кости, желудка, эндометрия, поджелудочной железы, мочевыводящих путей, щитовидной железы, верхних дыхательных путей, молочной железы, толстой кишки, пищевода, предстательной железы, печени, автономных ганглиев и злокачественной мезотелиомы плевры.

В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой гепатоцеллюлярную карциному, рак предстательной железы, рак яичников или глиобластому.

В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой рак молочной железы, рак почки, рак поджелудочной железы, рак желудочно-кишечного тракта, рак легкого, нейроэндокринную опухоль (NET) или почечно-клеточную карциному (RCC).

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой гематологическую злокачественную опухоль. В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль является метастатической. В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль обладает лекарственной устойчивостью по меньшей мере к одной противораковой терапии. В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль

является рецидивирующей или рефрактерной по меньшей мере к одной противораковой терапии.

В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой множественную миелому (MM). В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой рецидивирующую/рефрактерную (R/R) MM. В одном варианте осуществления у пациента с R/R MM нарушена функция почек.

В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой острый миелогенный лейкоз (AML). В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой острый лимфоцитарный лейкоз (ALL). В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой Т-клеточный лейкоз взрослых. В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL). В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой волосатоклеточный лейкоз. В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой миелодисплазию. В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой миелопролиферативное заболевание или миелопролиферативное новообразование (MPN). В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой хронический миелогенный лейкоз (CML). В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой миелодиспластический синдром (MDS). В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой лейкоз лимфотропного вируса человека типа 1 (HTLV-1). В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой мастоцитоз. В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой острый В-клеточный лимфобластный лейкоз. В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой CLL.

В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль выбрана из диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL), В-клеточной иммунобластной лимфомы, лимфомы маленьких нерасщепленных клеток, лейкоза/лимфомы лимфотропного вируса человека типа 1 (HTLV-1), Т-клеточной лимфомы взрослых, лимфомы из клеток мантийной зоны (MCL), лимфомы Ходжкина

(HL), неходжкинской лимфомы (NHL), лимфомы, связанной со СПИДом, фАЛЛикулярной лимфомы, малой лимфоцитарной лимфомы, богатой Т-клетками/гистиоцитами крупноклеточной В-клеточной лимфомы, трансформированной лимфомы, первичной крупноклеточной В-клеточной лимфомы средостения (тимуса), лимфома маргинальной зоны селезенки, трансформации Рихтера, узловой лимфомы маргинальной зоны и ALK-положительной крупноклеточной В-клеточной лимфомы у субъекта. В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой HL. В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой NHL. В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой медленно растущую лимфому, включая, например, DLBCL, фАЛЛикулярную лимфому, и лимфому маргинальной зоны.

В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой лейкоз. В одном варианте осуществления лейкоз представляет собой острый миелоидный лейкоз (AML). В одном варианте осуществления AML представляет собой рецидивирующий или рефрактерный AML. В одном варианте осуществления AML представляет собой впервые диагностированный AML. В другом варианте осуществления AML имеет классификацию FAB M0/1. В другом варианте осуществления AML имеет классификацию FAB M2. В другом варианте осуществления AML имеет классификацию FAB M3. В другом варианте осуществления AML имеет классификацию FAB M4. В другом варианте осуществления AML имеет классификацию FAB M5. В одном варианте осуществления AML представляет собой AML с по меньшей мере одной рецидивирующей генетической аномалией (например, AML с транслокацией между хромосомами 8 и 21; AML с транслокацией или инверсией в хромосоме 16; AML с транслокацией между хромосомами 9 и 11; AML (M3) с транслокацией между хромосомами 15 и 17; AML с транслокацией между хромосомами 6 и 9; AML с транслокацией или инверсией в хромосоме 3); AML (мегакариобластный) с транслокацией между хромосомами 1 и 22; AML с изменениями, связанными с миелодисплазией; AML, связанный с предшествующей химиотерапией или облучением (например, AML, связанный с алкилирующим агентом; или AML, связанный с ингибитором топоизомеразы II); AML, не классифицированный иначе (например, AML, который не попадает в вышеуказанные категории, т.е. AML минимально дифференцированный (M0); AML с минимальным созреванием (M1); AML с созреванием (M2); острый

миеломоноцитарный лейкоз (M4); острый моноцитарный лейкоз (M5), острый эритроидный лейкоз (M6), острый мегакариобластный лейкоз (M7), острый базофильный лейкоз или острый панмиелоз с фиброзом; миелоидная саркома (также известная как гранулоцитарная саркома, хлорома или экстрамедуллярная миелобластома); или недифференцированные и бифенотипические острые лейкозы (также известные как острые лейкозы со смешанным фенотипом). В одном варианте осуществления AML характеризуется мутантным аллелем IDH2. В одном аспекте этого варианта осуществления мутантный аллель IDH2 имеет мутацию R140X. В другом аспекте этого варианта осуществления мутация R140X представляет собой мутацию R140Q. В другом аспекте этого варианта осуществления мутация R140X представляет собой мутацию R140W. В другом аспекте этого варианта осуществления мутация R140X представляет собой мутацию R140L. В другом аспекте этого варианта осуществления мутантный аллель IDH2 имеет мутацию R172X. В другом аспекте этого варианта осуществления мутация R172X представляет собой мутацию R172K. В другом аспекте этого варианта осуществления мутация R172X представляет собой мутацию R172G.

В одном варианте осуществления AML представляет собой рецидив AML после аллогенной HSCT. В одном варианте осуществления AML представляет собой второй или более поздний рецидив AML. В одном варианте осуществления AML является рефрактерным к первоначальной индукционной или реиндукционной терапии. В некоторых вариантах осуществления AML является рефрактерным по меньшей мере к одной индукционной/реиндукционной или консолидирующей терапии. В одном варианте осуществления AML является рефрактерным к гипометилирующему агенту (HMA) или рецидивирует после его введения. В контексте настоящего документа неэффективность HMA определяется как первичное прогрессирование или отсутствие клинической пользы после как минимум 6 циклов, или неспособность переносить HMA из-за токсичности. В одном варианте осуществления AML рецидивирует в течение 1 года после начала лечения (за исключением AML с благоприятным статусом риска).

В некоторых вариантах осуществления способы включают введение субъекту Соединения 1 и дексаметазона в комбинации с дополнительным активным агентом в количествах, эффективных для лечения, предупреждения и/или контроля острого миелоидного лейкоза.

В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой острый лимфоцитарный лейкоз (ALL). В некоторых вариантах

осуществления ALL включает лейкоз, который происходит из бластных клеток костного мозга (В-клеток), тимуса (Т-клеток) и лимфоузлов. ALL классифицируется в соответствии с Франко-Американо-Британской (FAB) морфологической схемой классификации как L1 – лимфобласты, представляющиеся зрелыми (Т-клетки или пре-В-клетки), L2 - незрелые и плеоморфные (разнообразной формы) лимфобласты (Т-клетки или пре-В-клетки) и L3 - лимфобласты (В-клетки; клетки Беркитта). В одном варианте осуществления ALL происходит из бластных клеток костного мозга (В-клеток). В одном варианте осуществления ALL происходит из тимуса (Т-клеток). В одном варианте осуществления ALL происходит из лимфоузлов. В одном варианте осуществления ALL представляет собой L1 тип, характеризуемый представляющимися зрелыми лимфобластами (Т-клетками или пре-В-клетками). В одном варианте осуществления ALL представляет собой L2 тип, характеризуемый незрелыми и плеоморфными (разнообразной формы) лимфобластами (Т-клетками или пре-В-клетками). В одном варианте осуществления ALL представляет собой L3 тип, характеризуемый лимфобластами (В-клетками; клетками Беркитта). В некоторых вариантах осуществления ALL представляет собой Т-клеточный лейкоз. В одном варианте осуществления Т-клеточный лейкоз представляет собой периферический Т-клеточный лейкоз. В другом варианте осуществления Т-клеточный лейкоз представляет собой Т-клеточный лимфобластный лейкоз. В другом варианте осуществления Т-клеточный лейкоз представляет собой кожный Т-клеточный лейкоз. В другом варианте осуществления Т-клеточный лейкоз представляет собой Т-клеточный лейкоз взрослых. В некоторых вариантах осуществления способы, представленные в настоящем документе, включают стадию введения субъекту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и дексаметазона. В некоторых вариантах осуществления способы, представленные в настоящем документе, включают стадию введения субъекту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и преднизона, преднизолона, метилпреднизолона, гидрокортизона, кортизола, триамцинолона или бетаметазона. В некоторых вариантах осуществления способы, представленные в настоящем документе, включают стадию введения субъекту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и преднизона, преднизолона, метилпреднизолона, гидрокортизона, кортизона, кортизола, триамцинолона или бетаметазона. В некоторых вариантах осуществления способы включают стадию введения субъекту Соединения 1 и дексаметазона в комбинации с дополнительным активным агентом в количествах, эффективных для лечения, предупреждения и/или

контроля ALL. В других вариантах осуществления способы включают стадию введения субъекту Соединения 1 и преднизона, преднизолона, метилпреднизолона, гидрокортизона, кортизола, триамцинолона или бетаметазона в сочетании с дополнительным активным агентом в количествах, эффективных для лечения, предупреждения и/или контроля ALL. В других вариантах осуществления способы включают стадию введения субъекту Соединения 1 и преднизона, преднизолона, метилпреднизолона, гидрокортизона, кортизона, кортизола, триамцинолона или бетаметазона в сочетании с дополнительным активным агентом в количествах, эффективных для лечения, предупреждения и/или или контроля ALL.

В некоторых вариантах осуществления способы, представленные в настоящем документе, включают стадию введения субъекту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и анакинры. В некоторых вариантах осуществления способы включают стадию введения субъекту Соединения 1 и анакинры в комбинации с дополнительным активным агентом в количествах, эффективных для лечения, предупреждения и/или контроля ALL.

В некоторых вариантах осуществления способы, представленные в настоящем документе, включают стадию введения субъекту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и канакинумаба. В некоторых вариантах осуществления способы включают стадию введения субъекту Соединения 1 и канакинумаба в сочетании с дополнительным активным агентом в количествах, эффективных для лечения, предупреждения и/или контроля ALL.

В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой хронический миелогенный лейкоз (CML) у субъекта. Способы включают стадию введения субъекту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и дексаметазона. В некоторых вариантах осуществления способы включают стадию введения субъекту Соединения 1 и дексаметазона в комбинации с дополнительным активным агентом в количествах, эффективных для лечения, предупреждения и/или контроля CML. В некоторых вариантах осуществления способы включают стадию введения субъекту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и преднизона, преднизолона, метилпреднизолона, гидрокортизона, кортизола, триамцинолона или бетаметазона. В некоторых вариантах осуществления способы включают стадию введения субъекту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и преднизона, преднизолона, метилпреднизолона, гидрокортизона, кортизона, кортизола, триамцинолона или бетаметазона. В некоторых

вариантах осуществления способы включают стадию введения субъекту Соединения 1 и преднизолона, преднизолона, метилпреднизолона, гидрокортизона, кортизола, триамцинолона или бетаметазона в сочетании с дополнительным активным агентом в количествах, эффективных для лечения, предупреждения и/или контроля CML. В некоторых вариантах осуществления способы включают стадию введения субъекту Соединения 1 и преднизона, преднизолона, метилпреднизолона, гидрокортизона, кортизола, триамцинолона или бетаметазона в сочетании с дополнительным активным агентом в количествах, эффективных для лечения, предупреждения и/или или контроля CML. В некоторых вариантах осуществления способы включают стадию введения субъекту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и анакинры. В некоторых вариантах осуществления способы включают стадию введения субъекту Соединения 1 и анакинры в комбинации с дополнительным активным агентом в количествах, эффективных для лечения, предупреждения и/или контроля CML. В некоторых вариантах осуществления способы включают стадию введения субъекту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и канакинумаба. В некоторых вариантах осуществления способы включают стадию введения субъекту Соединения 1 и канакинумаба в комбинации с дополнительным активным агентом в количествах, эффективных для лечения, предупреждения и/или контроля CML.

В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL) у субъекта. Способы включают стадию введения субъекту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и дексаметазона. В некоторых вариантах осуществления способы включают стадию введения субъекту Соединения 1 и дексаметазона в комбинации с дополнительным активным агентом в количествах, эффективных для лечения, предупреждения и/или контроля CLL. В некоторых вариантах осуществления способы включают стадию введения субъекту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и преднизона, преднизолона, метилпреднизолона, гидрокортизона, кортизола, триамцинолона или бетаметазона. В некоторых вариантах осуществления способы включают стадию введения субъекту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и преднизона, преднизолона, метилпреднизолона, гидрокортизона, кортизола, триамцинолона или бетаметазона. В некоторых вариантах осуществления способы включают стадию введения субъекту Соединения 1 и преднизона, преднизолона, метилпреднизолона, гидрокортизона, кортизола, триамцинолона или бетаметазона в сочетании с дополнительным активным агентом в

количествах, эффективных для лечения, предупреждения и/или контроля CLL. В некоторых вариантах осуществления способы включают стадию введения субъекту Соединения 1 и преднизона, преднизолона, метилпреднизолона, гидрокортизона, кортизона, кортизола, триамцинолона или бетаметазона в сочетании с дополнительным активным агентом в количествах, эффективных для лечения, предупреждения и/или контроля CLL. В некоторых вариантах осуществления способы включают стадию введения субъекту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и анакинры. В некоторых вариантах осуществления способы включают стадию введения субъекту Соединения 1 и анакинры в комбинации с дополнительным активным агентом в количествах, эффективных для лечения, предупреждения и/или контроля CLL. В некоторых вариантах осуществления способы включают стадию введения субъекту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и канакинумаба. В некоторых вариантах осуществления способы включают стадию введения субъекту Соединения 1 и канакинумаба в комбинации с дополнительным активным агентом в количествах, эффективных для лечения, предупреждения и/или контроля CLL.

В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой миелодиспластический синдром (MDS). В одном варианте осуществления MDS представляет собой рецидивирующий, резистентный или рефрактерный MDS. В одном варианте осуществления MDS представляет собой рефрактерную анемию (RA); RA с кольцевидными сидеробластами (RARS); RA с избытком бластов (RAEB); рефрактерная цитопения с многолинейной дисплазией (RCMD), рефрактерная цитопения с однолинейной дисплазией (RCUD); неклассифицируемый миелодиспластический синдром (MDS-U), миелодиспластический синдром, ассоциированный с изолированной хромосомной аномалией del(5q), миелоидные новообразования, связанные с терапией, или хронический миеломоноцитарный лейкоз (CMML). В некоторых вариантах осуществления MDS представляет собой MDS очень низкого риска, низкого риска, промежуточного риска, высокого риска или очень высокого риска. В одном варианте осуществления MDS имеет очень низкий риск. В другом варианте осуществления MDS имеет низкий риск. В другом варианте осуществления MDS относится к промежуточному риску. В другом варианте осуществления MDS относится к группе высокого риска. В другом варианте осуществления MDS представляет собой MDS очень высокого риска. В одном варианте осуществления MDS представляет собой рецидивирующий или рефрактерный MDS высокого риска. В одном варианте

осуществления MDS имеет оценку $> 3,5$ баллов по Пересмотренной международной прогностической системе оценки (IPSS-R) (например, промежуточный риск по IPSS-R (в сочетании с более чем 10% бластов костного мозга, или высокий или очень высокий цитогенетический риск по IPSS-R), высокий риск по IPSS-R и очень высокий риск по IPSS-R). В одном варианте осуществления MDS не подходит для других одобренных терапий (например, трансплантации или гипометилирующего агента). В некоторых вариантах осуществления MDS представляет собой первичный MDS или MDS de novo. В других вариантах осуществления MDS представляет собой вторичный MDS. В одном варианте осуществления MDS является рефрактерным к первоначальной индукционной или реиндукционной терапии. В некоторых вариантах осуществления MDS является рефрактерным по меньшей мере к одной индукционной/реиндукционной или консолидирующей терапии. В некоторых вариантах осуществления способы лечения, предупреждения и/или контроля MDS у субъекта включают стадию введения субъекту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и дексаметазона. В некоторых вариантах осуществления способы лечения, предупреждения и/или контроля MDS у субъекта включают стадию введения субъекту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и преднизона, преднизолона, метилпреднизолона, гидрокортизона, кортизола, триамцинолона или бетаметазона. В некоторых вариантах осуществления способы лечения, предупреждения и/или контроля MDS у субъекта включают стадию введения субъекту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и преднизона, преднизолона, метилпреднизолона, гидрокортизона, гидрокортизона, кортизола, триамцинолона или бетаметазона. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе обеспечено Соединение 1 для применения в способах лечения, предупреждения и/или контроля MDS у субъекта, при этом способ включает стадию введения субъекту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и преднизона, преднизолона, метилпреднизолона, гидрокортизона, кортизола, триамцинолона или бетаметазона. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе обеспечено Соединение 1 для применения в способах лечения, предупреждения и/или контроля MDS у субъекта, при этом способ включает стадию введения субъекту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и преднизона, преднизолона, метилпреднизолона, гидрокортизона, кортизола, триамцинолона или бетаметазона. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе обеспечено Соединение 1 для применения в способах лечения MDS у

эффективного количества Соединения 1 и анакинры. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе обеспечено Соединение 1 для применения в способах предупреждения MDS у субъекта, при этом способ включает стадию введения субъекту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и анакинры. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе обеспечено Соединение 1 для применения в способах лечения MDS у субъекта, при этом способ включает стадию введения субъекту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и анакинры. В некоторых вариантах осуществления способы лечения, предупреждения и/или контроля MDS у субъекта включают стадию введения субъекту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и канакинумаба. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе обеспечено Соединение 1 для применения в способах лечения, предупреждения и/или контроля MDS у субъекта, при этом способ включает стадию введения субъекту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и канакинумаба. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе обеспечено Соединение 1 для применения в способах лечения MDS у субъекта, при этом способ включает стадию введения субъекту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и канакинумаба. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе обеспечено Соединение 1 для применения в способах предупреждения MDS у субъекта, при этом способ включает стадию введения субъекту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и канакинумаба. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе обеспечено Соединение 1 для применения в способах лечения MDS у субъекта, при этом способ включает стадию введения субъекту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и канакинумаба.

В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой миелопролиферативное новообразование. В одном варианте осуществления миелопролиферативное новообразование представляет собой истинную полицитемию, первичную или эссенциальную тромбоцитемию, миелофиброз, хронический миелогенный лейкоз, хронический нейтрофильный лейкоз, ювенильный миеломоноцитарный лейкоз, хронический эозинофильный лейкоз или гиперэозинофильный синдром. В одном варианте осуществления миелопролиферативное новообразование представляет собой истинную полицитемию, первичную или эссенциальную тромбоцитемию, первичный или идиопатический миелофиброз, вторичный миелофиброз, развивающийся после истинной полицитемии

миелофиброз, развивающийся после эссенциальной тромбоцитемии миелофиброз, хронический миелогенный лейкоз, хронический нейтрофильный лейкоз, ювенильный миеломоноцитарный лейкоз, хронический эозинофильный лейкоз или гиперэозинофильный синдром. В одном варианте осуществления миелопролиферативное новообразование представляет собой истинную полицитемию. В одном варианте осуществления миелопролиферативное новообразование представляет собой первичную или эссенциальную тромбоцитемию. В одном варианте осуществления миелопролиферативное новообразование представляет собой миелофиброз. В одном варианте осуществления миелопролиферативное новообразование представляет собой первичный или идиопатический миелофиброз. В одном варианте осуществления миелопролиферативное новообразование представляет собой вторичный миелофиброз. В одном варианте осуществления миелопролиферативное новообразование представляет собой развивающийся после истинной полицитемии миелофиброз. В одном варианте осуществления миелопролиферативное новообразование представляет собой постэссенциальный тромбоцитемический миелофиброз. В одном варианте осуществления миелопролиферативное новообразование представляет собой хронический миелогенный лейкоз. В одном варианте осуществления миелопролиферативное новообразование представляет собой хронический нейтрофильный лейкоз. В одном варианте осуществления миелопролиферативное новообразование представляет собой ювенильный миеломоноцитарный лейкоз. В одном варианте осуществления миелопролиферативное новообразование представляет собой хронический эозинофильный лейкоз. В одном варианте осуществления миелопролиферативное новообразование представляет собой гиперэозинофильный синдром. В некоторых вариантах осуществления миелопролиферативное новообразование не зависит от интерлейкина-3 (IL-3). В некоторых вариантах осуществления миелопролиферативное новообразование характеризуется мутацией JAK, например, мутацией V617, такой как V617F.

В одном варианте осуществления способы, представленные в настоящем документе, включают внутривенное введение Соединения 1. В одном варианте осуществления состав Соединения 1 растворяют в воде с образованием водного раствора для внутривенного введения в способах, обеспеченных в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления способы, обеспеченные в настоящем документе, включают введение Соединения 1 и агониста глюкокортикоидного рецептора, антагониста рецептора интерлейкина-1 или блокатора интерлейкина-1 β пациентам с нарушенной функцией почек. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предусмотрены способы обеспечения надлежащей корректировки дозы для пациентов с нарушением функции почек, обусловленным, помимо прочего, заболеванием, старением или другими факторами пациента.

В некоторых вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество Соединения 1 составляет от примерно 0,005 до примерно 20 мг в сутки, от примерно 0,05 до 20 мг в сутки, от примерно 0,01 до примерно 10 мг в сутки, от примерно 0,01 до примерно 7 мг в сутки, от примерно 0,01 до примерно 5 мг в сутки, от примерно 0,01 до примерно 3 мг в сутки, от примерно 0,05 до примерно 10 мг в сутки, от примерно 0,05 до примерно 7 мг в сутки, от примерно 0,05 до примерно 5 мг в сутки, от примерно 0,05 до примерно 3 мг в сутки, от примерно 0,1 до примерно 15 мг в сутки, от примерно 0,1 до примерно 10 мг в сутки, от примерно 0,1 до примерно 7 мг в сутки, от примерно 0,1 до примерно 5 мг в сутки, от примерно 0,1 до примерно 3 мг в сутки, от примерно 0,5 до примерно 10 мг в сутки, от примерно 0,05 до примерно 5 мг в сутки, от примерно 0,5 до примерно 3 мг в сутки, от примерно 0,5 до примерно 2 мг в сутки, от примерно 0,3 до примерно 10 мг в сутки, от примерно 0,3 до примерно 8,5 мг в сутки, от примерно 0,3 до примерно 8,1 мг в сутки, от примерно 0,6 до примерно 10 мг в сутки или от примерно 0,6 до примерно 5 мг в сутки. В одном варианте осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество Соединения 1 составляет от примерно 0,005 до примерно 20 мг в сутки. В одном варианте осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество Соединения 1 составляет примерно от 0,05 до 20 мг в сутки. В одном варианте осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество Соединения 1 составляет от примерно 0,01 до примерно 10 мг в сутки. В одном варианте осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество Соединения 1 составляет от примерно 0,01 до примерно 7 мг в сутки. В одном варианте осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество Соединения 1 составляет от примерно 0,01 до примерно 5 мг в сутки. В одном варианте осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество Соединения 1 составляет от примерно 0,01 до примерно 3 мг в сутки. В одном варианте осуществления терапевтически или профилактически эффективное

терапевтически или профилактически эффективное количество составляет примерно 10 мг в сутки.

В одном варианте осуществления рекомендуемый диапазон суточной дозы Соединения 1 для состояний, описанных в настоящем документе, находится в пределах от примерно 0,01 мг до примерно 10 мг в сутки, предпочтительно в виде разовой дозы, вводимой один раз в сутки, или в несколько приемов в течение дня. В некоторых вариантах осуществления дозировка находится в диапазоне от примерно 0,1 мг до примерно 10 мг в сутки. В других вариантах осуществления дозировка находится в диапазоне от примерно 0,5 до примерно 5 мг в сутки. Конкретные дозы в сутки включают 0,1, 0,2, 0,5, 0,6, 1, 1,2, 1,5, 1,8, 2, 2,4, 2,5, 3, 3,5, 3,6, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5 или 10 мг в сутки. В одном варианте осуществления суточная доза составляет 0,1 мг в сутки. В одном варианте осуществления суточная доза составляет 0,2 мг в сутки. В одном варианте осуществления суточная доза составляет 0,5 мг в сутки. В одном варианте осуществления суточная доза составляет 0,6 мг в сутки. В одном варианте осуществления суточная доза составляет 1 мг в сутки. В одном варианте осуществления суточная доза составляет 1,2 мг в сутки. В одном варианте осуществления суточная доза составляет 1,5 мг в сутки. В одном варианте осуществления суточная доза составляет 1,8 мг в сутки. В одном варианте осуществления суточная доза составляет 2 мг в сутки. В одном варианте осуществления суточная доза составляет 2,4 мг в сутки. В одном варианте осуществления суточная доза составляет 2,5 мг в сутки. В одном варианте осуществления суточная доза составляет 3 мг в сутки. В одном варианте осуществления суточная доза составляет 3,5 мг в сутки. В одном варианте осуществления суточная доза составляет 3,6 мг в сутки. В одном варианте осуществления суточная доза составляет 4 мг в сутки. В одном варианте осуществления суточная доза составляет 4,5 мг в сутки. В одном варианте осуществления суточная доза составляет 5 мг в сутки. В одном варианте осуществления суточная доза составляет 5,5 мг в сутки. В одном варианте осуществления суточная доза составляет 6 мг в сутки. В одном варианте осуществления суточная доза составляет 6,5 мг в сутки. В одном варианте осуществления суточная доза составляет 7 мг в сутки. В одном варианте осуществления суточная доза составляет 7,5 мг в сутки. В одном варианте осуществления суточная доза составляет 8 мг в сутки. В одном варианте осуществления суточная доза составляет 8,5 мг в сутки. В одном варианте

осуществления суточная доза составляет 9 мг в сутки. В одном варианте осуществления суточная доза составляет 9,5 мг в сутки. В одном варианте осуществления суточная доза составляет 10 мг в сутки.

В конкретном варианте осуществления рекомендуемая начальная доза может составлять 0,1, 0,5, 0,6, 0,7, 1, 1,2, 1,5, 1,8, 2, 2,4, 2,5, 3, 3,5, 3,6, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5 или 7 мг в сутки. В другом варианте осуществления рекомендуемая начальная доза может составлять 0,1, 0,5, 0,6, 1, 1,2, 1,8, 2, 2,4, 3, 3,6, 4, 4,5 или 5 мг в сутки. Доза может быть увеличена до 7, 8, 9 или 10 мг/сутки.

В некоторых вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество составляет от примерно 0,001 до примерно 20 мг/кг/сутки, от примерно 0,01 до примерно 15 мг/кг/сутки, от примерно 0,01 до примерно 10 мг/кг/сутки, от примерно 0,01 до примерно 9 мг/кг/сутки, от 0,01 до примерно 8 мг/кг/сутки, от примерно 0,01 до примерно 7 мг/кг/сутки, от примерно 0,01 до примерно 6 мг/кг/сутки, от примерно 0,01 до примерно 5 мг/кг/сутки, от примерно 0,01 до примерно 4 мг/кг/сутки, от примерно 0,01 до примерно 3 мг/кг/сутки, от примерно 0,01 до примерно 2 мг/кг/сутки, от примерно 0,01 до примерно 1 мг/кг/сутки или от примерно 0,01 до примерно 0,05 мг/кг/сутки. В некоторых вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество составляет от примерно 0,001 до примерно 20 мг/кг/сутки. В некоторых вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество составляет от примерно 0,01 до примерно 15 мг/кг/сутки. В некоторых вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество составляет от примерно 0,01 до примерно 10 мг/кг/сутки. В некоторых вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество составляет от примерно 0,01 до примерно 9 мг/кг/сутки. В некоторых вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество составляет от 0,01 до примерно 8 мг/кг/сутки. В некоторых вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество составляет от примерно 0,01 до примерно 7 мг/кг/сутки. В некоторых вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество составляет от примерно 0,01 до примерно 6 мг/кг/сутки. В некоторых вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество составляет от примерно 0,01 до примерно 5 мг/кг/сутки. В некоторых вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество составляет от примерно 0,01 до примерно 4

мг/кг/сутки. В некоторых вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество составляет от примерно 0,01 до примерно 3 мг/кг/сутки. В некоторых вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество составляет от примерно 0,01 до примерно 2 мг/кг/сутки. В некоторых вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество составляет от примерно 0,01 до примерно 1 мг/кг/сутки. В некоторых вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество составляет от примерно 0,01 до примерно 0,05 мг/кг/сутки.

Вводимая доза также может быть выражена в единицах, отличных от мг/кг/сутки. Например, дозы для парентерального введения могут быть выражены в мг/м²/сутки. Специалист в данной области легко узнает, как перевести дозы из мг/кг/сутки в мг/м²/сутки с учетом либо роста, либо веса субъекта, либо того и другого (см., www.fda.gov/cder/cancer/animalframe.htm). Например, доза 1 мг/кг/сутки для человека весом 65 кг приблизительно равна 38 мг/м²/сутки.

В некоторых вариантах осуществления количество вводимого Соединения 1 является достаточным для обеспечения концентрации соединения в плазме в равновесном состоянии в диапазоне от примерно 0,001 до примерно 500 мкМ, от примерно 0,002 до примерно 200 мкМ, от примерно 0,005 до примерно 100 мкМ, от примерно 0,01 до примерно 50 мкМ, от примерно 1 до примерно 50 мкМ, от примерно 0,02 до примерно 25 мкМ, от примерно 0,05 до примерно 20 мкМ, от примерно 0,1 до примерно 20 мкМ, от примерно 0,5 до примерно 20 мкМ или от примерно 1 до примерно 20 мкМ. В некоторых вариантах осуществления количество вводимого Соединения 1 является достаточным для обеспечения концентрации соединения в плазме в равновесном состоянии в диапазоне от примерно 0,001 до примерно 500 мкМ, от примерно 0,002 до примерно 200 мкМ, от примерно 0,005 до примерно 100 мкМ, от примерно 0,01 до примерно 50 мкМ, от примерно 1 до примерно 50 мкМ, от примерно 0,02 до примерно 25 мкМ, от примерно 0,05 до примерно 20 мкМ, от примерно 0,1 до примерно 20 мкМ, от примерно 0,5 до примерно 20 мкМ или от примерно 1 до примерно 20 мкМ.

В других вариантах осуществления количество вводимого Соединения 1 является достаточным для обеспечения концентрации соединения в плазме в равновесном состоянии в диапазоне от примерно 5 до примерно 100 нМ, от примерно 5 до примерно 50 нМ, от примерно 10 до примерно 100 нМ, от примерно 10 до примерно

50 нМ или от примерно 50 до примерно 100 нМ. В других вариантах осуществления количество вводимого Соединения 1 является достаточным для обеспечения концентрации соединения в плазме в равновесном состоянии в диапазоне от примерно 5 до примерно 100 нМ. В других вариантах осуществления количество вводимого Соединения 1 является достаточным для обеспечения концентрации соединения в плазме в равновесном состоянии в диапазоне от примерно 5 до примерно 50 нМ. В других вариантах осуществления количество вводимого Соединения 1 является достаточным для обеспечения концентрации соединения в плазме в равновесном состоянии в диапазоне от примерно 10 до примерно 100 нМ. В других вариантах осуществления количество вводимого Соединения 1 является достаточным для обеспечения концентрации соединения в плазме в равновесном состоянии в диапазоне от примерно 10 до примерно 50 нМ. В других вариантах осуществления количество вводимого Соединения 1 является достаточным для обеспечения концентрации соединения в плазме в равновесном состоянии в диапазоне от примерно 50 до примерно 100 нМ.

Используемый в настоящем документе термин «концентрация в плазме в равновесном состоянии» представляет собой концентрацию, достигаемую после периода введения состава, обеспеченного в настоящем документе. После достижения равновесного состояния появляются незначительные пики и впадины на кривой зависимости концентрации твердой формы в плазме от времени.

В некоторых вариантах осуществления количество вводимого Соединения 1 является достаточным для обеспечения максимальной концентрации в плазме (пиковой концентрации) соединения в диапазоне от примерно 0,001 до примерно 500 мкМ, от примерно 0,002 до примерно 200 мкМ, от примерно 0,005 до примерно 100 мкМ, от примерно 0,01 до примерно 50 мкМ, от примерно 1 до примерно 50 мкМ, от примерно 0,02 до примерно 25 мкМ, от примерно 0,05 до примерно 20 мкМ, от примерно 0,1 до примерно 20 мкМ, от примерно 0,5 до примерно 20 мкМ или от примерно 1 до примерно 20 мкМ. В некоторых вариантах осуществления количество вводимого Соединения 1 является достаточным для обеспечения максимальной концентрации в плазме (пиковой концентрации) соединения в диапазоне от примерно 0,001 до примерно 500 мкМ. В некоторых вариантах осуществления количество вводимого Соединения 1 является достаточным для обеспечения максимальной концентрации в плазме (пиковой концентрации) соединения в диапазоне от примерно 0,002 до примерно 200 мкМ. В некоторых вариантах осуществления количество вводимого

В некоторых вариантах осуществления количество вводимого Соединения 1 является достаточным для обеспечения минимальной концентрации в плазме (минимальной концентрации) соединения в диапазоне от примерно 0,001 до примерно 500 мкМ, от примерно 0,002 до примерно 200 мкМ, от примерно 0,005 до примерно 100 мкМ, от примерно 0,01 до примерно 50 мкМ, от примерно 1 до примерно 50 мкМ, от примерно 0,01 до примерно 25 мкМ, от примерно 0,01 до примерно 20 мкМ, от примерно 0,02 до примерно 20 мкМ, от примерно 0,02 до примерно 20 мкМ или от примерно от 0,01 до примерно 20 мкМ. В некоторых вариантах осуществления количество вводимого Соединения 1 является достаточным для обеспечения минимальной концентрации в плазме (минимальной концентрации) соединения в диапазоне от примерно 0,001 до примерно 500 мкМ. В некоторых вариантах

диапазоне от примерно 1000 до примерно 50000 нг*ч/мл. В некоторых вариантах осуществления количество вводимого Соединения 1 является достаточным для обеспечения площади под кривой (AUC) соединения в диапазоне от примерно 5000 до примерно 25000 нг*ч/мл. В некоторых вариантах осуществления количество вводимого Соединения 1 является достаточным для обеспечения площади под кривой (AUC) соединения в диапазоне от примерно 5000 до примерно 10000 нг*ч/мл.

В некоторых вариантах осуществления пациент, подлежащий лечению с помощью одного из способов, обеспеченных в настоящем документе, не получал противораковую терапию до введения Соединения 1. В некоторых вариантах осуществления пациент, подлежащий лечению с помощью одного из способов, обеспеченных в настоящем документе, получал противораковую терапию до введения Соединения 1. В некоторых вариантах осуществления у пациента, подлежащего лечению с помощью одного из способов, обеспеченных в настоящем документе, развилась лекарственная устойчивость к противораковой терапии.

Способы, обеспеченные в настоящем документе, охватывают лечение пациента независимо от возраста пациента, хотя некоторые заболевания или нарушения более распространены в определенных возрастных группах.

Соединение 1 можно вводить один раз в сутки (QD) или, разделенное на несколько суточных доз, два раза в сутки (BID), три раза в сутки (TID) и четыре раза в сутки (QID). Кроме того, введение может быть непрерывным (*т.е.* ежедневно в течение последовательных дней или каждый сутки), прерывистым, *например*, циклами (*т.е.* включая дни, недели или месяцы отдыха без лекарственного средства). Используемый в настоящем документе термин «ежедневно» предназначен для обозначения того, что терапевтическое соединение вводят один или более чем один раз каждый сутки, *например*, в течение некоторого периода времени. Термин «непрерывное» предназначен для обозначения того, что терапевтическое соединение вводят ежедневно в течение непрерывного периода, составляющего по меньшей мере от 10 дней до 52 недель. Используемый в настоящем документе термин «прерывистое» или «прерывисто» предназначен для обозначения остановки и начала либо с регулярными, либо с нерегулярными интервалами. *Например*, прерывистое введение Соединения 1 представляет собой введение в течение от одного до шести дней в неделю, введение циклами (*например*, ежедневное введение в течение от одного до десяти последовательных дней из 28-дневного цикла, затем период отдыха без введения в течение остальных из 28-дневного цикла; или ежедневное введение в течение от двух

до восьми последовательных недель, затем период отдыха без введения в течение до одной недели), или введение через сутки. Циклическая терапия Соединением 1 обсуждается в другом месте в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления частота введения находится в диапазоне примерно от суточной дозы до примерно месячной дозы. В некоторых вариантах осуществления введение осуществляется один раз в сутки, два раза в сутки, три раза в сутки, четыре раза в сутки, один раз через сутки, два раза в неделю, один раз в неделю, один раз в две недели, один раз в три недели или один раз в четыре недели. В одном варианте осуществления Соединение 1 вводят один раз в сутки. В другом варианте осуществления Соединение 1 вводят два раза в сутки. В еще одном варианте осуществления Соединение 1, обеспеченное в настоящем документе, вводят три раза в сутки. В еще одном варианте осуществления Соединение 1, обеспеченное в настоящем документе, вводят четыре раза в сутки. В еще одном варианте осуществления Соединение 1, обеспеченное в настоящем документе, вводят один раз через сутки. В еще одном варианте осуществления Соединение 1, обеспеченное в настоящем документе, вводят два раза в неделю. В еще одном варианте осуществления Соединение 1, обеспеченное в настоящем документе, вводят один раз в неделю. В еще одном варианте осуществления Соединение 1, обеспеченное в настоящем документе, вводят один раз каждые две недели. В еще одном варианте осуществления Соединение 1, обеспеченное в настоящем документе, вводят один раз каждые три недели. В еще одном варианте осуществления Соединение 1, обеспеченное в настоящем документе, вводят один раз каждые четыре недели.

В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 вводят один раз в сутки в течение от одного дня до шести месяцев, от одной недели до трех месяцев, от одной недели до четырех недель, от одной недели до трех недель или от одной недели до двух недель. В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 вводят один раз в сутки в течение одной недели, двух недель, трех недель или четырех недель. В одном варианте осуществления Соединение 1 вводят один раз в сутки в течение 1 дня. В одном варианте осуществления Соединение 1 вводят один раз в сутки в течение 2 дней. В одном варианте осуществления Соединение 1 вводят один раз в сутки в течение 3 дней. В одном варианте осуществления Соединение 1 вводят один раз в сутки в течение 4 дней. В одном варианте осуществления Соединение 1 вводят один раз в сутки в течение 5 дней. В одном варианте осуществления Соединение 1 вводят один раз в сутки в течение 6 дней. В одном варианте осуществления Соединение 1 вводят один

раз в сутки в течение одной недели. В одном варианте осуществления Соединение 1 вводят один раз в сутки в течение до 10 дней. В другом варианте осуществления Соединение 1 вводят один раз в сутки в течение двух недель. В еще одном варианте осуществления Соединение 1 вводят один раз в сутки в течение трех недель. В еще одном варианте осуществления Соединение 1 вводят один раз в сутки в течение четырех недель.

Комбинированная терапия

В одном варианте осуществления Соединение 1 и агонист глюкокортикоидного рецептора (например, преднизон, преднизолон, метилпреднизолон, гидрокортизон, кортизон, кортизол, триамцинолон, бетаметазон или дексаметазон), антагонист рецептора $\text{IL-1}\beta$ (например, анакинра) или блокатор интерлейкина- 1β (например, канакинумаб) вводят в комбинации с одним или несколькими дополнительными агентами, выбранными из ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосома, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков ВНЗ, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK, и необязательно в сочетании с лучевой терапией, переливаниями крови или хирургическим вмешательством у онкологического пациента. В одном варианте осуществления Соединение 1 и агонист глюкокортикоидного рецептора (например, преднизон, преднизолон, метилпреднизолон, гидрокортизон, кортизон, кортизол, триамцинолон, бетаметазон или дексаметазон), антагонист рецептора $\text{IL-1}\beta$ (например, анакинра) или блокатор интерлейкина- 1β (например, канакинумаб) вводят в комбинации с одним или несколькими дополнительными агентами, выбранными из ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосома, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков ВНЗ, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK, и необязательно в сочетании с лучевой терапией, переливаниями крови или хирургическим вмешательством у онкологического пациента. В настоящем документе раскрыты примеры дополнительных активных агентов.

В одном варианте осуществления Соединение 1 и агонист глюкокортикоидного рецептора (например, преднизон, преднизолон, метилпреднизолон, гидрокортизон, кортизон, кортизол, триамцинолон, бетаметазон или дексаметазон), антагонист рецептора $\text{IL-1}\beta$ (например, анакинра) или блокатор интерлейкина- 1β (например, канакинумаб) вводят в комбинации с одним или несколькими дополнительными агентами, выбранными из ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR,

ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков ВНЗ, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK, и необязательно в сочетании с лучевой терапией, переливаниями крови или хирургическим вмешательством у онкологического пациента. В настоящем документе раскрыты примеры дополнительных активных агентов. В одном варианте осуществления соединение 1 и агонист глюкокортикоидного рецептора (например, преднизон, преднизолон, метилпреднизолон, гидрокортизон, кортизол, триамцинолон, бетаметазон или дексаметазон), антагонист рецептора IL-1 β (например, анакинра) или блокатор интерлейкина-1 β (например, канакинумаб) вводят в комбинации с одним или несколькими дополнительными агентами, выбранными из ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков ВНЗ, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK, и необязательно в сочетании с лучевой терапией, переливаниями крови или хирургическим вмешательством у онкологического больного. В настоящем документе раскрыты примеры дополнительных активных агентов.

Используемый в настоящем документе термин «в комбинации» включает применение более чем одной терапии (*например*, одного или нескольких профилактических и/или терапевтических агентов). Однако использование термина «в комбинации» не ограничивает порядок, в котором терапевтические средства (например, профилактические и/или терапевтические средства) вводят пациенту с заболеванием или нарушением. Например, «в комбинации» может включать введение в виде смеси, одновременное введение с использованием отдельных составов и последовательное введение в любом порядке. «Последовательный» означает, что между введением активных агентов прошло определенное время. Например, «последовательный» может означать, что между введением отдельных активных агентов прошло более 10 минут. Тогда период времени может составлять более 10 минут, более 30 минут, более 1 часа, более 3 часов, более 6 часов или более 12 часов. Например, первая терапия (*например*, профилактический или терапевтический агент, такой как Соединение 1, обеспеченное в настоящем документе) может быть введена до (*например*, за 5 минут, 15 минут, 30 минут, 45 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа, 6 часов, 12 часов, 24 часов, 48 часов, 72 часов, 96 часов, 1 неделя, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель или 12 недель), одновременно или после (*например*, через 5 минут, 15 минут, 30 минут, 45 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа, 6 часов, 12 часов, 24 часа, 48

часов, 72 часа, 96 часов, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель или 12 недель после) введения субъекту дополнительной терапии (*например*, профилактического или терапевтического агента). В настоящем документе также рассматривается тройная терапия.

В одном варианте осуществления введение Соединения 1, агониста глюкокортикоидного рецептора (*например*, преднизона, преднизолона, метилпреднизолона, гидрокортизона, кортизола, триамцинолона, бетаметазона или дексаметазона), антагониста рецептора IL-1 (*например*, анакинры) или блокатора интерлейкина-1 β (*например*, канакинумаб), и одного или нескольких дополнительных активных агентов у пациента может осуществляться одновременно или последовательно одним и тем же или разными путями введения. В одном варианте осуществления введение Соединения 1, агониста глюкокортикоидного рецептора (*например*, преднизона, преднизолона, метилпреднизолона, гидрокортизона, кортизола, триамцинолона, бетаметазона или дексаметазона), антагониста рецептора IL-1 (*например*, анакинры) или блокатора интерлейкина-1 β (*например*, канакинумаб), и одного или нескольких дополнительных активных агентов у пациента может осуществляться одновременно или последовательно одним и тем же или разными путями введения. Пригодность конкретного пути введения, используемого для конкретного активного агента, будет зависеть от самого активного агента (*например*, от того, можно ли его вводить перорально без разложения перед попаданием в кровоток) и от рака, подлежащего лечению.

В одном варианте осуществления введение Соединения 1 и агониста глюкокортикоидного рецептора (*например*, преднизона, преднизолона, метилпреднизолона, гидрокортизона, кортизола, триамцинолона, бетаметазона или дексаметазона), антагониста рецептора интерлейкина-1 (*например*, анакинры) или блокатора интерлейкина-1 β (*например*, канакинумаба) пациенту может осуществляться одновременно или последовательно одним и тем же или разными путями введения. В одном варианте осуществления введение Соединения 1 и агониста глюкокортикоидного рецептора (*например*, преднизона, преднизолона, метилпреднизолона, гидрокортизона, кортизола, триамцинолона, бетаметазона или дексаметазона), антагониста рецептора интерлейкина-1 (*например*, анакинры) или блокатора интерлейкина-1 β (*например*, канакинумаб) пациенту может осуществляться одновременно или последовательно одним и тем же или разными путями введения. Пригодность конкретного пути введения, используемого для

конкретного активного агента, будет зависеть от самого активного агента (например, от того, можно ли его вводить перорально без разложения перед попаданием в кровоток) и от рака, подлежащего лечению.

Путь введения Соединения 1 не зависит от пути введения агониста глюкокортикоидного рецептора (например, преднизона, преднизолона, метилпреднизолона, гидрокортизона, кортизола, триамцинолона, бетаметазона или дексаметазона), антагониста рецептора интерлейкина-1 (например, анакинра) или блокатора интерлейкина-1 β (например, канакинумаба) и дополнительной терапии. Путь введения Соединения 1 не зависит от пути введения агониста глюкокортикоидного рецептора (например, преднизона, преднизолона, метилпреднизолона, гидрокортизона, кортизона, кортизола, триамцинолона, бетаметазона или дексаметазона), антагониста рецептора интерлейкина-1 (например, анакинра) или блокатора интерлейкина-1 β (например, канакинумаба) и дополнительной терапии. Таким образом, в одном варианте осуществления Соединение 1 вводят внутривенно, агонист глюкокортикоидного рецептора (например, преднизолон, преднизолон, метилпреднизолон, гидрокортизон, кортизол, триамцинолон, бетаметазон или дексаметазон), антагонист рецептора интерлейкина-1 (например, анакинра) или блокатор интерлейкина-1 β (например, канакинумаб) можно вводить перорально, парентерально, внутрибрюшинно, внутривенно, внутриартериально, чрескожно, сублингвально, внутримышечно, ректально, трансбуккально, интраназально, липосомально, путем ингаляции, вагинально, интраокулярно, путем местной доставки с помощью катетера или стента, подкожно, интраадипально, внутрисуставно, интратекально или в лекарственной форме с медленным высвобождением, и дополнительную терапию можно вводить перорально, парентерально, внутрибрюшинно, внутривенно, внутриартериально, чрескожно, сублингвально, внутримышечно, ректально, трансбуккально, интраназально, липосомально, путем ингаляции, вагинально, интраокулярно, путем местной доставки с помощью катетера или стента, подкожно, внутрь жировой ткани, внутрисуставно, интратекально или в лекарственной форме с медленным высвобождением. В одном варианте осуществления Соединение 1, агонист глюкокортикоидного рецептора (например, преднизон, преднизолон, метилпреднизолон, гидрокортизон, кортизон, кортизол, триамцинолон, бетаметазон или дексаметазон), антагонист рецептора интерлейкина-1 (например, анакинра) или блокатор интерлейкина-1 β (например, канакинумаб) и дополнительную терапию вводят одинаковым способом введения,

путем внутривенного введения (IV). В другом варианте осуществления Соединение 1 вводят одним способом введения, *например*, IV, агонист глюкокортикоидного рецептора (например, преднизон, преднизолон, метилпреднизолон, гидрокортизон, кортизон, кортизол, триамцинолон, бетаметазон или дексаметазон) вводят другим способом введения, *например*, перорально, и дополнительный агент (противораковый агент) вводят другим способом введения, *например*, перорально. В другом варианте осуществления Соединение 1 вводят с помощью одного способа введения, *например*, IV, антагонист рецептора интерлейкина-1 (например, анакинра) или блокатор интерлейкина-1 β (например, канакинумаб) вводят с помощью другого способа введения, *например*, подкожно, и дополнительный агент (противораковый агент) вводят с помощью другого способа введения, *например*, перорально.

В одном варианте осуществления дополнительный активный агент вводят внутривенно или подкожно один или два раза в сутки в количестве от примерно 1 до примерно 1000 мг, от примерно 5 до примерно 500 мг, от примерно 10 до примерно 350 мг или от примерно 50 до примерно 200 мг. Конкретное количество дополнительного активного агента будет зависеть от конкретного используемого агента, типа заболевания, подвергаемого лечению и/или контролю, тяжести и стадии заболевания, а также количества Соединения 1 и любых необязательных дополнительных активных агентов, вводимых одновременно пациенту.

Один или несколько дополнительных активных ингредиентов или агентов может быть использовано вместе с Соединением 1 и глюкокортикоидом в способах и композициях, обеспеченных в настоящем документе. Дополнительные активные агенты могут представлять собой крупные молекулы (*например*, белки) или малые молекулы (*например*, синтетические неорганические, металлоорганические или органические молекулы).

Примеры крупномолекулярных активных агентов включают, но без ограничения, гемопозитические факторы роста, цитокины и моноклональные и поликлональные антитела, в частности, терапевтические антитела к раковым антигенам. Типичными крупномолекулярными активными агентами являются биологические молекулы, такие как встречающиеся в природе или синтетические, или рекомбинантные белки. Белки, которые являются особенно полезными в способах и композициях, обеспеченных в настоящем документе, включают белки, которые стимулируют выживание и/или пролиферацию гемопозитических клеток-предшественников и иммунологически активных позитических клеток *in vitro* или *in*

vivo. Другие полезные белки стимулируют деление и дифференцировку коммитированных эритроидных предшественников в клетках *in vitro* или *in vivo*. Конкретные белки включают, но без ограничения: интерлейкины, такие как IL-2 (включая рекомбинантный IL-2 («rIL2») и IL-2 оспы канареек), IL-10, IL-12 и IL-18; интерфероны, такие как интерферон альфа-2а, интерферон альфа-2b, интерферон альфа-n1, интерферон альфа-n3, интерферон бета-1а и интерферон гамма-1b; GM-CSF и GM-CSF; и EPO.

В некоторых вариантах осуществления GM-CSF, G-CSF, SCF или EPO вводят подкожно в течение примерно пяти дней в четырех- или шестинедельном цикле в количестве от примерно 1 до примерно 750 мг/м²/сутки, от примерно 25 до примерно 500 мг/м²/сутки, от примерно 50 до примерно 250 мг/м²/сутки или от примерно 50 до примерно 200 мг/м²/сутки. В некоторых вариантах осуществления GM-CSF можно вводить в количестве от примерно 60 до примерно 500 мкг/м² внутривенно в течение 2 часов или от примерно 5 до примерно 12 мкг/м²/сутки подкожно. В некоторых вариантах осуществления G-CSF можно вводить подкожно в количестве примерно 1 мкг/кг/сутки вначале, и можно регулировать в зависимости от повышения общего количества гранулоцитов. Поддерживающую дозу G-CSF можно вводить в количестве около 300 (для пациентов меньшего размера) или 480 мкг подкожно. В некоторых вариантах осуществления EPO можно вводить подкожно в количестве 10000 единиц 3 раза в неделю.

Конкретные белки, которые могут быть использованы в способах и композициях, включают, но без ограничения: филграстим, который продается в США под торговым названием NEUPOGEN® (Amgen, Thousand Oaks, CA); сарграмостим, который продается в США под торговым названием LEUKINE® (Immunex, Seattle, WA); и рекомбинантный EPO, который продается в США под торговым названием EPOGEN® (Amgen, Thousand Oaks, CA).

Рекомбинантные и мутантные формы GM-CSF могут быть получены, как описано в патентах США 5391485; 5393870; и 5229496; все из которых включены в настоящий документ путем ссылки. Рекомбинантные и мутантные формы G-CSF могут быть получены, как описано в патентах США 4810643; 4999291; 5528823; и 5580755; полное содержание которых включено в настоящее описание путем ссылки.

Также предусмотрены для применения в комбинации с Соединением 1 нативные, встречающиеся в природе и рекомбинантные белки. Кроме того, охватываются мутанты и производные (*например*, модифицированные формы)

встречающихся в природе белков, которые *in vivo* проявляют по меньшей мере некоторую фармакологическую активность белков, на которых они основаны. Примеры мутантов включают, но без ограничения, белки, которые имеют один или несколько аминокислотных остатков, отличающихся от соответствующих остатков в встречающихся в природе формах белков. Также термином «мутанты» охвачены белки, в которых отсутствуют углеводные фрагменты, обычно присутствующие в их встречающихся в природе формах (*например*, негликозилированные формы). Примеры производных включают, но без ограничения, пегилированные производные и белки слияния, такие как белки, образованные путем слияния IgG1 или IgG3 с белком или активной частью представляющего интерес белка. *См., например*, Penichet, M.L. and Morrison, S.L., *J. Immunol. Methods* 248:91-101 (2001).

Антитела, которые могут быть использованы в комбинации с Соединением 1, включают моноклональные и поликлональные антитела. Примеры антител включают, но без ограничения, трастузумаб (HERCEPTIN®), ритуксимаб (RITUXAN®), бевацизумаб (AVASTIN™), пертузумаб (OMNITARG™), тозитумомаб (BEXXAR®), эдреколомаб (PANOREX®) и G250. В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 комбинируют или используют в комбинации с антителами против TNF- α и/или антителами против EGFR, такими как, например, ERBITUX® или панитумумаб.

Крупномолекулярные активные агенты можно вводить в форме противораковых вакцин. Например, вакцины, которые секретируют или вызывают секрецию цитокинов, таких как IL-2, G-CSF и GM-CSF, могут быть использованы в предлагаемых способах и фармацевтических композициях. *См., например*, Emens, L.A., *et al.*, *Curr. Opinion Mol. Ther.* 3(1):77-84 (2001).

Дополнительные активные агенты, которые представляют собой небольшие молекулы, также могут быть использованы для облегчения побочных эффектов, связанных с введением Соединения 1. Однако считается, что, подобно некоторым крупным молекулам, многие из них способны обеспечивать синергетический эффект при введении с (*например*, до, после или одновременно) Соединением 1. Примеры низкомолекулярных дополнительных активных агентов включают, но без ограничения, противораковые агенты, антибиотики, иммунодепрессанты и стероиды.

В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент представляет собой ингибитор HSP, ингибитор протеасом, ингибитор FLT3 или ингибитор mTOR. В некоторых вариантах осуществления ингибитор mTOR представляет собой ингибитор mTOR-киназы.

Примеры противораковых агентов, которые можно использовать в способах, описанных в настоящем документе, включают, но без ограничения: ацивирин; акларубин; акодазола гидрохлорид; акронин; адозелезин; альдеслейкин; альтретамин; амбомицин; ацетат аметантрона; амсакрин; анастрозол; антрамицин; аспарагиназа; асперлин; азацитидин; азетеп; азотомидин; батимастат; бензодепа; бикалутамид; бисантрена гидрохлорид; биснафида димезилат; бизелезин; блеомицина сульфат; бреквинар натрия; бропиримин; бусульфан; кактиномицин; калустерон; карацемид; карбетаймер; карбоплатин; кармустин; гидрохлорид карубидина; карцелезин; цедефингол; целекоксиб (ингибитор COX-2); хлорамбуцил; циролемицин; цисплатин; кладрибин; клофарабин; криснатол мезилат; циклофосфамид; Ara-C; дакарбазин; дактиномицин; даунорубидина гидрохлорид; децитабин; дексормаплатин; дезагуанин; дезагуанина мезилат; диазиквон; доцетаксел; доксорубин; доксорубидина гидрохлорид; дролоксифен; дролоксифена цитрат; дромостанолон пропионат; дуазомидин; эдатрексат; эфлорнитина гидрохлорид; эльсамитруцин; энлоплатин; энпромат; эпипропидин; эпирубинидина гидрохлорид; эрбулозол; эзрубинидина гидрохлорид; эстрамустин; эстрамустинфосфат натрия; этанидазол; этопозид; этопозидфосфат; этоприн; фадрозол гидрохлорид; фазарабин; фенретинид; флоксуридин; флударабин фосфат; фторурацил; флюороцитабин; фосквидон; фостриecin натрия; гемцитабин; гемцитабина гидрохлорид; гидроксимочевина; идарубидина гидрохлорид; ифосфамид; илмофозин; ипроплатин; иринотекан; иринотекана гидрохлорид; ланреотида ацетат; летрозол; ацетат лейпролида; лиарозола гидрохлорид; лометрексол натрия; ломустин; лосоксантрона гидрохлорид; масопротект; майтансин; мехлорэтамидина гидрохлорид; мегестрола ацетат; меленгестрола ацетат; мелфалан; меногарил; меркаптопурин; метотрексат; метотрексат натрия; метоприн; метуредеп; митиндомид; митокарцин; митокромин; митогиллин; митомальцин; митомидин; митоспир; митотан; митоксантрона гидрохлорид; микофеноловая кислота; нокодазол; ногаламицин; омацетаксин; ормаплатин; оксисуран; паклитаксел; пегаспаргаза; пелиомицин; пентамустин; пепломицина сульфат; перфосфамид; пипоброман; пипосульфид; пироксантрона гидрохлорид; пликамицин; племестан; порфирин натрия; порфириомицин; преднимустин; прокарбазина гидрохлорид; пуромидин; пуромидина гидрохлорид; пиразофуридин; рибоприн; сафингол; сафингола гидрохлорид; семустин; симтразен; сорафениб; спарфосат натрия; спарсомицин; гидрохлорид спирогермания; спироустин; спироплатин; стрептоницин; стрептозоцин; сулофенур; талисомицин; текогалан натрия; таксотер; тегафур;

телоксантрона гидрохлорид; темопорфин; тенипозид; тероксирон; тестолактон; тиамиприн; тиогуанин; тиотепа; тиазофурин; тирапазамин; цитрат торемифена; ацетат трестолоната; трицирибинфосфат; триметрексат; глюкуронат триметрексата; трипторелин; тубулозола гидрохлорид; урациловый иприт; уредепа; вапреотид; вертепорфин; винбластин сульфат; винкристина сульфат; виндезин; сульфат виндезина; винепидина сульфат; винглицината сульфат; винлейрозина сульфат; винорелбина тартрат; винрозидина сульфат; винзолидина сульфат; ворозол; зениплатин; зиностатин; и зорубицина гидрохлорид.

Другие противораковые лекарственные средства, которые должны быть включены в описанные в настоящем документе способы, включают, но без ограничения: 20-эпи-1,25-дигидроксивитамин D₃; 5-этинилурацил; абиратерон; акларубицин; ацилфульвен; адеципенол; адозелезин; альдеслейкин; антагонисты ALL-TK; альтретамин; амбамустин; амидокс; амифостин; аминолевулиновая кислота; амрубицин; амсакрин; анагрелид; анастрозол; андрографолид; ингибиторы ангиогенеза; антагонист D; антагонист G; антареликс; анти-дорсализирующий морфогенетический белок-1; антиандроген, карцинома предстательной железы; антиэстроген; антинеопластон; антисмысловые олигонуклеотиды; афидиколина глицинат; модуляторы гена апоптоза; регуляторы апоптоза; апуриновая кислота; ага-CDP-DL-PTBA; аргининдезаминаза; асулакрин; атаместан; атримустин; аксинастатин 1; аксинастатин 2; аксинастатин 3; азасетрон; азатоксин; азатирозин; производные баккатина III; баланол; батимастат; антагонисты BCR/ABL; бензохлорины; бензоилстауроспорин; производные бета-лактама; бета-алетин; беталамицин B; бетулиновая кислота; ингибитор bFGF; бикалутамид; бисантрен; бисазиридирилспермин; биснафид; бистратен A; бизелезин; брефлат; бропиримин; будотитан; бутионин сульфоксимин; кальципотриол; кальфостин C; производные камптотецина; капецитабин; карбоксамид-амино-триазол; карбоксиамидотриазол; CaRest M3; CARN 700; ингибитор хрящевого происхождения; карцелезин; ингибиторы казеинкиназы (ICOS); кастаноспермин; цекропин B; цетрореликс; хлориды; хлорхиноксалинсульфонамид; цикапрост; цис-порфирин; кладрибин; аналоги кломифена; клотримазол; коллизмицин A; коллизмицин B; комбретастатин A4; аналог комбретастатины; конагенин; крамбесцидин 816; криснатол; криптофицин 8; производные криптофицина A; курацин A; циклопентантрахиноны; циклоплатам; ципемицин; Ага-С окфосфат; цитолитический фактор; цитостатин; дакликсимаб; децитабин; дегидродидемнин B; дезлорелин; дексифосфамид; дексразоксан;

дексверапамил; диазиквон; дидемнин В; дидокс; диэтилнорспермин; дигидро-5-азациитидин; дигидротаксол, 9-; диоксамицин; дифенилспиромустин; доцетаксел; докозанол; доласетрон; доксифлуридин; доксорубицин; дролоксифен; дронабинол; дуокармицин SA; эбселен; экомустин; эдельфозин; эдреколомаб; эфлорнитин; элемен; эмитефур; эпирубицин; эпистерид; аналог эстрамустина; агонисты эстрогена; антагонисты эстрогена; этанидазол; этопозидфосфат; экземестан; фадрозол; фазарабин; фенретинид; филграстим; финастерид; флавопиридол; флезеластин; флуастерон; флударабин; гидрохлорид фтордауноруницина; форфенимекс; форместан; фостриецин; фотемустин; гадолиний тексафирин; нитрат галлия; галоцитабин; ганиреликс; ингибиторы гелатиназы; гемцитабин; ингибиторы глутатиона; гепсульфам; херегулин; гексаметиленбисацетамид; гиперин; ибандроновая кислота; идарубицин; идоксифен; идрамантон; илмофозин; иломастат; иматиниб (*например, GLEEVEC®*); имихимод; иммуностимулирующие пептиды; ингибитор рецептора инсулиноподобного фактора роста-1; агонисты интерферона; интерфероны; интерлейкины; иобенгуан; йододоксорубицин; ипомеанол, 4-; ироплакт; ирсогладин; изобенгазол; изогомогаликондрин В; итасетрон; джасплакинолид; кахалалид F; ламелларин-N триацетат; ланреотид; лейнамицин; ленограстим; лентинана сульфат; лептолстатин; летрозол; фактор ингибирования лейкемии; лейкоцитарный альфа-интерферон; лейпролид+эстроген+прогестерон; лейпрорелин; левамизол; лиарозол; аналог линейного полиамина; липофильный дисахаридный пептид; липофильные соединения платины; лиссоклинамид 7; лобоплатин; ломбрицин; лометрексол; лонидамин; лосоксантрон; локсорибин; луртотекан; лютеций тексафирин; лизофиллин; литические пептиды; майтанзин; манностатин А; маримастат; масопротекс; маспин; ингибиторы матрилизина; ингибиторы матричных металлопротеиназ; меногарил; мербарон; метерелин; метиониназа; метоклопрамид; MIF-ингибитор; мифепристон; милтефозин; миримостим; митогуазон; митолактол; аналоги митомицина; митонафид; митотоксин фактора роста фибробластов-сапорин; митоксантрон; мофаротен; молграмостим; эрбитукс, человеческий хорионгонадотропин; монофосфорилированный липид А + стрептокиназа миобактериальной клеточной стенки; мопидамол; ипритовый противораковый агент; микапероксид В; экстракт миобактериальной клеточной стенки; мириапорон; N-ацетилдиналин; N-замещенные бензамиды; нафарелин; нагрестип; налоксон + пентазоцин; напавин; нафтерпин; нартограстим; недаплатин; неморубицин; неридроновая кислота; нилутамид; нисамуцин; модуляторы оксида азота; нитроксидный антиоксидант; нитруллин; облимерсен (*GENASENSE®*); Об-

бензилгуанин; остреотид; окисенон; олигонуклеотиды; онапристон; ондансетрон; ондансетрон; орацин; пероральный цитокиновый индуктор; ормаплатин; осатерон; оксалиплатин; оксауномицин; паклитаксел; аналоги паклитаксела; производные паклитаксела; палауамин; пальмитоилризоксин; памидроновая кислота; панакситриол; паномифен; парабактин; пазеллиптин; пэгаспаргаза; пелдезин; пентосана полисульфат натрия; пентостатин; пентрозол; перфлуброн; перфосфамид; периллиловый спирт; феназиномицин; фенилацетат; ингибиторы фосфатазы; пицибанил; пилокарпина гидрохлорид; пирарубицин; пиритрексим; плацетин А; плацетин В; ингибитор активатора плазминогена; комплекс платины; соединения платины; комплекс платина-триамин; порфимер натрия; порфирамицин; преднизолон; пропилбис-акридон; простагландин J2; ингибиторы протеасом; иммуномодулятор на основе белка А; ингибитор протеинкиназы С; ингибиторы протеинкиназы С, микроводоросли; ингибиторы тирозиновой протеинфосфатазы; ингибиторы пурин-нуклеозидфосфорилазы; пурпурины; пиразолоакридин; конъюгат пиридокселированный гемоглобин-полиоксиэтилен; Raf-антагонисты; ралтитрексед; рамосетрон; ингибиторы фарнезил-протеинтрансферазы Ras; ингибиторы Ras; ингибитор gas-GAP; деметилированный ретеллиптин; рения Re 186 этидронат; ризоксин; рибозимы; RII ретинамид; рохитукин; ромертид; рохинимекс; рубигинон B1; рубоксил; сафингол; сайнтопин; SarCNU; саркофитол А; сарграмостим; миметики Sdi 1; семустин; ингибитор старения 1; смысловые олигонуклеотиды; ингибиторы сигнальной трансдукции; сизофиран; собузоксан; борокаптат натрия; фенилацетат натрия; солверол; белок, связывающий соматомедин; сонермин; спарфозиновая кислота; спикамицин D; спиромустин; спленопентин; спонгистатин 1; скваламин; стипиамид; ингибиторы стромелизина; сульфинозин; антагонист сверхактивного вазоактивного интестинального пептида; сурадиста; сурамин; сваинсонин; таллимустин; тамоксифена метйодид; тауромустин; тазаротен; текогалан натрия; тегафур; теллурапирилий; ингибиторы теломеразы; темопорфин; тенипозид; тетрахлордекаоксид; тетразомин; талибластин; тиокоралин; тромбопоэтин; миметик тромбопоэтина; тималфазин; агонист рецептора тимопоэтина; титмотринан; тиреостимулирующий гормон; олово-этиопурпирин; тирапазамин; дихлорид титаноцена; топсентин; торемифен; ингибиторы трансляции; третиноин; триацетилуридин; трицирибин; триметрексам; трипторелин; триписетрон; туростерид; ингибиторы тирозинкиназы; тирфостины; ингибиторы UBC; убенимекс; фактор ингибирования роста урогенитального синуса; антагонисты урокиназного рецептора;

вапреотид; вариолин В; веларезол; верамин; вердены; вертепорфин; винорелбин; винксалтин; витаксин; ворозол; занотерон; зениплатин; зиласкорб; и зиностатин стимуламер.

В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент выбран из одного или нескольких ингибиторов контрольных точек. В одном варианте осуществления один ингибитор контрольных точек используется в комбинации с Соединением 1 в способах, представленных в настоящем документе. В другом варианте осуществления два ингибитора контрольных точек используют в комбинации с Соединением 1 в способах, представленных в настоящем документе. В еще одном варианте осуществления три или более ингибитора контрольных точек используют в комбинации с Соединением 1 в способах, представленных в настоящем документе.

Используемый в настоящем документе термин «ингибитор иммунных контрольных точек» или «ингибитор контрольных точек» относится к молекулам, которые полностью или частично восстанавливают, ингибируют, мешают или модулируют один или более белков контрольных точек. Не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, белки контрольных точек регулируют активацию или функцию Т-клеток. Известны многочисленные белки контрольных точек, такие как CTLA-4 и его лиганды CD80 и CD86; и PD-1 с его лигандами PD-L1 и PD-L2 (Pardoll, *Nature Reviews Cancer*, **2012**, 12, 252-264). Эти белки, по-видимому, ответственны за костимулирующие или ингибирующие взаимодействия Т-клеточных ответов. Белки иммунных контрольных точек, по-видимому, регулируют и поддерживают самопереносимость, а также продолжительность и амплитуду физиологических иммунных ответов. Ингибиторы иммунных контрольных точек включают антитела или являются производными антител.

В одном варианте осуществления ингибитор контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4. В одном варианте осуществления ингибитор CTLA-4 представляет собой антитело против CTLA-4. Примеры антител против CTLA-4 включают, но без ограничения, антитела, описанные в патентах США 5811097; 5811097; 5855887; 6051227; 6207157; 6682736; 6984720; и 7605238, все из которых полностью включены в настоящий документ. В одном варианте осуществления антитело против CTLA-4 представляет собой тремелидумаб (также известный как тицилидумаб или CP-675,206). В другом варианте осуществления антитело против CTLA-4 представляет собой ипилидумаб (также известный как MDX-010 или MDX-101). Ипилидумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное

антитело IgG, которое связывается с CTLA-4. Ипилимумаб продается под торговой маркой YERVOY®.

В одном варианте осуществления ингибитор контрольных точек представляет собой ингибитор PD-1/PD-L1. Примеры ингибиторов PD-1/PD-L1 включают, но без ограничения, ингибиторы, описанные в патентах США 7488802; 7943743; 8008449; 8168757; 8217149, и публикациях патентных заявок PCT WO2003042402, WO2008156712, WO2010089411, WO2010036959, WO2011066342, WO2011159877, WO2011082400 и WO2011161699, которые полностью включены в настоящий документ.

В одном варианте осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор PD-1. В одном варианте осуществления ингибитор PD-1 представляет собой анти-PD-1 антитело. В одном варианте осуществления анти-PD-1 антитело представляет собой BGB-A317, ниволумаб (также известный как ONO-4538, BMS-936558 или MDX1106) или пембролизумаб (также известный как MK-3475, SCH 900475 или ламбролизумаб). В одном варианте осуществления анти-PD-1 антитело представляет собой ниволумаб. Ниволумаб представляет собой моноклональное человеческое анти-PD-1 антитело IgG4 и продается под торговой маркой OPDIVO®. В другом варианте осуществления анти-PD-1 антитело представляет собой пембролизумаб. Пембролизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело IgG4 и продается под торговой маркой KEYTRUDA®. В еще одном варианте осуществления анти-PD-1 антитело представляет собой CT-011, гуманизированное антитело. CT-011, введенное отдельно, не показало ответа при лечении острого миелоидного лейкоза (AML) при рецидиве. В еще одном варианте осуществления анти-PD-1 антитело представляет собой AMP-224, белок слияния. В другом варианте осуществления анти-PD-1 антитело представляет собой BGB-A317. BGB-A317 представляет собой моноклональное антитело, в котором специально разработана способность связывать Fc-гамма-рецептор I, и которое обладает уникальным профилем связывания с PD-1 с высокой аффинностью и превосходной специфичностью к мишени.

[0184] В одном варианте осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор PD-L1. В одном варианте осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой анти-PD-L1 антитело. В одном варианте осуществления анти-PD-L1 антитело представляет собой MEDI4736 (дурвалумаб). В другом варианте осуществления анти-PD-L1 антитело представляет собой BMS-936559 (также известное

как MDX-1105-01). В еще одном варианте осуществления ингибитором PD-L1 является атезолизумаб (также известный как MPDL3280A и TECENTRIQ®).

В одном варианте осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор PD-L2. В одном варианте осуществления ингибитор PD-L2 представляет собой анти-PD-L2 антитело. В одном варианте осуществления анти-PD-L2 антитело представляет собой rHIgM12B7A.

В одном варианте осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор гена-3 активации лимфоцитов (LAG-3). В одном варианте осуществления ингибитор LAG-3 представляет собой IMP321, растворимый гибридный белок Ig (Brignone *et al.*, *J. Immunol.*, **2007**, 179, 4202-4211). В другом варианте осуществления ингибитором LAG-3 является BMS-986016.

В одном варианте осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор B7. В одном варианте осуществления ингибитор B7 представляет собой ингибитор B7-H3 или ингибитор B7-H4. В одном варианте осуществления ингибитор B7-H3 представляет собой MGA271, анти-B7-H3 антитело (Loo *et al.*, *Clin. Cancer Res.*, **2012**, 3834).

В одном варианте осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор TIM3 (домен Т-клеточного иммуноглобулина и домен муцина 3) (Fourcade *et al.*, *J. Exp. Med.*, **2010**, 207, 2175-86; Sakuishi *et al.*, *J. Exp. Med.*, **2010**, 207, 2187-94).

В одном варианте осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой агонист OX40 (CD134). В одном варианте осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой анти-OX40 антитело. В одном варианте осуществления анти-OX40 антитело представляет собой анти-OX-40 антитело. В другом варианте осуществления анти-OX40 антитело представляет собой MEDI6469.

В одном варианте осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой агонист GITR. В одном варианте осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой анти-GITR антитело. В одном варианте осуществления анти-GITR антитело представляет собой TRX518.

В одном варианте осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой агонист CD137. В одном варианте осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой анти-CD137 антитело. В одном варианте осуществления анти-CD137 антитело представляет собой урелумаб. В другом варианте осуществления анти-CD137 антитело представляет собой PF-05082566.

В одном варианте осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой агонист CD40. В одном варианте осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой анти-CD40 антитело. В одном варианте осуществления анти-CD40 антитело представляет собой CF-870893.

В одном варианте осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой рекомбинантный интерлейкин-15 человека (rhIL-15).

В одном варианте осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор IDO. В одном варианте осуществления ингибитором IDO является INCB024360. В другом варианте осуществления ингибитор IDO представляет собой индоксимод.

В некоторых вариантах осуществления комбинированные терапии, обеспеченные в настоящем документе, включают два или более ингибиторов контрольных точек, описанных в настоящем документе (включая ингибиторы контрольных точек того же или другого класса). Кроме того, комбинированные терапии, описанные в настоящем документе, можно применять в сочетании с дополнительными активными агентами, описанными в настоящем документе, если это подходит для лечения заболеваний, описанных в настоящем документе и известных специалистам в данной области.

В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 можно применять в комбинации с одной или несколькими иммунными клетками, экспрессирующими на своей поверхности один или несколько химерных антигенных рецепторов (CAR) (например, модифицированная иммунная клетка). Как правило, CAR содержат внеклеточный домен из первого белка (например, антигенсвязывающего белка), трансмембранный домен и внутриклеточный сигнальный домен. В некоторых вариантах осуществления после связывания внеклеточного домена с белком-мишенью, таким как опухолеассоциированный антиген (ТАА) или опухолеспецифический антиген (TSA), через внутриклеточный сигнальный домен генерируется сигнал, который активирует иммунную клетку, например, для нацеливания и уничтожения клетки, экспрессирующей белок-мишень.

Внеклеточные домены: Внеклеточные домены CAR связываются с представляющим интерес антигеном. В некоторых вариантах осуществления внеклеточный домен CAR содержит рецептор или часть рецептора, который связывается с указанным антигеном. В некоторых вариантах осуществления внеклеточный домен содержит или представляет собой антитело, или его

антигенсвязывающую часть. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный домен содержит или представляет собой одноцепочечный Fv-домен (scFv). Одноцепочечный Fv-домен может содержать, например, V_L , связанную с V_H гибким линкером, где указанные V_L и V_H происходят от антитела, которое связывает указанный антиген.

В некоторых вариантах осуществления антиген, распознаваемый внеклеточным доменом полипептида, описанного в настоящем документе, представляет собой опухолеассоциированный антиген (ТАА) или опухолеспецифический антиген (TSA). В различных конкретных вариантах осуществления опухолеассоциированный антиген или опухолеспецифический антиген представляет собой, без ограничения, Her2, антиген стволовых клеток предстательной железы (PSCA), альфа-фетопротеин (AFP), раково-эмбриональный антиген (CEA), раковый антиген-125 (CA-125), CA19-9, кальретинин, MUC-1, антиген созревания В-клеток (BCMA), белок эпителиальной мембраны (EMA), эпителиальный опухолевый антиген (ETA), тирозиназу, антиген, ассоциированный с меланомой-24 (MAGE), CD19, CD22, CD27, CD30, CD34, CD45, CD70, CD99, CD117, EGFRvIII (эпидермальный фактор роста, вариант III), мезотелин, PAP (простатическая кислая фосфатаза), простеин, TARP (белок с альтернативной рамкой считывания гамма-рецептора Т-клеток), Trp-r8, STEAPI (шеститрансмембранный эпителиальный антиген предстательной железы 1), хромогранин, цитокератин, десмин, глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP), белок макроскопической кистозной жидкости (GCDFP-15), антиген HMB-45, белок мелан-А (антиген меланомы, распознаваемый Т-лимфоцитами; MART-I), myo-D1, мышечно-специфический актин (MSA), нейрофиламент, нейрон-специфическую енолазу (NSE), плацентарную щелочную фосфатазу, синаптофиз, тиреоглобулин, тиреоидный транскрипционный фактор-1, димерную форму изофермента пируваткиназы типа M2 (опухолевая M2-ПК), аномальный белок gas или аномальный белок p53. В некоторых других вариантах осуществления ТАА или TSA, распознаваемый внеклеточным доменом CAR, представляет собой интегрин $\alpha\beta3$ (CD61), галактин или Ral-B.

В некоторых вариантах осуществления ТАА или TSA, распознаваемый внеклеточным доменом CAR, представляет собой антиген рака/яичка (CT), например, BAGE, CAGE, CTAGE, FATE, GAGE, HCA661, HOM-TES-85, MAGEA, MAGEB, MAGEC, NA88, NY-ES0-1, NY-SAR-35, OY-TES-1, SPANXBI, SPA17, SSX, SYCP1 или TPTE.

В некоторых других вариантах осуществления ТАА или TSA, распознаваемый внеклеточным доменом CAR, представляет собой углевод или ганглиозид, например, fuc-GMI, GM2 (онкофетальный антиген-иммуногенный-1; OFA-I-1); GD2 (OFA-I-2), GM3, GD3 и т.п.

В некоторых других вариантах осуществления ТАА или TSA, распознаваемый внеклеточным доменом CAR, представляет собой альфа-актинин-4, Bage-1, BCR-ABL, белок слияния Bcr-Abl, бета-катенин, CA 125, CA 15-3 (CA 27.29\BCAA), CA 195, CA 242, CA-50, CAM43, Casp-8, cdc27, cdk4, cdkn2a, CEA, coa-1, белок слияния dek-can, EBNA, EF2, антигены вируса Эпштейна-Барр, белок слияния ETV6-AML1, HLA-A2, HLA-A11, hsp70-2, KIAA0205, Mart2, Mum-1, 2 и 3, neo-PAP, миозин класса I, OS-9, белок слияния pml-RAR α , PTPRK, K-ras, N-ras, триозофосфатизомеразу, Gage 3,4,5,6,7, GnTV, Herv-K-mel, Lage-1, NA-88, NY Eso-1/Lage-2, SP17, SSX-2, TRP2-Int2, gp100 (Pmel17), тирозиназу, TRP-1, TRP-2, MAGE-1, MAGE-3, RAGE, GAGE-1, GAGE-2, p15(58), RAGE, SCP-1, Hom/Mel-40, PRAME, p53, HRas, HER-2/neu, E2A-PRL, H4-RET, IGH-IGK, MYL-RAR, антигены E6 и E7 вируса папилломы человека (HPV), TSP-180, MAGE -4, MAGE-5, MAGE-6, p185erbB2, p180erbB-3, c-met, nm-23H1, PSA, TAG-72-4, CA 19-9, CA 72-4, CAM 17.1, NuMa, K-ras, 13-катенин, Mum-1, p16, TAGE, PSMA, CT7, теломеразу, 43-9F, 5T4, 791Tgp72, 13HCG, BCA225, BTAA, CD68\KP1, C0-029, FGF-5, G250, Ga733 (EpCAM), HTgp-175, M344, MA-50, MG7-Ag, MOV18, NB\70K, NY-C0-1, RCAS1, SDCCAG16, TA-90, TAAL6, TAG72, TLP или TPS.

В различных конкретных вариантах осуществления опухолеассоциированный антиген или опухолеспецифический антиген представляет собой опухолевый антиген, связанный с AML, как описано в S. Anguille et al, *Leukemia* (2012), 26, 2186-2196.

Специалистам в данной области известны другие опухолеассоциированные и опухолеспецифические антигены.

Рецепторы, антитела и scFv, которые связываются с TSA и ТАА, пригодные для конструирования химерных антигенных рецепторов, известны в данной области, как и нуклеотидные последовательности, которые их кодируют.

В некоторых конкретных вариантах осуществления антиген, распознаваемый внеклеточным доменом химерного антигенного рецептора, представляет собой антиген, обычно не считающийся TSA или ТАА, но, тем не менее, ассоциированный с опухолевыми клетками или повреждением, вызванным опухолью. В некоторых вариантах осуществления, например, антиген представляет собой, например, фактор роста, цитокин или интерлейкин, например, фактор роста, цитокин или интерлейкин,

ассоциированный с ангиогенезом или васкулогенезом. Такие факторы роста, цитокины или интерлейкины могут включать, например, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), основной фактор роста фибробластов (bFGF), фактор роста тромбоцитов (PDGF), фактор роста гепатоцитов (HGF), инсулиноподобный фактор роста (IGF) или интерлейкин-8 (IL-8). Опухоли также могут создавать гипоксическую среду локально по отношению к опухоли. Таким образом, в других конкретных вариантах осуществления антиген представляет собой фактор, ассоциированный с гипоксией, например, HIF-1 α , HIF-1 β , HIF-2 α , HIF-2 β , HIF-3 α или HIF-3 β . Опухоли также могут вызывать локальное повреждение нормальной ткани, вызывая высвобождение молекул, известных как молекулы молекулярного паттерна, ассоциированные с повреждением (DAMP, также известные как алармины). Таким образом, в некоторых других конкретных вариантах осуществления антиген представляет собой DAMP, например, белок теплового шока, хроматин-ассоциированный белок с высокой подвижностью, блок 1 (HMGB 1), S100A8 (MRP8, кальгранулин А), S100A9 (MRP14, кальгранулин В), сывороточный амилоид А (SAA) или может представлять собой дезоксирибонуклеиновую кислоту, аденозинтрифосфат, мочевую кислоту или гепаринсульфат.

Трансмембранный домен: В некоторых вариантах осуществления внеклеточный домен CAR соединен с трансмембранным доменом полипептида с помощью линкера, спейсера или шарнирной полипептидной последовательности, например, последовательности из CD28 или последовательности из CTLA4. Трансмембранный домен может быть получен или происходить из трансмембранного домена любого трансмембранного белка, и может включать весь или часть такого трансмембранного домена. В конкретных вариантах осуществления трансмембранный домен может быть получен или происходить, например, из CD8, CD16, рецептора цитокинов и рецептора интерлейкина или рецептора фактора роста и т.п.

Внутриклеточные сигнальные домены: В некоторых вариантах осуществления внутриклеточный домен CAR представляет собой или содержит внутриклеточный домен или мотив белка, который экспрессируется на поверхности Т-клеток и запускает активацию и/или пролиферацию указанных Т-клеток. Такой домен или мотив способен передавать первичный антигенсвязывающий сигнал, необходимый для активации Т-лимфоцита в ответ на связывание антигена с внеклеточной частью CAR. Как правило, этот домен или мотив содержит или представляет собой ITAM (мотив активации иммунорецептора на основе тирозина). Полипептиды, содержащие ITAM, подходящие

для CAR, включают, например, дзета-цепь CD3 (CD3 ζ) или ее части, содержащие ITAM. В конкретном варианте осуществления внутриклеточный домен представляет собой внутриклеточный сигнальный домен CD3 ζ . В других конкретных вариантах осуществления внутриклеточный домен происходит из цепи рецептора лимфоцитов, сложного белка TCR/CD3, субъединицы рецептора Fe или субъединицы рецептора IL-2. В некоторых вариантах осуществления CAR дополнительно содержит один или несколько костимулирующих доменов или мотивов, например, как часть внутриклеточного домена полипептида. Один или более костимулирующих доменов или мотивов могут представлять собой или могут содержать одну или несколько из костимулирующей полипептидной последовательности CD27, костимулирующей полипептидной последовательности CD28, костимулирующей полипептидной последовательности OX40 (CD134), костимулирующей полипептидной последовательности 4-1BB (CD137), или костимулирующей индуцируемой Т-клеточной полипептидной последовательности (ICOS), или другой костимулирующий домен или мотив, или любую их комбинацию.

CAR также может содержать мотив выживания Т-клеток. Мотив выживания Т-клеток может представлять собой любую полипептидную последовательность или мотив, который способствует выживанию Т-лимфоцитов после стимуляции антигеном. В некоторых вариантах осуществления мотив выживания Т-клеток представляет собой или происходит из CD3, CD28, внутриклеточного сигнального домена рецептора IL-7 (IL-7R), внутриклеточного сигнального домена рецептора IL-12, внутриклеточного сигнального домена рецептора IL-15, внутриклеточного сигнального домена рецептора IL-21 или внутриклеточного сигнального домена рецептора трансформирующего фактора роста β (TGF β).

Модифицированные иммунные клетки, экспрессирующие CAR, могут представлять собой, например, Т-лимфоциты (Т-клетки, например, CD4⁺ Т-клетки или CD8⁺ Т-клетки), цитотоксические лимфоциты (CTL) или естественные клетки-киллеры (NK). Т-лимфоциты, используемые в композициях и способах, обеспеченных в настоящем документе, могут быть наивными Т-лимфоцитами или МНС-рестриктивными Т-лимфоцитами. В некоторых вариантах осуществления Т-лимфоциты представляют собой инфильтрирующие опухоль лимфоциты (TIL). В некоторых вариантах осуществления Т-лимфоциты были выделены из биопсии опухоли или были размножены из Т-лимфоцитов, выделенных из биопсии опухоли. В некоторых других вариантах осуществления Т-клетки были выделены или размножены

из Т-лимфоцитов, выделенных из периферической крови, пуповинной крови или лимфы. Иммунные клетки, подлежащие использованию для создания модифицированных иммунных клеток, экспрессирующих CAR, могут быть выделены с использованием принятых в данной области рутинных методов, например, сбора крови с последующим аферезом и необязательно опосредованным антителами выделением или сортировкой клеток.

Модифицированные иммунные клетки предпочтительно являются аутологичными для индивидуума, которому должны быть введены модифицированные иммунные клетки. В некоторых других вариантах осуществления модифицированные иммунные клетки являются аллогенными для индивидуума, которому должны быть введены модифицированные иммунные клетки. Когда для получения модифицированных Т-лимфоцитов используют аллогенные Т-лимфоциты или NK-клетки, предпочтительно выбирать Т-лимфоциты или NK-клетки, которые снижают вероятность реакции трансплантат против хозяина (GVHD) у индивидуума. Например, в некоторых вариантах осуществления для получения модифицированных Т-лимфоцитов выбирают вирус-специфические Т-лимфоциты; ожидается, что такие лимфоциты будут иметь значительно сниженную нативную способность связываться с любыми антигенами реципиента и, таким образом, активироваться ими. В некоторых вариантах осуществления опосредованное реципиентом отторжение аллогенных Т-лимфоцитов можно уменьшить путем совместного введения хозяину одного или нескольких иммуносупрессивных агентов, например, циклоспорина, такролимуса, сиролимуса, циклофосамида или т.п.

Т-лимфоциты, например, немодифицированные Т-лимфоциты или Т-лимфоциты, экспрессирующие CD3 и CD28, или содержащие полипептид, содержащий сигнальный домен CD3 ζ и костимулирующий домен CD28, могут быть размножены с использованием антител к CD3 и CD28, например, антител, прикрепленных к шарикам; см., например, патенты США 5948893; 6534055; 6352694; 6692964; 6887466; и 6905681.

Модифицированные иммунные клетки, например, модифицированные Т-лимфоциты, могут необязательно содержать «ген самоубийства» или «защитный переключатель», который позволяет при желании уничтожать практически все модифицированные иммунные клетки. Например, модифицированные Т-лимфоциты в некоторых вариантах осуществления могут содержать ген тимидинкиназы HSV (HSV-TK), который вызывает гибель модифицированных Т-лимфоцитов при контакте с ганцикловиром. В другом варианте осуществления модифицированные Т-лимфоциты

содержат индуцируемую каспазу, например, индуцируемую каспазу 9 (икаспазу 9), например, белок слияния между каспазой 9 и человеческим FK506-связывающим белком, допускающий димеризацию с использованием специфического низкомолекулярного фармацевтического препарата. См. Straathof *et al.*, *Blood* 105(11):4247-4254 (2005).

Специфические дополнительные активные агенты, применимые в способах, включают, но без ограничения, ритуксимаб, облимерсен (GENASENSE®), ремикейд, доцетаксел, целекоксиб, мелфалан, стероиды, гемцитабин, цисплатин, темозоломид, этопозид, циклофосфамид, темодар, карбоплатин, прокарбазин, GLIADEL®, тамоксифен, топотекан, метотрексат, ARISA®, таксол, таксотер, фторурацил, лейковорин, иринотекан, кселода, интерферон-альфа, пегилированный интерферон-альфа (*например*, PEG INTRON-A), капецитабин, цисплатин, тиотепа, флударабин, карбоплатин, липосомальный даунорубин, Ага-С, доксетаксол, пачитаксел, винбластин, IL-2, GM-CSF, дакарбазин, винорелбин, золедроновую кислоту, пальмитронат, биаксин, бусульфан, преднизон, бисфосфонат, триоксид мышьяка, винкристин, доксорубин (DOXIL®), паклитаксел, ганцикловир, адриамицин, эстрамустин натрия фосфат (EMCYT®), сулиндак и этопозид.

В некоторых вариантах осуществления способов, обеспеченных в настоящем документе, применение дополнительного активного агента в комбинации с Соединением 1 может быть модифицировано или отложено во время или вскоре после введения Соединения 1, обеспеченного в настоящем документе, по усмотрению практикующего специалиста в данной области. В некоторых вариантах осуществления субъекты, которым вводят Соединение 1 отдельно или в комбинации с другими видами терапии, могут получать поддерживающую терапию, включая противорвотные средства, миелоидные факторы роста и переливания тромбоцитов, когда это необходимо. В некоторых вариантах осуществления субъектам, которым вводят Соединение 1, можно вводить фактор роста в качестве дополнительного активного агента в соответствии с мнением специалиста в данной области. В некоторых вариантах осуществления предусмотрено введение Соединения 1 в комбинации с эритропоэтином или дарбепоэтином (Aranesp).

В одном аспекте способы, обеспеченные в настоящем документе, включают введение Соединения 1 и агониста глюкокортикоидного рецептора, антагониста рецептора интерлейкина-1 или блокатора интерлейкина-1 β в комбинации с гемцитабином, цисплатином, 5-фторурацилом, митомицином, метотрексатом,

винбластином, доксорубицином, карбоплатином, тиотепа, паклитакселом, доцетакселом, атезолизумабом, авелумабом, дурвалумабом, KEYTRUDA® (пембролизумабом) и/или ниволумабом у пациентов с местнораспространенным или метастатическим переходно-клеточным раком мочевого пузыря.

В одном аспекте способы, обеспеченные в настоящем документе, включают введение Соединения 1 и агониста глюкокортикоидного рецептора, антагониста рецептора интерлейкина-1 или блокатора интерлейкина-1 β в комбинации с дополнительным активным ингредиентом следующим образом: темозоломид педиатрическим пациентам с рецидивом или прогрессирующими опухолями головного мозга, или рецидивирующей нейробластомой; целекоксиб, этопозид и циклофосфамид при рецидивирующем или прогрессирующем раке CNS; темодар пациентам с рецидивирующей или прогрессирующей менингиомой, злокачественной менингиомой, гемангиоперицитомой, множественными метастазами в головной мозг, рецидивами опухолей головного мозга или недавно диагностированной мультиформной глиобластомой; иринотекан пациентам с рецидивирующей глиобластомой; карбоплатин педиатрическим пациентам с глиомой ствола головного мозга; прокарбазин педиатрическим пациентам с прогрессирующими злокачественными глиомами; циклофосфамид пациентам с неблагоприятным прогнозом злокачественных опухолей головного мозга, впервые диагностированной или рецидивирующей мультиформной глиобластомой; GLIADEL® для рецидивирующих злокачественных глиом высокой степени злокачественности; темозоломид и тамоксифен при анапластической астроцитоме; или топотекан для глиом, глиобластомы, анапластической астроцитомы или анапластической олигодендроглиомы.

В одном аспекте способы, обеспеченные в настоящем документе, включают введение Соединения 1 и агониста глюкокортикоидного рецептора, антагониста рецептора интерлейкина-1 или блокатора интерлейкина-1 β в комбинации с метотрексатом, циклофосфамидом, капецитабином, 5-фторурацилом, таксаном, темсиролимуsom, ABRAXANE® (белок-связанные частицы паклитаксела для инъекционной суспензии) (связанные с альбумином), лапатинибом, герцептином, динатрия памидронатом, мезилатом эрибулина, эверолимусом, гемцитабином, палбоциклибом, иксабепилоном, кадсилой, пертузумабом, теотепой, анастрозолом, доцетакселом, доксорубицина гидрохлоридом, эпирубицина гидрохлоридом, торемифеном, фулвестрантом, гозерелина ацетатом, рибоциклибом, мегестрола ацетатом, винбластином, ингибиторами ароматазы, такими как летрозол, экземестан,

селективными модуляторами эстрогена, антагонистами рецепторов эстрогена, антрациклинами, эмтансином и/или пексидартинибом пациентам с метастатическим раком молочной железы.

В одном аспекте способы, обеспеченные в настоящем документе, включают введение Соединения 1 и агониста глюкокортикоидного рецептора, антагониста рецептора интерлейкина-1 или блокатора интерлейкина-1 β в комбинации по меньшей мере с одним из эверолимуса, авелумаба, сунитиниба, нексавара, лейковорина, оксалиплатина, темозоломида, капецитабина, бевацизумаба, доксорубицина (Адриаамин), фторурацила (Адруцил, 5-фторурацил), стрептозоцина (Заносар), дакарбазина, сандостатина, ланреотида и/или пасиреотида пациентам с нейроэндокринными опухолями.

В одном аспекте способы, обеспеченные в настоящем документе, включают введение Соединения 1 и агониста глюкокортикоидного рецептора, антагониста рецептора интерлейкина-1 или блокатора интерлейкина-1 β в комбинации с метотрексатом, гемцитабином, цисплатином, цетуксимабом, 5-фторурацилом, блеомицином, доцетакселом, карбоплатином, гидроксимочевинной, пембролизумабом и/или ниволумабом пациентам с рецидивирующим или метастатическим раком головы или шеи.

В одном аспекте способы, обеспеченные в настоящем документе, включают введение Соединения 1 и агониста глюкокортикоидного рецептора, антагониста рецептора интерлейкина-1 или блокатора интерлейкина-1 β в комбинации с гемцитабином, ABRAXANE®, 5-фторурацилом, афинитором, иринотеканом, митомицином C, сунитинибом, сунитинибмалатом и/или тарцевой пациентам с раком поджелудочной железы.

В одном аспекте способы, обеспеченные в настоящем документе, включают введение Соединения 1 и антагониста глюкокортикоидного рецептора, антагониста рецептора интерлейкина-1 или блокатора интерлейкина 1 β в комбинации с ARISA®, авастатином, оксалиплатином, 5-фторурацилом, иринотеканом, капецитабином, цетуксимабом, рамуцирумабом, панитумумабом, бевацизумабом, лейковорином кальция, лонсурфом, регорафенибом, зив-афлиберцептом, таксолом и/или таксотером пациентам с раком толстой или прямой кишки.

В одном аспекте способы, обеспеченные в настоящем документе, включают введение Соединения 1 и агониста глюкокортикоидного рецептора, антагониста рецептора интерлейкина-1 или блокатора интерлейкина-1 β в комбинации с

капецитабином и/или вемурафенибом пациентам с рефрактерным колоректальным раком или пациентам, у которых терапия первой линии не достигла успеха или имеет низкую эффективность в аденокарциноме толстой или прямой кишки.

В одном аспекте способы, обеспеченные в настоящем документе, включают введение Соединения 1 и агониста глюкокортикоидного рецептора, антагониста рецептора интерлейкина-1 или блокатора интерлейкина-1 β в комбинации с фторурацилом, лейковорином и/или иринотеканом пациентам с колоректальным раком, включая стадию 3 и стадию 4, или пациентам, которые ранее проходили лечение метастатического колоректального рака.

В одном аспекте способы, обеспеченные в настоящем документе, включают введение Соединения 1 и агониста глюкокортикоидного рецептора, антагониста рецептора интерлейкина-1 или блокатора интерлейкина-1 β в комбинации с капецитабином, кселодой и/или иринотеканом пациентам с рефрактерным колоректальным раком или пациентам с неоперабельной или метастатической колоректальной карциномой.

В одном аспекте способы, обеспеченные в настоящем документе, включают введение Соединения 1 и агониста глюкокортикоидного рецептора, антагониста рецептора интерлейкина-1 или блокатора интерлейкина-1 β в комбинации с альфа-интерфероном или капецитабином пациентам с неоперабельной или метастатической гепатоцеллюлярной карциномой; или с цисплатином и тиотепой, или с тозилатом сорафениба пациентам с первичным или метастатическим раком печени.

В одном аспекте способы, обеспеченные в настоящем документе, включают введение Соединения 1 и агониста глюкокортикоидного рецептора, антагониста рецептора интерлейкина-1 или блокатора интерлейкина-1 β в комбинации с доксорубицином, паклитакселом, винбластином, пегилированным интерфероном альфа и/или рекомбинантным интерфероном альфа-2b пациентам с саркомой Капоши.

В одном аспекте способы, обеспеченные в настоящем документе, включают введение Соединения 1 и агониста глюкокортикоидного рецептора, антагониста рецептора интерлейкина-1 или блокатора интерлейкина-1 β в комбинации по меньшей мере с одним из следующего: энаксидениб, триоксид мышьяка, флударабин, карбоплатин, даунорубицин, циклофосфамид, цитарабин, доксорубицин, идарубицин, митоксантрона гидрохлорид, тиогуанин, винкристин, мидостаурин и/или топотекан, пациентам с острым миелоидным лейкозом, включая рефрактерный или

рецидивирующий острый миелоидный лейкоз или острый миелоидный лейкоз высокого риска.

В одном аспекте способы, обеспеченные в настоящем документе, включают введение Соединения 1 и агониста глюкокортикоидного рецептора, антагониста рецептора интерлейкина-1 или блокатора интерлейкина-1 β в комбинации по меньшей мере с одним из эназидениба, липосомального даунорубицина, топотекана и/или цитарабина пациентам с острым миелобластным лейкозом с неблагоприятными аномалиями кариотипа.

В одном аспекте способы, обеспеченные в настоящем документе, включают введение Соединения 1 и агониста глюкокортикоидного рецептора, антагониста рецептора интерлейкина-1 или блокатора интерлейкина-1 β в комбинации с ингибитором IDH2 пациенту, имеющему лейкоз, при этом лейкоз характеризуется наличием мутантного аллеля IDH2. Примеры ингибиторов IDH2 раскрыты в патентах США 9732062; 9724350; 9738625; и 9579324; и публикации США 2016 0159771 и США 2016-0158230 A1. В одном аспекте способы, обеспеченные в настоящем документе, включают введение Соединения 1 и дексаметазона в комбинации с эназиденибом пациенту, имеющему лейкоз, где лейкоз характеризуется наличием мутантного аллеля IDH2. В некоторых вариантах осуществления комбинация Соединения 1 и ингибитора IDH2 увеличивает количество дифференцированных клеток (CD34-/CD38) и эритробластов у пациента, имеющего острый миелоидный лейкоз, при этом острый миелоидный лейкоз характеризуется наличием IDH2 R140Q. В некоторых вариантах осуществления комбинация Соединения 1 и ингибитора IDH2 снижает количество клеток-предшественников (CD34+/CD38+) и HSC у пациента, имеющего острый миелоидный лейкоз, при этом острый миелоидный лейкоз характеризуется наличием IDH2 R140Q.

В одном аспекте способы, обеспеченные в настоящем документе, включают введение Соединения 1 и агониста глюкокортикоидного рецептора, антагониста рецептора интерлейкина-1 или блокатора интерлейкина-1 β в комбинации с эназиденибом пациенту, имеющему острый миелоидный лейкоз, при этом острый миелоидный лейкоз характеризуется наличием мутантного аллеля IDH2. В одном варианте осуществления мутантный аллель IDH2 представляет собой IDH2 R140Q или R172K.

В одном аспекте способы, обеспеченные в настоящем документе, включают введение Соединения 1 и агониста глюкокортикоидного рецептора, антагониста

рецептора интерлейкина-1 или блокатора интерлейкина-1 β в комбинации с энасиденибом пациенту, имеющему лейкоз, при этом лейкоз характеризуется наличие мутантного аллеля IDH2. В одном аспекте способы, обеспеченные в настоящем документе, включают введение Соединения 1 и дексаметазона в комбинации с энасиденибом пациенту, имеющему острый миелоидный лейкоз, при этом острый миелоидный лейкоз характеризуется наличием мутантного аллеля IDH2. В одном варианте осуществления мутантный аллель IDH2 представляет собой IDH2 R140Q или R172K.

В одном аспекте способы, обеспеченные в настоящем документе, включают введение Соединения 1 и агониста глюкокортикоидного рецептора, антагониста рецептора интерлейкина-1 или блокатора интерлейкина-1 β в комбинации с метотрексатом, гидрохлоридом мехлорэтамина, дималеатом афатиниба, пеметрекседом, бевацизумабом, карбоплатином, цисплатином, церитинибом, кризотинибом, рамуцирумабом, пембролизумабом, доцетакселом, винорельбина тартратом, гемцитабином, ABRAXANE®, эрлотинибом, гефтинибом, иринотеканом, эверолимусом, алектинибом, бригаинибом, ниволумабом, осимертинибом, атезолизумабом, нецитумумабом пациентам с немелкоклеточным раком легкого.

В одном аспекте способы, обеспеченные в настоящем документе, включают введение Соединения 1 и агониста глюкокортикоидного рецептора, антагониста рецептора интерлейкина-1 или блокатора интерлейкина-1 β в комбинации с карбоплатином и иринотеканом пациентам с немелкоклеточным раком легкого.

В одном аспекте способы, обеспеченные в настоящем документе, включают введение Соединения 1 и дексама, агониста глюкокортикоидного рецептора, антагониста рецептора интерлейкина-1 или блокатора интерлейкина-1 β , этазона, в комбинации с доцетаксолом пациентам с немелкоклеточным раком легкого, которые ранее получали лечение карбо/этопозидом и лучевой терапией.

В одном аспекте способы, обеспеченные в настоящем документе, включают введение Соединения 1 и агониста глюкокортикоидного рецептора, антагониста рецептора интерлейкина-1 или блокатора интерлейкина-1 β в комбинации с карбоплатином и/или таксотером, или в комбинации с карбоплатином, палипатаксолом и/или торакальной лучевой терапией у пациентов с немелкоклеточным раком легкого.

В одном аспекте способы, обеспеченные в настоящем документе, включают введение Соединения 1 и агониста глюкокортикоидного рецептора, антагониста

рецептора интерлейкина-1 или блокатора интерлейкина-1 β в комбинации с таксотером пациентам с немелкоклеточным раком легкого стадии IIIB или IV.

В одном аспекте способы, обеспеченные в настоящем документе, включают введение Соединения 1 и агониста глюкокортикоидного рецептора, антагониста рецептора интерлейкина-1 или блокатора интерлейкина-1 β в комбинации с облимерсеном (GENASENSE®), метотрексатом, гидрохлоридом мехлорэтамина, этопозидом, топотеканом и/или доксорубицином пациентам с мелкоклеточным раком легкого.

В одном аспекте способы, обеспеченные в настоящем документе, включают введение Соединения 1 и агониста глюкокортикоидного рецептора, антагониста рецептора интерлейкина-1 или блокатора интерлейкина-1 β в комбинации с венетоклаксом, ABT-737 (Abbott Laboratories) и/или обатоклаксом (GX15-070) пациентам с лимфомой и другими видами рака крови.

В одном аспекте способы, обеспеченные в настоящем документе, включают введение Соединения 1 и агониста глюкокортикоидного рецептора, антагониста рецептора интерлейкина-1 или блокатора интерлейкина-1 β в комбинации с дополнительным активным ингредиентом, таким как винбластин или флударабин адцетрис, амбохлорин, Весепум, блеомицин, брентуксимаб ведотин, кармустин, хлорамбуцил, циклофосфамид, дакарбазин, доксорубицин, ломустин, матулан, мехлорэтамина гидрохлорид, преднизон, прокарбазина гидрохлорид, винкристин, метотрексат, неларабин, белиностат, бендамустина HCl, тозитумомаб и тозитумомаб йод-131, денилейкин дифтитокс, пралатрексат, преликсафор, обинутузумаб, ибритумомаб, тиуксефан, ибритиниб, иделасиб, ИНТРОН® А, ромидеписин, леналидомид, ритуксимаб и/или вориностаб пациентам с различными типами лимфомы, включая, но без ограничения, лимфому Ходжкина, неходжскинскую лимфому, кожную Т-клеточную лимфому, кожную В-клеточную лимфому, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому или рецидивирующую или рефрактерную фолликулярную лимфому низкой степени злокачественности.

В одном аспекте способы, обеспеченные в настоящем документе, включают введение Соединения 1 и агониста глюкокортикоидного рецептора, антагониста рецептора интерлейкина-1 или блокатора интерлейкина-1 β в комбинации с таксотером, дабрафенибом, имлиджиком, ипилимумабом, пембролизумабом, ниволумабом, траметинибом, вемурафенибом, талимогеном лагерпарепвек, IL-2, IFN, GM-CSF и/или дакарбазином, альдеслейкином, кобиметинибом, INTRON A®, пегинтерфероном

альфа-2b и/или траметинибом пациентам с различными типами или стадиями меланомы.

В одном аспекте способы, обеспеченные в настоящем документе, включают введение Соединения 1 и агониста глюкокортикоидного рецептора, антагониста рецептора интерлейкина-1 или блокатора интерлейкина-1 β в комбинации с винорелбином или пеметрекседа динатрием пациентам со злокачественной мезотелиомой или немелкоклеточным раком легкого IIIВ стадии с плевральными имплантатами или синдромом злокачественной плевральной эффузионной мезотелиомы.

В одном аспекте способы, обеспеченные в настоящем документе, включают введение Соединения 1 и агониста глюкокортикоидного рецептора, антагониста рецептора интерлейкина-1 или блокатора интерлейкина-1 β в комбинации с золедроновой кислотой, пальмитронатом, GM-CSF, биаксином, винбластином, мелфаланом, бусульфаном, циклофосфамидом, IFN, преднизолом, бисфосфонатом, целекоксибом, триоксидом мышьяка, PEG INTRON-A, винкристином, Весепум, бортезомибом, карфилзомибом, доксорубицином, панобиностатом, леналидомидом, помалидомидом, талидомидом, мозобилом, кармустином, даратумумабом, иксазомиба цитратом, плериксафором или их комбинацией пациентам с различными типами или стадиями множественной миеломы.

В одном аспекте способы, обеспеченные в настоящем документе, включают введение Соединения 1 и агониста глюкокортикоидного рецептора, антагониста рецептора интерлейкина-1 или блокатора интерлейкина-1 β в комбинации с Т-клетками химерного антигенного рецептора (CAR) пациентам с различными типами или стадиями множественной миеломы. В некоторых вариантах осуществления Т-клетка CAR в комбинации нацелена на антиген созревания В-клеток (BCMA), и в более конкретных вариантах осуществления Т-клетка CAR представляет собой bb2121 или bb21217. В некоторых вариантах осуществления Т-клеткой CAR является JCARH125.

В некоторых вариантах осуществления способы, обеспеченные в настоящем документе, включают введение Соединения 1 и агониста глюкокортикоидного рецептора, антагониста рецептора интерлейкина-1 или блокатора интерлейкина-1 β экзаметазона в комбинации с доксорубицином (DOXIL®) и/или винкристином пациентам с рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломой.

В некоторых вариантах осуществления способы, обеспеченные в настоящем документе, включают введение Соединения 1 и агониста глюкокортикоидного

рецептора, антагониста рецептора интерлейкина-1 или блокатора интерлейкина-1 β в сочетании с таксолом, карбоплатином, доксорубицином, гемцитабином, цисплатином, кселодой, паклитакселом, авастинном, циклофосфамидом, топотеканом, олапарибом, тиотепой, мелфаланом, моногидратом нирапариба тозилата, рубракой или их комбинацией пациентам с различными типами или стадиями рака яичников, такими как перитонеальная карцинома, папиллярная серозная карцинома, рефрактерный рак яичников или рецидивирующий рак яичников.

В некоторых вариантах осуществления способы, обеспеченные в настоящем документе, включают введение Соединения 1 и агониста глюкокортикоидного рецептора, антагониста рецептора интерлейкина-1 или блокатора интерлейкина-1 β в сочетании с кселодой, 5 FU/LV, гемцитабином, иринотеканом плюс гемцитабином, циклофосфамидом, винкристином, GM-CSF, целекоксибом, таксотером, ганцикловиром, паклитакселом, адриамицином, доцетакселом, эстрамустином, эмцитом, дендероном, зитигой, бикалутамидом, кабазитакселом, дегареликсом, энзалутамидом, золадексом, лейпролида ацетатом, митоксантрона гидрохлоридом, преднизолом, Sipuleucel-T, дихлоридом радия-223 или их комбинацией пациентам с различными типами или стадиями рака предстательной железы.

В некоторых вариантах осуществления способы, обеспеченные в настоящем документе, включают введение Соединения 1 и агониста глюкокортикоидного рецептора, антагониста рецептора интерлейкина-1 или блокатора интерлейкина-1 β в сочетании с капецитабином, IFN, тамоксифеном, IL-2, GM-CSF, CELEBREX®, флутамидом, гозерелина ацетатом, нилутамидом или их комбинацией пациентам с различными типами или стадиями почечно-клеточного рака.

В некоторых вариантах осуществления способы, обеспеченные в настоящем документе, включают введение Соединения 1 и агониста глюкокортикоидного рецептора, антагониста рецептора интерлейкина-1 или блокатора интерлейкина-1 β в сочетании с IFN, дактиномицином, доксорубицином, мезилатом иматиниба, пазопанибом, гидрохлоридом, трабектедином, эрибулина мезилатом, оларатумабом, ингибитором COX-2, таким как целекоксиб, и/или сулиндаком пациентам с различными типами или стадиями гинекологического рака, рака матки или саркомы мягких тканей.

В одном аспекте способы, обеспеченные в настоящем документе, включают введение Соединения 1 и агониста глюкокортикоидного рецептора, антагониста рецептора интерлейкина-1 или блокатора интерлейкина-1 β в сочетании с

целекоксибом, этопозидом, циклофосфамидом, доцетакселом, апецитабином, IFN, тамоксифеном, IL-2, GM-CSF или их комбинацией пациентам с различными типами или стадиями солидных опухолей.

В одном аспекте способы, обеспеченные в настоящем документе, включают введение Соединения 1 и агониста глюкокортикоидного рецептора, антагониста рецептора интерлейкина-1 или блокатора интерлейкина-1 β в сочетании с целебрексом, этопозидом, циклофосфамидом, доцетакселом, апецитабином, IFN, тамоксифеном, IL-2, GM-CSF или их комбинацией пациентам со склеродермией или кожным васкулитом.

В одном аспекте способы, обеспеченные в настоящем документе, включают введение Соединения 1 и агониста глюкокортикоидного рецептора, антагониста рецептора интерлейкина-1 или блокатора интерлейкина-1 β в сочетании с азациитидином, цитарабином, даунорубицином, децитабином, идарубицином, леналидомидом, энасиденибом или их комбинацией пациентам с MDS.

В одном аспекте способы, обеспеченные в настоящем документе, включают введение Соединения 1 и агониста глюкокортикоидного рецептора, антагониста рецептора интерлейкина-1 или блокатора интерлейкина-1 β пациентам с гематологической злокачественной опухолью в комбинации с одним или несколькими дополнительными агентами, выбранными из ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков ВНЗ, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK.

В одном аспекте способы, обеспеченные в настоящем документе, включают введение Соединения 1 и агониста глюкокортикоидного рецептора, антагониста рецептора интерлейкина-1 или блокатора интерлейкина-1 β пациентам с лейкозом в сочетании с одним или несколькими дополнительными агентами, выбранными из ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков ВНЗ, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK.

В одном аспекте способы, обеспеченные в настоящем документе, включают введение Соединения 1 и агониста глюкокортикоидного рецептора, антагониста рецептора интерлейкина-1 или блокатора интерлейкина-1 β пациентам с AML в сочетании с одним или несколькими дополнительными агентами, выбранными из ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом,

ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков ВНЗ, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK.

В одном аспекте способы, обеспеченные в настоящем документе, включают введение Соединения 1 и агониста глюкокортикоидного рецептора, антагониста рецептора интерлейкина-1 или блокатора интерлейкина-1 β в сочетании с ингибитором mTOR пациентам с лейкозом. В некоторых вариантах осуществления ингибитор mTOR выбирают из эверолимуса, MLN-0128 и AZD8055. В некоторых вариантах осуществления ингибитор mTOR представляет собой ингибитор mTOR-киназы. В некоторых вариантах осуществления ингибитор mTOR-киназы выбран из 7-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-1-((транс)-4-метоксициклогексил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиазин-2(1H)-она (CC-223) и 1-этил-7-(2-метил-6-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-3-ил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиазин-2(1H)-она (CC-115). В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 и агонист глюкокортикоидного рецептора, антагонист рецептора интерлейкина-1 или блокатор интерлейкина-1 β вводят пациентам с лейкозом в сочетании с 7-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-1-((транс)-4-метоксициклогексил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиазин-2(1H)-оном (CC-223). В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 и агонист глюкокортикоидного рецептора, антагонист рецептора интерлейкина-1 или блокатор интерлейкина-1 β вводят пациентам с лейкозом в сочетании с 1-этил-7-(2-метил-6-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-3-ил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиазин-2(1H)-оном (CC-115). В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 и агонист глюкокортикоидного рецептора, антагонист рецептора интерлейкина-1 или блокатор интерлейкина-1 β вводят пациентам с лейкозом в сочетании с эверолимусом. В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 и агонист глюкокортикоидного рецептора, антагонист рецептора интерлейкина-1 или блокатор интерлейкина-1 β вводят пациентам с лейкозом в сочетании с MLN-0128. В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 и агонист глюкокортикоидного рецептора, антагонист рецептора интерлейкина-1 или блокатор интерлейкина-1 β вводят пациентам с лейкозом в сочетании с AZD8055.

В одном аспекте способы, обеспеченные в настоящем документе, включают введение Соединения 1 и агониста глюкокортикоидного рецептора, антагониста рецептора интерлейкина-1 или блокатора интерлейкина-1 β пациентам с AML в сочетании с ингибитором mTOR. В некоторых вариантах осуществления ингибитор mTOR выбирают из эверолимуса, MLN-0128 и AZD8055. В некоторых вариантах

осуществления ингибитор mTOR представляет собой ингибитор mTOR-киназы. В некоторых вариантах осуществления ингибитор mTOR-киназы выбран из 7-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-1-((транс)-4-метоксициклогексил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиазин-2(1H)-она (CC-223) и 1-этил-7-(2-метил-6-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-3-ил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиазин-2(1H)-она (CC-115). В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 и агонист глюкокортикоидного рецептора, антагонист рецептора интерлейкина-1 или блокатор интерлейкина-1 β вводят пациентам с AML в сочетании с 1-этил-7-(2-метил-6-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-3-ил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиазин-2(1H)-оном. В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 и агонист глюкокортикоидного рецептора, антагонист рецептора интерлейкина-1 или блокатор интерлейкина-1 β вводят пациентам с AML в сочетании с эверолимусом. В некоторых вариантах осуществления эверолимус вводят пациентам с AML перед введением Соединения 1 и дексаметазона. В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 и агонист глюкокортикоидного рецептора, антагонист рецептора интерлейкина-1 или блокатор интерлейкина-1 β вводят пациентам с AML в сочетании с MLN-0128. В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 и агонист глюкокортикоидного рецептора, антагонист рецептора интерлейкина-1 или блокатор интерлейкина-1 β вводят пациентам с AML в комбинации с AZD8055.

В одном аспекте способы, обеспеченные в настоящем документе, включают введение Соединения 1 и агониста глюкокортикоидного рецептора, антагониста рецептора интерлейкина-1 или блокатора интерлейкина-1 β пациентам с MPN в сочетании с ингибитором JAK. В одном аспекте ингибитор JAK выбран из ингибитора JAK1, ингибитора JAK2 и ингибитора JAK3. В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK выбран из тофацитиниба, момелотиниба, филготиниба, децернатиниба, барцитиниба, руксолитиниба, федратиниба, NS-018 и пакритиниба. В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK выбран из тофацитиниба, момелотиниба, руксолитиниба, федратиниба, NS-018 и пакритиниба. В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 и агонист глюкокортикоидного рецептора, антагонист рецептора интерлейкина-1 или блокатор интерлейкина-1 β вводят пациентам с MPN в сочетании с тофацитинибом. В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 и агонист глюкокортикоидного рецептора, антагонист рецептора интерлейкина-1 или блокатор интерлейкина-1 β вводят пациентам с MPN в комбинации с момелотинибом. В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 и агонист глюкокортикоидного

рецептора, антагонист рецептора интерлейкина-1 или блокатор интерлейкина-1 β вводят пациентам с MPN в комбинации с филготинибом. В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 и агонист глюкокортикоидного рецептора, антагонист рецептора интерлейкина-1 или блокатор интерлейкина-1 β вводят пациентам с MPN в комбинации с децернотинибом. В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 и агонист глюкокортикоидного рецептора, антагонист рецептора интерлейкина-1 или блокатор интерлейкина-1 β вводят пациентам с MPN в сочетании с барцитинибом. В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 и агонист глюкокортикоидного рецептора, антагонист рецептора интерлейкина-1 или блокатор интерлейкина-1 β вводят пациентам с MPN в комбинации с руксолитинибом. В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 и агонист глюкокортикоидного рецептора, антагонист рецептора интерлейкина-1 или блокатор интерлейкина-1 β вводят пациентам с MPN в комбинации с федратинибом. В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 и агонист глюкокортикоидного рецептора, антагонист рецептора интерлейкина-1 или блокатор интерлейкина-1 β вводят пациентам с MPN в комбинации с NS-018. В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 и агонист глюкокортикоидного рецептора, антагонист рецептора интерлейкина-1 или блокатор интерлейкина-1 β вводят пациентам с MPN в комбинации с пакритинибом. В некоторых вариантах осуществления MPN не зависит от IL-3. В некоторых вариантах осуществления MPN характеризуется мутацией JAK2, например, мутацией JAK2^{V617F}.

В одном аспекте способы, обеспеченные в настоящем документе, включают введение Соединения 1 и агониста глюкокортикоидного рецептора, антагониста рецептора интерлейкина-1 или блокатора интерлейкина-1 β пациентам с миелофиброзом в сочетании с ингибитором JAK. В одном аспекте ингибитор JAK выбран из ингибитора JAK1, ингибитора JAK2 и ингибитора JAK3. В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK выбран из тофацитиниба, момелотиниба, руксолитиниба, федратиниба, NS-018 и пакритиниба. В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 и агонист глюкокортикоидного рецептора, антагонист рецептора интерлейкина-1 или блокатор интерлейкина-1 β вводят пациентам с миелофиброзом в комбинации с тофацитинибом. В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 и агонист глюкокортикоидного рецептора, антагонист рецептора интерлейкина-1 или блокатор интерлейкина-1 β вводят пациентам с миелофиброзом в комбинации с момелотинибом. В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 и агонист глюкокортикоидного рецептора, антагонист

рецептора интерлейкина-1 или блокатор интерлейкина-1 β вводят пациентам с миелофиброзом в комбинации с руксолитинибом. В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 и агонист глюкокортикоидного рецептора, антагонист рецептора интерлейкина-1 или блокатор интерлейкина-1 β вводят пациентам с миелофиброзом в комбинации с федратинибом. В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 и агонист глюкокортикоидного рецептора, антагонист рецептора интерлейкина-1 или блокатор интерлейкина-1 β вводят пациентам с миелофиброзом в комбинации с NS-018. В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 и агонист глюкокортикоидного рецептора, антагонист рецептора интерлейкина-1 или блокатор интерлейкина-1 β вводят пациентам с миелофиброзом в комбинации с пакритинибом. В некоторых вариантах осуществления миелофиброз характеризуется мутацией JAK2, например, мутацией JAK2V617F. В некоторых вариантах осуществления миелофиброз представляет собой первичный миелофиброз. В других вариантах осуществления миелофиброз представляет собой вторичный миелофиброз. В некоторых таких вариантах осуществления вторичный миелофиброз представляет собой истинный миелофиброз после полицитемии. В других вариантах осуществления вторичный миелофиброз представляет собой постэссенциальный тромбоцитемический миелофиброз.

В одном аспекте способы, обеспеченные в настоящем документе, включают введение Соединения 1 и агониста глюкокортикоидного рецептора, антагониста рецептора интерлейкина-1 или блокатора интерлейкина-1 β пациентам с лейкозом в сочетании с ингибитором JAK. В одном аспекте ингибитор JAK выбран из ингибитора JAK1, ингибитора JAK2 и ингибитора JAK3. В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK выбран из тофацитиниба, момелотиниба, филготиниба, децернотиниба, барцитиниба, руксолитиниба, федратиниба, NS-018 и пакритиниба. В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK выбран из момелотиниба, руксолитиниба, федратиниба, NS-018 и пакритиниба. В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 и агонист глюкокортикоидного рецептора, антагонист рецептора интерлейкина-1 или блокатор интерлейкина-1 β вводят пациентам с лейкозом в сочетании с тофацитинибом. В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 и агонист глюкокортикоидного рецептора, антагонист рецептора интерлейкина-1 или блокатор интерлейкина-1 β вводят пациентам с лейкозом в сочетании с момелотинибом. В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 и агонист глюкокортикоидного рецептора, антагонист рецептора интерлейкина-1 или блокатор интерлейкина-1 β

вводят пациентам с лейкозом в сочетании с филготинибом. В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 и агонист глюкокортикоидного рецептора, антагонист рецептора интерлейкина-1 или блокатор интерлейкина-1 β вводят пациентам с лейкозом в сочетании с децернотинибом. В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 и агонист глюкокортикоидного рецептора, антагонист рецептора интерлейкина-1 или блокатор интерлейкина-1 β вводят пациентам с лейкозом в сочетании с барцитинибом. В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 и агонист глюкокортикоидного рецептора, антагонист рецептора интерлейкина-1 или блокатор интерлейкина-1 β вводят пациентам с лейкозом в комбинации с руксолитинибом. В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 и агонист глюкокортикоидного рецептора, антагонист рецептора интерлейкина-1 или блокатор интерлейкина-1 β вводят пациентам с лейкозом в сочетании с федратинибом. В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 и агонист глюкокортикоидного рецептора, антагонист рецептора интерлейкина-1 или блокатор интерлейкина-1 β вводят пациентам с лейкозом в сочетании с NS-018. В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 и агонист глюкокортикоидного рецептора, антагонист рецептора интерлейкина-1 или блокатор интерлейкина-1 β вводят пациентам с лейкозом в сочетании с пакритинибом. В некоторых вариантах осуществления MPN характеризуется мутацией JAK2, например, мутацией JAK2V617F.

В одном аспекте способы, обеспеченные в настоящем документе, включают введение Соединения 1 и агониста глюкокортикоидного рецептора, антагониста рецептора интерлейкина-1 или блокатора интерлейкина-1 β пациентам с AML в сочетании с ингибитором JAK. В одном аспекте ингибитор JAK выбран из ингибитора JAK1, ингибитора JAK2 и ингибитора JAK3. В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK выбран из тофацитиниба, момелотиниба, филготиниба, децернотиниба, барцитиниба, руксолитиниба, федратиниба, NS-018 и пакритиниба. В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK выбран из момелотиниба, руксолитиниба, федратиниба, NS-018 и пакритиниба. В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 и агонист глюкокортикоидного рецептора, антагонист рецептора интерлейкина-1 или блокатор интерлейкина-1 β вводят пациентам с AML в сочетании с тофацитинибом. В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 и агонист глюкокортикоидного рецептора, антагонист рецептора интерлейкина-1 или блокатор интерлейкина-1 β вводят пациентам с AML в сочетании с момелотинибом. В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 и агонист глюкокортикоидного рецептора,

антагонист рецептора интерлейкина-1 или блокатор интерлейкина-1 β вводят пациентам с AML в сочетании с филготинибом. В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 и агонист глюкокортикоидного рецептора, антагонист рецептора интерлейкина-1 или блокатор интерлейкина-1 β вводят пациентам с AML в сочетании с децернотинибом. В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 и агонист глюкокортикоидного рецептора, антагонист рецептора интерлейкина-1 или блокатор интерлейкина-1 β вводят пациентам с AML в сочетании с барцитинибом. В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 и дексамета, агонист глюкокортикоидного рецептора, антагонист рецептора интерлейкина-1 или блокатор интерлейкина-1 β , вводят пациентам с AML в сочетании с руксолитинибом. В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 и агонист глюкокортикоидного рецептора, антагонист рецептора интерлейкина-1 или блокатор интерлейкина-1 β вводят пациентам с AML в сочетании с федратинибом. В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 и агонист глюкокортикоидного рецептора, антагонист рецептора интерлейкина-1 или блокатор интерлейкина-1 β вводят пациентам с AML в сочетании с NS-018. В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 и агонист глюкокортикоидного рецептора, антагонист рецептора интерлейкина-1 или блокатор интерлейкина-1 β вводят пациентам с AML в сочетании с пакритинибом. В некоторых вариантах осуществления MPN характеризуется мутацией JAK2, например, мутацией JAK2V617F.

В одном аспекте способы, обеспеченные в настоящем документе, включают введение Соединения 1 и агониста глюкокортикоидного рецептора, антагониста рецептора интерлейкина-1 или блокатора интерлейкина-1 β пациентам с лейкозом в сочетании с ингибитором киназы FLT3. В некоторых вариантах осуществления ингибитор киназы FLT3 выбирают из квизартиниба, сунитиниба, малата сунитиниба, мидостаурина, пексидартиниба, лестауртиниба, тандутиниба и креноланиба. В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 и агонист глюкокортикоидного рецептора, антагонист рецептора интерлейкина-1 или блокатор интерлейкина-1 β вводят пациентам с лейкозом в сочетании с квизартинибом. В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 и агонист глюкокортикоидного рецептора, антагонист рецептора интерлейкина-1 или блокатор интерлейкина-1 β вводят пациентам с лейкозом в сочетании с сунитинибом. В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 и агонист глюкокортикоидного рецептора, антагонист рецептора интерлейкина-1 или блокатор интерлейкина-1 β вводят пациентам с лейкозом в сочетании с мидостаурином.

В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 и агонист глюкокортикоидного рецептора, антагонист рецептора интерлейкина-1 или блокатор интерлейкина-1 β вводят пациентам с лейкозом в сочетании с пексидартинибом. В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 и агонист глюкокортикоидного рецептора, антагонист рецептора интерлейкина-1 или блокатор интерлейкина-1 β вводят пациентам с лейкозом в сочетании с лестауртинибом. В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 и агонист глюкокортикоидного рецептора, антагонист рецептора интерлейкина-1 или блокатор интерлейкина-1 β вводят пациентам с лейкозом в сочетании с тандутинибом. В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 и агонист глюкокортикоидного рецептора, антагонист рецептора интерлейкина-1 или блокатор интерлейкина-1 β вводят пациентам с лейкозом в сочетании с креноланибом. В некоторых вариантах осуществления пациент является носителем мутации FLT3-ITD.

В одном аспекте способы, обеспеченные в настоящем документе, включают введение Соединения 1 и агониста глюкокортикоидного рецептора, антагониста рецептора интерлейкина-1 или блокатора интерлейкина-1 β пациентам с AML в сочетании с ингибитором киназы FLT3. В некоторых вариантах осуществления ингибитор киназы FLT3 выбран из квизартиниба, сунитиниба, малата сунитиниба, мидостаурина, пексидартиниба, лестауртиниба, тандутиниба, квизартиниба и креноланиба. В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 и агонист глюкокортикоидного рецептора, антагонист рецептора интерлейкина-1 или блокатор интерлейкина-1 β вводят пациентам с AML в сочетании с квизартинибом. В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 и дексамет, агонист глюкокортикоидного рецептора, антагонист рецептора интерлейкина-1 или блокатор интерлейкина-1 β , вводят пациентам с AML в сочетании с сунитинибом. В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 и агонист глюкокортикоидного рецептора, антагонист рецептора интерлейкина-1 или блокатор интерлейкина-1 β вводят пациентам с AML в сочетании с мидостаурином. В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 и агонист глюкокортикоидного рецептора, антагонист рецептора интерлейкина-1 или блокатор интерлейкина-1 β вводят пациентам с AML в сочетании с пексидартинибом. В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 и агонист глюкокортикоидного рецептора, антагонист рецептора интерлейкина-1 или блокатор интерлейкина-1 β вводят пациентам с AML в сочетании с лестауртинибом. В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 и агонист глюкокортикоидного рецептора, антагонист рецептора интерлейкина-1 или блокатор интерлейкина-1 β вводят пациентам с AML в

сочетании с тандутинибом. В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 и агонист глюкокортикоидного рецептора, антагонист рецептора интерлейкина-1 или блокатор интерлейкина-1 β вводят пациентам с AML в сочетании с креноланибом. В некоторых вариантах осуществления пациент является носителем мутации FLT3-ITD.

В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 и агонист глюкокортикоидного рецептора, антагонист рецептора интерлейкина-1 или блокатор интерлейкина-1 β вводят пациентам с лейкозом в сочетании с ингибитором сплайсосомы. В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 и агонист глюкокортикоидного рецептора, антагонист рецептора интерлейкина-1 или блокатор интерлейкина-1 β вводят пациентам с AML в сочетании с ингибитором сплайсосомы. В некоторых вариантах осуществления ингибитор сплайсосомы представляет собой пладиенолид В, 6-дезоксипладиенолид D или H3B-8800.

В одном аспекте способы, обеспеченные в настоящем документе, включают введение Соединения 1 и агониста глюкокортикоидного рецептора, антагониста рецептора интерлейкина-1 или блокатора интерлейкина-1 β пациентам с лейкозом в сочетании с ингибитором киназы SMG1. В одном аспекте способы, обеспеченные в настоящем документе, включают введение Соединения 1 и агониста глюкокортикоидного рецептора, антагониста рецептора интерлейкина-1 или блокатора интерлейкина-1 β пациентам с AML в сочетании с ингибитором киназы SMG1. В некоторых вариантах осуществления ингибитор SMG1 представляет собой 1-этил-7-(2-метил-6-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-3-ил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиразин-2(1H)-он, хлор-N,N-диэтил-5-((4-(2-(4-(3-метилуреидо)фенил)пиридин-4-ил)пиримидин-2-ил)амино)бензолсульфонамид (соединение Ii) или соединение, раскрытое в A. Gopalsamy *et al*, *Bioorg. Med Chem Lett.* 2012, 22:6636-66412 (например, хлор-N,N-диэтил-5-((4-(2-(4-(3-метилуреидо)фенил)пиридин-4-ил)пиримидин-2-ил)-амино)бензолсульфонамид.

В одном аспекте способы, обеспеченные в настоящем документе, включают введение Соединения 1 и агониста глюкокортикоидного рецептора, дексама, антагониста рецептора интерлейкина-1 или блокатора интерлейкина-1 β , этазона, пациентам с лейкозом в сочетании с ингибитором BCL2. В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 и агонист глюкокортикоидного рецептора, антагонист рецептора интерлейкина-1 или блокатор интерлейкина-1 β , метазон, вводят пациентам с AML в комбинации с ингибитором BCL2. В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 и агонист глюкокортикоидного рецептора, антагонист рецептора

интерлейкина-1 или блокатор интерлейкина-1 β вводят пациентам с AML в комбинации с ингибитором BCL2, например, венетоклаксом или навитоклаксом. В некоторых вариантах осуществления ингибитор BCL2 представляет собой венетоклакс.

В одном варианте осуществления AML является устойчивым к лечению ингибитором BCL2. В одном варианте осуществления AML приобрел устойчивость к лечению Венетоклаксом. В одном варианте осуществления способы, обеспеченные в настоящем документе, включают введение комбинации Соединения 1, агониста глюкокортикоидного рецептора, антагониста рецептора интерлейкина-1 или блокатора интерлейкина-1 β и ингибитора BCL2 пациенту с AML, который приобрел устойчивость к лечению Венетоклаксом. В одном варианте осуществления способы, обеспеченные в настоящем документе, включают введение комбинации Соединения 1, агониста глюкокортикоидного рецептора, антагониста рецептора интерлейкина-1 или блокатора интерлейкина-1 β и Венетоклакса пациенту с AML, который приобрел устойчивость к лечению Венетоклаксом.

В одном аспекте способы, обеспеченные в настоящем документе, включают введение Соединения 1 и агониста глюкокортикоидного рецептора, антагониста рецептора интерлейкина-1 или блокатора интерлейкина-1 β пациентам с лейкозом в комбинации с ингибитором топоизомеразы. В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 и агонист глюкокортикоидного рецептора, антагонист рецептора интерлейкина-1 или блокатор интерлейкина-1 β вводят пациентам с AML в комбинации с ингибитором топоизомеразы, например, иринотеканом, топотеканом, камптотецином, ламелларином D, этопозидом, тенипозидом, доксорубицином, даунорубицином, митоксантроном, амсакрином, эллиптицином, ауринтрикарбоновой кислотой или NU-331. В некоторых вариантах осуществления ингибитор топоизомеразы представляет собой топотекан.

В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 и агонист глюкокортикоидного рецептора, антагонист рецептора интерлейкина-1 или блокатор интерлейкина-1 β вводят пациентам с лейкозом в комбинации с ингибитором BET. В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 и агонист глюкокортикоидного рецептора, антагонист рецептора интерлейкина-1 или блокатор интерлейкина-1 β вводят пациентам с AML в комбинации с ингибитором BET. В некоторых вариантах осуществления ингибитор BET выбран из GSK525762A, OTX015, BMS-986158, TEN-010, CPI-0610, INCB54329, BAY1238097, FT-1101, C90010, ABBV-075, BI 894999, GS-5829, GSK1210151A (I-BET-151), CPI-203, RVX 208, XD46, MS436, PFI-1, RVX2135,

ZEN3365, XD14, ARV-771, MZ-1, PLX5117, 4-[2-(циклопропилметокси)-5-(метансульфонил)фенил]-2-метилизохинолин-1(2H)-она (Соединение А), EP11313 и EP11336.

В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 и агонист глюкокортикоидного рецептора, антагонист рецептора интерлейкина-1 или блокатор интерлейкина-1 β вводят пациентам с лейкозом в комбинации с ингибитором LSD1. В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 и агонист глюкокортикоидного рецептора, антагонист рецептора интерлейкина-1 или блокатор интерлейкина-1 β вводят пациентам с AML в комбинации с ингибитором LSD1. В некоторых вариантах осуществления ингибитор LSD1 выбран из ORY-1001, ORY-2001, INCB-59872, INCB 054329, IMG-7289, TAK 418, GSK-2879552 и 4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-4-метоксифенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрила или его соли (например, безилатная соль, Соединение В).

В одном аспекте способы, обеспеченные в настоящем документе, включают введение Соединения 1 и агониста глюкокортикоидного рецептора, антагониста рецептора интерлейкина-1 или блокатора интерлейкина-1 β пациентам с лейкозом в комбинации с триптолидом, ретаспимицином, альвеспимицином, 7-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-1-((транс)-4-метоксициклогексил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиазин-2(1H)-оном (CC-223), 1-этил-7-(2-метил-6-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-3-ил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиазин-2(1H)-оном (CC-115), рапамицином, MLN-0128, эверолимусом, AZD8055, пладиенолидом В, топотеканом, тиогуанином, митоксантроном, этопозидом, децитабином, даунорубицином, клофарабином, кладрибином, 6-меркаптопурином, хлор-N,N-диэтил-5-((4-(2-(4-(3-метилуреидо)фенил)пиридин-4-ил)пиримидин-2-ил)амино)бензолсульфонамидом (соединение II), федратинибом, сунитинибом, пексидартинибом, мидостаурином, лестауртинибом, момелотинибом, квизартинибом и креноланибом.

В одном аспекте способы, обеспеченные в настоящем документе, включают введение Соединения 1 и агониста глюкокортикоидного рецептора, антагониста рецептора интерлейкина-1 или блокатора интерлейкина-1 β пациентам с AML в комбинации с триптолидом, ретаспимицином, альвеспимицином, 7-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-1-((транс)-4-метоксициклогексил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиазин-2(1H)-оном (CC-223), 1-этил-7-(2-метил-6-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-3-ил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиазин-2(1H)-оном (CC-115), рапамицином, MLN-0128, эверолимусом, AZD8055, пладиенолидом В, топотеканом,

тиогуанином, митоксантроном, этопозидом, децитабином, даунорубицином, клофарабином, кладрибином, 6-меркаптопурином, хлор-N,N-диэтил-5-((4-(2-(4-(3-метилуреидо)фенил)пиридин-4-ил)пиримидин-2-ил)амино)бензолсульфонамидом (соединение II), федратинибом, сунитинибом, пексидартинибом, мидостаурином, лестауртинибом, момелотинибом, квизартинибом и креноланибом.

В одном аспекте способы, обеспеченные в настоящем документе, включают введение Соединения 1 и агониста глюкокортикоидного рецептора, антагониста рецептора интерлейкина-1 или блокатора интерлейкина-1 β пациентам с раком в комбинации с ингибитором mTOR, при этом рак выбран от рака молочной железы, рака почки, рака поджелудочной железы, рака желудочно-кишечного тракта, рака легких, нейроэндокринной опухоли (NET) и почечно-клеточного рака (RCC). В некоторых вариантах осуществления ингибитор mTOR выбирают из эверолимуса, MLN 0128 и AZD8055. В некоторых вариантах осуществления ингибитор mTOR представляет собой ингибитор mTOR-киназы. В некоторых вариантах осуществления ингибитор mTOR-киназы выбран из 7-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-1-((транс)-4-метоксициклогексил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиразин-2(1H)-она (CC-223) и 1-этил-7-(2-метил-6-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-3-ил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиразин-2(1H)-она (CC-115). В одном варианте осуществления ингибитор mTOR-киназы представляет собой 7-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-1-((транс)-4-метоксициклогексил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиразин-2(1H)-он (CC-223). В одном варианте осуществления ингибитор mTOR-киназы представляет собой 1-этил-7-(2-метил-6-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-3-ил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиразин-2(1H)-он (CC-115). В одном варианте осуществления ингибитор mTOR представляет собой эверолимус. В одном варианте осуществления ингибитор mTOR представляет собой темсиролимус. В одном варианте осуществления ингибитор mTOR представляет собой MLN-0128. В одном варианте осуществления ингибитор mTOR представляет собой AZD8055.

В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 и агонист глюкокортикоидного рецептора, антагонист рецептора интерлейкина-1 или блокатор интерлейкина-1 β вводят пациентам с раком молочной железы в комбинации с эверолимусом.

В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 и агонист глюкокортикоидного рецептора, антагонист рецептора интерлейкина-1 или блокатор

интерлейкина-1 β , метазон, вводят пациентам с раком почки в комбинации с эверолимусом.

В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 и агонист глюкокортикоидного рецептора, антагонист рецептора интерлейкина-1 или блокатор интерлейкина-1 β вводят пациентам с раком поджелудочной железы в комбинации с эверолимусом.

В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 и агонист глюкокортикоидного рецептора, антагонист рецептора интерлейкина-1 или блокатор интерлейкина-1 β вводят пациентам с раком желудочно-кишечного тракта в комбинации с эверолимусом.

В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 и агонист глюкокортикоидного рецептора, антагонист рецептора интерлейкина-1 или блокатор интерлейкина-1 β вводят пациентам с раком легких в комбинации с эверолимусом.

В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 и агонист глюкокортикоидного рецептора, антагонист рецептора интерлейкина-1 или блокатор интерлейкина-1 β вводят пациентам с нейроэндокринными опухолями в комбинации с эверолимусом.

В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 и агонист глюкокортикоидного рецептора, антагонист рецептора интерлейкина-1 или блокатор интерлейкина-1 β вводят пациентам с почечно-клеточной карциномой в комбинации с эверолимусом.

В одном варианте осуществления Соединение 1 вводят ежедневно в количестве от примерно 0,1 до примерно 20 мг, от примерно 1 до примерно 15 мг, от примерно 1 до примерно 10 мг или от примерно 1 до примерно 15 мг до, во время или после возникновения побочного эффекта, связанного с введением пациенту противоракового лекарственного средства. В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 вводят в комбинации со специфическими агентами, такими как гепарин, аспирин, кумадин или G-CSF, чтобы избежать побочных эффектов, ассоциированных с противораковыми лекарственными средствами, таких как, но без ограничения, нейтропения или тромбоцитопения.

В одном варианте осуществления Соединение 1 и агонист глюкокортикоидного рецептора, антагонист рецептора интерлейкина-1 или блокатор интерлейкина-1 β вводят пациентам с заболеваниями и нарушениями, ассоциированными или характеризующимися нежелательным ангиогенезом, в комбинации с дополнительными

активными ингредиентами, включая, но без ограничения, противораковые лекарственные средства, противовоспалительные средства, антигистаминные лекарственные средства, антибиотики и стероиды.

В некоторых вариантах осуществления способы, обеспеченные в настоящем документе, дополнительно включают введение одной или нескольких добавок кальция, кальцитриола или витамина D с Соединением 1. В некоторых вариантах осуществления способы, обеспеченные в настоящем документе, включают введение добавок кальция, кальцитриола и витамина D перед лечением с помощью Соединения 1. В некоторых вариантах осуществления способы, обеспеченные в настоящем документе, включают введение добавок кальция, кальцитриола и витамина D перед введением первой дозы Соединения 1 в каждом цикле. В некоторых вариантах осуществления способы, обеспеченные в настоящем документе, включают введение добавок кальция, кальцитриола и витамина D по меньшей мере за 3 дня до лечения с помощью Соединения 1. В некоторых вариантах осуществления способы, обеспеченные в настоящем документе, включают введение добавок кальция, кальцитриола и витамина D перед введением первой дозы Соединения 1 в каждом цикле. В некоторых вариантах осуществления способы, обеспеченные в настоящем документе, включают введение добавок кальция, кальцитриола и витамина D по меньшей мере за 3 дня до введения первой дозы Соединения 1 в каждом цикле. В некоторых вариантах осуществления способы, обеспеченные в настоящем документе, включают введение добавок кальция, кальцитриола и витамина D перед введением первой дозы Соединения 1 в каждом цикле и продолжают после введения последней дозы Соединения 1 в каждом цикле. В некоторых вариантах осуществления способы, обеспеченные в настоящем документе, включают введение добавок кальция, кальцитриола и витамина D по меньшей мере за 3 дня до введения первой дозы Соединения 1 в каждом цикле и продолжают по меньшей мере до 3 дней после введения последней дозы соединения 1 в каждом цикле (*например*, по меньшей мере до 8-го дня, когда Соединение 1 вводят в дни 1-5). В одном варианте осуществления способы, обеспеченные в настоящем документе, включают введение добавок кальция, кальцитриола и витамина D по меньшей мере за 3 дня до введения в 1-й сутки каждого цикла и продолжают до ≥ 3 дней после последней дозы Соединения 1 в каждом цикле. (*например*, ≥ 8 -й сутки, когда Соединение 1 вводят в 1-5-й дни, ≥ 13 -й сутки, когда Соединение 1 вводят в 1-3-й сутки и 8-10-й сутки).

В некоторых вариантах осуществления кальциевую добавку вводят для доставки по меньшей мере 1200 мг элементарного кальция в сутки в виде разделенных доз. В некоторых вариантах осуществления добавки кальция вводят в виде карбоната кальция в дозе 500 мг, вводимых три раза в сутки перорально (РО).

В некоторых вариантах осуществления добавки кальцитриола вводят для доставки 0,25 мкг кальцитриола (РО) один раз в сутки.

В некоторых вариантах осуществления добавку витамина D вводят для доставки от около 500 МЕ до около 50000 МЕ витамина D один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления добавку витамина D вводят для доставки примерно 1000 МЕ витамина D один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления добавку витамина D вводят для доставки примерно 50000 МЕ витамина D еженедельно. В некоторых вариантах осуществления добавку витамина D вводят для доставки примерно 1000 МЕ витамина D2 или D3 один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления добавку витамина D вводят для доставки примерно 500 МЕ витамина D один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления добавку витамина D вводят для доставки примерно 50000 МЕ витамина D еженедельно. В некоторых вариантах осуществления добавку витамина D вводят для доставки примерно 20000 МЕ витамина D еженедельно. В некоторых вариантах осуществления добавку витамина D вводят для доставки около 1000 МЕ витамина D2 или D3 один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления добавку витамина D вводят для доставки примерно 50000 МЕ витамина D2 или D3 еженедельно. В некоторых вариантах осуществления добавку витамина D вводят для доставки примерно 20000 МЕ витамина D2 или D3 еженедельно.

В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 и агонист глюкокортикоидного рецептора, антагонист рецептора интерлейкина-1 или блокатор интерлейкина-1 β вводят в комбинации с доксетаксолом пациентам с немелкоклеточным раком легкого, которых ранее лечили карбо/VP 16 и лучевой терапией.

Применение с трансплантационной терапией

Соединение 1 и агонист глюкокортикоидного рецептора, антагонист рецептора интерлейкина-1 или блокатор интерлейкина-1 β можно применять для снижения риска реакции «трансплантат против хозяина» (GVHD). В некоторых вариантах осуществления способов, обеспеченных в настоящем документе, Соединение 1 и агонист глюкокортикоидного рецептора, антагонист рецептора интерлейкина-1 или блокатор интерлейкина-1 β вводят в сочетании с трансплантационной терапией.

Как известно специалистам в данной области, лечение рака часто основывается на стадиях и механизме заболевания. Например, поскольку на определенных стадиях рака развивается неизбежная лейкемическая трансформация, может потребоваться трансплантация стволовых клеток периферической крови, препарата гемопоэтических стволовых клеток или костного мозга. Совместное применение Соединения 1, обеспеченного в настоящем документе, и трансплантационной терапии обеспечивает уникальный и неожиданный синергизм. В частности, Соединение 1 проявляет иммуномодулирующую активность, которая может обеспечить аддитивные или синергетические эффекты при одновременном введении с трансплантационной терапией у пациентов с раком.

Соединение 1 и агонист глюкокортикоидного рецептора, антагонист рецептора интерлейкина-1 или блокатор интерлейкина-1 β могут работать в комбинации с трансплантационной терапией, уменьшая осложнения, связанные с инвазивной процедурой трансплантации, и риск GVHD. В настоящем документе описывается способ лечения, предупреждения и/или контроля рака, который включает введение пациенту (*например*, человеку) Соединения 1, агониста глюкокортикоидного рецептора, антагониста рецептора интерлейкина-1 или блокатора интерлейкина-1 β до, во время, или после трансплантации пуповинной крови, плацентарной крови, стволовых клеток периферической крови, препарата гемопоэтических стволовых клеток или костного мозга. Некоторые примеры стволовых клеток, пригодных для использования в способах, обеспеченных в настоящем документе, раскрыты в патенте США 7498171, полное содержание которого включено в настоящий документ путем ссылки.

В одном варианте осуществления Соединение 1 и агонист глюкокортикоидного рецептора, антагонист рецептора интерлейкина-1 или блокатор интерлейкина-1 β вводят пациентам с острым миелоидным лейкозом до, во время или после трансплантации.

В одном варианте осуществления Соединение 1 и агонист глюкокортикоидного рецептора, антагонист рецептора интерлейкина-1 или блокатор интерлейкина-1 β вводят пациентам с множественной миеломой до, во время или после трансплантации аутологичных клеток-предшественников периферической крови.

В одном варианте осуществления Соединение 1 и агонист глюкокортикоидного рецептора, антагонист рецептора интерлейкина-1 или блокатор интерлейкина-1 β

вводят пациентам с NHL (*например*, DLBCL) до, во время или после трансплантации аутологичных клеток-предшественников периферической крови.

Циклическая терапия

В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 циклически вводят пациенту, независимо от того, какой рак подвергается лечению. Циклическая терапия включает введение активного агента в течение некоторого периода времени с последующим отдыхом в течение некоторого периода времени, и повторение этого последовательного введения. Циклическая терапия может уменьшать развитие устойчивости к одной или нескольким терапиям, избежать или уменьшить побочные эффекты одной из терапий, и/или повысить эффективность лечения.

В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 вводят ежедневно в виде единой или разделенной дозы в течение цикла, состоящего из четырех-шести недель, с периодом отдыха, составляющим примерно неделю или две недели. В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 вводят ежедневно в виде единых или разделенных доз в течение от одного до десяти последовательных дней из 28-дневного цикла, затем следует период отдыха без введения в течение остальных дней из 28-дневного цикла. Кроме того, циклический способ позволяет увеличить частоту, количество и продолжительность циклов дозирования. Таким образом, в определенных вариантах осуществления в настоящем документе предусмотрено введение Соединения 1 в течение большего количества циклов, чем обычно, когда его вводят отдельно. В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 вводят в течение большего количества циклов, что обычно вызывает дозолимитирующую токсичность у пациента, которому также не вводят дополнительный активный ингредиент.

В одном варианте осуществления Соединение 1 вводят ежедневно и непрерывно в течение трех или четырех недель для введения дозы Соединения 1, составляющей от примерно 0,1 до примерно 20 мг/сутки, с последующим перерывом в одну или две недели.

В другом варианте осуществления Соединение 1 вводят внутривенно, и дополнительный активный ингредиент вводят перорально, при этом введение Соединения 1 происходит за 30-60 минут до дополнительного активного ингредиента, во время цикла, состоящего из четырех-шести недель. В некоторых вариантах осуществления комбинацию Соединения 1 и дополнительного активного ингредиента вводят путем внутривенной инфузии в течение примерно 90 минут в каждом цикле. В некоторых вариантах осуществления один цикл включает введение от примерно 0,1 до

примерно 150 мг/сутки Соединения 1 и от примерно 50 до примерно 200 мг/м²/сутки дополнительного активного ингредиента ежедневно в течение трех-четырех недель, и затем одну или две недели отдыха. В некоторых вариантах осуществления количество циклов, в течение которых у пациента проводят комбинированное лечение, варьируется от примерно одного до примерно 24 циклов, от примерно двух до примерно 16 циклов или от примерно четырех до примерно трех циклов.

В одном варианте осуществления циклическая терапия, обеспеченная в настоящем документе, включает введение Соединения 1 в цикле лечения, который включает период введения в течение до 3 дней с последующим периодом отдыха. В одном варианте осуществления цикл лечения включает период введения в течение 3 дней с последующим периодом отдыха. В одном варианте осуществления циклическая терапия, обеспеченная в настоящем документе, включает введение Соединения 1 в цикле лечения, который включает период введения в течение до 5 дней с последующим периодом отдыха. В одном варианте осуществления цикл лечения включает период введения в течение 5 дней с последующим периодом отдыха. В одном варианте осуществления цикл лечения включает период введения в течение до 7 дней с последующим периодом отдыха. В одном варианте осуществления цикл лечения включает период введения в течение 7 дней с последующим периодом отдыха. В одном варианте осуществления цикл лечения включает период введения в течение до 10 дней с последующим периодом отдыха. В одном варианте осуществления период отдыха составляет от около 10 дней до около 40 дней. В одном варианте осуществления цикл лечения включает период введения в течение до 10 дней с последующим периодом отдыха в течение от около 10 дней до около 40 дней. В одном варианте осуществления цикл лечения включает период введения в течение до 10 дней с последующим периодом отдыха в течение от около 23 дней до около 37 дней. В одном варианте осуществления период отдыха составляет от около 23 дней до около 37 дней. В одном варианте осуществления период отдыха составляет 23 дня. В одном варианте осуществления цикл лечения включает период введения в течение до 10 дней с последующим периодом отдыха в течение 23 дней. В одном варианте осуществления период отдыха составляет 37 дней. В одном варианте осуществления цикл лечения включает период введения в течение до 10 дней с последующим периодом отдыха в течение 37 дней.

В одном варианте осуществления цикл лечения включает введение Соединения 1 в дни с 1 по 3 из 28-дневного цикла. В одном варианте осуществления цикл лечения

включает введение Соединения 1 в дни с 1 по 5 из 28-дневного цикла. В другом варианте осуществления цикл лечения включает введение Соединения 1 в дни 1-7 из 28-дневного цикла. В другом варианте осуществления цикл лечения включает введение Соединения 1 в дни 1-10 из 28-дневного цикла. В одном варианте осуществления цикл лечения включает введение в дни с 1 по 5 из 42-дневного цикла. В другом варианте осуществления цикл лечения включает введение в дни с 1 по 10 из 42-дневного цикла. В другом варианте осуществления цикл лечения включает введение в дни 1-5 и 15-19 из 28-дневного цикла. В другом варианте осуществления цикл лечения включает введение в дни 1-3 и 8-10 из 28-дневного цикла.

В одном варианте осуществления цикл лечения включает введение Соединения 1 в дни с 1 по 21 из 28-дневного цикла. В другом варианте осуществления цикл лечения включает введение в дни с 1 по 5 из 7-дневного цикла. В другом варианте осуществления цикл лечения включает введение в дни с 1 по 7 из 7-дневного цикла. В одном варианте осуществления цикл лечения включает введение Соединения 1 в дни с 1 по 5 из 21-дневного цикла. В одном варианте осуществления цикл лечения включает введение Соединения 1 в дни с 1 по 7 из 21-дневного цикла. В одном варианте осуществления цикл лечения включает введение Соединения 1 в дни с 1 по 7 из 28-дневного цикла.

Любой цикл лечения, описанный в настоящем документе, может быть повторен в течение по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или более циклов. В некоторых случаях описанный в настоящем документе цикл лечения включает от 1 до примерно 24 циклов, от примерно 2 до примерно 16 циклов или от примерно 2 до примерно 4 циклов. В некоторых случаях описанный в настоящем документе цикл лечения включает от 1 до примерно 4 циклов. В некоторых вариантах осуществления циклы с 1 по 4 все представляют собой 28-дневные циклы. В некоторых вариантах осуществления цикл 1 представляет собой 42-дневный цикл, а циклы со 2 по 4 представляют собой 28-дневные циклы. В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 вводят в течение от 1 до 13 циклов по 28 дней (например, около 1 года). В некоторых случаях циклическая терапия не ограничивается количеством циклов, и терапия продолжается до прогрессирования заболевания. Циклы могут в некоторых случаях включать изменение продолжительности периодов введения и/или периодов отдыха, описанных в настоящем документе.

В одном варианте осуществления цикл лечения включает введение Соединения 1 при величине дозы примерно 0,3 мг/сутки, 0,6 мг/сутки, 1,2 мг/сутки, 1,8 мг/сутки, 2,4

мг/сутки, 3 мг/сутки, 3,6 мг/сутки, 4,5 мг/сутки, 5,4 мг/сутки, 7,2 мг/сутки, 8,1 мг/сутки, 9,0 мг/сутки, 10,0 мг/сутки, 10,8 мг/сутки или 12,2 мг/сутки, вводимой один раз в сутки. В одном варианте осуществления цикл лечения включает введение Соединения 1 при величине дозы примерно 0,3 мг/сутки, 0,6 мг/сутки, 1,2 мг/сутки, 1,8 мг/сутки, 2,4 мг/сутки, 3 мг/сутки, 3,6 мг/сутки, 4,5 мг/сутки, 5,4 мг/сутки, 7,2 мг/сутки, 8,1 мг/сутки, 9,0 мг/сутки, 10,0 мг/сутки, 10,8 мг/сутки, 12,2 мг/сутки или 20 мг/сутки, вводимой один раз в сутки. В одном варианте осуществления цикл лечения включает введение Соединения 1 при величине дозы примерно 0,6 мг/сутки, 1,2 мг/сутки, 1,8 мг/сутки, 2,4 мг/сутки, 3 мг/сутки или 3,6 мг/сутки, вводимой один раз в сутки. В некоторых таких вариантах осуществления цикл лечения включает введение Соединения 1 при величине дозы примерно 0,6 мг, 1,2 мг, 1,8 мг, 2,4 мг, 3 мг/сутки или 3,6 мг в дни 1-3 из 28-дневного цикла. В других вариантах осуществления цикл лечения включает введение Соединения 1 при величине дозы примерно 0,6 мг, 1,2 мг, 1,8 мг, 2,4 мг, 3 мг/сутки или 3,6 мг в дни 1-5 и 15-19 из 28 дневного цикла. В других вариантах осуществления цикл лечения включает введение Соединения 1 при величине дозы примерно 0,6 мг, 1,2 мг, 1,8 мг, 2,4 мг, 3 мг/сутки, 3,6 мг, 4,5 мг/сутки, 5,4 мг/сутки, 7,2 мг/сутки, 8,1 мг/сутки, 9,0 мг/сутки или 10,0 мг/сутки, в дни 1-5 и 15-19 из 28-дневного цикла.

В некоторых таких вариантах осуществления цикл лечения включает введение Соединения 1 при величине дозы примерно 2,4 мг в дни 1-5 из 28-дневного цикла. В некоторых таких вариантах осуществления цикл лечения включает введение Соединения 1 при величине дозы примерно 3,6 мг в дни 1-5 из 28-дневного цикла.

Соединение 1 можно вводить в одинаковом количестве для всех периодов введения в цикле лечения. Альтернативно, в одном варианте осуществления соединение вводят в разных дозах в периодах введения.

В некоторых вариантах осуществления цикл лечения включает введение Соединения 1 при первой величине дозы в дни 1-3 и при второй величине дозы в дни 8-10 из 28-дневного цикла, при этом первая и вторая величины доз являются одинаковыми или разными. В некоторых таких вариантах осуществления цикл лечения включает введение Соединения 1 при величине дозы примерно 2,4 мг в дни 1-3 и при величине дозы примерно 3,6 мг в дни 8-10 из 28-дневного цикла.

В одном варианте осуществления Соединение 1 вводят субъекту в рамках цикла, при этом цикл включает введение в течение по меньшей мере 5 дней в 28-дневном цикле. В одном варианте осуществления Соединение 1 вводят субъекту в рамках цикла, при этом цикл включает введение в дни 1-5 из 28-дневного цикла. В одном варианте

осуществления Соединение 1 вводят в дозе от примерно 0,1 мг до примерно 20 мг в дни 1-5 из 28-дневного цикла. В одном варианте осуществления Соединение 1 вводят в дозе от примерно 0,5 мг до примерно 5 мг в дни 1-5 из 28-дневного цикла. В одном варианте осуществления Соединение 1 вводят в дозе от примерно 0,5 мг до примерно 10 мг в дни 1-5 из 28-дневного цикла. В одном варианте осуществления Соединение 1 вводят субъекту в рамках цикла, при этом цикл включает введение в дни 1-5 и 15-19 из 28-дневного цикла. В одном варианте осуществления Соединение 1 вводят в дозе от примерно 0,1 мг до примерно 20 мг в дни 1-5 и 15-19 из 28-дневного цикла. В одном варианте осуществления Соединение 1 вводят в дозе от примерно 0,5 мг до примерно 5 мг в дни 1-5 и 15-19 из 28-дневного цикла. В одном варианте осуществления Соединение 1 вводят в дозе от примерно 0,5 мг до примерно 10 мг в дни 1-5 и 15-19 из 28-дневного цикла.

Популяция пациентов

В некоторых вариантах осуществления способов, обеспеченных в настоящем документе, субъектом является животное, предпочтительно млекопитающее, более предпочтительно примат, отличный от человека. В конкретных вариантах осуществления субъектом является человек. Субъект может быть мужчиной или женщиной.

Особенно полезные субъекты для способов, обеспеченных в настоящем документе, включают человеческих онкологических пациентов, например тех, у кого был диагностирован лейкоз, включая острый миелоидный лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз и хронический миелогенный лейкоз. В некоторых вариантах осуществления у субъекта не был диагностирован острый промиелоцитарный лейкоз.

В некоторых вариантах осуществления субъект имеет популяцию бластов выше нормальной. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет популяцию бластов по меньшей мере 10%. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет популяцию бластов от 10 до 15%. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет популяцию бластов по меньшей мере 15%. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет популяцию бластов от 15 до 20%. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет популяцию бластов по меньшей мере 20%. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет популяцию бластов примерно 10-15%, примерно 15-20% или примерно 20-25%. В других вариантах осуществления субъект имеет популяцию бластов менее 10%. В контексте способов, описанных в

настоящем документе, подходящие субъекты, имеющие популяцию бластов менее 10%, включают тех субъектов, которые по любой причине, согласно заключению опытного специалиста в данной области, нуждаются в лечении с помощью соединения, обеспеченного в настоящем документе, отдельно или в сочетании с дополнительным активным агентом.

В некоторых вариантах осуществления лечение субъекта проводят на основании балла оценки функционального статуса субъекта по шкале Восточной кооперативной онкологической группы (ECOG) в отношении лейкоза. Функциональный статус можно оценить по шкале от 0 до 5, где 0 обозначает отсутствие симптомов; 1 обозначает наличие симптомов, но полностью ходячий; 2 обозначает наличие симптомов и <50% в постели в течение дня; 3 обозначает наличие симптомов и >50% в постели, но не прикован к постели; 4 обозначает лежащий больной; и 5 обозначает смерть. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет балл оценки функционального статуса по ECOG, равный 0 или 1. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет балл оценки функционального статуса по ECOG, равный 0. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет балл оценки функционального статуса по ECOG, равный 1. В других вариантах осуществления субъект имеет балл оценки функционального статуса по ECOG, равный 2.

В некоторых вариантах осуществления способы, обеспеченные в настоящем документе, охватывают лечение субъектов, которые ранее не подвергались лечению по поводу лейкоза. В некоторых вариантах осуществления у субъекта не проводили аллогенную трансплантацию костного мозга. В некоторых вариантах осуществления у субъекта не проводили трансплантацию стволовых клеток. В некоторых вариантах осуществления субъект не подвергался лечению с помощью гидроксимочевины. В некоторых вариантах осуществления субъект не подвергался лечению с помощью любых исследовательских продуктов по поводу лейкоза. В некоторых вариантах осуществления субъект не подвергался лечению системными глюкокортикоидами.

В других вариантах осуществления способы охватывают лечение субъектов, которые ранее получали лечение или в настоящее время получают лечение по поводу лейкоза. Например, субъект мог ранее получать лечение или в настоящее время подвергается лечению по стандартной схеме лечения лейкоза. Субъект мог подвергаться лечению по любой стандартной схеме лечения лейкоза, известной специалисту в данной области. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал лечение с помощью по меньшей мере одного

индукционного/реиндукционного или консолидирующего режима лечения AML. В некоторых вариантах осуществления субъект подвергался аутологичной трансплантации костного мозга или трансплантации стволовых клеток как часть консолидирующего режима. В некоторых вариантах осуществления трансплантацию костного мозга или стволовых клеток проводили по меньшей мере за 3 месяца до лечения в соответствии со способами, обеспеченными в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления субъект подвергался лечению гидроксимочевинной. В некоторых вариантах осуществления лечение гидроксимочевинной проводили не позднее, чем за 24 часа до лечения в соответствии со способами, обеспеченными в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее проходил индукционную или консолидирующую терапию цитарабином (Ara-C). В некоторых вариантах осуществления субъект прошел лечение системными глюкокортикостероидами. В некоторых вариантах осуществления лечение глюкокортикостероидами проводилось не позднее, чем за 24 часа до лечения в соответствии со способами, описанными в настоящем документе. В других вариантах осуществления способы охватывают лечение субъектов, которые ранее получали лечение по поводу рака, но не отвечали на стандартные терапии.

В некоторых вариантах осуществления у субъекта был диагностирован рецидивирующий или рефрактерный подтип AML, как это определено Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ). Рецидивирующее или рефрактерное заболевание может представлять собой AML de novo или вторичный AML, *например*, связанный с терапией AML (t-AML).

В некоторых вариантах осуществления у субъекта диагностирован лейкоз, характеризующийся наличием мутантного аллеля IDH2. В одном варианте осуществления мутантный аллель IDH2 представляет собой IDH2 R140Q или R172K.

В некоторых вариантах осуществления у субъекта диагностирован AML, характеризующийся наличием мутантного аллеля IDH2. В одном варианте осуществления мутантный аллель IDH2 представляет собой IDH2 R140Q или R172K.

Таким образом, лечение Соединением 1 и агонистом глюкокортикоидного рецептора, антагонистом рецептора интерлейкина-1 или блокатором интерлейкина-1 β по настоящему изобретению может обеспечить альтернативу для пациентов, которые не отвечают на другие способы лечения. В некоторых вариантах осуществления такие другие способы лечения включают лечение с помощью GLEEVEC® (мезилат иматиниба). В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе

обеспечены способы лечения хронического миелогенного лейкоза с положительной филадельфийской хромосомой (Ph+CML). В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе обеспечено Соединение I для применения в способах лечения хронического миелогенного лейкоза с положительной филадельфийской хромосомой (Ph+CML). В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе обеспечены способы лечения резистентного к GLEEVEC® (иматиниб мезилат) хронического миелогенного лейкоза с положительной филадельфийской хромосомой (Ph+CML). В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе обеспечено Соединение I для применения в способах лечения резистентного к GLEEVEC® (иматиниба мезилат) хронического миелогенного лейкоза с положительной филадельфийской хромосомой (Ph+CML).

В некоторых вариантах осуществления у субъекта диагностирован резистентный к лекарственным средствам лейкоз, такой как CML. Таким образом, лечение Соединением I и агонистом глюкокортикоидного рецептора, антагонистом рецептора интерлейкина-1 или блокатором интерлейкина-1 β по настоящему изобретению может обеспечить альтернативу для пациентов, которые не отвечают на другие способы лечения. В некоторых вариантах осуществления такие другие способы лечения охватывают лечение с помощью GLEEVEC® (иматиниба мезилат). В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе обеспечены способы лечения Ph+CML. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе обеспечены способы лечения Ph+CML, устойчивого к GLEEVEC® (иматиниба мезилат). В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе обеспечено Соединение I для применения в способах лечения Ph+CML. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе обеспечено Соединение I для применения в способах лечения Ph+CML, устойчивого к GLEEVEC® (иматиниба мезилат).

Также охвачены способы лечения субъекта независимо от возраста субъекта, хотя некоторые заболевания или нарушения более распространены в определенных возрастных группах. В некоторых вариантах осуществления возраст субъекта составляет не менее 18 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст субъекта составляет больше 18, 25, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65 или 70 лет. В других вариантах осуществления возраст субъекта составляет меньше 65 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст субъекта составляет меньше 18 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст субъекта составляет меньше 18, 15, 12, 10, 9, 8 или 7 лет.

В некоторых вариантах осуществления способы могут найти применение у субъектов в возрасте по меньшей мере 50 лет, хотя способ может принести пользу и более молодым субъектам. В других вариантах осуществления субъекты имеют возраст по меньшей мере 55, по меньшей мере 60, по меньшей мере 65 и по меньшей мере 70 лет. В другом варианте осуществления у субъекта имеется рак с неблагоприятной цитогенетикой. «Неблагоприятная цитогенетика» определяется как любой недиплоидный кариотип, или больше или равна 3 хромосомным аномалиям. В другом варианте осуществления субъекты находятся в возрасте по меньшей мере 60 лет и имеют рак с неблагоприятной цитогенетикой. В другом варианте осуществления субъекты находятся в возрасте 60-65 лет и имеют рак с неблагоприятной цитогенетикой. В другом варианте осуществления субъекты находятся в возрасте 65-70 лет и имеют рак с неблагоприятной цитогенетикой.

В некоторых вариантах осуществления субъект, получавший лечение, не имеет в анамнезе инфаркта миокарда в течение трех месяцев лечения в соответствии со способами, обеспеченными в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления субъект не имеет в анамнезе инсульта или транзиторной ишемической атаки в течение трех месяцев лечения в соответствии со способами, обеспеченными в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления субъект не страдал от тромбоэмбolicеских явлений, включая тромбоз глубоких вен или легочную эмболию, в течение 28 дней лечения в соответствии со способами, обеспеченными в настоящем документе. В других вариантах осуществления субъект не испытывал или не испытывает неконтролируемого диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови.

Поскольку субъекты с раком имеют гетерогенные клинические проявления и различные клинические исходы, лечение, назначаемое пациенту, может варьироваться в зависимости от его/ее прогноза. Квалифицированный клиницист сможет легко определить без излишнего экспериментирования конкретные вторичные агенты, типы хирургических операций и типы немедикаментозной стандартной терапии, которые можно эффективно использовать для лечения отдельного субъекта с раком.

Следует понимать, что в настоящем документе рассматривается любая подходящая комбинация соединений, обеспеченных в настоящем документе, с одним или несколькими из вышеупомянутых соединений и необязательно одним или несколькими дополнительными фармакологически активными веществами.

Составы Соединения 1

Иллюстративные составы, содержащие Соединение 1, для применения в способах, обеспеченных в настоящем документе, описаны в патенте США 10052315 и публикации США US-2019-003018-A1, раскрытие которых полностью включено в настоящее описание посредством ссылки.

В одном варианте осуществления составы Соединения 1 содержат твердую форму 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида. В одном варианте осуществления составы Соединения 1 содержат аморфную форму 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида.

В некоторых вариантах осуществления составы готовят с диметилсульфоксидом в качестве соразтворителя или вспомогательного вещества, используемого в производственном процессе. В некоторых вариантах осуществления составы готовят с муравьиной кислотой в качестве соразтворителя или вспомогательного вещества, используемого в производственном процессе. В некоторых вариантах осуществления составы готовят без какого-либо соразтворителя или вспомогательного вещества, используемого в производственном процессе.

В некоторых вариантах осуществления составы содержат диметилсульфоксид в качестве соразтворителя или вспомогательного вещества, используемого в производственном процессе. В некоторых вариантах осуществления составы содержат муравьиную кислоту в качестве соразтворителя или вспомогательного вещества, используемого в производственном процессе. В некоторых вариантах осуществления составы не содержат какого-либо соразтворителя или вспомогательного вещества, используемого в производственном процессе.

В некоторых вариантах осуществления составы, обеспеченные в настоящем документе, представляют собой лиофилизированные составы. В некоторых вариантах осуществления составы, обеспеченные в настоящем документе, представляют собой восстановленные составы, изготовленные в фармацевтически приемлемом растворителе с получением фармацевтически приемлемого раствора.

Состав Ia

В одном варианте осуществления составы содержат Соединение 1 в количестве примерно 0,05-0,2%, цитратный буфер в количестве примерно 3%-6% и гидроксипропил β -циклодекстрин (HPBCD) в количестве примерно 92-98% в расчете на общую массу состава.

В одном варианте осуществления составы содержат Соединение 1 в количестве примерно 0,05-0,2%, цитратный буфер в количестве примерно 3%-6% и сульфобутиловый эфир бета-циклодекстрина в количестве примерно 92-98% в расчете на общую массу состава.

В одном варианте осуществления составы содержат Соединение 1 в количестве примерно 0,05-0,2%, цитратный буфер в количестве примерно 3%-6%, HPBCD в количестве примерно 92-98% и не более чем примерно 1% диметилсульфоксида в расчете на общую массу состава.

В одном варианте осуществления составы содержат Соединение 1 в количестве примерно 0,05-0,2%, цитратный буфер в количестве примерно 3%-6%, сульфобутиловый эфир бета-циклодекстрина в количестве примерно 92-98% и не более чем примерно 1% диметилсульфоксида в расчете на общую массу состава.

В одном варианте осуществления составы содержат Соединение 1 в количестве примерно 0,08-0,15%, цитратный буфер в количестве примерно 3%-6% и HPBCD в количестве примерно 94-96% в расчете на общую массу состава.

В одном варианте осуществления составы содержат Соединение 1 в количестве примерно 0,08-0,15%, цитратный буфер в количестве примерно 3%-6% и сульфобутиловый эфир бета-циклодекстрина в количестве примерно 94-96% в расчете на общую массу состава.

В одном варианте осуществления составы содержат Соединение 1 в количестве примерно 0,08-0,15%, цитратный буфер в количестве примерно 3%-6%, HPBCD в количестве примерно 94-96% и не более чем примерно 1% диметилсульфоксида в расчете на общую массу состава.

В одном варианте осуществления составы содержат Соединение 1 в количестве примерно 0,08-0,15%, цитратный буфер в количестве примерно 3%-6%, сульфобутиловый эфир бета-циклодекстрина в количестве примерно 94-96% и не более чем примерно 1% диметилсульфоксида в расчете на общую массу состава.

В одном аспекте обеспеченный в настоящем документе состав содержит Соединение 1 в количестве от примерно 0,08 до примерно 0,15% в расчете на общую массу состава. В некоторых вариантах осуществления количество Соединения 1 составляет от примерно 0,09% до примерно 0,15%, от примерно 0,1% до примерно 0,13% или от примерно 0,11% до примерно 0,12% в расчете на общую массу состава. В некоторых вариантах осуществления количество Соединения 1 составляет примерно 0,05%, 0,07%, 0,09%, 0,11%, 0,12%, 0,13% или 0,15% в расчете на общую массу

состава. В одном варианте осуществления количество Соединения 1 в составе составляет примерно 0,12% в расчете на общую массу состава.

В другом аспекте в настоящем документе обеспечен состав, который содержит Соединение 1 в количестве от примерно 0,5 мг до примерно 2 мг во флаконе объемом 20 мл. Еще одним аспектом является состав, который содержит Соединение 1 в количестве от примерно 0,5 мг до примерно 1,5 мг, от примерно 0,75 мг до примерно 1,25 мг или от примерно 0,8 мг до примерно 1,1 мг во флаконе объемом 20 мл. В одном аспекте Соединение 1 присутствует в количестве примерно 0,7, 0,75, 0,76, 0,8, 0,9, 1,0, 1,05 или 1,2 мг во флаконе объемом 20 мл. В одном аспекте Соединение 1 присутствует в количестве примерно 1,05 мг во флаконе объемом 20 мл.

В одном аспекте обеспеченные в настоящем документе составы содержат цитратный буфер. В одном аспекте количество цитратного буфера в составах, обеспеченных в настоящем документе, составляет от примерно 3% до примерно 6% в расчете на общую массу состава. В одном аспекте количество цитратного буфера в составах, обеспеченных в настоящем документе, составляет примерно 3%, 3,5%, 4%, 4,2%, 4,5% или 5% в расчете на общую массу состава. В одном аспекте количество цитратного буфера в составах, обеспеченных в настоящем документе, составляет примерно 4,2% в расчете на общую массу состава. В одном аспекте количество цитратного буфера в обеспеченных в настоящем документе составах составляет примерно 37 мг во флаконе объемом 20 мл.

В одном варианте осуществления цитратный буфер содержит безводную лимонную кислоту и безводный цитрат натрия. В некоторых вариантах осуществления количество безводной лимонной кислоты составляет от примерно 1,5% до примерно 3%, от примерно 1,75% до примерно 2,75% или от примерно 2% до примерно 2,5% в расчете на общую массу состава. В некоторых вариантах осуществления количество безводной лимонной кислоты в составе составляет примерно 1,5%, 1,75%, 2%, 2,1% или 2,5% в расчете на общую массу состава. В одном варианте осуществления количество безводной лимонной кислоты в составе составляет примерно 2%, 2,1%, 2,22% или 2,3% в расчете на общую массу состава. В одном варианте осуществления количество безводной лимонной кислоты в составе составляет примерно 2,10% в расчете на общую массу состава.

Еще одним аспектом является состав, который содержит безводную лимонную кислоту в количестве от примерно 16 мг до примерно 20 мг во флаконе объемом 20 мл. В одном варианте осуществления количество безводной лимонной кислоты составляет

примерно 16, 17, 18, 18,2, 18,4, 18,6, 18,8, 19 или 20 мг во флаконе объемом 20 мл. В одном варианте осуществления количество безводной лимонной кислоты составляет около 18,6 мг во флаконе объемом 20 мл.

В некоторых вариантах осуществления количество безводного цитрата натрия составляет от примерно 1,5% до примерно 3%, от примерно 1,75% до примерно 2,75% или от примерно 2% до примерно 2,5% в расчете на общую массу состава. В некоторых вариантах осуществления количество безводного цитрата натрия в составе составляет примерно 1,5%, 1,75%, 2%, 2,1% или 2,5% в расчете на общую массу состава. В одном варианте осуществления количество безводного цитрата натрия в составе составляет примерно 2%, 2,05%, 2,08% или 2,1% в расчете на общую массу состава. В одном варианте осуществления количество безводного цитрата натрия в составе составляет примерно 2,08% в расчете на общую массу состава.

Еще одним аспектом является состав, который содержит безводный цитрат натрия в количестве от примерно 16 мг до примерно 20 мг во флаконе объемом 20 мл. В одном варианте осуществления количество безводного цитрата натрия составляет примерно 16, 17, 18, 18,2, 18,4, 18,6, 18,8, 19 или 20 мг во флаконе объемом 20 мл. В одном варианте осуществления количество безводного цитрата натрия составляет примерно 18,4 мг во флаконе объемом 20 мл.

В некоторых вариантах осуществления количество HPBCD в составах, обеспеченных в настоящем документе, составляет от примерно 94 до примерно 97% в расчете на общую массу состава. В одном варианте осуществления количество HPBCD в составах, обеспеченных в настоящем документе, составляет примерно 94,5%, 95%, 95,5% или 96% в расчете на общую массу состава. В одном варианте осуществления количество HPBCD в составах, обеспеченных в настоящем документе, составляет примерно 95% в расчете на общую массу состава.

В некоторых вариантах осуществления количество сульфобутилового эфира бета-циклодекстрина в составах, обеспеченных в настоящем документе, составляет от примерно 94 до примерно 97% в расчете на общую массу состава. В одном варианте осуществления количество сульфобутилового эфира бета-циклодекстрина в составах, обеспеченных в настоящем документе, составляет примерно 94,5%, 95%, 95,5% или 96% в расчете на общую массу состава. В одном варианте осуществления количество сульфобутилового эфира бета-циклодекстрина в составах, обеспеченных в настоящем документе, составляет примерно 95% в расчете на общую массу состава.

В другом аспекте представлен состав, содержащий HPBCD в количестве примерно 800-900 мг во флаконе объемом 20 мл. В другом аспекте представлен состав, содержащий HPBCD в количестве примерно 810-880 мг, 820-860 мг или 830-850 мг во флаконе объемом 20 мл. В другом аспекте представлен состав, содержащий HPBCD в количестве примерно 840 мг во флаконе объемом 20 мл.

В другом аспекте представлен состав, который содержит сульфобутиловый эфир бета-циклодекстрина в количестве примерно 800-900 мг во флаконе объемом 20 мл. В другом аспекте представлен состав, которая содержит сульфобутиловый эфир бета-циклодекстрина в количестве примерно 810-880 мг, 820-860 мг или 830-850 мг во флаконе объемом 20 мл. В другом аспекте представлен состав, содержащий сульфобутиловый эфир бета-циклодекстрина в количестве примерно 840 мг во флаконе объемом 20 мл.

В другом аспекте представлен состав, который содержит KLEPTOSE®HPB в количестве примерно 840 мг во флаконе объемом 20 мл.

В одном варианте осуществления составы содержат диметилсульфоксид в количестве не более чем примерно 1,5% в расчете на общую массу состава. В одном варианте осуществления составы содержат диметилсульфоксид в количестве до 0,1%, 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,6%, 0,7%, 0,8%, 0,9% или 1% в расчете на общую массу состава. В одном варианте осуществления составы содержат не более чем примерно 0,1%, 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,6%, 0,7%, 0,8%, 0,9% или 1% диметилсульфоксида в расчете на общую массу состава. В одном варианте осуществления составы содержат диметилсульфоксид в количестве от примерно 0,1 до примерно 1,5% в расчете на общую массу состава. В одном варианте осуществления количество диметилсульфоксида в обеспеченных в настоящем документе составах составляет от примерно 0,1 до примерно 1,3% в расчете на общую массу состава. В одном варианте осуществления количество диметилсульфоксида в составах, обеспеченных в настоящем документе, составляет примерно 0,1%, 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,6%, 0,7%, 0,8%, 0,9% или 1% в расчете на общую массу состава. В одном варианте осуществления обеспеченные в настоящем документе составы не содержат никакого диметилсульфоксида. В одном варианте осуществления количество диметилсульфоксида в составах, обеспеченных в настоящем документе, составляет примерно от 0,4% до 0,8% в расчете на общую массу состава.

В другом аспекте представлен состав, который содержит диметилсульфоксид в количестве примерно от 4 до 7 мг во флаконе объемом 20 мл. В другом аспекте

представлен состав, который содержит диметилсульфоксид в количестве примерно 4,5-6,5 мг или от 5 до 6 мг во флаконе объемом 20 мл.

В некоторых вариантах осуществления состав, обеспеченный в настоящем документе, является лиофилизированным, и лиофилизированный состав после восстановления имеет рН примерно от 4 до 5. В некоторых вариантах осуществления состав после восстановления имеет рН примерно от 4,2 до 4,4. В одном варианте осуществления лиофилизированный состав после восстановления имеет рН примерно 4, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9 или 5.

В некоторых вариантах осуществления лиофилизированный состав после восстановления имеет осмоляльность примерно 250-290 мОсм/кг. В некоторых вариантах осуществления лиофилизированный состав после восстановления имеет осмоляльность примерно 260-280 мОсм/кг.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предусмотрен контейнер, содержащий состав, обеспеченный в настоящем документе. В одном аспекте контейнер представляет собой стеклянный флакон. В одном аспекте контейнер представляет собой стеклянный флакон объемом 20 мл.

В одном аспекте в настоящем документе представлен состав во флаконе объемом 20 мл, который содержит: Соединение 1 в количестве, которое обеспечивает 1,05 мг 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида, и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество, которое включает объемообразующий агент, как описано в настоящем документе. В одном варианте осуществления состав дополнительно содержит не более чем примерно 7 мг диметилсульфоксида в качестве остаточного растворителя. В одном варианте осуществления состав содержит не более чем примерно 6 мг диметилсульфоксида в качестве остаточного растворителя. В одном варианте осуществления состав содержит не более чем примерно 5 мг диметилсульфоксида в качестве остаточного растворителя. В одном варианте осуществления состав содержит не более чем примерно 4 мг диметилсульфоксида в качестве остаточного растворителя. В одном варианте осуществления состав содержит от примерно 3 мг до примерно 7 мг, от примерно 4 мг до примерно 6 мг, от примерно 4 мг до примерно 5 мг или от примерно 5 мг до примерно 6 мг диметилсульфоксида в качестве остаточного растворителя. В одном варианте осуществления состав содержит примерно 4, 4,5, 5, 5,3, 5,5, 5,7, 6 или 6,5 мг диметилсульфоксида в качестве остаточного растворителя.

В одном варианте осуществления составы состоят в основном из Соединения 1 в количестве примерно 0,05-0,2%, цитратного буфера в количестве примерно 3%-6% и HPBCD в количестве примерно 92-98% в расчете на общую массу состава.

В одном варианте осуществления составы состоят в основном из Соединения 1 в количестве примерно 0,05-0,2%, цитратного буфера в количестве примерно 3%-6% и сульфобутилового эфира бета-циклодекстрина в количестве примерно 92-98% в расчете на общую массу состава.

В одном варианте осуществления составы состоят в основном из Соединения 1 в количестве примерно 0,05-0,2%, цитратного буфера в количестве примерно 3%-6%, HPBCD в количестве примерно 92-98% и не более чем примерно 1% диметилсульфоксида в расчете на общую массу состава.

В одном варианте осуществления составы состоят в основном из Соединения 1 в количестве примерно 0,05-0,2%, цитратного буфера в количестве примерно 3%-6%, сульфобутилового эфира бета-циклодекстрина в количестве примерно 92-98% и не более чем примерно 1% диметилсульфоксида в расчете на общую массу состава.

В одном аспекте состав находится во флаконе объемом 20 мл, который содержит: Соединение 1 в количестве, которое обеспечивает 1,05 мг 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида, фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество, которое включает буфер и объемообразующий агент, как описано в настоящем документе, и от примерно от 5 мг до примерно 6 мг диметилсульфоксида в качестве остаточного растворителя. Буфер и объемообразующий агент могут присутствовать в количестве, описанном в настоящем документе.

В одном аспекте состав находится во флаконе объемом 20 мл, который содержит: Соединение 1 в количестве, обеспечивающем 1,05 мг 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида, 18,6 мг безводной лимонной кислоты, 18,4 мг безводного цитрата натрия, 840 мг HPBCD и от примерно 5 мг до примерно 6 мг диметилсульфоксида в качестве остаточного растворителя, как описано в настоящем документе. В одном варианте осуществления состав во флаконе объемом 20 мл восстанавливают 3,8 мл стерильной воды для инъекций.

В одном аспекте состав находится во флаконе объемом 20 мл, который состоит в основном из: Соединения 1 в количестве, которое обеспечивает 1,05 мг 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-

дифторацетамида, 18,6 мг безводной лимонной кислоты, 18,4 мг безводного цитрата натрия, 840 мг HPBCD и от 5 мг до 6 мг диметилсульфоксида в качестве остаточного растворителя, как описано в настоящем документе. В одном варианте осуществления состав во флаконе объемом 20 мл восстанавливают 3,8 мл стерильной воды для инъекций.

В одном аспекте состав находится во флаконе объемом 20 мл, который состоит из: Соединения 1 в количестве, которое обеспечивает 1,05 мг 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида, 18,6 мг безводной лимонной кислоты, 18,4 мг безводного цитрата натрия, 840 мг HPBCD и от 5 мг до 6 мг диметилсульфоксида в качестве остаточного растворителя, как описано в настоящем документе. В одном варианте осуществления состав во флаконе объемом 20 мл восстанавливают 3,8 мл стерильной воды для инъекций.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен водный состав, содержащий Соединение 1 в количестве примерно 0,05-0,2% в расчете на общую массу твердых веществ, цитратный буфер в количестве примерно 3%-6% в расчете на общую массу твердых веществ, HPBCD в количестве примерно 92-98% в расчете на общую массу твердых веществ и разбавитель.

В одном варианте осуществления в настоящем документе обеспечен водный состав, состоящий в основном из Соединения 1 в количестве примерно 0,05-0,2% в расчете на общую массу твердых веществ, цитратного буфера в количестве примерно 3%-6% в расчете на общую массу твердых веществ, HPBCD в количестве примерно 92-98% в расчете на общую массу твердых веществ и разбавителя.

В одном аспекте в настоящем документе обеспечен водный состав, который содержит: Соединение 1 в количестве, которое обеспечивает 1,05 мг 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида, 18,6 мг безводной лимонной кислоты, 18,4 мг безводного цитрата натрия, 840 мг HPBCD и от примерно 5 мг до примерно 6 мг диметилсульфоксида в качестве остаточного растворителя и примерно 3,8 мл разбавителя.

В одном аспекте в настоящем документе обеспечен водный состав, который состоит в основном из: Соединения 1 в количестве, которое обеспечивает 1,05 мг 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил))-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида, 18,6 мг безводной лимонной кислоты, 18,4 мг безводного цитрата натрия, 840 мг HPBCD и от примерно 5 мг до примерно 6 мг диметилсульфоксида в качестве остаточного растворителя, и примерно 3,8 мл разбавителя.

В одном аспекте в настоящем документе обеспечен водный состав, который состоит из: Соединения 1 в количестве, которое обеспечивает 1,05 мг 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида, 18,6 мг безводной лимонной кислоты, 18,4 мг безводного цитрата натрия, 840 мг HPBCD и от примерно 5 мг до примерно 6 мг диметилсульфоксида в качестве остаточного растворителя, и примерно 3,8 мл разбавителя.

В некоторых вариантах осуществления состав имеет композицию, описанную в Таблице А.

Состав Ib

В одном варианте осуществления составы содержат Соединение 1 в количестве примерно 0,01-0,15%, гидроксипропил β -циклодекстрин в количестве примерно 99,1-99,99%. В одном варианте осуществления составы содержат Соединение 1 в количестве примерно 0,01-0,15%, гидроксипропил β -циклодекстрин в количестве примерно 99,1–99,99% и не более чем примерно 0,5% муравьиной кислоты в расчете на общую массу состава.

В одном варианте осуществления составы содержат Соединение 1 в количестве примерно 0,05-0,25% и HPBCD в количестве примерно 99,1-99,9% в расчете на общую массу состава.

В одном варианте осуществления составы содержат Соединение 1 в количестве примерно 0,05-0,25%, HPBCD в количестве примерно 99,1-99,9% и не более чем около 0,5% муравьиной кислоты в расчете на общую массу состава.

В одном варианте осуществления составы содержат Соединение 1 в количестве примерно 0,05-0,25% и HPBCD в количестве примерно 99,75-99,9% в расчете на общую массу состава.

В одном варианте осуществления составы содержат Соединение 1 в количестве примерно 0,05-0,25%, HPBCD в количестве примерно 99,75-99,9% и не более чем около 0,5% муравьиной кислоты в расчете на общую массу состава.

В одном варианте осуществления составы содержат Соединение 1 в количестве примерно 0,05-0,25%, HPBCD в количестве примерно 99,75-99,9% и не более чем около 0,2% муравьиной кислоты в расчете на общую массу состава.

В одном варианте осуществления составы содержат Соединение 1 в количестве примерно 0,08-0,15% и HPBCD в количестве примерно 99,8-99,9% в расчете на общую массу состава.

В одном варианте осуществления составы содержат Соединение 1 в количестве примерно 0,08-0,15%, HPBCD в количестве примерно 99,8-99,9% и не более чем примерно 0,5% муравьиной кислоты в расчете на общую массу состава.

В одном варианте осуществления составы содержат Соединение 1 в количестве примерно 0,08-0,15%, HPBCD в количестве примерно 99,8–99,9% и не более чем примерно 0,12% муравьиной кислоты в расчете на общую массу состава.

В одном варианте осуществления составы содержат Соединение 1 в количестве примерно 0,12% и HPBCD в количестве примерно 99,88% в расчете на общую массу состава.

В одном варианте осуществления составы содержат Соединение 1 в количестве примерно 0,05-0,25% и сульфобутиловый эфир бета-циклодекстрина в количестве примерно 99,1-99,9% в расчете на общую массу состава.

В одном варианте осуществления составы содержат соединение 1 в количестве примерно 0,05-0,25%, сульфобутиловый эфир бета-циклодекстрина в количестве примерно 99,1-99,9% и не более чем примерно 0,5% муравьиной кислоты в расчете на общую массу состава.

В одном варианте осуществления составы содержат Соединение 1 в количестве примерно 0,05-0,25% и сульфобутиловый эфир бета-циклодекстрина в количестве примерно 99,75-99,9% в расчете на общую массу состава.

В одном варианте осуществления составы содержат Соединение 1 в количестве примерно 0,08-0,15% и сульфобутиловый эфир бета-циклодекстрина в количестве примерно 99,8-99,9% в расчете на общую массу состава.

В одном варианте осуществления составы содержат Соединение 1 в количестве примерно 0,08-0,15%, сульфобутиловый эфир бета-циклодекстрина в количестве примерно 99,8-99,9% и не более чем примерно 0,5% муравьиной кислоты в расчете на общую массу состава.

В одном варианте осуществления составы содержат Соединение 1 в количестве примерно 0,12% и сульфобутиловый эфир бета-циклодекстрина в количестве примерно 99,88% в расчете на общую массу состава.

В одном аспекте обеспеченный в настоящем документе состав содержит Соединение 1 в количестве от примерно 0,08 до примерно 0,15% в расчете на общую массу состава. В некоторых вариантах осуществления количество Соединения 1 составляет от примерно 0,09% до примерно 0,15%, от примерно 0,1% до примерно 0,13% или от примерно 0,11% до примерно 0,12% в расчете на общую массу состава. В

некоторых вариантах осуществления количество Соединения 1 составляет примерно 0,05%, 0,07%, 0,09%, 0,11%, 0,12%, 0,13% или 0,15% в расчете на общую массу состава. В одном варианте осуществления количество Соединения 1 в составе составляет примерно 0,12% в расчете на общую массу состава.

В другом аспекте состав содержит Соединение 1 в количестве от примерно 0,5 мг до примерно 2 мг во флаконе объемом 20 мл. Еще одним аспектом является состав, который содержит Соединение 1 в количестве от примерно 0,5 мг до примерно 1,5 мг, от примерно 0,75 мг до примерно 1,25 мг или от примерно 0,8 мг до примерно 1,1 мг во флаконе объемом 20 мл. В одном аспекте Соединение 1 присутствует в количестве примерно 0,7, 0,75, 0,76, 0,8, 0,9, 1,0, 1,05 или 1,2 мг во флаконе объемом 20 мл. В одном аспекте Соединение 1 присутствует в количестве примерно 1 мг во флаконе объемом 20 мл.

В одном варианте осуществления количество НРВСД в составах, обеспеченных в настоящем документе, составляет от около 97 до около 99,9% в расчете на общую массу состава. В одном варианте осуществления количество НРВСД в составах, обеспеченных в настоящем документе, составляет от примерно 98 до примерно 99,9% в расчете на общую массу состава. В одном варианте осуществления количество НРВСД в составах, обеспеченных в настоящем документе, составляет примерно 99,1%, 99,3%, 99,5%, 99,7% или 99,9% в расчете на общую массу состава. В одном варианте осуществления количество НРВСД в составах, обеспеченных в настоящем документе, составляет примерно 99,5% в расчете на общую массу состава. В другом аспекте обеспечен состав, который содержит НРВСД в количестве примерно 750-850 мг во флаконе объемом 20 мл. В другом аспекте обеспечен состав, который содержит НРВСД в количестве примерно 790-840 мг, 780-830 мг или 790-810 мг во флаконе объемом 20 мл. В другом аспекте обеспечен состав, который содержит НРВСД в количестве примерно 800 мг во флаконе объемом 20 мл.

В другом аспекте обеспечен состав, который содержит KLEPTOSE®HPB в количестве примерно 800 мг во флаконе объемом 20 мл.

В одном варианте осуществления количество сульфобутилового эфира бета-циклодекстрина в составах, обеспеченных в настоящем документе, составляет от примерно 97 до примерно 99,9% в расчете на общую массу состава. В одном варианте осуществления количество сульфобутилового эфира бета-циклодекстрина в составах, обеспеченных в настоящем документе, составляет от примерно 98 до примерно 99,9% в расчете на общую массу состава. В одном варианте осуществления количество

сульфобутилового эфира бета-циклодекстрина в составах, обеспеченных в настоящем документе, составляет примерно 99,1%, 99,3%, 99,5%, 99,7% или 99,9% в расчете на общую массу состава. В одном варианте осуществления количество сульфобутилового эфира бета-циклодекстрина в составах, обеспеченных в настоящем документе, составляет примерно 99,5% в расчете на общую массу состава.

В другом аспекте обеспечен состав, который содержит сульфобутиловый эфир-бета-циклодекстрина в количестве примерно 750-850 мг во флаконе объемом 20 мл. В другом аспекте обеспечен состав, который содержит сульфобутиловый эфир бета-циклодекстрина в количестве примерно 790-840 мг, 780-830 мг или 790-810 мг во флаконе объемом 20 мл. В другом аспекте обеспечен состав, который содержит сульфобутиловый эфир бета-циклодекстрина в количестве примерно 800 мг во флаконе объемом 20 мл.

В другом аспекте обеспечен состав, который содержит KLEPTOSE®HPB в количестве примерно 800 мг во флаконе объемом 20 мл.

В одном варианте осуществления составы содержат муравьиную кислоту в количестве не более чем примерно 0,5% в расчете на общую массу состава. В одном варианте осуществления составы содержат муравьиную кислоту в количестве примерно до 0,05%, 0,07%, 0,09%, 0,1%, 0,2%, 0,3%, 0,4% или 0,5% в расчете на общую массу состава. В одном варианте осуществления составы содержат муравьиную кислоту в количестве не более чем примерно 0,05%, 0,07%, 0,09%, 0,1%, 0,2%, 0,3%, 0,4% или 0,5% в расчете на общую массу состава. В одном варианте осуществления количество муравьиной кислоты в составах, обеспеченных в настоящем документе, составляет от примерно 0,05 до примерно 0,5% в расчете на общую массу состава. В одном варианте осуществления количество муравьиной кислоты в составах, обеспеченных в настоящем документе, составляет от около 0,05 до около 0,1% в расчете на общую массу состава. В одном варианте осуществления количество муравьиной кислоты в составах, обеспеченных в настоящем документе, составляет примерно 0,05%, 0,07%, 0,09%, 0,1%, 0,2%, 0,3%, 0,4% или 0,5% в расчете на общую массу состава. В одном варианте осуществления составы, обеспеченные в настоящем документе, не содержат никакой муравьиной кислоты. В одном варианте осуществления количество муравьиной кислоты в составах, обеспеченных в настоящем документе, составляет примерно от 0,05% до 0,09% в расчете на общую массу состава.

В другом аспекте обеспечен состав, который содержит муравьиную кислоту в количестве не более чем примерно 1 мг во флаконе объемом 20 мл. В другом аспекте

обеспечен состав, который содержит муравьиную кислоту в количестве примерно до 0,2, 0,5, 0,7, 0,9 мг или 1 мг во флаконе объемом 20 мл. В другом аспекте обеспечен состав, который содержит муравьиную кислоту в количестве примерно 0,3-0,9 мг или 0,4-0,8 мг во флаконе объемом 20 мл.

В другом аспекте состав содержит Соединение 1 в количестве примерно 1 мг и HPBCD в количестве примерно 800 мг во флаконе объемом 20 мл.

В другом аспекте состав содержит Соединение 1 в количестве примерно 1 мг, HPBCD в количестве примерно 800 мг и муравьиную кислоту в количестве примерно 0,9 мг во флаконе объемом 20 мл.

В некоторых вариантах осуществления состав имеет композицию, описанную в таблице А.

Таблица А: Композиции составов Ia и Ib

	Состав Ia*	Состав Ib
Соединение 1	1,05 мг/флакон	1,0 мг/флакон
Лимонная кислота безводная, USP	18,6 мг/флакон	-
Цитрат натрия безводный, USP	18,4 мг/флакон	-
KLEPTOSE® HPB (HP-β-CD), для парентерального введения	840 мг/флакон	800 мг/флакон
Диметилсульфоксид (вспомогательное вещество, используемое в производственном процессе)	Частично удаляется при сушке	-
Муравьиная кислота (вспомогательное вещество, используемое в производственном процессе)	-	Частично удаляется при сушке
Вода для инъекции (вспомогательное вещество, используемое в производственном процессе)	Удаляется при сушке	Удаляется при сушке

*с 5% избытком

Состав Ic

В одном варианте осуществления составы содержат Соединение 1 в количестве примерно 0,01-0,08% и HPBCD в количестве примерно 99,40-99,99% в расчете на общую массу состава.

В одном варианте осуществления составы содержат Соединение 1 в количестве примерно 0,01-0,08%, НРВCD в количестве примерно 99,40-99,99% и не более чем около 0,5% муравьиной кислоты в расчете на общую массу состава.

В одном варианте осуществления составы содержат Соединение 1 в количестве примерно 0,03-0,06% и НРВCD в количестве примерно 99,60-99,99% в расчете на общую массу состава.

В одном варианте осуществления составы содержат Соединение 1 от примерно 0,01 до примерно 0,08%, гидроксипропил β -циклодекстрин от примерно 99,40% до примерно 99,99% и муравьиную кислоту от примерно 0,1 до примерно 0,3% в расчете на общую массу состава.

В одном аспекте обеспеченный в настоящем документе состав содержит Соединение 1 в количестве от примерно 0,02 до примерно 0,06% в расчете на общую массу состава. В некоторых вариантах осуществления количество Соединения 1 составляет от примерно 0,03% до примерно 0,06% или от примерно 0,04% до примерно 0,06% в расчете на общую массу состава. В некоторых вариантах осуществления количество Соединения 1 составляет примерно 0,03%, 0,04%, 0,05% или 0,06% в расчете на общую массу состава. В одном варианте осуществления количество Соединения 1 в составе составляет примерно 0,05% в расчете на общую массу состава.

В другом аспекте в настоящем документе обеспечен состав, который содержит Соединение 1 в количестве от примерно 0,75 мг до примерно 1,5 мг во флаконе объемом 20 мл. Еще одним аспектом является состав, который содержит Соединение 1 в количестве от примерно 0,75 мг до примерно 1,25 мг во флаконе объемом 20 мл. В одном аспекте Соединение 1 присутствует в количестве примерно 0,75, 0,8, 0,9, 1,0, 1,05 или 1,2 мг во флаконе объемом 20 мл. В одном аспекте Соединение 1 присутствует в количестве примерно 1 мг во флаконе объемом 20 мл.

В одном варианте осуществления количество НРВCD в составах, обеспеченных в настоящем документе, составляет от примерно 99,40 до примерно 99,99% в расчете на общую массу состава. В одном варианте осуществления количество НРВCD в обеспеченных в настоящем документе составах составляет примерно 99,5, 99,6, 99,7, 99,8, 99,9, 99,95 или 99,99% в расчете на общую массу состава. В другом аспекте обеспечен состав, который содержит НРВCD в количестве примерно 1800-1900 мг во флаконе объемом 20 мл. В другом аспекте обеспечен состав, который содержит НРВCD в количестве примерно 1850-1900 мг во флаконе объемом 20 мл. В другом

аспекте обеспечен состав, который содержит НРВCD в количестве примерно 1875 мг во флаконе объемом 20 мл.

В одном варианте осуществления составы содержат муравьиную кислоту в количестве не более чем примерно 0,5% в расчете на общую массу состава. В одном варианте осуществления составы содержат муравьиную кислоту в количестве примерно до 0,05%, 0,07%, 0,09%, 0,1%, 0,2%, 0,3%, 0,4% или 0,5% в расчете на общую массу состава. В одном варианте осуществления составы содержат муравьиную кислоту в количестве не более чем примерно 0,05%, 0,07%, 0,09%, 0,1%, 0,2%, 0,3%, 0,4% или 0,5% в расчете на общую массу состава. В одном варианте осуществления количество муравьиной кислоты в составах, обеспеченных в настоящем документе, составляет от примерно 0,05 до примерно 0,3% в расчете на общую массу состава. В одном варианте осуществления количество муравьиной кислоты в составах, обеспеченных в настоящем документе, составляет от примерно 0,05 до примерно 0,25% в расчете на общую массу состава. В одном варианте осуществления количество муравьиной кислоты в обеспеченных в настоящем документе составах составляет примерно 0,05%, 0,07%, 0,09%, 0,1%, 0,2% или 0,3% в расчете на общую массу состава. В одном варианте осуществления обеспеченные в настоящем документе составы не содержат никакой муравьиной кислоты. В одном варианте осуществления количество муравьиной кислоты в составах, обеспеченных в настоящем документе, составляет примерно от 0,11% до 0,3% в расчете на общую массу состава.

В другом аспекте обеспечен состав, который содержит муравьиную кислоту в количестве не более чем примерно 4 мг во флаконе объемом 20 мл. В другом аспекте обеспечен состав, который содержит муравьиную кислоту в количестве примерно до 1, 1,8, 2, 2,1, 2,5, 3, 3,5, 3,8, 3,9, 4, 4,5, 4,9 мг или 5 мг во флаконе объемом 20 мл. В другом аспекте обеспечен состав, содержащий муравьиную кислоту в количестве примерно 1-1,8 мг, 2,1-3,8 мг или 3,9-4,9 мг во флаконе объемом 20 мл.

В другом аспекте в настоящем документе обеспечен состав, который содержит Соединение 1 в количестве примерно 1 мг и НРВCD в количестве примерно 1875 мг во флаконе объемом 20 мл.

В другом аспекте в настоящем документе обеспечен состав, который содержит Соединение 1 в количестве примерно 1 мг, НРВCD в количестве примерно 1875 мг и муравьиную кислоту в количестве примерно 2,1-3,8 мг во флаконе объемом 20 мл.

В некоторых вариантах осуществления состав имеет композицию, описанную в таблице В ниже:

Таблица В

	Состав Іс
Соединение 1	1,0 мг/флакон
KLEPTOSE® НРВ (НР-β-CD), для парентерального введения	1875 мг/флакон
Муравьиная кислота (растворитель в процессе производства)	Частично удаляется при сушке
Вода для инъекции (среда в процессе производства)	Удаляется при сушке

Составы без сорастворителя

В одном варианте осуществления составы содержат Соединение 1 в количестве примерно 0,15-0,5%, цитратный буфер в количестве примерно от 15% до примерно 35% и НРВCD в количестве примерно от 92% до примерно 98% в расчете на общую массу состава. В одном варианте осуществления цитратный буфер содержит безводную лимонную кислоту и безводный цитрат натрия.

В одном варианте осуществления составы содержат Соединение 1 в количестве примерно 0,25-0,30%, цитратный буфер в количестве примерно 30-32% и НРВCD в количестве примерно 67-69% в расчете на общую массу состава.

В одном варианте осуществления составы содержат Соединение 1 в количестве примерно 0,30-0,33%, цитратный буфер в количестве примерно 17-18% и НРВCD в количестве примерно 80-85% в расчете на общую массу состава.

Иллюстративные составы Соединения 1

В одном варианте осуществления составы состоят в основном из Соединения 1 в количестве примерно 0,05-0,25% и НРВCD в количестве примерно 99,75-99,95% в расчете на общую массу состава.

В одном варианте осуществления составы состоят в основном из Соединения 1 в количестве примерно 0,05-0,25% и НРВCD в количестве примерно 99,75-99,99% в расчете на общую массу состава.

В одном варианте осуществления составы состоят в основном из Соединения 1 в количестве примерно 0,05-0,25% и сульфобутилового эфира бета-циклодекстрина в количестве примерно 99,75-99,95% в расчете на общую массу состава.

В одном аспекте состав находится во флаконе объемом 20 мл, который содержит: Соединение 1 в количестве, которое обеспечивает 1 мг 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида, 800 мг HPBCD и примерно 0,6 мг муравьиной кислоты, как описано в настоящем документе. В одном варианте осуществления состав во флаконе объемом 20 мл восстанавливают с помощью 4,5 мл стерильной воды для инъекций.

В одном аспекте состав находится во флаконе объемом 20 мл, который состоит в основном из: Соединения 1 в количестве, которое обеспечивает 1 мг 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида, 800 мг HPBCD и примерно 0,6 мг муравьиной кислоты, как описано в настоящем документе. В одном варианте осуществления состав во флаконе объемом 20 мл восстанавливают с помощью 4,5 мл стерильной воды для инъекций.

В одном аспекте состав находится во флаконе объемом 20 мл, который состоит из: Соединения 1 в количестве, которое обеспечивает 1 мг 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида, 800 мг HPBCD и примерно 0,6 мг муравьиной кислоты, как описано в настоящем документе. В одном варианте осуществления состав во флаконе объемом 20 мл восстанавливают с помощью 4,5 мл стерильной воды для инъекций.

В одном аспекте состав находится во флаконе объемом 20 мл, который содержит: Соединение 1 в количестве, которое обеспечивает 1 мг 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида, 800 мг сульфобутилового эфира бета-циклодекстрина и примерно 0,6 мг муравьиной кислоты, как описано в настоящем документе. В одном варианте осуществления состав во флаконе объемом 20 мл восстанавливают с помощью 4,5 мл стерильной воды для инъекций.

В одном аспекте состав находится во флаконе объемом 20 мл, который состоит в основном из: Соединения 1 в количестве, которое обеспечивает 1 мг 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида, 800 мг сульфобутилового эфира бета-циклодекстрина и примерно 0,6 мг муравьиной кислоты, как описано в настоящем документе. В одном варианте осуществления состав во флаконе объемом 20 мл восстанавливают с помощью 4,5 мл стерильной воды для инъекций.

В одном аспекте состав находится во флаконе объемом 20 мл, который состоит из: Соединения 1 в количестве, которое обеспечивает 1 мг 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-

диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида, 800 мг сульфобутилового эфира бета-циклодекстрина и примерно 0,6 мг муравьиной кислоты, как описано в настоящем документе. В одном варианте осуществления состав во флаконе объемом 20 мл восстанавливают с помощью 4,5 мл стерильной воды для инъекций.

В одном аспекте состав находится во флаконе объемом 20 мл, который содержит: Соединение 1 в количестве, которое обеспечивает 1 мг 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида, 1875 мг HPBCD и примерно 2,1-3,8 мг муравьиной кислоты, как описано в настоящем документе. В одном варианте осуществления состав во флаконе объемом 20 мл восстанавливают с помощью 12,5 мл физиологического раствора для инъекций.

В одном аспекте состав находится во флаконе объемом 20 мл, который состоит в основном из: Соединения 1 в количестве, которое обеспечивает 1 мг 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида, 1875 мг HPBCD и около 2,1-3,8 мг муравьиной кислоты, как описано в настоящем документе. В одном варианте осуществления лекарственная форма во флаконе объемом 20 мл восстанавливают с помощью 12,5 мл физиологического раствора для инъекций.

В одном аспекте состав находится во флаконе объемом 20 мл, который состоит из: Соединения 1 в количестве, которое обеспечивает 1 мг 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида, 1875 мг HPBCD и около 2,1-3,8 мг муравьиной кислоты, как описано в настоящем документе. В одном варианте осуществления состав во флаконе объемом 20 мл восстанавливают с помощью 12,5 мл физиологического раствора для инъекций.

В одном варианте осуществления способы, обеспеченные в настоящем документе, включают введение водного состава, содержащего Соединение 1, в количестве примерно 0,05-0,25% в расчете на общую массу твердых веществ и HPBCD в количестве примерно 99,1-99,9% в расчете на общую массу твердых веществ и разбавитель.

В одном варианте осуществления способы, обеспеченные в настоящем документе, включают введение водного состава, содержащего Соединение 1 в количестве примерно 0,05-0,25% в расчете на общую массу твердых веществ и HPBCD в количестве примерно 99,75-99,95% в расчете на общую массу твердых веществ, и разбавитель.

В одном варианте осуществления способы, обеспеченные в настоящем документе, включают введение водного состава, состоящего в основном из Соединения 1 в количестве примерно 0,05-0,25% в расчете на общую массу твердых веществ и НРВСД в количестве примерно 99,75-99,95% в расчете на общую массу твердых веществ, и разбавитель.

В одном аспекте способы, обеспеченные в настоящем документе, включают введение водного состава, который содержит: Соединение 1 в количестве, которое обеспечивает 1 мг 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида, 800 мг НРВСД, примерно 0,6 мг муравьиной кислоты и примерно 4,5 мл разбавителя.

В одном аспекте способы, обеспеченные в настоящем документе, включают введение водного состава, состоящего из: Соединения 1 в количестве, которое обеспечивает 1 мг 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида, 800 мг НРВСД, примерно 0,6 мг муравьиной кислоты и примерно 4,5 мл разбавителя.

В одном варианте осуществления способы, обеспеченные в настоящем документе, включают введение водного состава, содержащего Соединение 1 в количестве примерно 0,01-0,08% в расчете на общую массу твердых веществ и НРВСД в количестве примерно 99,50-99,99% в расчете на общую массу твердых веществ, и разбавитель.

В одном варианте осуществления способы, обеспеченные в настоящем документе, включают введение водного состава, содержащего Соединение 1 в количестве примерно 0,01-0,08% в расчете на общую массу твердых веществ и НРВСД в количестве примерно 99,50-99,99% в расчете на общую массу твердых веществ, и разбавитель.

В одном варианте осуществления способы, обеспеченные в настоящем документе, включают введение водного состава, состоящего в основном из Соединения 1 в количестве примерно 0,01-0,08% в расчете на общую массу твердых веществ и НРВСД в количестве примерно 99,50-99,99% в расчете на общую массу твердых веществ, и разбавитель.

В одном аспекте способы, обеспеченные в настоящем документе, включают введение водного состава, который содержит: Соединение 1 в количестве, которое обеспечивает 1 мг 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-

оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида, 800 мг HPBCD, примерно 0,6 мг муравьиной кислоты и примерно 4,5 мл разбавителя.

В одном аспекте способы, обеспеченные в настоящем документе, включают введение водного состава, состоящего из: Соединения 1 в количестве, которое обеспечивает 1 мг 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида, 800 мг HPBCD, примерно 0,6 мг муравьиной кислоты и примерно 4,5 мл разбавителя.

В некоторых вариантах осуществления состав имеет композицию, описанную в таблице А. В некоторых вариантах осуществления состав имеет композицию, описанную в таблице В.

В некоторых вариантах осуществления способы, обеспеченные в настоящем документе, включают введение лиофилизированного состава, при этом лиофилизированный состав после восстановления имеет рН примерно от 2,5 до 4. В некоторых вариантах осуществления лиофилизированный состав после восстановления имеет рН примерно от 2,5 до 3,5. В некоторых вариантах осуществления лиофилизированный состав после восстановления имеет рН примерно от 3,0 до 3,6. В одном варианте осуществления лиофилизированный состав после восстановления имеет рН примерно 2,5, 3, 3,2, 3,4, 3,6, 3,8 или 4. В одном варианте осуществления лиофилизированный состав после восстановления имеет рН примерно 2,5, 2,8, 3, 3,2, 3,4, 3,6, 3,8 или 4.

В некоторых вариантах осуществления лиофилизированный состав после восстановления имеет осмоляльность примерно 260-290 мОсм/кг. В некоторых вариантах осуществления лиофилизированный состав после восстановления имеет осмоляльность примерно 280 мОсм/кг. В некоторых вариантах осуществления лиофилизированный состав после восстановления имеет осмоляльность примерно 260-370 мОсм/кг. В некоторых вариантах осуществления лиофилизированный состав после восстановления имеет осмоляльность примерно 360 мОсм/кг. В некоторых вариантах осуществления лиофилизированный состав после восстановления имеет осмоляльность примерно 350-450 мОсм/кг. В некоторых вариантах осуществления лиофилизированный состав после восстановления имеет осмоляльность примерно 416 мОсм.

В некоторых вариантах осуществления лиофилизированный состав восстанавливают полунормальным солевым раствором (0,45% стерильный раствор хлорида натрия для инъекций) и после восстановления его осмоляльность составляет

примерно 280-320 мОсм/кг. В некоторых вариантах осуществления лиофилизированный состав восстанавливают полунормальным физиологическим раствором (0,45% стерильный раствор хлорида натрия для инъекций), и после восстановления он имеет рН 3,0-3,2 и осмоляльность примерно 280-320 мОсм/кг. В некоторых вариантах осуществления лиофилизированный состав восстанавливают с помощью 4,5 мл полунормального физиологического раствора (0,45% стерильный раствор хлорида натрия для инъекций), и после восстановления он имеет рН 3,0–3,2 и осмоляльность примерно 280–320 мОсм/кг. В одном варианте осуществления восстановленный раствор необходимой дозы разбавляют физиологическим раствором (0,9% стерильный раствор хлорида натрия для инъекций) в инфузионном мешке до объема 50 мл для 30-минутного внутривенного введения.

В некоторых вариантах осуществления лиофилизированный состав восстанавливают физиологическим раствором, и после восстановления его осмоляльность составляет около 440 мОсм/кг. В одном варианте осуществления восстановленный раствор требуемой дозы разбавляют физиологическим раствором до объема 50 мл с получением дозируемого раствора с осмоляльностью примерно 310-380 мОсм/кг. В одном варианте осуществления восстановленный раствор требуемой дозы разбавляют физиологическим раствором до объема 50 мл с получением дозируемого раствора с осмоляльностью примерно 310-355 мОсм/кг. В одном варианте осуществления восстановленный раствор требуемой дозы разбавляют физиологическим раствором до объема 50 мл с получением дозируемого раствора с осмоляльностью примерно 317–371 мОсм/кг. В одном варианте осуществления восстановленный раствор требуемой дозы разбавляют физиологическим раствором до объема 50 мл с получением дозируемого раствора с осмоляльностью около 317 мОсм/кг. В одном варианте осуществления восстановленный раствор требуемой дозы разбавляют физиологическим раствором до объема 50 мл с получением дозируемого раствора с осмоляльностью примерно 371 мОсм/кг. В одном варианте осуществления осмоляльность раствора для дозирования составляет не более 352 мОсм/кг. В одном варианте осуществления осмоляльность раствора для дозирования с дозой 4,8 мг Соединения 1 составляет 352 мОсм/кг.

В некоторых вариантах осуществления состав находится в стеклянном флаконе, например, в стеклянном флаконе объемом 20 мл.

В одном аспекте способы, обеспеченные в настоящем документе, включают введение состава во флаконе объемом 20 мл, который содержит: Соединение 1 в

количестве, которое обеспечивает 1 мг 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида, и объемообразующий агент, как описано в настоящем документе. В одном варианте осуществления состав дополнительно содержит не более чем примерно 5 мг муравьиной кислоты в качестве остаточного растворителя. В одном варианте осуществления состав дополнительно содержит не более чем примерно 4 мг муравьиной кислоты в качестве остаточного растворителя. В одном варианте осуществления состав дополнительно содержит не более чем примерно 3 мг муравьиной кислоты в качестве остаточного растворителя. В одном варианте осуществления состав дополнительно содержит не более чем примерно 2 мг муравьиной кислоты в качестве остаточного растворителя. В одном варианте осуществления состав дополнительно содержит не более чем примерно 1,5 мг муравьиной кислоты в качестве остаточного растворителя. В одном варианте осуществления состав дополнительно содержит не более чем примерно 1 мг муравьиной кислоты в качестве остаточного растворителя. В одном варианте осуществления состав дополнительно содержит не более чем примерно 0,8 мг муравьиной кислоты в качестве остаточного растворителя. В одном варианте осуществления состав содержит от примерно 0,4 мг до примерно 1,5 мг, от примерно 0,5 мг до примерно 1 мг или от примерно 0,5 мг до примерно 0,9 мг муравьиной кислоты в качестве остаточного растворителя. В одном варианте осуществления состав содержит примерно 0,4 мг, примерно 0,6 мг, примерно 0,8 мг, примерно 1 мг или примерно 1,5 мг муравьиной кислоты в качестве остаточного растворителя. В одном варианте осуществления состав содержит муравьиную кислоту в качестве остаточного растворителя в количестве от примерно 1,0 мг/мг Соединения 1 до примерно 1,8 мг/мг Соединения 1, от примерно 2,1 мг/мг Соединения 1 до примерно 3,8 мг/мг Соединения 1, или от примерно 3,9 мг/мг Соединения 1 до примерно 4,9 мг/мг Соединения 1.

Составы Соединения 1 можно вводить пациенту, нуждающемуся в этом, с использованием стандартных терапевтических способов доставки Соединения 1, включая, но без ограничения, способы, описанные в настоящем документе. В одном варианте осуществления составы восстанавливают в фармацевтически приемлемом растворителе с получением фармацевтически приемлемого раствора, при этом раствор вводят пациенту (например, путем внутривенной инъекции).

В одном аспекте составы лиофилизируют, и лиофилизированные составы являются пригодными для восстановления подходящим разбавителем до соответствующей концентрации перед введением. В одном варианте осуществления

лиофилизированный состав является стабильным при комнатной температуре. В одном варианте осуществления лиофилизированный состав является стабильным при комнатной температуре в течение примерно до 24 месяцев. В одном варианте осуществления лиофилизированный состав является стабильным при комнатной температуре в течение примерно до 24 месяцев, примерно до 18 месяцев, примерно до 12 месяцев, примерно до 6 месяцев, примерно до 3 месяцев или примерно до 1 месяца. В одном варианте осуществления лиофилизированный состав является стабильным при хранении в ускоренных условиях при 40°C/75% относительной влажности в течение примерно до 12 месяцев, примерно до 6 месяцев или примерно до 3 месяцев.

Лиофилизированный состав может быть восстановлен для парентерального введения пациенту с использованием любого фармацевтически приемлемого разбавителя. Такие разбавители включают, но без ограничения, стерильную воду для инъекций (SWFI), 5% декстрозу в воде (D5W) или систему соразтворителей. Любое количество разбавителя может быть использовано для восстановления лиофилизированного состава таким образом, чтобы изготовить подходящий раствор для инъекций. Соответственно, количество разбавителя должно быть достаточным для растворения лиофилизированного состава. В одном варианте осуществления 1-5 мл или 1-4 мл разбавителя используют для восстановления лиофилизированного состава с получением конечной концентрации примерно 0,05-0,3 мг/мл или примерно 0,15-0,25 мг/мл Соединения 1. В некоторых вариантах осуществления конечная концентрация Соединения 1 в восстановленном растворе составляет примерно 0,25 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления конечная концентрация Соединения 1 в восстановленном растворе составляет примерно 0,20 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления объем разбавителя для восстановления варьируется от 3 мл до 5 мл, что дает конечную концентрацию 0,15-0,3 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления, в зависимости от требуемой дозы, для восстановления можно использовать несколько флаконов.

Восстановленные растворы лиофилизированного состава можно хранить и использовать в течение примерно до 24 часов, примерно 12 часов или примерно 8 часов. В одном варианте осуществления восстановленный водный раствор является стабильным при комнатной температуре в течение приблизительно 1-24, 2-20, 2-15, 2-10 часов после восстановления. В одном варианте осуществления восстановленный водный раствор является стабильным при комнатной температуре в течение приблизительно до 20, 15, 12, 10, 8, 6, 4 или 2 часов после восстановления. В

некоторых вариантах раствор используют в течение 8 часов после приготовления. В некоторых вариантах раствор используют в течение 5 часов после приготовления. В некоторых вариантах раствор используют в течение 1 часа после приготовления.

Оценка активности

Доступны стандартные физиологические, фармакологические и биохимические методики для тестирования соединений с целью идентификации тех, которые обладают желаемой активностью.

Такие анализы включают, например, анализы на основе клеток, включая анализ, описанный в разделе «Примеры».

Варианты осуществления, обеспеченные в настоящем документе, могут быть лучше поняты при обращении на следующие примеры. Эти примеры предназначены для иллюстрации фармацевтических композиций и лекарственных форм, обеспеченных в настоящем документе, но не являются каким-либо образом ограничивающими.

ПРИМЕРЫ

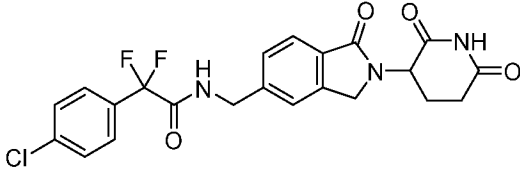
Следующие примеры представлены в качестве иллюстрации, а не ограничения. В описаниях и примерах используются следующие сокращения.

Аббревиатура или специальный термин	Объяснение или определение
AML	Острый миелоидный лейкоз
ATF4	Активирующий фактор транскрипции 4
BMMC	Мононуклеарные клетки костного мозга
cCasp3/7	Расщепляющая каспаза 3 и 7
CHOP	Белок, гомологичный белку, связывающему ССААТ/энхансер
CK1a	казеинкиназа 1
CRBN	cereblon
CTG	CELL TITER-GLO®
DMSO	диметилсульфоксид
D5W	Декстроза 5% в воде
EC ₅₀	Концентрация, обеспечивающая 50% активности
eRF3	Эукариотический фактор терминации трансляции 3
FAB	Франко-американо-британская классификация

Аббревиатура или специальный термин	Объяснение или определение
GSPT1	G1/S фазовый переход 1
HP β CD or HPBCD	Гидроксипропил-бета-циклодекстрин
IC ₅₀	Концентрация, приводящая к 50% ингибированию
IL	интерлейкин
ISR	Интегрированная реакция на стресс
Log2FC	log2 кратное изменение
LPS	липополисахарид
MSD	Meso Scale Discovery
NA	неприменимо
NLRP3	Белок 3, содержащий домены NACHT, LRR и PYD
NMD	Нонсенс-опосредованный распад мРНК
PABP	поли(А)-связывающий белок
PARP	PARP = поли (ADP-рибоза) полимераза
PBS	Фосфатно-солевой буферный раствор
rh-IL	Рекомбинантный человеческий интерлейкин
RLU	Относительные единицы люминесценции
RNAseq	РНК-секвенирование
RPM	Число оборотов в минуту
SBE β CD	Натриевая соль сульфобутилового эфира- β -циклодекстрина
SDS PAGE	Электрофорез в полиакриламидном геле с использованием натрия додецилсульфата
SoC	Стандартное лечение
SWFI	Стерильная вода для инъекций
TKI	Ингибитор тирозинкиназы
tRNA	Транспортная рибонуклеиновая кислота
Ub	убиквитин
UPR	Реакция несвернутых белков
WFI	Вода для инъекции

«Соединение 1, форма С» или «форма С» или «API» в приведенных в настоящем документе примерах относится к полиморфной форме С 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида. «Соединение 1, форма А» или «форма А» в приведенных в настоящем документе примерах относится к полиморфной форме А 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида. Физические и химические свойства 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида обобщены в таблице 1.

Таблица 1: Сводные данные физических и химических свойств 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида

Структура	
Молекулярная формула	$C_{22}H_{18}ClF_2N_3O_4$
Молекулярная масса	461.85
Log D	cLogP = 2.18 (Log D не измеряли из-за растворимости)
pKa	срKa = 10.66 (не измеряли из-за низкой стабильности выше pH 7)
Температура плавления	234°C (форма С)
Внешний вид	Белый порошок
Растворимость	Практически нерастворим в воде (≤ 1 мкг/мл в диапазоне pH 1-8)
Стабильность в твердом состоянии	DS является физически стабильным во всех условиях хранения.
Стабильность в растворе	DS является нестабильным в растворе при pH 5.0 или выше. Гидролиз является главным путем деградации.
Гигроскопичность	Негигроскопичный
Фармацевтическая форма	Кристаллический; безводный; пять полиморфных форм

Соединение и лечебные процедуры

Для анализов CELL TITER-GLO® (CTG; Promega) и Incucyte клетки высевали в количестве 0,1 миллион на мл, 50 мкл на лунку 384-луночного планшета Corning black и оставляли на ночь. На следующий день тестируемые соединения дозировали с помощью цифрового дозатора Tecan D300e в соответствии с инструкциями производителя.

Для анализа цитокинов на клеточных линиях AML клетки высевали в количестве 1 миллион на мл, по 3 мл на лунку 6-луночного планшета и оставляли на ночь. На следующий день клетки обрабатывали 3 мкл 1000х рабочего раствора интересующих соединений.

Для анализа цитокинов на первичном AML и здоровых клетках костного мозга клетки высевали в количестве 0,2 миллиона в 150 мкл среды на лунку 96-луночного планшета со сверхнизким прикреплением в двух повторностях. Среда для культивирования клеток собирали через 24 и 48 часов после обработки Соединением 1 и/или LPS. Клетки осаждали центрифугированием, фиксировали в 1,6% PFA и замораживали для анализа методом проточной цитометрии.

Тестируемые препараты включают: Соединение 1, тапсигаргин (Sigma, номер по каталогу T9033-5MG), бортезомиб (Selleckchem, номер по каталогу S1013), циклогексамид (Abcam, номер по каталогу ab120093), цитарабин (Sigma, номер по каталогу C1768), даунорубицин HCl (Selleckchem, номер по каталогу S3035), гилтеритиниб (Selleckchem, номер по каталогу S7754), федратиниб (MedChem Express, номер по каталогу HY-10409), гомохаррингтонин (Abcam, номер по каталогу ab142580), венетоклакс (Selleckchem, номер по каталогу S8048), дексаметазон (Selleckchem, номер по каталогу S1322), Z-VAD-FMK (Selleckchem, номер по каталогу S7023), Z-IETD-FMK (Selleckchem, номер по каталогу S7023), Y-YAD-FMK (Abcam, номер по каталогу ab141388), VRT-043198 (Medkoo Bioscience, номер по каталогу 205941).

Клеточная культура и материалы

Линии клеток AML человека, HL-60 (CCL-240), KG-1 (CCL-246), ML-2 (ACC-15), MOLM-13 (ACC-554), MV-4-11 (CRL-9591), NOMO-1 (ACC-542), TF-1 (CRL-2003), THP-1 (TIB-202) и U937 (CRL-1593) получали из Американской коллекции типовых культур (ATCC; Manassas, VA) или банков клеток Deutsche Sammlung von Mikroorganismen и Zellkulturen (DSMZ, Германия). Линии клеток острого миелоидного лейкоза содержали в среде RPMI-1640 (ATCC, номер по каталогу 30-2001), содержащей 20% фетальной бычьей сыворотки (FBS) (Corning, номер по каталогу 35-

010-CV), и поддерживали в инкубаторах в увлажненной атмосфере с 5% углекислого газа.

Нормальные PBMC приобретали у AllCells (номер по каталогу PB006F). Первичные AML BMMC приобретали у Conversant (SKU ID: BBM1000-E1110036458110215SH) или Fidelis Research (AML55, AML57, AML73, AML74, AML76, AML79, AML80, AML81, AML84, AML95). Костный мозг от здорового донора приобретали у StemCell Technologies (номер по каталогу 70001.2).

Нормальные PBMC культивировали в среде RPMI-1640 (ATCC, номер по каталогу 30-2001), содержащей 20% фетальной бычьей сыворотки (Corning, номер по каталогу 35-010-CV). Первичный AML и костный мозг культивировали в полной среде Cytokines 1X: бессывороточная среда StemSpan™ Serum-Free Expansion Medium (StemCell Technologies, номер по каталогу 09650), дополненная 50 нг/мл фактора роста стволовых клеток (Peprotech, номер по каталогу 300-07), 50 нг/мл рекомбинантного человеческого FLT3-лиганда (Peprotech, номер по каталогу 300-19), 20 нг/мл рекомбинантного человеческого интерлейкина-3 (Peprotech, номер по каталогу 200-03), 20 нг/мкл рекомбинантного человеческого интерлейкина-6 (Peprotech, номер по каталогу 200-06), 1 мкМ StemRegenin (StemCell Technologies, номер по каталогу 72342), пенициллин/стрептомицин (Invitrogen, номер по каталогу 15140122).

Анализы клеточной пролиферации и апоптоза

Линии клеток AML и первичного AML обрабатывали в двух или трех повторностях DMSO или тестируемыми соединениями в 384-луночных планшетах в течение 3 дней. Жизнеспособность клеток определяли с помощью набора для анализа CELL TITER-GLO® (CTG; Promega) в соответствии с инструкциями производителя. Апоптоз контролировали с использованием реагента Caspase 3/7 Green (Essen Biosciences, номер по каталогу 4440). Уровни активации каспазы-3/7 определяли количественно с использованием базового анализатора IncuCyte™ ZOOM.

Иммуноблот-анализ

Клетки дважды промывали ледяным 1X PBS перед сбором в буфере для экстракции клеток (ThermoFisher, номер по каталогу FNN0011), дополненном 1x коктейлем ингибиторов протеаз Halt Protease Inhibitor Cocktail (ThermoFisher, номер по каталогу 78429). Экстракты цельных клеток собирали после центрифугирования при 14000 g в течение 10 минут, разделяли на 4-12% гелях Bis-Tris Novex Precast Gels (ThermoFisher, номер по каталогу WG1403A), переносили на нитроцеллюлозную мембрану с использованием системы переноса Turboblot Turbo Transfer System (Bio-

Rad) и метили указанными первичными антителами. Связанные антитела выявляли с помощью конъюгированных с IRDye-680 или -800 вторичных антител с использованием сканера LI-COR.

Антитела, используемые для иммуноблоттинга: мышинные mAb против GSPT-1 человека, конъюгированные с AL647 (номер клона GSPT1-164-17G9-G6, Celgene, San Diego, CA), IL-1 β (R&D Systems, номер по каталогу AF-201-NA), расщепляющая каспаза 3 (Cell Signaling, номер по каталогу 9664S), альфа-тубулин (Cell Signaling, номер по каталогу 3873S), расщепляющая каспаза-8 (Cell Signaling, номер по каталогу 9748S), каспаза-1 (Cell Signaling, номер по каталогу 3866S), HA-метка (Cell Signaling, номер по каталогу 3724), фосфор-eIF2a (Cell Signaling, номер по каталогу 9721), общий eIF2a (Cell Signaling, номер по каталогу 9722), ATF4 (Cell Signaling, номер по каталогу 11815S), CHOP (Abcam, номер по каталогу 11419), GAPDH (Cell Signaling, номер по каталогу 5174), кроличье анти-мышинное 800 антитело (LI-COR Biosciences), кроличье анти-мышинное 680 антитело (LI-COR Biosciences), мышинное анти-кроличье 680 антитело (LI-COR Biosciences), мышинное анти-кроличье 800 антитело (LI-COR Biosciences).

Анализ методом проточной цитометрии

Обработку образцов для проточной цитометрии проводили в 96-луночных планшетах. Один миллион клеток на лунку промывали 300 мкл ледяного буфера для окрашивания (BD, номер по каталогу 554723) и блокировали 150 мкл Fc-блокирующего буфера (Miltenyi, номер по каталогу 130-059-901) в течение 10 минут при комнатной температуре. После блокирования клетки однократно промывали буфером Perm/Wash Buffer (BD, номер по каталогу 554723) и окрашивали 100 мкл первичного антитела, разведенного в буфере Perm/Wash Buffer, в течение 20 мин на льду в темноте. После окрашивания клетки промывали в 300 мкл буфера для окрашивания, затем ресуспендировали в 300 мкл буфера для окрашивания перед анализом на приборе BD Fortessa.

Антитела, используемые для проточной цитометрии: мышинные mAb против GSPT-1 человека (номер клона GSPT1-164-17G9-G6, Celgene, San Diego, CA), CD14-BUV737 (BD Biosciences, номер по каталогу 564445), CD3 (BD Biosciences, номер по каталогу 564000), CD34 (BD Biosciences, номер по каталогу 348791), CD45 (BD Biosciences, номер по каталогу 340953), расщепляющая каспаза-8 (Cell Signaling, номер по каталогу 12602S), расщепляющая каспаза-3 (BD Biosciences, номер по каталогу

564094), человеческий IL-1 β (R&D Systems, номер по каталогу IC201S), человеческий IL-1 β (R&D Systems, номер по каталогу IC8406A).

Электрохемилюминесцентный анализ

Уровни IL-1 α (Meso Scale Disgnostics, номер по каталогу K151RBD), IL-1 β (Meso Scale Disgnostics, номер по каталогу K151QPD), IL-1RA (Meso Scale Disgnostics, номер по каталогу K151WTD), IL-18 (Meso Scale Disgnostics, номер по каталогу K151VJK), TNFa (Meso Scale Disgnostics, номер по каталогу K151QWD), VEGF Meso Scale Disgnostics, номер по каталогу K151RHD) измеряли с помощью наборов для анализа Meso Scale Disgnostics в соответствии с инструкциями производителя. Измерения проводили на планшетном ридере MESO™ SECTOR S 600 (Meso Scale Disgnostics).

Анализ данных

Пролиферацию клеток (CTG) и активацию каспазы 3/7 (IncuCyte) анализировали с использованием GraphPad Prism. Данные электрохемилюминесценции анализировали с использованием платформы MSD Discovery Workbench.

Пример 1: Индукция интерлейкина-1 β Соединением 1

Оценивали уровень внутриклеточного про IL-1 β и высвобождаемого IL-1 β в восьми клеточных линиях AML и нормальных PBMC, обработанных титрованием Соединения 1 в течение 48-часового периода (см. фигуры 1A-1C, таблица 2). Уровень IL-1 β в супернатанте был индуцирован более чем в 5 раз в 6 из 8 клеточных линий AML и нормальных PBMC при обработке Соединением 1 по сравнению с DMSO (фигуры 1A, 1B и 1C, таблица 2). Такая индукция происходила после деградации GSPT1 и активации каспазы 3 (фигура 1A), что свидетельствует о явлении, связанном с гибелью клеток. В клетках ML-2, например, значительное снижение GSPT1 происходило при двух высоких дозах Соединения 1 через 24 часа (фигура 1A), что сопровождалось одновременной индукцией расщепляющей каспазы 3 (фигура 1A). Однако индукция внутриклеточного про- и секретлируемого IL-1 β не наблюдалась до 48 часов после лечения (фигуры 1A и 1B). Временная связь между апоптозом и IL-1 β наблюдалась во всех клеточных линиях, где наблюдалась индукция IL-1 β .

IL-1 β можно индуцировать в моноцитарных клетках как часть врожденного иммунного ответа (Gaidt et al. *Immunity*. 2016, 44(4):833-46, Carta et al. *J Biol Chem*. 2011, 286(31):27069-80, Netea et al. *Blood*. 2009, 113(10):2324-35). *In vitro* (таблица 2) большинство клеточных линий (ML-2, MV4-11, NOMO-1, MOLM13), демонстрирующих индукцию IL-1 β Соединением 1, являются моноцитарными по

линии (статус FAB4/5) за одним исключением (KG-1). Чтобы расширить исследование клеточных линий, были протестированы уровни IL-1 β в ответ на Соединение 1 в мононуклеарных клетках костного мозга (BMMC) от 9 пациентов с первичным AML, включая пять моноцитарных (FAB M4/M5) и четыре немонацитарных (FAB M0/M1/M2) AML (фигура 1C). BMMC от 2 здоровых доноров были включены в качестве контролей. Нормальные и AML BMMC обрабатывали диапазоном доз Соединения 1, и IL-1 β в супернатанте клеточной культуры измеряли через 24 часа и 48 часов после обработки. Два из пяти образцов по классификации M4/M5 показали заметную индукцию IL-1 β в ответ на Соединение 1 как через 24, так и через 48 часов после обработки. Напротив, Соединение 1 не было способно индуцировать IL-1 β ни в одном из четырех образцов M0/M1/M2.

Созревание IL-1 β может быть опосредовано через классический путь активации каспазы-1 инфламмасомами или зависимую от каспазы-8 передачу сигналов неканонических инфламмасом (Antonopoulos *et al. J Biol Chem.* 2015, 290(33):20167-84; Chauhan *et al. Cell Rep.* 2018, 25(9):2354-2368; и Schneider *et al. Cell Rep.* 2017, 21(13):3846-3859). Чтобы понять, активируется ли Соединением 1 классический опосредуемый каспазой-1 путь инфламмасом, тестировали уровни маркера инфламмасом, IL-18, в ответ на Соединение 1 (фигура 1B, таблица 1) с использованием в качестве положительного контроля известного липополисахарида (LPS), стимулирующего инфламмасомы. Соединение 1 индуцировало IL-1 α , IL-1 β и IL-1RA пост-апоптоз без значительного увеличения уровней IL-18 в большинстве протестированных клеточных линий. Напротив, LPS вызывал значительную индукцию IL-18 в ранний момент времени (6 часов), а затем IL-1 β , IL-1 α и IL-1RA в более поздний момент времени (фигура 1B). Эти результаты позволяют предположить, что индукция IL-1 β Соединением 1 осуществляется посредством механизма, отличного от механизма LPS.

Таблица 2: Сводные данные по индукции интерлейкина-1 β и интерлейкина-18 из 8 клеточных линий острого миелоидного лейкоза и нормальных мононуклеарных клеток периферической крови

Линия клеток	Тип клеток	FAB	M4/5	IC50 Соединения 1	IL-1 β		IL-18	
					LPS	Соед. 1	LPS	Соед. 1
KG-1	миелобласт	M0	N	8,9	17,67	27,17	3,47	0,38
ML-2	моноцит	M4	Y	15,12	8,70	3,48	1,21	0,00

Линия клеток	Тип клеток	FAB	M4/5	IC50 Соединения 1	IL-1 β		IL-18	
					LPS	Соед. 1	LPS	Соед. 1
MV4-11	макрофаг	M5	Y	17,27	65,19	16,46	24,45	0,00
NOMO-1	макрофаг	M5a	Y	57,82	3,11	1,34	1,77	0,24
MOLM-13	моноцит	M5a	Y	76,24	0,00	0,00	NA	NA
TF-1	эритробласт	M6	N	104,9	1,12	1,41	1,41	0,64
THP-1	моноцит	M5	Y	ND	96,62	12,13	12,13	2,46
U937	моноцит	M5	Y	ND	1,44	1,28	1,28	0,41
PBMC	-	-	-	-	174,15	1,88	1,88	0,90

AB = Франко-американо-британская классификация; IL = интерлейкин; LPS = липополисахарид; NA = нет данных; ND= не определено; PBMC = моноклеарные клетки периферической крови.

Пример 2: Эффект ингибирования каспазы на IL-1 β , индуцированный Соединением 1

Эффект ингибирования каспазы на индуцированный Соединением 1 IL-1 β в клеточных линиях ML-2 и MV4-11 изучали путем оценки того, опосредовано ли высвобождение IL-1 β каспазой 1 и/или каспазой 8. На фигуре 2А показаны уровни IL-1 β , измеренные с помощью электрохемилюминесцентного анализа, в клетках ML-2, обработанных комбинацией 1000 нМ Соединения 1 и 1, 10, 100 мкМ ингибиторов панкаспазы (Z-VAD-FMK), каспазы 8 (Z-VAD-FMK) или каспазы 1 (Z-VAD-IETD или Z-YVAD). На фигуре 3А показаны уровни IL-1 β , измеренные с помощью электрохемилюминесцентного анализа, в клетках MV411, обработанных комбинацией 1000 нМ Соединения 1 и 10 мкМ ингибиторов панкаспазы (Z-VAD-FMK), каспазы 8 (Z-VAD-FMK) или каспазы 1 (Z-VAD-IETD или Z-YVAD). Ингибиторы панкаспазы и каспазы-8, Z-VAD-FMK и Z-VAD-IETD, соответственно, значительно блокировали индукцию секретируемого IL-1 β Соединением 1, на основании чего можно предположить, что индукция IL-1 β зависела от каспазы 8. Напротив, ингибирование каспазы 1 с помощью Z-YVAD или VRT043198 не подавляло индукцию IL-1 β почти в той же степени, что и ингибиторы пан- или каспазы 8, что свидетельствует о том, что каспаза 8, а не каспаза 1, вносит основной вклад в индуцированное Соединением 1 высвобождение IL-1 β .

Чтобы дополнительно подтвердить, необходима ли каспаза 8 для индуцированной Соединением 1 повышающей регуляции и/или высвобождения IL-1 β , проводили исследования с нокаутом. Каспазу 1 или каспазу 8 нокаутировали с помощью CRISPR/Cas9 в клетках ML-2, и исследовали эффект Соединения 1 на внутриклеточные и секретируемые уровни IL-1 β . Родительские клетки, клетки с нокаутом каспазы 1 и каспазы 8 обрабатывали 1 мкМ Соединения 1 или без него. Уровни IL-1 β анализировали через 48 и 72 часа после обработки соединением в клеточном лизате и культуральном супернатанте. Повышающая регуляция рго-IL-1 β и повышенная секреция IL-1 β были очевидны в родительских клетках и клетках с нокаутом каспазы 1, обработанных Соединением 1 (см. фигуры 2В и 2С). Напротив, в то время как повышающая регуляция рго-IL с помощью Соединения 1 остается интактной (фигура 2В), индукция высвобождения IL-1 Соединением 1 была нарушена в клетках с нокаутом каспазы 8 (фигура 2С). Эти данные указывают на то, что высвобождение IL-1 β , а не повышающая регуляция рго-IL-1 β Соединением 1, происходит после активации каспазы 8 (фигуры 7А и 7В) и не зависит от каспазы 1.

Затем были проведены тесты, чтобы увидеть, является ли достаточной активация только каспазы 8 для опосредования индукции IL-1 β . Используя группу соединений, которые имеют сходны, но не идентичный Соединению 1 механизм действия, было обнаружено, что агенты, такие как гомохаррингтонин, даунорубин и федратиниб, которые вызывают более высокую степень активации каспазы 8, чем Соединение 1, не способны индуцировать секретируемый IL-1 β так же эффективно, как Соединение 1 в клеточных линиях ML-2 (фигура 2D) и MV4-11 (фигура 3В), что свидетельствует о том, что активации каспазы 8 как таковая недостаточна для индукции высвобождения IL-1 β . Чтобы убедиться, что активность каспазы 8 была зафиксирована в соответствующие временные рамки, были измерены уровни активации каспазы 8 через 24, 48 и 72 часа (фигура 3С и 3D) с использованием колориметрического анализа активности каспазы 8/FLICE. Соединение 1 не было наиболее эффективным соединением, активирующим каспазу 8, во все испытанные моменты времени, но продуцировало значительно больше секретируемого IL-1 β по сравнению со всеми другими протестированными соединениями. В совокупности эти результаты предполагают, что активация каспазы 8 необходима, но недостаточна для индукции IL-1 β , опосредованной Соединением 1.

Пример 3: Эффект Соединения 1 на индукцию IL-1 β

Для дальнейшего изучения механизмов, лежащих в основе индукции IL-1 β Соединением 1, были протестированы соединения с различными, но родственными Соединению 1 механизмами действия в трех клеточных линиях AML, ML-2, MV4-11 и MOLM-13 (фигура 4 и фигура 5). Соединение 1 расщепляет GSPT1 посредством опосредованной цереблон-модуляции деградации белка, что приводит к глобальному ингибированию трансляции, активации ISR и последующему апоптозу. Соединение 1 вызывало индукцию как внутриклеточного pro-IL-1 β , так и секретируемого IL-1 β . Напротив, индукторы ответа развернутого белка (тапсигаргин и бортезомиб), ингибиторы трансляции (циклогексимид и ННТ), ингибиторы киназ (гилтеритиниб для FLT3, федратиниб для JAK2) и индукторы апоптоза (венетоклакс для BCL-2) не были способны индуцировать высокие уровни внутриклеточного pro-IL-1 β (фигура 4A) и секретируемого IL-1 β (фигура 4B) в дозах, вызывающих сходную степень активации каспазы 3/7 и потерю жизнеспособности (фигура 4C; фигура 6), что позволяет предположить, что индукция и высвобождение IL-1 β не были общим явлением быстрой гибели клеток, хотя и были связаны с апоптозом, и ассоциированы с потерей GSPT1. Цереблон-модулирующий агент с другим целевым белком, СК1 α , также не смог продемонстрировать способность индуцировать внутриклеточный pro-IL 1 β и секретируемый IL-1 β , что дает основание предположить, что индукция IL-1 β не является общим эффектом, опосредованным цереблон-модулирующим агентом. Тапсигаргин и бортезомиб индуцировали низкие уровни IL-1 β , что согласуется с литературными данными о том, что стресс ER может приводить к активации каспазы 8 и продукции IL-1 β (Shenderov *et al. J Immunol.* 2014 Mar 1; 192(5): 2029–2033). Аналогичные результаты наблюдались в двух других клеточных линиях AML, MV4-11 и MOLM-13 (фигуры 5A и 5B, соответственно). Чтобы оценить, приводит ли деградация GSPT1 к индукции панцитокинов или является специфичной к IL-1 β , эффект соединения сравнивали на уровнях двух других известных вызывающих гипотензию цитокинов, TNF α и VEGF (фигура 7). В отличие от IL-1 β , Соединение 1 не индуцировало больше VEGF или TNF α по сравнению с другими механистическими агентами. В совокупности эти данные подтверждают уникальный эффект деградации GSPT1 на индукцию IL-1 β .

Пример 4: Эффект деградации GSPT1 на индукцию IL-1 β

Для дополнительного подтверждения того, что индукция IL-1 β является непосредственным эффектом деградации GSPT1, уровни внутриклеточного pro-IL-1 β и секретируемого IL-1 β в ответ на обработку Соединением 1 сравнивали в изогенной

паре клеточной линии MOLM13, экспрессирующей эндогенный GSPT1 дикого типа или сверхэкспрессирующей недеградируемую форму G575N GSPT1. G575N GSPT1 наделяла полной устойчивостью к опосредованной Соединением 1 деградации GSPT1, активации каспазы 3 и потере жизнеспособности (фигуры 8А и 8В). Важно отметить, что индукция pro-IL-1 (фигура 8А), внутриклеточного и супернатантного IL-1 β (фигуры 8С и 8D) была полностью заблокирована сверхэкспрессией G575N GSPT1, доказывая, что как повышающая регуляция pro-IL-1 β , так и индукция зрелого IL-1 β являются непосредственными эффектами деградации GSPT1.

Пример 5: Эффект активации пути GCN2 на индукцию IL-1 β

ISR, особенно через путь GCN2, является одним из ключевых путей, способствующих опосредованной GSPT1гибели клеток. Нокдаун GCN2 блокировал индукцию ATF4 и CHOP Соединением 1 и подавлял активацию каспазы 3 и каспазы 8. GCN2 участвует в продукции IL-1 β . Активация GCN2 ингибирует классическую опосредованную каспазой 1 активацию инфламماسомы в клетках кишечника, и нокдаун GCN2 в CD11c⁺ антиген-презентирующих клетках или эпителиальных клетках кишечника приводит к усиленной активации инфламماسомы и продукции IL-1 β . (Ravindran *et al. Nature*. 2016, 531(7595):523-527). Чтобы понять, происходит ли опосредованная Соединением 1 индукция IL-1 β ниже пути GCN2, использовали изогенную пару клеточной линии MV4-11 Cas9, либо экспрессирующую эндогенный GCN2 дикого типа, либо с делетированным геном. Нокдаун GCN2 подавлял индукцию фосфор-eIF2 α , ATF4, CHOP и расщепляющей каспазы 8 Соединением 1 (фигура 9А). Примечательно, что опосредованная Соединением 1 повышающая регуляция pro-IL-1 β отменялась в отсутствие GCN2 (фигура 9А). Аналогично, индукция внутриклеточного и супернатантного IL-1 β (фигура 9В и 9С, соответственно) Соединением 1 была заметно подавлена в клетках с нокаутом GCN2 по сравнению с родительскими клетками. Эти данные указывают на то, что повышающая регуляция pro-IL-1 β и индукция секретируемого IL-1 β являются последующими эффектами активации пути GCN2 и отличаются от опосредованного GCN2 ингибирования классического пути инфламмасом, о котором сообщалось, в клетках кишечника (Ravindran *et al. Nature*. 2016, 531(7595):523-527).

Пример 6: Эффект дексаметазона на опосредованную Соединением 1 индукцию IL-1 β

Тестировали эффект дексаметазона на уровни IL-1 β , индуцированные Соединением 1, в клеточных линиях AML. На фигуре 10А показано, что 100 и 1000 нМ

дексаметазона заметно снижали уровни секретируемого IL-1 β , индуцированные Соединением 1, в 4 клеточных линиях AML, ML-2, MV4-11, MOLM13 и KG1.

Затем эффект совместного лечения дексаметазоном тестировали на профиль эффективности Соединения 1 в клетках AML. Это важно, поскольку повышенные уровни гибели клеток могут привести к синдрому высвобождения цитокинов, тогда как снижение скорости или глубины апоптоза может привести к недостаточному уничтожению опухоли и повысить риск рикошета бластов. Было обнаружено, что комбинация с дексаметазоном не изменяла ни скорости, ни глубины активации каспазы 3/7 по сравнению с монотерапией Соединением 1 (фигура 10B). Соответственно, общая жизнеспособность клеток, измеренная с помощью анализа CellTitre-Glo, показала, что дексаметазон не изменяет EC₅₀ Соединения 1 (фигура 10C). Эти результаты позволяют предположить, что доза дексаметазона не влияет на кинетику Соединения 1 уничтожения на клетках AML, что подтверждает клиническое применение дексаметазона для предотвращения гипотензии.

На фигуре 11 представлено схематическое изображение механизма индукции IL-1 β Соединением 1. Как показано на фигуре 11, деградация GSPT1 после обработки Соединением 1 включает путь GCN2, который повышающе регулирует pro-IL-1 и активирует каспазу 8. Активированная каспаза 8 превращает pro-IL-1 в зрелый IL-1 β , который впоследствии высвобождается из клеток, вызывая воспалительную реакцию и, возможно, гипотензию.

Пример 7: Эффект вторых агентов на опосредованную Соединением 1 индукцию IL-1 β

Тестировали эффект преднизона, преднизолона, метилпреднизолона, кортизола, кортизона, триамцинолона, бетаметазона и дексаметазона на индуцированные Соединением 1 уровни IL-1 β в двух клеточных линиях AML, ML-2 и MOLM13. На фигурах 12 и 13 показано, что индуцированный Соединением 1 IL-1 β может быть подавлен преднизоном, преднизолоном, метилпреднизолоном, кортизолом, кортизоном, триамцинолоном, бетаметазоном и дексаметазоном в клеточных линиях ML-2 и MOLM13, соответственно.

Варианты осуществления, описанные выше, предназначены только для примера, и специалисты в данной области узнают или смогут установить, используя не более чем рутинные эксперименты, многочисленные эквиваленты конкретных соединений, материалов и процедур. Считается, что все такие эквиваленты входят в объем изобретения и охватываются прилагаемой формулой изобретения.

Формула изобретения

1. Способ лечения, предупреждения, контроля и/или облегчения гипотензии, связанной с 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамидом или его стереоизомером или смесью стереоизомеров, фармацевтически приемлемой солью, таутомером, пролекарством, сольватом, гидратом, сокристаллом, клатратом, или полиморфом (Соединение 1), у онкологического больного, при этом способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и терапевтически эффективного количества агониста глюкокортикоидного рецептора, антагониста рецептора интерлейкина-1 или блокатора интерлейкина-1 β .

2. Способ супрессии индукции интерлейкина-1 β , связанной с 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамидом, или его стереоизомером или смесью стереоизомеров, фармацевтически приемлемой солью, таутомером, пролекарством, сольватом, гидратом, сокристаллом, клатратом, или полиморфом (Соединение 1), у онкологического больного, при этом способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и терапевтически эффективного количества агониста глюкокортикоидного рецептора, антагониста рецептора интерлейкина-1 или блокатора интерлейкина-1 β .

3. Способ по п. 1 или 2, в котором агонист глюкокортикоидного рецептора представляет собой преднизон, преднизолон, метилпреднизолон, гидрокортизон, кортизон, кортизол, триамцинолон, бетаметазон или дексаметазон.

4. Способ по п. 1 или 2, в котором агонист глюкокортикоидного рецептора представляет собой дексаметазон.

5. Способ по п. 1 или 2, в котором антагонист рецептора интерлейкина-1 представляет собой анакинру.

6. Способ по п. 1 или 2, в котором блокатор интерлейкина-1 β представляет собой канакинумаб.

7. Способ по п. 2, в котором индукция интерлейкина-1 β подавляется примерно на 10% или более.

8. Способ по п. 2, в котором индукция интерлейкина-1 β подавляется примерно на 10-90%.

9. Способ по любому из пп. 1-8, в котором рак представляет собой лейкоз.

10. Способ по п. 9, в котором лейкоз представляет собой острый миелоидный лейкоз.

11. Способ по п. 10, в котором острый миелоидный лейкоз представляет собой рефрактерный или рецидивирующий острый миелоидный лейкоз.

12. Способ по любому из пп. 1-11, в котором терапевтически эффективное количество Соединения 1 составляет от примерно 0,1 мг до примерно 10 мг.

13. Способ по любому из пп. 1-12, в котором терапевтически эффективное количество Соединения 1 составляет примерно 0,3 мг, 0,6 мг, 1,2 мг, 1,8 мг, 2,4 мг, 3 мг, 3,6 мг, 4,5 мг, 5,4 мг или 8,1 мг в сутки.

14. Способ по любому из пп. 1-13, в котором Соединение 1 вводят в дни с 1 по 5 из 28-дневного цикла лечения.

15. Способ по п. 14, в котором цикл лечения включает период отдыха продолжительностью 23 дня.

16. Способ по любому из пп. 1-15, в котором Соединение 1 вводят в дни с 1 по 5 из 42-дневного цикла лечения.

17. Способ по любому из пп. 1-15, в котором Соединение 1 вводят в дни с 1 по 3 из 28-дневного цикла лечения.

18. Способ по любому из пп. 1-17, в котором Соединение 1 вводят в дни с 1 по 5 и дни с 15 по 19 из 28-дневного цикла лечения.

19. Способ по любому из пп. 14-18, в котором цикл лечения повторяют по меньшей мере один раз.

20. Способ по п. 19, в котором цикл лечения повторяют от 2 до 4 раз.

21. Способ по любому из пп. 1-20, при этом способ включает введение одной или нескольких добавок кальция, кальцитриола или витамина D.

22. Способ по любому из пп. 1-21, при этом способ включает введение одной или нескольких добавок кальция, кальцитриола или витамина D перед введением Соединения 1.

23. Способ по любому из пп. 1-22, при этом способ включает введение одной или нескольких добавок кальция, кальцитриола или витамина D по меньшей мере за 3 дня до введения Соединения 1 в 1-й день цикла.

24. Способ по любому из пп. 20-22, в котором пациент не имеет нарушения, разрушающего нормальный гомеостаз кальция или препятствующего приему кальция.

25. Способ по любому из пп. 1-24, дополнительно включающий введение терапевтически эффективного количества другого дополнительного активного агента или поддерживающую терапию.

26. Способ по п. 25, в котором другой дополнительный активный агент выбран из гемопозитического фактора роста, цитокина, противоракового агента, антибиотика, ингибитора COX-2, иммуномодулирующего агента, иммуносупрессивного агента, кортикостероида или фармакологически активного мутанта или его производного и терапевтического антитела, которое специфически связывается с раковым антигеном.

27. Соединение для применения в способе лечения, предупреждения, контроля и/или облегчения гипотензии у онкологического больного, связанной к соединением, где соединение представляет собой 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид или его стереоизомер или смесь стереоизомеров, фармацевтически приемлемую соль, таутомер, пролекарство, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или полиморф (Соединение 1), и где способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и терапевтически эффективного количества агониста глюкокортикоидного рецептора, антагониста рецептора интерлейкина-1 или блокатора интерлейкина-1 β .

28. Соединение для применения в способе подавления индукции интерлейкина-1 β у онкологического больного, связанной с соединением, где соединение представляет собой 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид или его стереоизомер или смесь стереоизомеров, фармацевтически приемлемую соль, таутомер, пролекарство, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или полиморф (Соединение 1), и где способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1 и терапевтически эффективного количества агониста глюкокортикоидного рецептора, антагониста рецептора интерлейкина-1 или блокатора интерлейкина-1 β .

29. Соединение для применения по п. 27 или 28, где агонист глюкокортикоидного рецептора представляет собой преднизон, преднизолон, метилпреднизолон, гидрокортизон, кортизон, кортизол, триамцинолон, бетаметазон или дексаметазон.

30. Соединение для применения по п. 27 или 28, где агонист глюкокортикоидного рецептора представляет собой дексаметазон.

31. Соединение для применения по п. 27 или 28, где антагонист рецептора интерлейкина-1 представляет собой анакинру.

32. Соединение для применения по п. 27 или 28, где блокатор интерлейкина-1 β представляет собой канакинумаб.

33. Соединение для применения по п. 28, где индукция интерлейкина-1 β подавляется примерно на 10% или более.

34. Соединение для применения по п. 28, где индукция интерлейкина-1 β подавляется примерно на 10-90%.

35. Соединение для применения по любому из пп. 27-34, где рак представляет собой лейкоз.

36. Соединение для применения по п. 35, где лейкоз представляет собой острый миелоидный лейкоз.

37. Соединение для применения по п. 36, где острый миелоидный лейкоз представляет собой рефрактерный или рецидивирующий острый миелоидный лейкоз.

38. Соединение для применения по любому из пп. 27-37, где терапевтически эффективное количество Соединения 1 составляет от примерно 0,1 мг до примерно 10 мг.

39. Соединение для применения по любому из пп. 27-38, где терапевтически эффективное количество Соединения 1 составляет примерно 0,3 мг, 0,6 мг, 1,2 мг, 1,8 мг, 2,4 мг, 3 мг, 3,6 мг, 4,5 мг, 5,4 мг или 8,1 мг в сутки.

40. Соединение для применения по любому из пп. 27-39, где Соединение 1 вводят в дни с 1 по 5 из 28-дневного цикла лечения.

41. Соединение для применения по п. 40, где цикл лечения включает период отдыха продолжительностью 23 дня.

42. Соединение для применения по любому из пп. 27-41, где Соединение 1 вводят в дни с 1 по 5 из 42-дневного цикла лечения.

43. Соединение для применения по любому из пп. 27-41, где Соединение 1 вводят в дни с 1 по 3 из 28-дневного цикла лечения.

44. Соединение для применения по любому из пп. 27-43, где Соединение 1 вводят в дни с 1 по 5 и дни с 15 по 19 из 28-дневного цикла лечения.

45. Соединение для применения по любому из пп. 40-44, где цикл лечения повторяют по меньшей мере один раз.

46. Соединение для применения по п. 45, где цикл лечения повторяют от 2 до 4 раз.

47. Соединение для применения по любому из пп. 27-46, где способ включает введение одной или нескольких добавок кальция, кальцитриола или витамина D.

48. Соединение для применения по любому из пп. 27-47, где способ включает введение одной или нескольких добавок кальция, кальцитриола или витамина D перед введением Соединения 1.

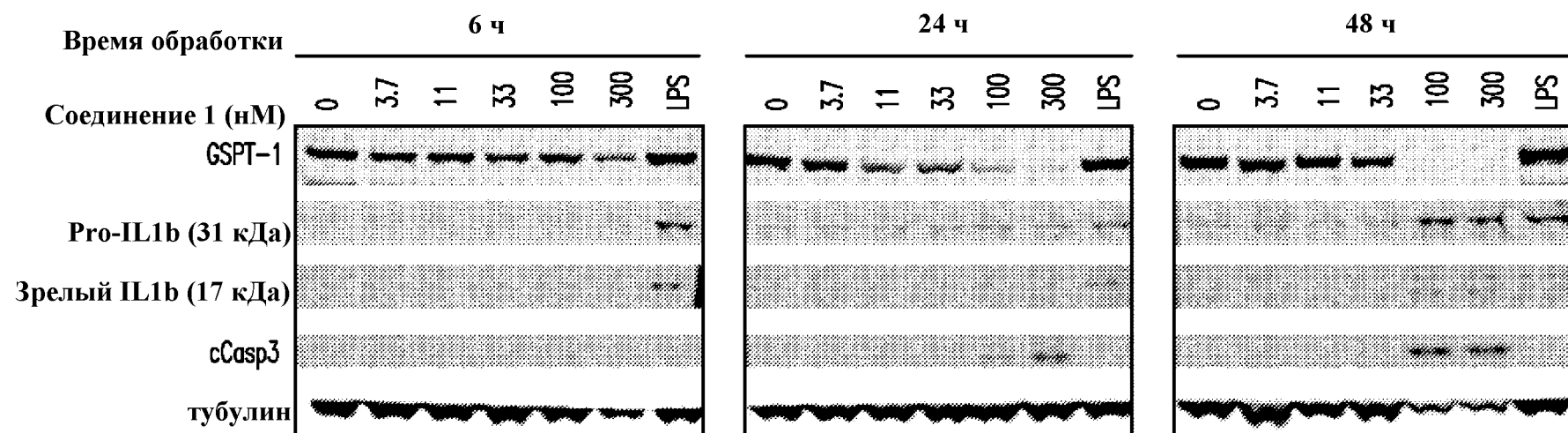
49. Соединение для применения по любому из пп. 27-48, где способ включает введение одной или нескольких добавок кальция, кальцитриола или витамина D по меньшей мере за 3 дня до приема Соединения 1 в 1-й день цикла.

50. Соединение для применения по любому из пп. 46-48, где пациент не имеет нарушения, разрушающего нормальный гомеостаз кальция или препятствующего приему кальция.

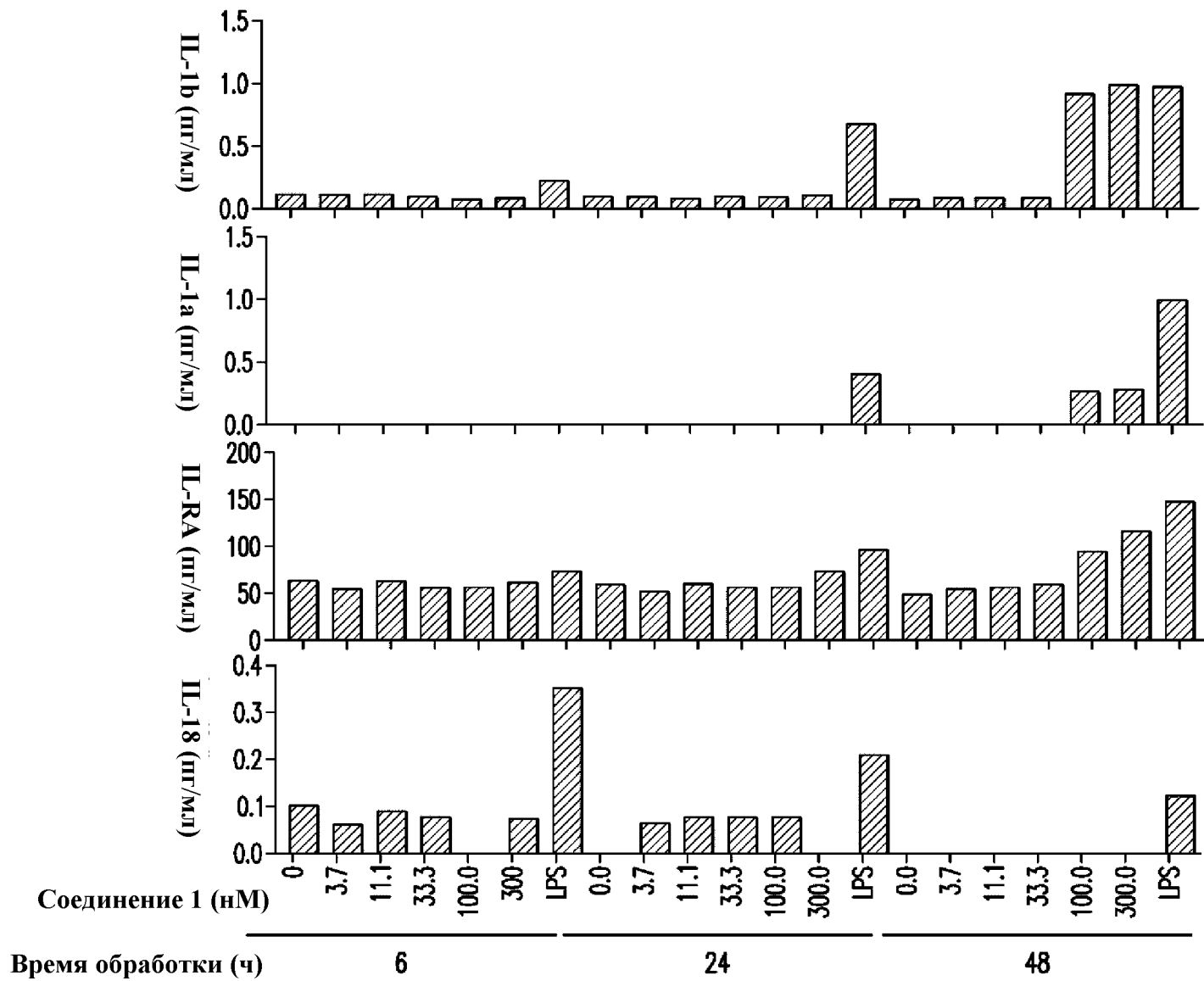
51. Соединение для применения по любому из пп. 27-50, дополнительно включающего введение терапевтически эффективного количества другого дополнительного активного агента или поддерживающую терапию.

52. Соединение для применения по п. 51, где другой дополнительный активный агент выбран из гематопоетического фактора роста, цитокина,

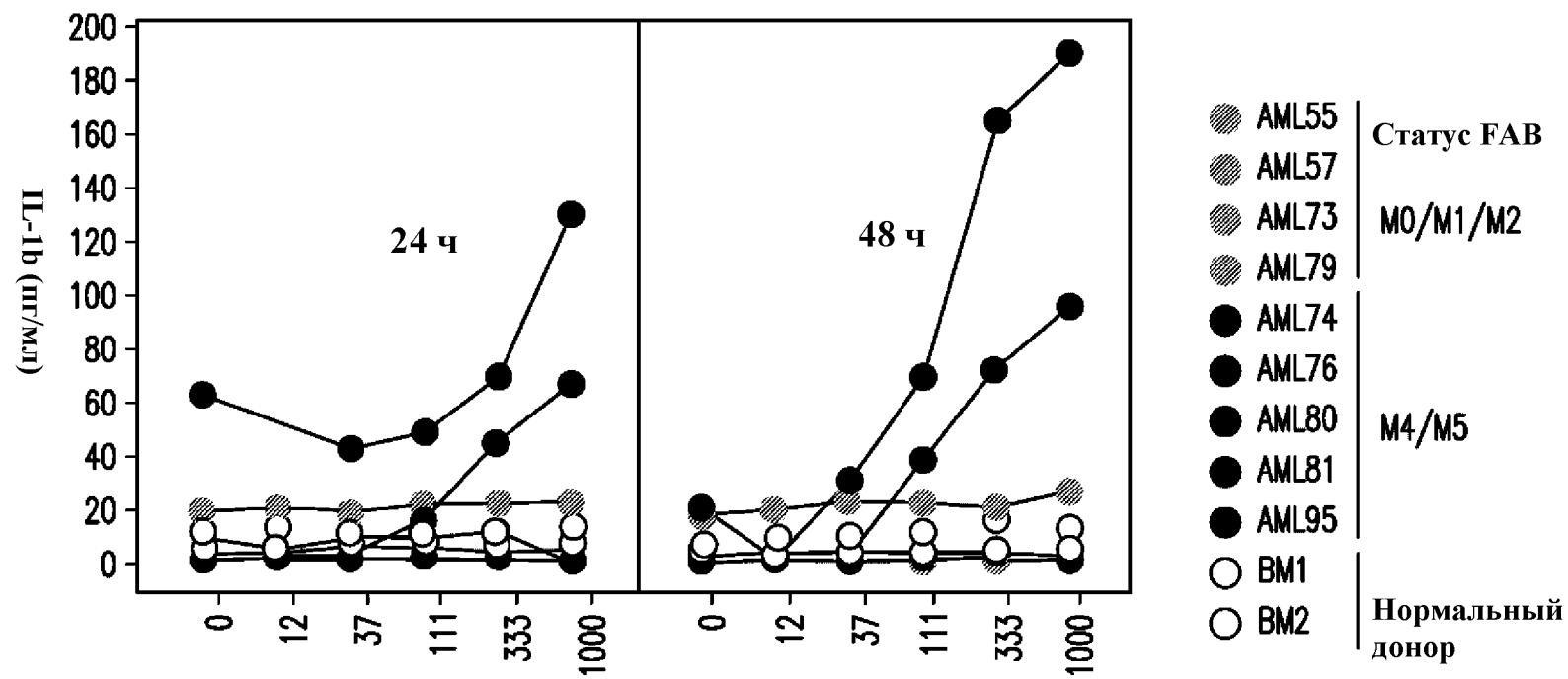
противоракового агента, антибиотика, ингибитора COX-2, иммуномодулирующего агента, иммуносупрессивного агента, кортикостероида или фармакологически активного мутанта или его производного и терапевтического антитела, которое специфически связывается с раковым антигеном.



ФИГ. 1А

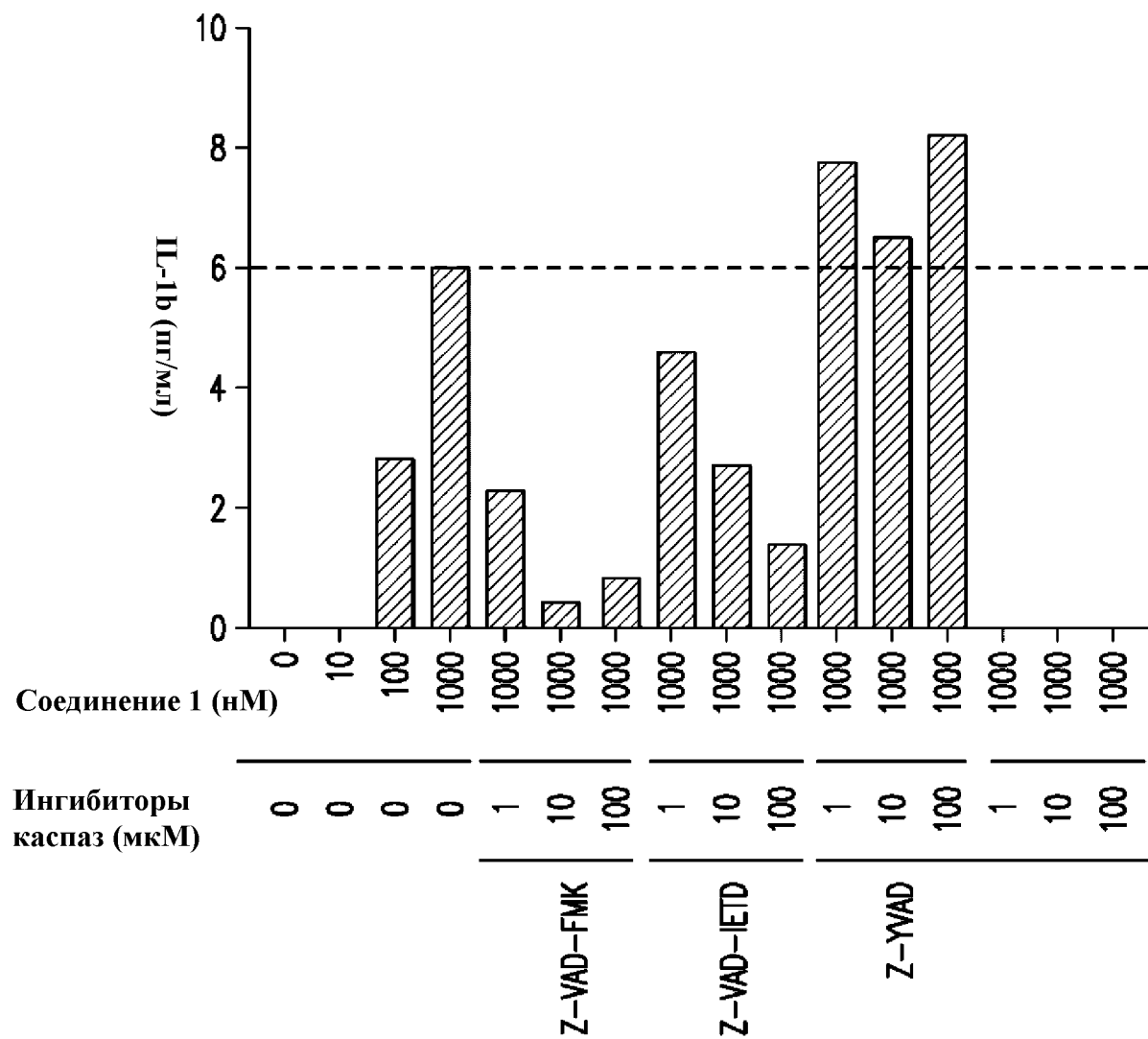


ФИГ. 1В

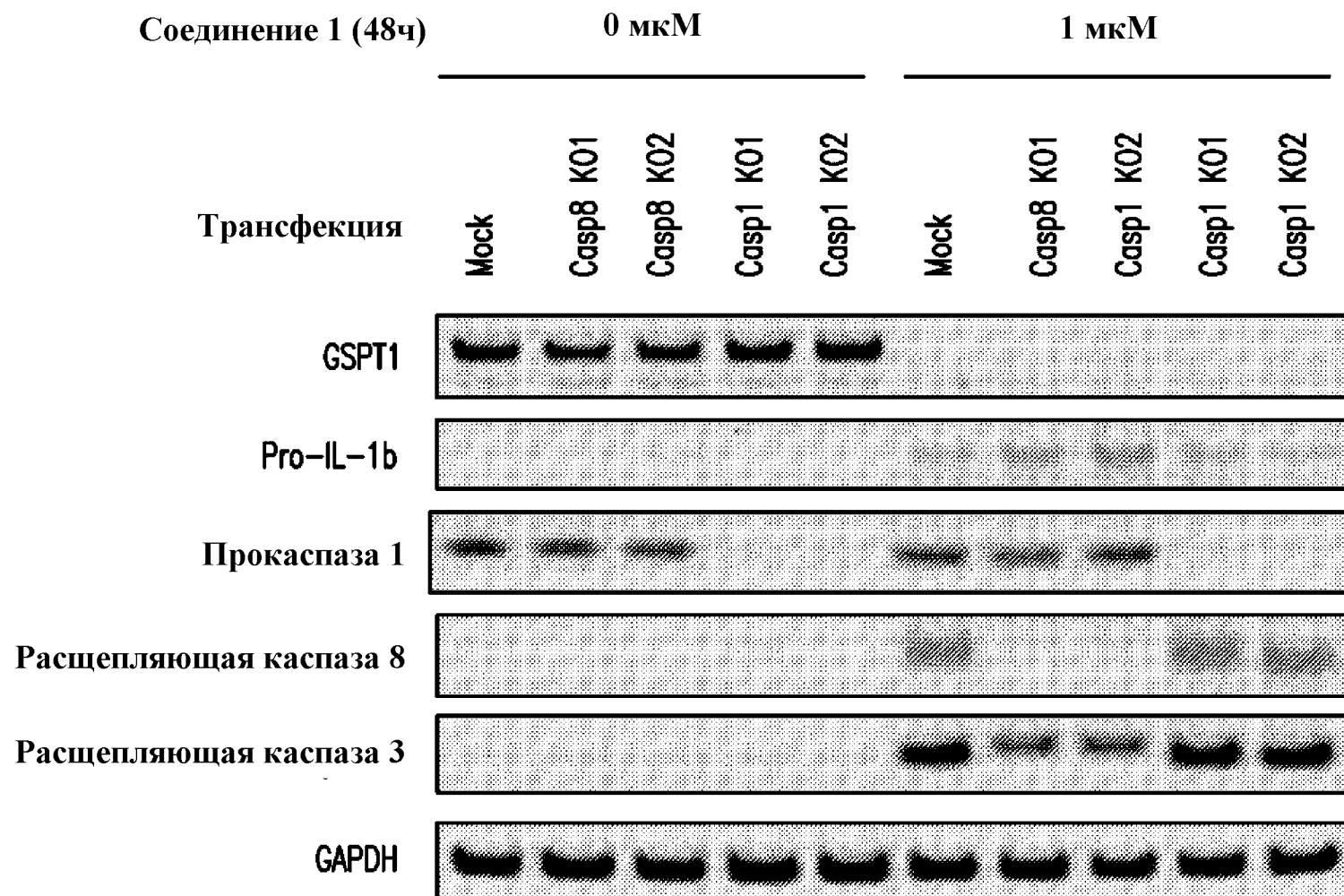


ФИГ. 1С

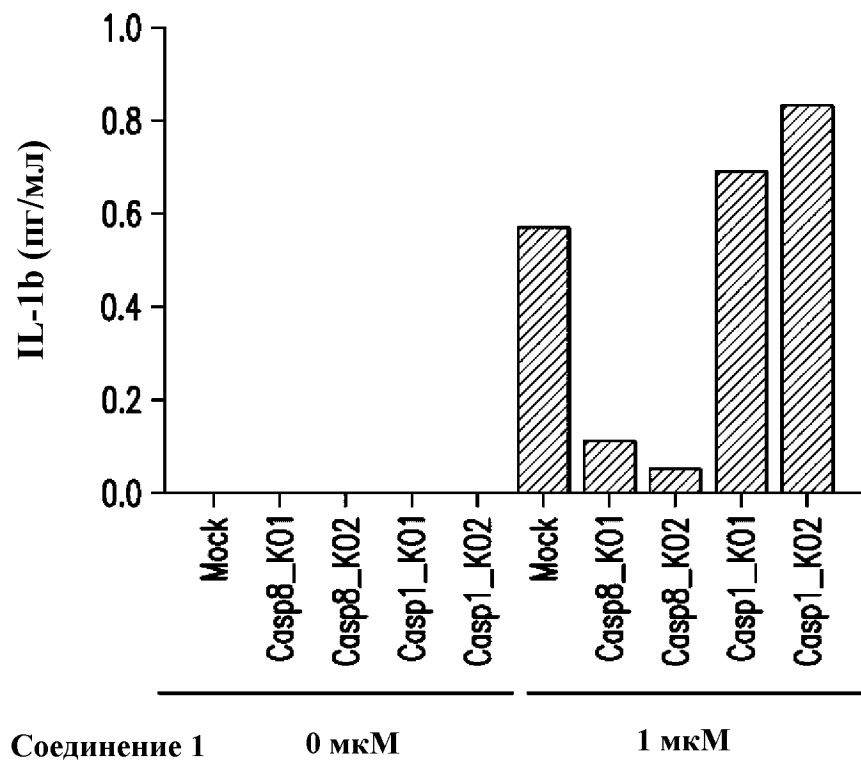
ML-2_ингибиторы каспаз_72 ч



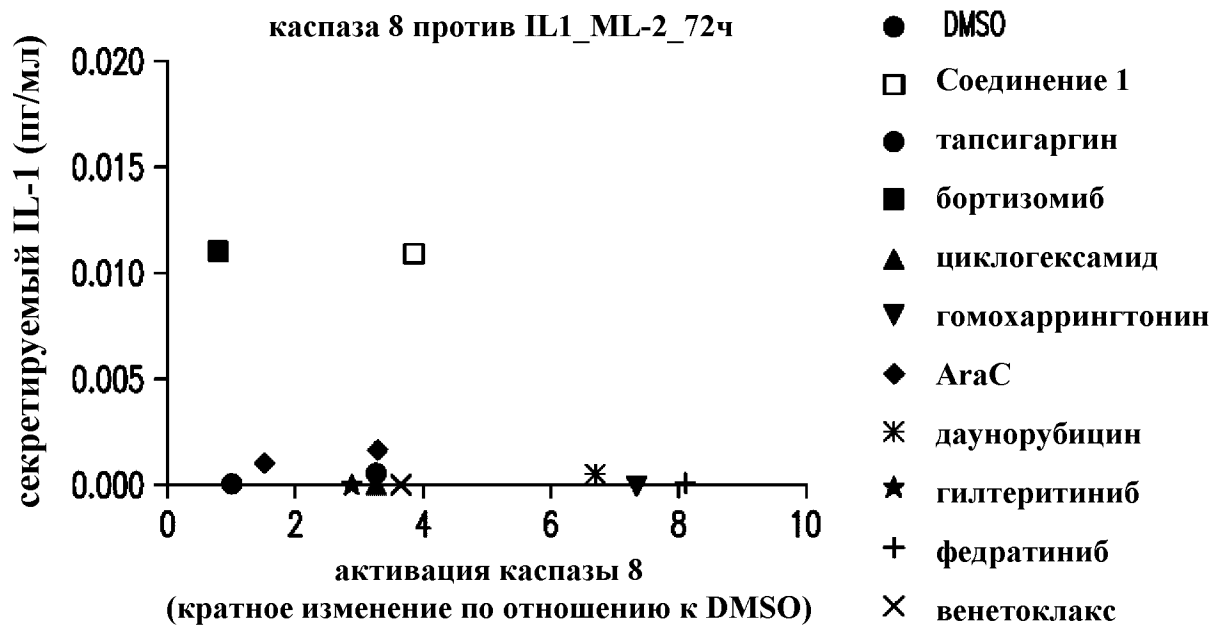
ФИГ. 2А



ФИГ. 2В

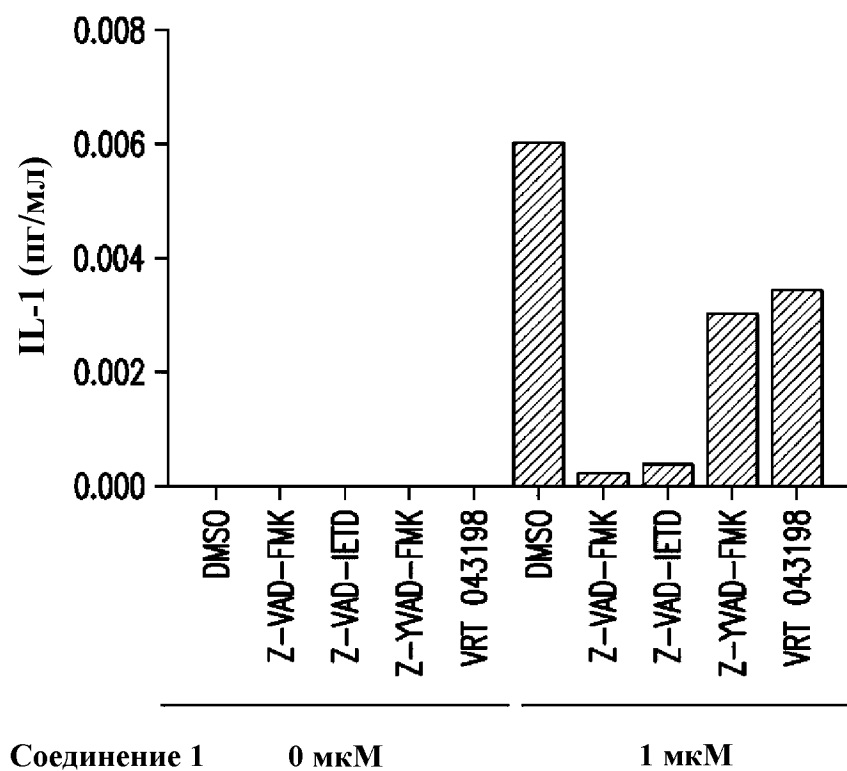


ФИГ. 2С

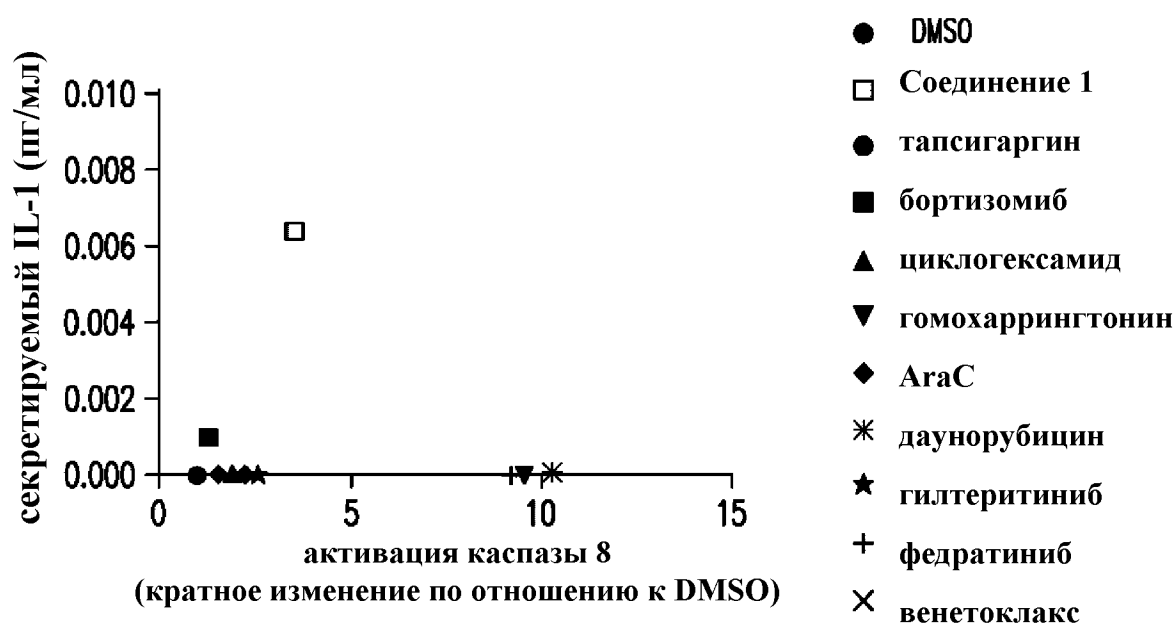


ФИГ. 2D

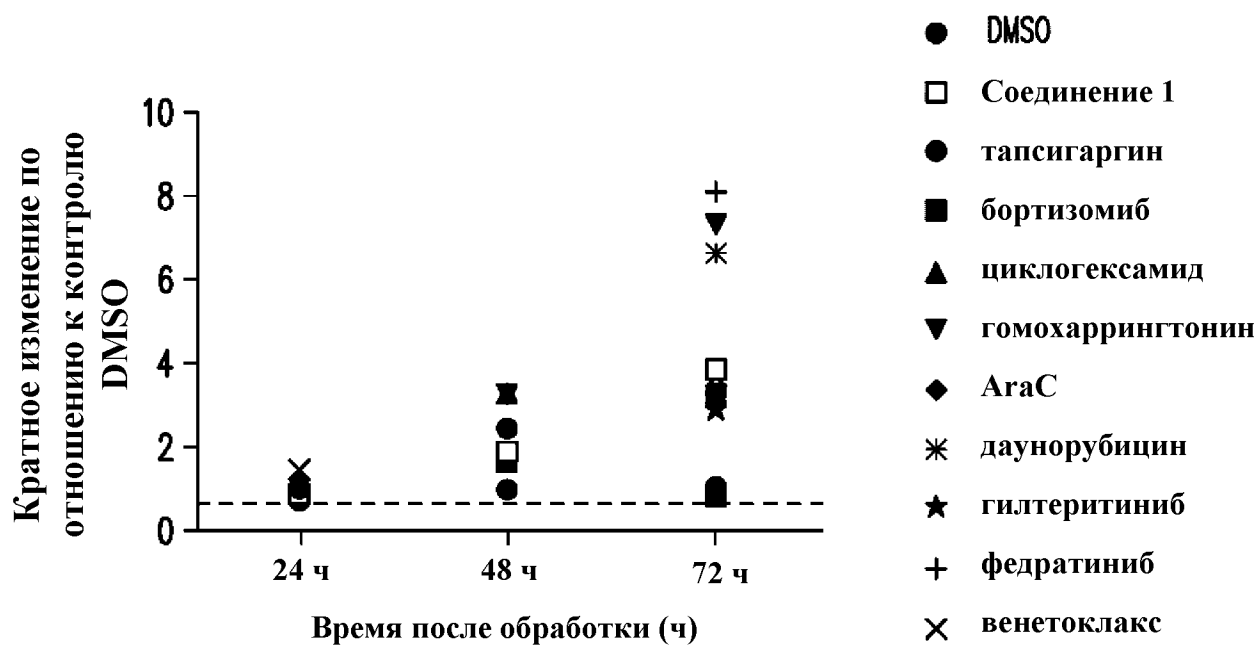
MV4-11_секретируемый IL-1b_72 ч



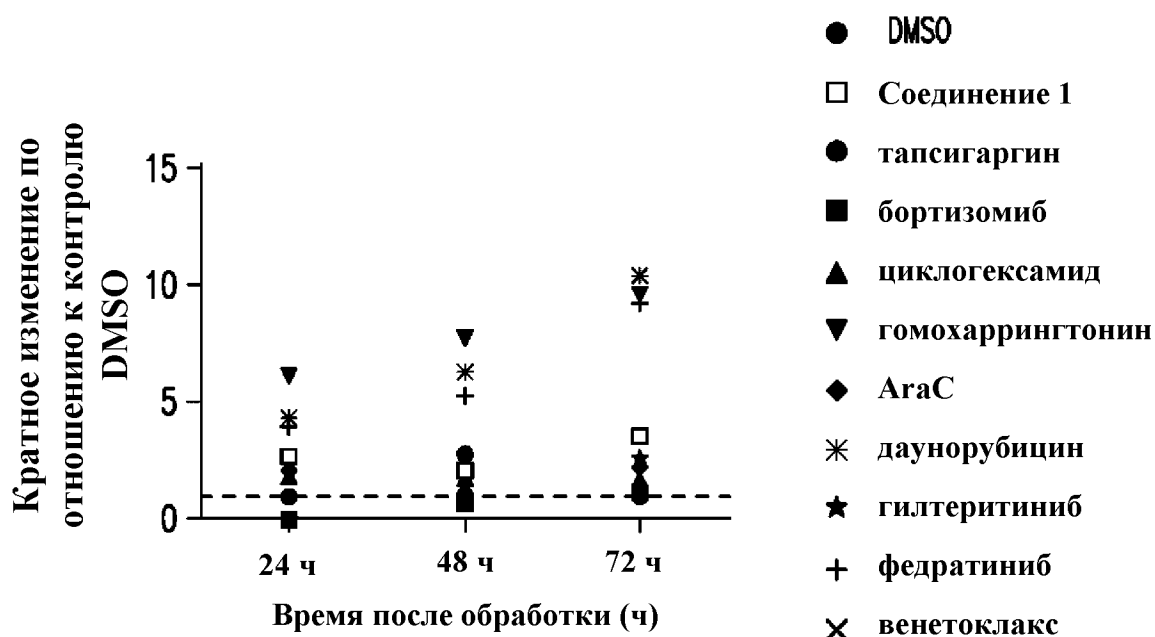
ФИГ. 3А



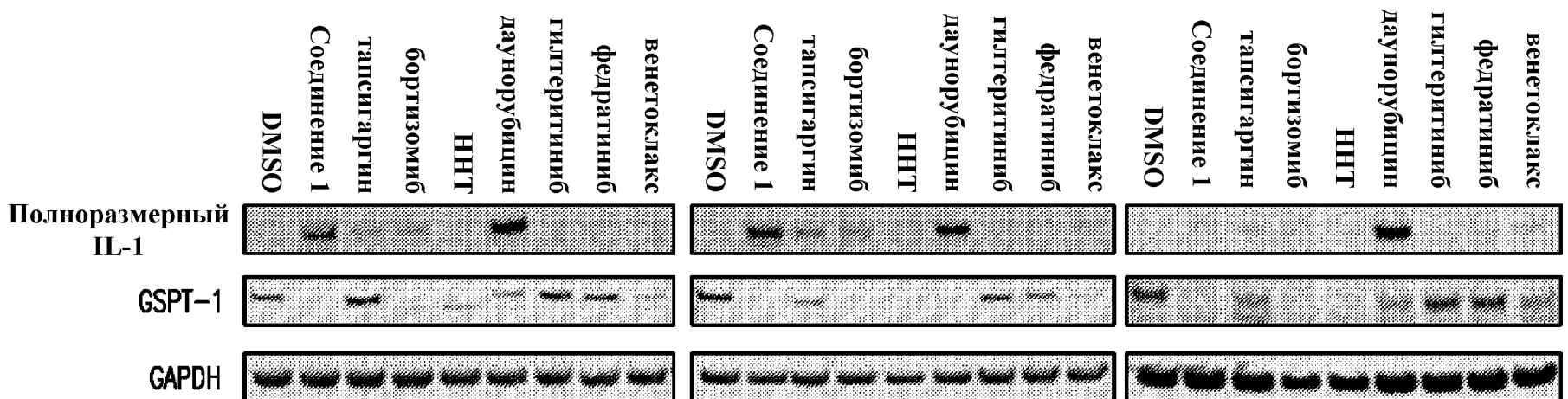
ФИГ. 3В



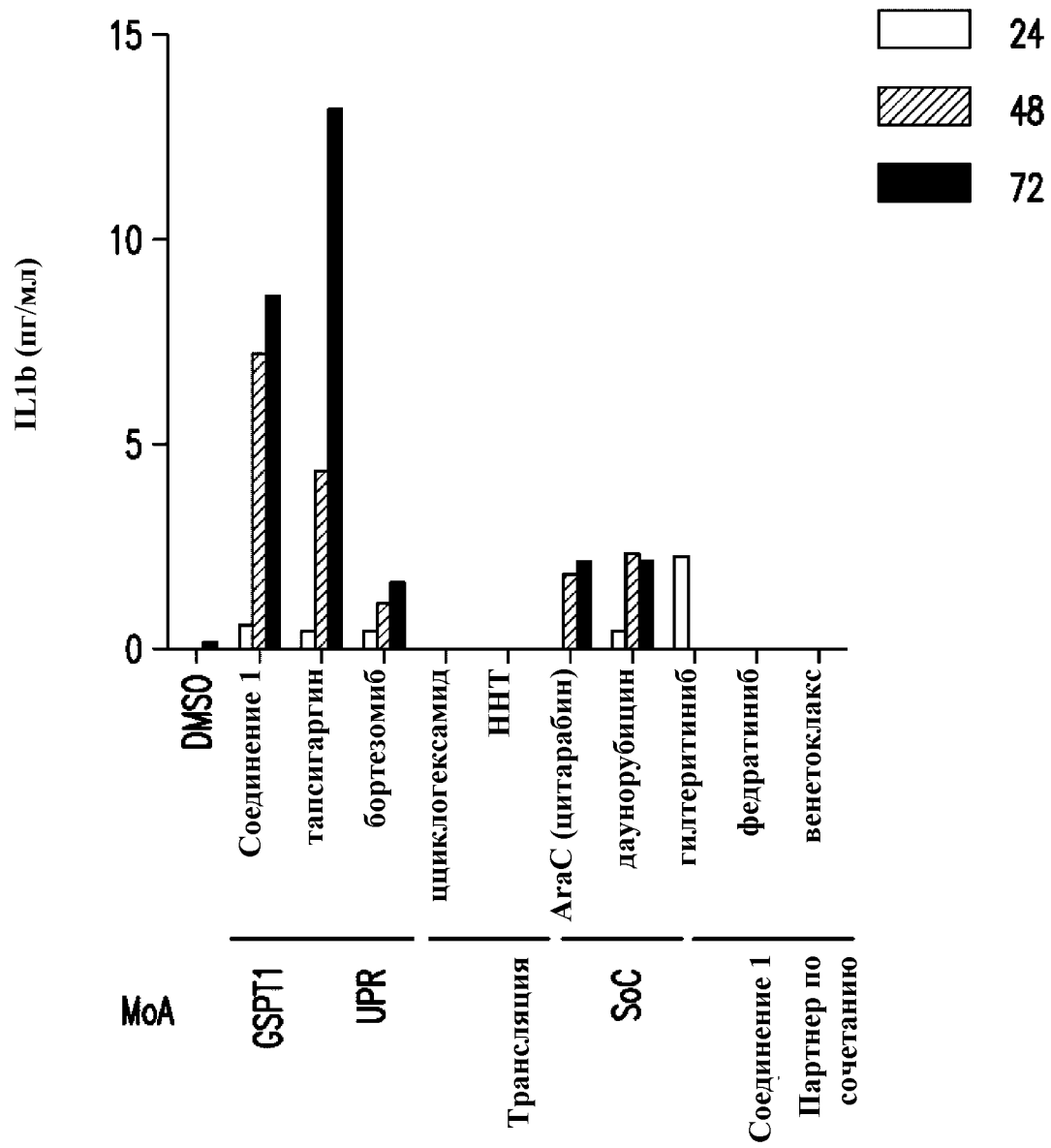
ФИГ. 3С



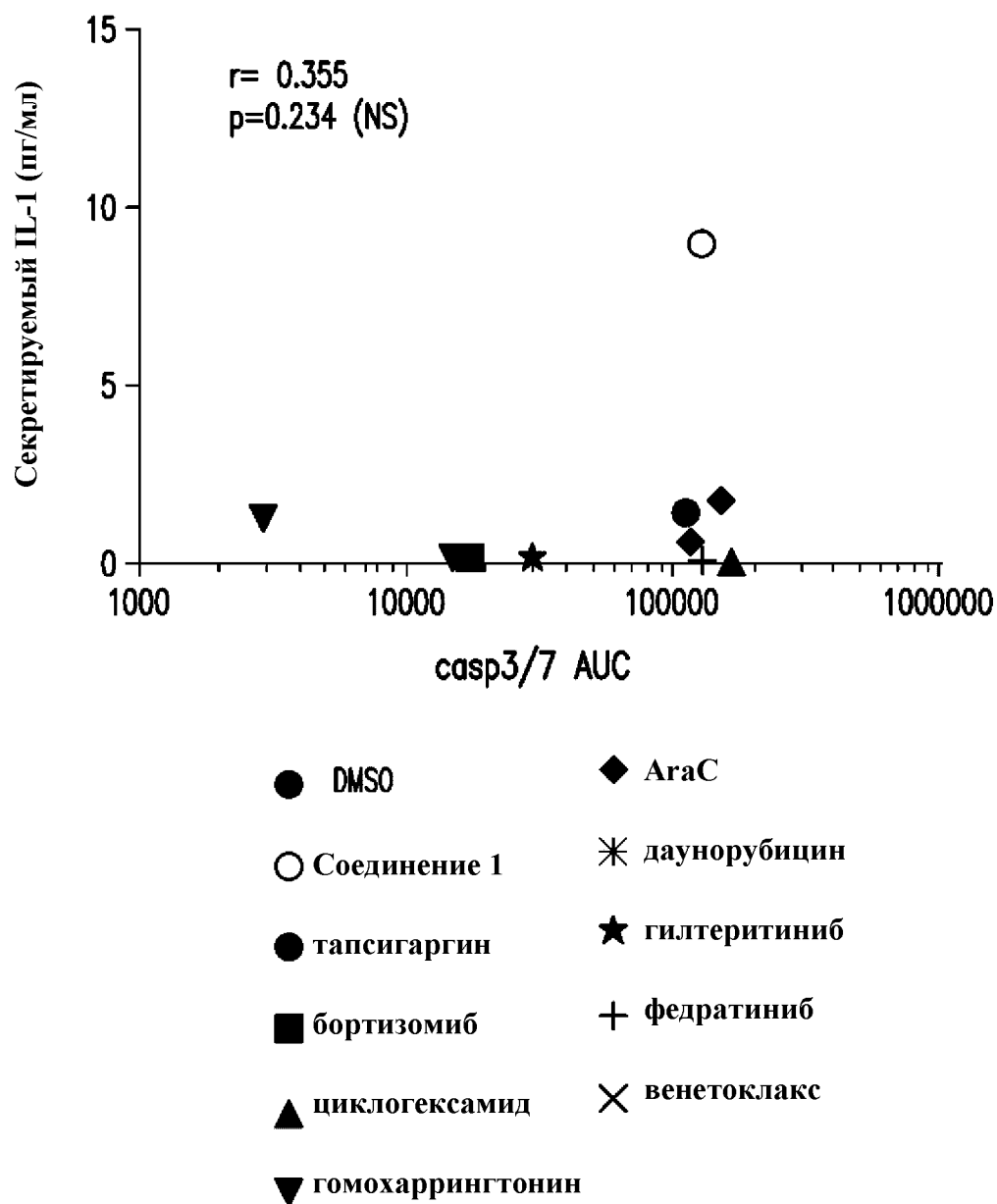
ФИГ. 3D



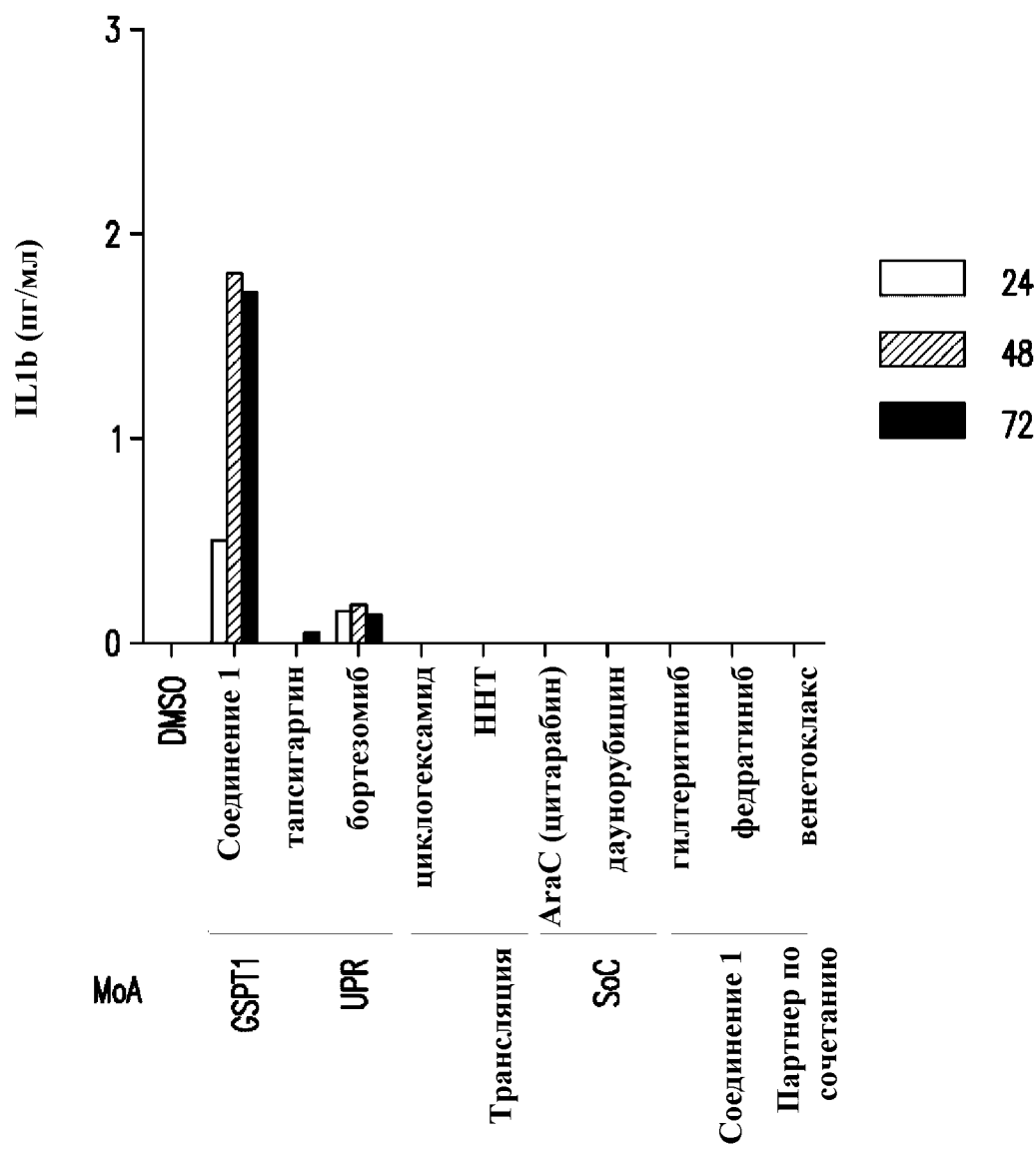
ФИГ. 4А



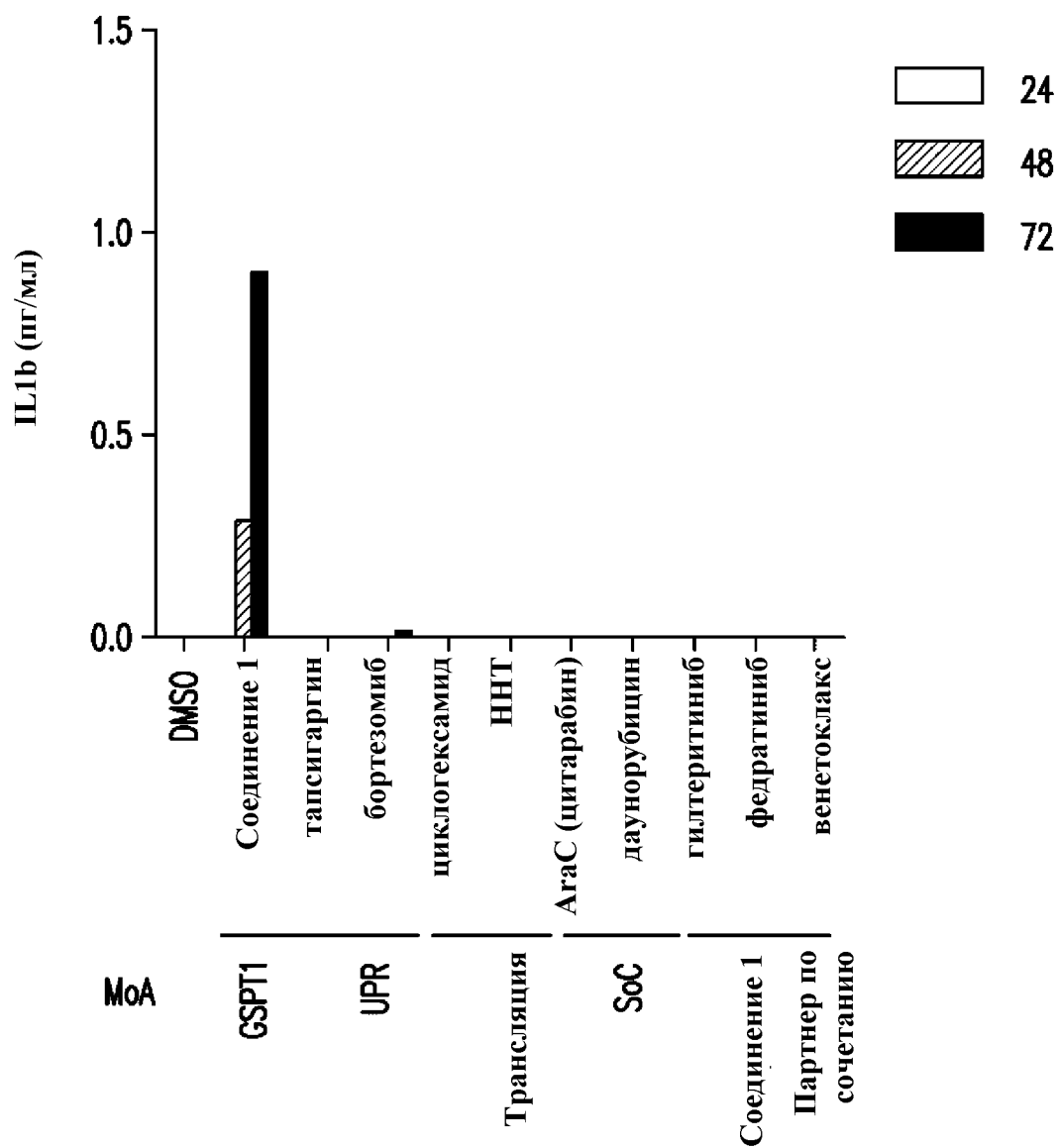
ФИГ. 4В



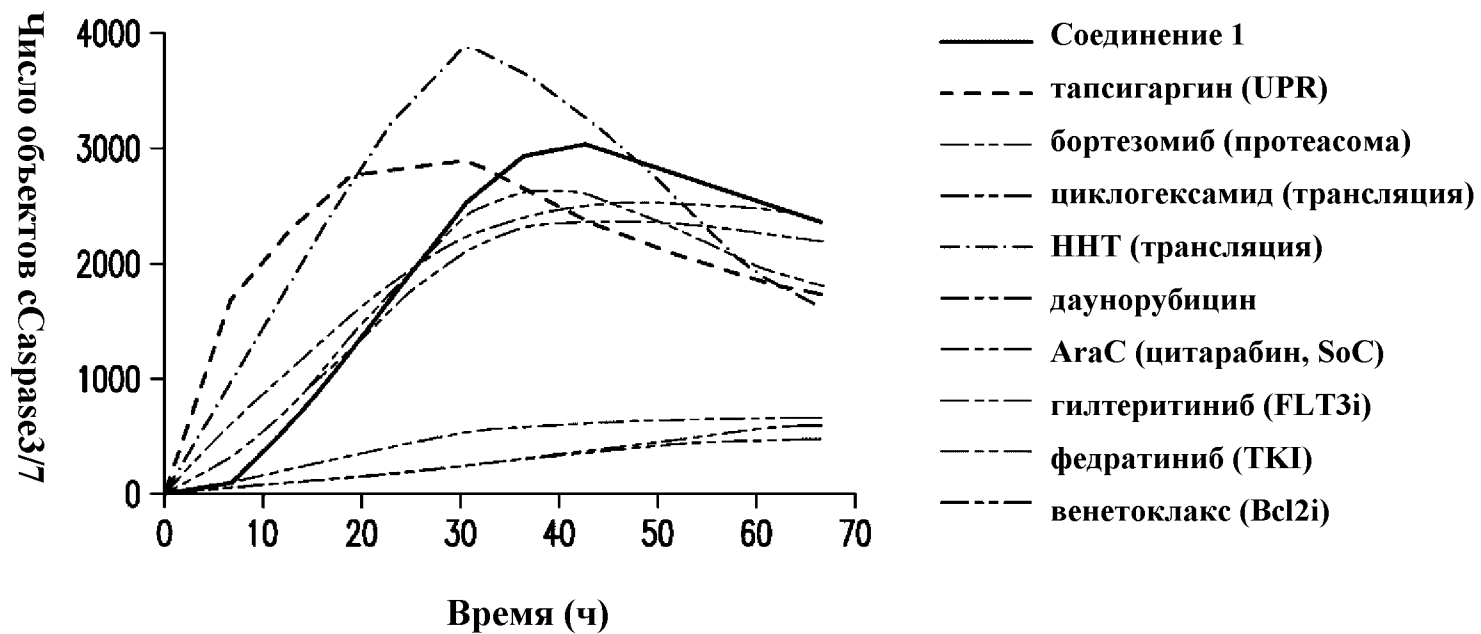
ФИГ. 4С



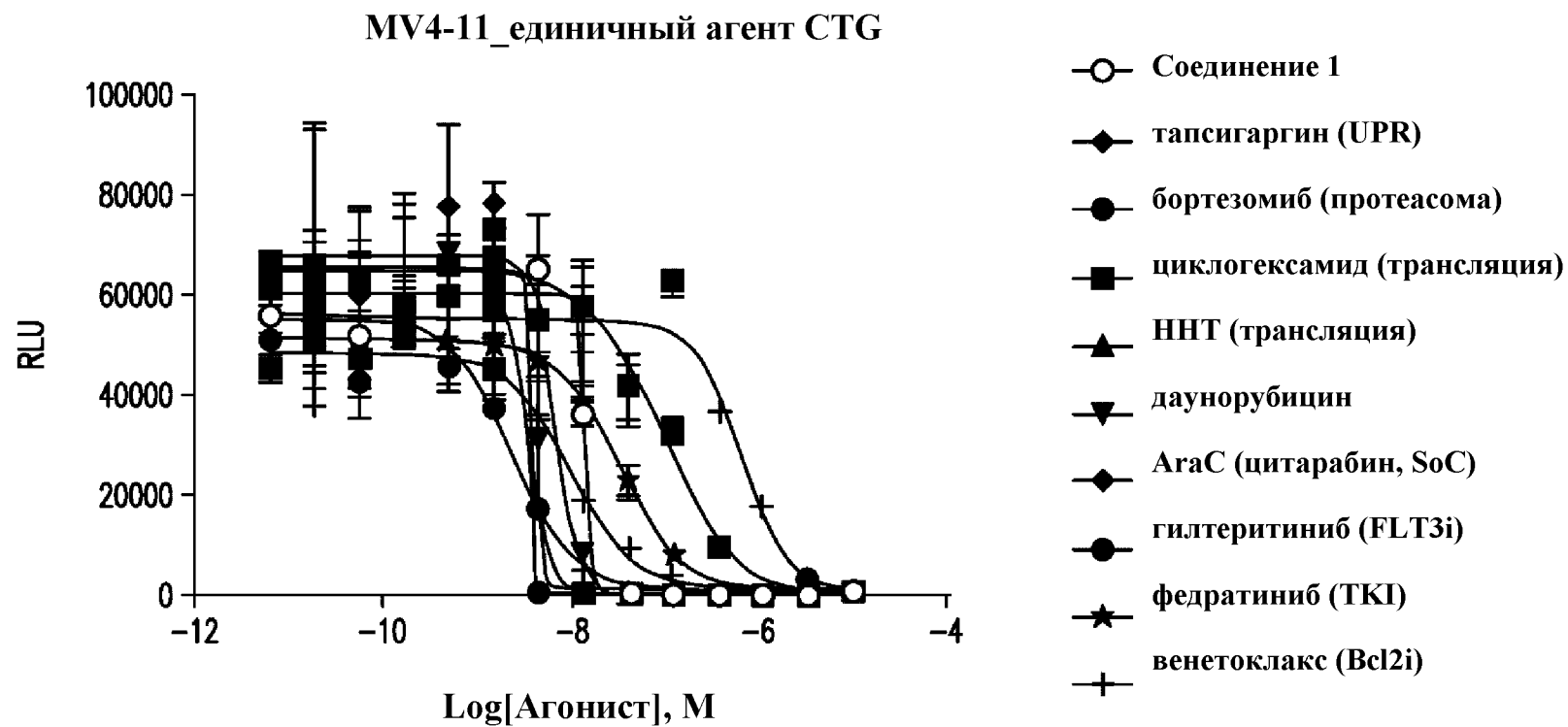
ФИГ. 5А

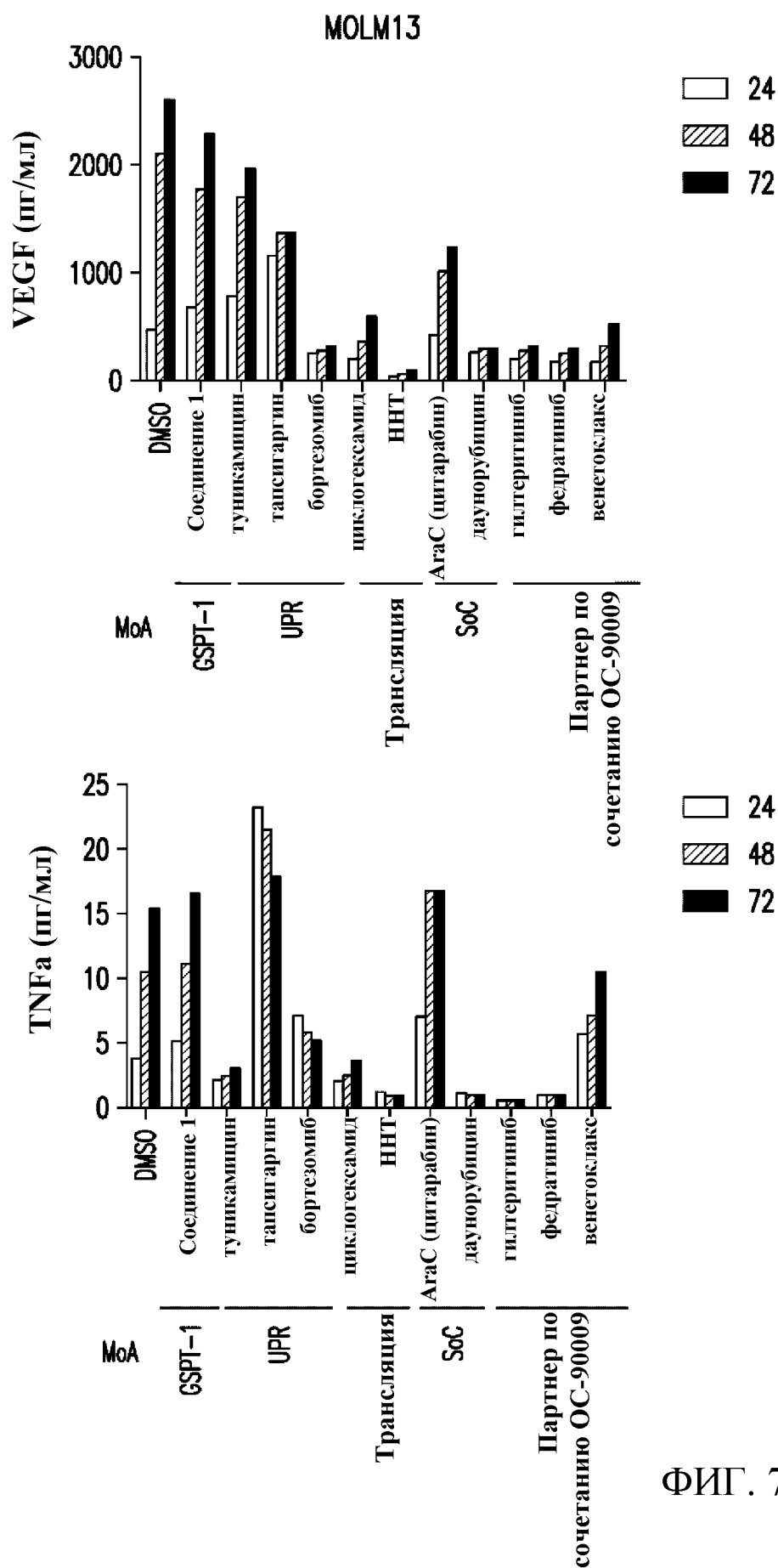


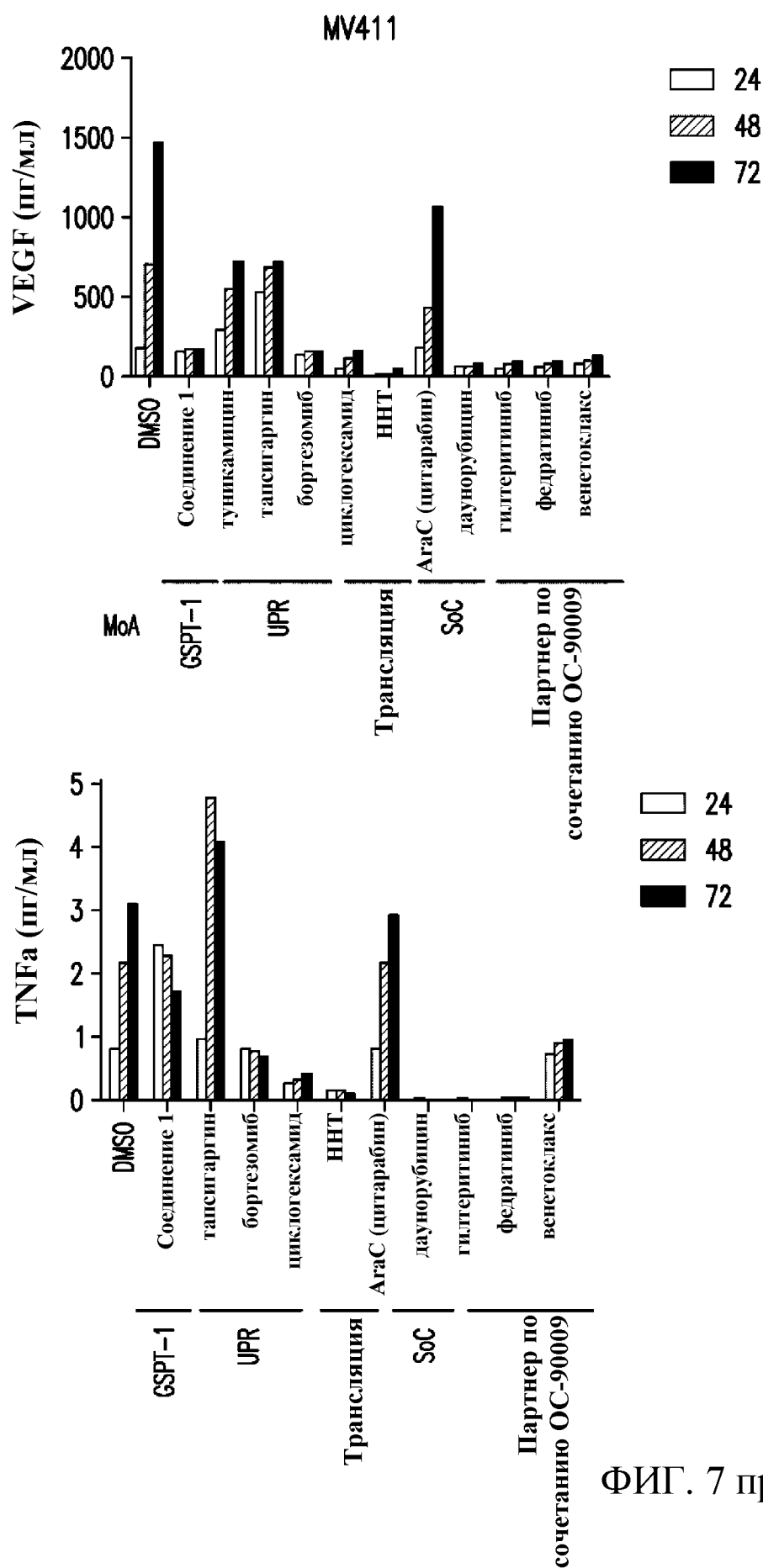
ФИГ. 5В



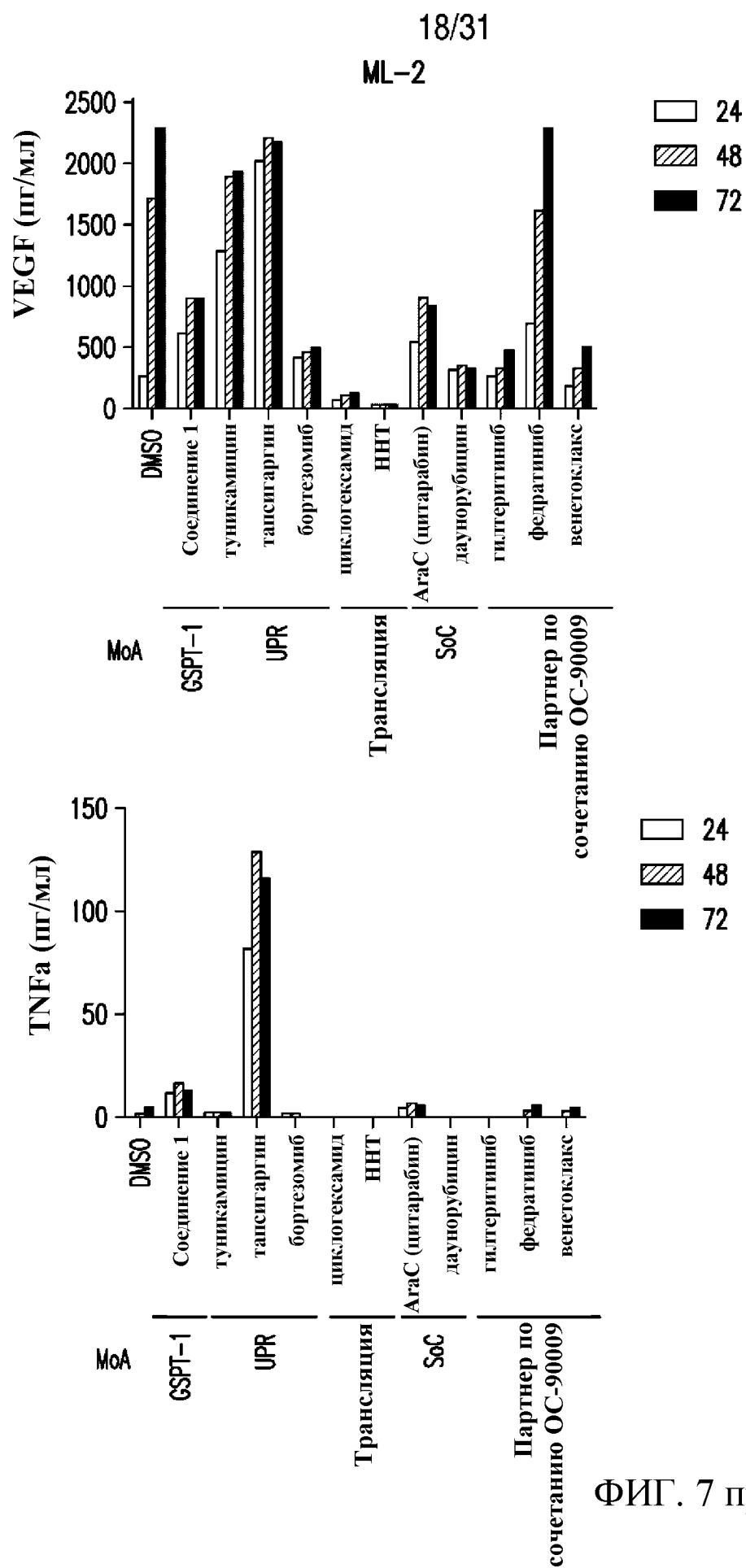
ФИГ. 6А



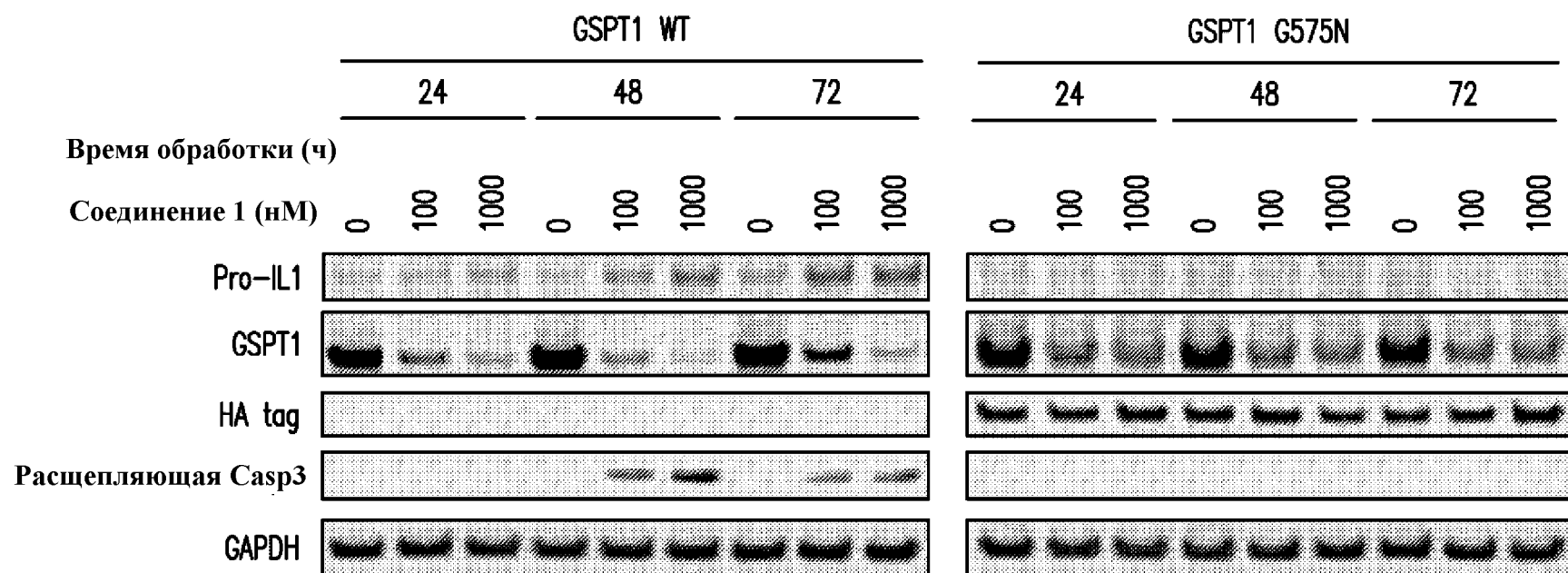




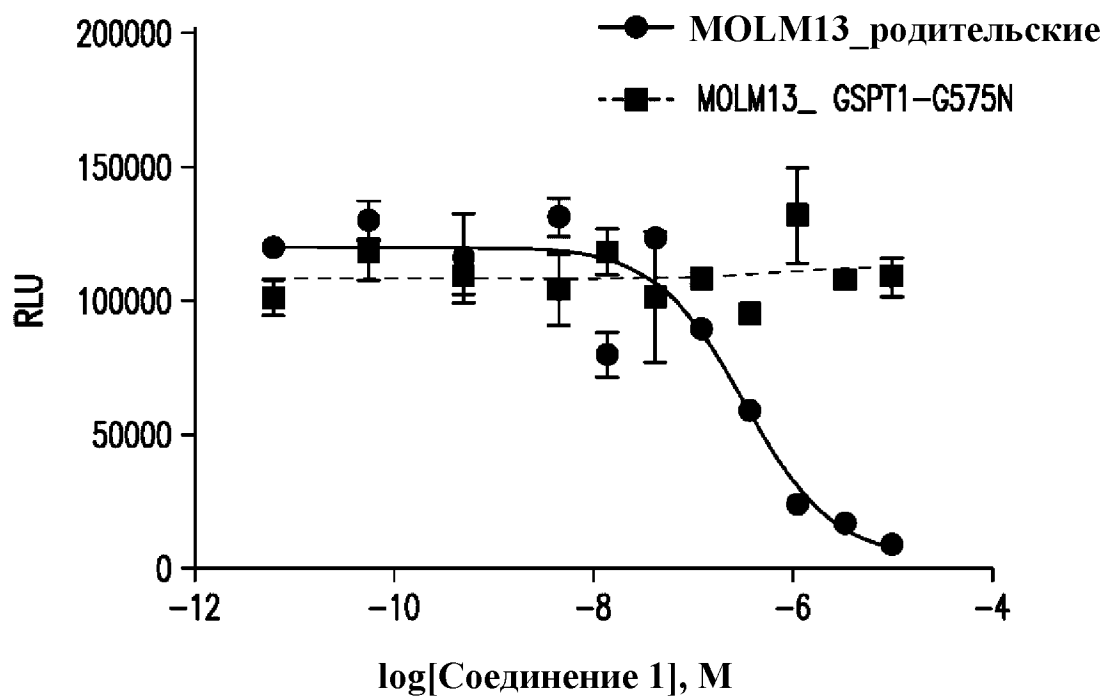
ФИГ. 7 продолжение



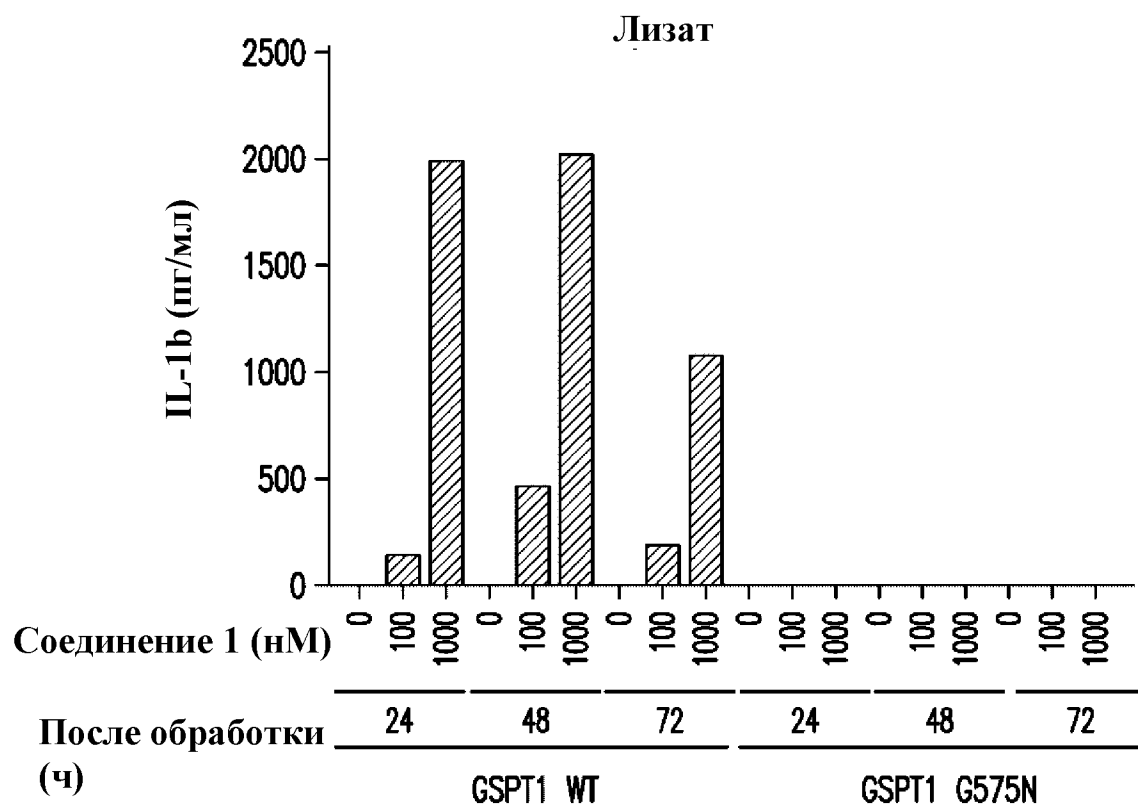
ФИГ. 7 продолжение



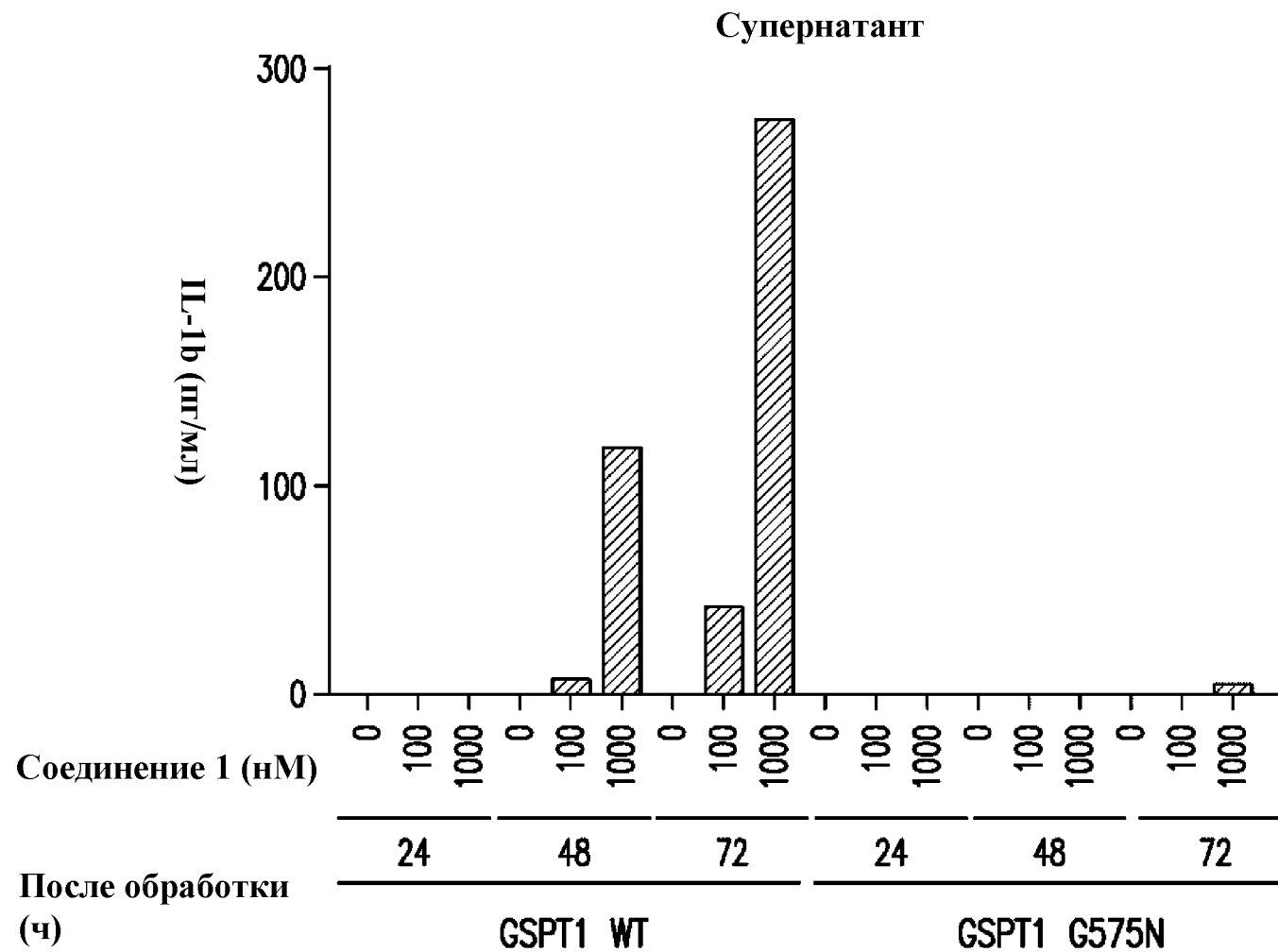
ФИГ. 8А



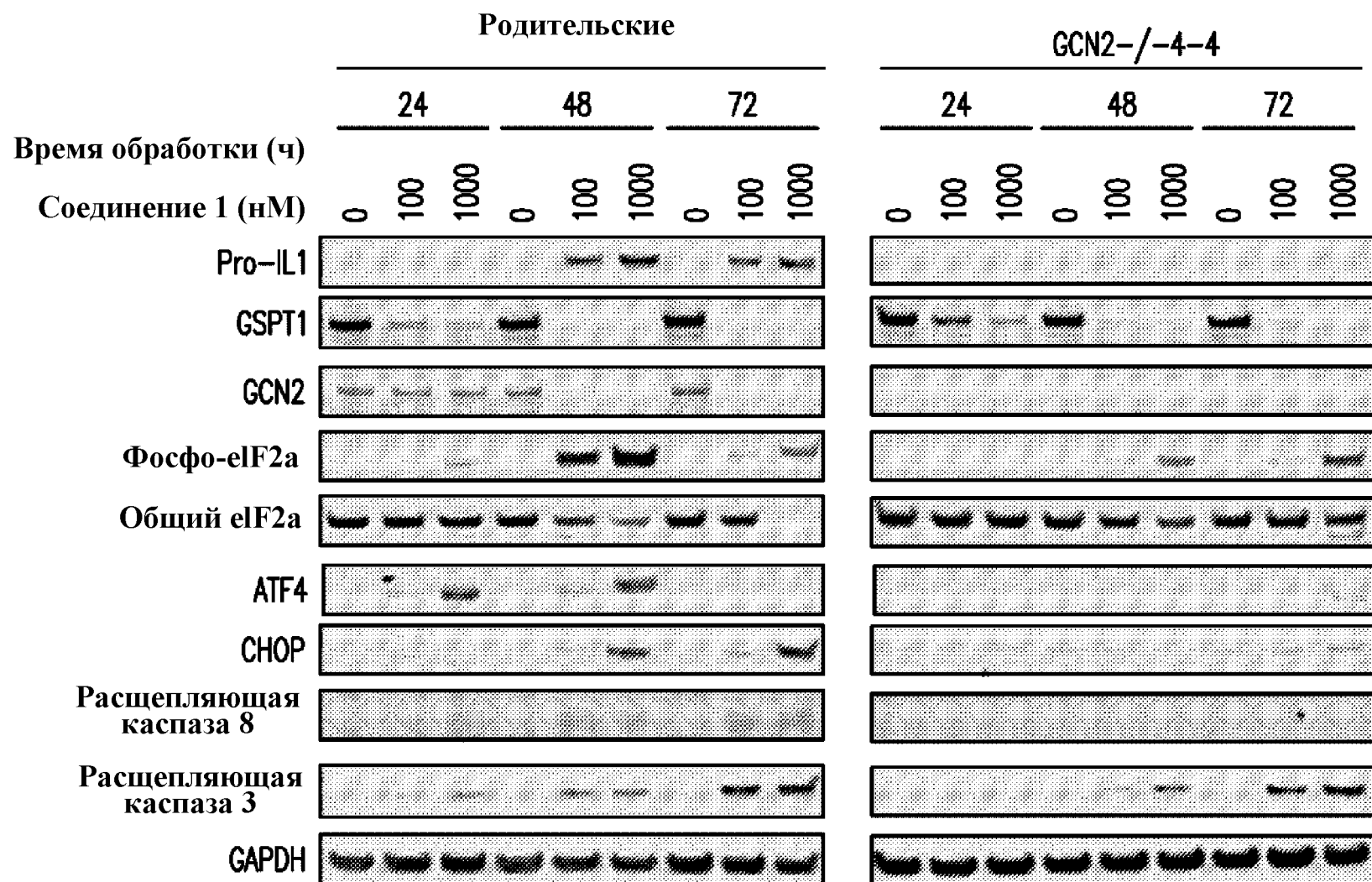
ФИГ. 8В



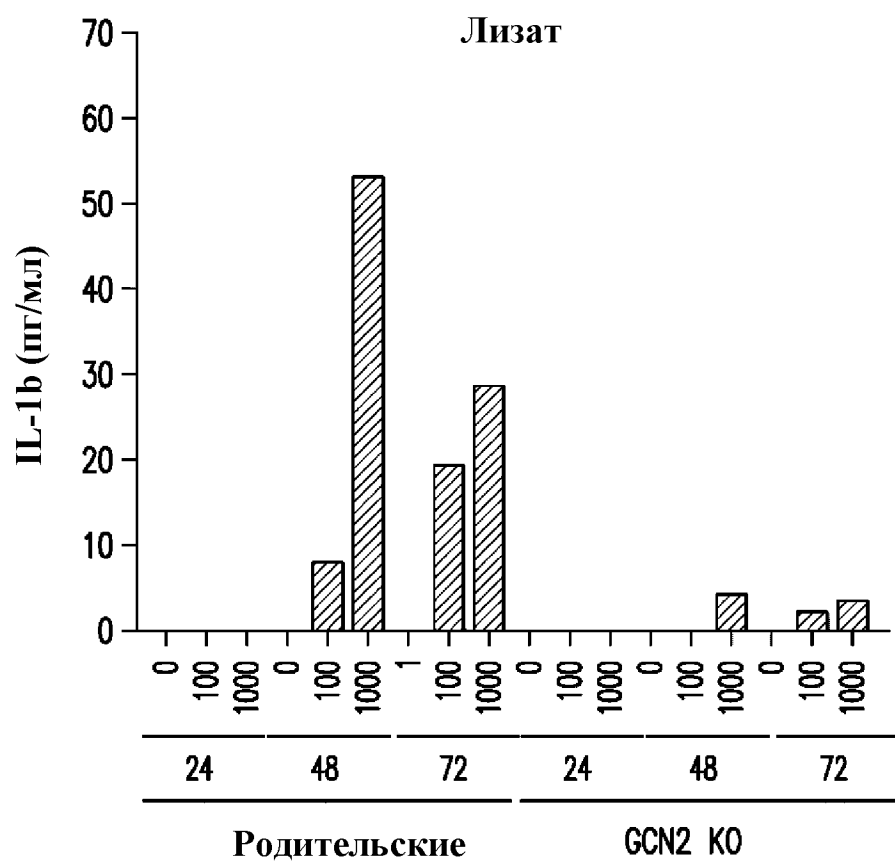
ФИГ. 8С



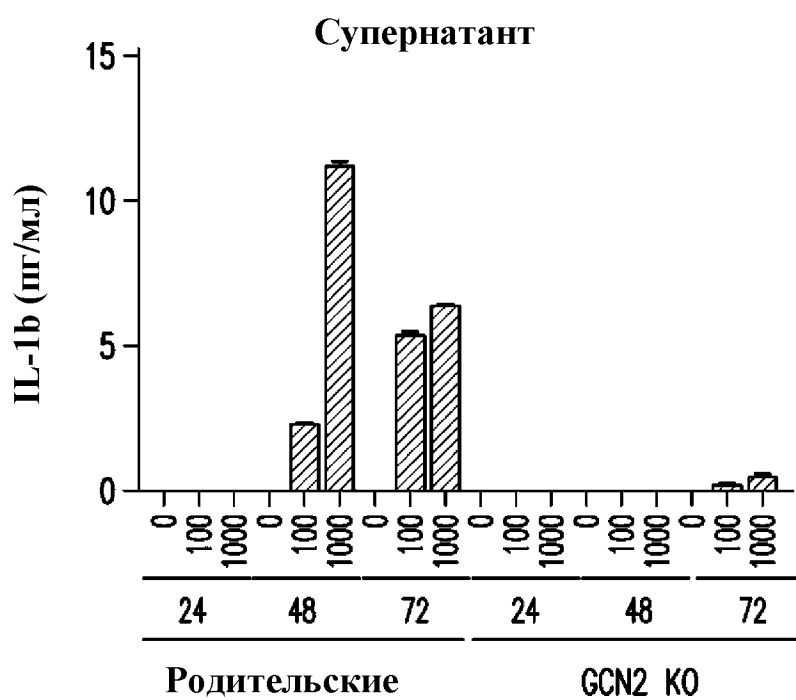
ФИГ. 8D



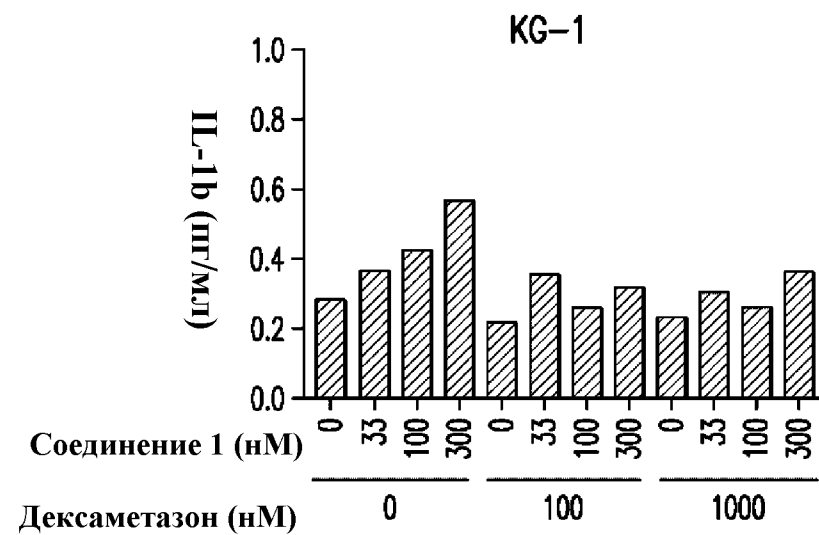
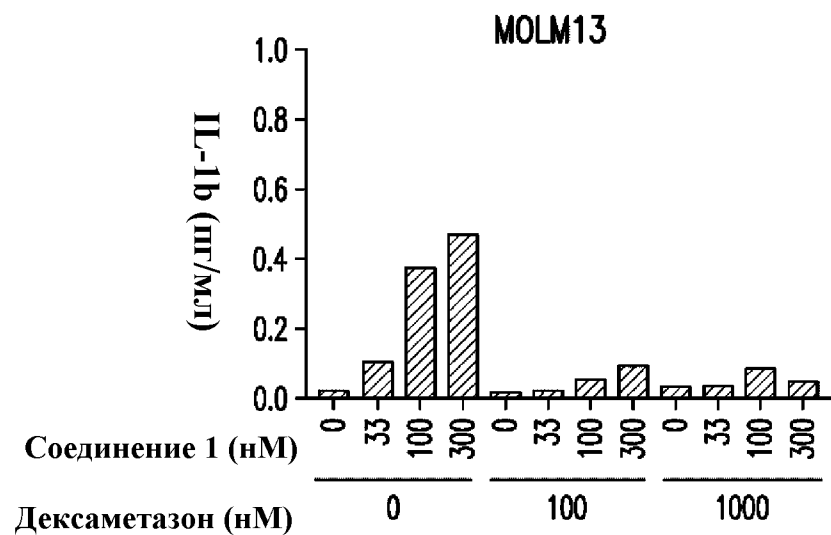
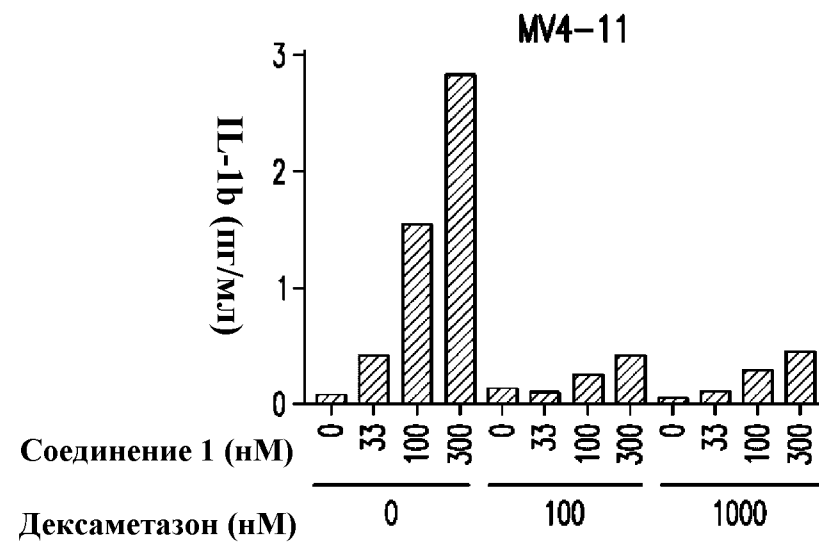
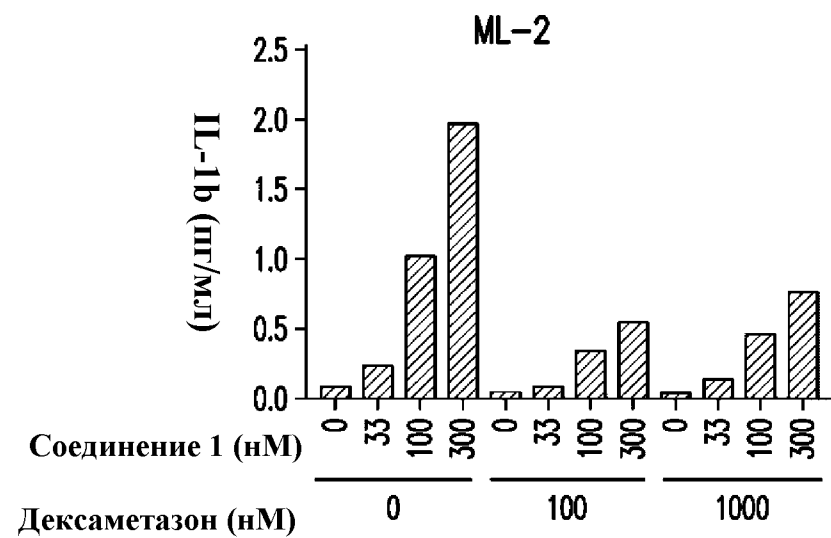
ФИГ. 9А



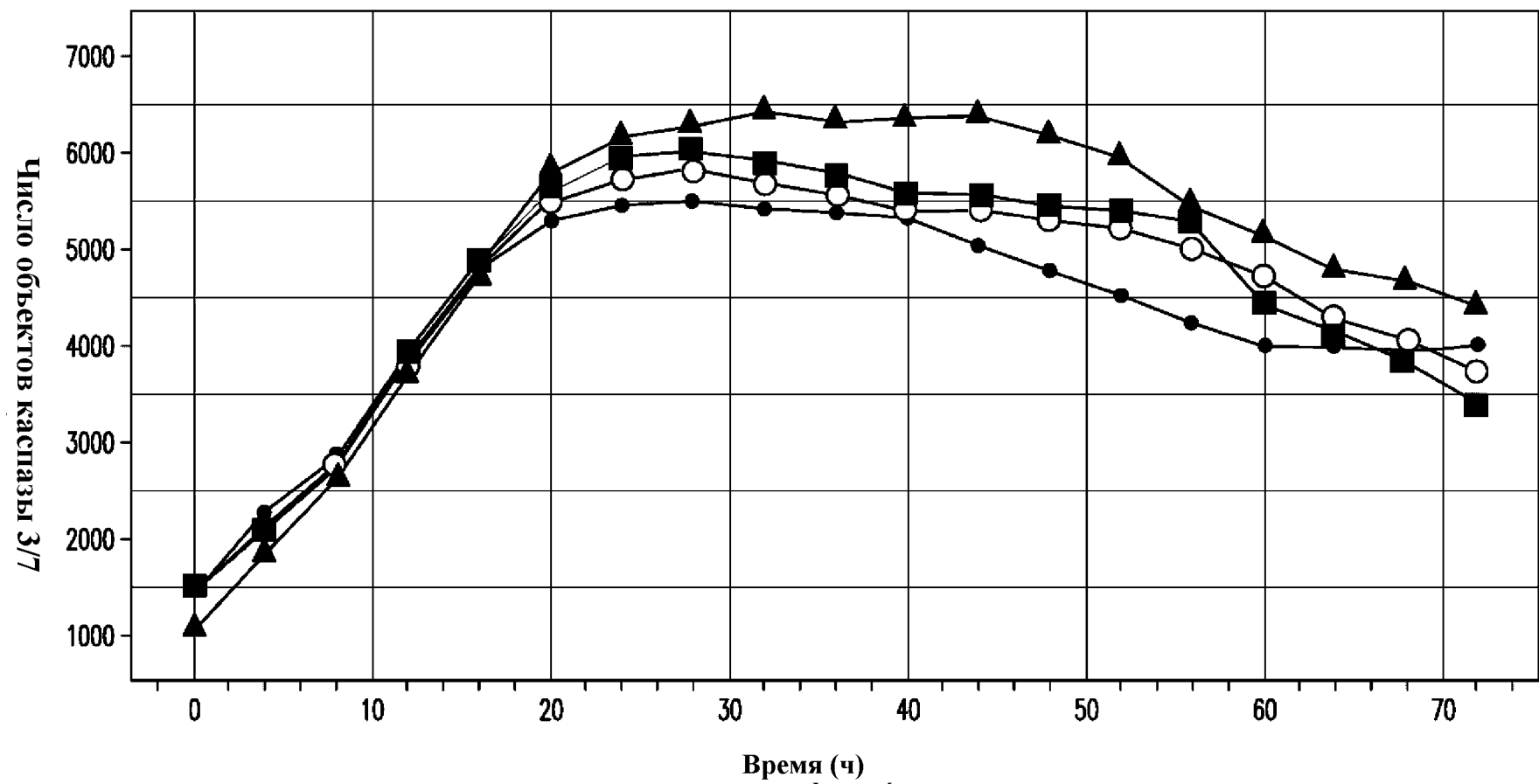
ФИГ. 9В



ФИГ. 9С



ФИГ. 10А

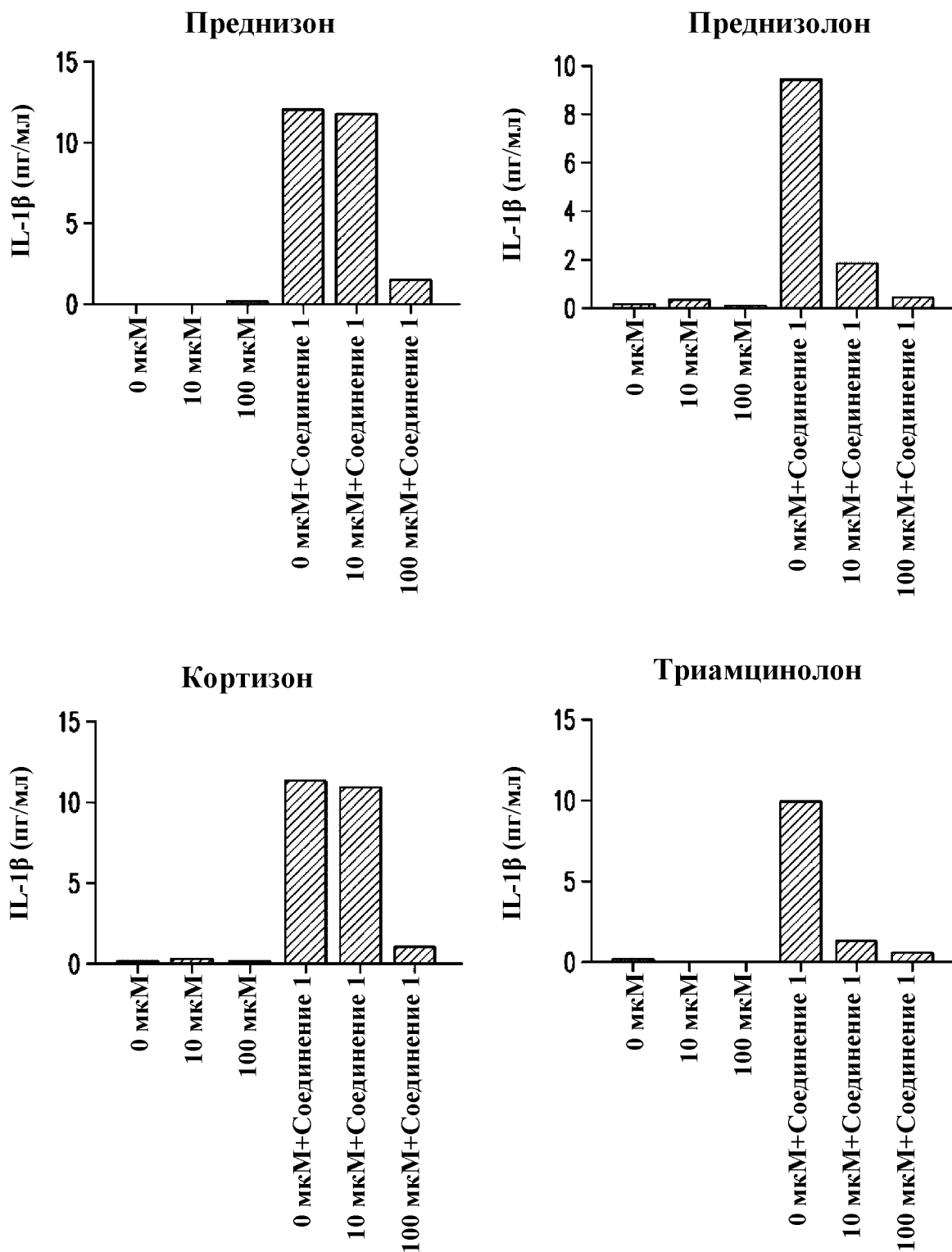


25/31

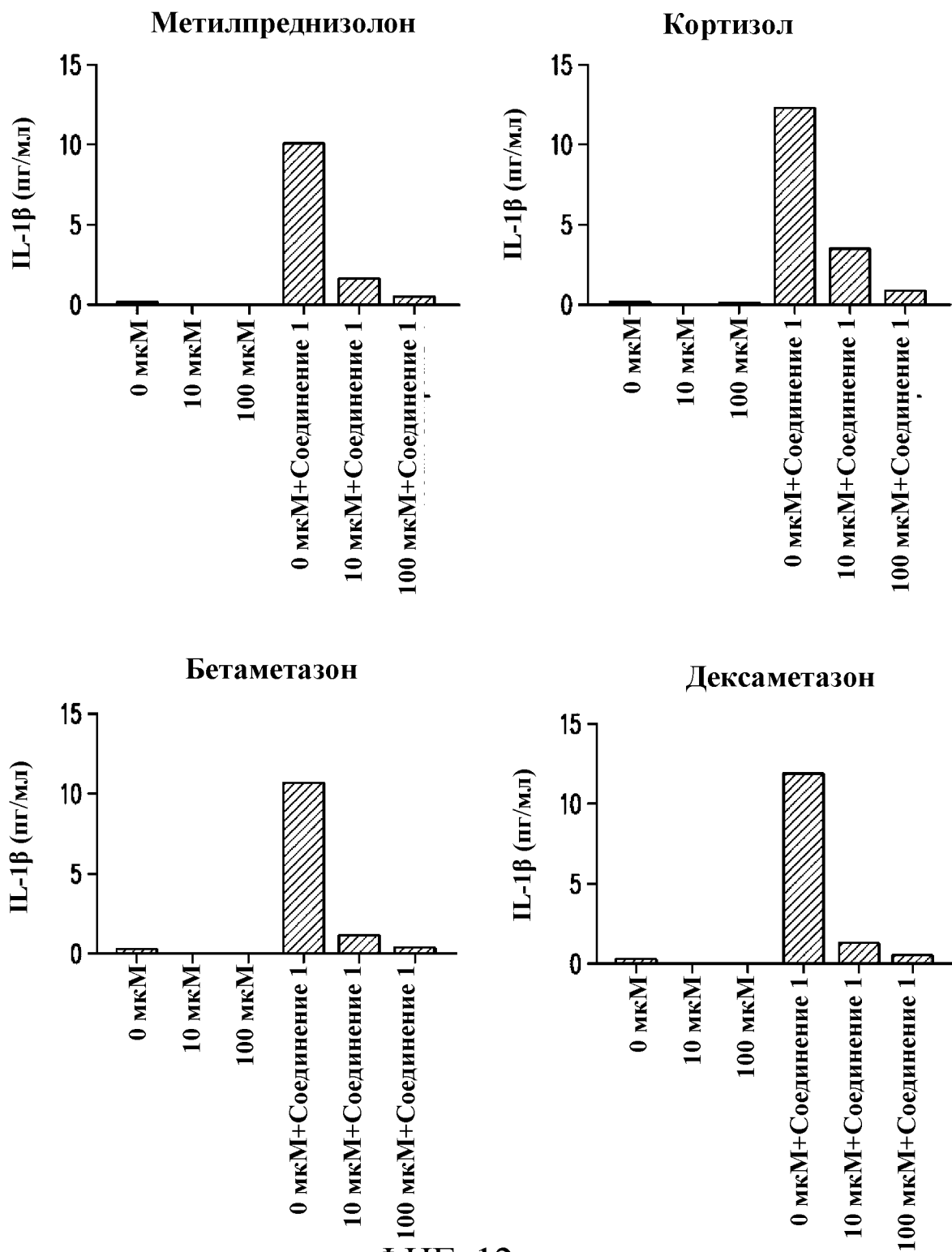
ФИГ. 10В



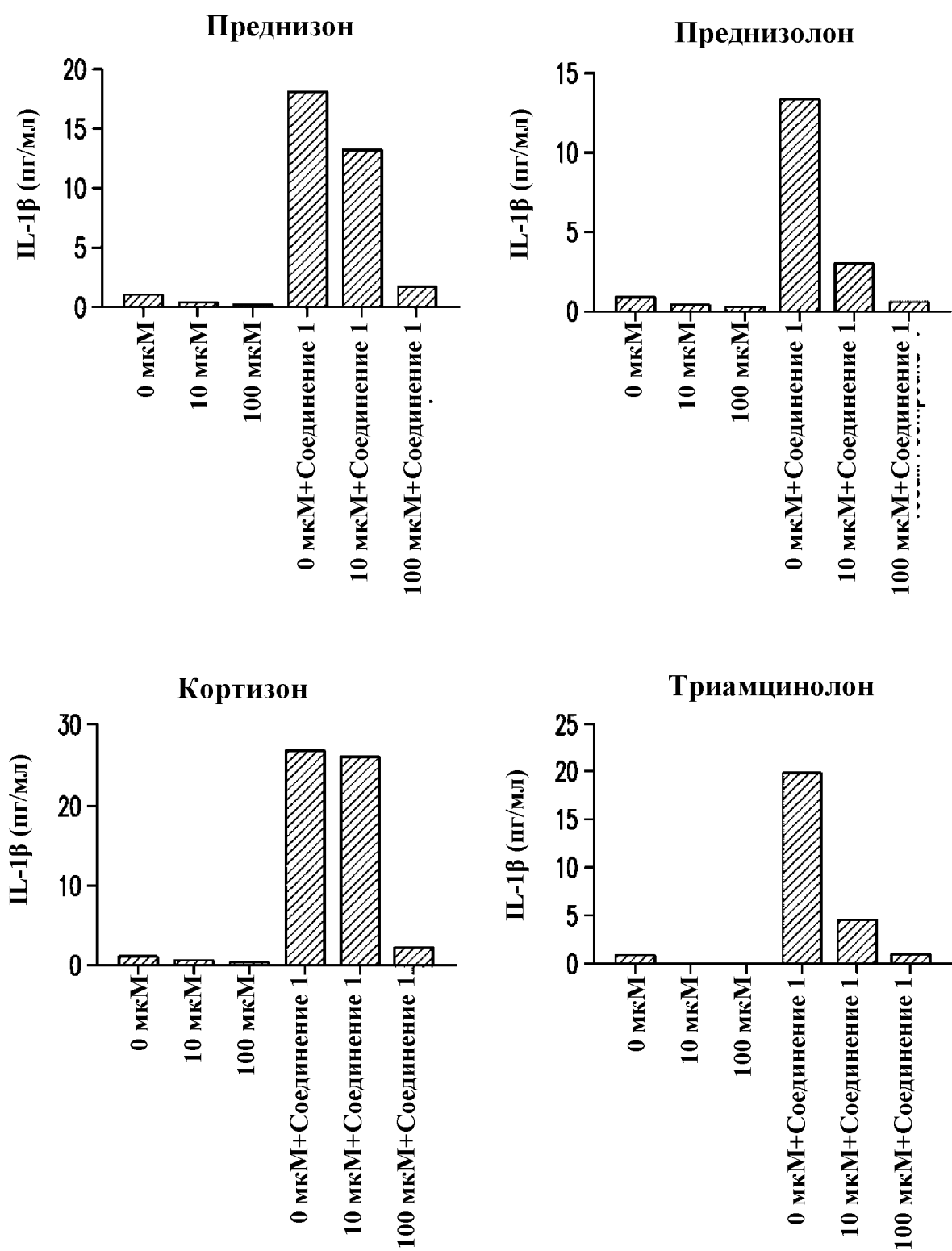
ФИГ. 11



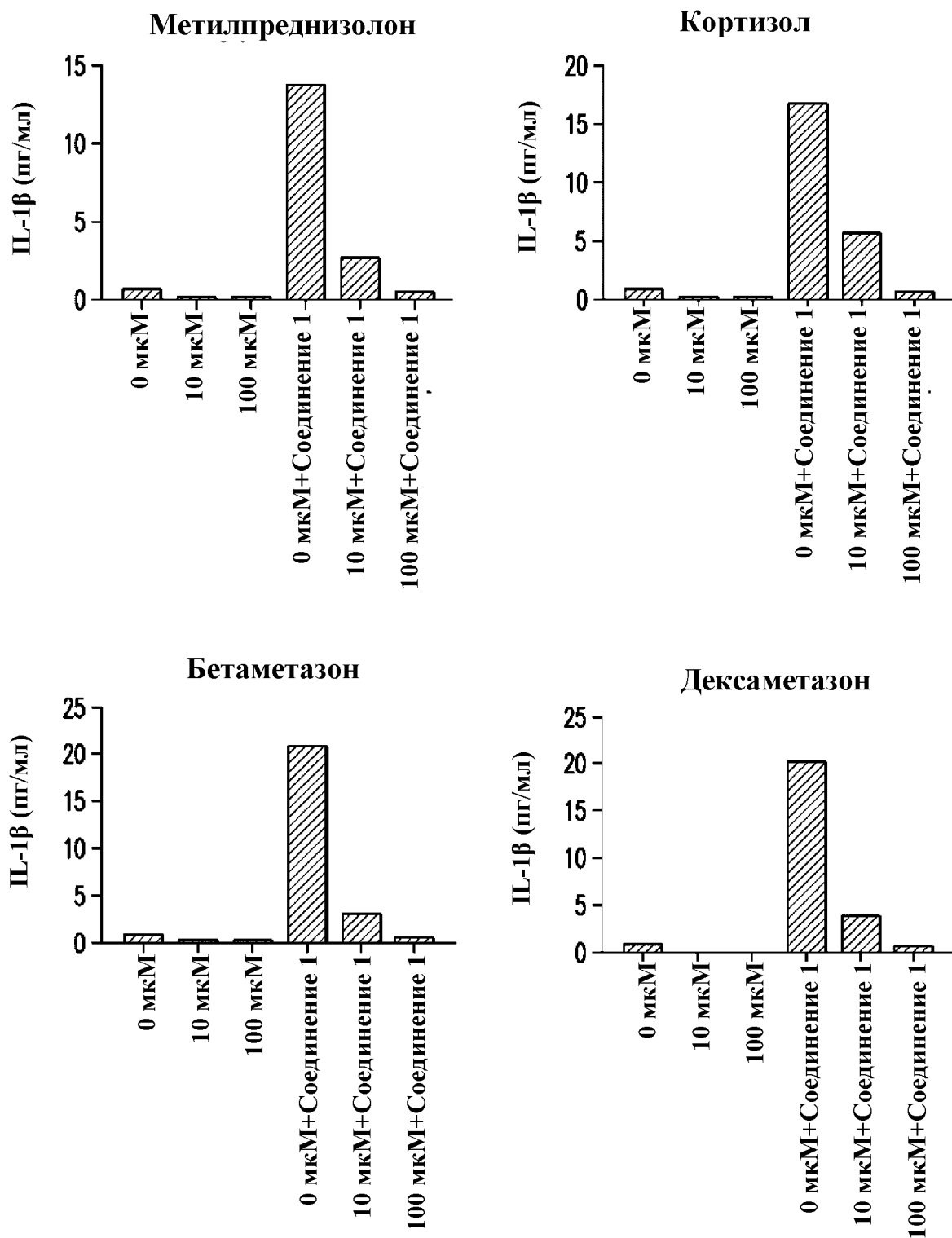
ФИГ. 12



ФИГ. 12 продолжение



ФИГ. 13



ФИГ. 13 продолжение