

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.08.26

(51) Int. Cl. *A61K 31/00* (2006.01)
A61K 31/4188 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.11.13

(54) КОМБИНАЦИЯ ИНГИБИТОРА ВТК И ИНГИБИТОРА MDM2 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

(31) 62/935,178; 63/012,723

(72) Изобретатель:
Ротбаум Уэйн (US)

(32) 2019.11.14; 2020.04.20

(33) US

(74) Представитель:
Фелицына С.Б. (RU)

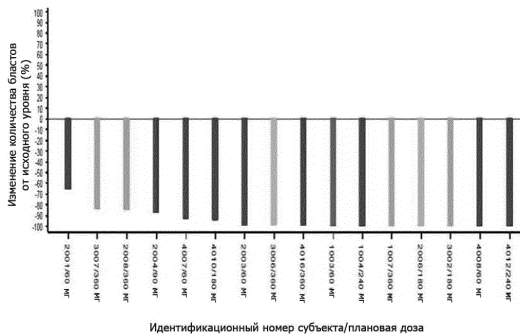
(86) PCT/US2020/060422

(87) WO 2021/097213 2021.05.20

(71) Заявитель:

КУОГ АйПи ХОЛДИНГС ЛЛК (US)

(57) Способы лечения и фармацевтические композиции для лечения рака, в том числе В-клеточных гематологических раковых заболеваний, выбранных из группы, состоящей из хронического лимфолейкоза (CLL), мелкоклеточного лимфолейкоза (SLL), неходжкинской лимфомы (NHL), диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL), фолликулярной лимфомы (FL), мантийноклеточной лимфомы (MCL), лимфомы Ходжкина, В-клеточного острого лимфобластного лейкоза (B-ALL), лимфомы Беркитта и макроглобулинемии Вальденстрёма (WM).



КОМБИНАЦИЯ ИНГИБИТОРА ВТК И ИНГИБИТОРА MDM2 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Способы лечения рака с помощью комбинации ингибитора гомолога гена Mouse double minute 2 (MDM2) и ингибитора ВТК.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Белок p53 является супрессором опухолей и фактором транскрипции, который реагирует на клеточный стресс путем активации транскрипции различных генов, участвующих в остановке клеточного цикла, апоптозе, старении и репарации ДНК. В отличие от нормальных клеток, у которых активация p53 возникает не так часто, раковые клетки находятся в условиях постоянного стресса из-за различных повреждений, включая гипоксию и активацию проапоптотических онкогенов. Таким образом, инактивация пути p53 в опухолях дает значительное избирательное преимущество, и высказывалось предположение, что устранение функции p53 может быть предпосылкой для выживания опухолей. В поддержку этого мнения три группы исследователей на мышинных моделях показали, что для поддержания привитых опухолей требуется непрерывное отсутствие функции p53. Когда исследователи восстанавливали функцию p53 в опухолях с инактивированным p53, происходила регрессия опухолей.

Белок p53 инактивируется мутацией и/или теряется в 50% солидных опухолей и 10% жидких опухолей. Другие ключевые представители пути p53 также подвергаются генетическим или эпигенетическим изменениям при раке. Онкогенный белок MDM2 ингибирует функцию p53 и активируется за счет амплификации гена с частотой, которая достигает 10%. В свою очередь, MDM2 ингибируется другим супрессором опухолей, p14ARF. Высказывалось предположение, что изменения по нисходящей от p53 могут быть ответственны по меньшей мере за частичную инактивацию пути p53 в опухолях с p53 WT (p53 дикого типа). В поддержку этой концепции некоторые опухоли p53WT проявляют явное снижение апоптотической способности, хотя их способность подвергаться остановке клеточного цикла остается неизменной. Одна из стратегий лечения рака включает использование малых молекул, связывающих MDM2 и нейтрализующих его взаимодействие с p53. MDM2 ингибирует активность p53 по трем механизмам: 1) действуя как убиквитинлигаза E3, способствует деградации p53; 2) связывается с доменом активации транскрипции p53 и блокирует его; и 3) экспортирует p53 из ядра в цитоплазму. Все эти три механизма будут блокироваться при нейтрализации взаимодействия MDM2-p53. В частности, такая терапевтическая стратегия может быть применима к опухолям с

p53 WT, а в исследованиях с низкомолекулярными ингибиторами MDM2 проявлялось многообещающее снижение роста опухолей как *in vitro*, так и *in vivo*. Кроме того, у пациентов с опухолями с инактивированным p53 стабилизация p53 дикого типа в нормальных тканях за счет ингибирования MDM2 могла бы обеспечить избирательную защиту нормальных тканей от митотических ядов. В настоящем изобретении MDM2 означает белок MDM2 человека, а p53 означает белок p53 человека. Отметим, что MDM2 человека также может обозначаться как HDM2 или hMDM2. Несколько ингибиторов MDM2 проходят клинические испытания на людях для лечения различных раковых заболеваний.

Тирозинкиназа Брутона (ВТК) представляет собой нерецепторную протеинкиназу из семейства Тес, которая экспрессируется в В-клетках и миелоидных клетках. Хорошо изучена функция ВТК в сигнальных путях, активируемых при взаимодействии В-клеточного рецептора (BCR) и FcεR1 на тучных клетках. Кроме того, предполагается и функция ВТК в качестве нижележащей мишени при передаче сигналов Toll-подобных рецепторов. Функциональные мутации в ВТК у людей вызывают первичный иммунодефицит, называемый XLA, который характеризуется дефектом развития В-клеток с блокировкой между стадиями про- и пре-В-клеток. Это приводит к почти полному отсутствию В-лимфоцитов у человека, вызывая выраженное снижение всех классов сывороточных иммуноглобулинов. Эти данные подтверждают ключевую роль ВТК в регуляции продукции аутоантител при аутоиммунных заболеваниях. Кроме того, регуляция ВТК может затрагивать BCR-индуцированную продукцию провоспалительных цитокинов и хемокинов в В-клетках, что указывает на широкий потенциал ВТК при лечении аутоиммунных заболеваний.

Учитывая регуляторную роль ВТК в опосредованной FcεR активации тучных клеток, ингибиторы ВТК также могут проявлять потенциал при лечении аллергических реакций (Gilfillan, Immunological Reviews, 2009, 288, 149-169).

Кроме того, сообщалось, что ВТК участвует и в индуцированной RANKL дифференцировке остеокластов (Shinohara, Cell, 2008, 132, 794-806), поэтому она также может представлять интерес для лечения нарушений резорбции костей.

Другие заболевания, при которых важную роль играют нарушения функций В-клеток, – это В-клеточные онкологии. Так, терапия антителами против CD20 эффективно применяется в клинике для лечения фолликулярной лимфомы, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы и хронического лимфоцитарного лейкоза (Lim, Haematologica, 2010, 95, 135-143). Отмечавшаяся роль ВТК в регуляции пролиферации и апоптоза В-клеток указывает на то, что существует потенциал для ингибиторов ВТК

также и при лечении В-клеточных лимфом. В частности, ингибирование ВТК может быть актуальным для В-клеточных лимфом, вызванных хронической активацией передачи сигналов BCR (Davis, Nature, 2010, 463, 88-92).

Настоящее изобретение касается способов лечения рака у больных людей с помощью ингибитора MDM2 и ингибитора ВТК.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящим изобретением предусмотрен способ лечения рака, включающий совместное введение нуждающимся в этом людям одной или нескольких композиций, содержащих терапевтически эффективное количество (1) ингибитора MDM2 или его фармацевтически приемлемой соли и (2) ингибитора тирозинкиназы Брутона (ВТК) или его фармацевтически приемлемой соли.

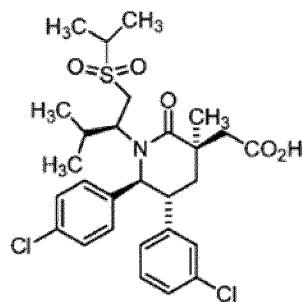
В одном воплощении ингибитор MDM2 вводится перед введением ингибитора ВТК.

В одном воплощении ингибитор MDM2 вводится одновременно с введением ингибитора ВТК.

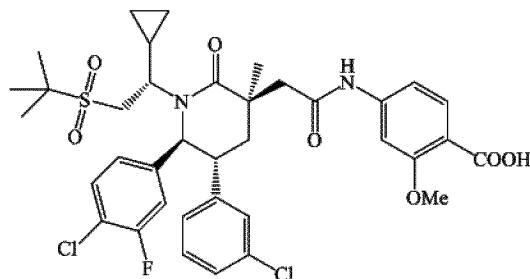
В одном воплощении ингибитор MDM2 вводится после введения ингибитора ВТК.

В одном воплощении ингибитор MDM2 выбирают из группы, состоящей из соединений, перечисленных в табл. 1, либо их фармацевтически приемлемых солей.

В одном воплощении ингибитор MDM2 представляет собой соединение по формуле (I) или соединение по формуле (II):



(I)

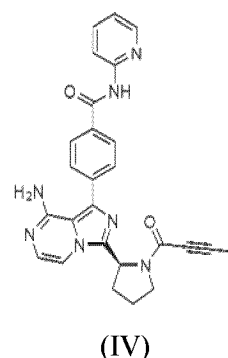
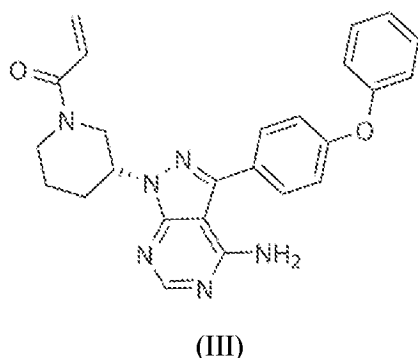


(II)

В одном воплощении терапевтически эффективное количество ингибитора MDM2 выбирают из группы, состоящей из 5 мг, 10 мг, 12,5 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 50 мг, 60 мг, 70 мг, 75 мг, 100 мг, 120 мг, 125 мг, 140 мг, 150 мг, 175 мг, 180 мг, 200 мг, 210 мг, 225 мг, 240 мг, 250 мг, 275 мг, 280 мг, 300 мг, 325 мг, 350 мг, 360 мг, 375 мг, 400 мг, 420 мг, 425 мг, 450 мг, 475 мг, 480 мг, 490 мг, 500 мг, 525 мг, 540 мг, 550 мг, 560 мг, 600 мг, 630 мг и 700 мг.

В одном воплощении ингибитор ВТК выбирают из группы, состоящей из соединений, перечисленных в табл. 2, либо их фармацевтически приемлемых солей.

В одном воплощении ингибитор ВТК представляет собой соединение по формуле (III) (ибрутиниб) или соединение по формуле (IV) (акалабрутиниб):



В одном воплощении терапевтически эффективное количество ингибитора ВТК выбирают из группы, состоящей из 5 мг, 10 мг, 12,5 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 50 мг, 60 мг, 70 мг, 75 мг, 100 мг, 120 мг, 125 мг, 140 мг, 150 мг, 175 мг, 180 мг, 200 мг, 210 мг, 225 мг, 240 мг, 250 мг, 275 мг, 280 мг, 300 мг, 325 мг, 350 мг, 360 мг, 375 мг, 400 мг, 420 мг, 425 мг, 450 мг, 475 мг, 480 мг, 490 мг, 500 мг, 525 мг, 540 мг, 550 мг, 560 мг, 600 мг, 630 мг и 700 мг.

В одном воплощении рак представляет собой В-клеточное гематологическое раковое заболевание.

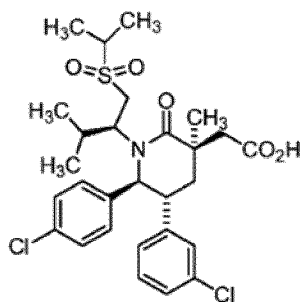
В одном воплощении В-клеточное гематологическое раковое заболевание выбирают из группы, состоящей из хронического лимфолейкоза (CLL), мелкоклеточного лимфолейкоза (SLL), неходжкинской лимфомы (NHL), диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL), фолликулярной лимфомы (FL), мантийноклеточной лимфомы (MCL), лимфомы Ходжкина, В-клеточного острого лимфобластного лейкоза (B-ALL), лимфомы Беркитта и макроглобулинемии Вальденстрёма (WM).

В одном воплощении рак выбирают из группы, состоящей из миелофиброза, множественной миеломы и острого миелоидного лейкоза.

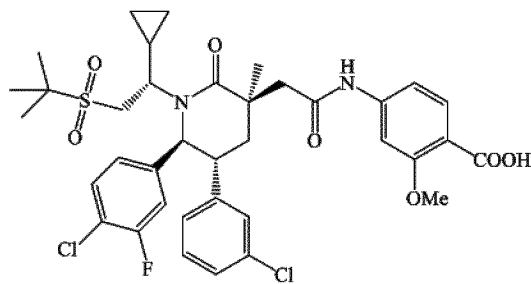
В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие терапевтически эффективные количества (1) ингибитора MDM2 или его фармацевтически приемлемой соли и (2) ингибитора тирозинкиназы Брутона (ВТК) или его фармацевтически приемлемой соли, для применения при лечении рака.

В одном воплощении ингибитор MDM2 выбирают из группы, состоящей из соединений, перечисленных в табл. 1, либо их фармацевтически приемлемых солей.

В одном воплощении ингибитор MDM2 представляет собой соединение по формуле (I) или соединение по формуле (II):



(I)

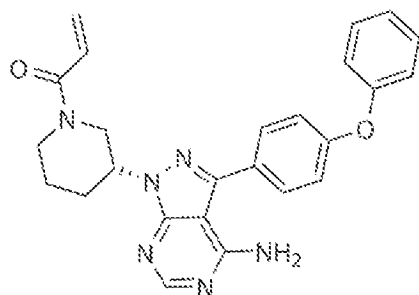


(II)

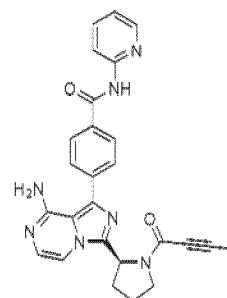
В одном воплощении терапевтически эффективное количество ингибитора MDM2 выбирают из группы, состоящей из 5 мг, 10 мг, 12,5 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 50 мг, 60 мг, 70 мг, 75 мг, 100 мг, 120 мг, 125 мг, 140 мг, 150 мг, 175 мг, 180 мг, 200 мг, 210 мг, 225 мг, 240 мг, 250 мг, 275 мг, 280 мг, 300 мг, 325 мг, 350 мг, 360 мг, 375 мг, 400 мг, 420 мг, 425 мг, 450 мг, 475 мг, 480 мг, 490 мг, 500 мг, 525 мг, 540 мг, 550 мг, 560 мг, 600 мг, 630 мг и 700 мг.

В одном воплощении ингибитор ВТК выбирают из группы, состоящей из соединений, перечисленных в табл. 2, либо их фармацевтически приемлемых солей.

В одном воплощении ингибитор ВТК представляет собой соединение по формуле (III) (ибрутиниб) или соединение по формуле (IV) (акалабрутиниб):



(III)



(IV)

В одном воплощении терапевтически эффективное количество ингибитора ВТК выбирают из группы, состоящей из 5 мг, 10 мг, 12,5 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 50 мг, 60 мг, 70 мг, 75 мг, 100 мг, 120 мг, 125 мг, 140 мг, 150 мг, 175 мг, 180 мг, 200 мг, 210 мг, 225 мг, 240 мг, 250 мг, 275 мг, 280 мг, 300 мг, 325 мг, 350 мг, 360 мг, 375 мг, 400 мг, 420 мг, 425 мг, 450 мг, 475 мг, 480 мг, 490 мг, 500 мг, 525 мг, 540 мг, 550 мг, 560 мг, 600 мг, 630 мг и 700 мг.

В одном воплощении рак представляет собой В-клеточное гематологическое раковое заболевание.

В одном воплощении В-клеточное гематологическое раковое заболевание выбирают из группы, состоящей из хронического лимфолейкоза (CLL), мелкоклеточного лимфолейкоза (SLL), неходжкинской лимфомы (NHL), диффузной крупноклеточной В-

клеточной лимфомы (DLBCL), фолликулярной лимфомы (FL), мантийноклеточной лимфомы (MCL), лимфомы Ходжкина, В-клеточного острого лимфобластного лейкоза (В-ALL), лимфомы Беркитта и макроглобулинемии Вальденстрёма (WM).

В одном воплощении рак выбирают из группы, состоящей из миелофиброза, множественной миеломы и острого миелоидного лейкоза.

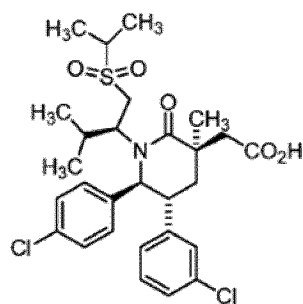
В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрены комбинации, содержащие ингибитор тирозинкиназы Брутона (ВТК) и ингибитор MDM2 либо их фармацевтически приемлемые соли.

В одном воплощении комбинация находится в виде фармацевтической композиции.

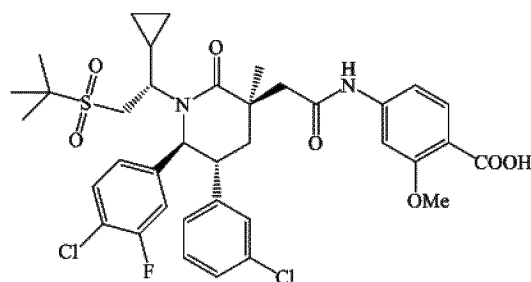
В одном воплощении комбинация находится в виде набора, включающего две или несколько фармацевтических композиций и необязательно упаковочный вкладыш или этикетку с инструкциями по одновременному, разделному или последовательному введению этих фармацевтических композиций, причем эти две или несколько фармацевтических композиций вместе содержат ингибитор MDM2 и ингибитор ВТК либо их фармацевтически приемлемые соли.

В одном воплощении ингибитор MDM2 выбирают из группы, состоящей из соединений, перечисленных в табл. 1, либо их фармацевтически приемлемых солей.

В одном воплощении ингибитор MDM2 представляет собой соединение по формуле (I) или соединение по формуле (II):



(I)

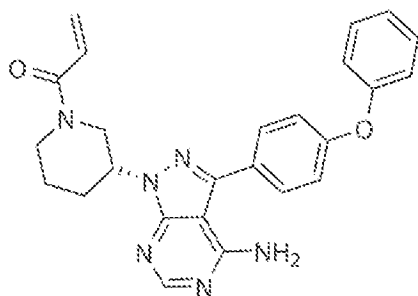


(II)

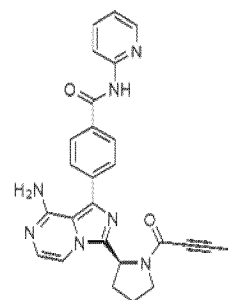
В одном воплощении терапевтически эффективное количество ингибитора MDM2 выбирают из группы, состоящей из 5 мг, 10 мг, 12,5 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 50 мг, 60 мг, 70 мг, 75 мг, 100 мг, 120 мг, 125 мг, 140 мг, 150 мг, 175 мг, 180 мг, 200 мг, 210 мг, 225 мг, 240 мг, 250 мг, 275 мг, 280 мг, 300 мг, 325 мг, 350 мг, 360 мг, 375 мг, 400 мг, 420 мг, 425 мг, 450 мг, 475 мг, 480 мг, 490 мг, 500 мг, 525 мг, 540 мг, 550 мг, 560 мг, 600 мг, 630 мг и 700 мг.

В одном воплощении ингибитор ВТК выбирают из группы, состоящей из соединений, перечисленных в табл. 2, либо их фармацевтически приемлемых солей.

В одном воплощении ингибитор ВТК представляет собой соединение по формуле (III) (ибрутиниб) или соединение по формуле (IV) (акалабрутиниб):



(III)



(IV)

В одном воплощении терапевтически эффективное количество ингибитора ВТК выбирают из группы, состоящей из 5 мг, 10 мг, 12,5 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 50 мг, 60 мг, 70 мг, 75 мг, 100 мг, 120 мг, 125 мг, 140 мг, 150 мг, 175 мг, 180 мг, 200 мг, 210 мг, 225 мг, 240 мг, 250 мг, 275 мг, 280 мг, 300 мг, 325 мг, 350 мг, 360 мг, 375 мг, 400 мг, 420 мг, 425 мг, 450 мг, 475 мг, 480 мг, 490 мг, 500 мг, 525 мг, 540 мг, 550 мг, 560 мг, 600 мг, 630 мг и 700 мг.

В одном воплощении рак представляет собой В-клеточное гематологическое раковое заболевание.

В одном воплощении В-клеточное гематологическое раковое заболевание выбирают из группы, состоящей из хронического лимфолейкоза (CLL), мелкоклеточного лимфолейкоза (SLL), неходжкинской лимфомы (NHL), диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL), фолликулярной лимфомы (FL), мантийноклеточной лимфомы (MCL), лимфомы Ходжкина, В-клеточного острого лимфобластного лейкоза (B-ALL), лимфомы Беркитта и макроглобулинемии Вальденстрёма (WM).

В одном воплощении рак выбирают из группы, состоящей из миелофиброза, множественной миеломы и острого миелоидного лейкоза.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ФИГУР

Предшествующее краткое изложение, а также последующее подробное описание изобретения станет более понятным при чтении вместе с прилагаемыми чертежами.

На фиг. 1 представлены изменения количества бластов в периферической крови после лечения больных AML ($n = 16$ испытуемых) с помощью ингибитора MDM2 – соединения по формуле (I).

На фиг. 2 представлены изменения количества бластов в костном мозге после лечения больных AML ($n = 19$ испытуемых) с помощью ингибитора MDM2 – соединения по формуле (I).

На фиг. 3 представлена мобилизация лимфоцитов в периферический кровоток

после ингибирования ВТК. Ibg = ибрутиниб; Veh = носитель.

РАСКРЫТИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Хотя здесь представлены и описаны предпочтительные воплощения изобретения, однако данные воплощения приводятся только для примера и не должны никоим образом ограничивать объем изобретения. При практическом применении изобретения можно использовать различные альтернативы описанным воплощениям изобретения.

Если не указано иначе, все используемые здесь технические и научные термины имеют такие значения, которые общеприняты среди специалистов в той области, к которой относится данное изобретение.

Термины “вводится в комбинации с” и “совместное введение” в настоящем изобретении охватывают введение двух или нескольких активных фармацевтических ингредиентов субъекту с тем, чтобы оба средства и/или их метаболиты присутствовали у субъекта в одно и то же время. Совместное введение включает одновременное введение отдельных композиций, введение отдельных композиций в разное время или введение таких композиций, в которых присутствуют два или несколько средств.

Термин “комбинация” или “фармацевтическая комбинация” служит здесь для обозначения либо фиксированной комбинации в одной стандартной дозовой форме, либо нефиксированной комбинации или набора из частей для комбинированного введения, причем терапевтические средства могут вводиться вместе, независимо в одно и то же время или по отдельности в различные промежутки времени, что предпочтительно способствует проявлению кооперативного, т.е. синергического действия партнеров по комбинации. Итак, отдельные соединения из фармацевтической комбинации по настоящему изобретению можно вводить одновременно или последовательно.

Кроме того, фармацевтические комбинации по настоящему изобретению могут быть в виде фиксированных комбинаций или в виде нефиксированных комбинаций.

Термин “эффективное количество” или “терапевтически эффективное количество” означает такое количество активного фармацевтического ингредиента или комбинации активных фармацевтических ингредиентов, как описано здесь, которое достаточно для предполагаемого применения, включая, без ограничения, лечение заболевания. Терапевтически эффективное количество может варьироваться в зависимости от предполагаемого применения (*in vitro* или *in vivo*) или же от субъекта (напр., веса, возраста и пола субъекта) и подлежащего лечению заболевания, тяжести заболевания, способа введения и других факторов, которые легко определяются рядовыми специалистами в данной области. Этот термин также применяется к дозам, которые должны вызывать определенную реакцию в целевых клетках (напр., снижение адгезии

тромбоцитов и/или миграции клеток). Конкретная доза будет варьироваться в зависимости от выбранных конкретных соединений, определенного режима дозирования, от того, вводится ли соединение в комбинации с другими соединениями, времени введения, ткани, в которую оно вводится, и физической системы доставки, в которой находится это соединение.

Термины “энантиомерно обогащенные”, “энантиомерно чистые” и “нерацемические” в настоящем изобретении относятся к таким композициям, в которых содержание одного энантиомера превышает содержание того же энантиомера в контрольной смеси из рацемической композиции (напр., более 1:1 по массе). Например, энантиомерно обогащенный препарат (S)-энантиомера означает такой препарат соединения, в котором содержится более 50% масс. (S)-энантиомера по отношению к (R)-энантиомеру типа не менее 75% масс., как-то не менее 80% масс. В некоторых воплощениях обогащение может значительно превышать 80% масс., образуя “существенно энантиомерно обогащенные”, “практически энантиомерно чистые” или “практически нерацемические” препараты, что означает такие препараты композиций, в которых содержится не менее 85% масс. одного энантиомера относительно другого энантиомера типа не менее 90% масс., как-то не менее 95% масс. Термины “диастереомерно обогащенные” и “диастереомерно чистые” в настоящем изобретении относятся к таким композициям, в которых содержание одного диастереомера превышает содержание того же диастереомера в контрольной смеси диастереомеров. В некоторых воплощениях обогащение может значительно превышать 80% масс., образуя “существенно диастереомерно обогащенные” или “практически диастереомерно чистые” препараты, что означает такие препараты композиций, в которых содержится не менее 85% масс. одного диастереомера по отношению к другим диастереомерам типа не менее 90% масс., как-то не менее 95% масс.

В некоторых воплощениях энантиомерно обогащенные композиции обладают большей активностью в отношении терапевтического действия на единицу массы, чем рацемические смеси этих композиций. Энантиомеры могут быть выделены из смесей методами, известными специалистам в данной области, включая хиральную жидкостную хроматографию высокого давления (HPLC) и получение и кристаллизацию хиральных солей; а некоторые энантиомеры могут быть получены путем асимметрического синтеза. К примеру, см. Jacques, Enantiomers, Racemates and Resolutions, Wiley Interscience, New York (1981); E. L. Eliel and S. H. Wilen, Stereochemistry of Organic Compounds, Wiley-Interscience, New York (1994).

“Энантиомерная чистота” в настоящем изобретении означает относительное

количество, выраженное в процентах, наличия определенного энантиомера по отношению к другому энантиомеру. Например, если соединение, которое потенциально может иметь конфигурацию (R)- или (S)-изомера, присутствует в виде рацемической смеси, то энантиомерная чистота составляет около 50% по отношению к (R)- или (S)-изомеру. Если же у этого соединения одна изомерная форма преобладает над другой, к примеру, 80% (S) и 20% (R), то энантиомерная чистота соединения в отношении (S)-изомерной формы составляет 80%. Энантиомерную чистоту соединения можно определить различными способами, известными в данной области, включая, без ограничения, хроматографию на хиральном носителе, поляриметрический анализ вращения поляризованного света, спектроскопию ядерного магнитного резонанса с использованием реагентов хирального сдвига, которые включают, без ограничения, содержащие лантаноиды хиральные комплексы или спирт Пиркла, либо дериватизацию соединений с помощью хиральных соединений типа кислоты Мошера с последующей хроматографией или спектроскопией ядерного магнитного резонанса.

Термин “фиксированная комбинация” означает, что терапевтические средства, напр., отдельные соединения из комбинации, находятся в виде отдельных единиц или дозовых форм.

Термин “IC₅₀” означает концентрацию полумаксимального ингибирования, т.е. ингибирования данной активности на 50%. Термин “EC₅₀” означает концентрацию препарата, при которой достигается полумаксимальная реакция.

“Изомеры” представляют собой разные соединения, имеющие одинаковую молекулярную формулу. “Стереоизомеры” – это изомеры, отличающиеся только тем, как атомы располагаются в пространстве, т.е. имеющие разную стереохимическую конфигурацию. “Энантиомеры” – это пара стереоизомеров, представляющих собой несовмещающиеся зеркальные отображения друг друга. Смесь 1:1 пары энантиомеров является “рацемической” смесью. Термин “(±)” применяется для обозначения рацемической смеси, где это уместно. “Диастереоизомеры” – это стереоизомеры, которые имеют по меньшей мере два асимметричных атома, но не являются зеркальными отображениями друг друга. Абсолютная стереохимия определяется по системе R-S Кана-Ингольда-Прелога. Если соединение является чистым энантиомером, то стереохимия по каждому хиральному углероду может быть указана как R либо S. Разделенные соединения, абсолютная конфигурация которых неизвестна, могут быть обозначены как (+) или (-) в зависимости от направления (право- или левовращающего), в котором они вращают плоскость поляризации света при длине волны D-линии натрия. Некоторые из описанных здесь соединений содержат один или несколько центров асимметрии, поэтому

они могут образовывать энантиомеры, диастереомеры и другие стереоизомерные формы, которые можно определить по абсолютной стереохимии как (R) или (S). Представленные химические соединения, фармацевтические композиции и способы должны включать все такие возможные изомеры, в том числе рацемические смеси, оптически чистые формы и промежуточные смеси. Оптически активные (R)- и (S)-изомеры могут быть получены с помощью хиральных синтонов или хиральных реагентов либо выделены стандартными методами. Когда описанные здесь соединения содержат олефиновые двойные связи или другие центры геометрической асимметрии и если не указано иначе, то предполагается, что эти соединения включают геометрические E- и Z-изомеры.

В одном воплощении описанные здесь соединения включают и свои изомеры, стереоизомеры и энантиомеры.

Термин “нефиксированная комбинация” означает то, что терапевтические средства, напр., отдельные соединения из комбинации, вводятся пациентам в виде отдельных единиц или дозовых форм одновременно либо последовательно без каких-либо конкретных ограничений по времени, причем предпочтительно такое введение обеспечивает терапевтически эффективные уровни двух терапевтических средств в организме нуждающегося в этом субъекта, напр., млекопитающего или человека.

“Фармацевтически приемлемые носители” или “фармацевтически приемлемые эксципиенты” охватывают всевозможные растворители, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые средства, изотоники и замедляющие всасывание средства. Применение таких сред и средств для активных фармацевтических ингредиентов хорошо известно в данной области. За исключением случаев, когда какая-либо стандартная среда или средство несовместимы с активным фармацевтическим ингредиентом, предусматривается их применение в терапевтических композициях по изобретению. В описанные композиции также могут входить дополнительные активные ингредиенты. Если не указано иначе или не указано четко в тексте, ссылки на терапевтические средства, применяемые в фармацевтических комбинациях по настоящему изобретению, включают как свободные основания соединений, так и все фармацевтически приемлемые соли этих соединений.

Термин “фармацевтически приемлемая соль” относится к солям, полученным из различных органических и неорганических противоионов, известных в данной области. Фармацевтически приемлемые соли с кислотами могут быть образованы с неорганическими кислотами или органическими кислотами. Неорганические кислоты, из которых могут быть получены соли, включают, к примеру, соляную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту и фосфорную кислоту.

Органические кислоты, из которых могут быть получены соли, включают, к примеру, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, пировиноградную кислоту, щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, коричную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту и салициловую кислоту. Фармацевтически приемлемые соли с основаниями могут быть образованы с неорганическими или органическими основаниями. Неорганические основания, из которых могут быть получены соли, включают, к примеру, натрий, калий, литий, аммоний, кальций, магний, железо, цинк, медь, марганец и алюминий. Органические основания, из которых могут быть получены соли, включают, к примеру, первичные, вторичные и третичные амины, замещенные амины, в том числе природные замещенные амины, циклические амины и щелочные ионообменные смолы. Конкретные примеры включают изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин и этаноламин. В отдельных воплощениях фармацевтически приемлемые соли с основаниями выбирают из солей аммония, калия, натрия, кальция и магния. Термин “сокристалл” означает молекулярный комплекс, полученный из различных сокристаллообразователей, известных в данной области. В отличие от соли, сокристалл обычно не включает перенос протонов между сокристаллом и препаратом, а включает межмолекулярные взаимодействия типа водородных связей, стэкинга ароматических колец или дисперсионных сил между сокристаллообразователем и препаратом в кристаллической структуре.

Термины “QD”, “qd” или “q.d.” означают *quaque die* (каждый день), то есть один раз в сутки. Термины “BID”, “bid” или “b.i.d.” означают *bis in die*, то есть два раза в сутки. Термины “TID”, “tid” или “t.i.d.” означают *ter in die*, то есть три раза в сутки. Термины “QID”, “qid” или “q.i.d.” означают *quater in die*, то есть четыре раза в сутки.

“Сольват” означает то, что соединение находится в физической ассоциации с одной или несколькими молекулами фармацевтически приемлемого растворителя.

Термин “терапевтический эффект” в настоящем изобретении охватывает терапевтическое действие и/или профилактическое действие, как описано выше. Профилактическое действие включает замедление или устранение возникновения заболевания или состояния, замедление или устранение появления симптомов заболевания или состояния, замедление, остановку или регрессию течения заболевания или состояния или же любые их комбинации.

При использовании здесь диапазонов для описания, к примеру, физических или химических свойств типа молекулярной массы или химических формул в них должны

входить все комбинации и субкомбинации диапазонов и их конкретные воплощения. Термин “примерно” при указании числа или числового диапазона означает, что данное число или числовой диапазон является приближенным в пределах экспериментальной изменчивости (или в пределах статистической экспериментальной ошибки), поэтому это число или числовой диапазон может варьироваться на, к примеру, от 1% до 15% от указанного числа или числового диапазона. Термин “включающий” (и родственные термины, такие как “включать” или “включает” или “содержащий” или “включающий в себя”) включает такие, к примеру, воплощения, как составы веществ, способы или процессы, которые “состоят из” или “состоят в основном из” описанных признаков.

Соединения по изобретению также включают кристаллические и аморфные формы, в том числе, к примеру, полиморфы, псевдополиморфы, сольваты, гидраты, несольватированные полиморфы (включая ангидраты), конформационные полиморфы и аморфные формы соединений, а также их комбинации. “Кристаллические формы” и “полиморфы” охватывают все кристаллические и аморфные формы соединения, в том числе, к примеру, полиморфы, псевдополиморфы, сольваты, гидраты, несольватированные полиморфы (включая ангидраты), конформационные полиморфы и аморфные формы, а также их комбинации, если только не указана конкретная кристаллическая или аморфная форма.

Совместное введение соединений

Тирозинкиназа Брутона (ВТК) участвует в регуляции роста, миграции и адгезии В-клеток. Важность ВТК в перемещении клеток подчеркивает клональное контрактирование, происходящее при лимфоцитозе, типичном для ингибитора фермента ВТК ибрутиниба, при В-клеточных раковых заболеваниях, включая хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL). При ингибировании ВТК ибрутинибом снижается уровень CXCR4 на поверхностной мембране (sm), но не CXCR5, CD49d и других рецепторов адгезии/наведения. Снижение уровня smCXCR4 приводит к быстрому перераспределению клеток CLL из селезенки и лимфатических узлов в кровотоки. Клетки CLL с поврежденным smCXCR4 при ингибировании ВТК не могут попасть в селезенку. Эти функциональные изменения в основном являются результатом ингибирования фосфорилирования CXCR4 по Ser339, опосредованного блокированием ферментативной активности ВТК и косвенно воздействием на функцию нижележащих мишеней PLC γ 2 и PKC μ и, в конечном итоге, на синтез PIM-1 и самой ВТК: Chen, *Leukemia* 2016, 30, 833-843.

Также оказалось, что экспрессия CXCR4 подавляется в клетках CD34⁺ у пациентов с миелофиброзом и миелоидной метаплазией: Rosti, *Blood Cells, Molecules and Diseases*, 2007, 38, 280-286. Блокирование рецептора CXCR4 явно способно “мобилизовать”

гемопоэтические стволовые клетки в кровотоке в виде стволовых клеток периферической крови.

Как видно из фиг. 1-2, представляющих результаты клинических испытаний применения ингибитора MDM2 для лечения AML, было уничтожено 100% бластов в периферической крови по сравнению с гораздо меньшим процентом в костном мозге. Следовательно, не придерживаясь какой-либо теории, комбинация ингибитора MDM2 и ингибитора ВТК должна проявлять синергические эффекты при лечении В-клеточных раковых заболеваний и миелоидных заболеваний.

Итак, настоящим изобретением предусмотрены фармацевтические комбинации или фармацевтические композиции, которые особенно полезны в качестве лекарственных средств. В частности, комбинации или композиции по настоящему изобретению могут применяться при лечении рака. В одном воплощении рак представляет собой В-клеточное гематологическое раковое заболевание, выбранное из группы, состоящей из хронического лимфолейкоза (CLL), мелкоклеточного лимфолейкоза (SLL), неходжкинской лимфомы (NHL), диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL), фолликулярной лимфомы (FL), мантийноклеточной лимфомы (MCL), лимфомы Ходжкина, В-клеточного острого лимфобластного лейкоза (B-ALL), лимфомы Беркитта и макроглобулинемии Вальденстрёма (WM). В другом воплощении рак выбирают из группы, состоящей из миелофиброза, множественной миеломы и острого миелоидного лейкоза. В одном воплощении рак представляет собой миелопролиферативную неоплазию (MPN), выбранную из группы, состоящей из истинной полицитемии (PV), миелофиброза, первичного миелофиброза, тромбоцитемии, эссенциальной тромбоцитемии (ET), идиопатического миелофиброза, системного мастоцитоза (SM), хронического нейтрофильного лейкоза (CNL), миелодиспластического синдрома (MDS) и системной болезни тучных клеток (SMCD). Настоящим изобретением также предусмотрено применение фармацевтических комбинаций или фармацевтических композиций по настоящему изобретению для получения лекарственных средств для лечения рака и способ лечения рака у нуждающихся в этом субъектов, включающий введение им терапевтически эффективного количества фармацевтической комбинации по настоящему изобретению или фармацевтической композиции по настоящему изобретению.

Настоящим изобретением предусмотрен способ лечения рака, включающий совместное введение нуждающимся в этом людям одной или нескольких композиций, содержащих терапевтически эффективное количество (1) ингибитора MDM2 или его фармацевтически приемлемой соли и (2) ингибитора тирозинкиназы Брутона (ВТК) или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном воплощении ингибитор MDM2 вводится перед введением ингибитора ВТК.

В одном воплощении ингибитор MDM2 вводится одновременно с введением ингибитора ВТК.

В одном воплощении ингибитор MDM2 вводится после введения ингибитора ВТК.

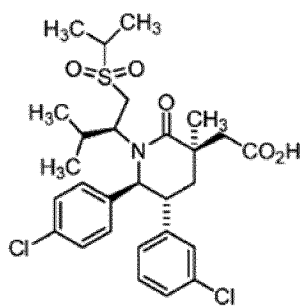
В одном воплощении ингибитор MDM2 выбирают из группы, состоящей из соединений, перечисленных в табл. 1, либо их фармацевтически приемлемых солей.

Таблица 1. Ингибиторы MDM2

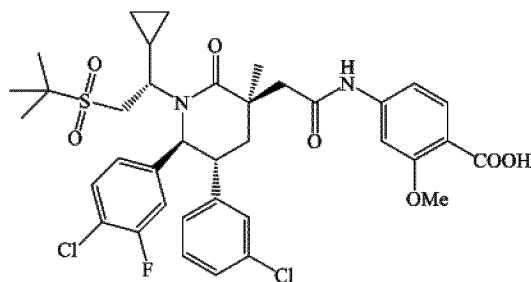
№	Наименование по IUPAC
1	2-[(3R,5R,6S)-5-(3-хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-3-метил-1-[(2S)-3-метил-1-пропан-2-илсульфонилбутан-2-ил]-2-оксопиперидин-3-ил]уксусная кислота
2	4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-хлор-2-фторфенил)-4-(4-хлор-2-фторфенил)-4-циано-5-(2,2-диметилпропил)пирролидин-2-карбонил]амино]-3-метоксибензойная кислота
3	(5bS,6aS,7aS,8R,8aR,9aS,9bS,10aS,10bS)-8-гидрокси-8a-изопропил-10b-метил-2,5,5b,6,6a,8,8a,9a,9b,10b-декагидротрис(оксирено)[2',3':4b,5;2'',3''':6,7;2''',3''':8a,9]фенантро[1,2-с]фуран-3(1H)-он
4	4-[(4S,5R)-4,5-бис(4-хлорфенил)-2-(4-метокси-2-пропан-2-илоксифенил)-4,5-дигидроимидазол-1-карбонил]пиперазин-2-он
5	(4S)-5-(5-хлор-1-метил-2-оксопиримидин-3-ил)-4-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-3-пропан-2-ил-4H-пирроло[3,4-d]имидазол-6-он
6	[(4S,5R)-2-(4-трет-бутил-2-этоксифенил)-4,5-бис(4-хлорфенил)-4,5-диметилимидазол-1-ил]-[4-(3-метилсульфонилпропил)]пиперазин-1-ил]метанон
7	(1S)-1-(4-хлорфенил)-6-метокси-2-[4-[метил-[[4-(4-метил-3-оксопиперазин-1-ил)циклогексил]метил]амино]фенил]-7-пропан-2-илокси-1,4-дигидроизохинолин-3-он
8	4-[4,5-бис(4-хлорфенил)-2-(4-метокси-2-пропан-2-илоксифенил)-4,5-дигидроимидазол-1-карбонил]пиперазин-2-он
9	метил-2-[2-хлор-6-этокси-4-[(3-метил-5-оксо-1-фенилпиразол-4-илиден)метил]феноксид]ацетат
10	(2'R,3R,3'S,5'S)-6-хлор-3'-(3-хлор-2-фторфенил)-5'-(2,2-диметилпропил)-N-(4-гидроксициклогексил)-2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-пирролидин]-2'-карбоксамид
11	(2'R,3S,3'S,5'R)-6-хлор-3'-(3-хлор-2-фторфенил)-5'-(2,2-диметилпропил)-N-(4-гидроксициклогексил)-2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-пирролидин]-2'-карбоксамид
12	4-[8-[(3,4-диметилфенил)сульфамоил]-3a,4,5,9b-тетрагидро-3H-циклопента[с]хинолин-4-ил]бензойная кислота
13	этил-3-[2-(трет-бутиламино)-1-[(4-хлорфенил)метилформиламино]-2-оксоэтил]-6-хлор-1H-индол-2-карбоксилат
14	(2'R,3R,3'S,5'S)-N-(4-карбамоил-2-метоксифенил)-6-хлор-3'-(3-хлор-2-фторфенил)-5'-(2,2-диметилпропил)-2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-пирролидин]-2'-карбоксамид
15	4-[(4R,5S)-4,5-бис(4-хлорфенил)-2-(4-метокси-2-пропан-2-илоксифенил)-4,5-дигидроимидазол-1-карбонил]пиперазин-2-он
16	1-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-4-N-пиридин-4-илбензол-1,4-диамин
17	(E)-1-(4-метилпиперазин-1-ил)-3-(5-нитрофуран-2-ил)проп-2-ен-1-он

18	2-[4-[(4S,5R)-2-(4-трет-бутил-2-этоксифенил)-4,5-бис(4-хлорфенил)-4,5-диметил имидазол-1-карбонил]пиперазин-1-ил]-1-морфолин-4-илэтанон
19	(1R)-1-(4-хлорфенил)-6-метокси-2-[4-[метил-[[4-(4-метил-3-оксопиперазин-1-ил)циклогексил]метил]амино]фенил]-7-пропан-2-илокси-1,4-дигидроизохинолин-3-он
20	4-амино-1-[(2R,3S,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)оксолан-2-ил]пиримидин-2-он
21	(3'R,4'S,5'R)-N-((3R,6S)-6-карбамоилтетрагидро-2H-пиран-3-ил)-6''-хлор-4'-(2-хлор-3-фторпиридин-4-ил)-4,4-диметил-2''-оксодиспиро[циклогексан-1,2'-пирролидин-3',3''-индолин]-5'-карбоксамид
22	(3'R,4'S,5'R)-N-((3R,6S)-6-карбамоилтетрагидро-2H-пиран-3-ил)-6''-хлор-4'-(2-хлор-3-фторпиридин-4-ил)-4,4-диметил-2''-оксодиспиро[циклогексан-1,2'-пирролидин-3',3''-индолин]-5'-карбоксамид-4-метилбензолсульфонат
23	4-((3'R,4'S,5'R)-6''-хлор-4'-(3-хлор-2-фторфенил)-1'-этил-2''-оксодиспиро[циклогексан-1,2'-пирролидин-3',3''-индолин]-5'-карбоксамидо)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновая кислота
24	4-((3'R,4'S,5'R)-6''-хлор-4'-(3-хлор-2-фторфенил)-2''-оксодиспиро[циклогексан-1,2'-пирролидин-3',3''-индолин]-5'-карбоксамидо)бензойная кислота

В одном воплощении ингибитор MDM2 представляет собой соединение по формуле (I) или соединение по формуле (II):



(I)



(II)

В одном воплощении терапевтически эффективное количество ингибитора MDM2 выбирают из группы, состоящей из 5 мг, 10 мг, 12,5 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 50 мг, 60 мг, 70 мг, 75 мг, 100 мг, 120 мг, 125 мг, 140 мг, 150 мг, 175 мг, 180 мг, 200 мг, 210 мг, 225 мг, 240 мг, 250 мг, 275 мг, 280 мг, 300 мг, 325 мг, 350 мг, 360 мг, 375 мг, 400 мг, 420 мг, 425 мг, 450 мг, 475 мг, 480 мг, 490 мг, 500 мг, 525 мг, 540 мг, 550 мг, 560 мг, 600 мг, 630 мг и 700 мг.

В одном воплощении ингибитор ВТК выбирают из группы, состоящей из соединений, перечисленных в табл. 2, либо их фармацевтически приемлемых солей.

Таблица 2. Ингибиторы ВТК

№	Наименование по IUPAC
1	акалабрутиниб: (S)-4-(8-амино-3-(1-(бут-2-иноил)пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид
2	ибрутиниб: 1-[(3R)-3-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-ил]проп-2-ен-1-он
3	(7S)-2-(4-феноксифенил)-7-(1-проп-2-еноилпиперидин-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид
4	2-(4-феноксифенил)-7-(1-проп-2-еноилпиперидин-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид
5	(7R)-2-(4-феноксифенил)-7-(1-проп-2-еноилпиперидин-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид
6	6-амино-9-[(3R)-1-бут-2-иноилпирролидин-3-ил]-7-(4-феноксифенил)пурин-8-он
7	N-[3-[[5-фтор-2-[4-(2-метоксиэтокси)анилино]пиримидин-4-ил]амино]фенил]проп-2-енамид
8	фенебрутиниб: 10-[3-(гидроксиметил)-4-[1-метил-5-[[5-[(2S)-2-метил-4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пиридин-2-ил]амино]-6-оксопиридин-3-ил]пиридин-2-ил]-4,4-диметил-1,10-дiazатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-2(6),7-диен-9-он
9	1-[4-[[[6-амино-5-(4-феноксифенил)пиримидин-4-ил]амино]метил]пиперидин-1-ил]проп-2-ен-1-он
10	1-[4-[[[6-амино-5-(4-феноксифенил)пиримидин-4-ил]амино]метил]пиперидин-1-ил]проп-2-ен-1-он
11	(2-хлор-4-феноксифенил)-[4-[[3R,6S)-6-(гидроксиметил)оксан-3-ил]амино]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]метанон
12	N-[3-[6-[4-[(2R)-1,4-диметил-3-оксопиперазин-2-ил]анилино]-4-метил-5-оксопиразин-2-ил]-2-метилфенил]-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиофен-2-карбоксамид
13	2-[2-[2-[4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-ил]этокси]этокси]-N-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]ацетамид
14	N-[3-[2-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)анилино]фуоро[3,2-d]пиримидин-4-ил]оксифенил]проп-2-енамид
15	4-трет-бутил-N-[2-метил-3-[1-метил-5-[4-(морфолин-4-карбонил)-3-(проп-2-еноиламино)анилино]-6-оксопиридин-3-ил]фенил]бензамид
16	(R,E)-2-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4-метил-4-(4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)пент-2-еннитрил
17	бранебрутиниб: (S)-4-(3-(бут-2-инамидо)пиперидин-1-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксамид
18	4-(трет-бутил)-N-(2-метил-3-(4-метил-6-((4-(морфолин-4-карбонил)фенил)амино)-5-оксо-4,5-дигидропиразин-2-ил)фенил)бензамид
19	N-(1-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)-2-((3-хлорфенил)амино)ацетамид
20	6-циклопропил-8-фтор-2-[2-(гидроксиметил)-3-[1-метил-5-[[5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил]амино]-6-оксопиридин-3-ил]фенил]изохинолин-1-он
21	N-[5-[9-[4-(метансульфонамидо)фенил]-2-оксобензо[h][1,6]нафтиридин-1-ил]-2-метилфенил]проп-2-енамид

22	4-(4-((4-((3-акриламидофенил)амино)-5-фторпиримидин-2-ил)амино)фенокси)-N-метилпиколинамид
23	(7S)-3-фтор-4-[3-(8-фтор-1-метил-2,4-диоксохиназолин-3-ил)-2-метилфенил]-7-(2-гидроксипропан-2-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-карбазол-1-карбоксамид
24	1-[3-фтор-4-[7-(5-метил-1H-имидазол-2-ил)-1-оксо-2,3-дигидроизоиндол-4-ил]фенил]-3-[3-(трифторметил)фенил]мочевина
25	9-(1-метилпиразол-4-ил)-1-(1-проп-2-еноил-2,3-дигидроиндол-6-ил)бензо[h][1,6]нафтиридин-2-он
26	7-(2-гидроксипропан-2-ил)-4-[2-метил-3-(4-оксохиназолин-3-ил)фенил]-9H-карбазол-1-карбоксамид
27	10-[2-(гидроксиметил)-3-[1-метил-6-оксо-5-(пиримидин-4-иламино)пиридин-3-ил]фенил]-4,4-диметил-7-тиа-10-азатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(8),2(6)-диен-9-он
28	(S)-5-амино-1-(1-цианопиперидин-3-ил)-3-(4-(2,4-дифторфенокси)фенил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
29	(S)-4-(3-(1-акрилоилпирролидин-2-ил)-8-аминоимидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид
30	(S,E)-4-(8-амино-3-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид
31	(S)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-иноилпирролидин-2-ил)имидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(4-метилпиридин-2-ил)бензамид
32	(S,E)-4-(8-амино-3-(1-(4-метоксибут-2-еноил)пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(4-пропилпиридин-2-ил)бензамид
33	(S)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-иноилпирролидин-2-ил)имидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид
34	(S)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-иноилпирролидин-2-ил)имидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-2-ил)бензамид
35	(S)-4-(3-(1-акрилоилпирролидин-2-ил)-8-аминоимидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-2-фтор-N-(пиридин-2-ил)бензамид
36	(S)-4-(3-(1-акрилоилпирролидин-2-ил)-8-аминоимидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-2-метокси-N-(пиридин-2-ил)бензамид
37	(S,E)-4-(8-амино-3-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(тиазол-2-ил)бензамид
38	(S)-4-(3-(1-акрилоилпиперидин-2-ил)-8-аминоимидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(4-фторпиридин-2-ил)бензамид
39	(S)-4-(3-(1-акрилоилпиперидин-2-ил)-8-аминоимидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(4-цианопиридин-2-ил)бензамид
40	(S)-4-(8-амино-3-(1-(винилсульфонил)пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид
41	(S)-4-(3-(1-акрилоилпиперидин-2-ил)-8-аминоимидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиримидин-2-ил)бензамид
42	(S)-4-(3-(1-акрилоилпиперидин-2-ил)-8-аминоимидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(4-метилпиримидин-2-ил)бензамид
43	(S)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-иноилпиперидин-2-ил)имидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиримидин-4-ил)бензамид
44	(S)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-иноилпиперидин-2-ил)имидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридазин-3-ил)бензамид
45	(S,E)-4-(8-амино-3-(1-(4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(5-этилтиазол-2-ил)бензамид
46	(S)-4-(3-(1-акрилоилпиперидин-2-ил)-8-аминоимидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-2-фтор-N-(4-пропилпиридин-2-ил)бензамид

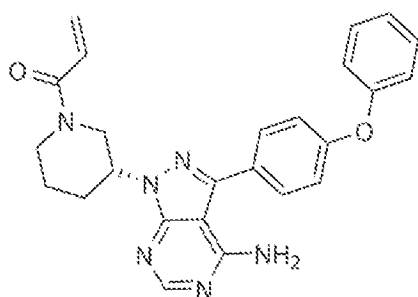
47	(S,E)-4-(8-амино-3-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-2-метокси-N-(4-пропилпиридин-2-ил)бензамид
48	4-(8-амино-3-((S)-1-бут-2-иноилпиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-3-метил-N-(пиридин-2-ил)бензамид
49	4-(3-(акриламидометил)-8-аминоимидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид
50	(S)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-инамидоэтил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид
51	(S)-S-2-(2-(8-амино-1-(4-(пиридин-2-илкарбамоил)фенил)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтилэтантоат
52	(S)-4-(8-амино-3-(1-(4-гидрокси-4-метилпент-2-иноил)пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид
53	(S)-4-(8-амино-3-(1-(6-хлорпиримидин-4-карбонил)пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид
54	(S)-4-(8-амино-3-(1-пент-2-иноилпирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид
55	(S)-4-(8-амино-3-(1-(3-циклопропилпропиолоил)пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид
56	(S)-4-(8-амино-3-(1-гекс-2-иноилпирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид
57	4-(3-(1-акрилоилазепан-2-ил)-8-аминоимидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид
58	(R)-4-(8-амино-3-(4-бут-2-иноилморфолин-3-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид
59	(S)-4-(8-амино-3-(1-(N-метилбут-2-инамидо)этил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид
60	(S)-4-(3-(1-акрилоилпирролидин-2-ил)-8-аминоимидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-фторпиридин-2-ил)бензамид
61	(S)-4-(3-(1-акрилоилпирролидин-2-ил)-8-аминоимидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-(пирролидин-1-ил)пиридин-2-ил)бензамид
62	(S)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-иноилпиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-фторпиридин-2-ил)бензамид
63	(S)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-иноилпиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид
64	(S)-4-(3-(1-акрилоилпиперидин-2-ил)-8-аминоимидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид
65	(S)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-иноилпирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-пропилпиридин-2-ил)бензамид
66	(S,E)-4-(8-амино-3-(1-(4-метокси-N-метилбут-2-енамидо)этил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-пропилпиридин-2-ил)бензамид
67	(S)-4-(8-амино-3-(1-(винилсульфонил)пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-пропилпиридин-2-ил)бензамид
68	(S)-4-(3-(1-акрилоилпиперидин-2-ил)-8-аминоимидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-пропилпиридин-2-ил)бензамид
69	(S)-4-(3-(1-акрилоилпирролидин-2-ил)-8-аминоимидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид
70	(S)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-иноилпиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид
71	(S)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-иноилпиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-пропилпиридин-2-ил)бензамид

72	(S,E)-4-(8-амино-3-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(4-изопропилпиридин-2-ил)бензамид
73	4-(8-амино-3-((S)-1-(винилсульфонил)пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-3-метил-N-(пиридин-2-ил)бензамид
74	(S)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-иноилпиперидин-2-ил)имидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-2-фтор-N-(4-пропилпиридин-2-ил)бензамид
75	(S,E)-4-(8-амино-3-(1-(4-метокси-N-метилбут-2-енамидо)этил)имидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид
76	(S,E)-4-(8-амино-3-(1-(4-(диметиламино)-N-метилбут-2-енамидо)этил)имидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(4-пропилпиридин-2-ил)бензамид
77	(S,E)-4-(8-амино-3-(1-(4-(пирролидин-1-ил)бут-2-еноил)пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(4-пропилпиридин-2-ил)бензамид
78	(S,E)-4-(8-амино-3-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид
79	(S)-4-(8-амино-3-(1-(2-хлорпиримидин-4-карбонил)пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(4-пропилпиридин-2-ил)бензамид
80	(S)-4-(3-(1-акриламидоэтил)-8-аминоимидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид
81	(S)-4-(3-(1-акрилоилпирролидин-2-ил)-8-аминоимидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(тиазол-2-ил)бензамид
82	(S)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-иноилпирролидин-2-ил)имидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(4-изопропилпиридин-2-ил)бензамид
83	(S)-4-(8-амино-3-(1-(2-хлорпиримидин-4-карбонил)пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(4-пропилпиридин-2-ил)бензамид
84	(S,E)-4-(8-амино-3-(1-(4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид
85	(S)-4-(3-(1-акрилоилпиперидин-2-ил)-8-аминоимидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид
86	(S)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-иноилпиперидин-2-ил)имидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-2-метокси-N-(4-пропилпиридин-2-ил)бензамид
87	(S,E)-4-(8-амино-3-(1-(4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-2-метокси-N-(4-пропилпиридин-2-ил)бензамид
88	(S)-4-(8-амино-3-(1-(2-хлорпиримидин-4-карбонил)пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид
89	(S)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-иноилпиперидин-2-ил)имидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(5-этилтиазол-2-ил)бензамид
90	(S)-4-(3-(1-акрилоилпиперидин-2-ил)-8-аминоимидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(5-этилтиазол-2-ил)бензамид
91	(S)-4-(8-амино-3-(1-(2-хлорпиримидин-4-карбонил)пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(5-этилтиазол-2-ил)бензамид
92	(R,E)-4-(8-амино-3-(4-(4-метоксибут-2-еноил)морфолин-3-ил)имидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид
93	(S,E)-4-(8-амино-3-(1-(4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(4-пропилпиридин-2-ил)бензамид
94	(S)-4-(3-(1-акрилоилпирролидин-2-ил)-8-аминоимидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(4-цианопиридин-2-ил)бензамид
95	(S)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-иноилпирролидин-2-ил)имидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(4-метоксипиридин-2-ил)бензамид
96	(S)-4-(3-(1-акрилоилпирролидин-2-ил)-8-аминоимидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(4-метилпиридин-2-ил)бензамид

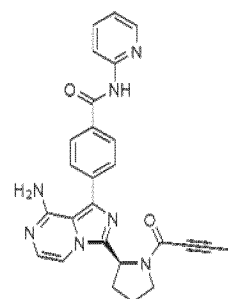
97	(S)-4-(3-(1-акрилоилпирролидин-2-ил)-8-аминоимидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-пропилпиридин-2-ил)бензамид
98	(S)-4-(3-(1-акрилоилпирролидин-2-ил)-8-аминоимидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-этилпиридин-2-ил)бензамид
99	(S,E)-4-(8-амино-3-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид
100	(S,E)-4-(8-амино-3-(1-(4-метоксибут-2-еноил)пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид
101	(S)-4-(8-амино-3-(1-(2-хлорпиримидин-4-карбонил)пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-метилпиридин-2-ил)бензамид
102	(S)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-иноилпирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-цианопиридин-2-ил)бензамид
103	(S)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-иноилпирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-этилпиридин-2-ил)бензамид
104	(S)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-иноилпирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-фенилпиридин-2-ил)бензамид
105	(S)-4-(3-(1-акрилоилпирролидин-2-ил)-8-аминоимидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-фенилпиридин-2-ил)бензамид
106	(R,E)-1-(3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-4-(диметиламино)бут-2-ен-1-он
107	(E)-1-(3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-4-морфолинобут-2-ан-1-он
108	1-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
109	(E)-1-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-4-(диметиламино)бут-2-ен-1-он
110	(E)-N-((1s,4s)-4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид
111	1-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
112	N-((1r,4r)-4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексил)акриламид
113	(E)-1-((R)-2-((4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)-4-(диметиламино)бут-2-ен-1-он
114	(E)-1-((S)-2-((4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)-4-(диметиламино)бут-2-ен-1-он
115	1-((R)-2-((4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
116	1-((S)-2-((4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
117	1-((R)-2-((4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-он
118	1-((S)-2-((4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-он
119	1-((R)-3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)бут-2-ин-1-он
120	(E)-N-((1r,4r)-4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид
121	N-(2-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-N-метилакриламид

122	(E)-1-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-4-морфолинобут-2-ен-1-он
123	(E)-1-((S-2-((4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)-4-морфолинобут-2-ен-1-он
124	N-((1s,4s)-4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексил)бут-2-инамид
125	N-(2-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)акриламид
126	(E)-1-((R)-3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-4-морфолинобут-2-ен-1-он
127	(E)-N-((1s,4s)-4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексил)-4-морфолинобут-2-енамид
128	1-(4-(((6-амино-5-(4-феноксифенил)пиримидин-4-ил)амино)метил)-4-фторпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
129	N-[3-[[5-фтор-2-[4-(2-метоксиэтокси)анилино]пиримидин-4-ил]амино]фенил]проп-2-енамид
130	6-амино-9-[(3R)-1-бут-2-иноилпирролидин-3-ил]-7-(4-феноксифенил)пурин-8-он
131	(7S)-2-(4-феноксифенил)-7-(1-проп-2-еноилпиперидин-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамид
132	орелабрутиниб: 2-(4-феноксифенил)-6-(1-проп-2-еноилпиперидин-4-ил)пиридин-3-карбоксамид
133	ремибрутиниб: N-[3-[6-амино-5-[2-[метил(проп-2-еноил)амино]этокси]пиримидин-4-ил]-5-фтор-2-метилфенил]-4-циклопропил-2-фторбензамид

В одном воплощении ингибитор ВТК представляет собой соединение по формуле (III) (ибрутиниб) или соединение по формуле (IV) (акалабрутиниб):



(III)



(IV)

В одном воплощении терапевтически эффективное количество ингибитора ВТК выбирают из группы, состоящей из 5 мг, 10 мг, 12,5 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 50 мг, 60 мг, 70 мг, 75 мг, 100 мг, 120 мг, 125 мг, 140 мг, 150 мг, 175 мг, 180 мг, 200 мг, 210 мг, 225 мг, 240 мг, 250 мг, 275 мг, 280 мг, 300 мг, 325 мг, 350 мг, 360 мг, 375 мг, 400 мг, 420 мг, 425 мг, 450 мг, 475 мг, 480 мг, 490 мг, 500 мг, 525 мг, 540 мг, 550 мг, 560 мг, 600 мг, 630 мг и 700 мг.

В одном воплощении рак представляет собой В-клеточное гематологическое раковое заболевание.

В одном воплощении В-клеточное гематологическое раковое заболевание

выбирают из группы, состоящей из хронического лимфолейкоза (CLL), мелкоклеточного лимфолейкоза (SLL), неходжкинской лимфомы (NHL), диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL), фолликулярной лимфомы (FL), мантийноклеточной лимфомы (MCL), лимфомы Ходжкина, В-клеточного острого лимфобластного лейкоза (B-ALL), лимфомы Беркитта и макроглобулинемии Вальденстрёма (WM).

В одном воплощении рак выбирают из группы, состоящей из миелофиброза, множественной миеломы и острого миелоидного лейкоза.

В одном воплощении рак представляет собой миелопролиферативную неоплазию (MPN), выбранную из группы, состоящей из истинной полицитемии (PV), миелофиброза, первичного миелофиброза, тромбоцитемии, эссенциальной тромбоцитемии (ЕТ), идиопатического миелофиброза, системного мастоцитоза (SM), хронического нейтрофильного лейкоза (CNL), миелодиспластического синдрома (MDS) и системной болезни тучных клеток (SMCD).

В одном воплощении рак представляет собой миелофиброз, выбранный из группы, состоящей из первичного миелофиброза (PMF), миелофиброза после истинной полицитемии (MF после PV) и миелофиброза после эссенциальной тромбоцитемии (MF после ЕТ).

В одном воплощении первичный миелофиброз (PMF) выбирают из группы, состоящей из префиброзной/ранней стадии PMF и явной фиброзной стадии PMF.

В одном воплощении MPN выбирают из группы, состоящей из хронического нейтрофильного лейкоза (CNL), хронического эозинофильного лейкоза, хронического миеломоноцитарного лейкоза (CMML), атипичного хронического миелоидного лейкоза (aCML), ювенильного миеломоноцитарного лейкоза (JMML), гиперэозинофильного синдрома (HES) и миелодиспластической/миелопролиферативной неоплазии с кольцевыми сидеробластами и тромбоцитозом (MDS/MPN-RS-T).

В одном воплощении настоящего изобретения предусмотрен способ лечения рака, включающий совместное введение нуждающимся в этом людям одной или нескольких композиций, содержащих терапевтически эффективное количество (1) ингибитора MDM2 или его фармацевтически приемлемой соли и (2) ингибитора тирозинкиназы Брутона (ВТК) или его фармацевтически приемлемой соли, причем ингибитор MDM2 представляет собой соединение по формуле (I), а ингибитор ВТК – ибрутиниб. В одном воплощении соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемая соль вводится раз в сутки в дозе, выбранной из группы, состоящей из 60 мг, 120 мг, 180 мг, 240 мг, 300 мг, 360 мг, 420 мг и 480 мг. В одном воплощении соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемая соль вводится с 1-го по 7-й день 28-дневного цикла

введения. В одном воплощении ибрутиниб или его фармацевтически приемлемая соль вводится в дозе, выбранной из группы, состоящей из 70 мг, 140 мг, 210 мг, 280 мг, 350 мг, 420 мг, 490 мг и 560 мг. В одном воплощении рак представляет собой В-клеточное гематологическое раковое заболевание. В одном воплощении В-клеточное гематологическое раковое заболевание выбирают из группы, состоящей из хронического лимфолейкоза (CLL), мелкоклеточного лимфолейкоза (SLL), неходжкинской лимфомы (NHL), диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL), фолликулярной лимфомы (FL), мантийноклеточной лимфомы (MCL), лимфомы Ходжкина, В-клеточного острого лимфобластного лейкоза (B-ALL), лимфомы Беркитта и макроглобулинемии Вальденстрёма (WM). В одном воплощении рак представляет собой миелопролиферативную неоплазию (MPN), выбранную из группы, состоящей из истинной полицитемии (PV), миелофиброза, первичного миелофиброза, тромбоцитемии, эссенциальной тромбоцитемии (ET), идиопатического миелофиброза, системного мастоцитоза (SM), хронического нейтрофильного лейкоза (CNL), миелодиспластического синдрома (MDS) и системной болезни тучных клеток (SMCD). В одном воплощении рак представляет собой миелофиброз, выбранный из группы, состоящей из первичного миелофиброза (PMF), миелофиброза после истинной полицитемии (MF после PV) и миелофиброза после эссенциальной тромбоцитемии (MF после ET). В одном воплощении первичный миелофиброз (PMF) выбирают из группы, состоящей из префиброзной/ранней стадии PMF и явной фиброзной стадии PMF. В одном воплощении MPN выбирают из группы, состоящей из хронического нейтрофильного лейкоза (CNL), хронического эозинофильного лейкоза, хронического миеломоноцитарного лейкоза (CMML), атипичного хронического миелоидного лейкоза (aCML), ювенильного миеломоноцитарного лейкоза (JMML), гиперэозинофильного синдрома (HES) и миелодиспластической/миелопролиферативной неоплазии с кольцевыми сидеробластами и тромбоцитозом (MDS/MPN-RS-T). В одном воплощении рак выбирают из группы, состоящей из миелофиброза, множественной миеломы и острого миелоидного лейкоза.

В одном воплощении настоящего изобретения предусмотрен способ лечения рака, включающий совместное введение нуждающимся в этом людям одной или нескольких композиций, содержащих терапевтически эффективное количество (1) ингибитора MDM2 или его фармацевтически приемлемой соли и (2) ингибитора тирозинкиназы Брутона (BTK) или его фармацевтически приемлемой соли, причем ингибитор MDM2 представляет собой соединение по формуле (I), а ингибитор BTK – акалабрутиниб. В одном воплощении соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемая соль

вводится раз в сутки в дозе, выбранной из группы, состоящей из 60 мг, 120 мг, 180 мг, 240 мг, 300 мг, 360 мг, 420 мг и 480 мг. В одном воплощении соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемая соль вводится с 1-го по 7-й день 28-дневного цикла введения. В одном воплощении акалабрутиниб или его фармацевтически приемлемая соль вводится два раза в сутки в дозе, выбранной из группы, состоящей из 50 мг, 100 мг, 150 мг и 200 мг. В одном воплощении рак представляет собой В-клеточное гематологическое раковое заболевание. В одном воплощении В-клеточное гематологическое раковое заболевание выбирают из группы, состоящей из хронического лимфолейкоза (CLL), мелкоклеточного лимфолейкоза (SLL), неходжкинской лимфомы (NHL), диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL), фолликулярной лимфомы (FL), мантийноклеточной лимфомы (MCL), лимфомы Ходжкина, В-клеточного острого лимфобластного лейкоза (B-ALL), лимфомы Беркитта и макроглобулинемии Вальденстрёма (WM). В одном воплощении рак представляет собой миелопролиферативную неоплазию (MPN), выбранную из группы, состоящей из истинной полицитемии (PV), миелофиброза, первичного миелофиброза, тромбоцитемии, эссенциальной тромбоцитемии (ET), идиопатического миелофиброза, системного мастоцитоза (SM), хронического нейтрофильного лейкоза (CNL), миелодиспластического синдрома (MDS) и системной болезни тучных клеток (SMCD). В одном воплощении рак представляет собой миелофиброз, выбранный из группы, состоящей из первичного миелофиброза (PMF), миелофиброза после истинной полицитемии (MF после PV) и миелофиброза после эссенциальной тромбоцитемии (MF после ET). В одном воплощении первичный миелофиброз (PMF) выбирают из группы, состоящей из префиброзной/ранней стадии PMF и явной фиброзной стадии PMF. В одном воплощении MPN выбирают из группы, состоящей из хронического нейтрофильного лейкоза (CNL), хронического эозинофильного лейкоза, хронического миеломоноцитарного лейкоза (CMML), атипичного хронического миелоидного лейкоза (aCML), ювенильного миеломоноцитарного лейкоза (JMML), гиперэозинофильного синдрома (HES) и миелодиспластической/миелопролиферативной неоплазии с кольцевыми сидеробластами и тромбоцитозом (MDS/MPN-RS-T). В одном воплощении рак выбирают из группы, состоящей из миелофиброза, множественной миеломы и острого миелоидного лейкоза.

В одном воплощении настоящего изобретения предусмотрен способ лечения рака, включающий совместное введение нуждающимся в этом людям одной или нескольких композиций, содержащих терапевтически эффективное количество (1) ингибитора MDM2 или его фармацевтически приемлемой соли и (2) ингибитора тирозинкиназы Брутона

(ВТК) или его фармацевтически приемлемой соли, причем ингибитор MDM2 представляет собой соединение по формуле (II), а ингибитор ВТК – ибрутиниб. В одном воплощении соединение по формуле (II) или его фармацевтически приемлемая соль вводится раз в сутки в дозе, выбранной из группы, состоящей из 60 мг, 120 мг, 180 мг, 240 мг, 300 мг, 360 мг, 420 мг и 480 мг. В одном воплощении соединение по формуле (II) или его фармацевтически приемлемая соль вводится с 1-го по 7-й день 28-дневного цикла введения. В одном воплощении ибрутиниб или его фармацевтически приемлемая соль вводится раз в сутки в дозе, выбранной из группы, состоящей из 70 мг, 140 мг, 210 мг, 280 мг, 350 мг, 420 мг, 490 мг и 560 мг. В одном воплощении рак представляет собой В-клеточное гематологическое раковое заболевание. В одном воплощении В-клеточное гематологическое раковое заболевание выбирают из группы, состоящей из хронического лимфолейкоза (CLL), мелкоклеточного лимфолейкоза (SLL), неходжкинской лимфомы (NHL), диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL), фолликулярной лимфомы (FL), мантийноклеточной лимфомы (MCL), лимфомы Ходжкина, В-клеточного острого лимфобластного лейкоза (B-ALL), лимфомы Беркитта и макроглобулинемии Вальденстрёма (WM). В одном воплощении рак представляет собой миелопролиферативную неоплазию (MPN), выбранную из группы, состоящей из истинной полицитемии (PV), миелофиброза, первичного миелофиброза, тромбоцитемии, эссенциальной тромбоцитемии (ЕТ), идиопатического миелофиброза, системного мастоцитоза (SM), хронического нейтрофильного лейкоза (CNL), миелодиспластического синдрома (MDS) и системной болезни тучных клеток (SMCD). В одном воплощении рак представляет собой миелофиброз, выбранный из группы, состоящей из первичного миелофиброза (PMF), миелофиброза после истинной полицитемии (MF после PV) и миелофиброза после эссенциальной тромбоцитемии (MF после ЕТ). В одном воплощении первичный миелофиброз (PMF) выбирают из группы, состоящей из префиброзной/ранней стадии PMF и явной фиброзной стадии PMF. В одном воплощении MPN выбирают из группы, состоящей из хронического нейтрофильного лейкоза (CNL), хронического эозинофильного лейкоза, хронического миеломоноцитарного лейкоза (CMML), атипичного хронического миелоидного лейкоза (aCML), ювенильного миеломоноцитарного лейкоза (JMML), гиперэозинофильного синдрома (HES) и миелодиспластической/миелопролиферативной неоплазии с кольцевыми сидеробластами и тромбоцитозом (MDS/MPN-RS-T). В одном воплощении рак выбирают из группы, состоящей из миелофиброза, множественной миеломы и острого миелоидного лейкоза.

В одном воплощении настоящего изобретения предусмотрен способ лечения рака,

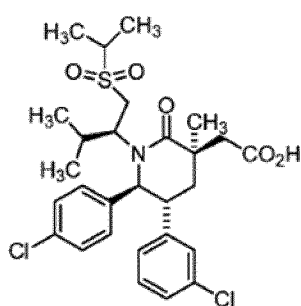
включающий совместное введение нуждающимся в этом людям одной или нескольких композиций, содержащих терапевтически эффективное количество (1) ингибитора MDM2 или его фармацевтически приемлемой соли и (2) ингибитора тирозинкиназы Брутона (ВТК) или его фармацевтически приемлемой соли, причем ингибитор MDM2 представляет собой соединение по формуле (II), а ингибитор ВТК – акалабрутиниб. В одном воплощении соединение по формуле (II) или его фармацевтически приемлемая соль вводится раз в сутки в дозе, выбранной из группы, состоящей из 60 мг, 120 мг, 180 мг, 240 мг, 300 мг, 360 мг, 420 мг и 480 мг. В одном воплощении соединение по формуле (II) или его фармацевтически приемлемая соль вводится с 1-го по 7-й день 28-дневного цикла введения. В одном воплощении акалабрутиниб или его фармацевтически приемлемая соль вводится два раза в сутки в дозе, выбранной из группы, состоящей из 50 мг, 100 мг, 150 мг и 200 мг. В одном воплощении рак представляет собой В-клеточное гематологическое раковое заболевание. В одном воплощении В-клеточное гематологическое раковое заболевание выбирают из группы, состоящей из хронического лимфолейкоза (CLL), мелкоклеточного лимфолейкоза (SLL), неходжкинской лимфомы (NHL), диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL), фолликулярной лимфомы (FL), мантийноклеточной лимфомы (MCL), лимфомы Ходжкина, В-клеточного острого лимфобластного лейкоза (B-ALL), лимфомы Беркитта и макроглобулинемии Вальденстрёма (WM). В одном воплощении рак представляет собой миелопролиферативную неоплазию (MPN), выбранную из группы, состоящей из истинной полицитемии (PV), миелофиброза, первичного миелофиброза, тромбоцитемии, эссенциальной тромбоцитемии (ET), идиопатического миелофиброза, системного мастоцитоза (SM), хронического нейтрофильного лейкоза (CNL), миелодиспластического синдрома (MDS) и системной болезни тучных клеток (SMCD). В одном воплощении рак представляет собой миелофиброз, выбранный из группы, состоящей из первичного миелофиброза (PMF), миелофиброза после истинной полицитемии (MF после PV) и миелофиброза после эссенциальной тромбоцитемии (MF после ET). В одном воплощении первичный миелофиброз (PMF) выбирают из группы, состоящей из префиброзной/ранней стадии PMF и явной фиброзной стадии PMF. В одном воплощении MPN выбирают из группы, состоящей из хронического нейтрофильного лейкоза (CNL), хронического эозинофильного лейкоза, хронического миеломоноцитарного лейкоза (CMML), атипичного хронического миелоидного лейкоза (aCMML), ювенильного миеломоноцитарного лейкоза (JMML), гиперэозинофильного синдрома (HES) и миелодиспластической/миелопролиферативной неоплазии с кольцевыми сидеробластами и тромбоцитозом (MDS/MPN-RS-T). В одном воплощении

рак выбирают из группы, состоящей из миелофиброза, множественной миеломы и острого миелоидного лейкоза.

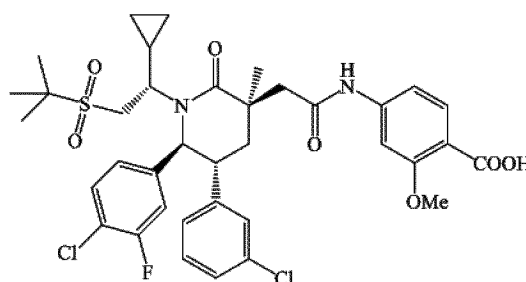
В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие терапевтически эффективные количества (1) ингибитора MDM2 или его фармацевтически приемлемой соли и (2) ингибитора тирозинкиназы Брутона (ВТК) или его фармацевтически приемлемой соли, для применения при лечении рака.

В одном воплощении ингибитор MDM2 выбирают из группы, состоящей из соединений, перечисленных в табл. 1, либо их фармацевтически приемлемых солей.

В одном воплощении ингибитор MDM2 представляет собой соединение по формуле (I) или соединение по формуле (II):



(I)



(II)

В одном воплощении терапевтически эффективное количество ингибитора MDM2 выбирают из группы, состоящей из 5 мг, 10 мг, 12,5 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 50 мг, 60 мг, 70 мг, 75 мг, 100 мг, 120 мг, 125 мг, 140 мг, 150 мг, 175 мг, 180 мг, 200 мг, 210 мг, 225 мг, 240 мг, 250 мг, 275 мг, 280 мг, 300 мг, 325 мг, 350 мг, 360 мг, 375 мг, 400 мг, 420 мг, 425 мг, 450 мг, 475 мг, 480 мг, 490 мг, 500 мг, 525 мг, 540 мг, 550 мг, 560 мг, 600 мг, 630 мг и 700 мг.

В одном воплощении ингибитор ВТК выбирают из группы, состоящей из соединений, перечисленных в табл. 2, либо их фармацевтически приемлемых солей.

В одном воплощении ингибитор ВТК представляет собой соединение по формуле (III) (ибрутиниб) или соединение по формуле (IV) (акалабрутиниб).

В одном воплощении терапевтически эффективное количество ингибитора ВТК выбирают из группы, состоящей из 5 мг, 10 мг, 12,5 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 50 мг, 60 мг, 70 мг, 75 мг, 100 мг, 120 мг, 125 мг, 140 мг, 150 мг, 175 мг, 180 мг, 200 мг, 210 мг, 225 мг, 240 мг, 250 мг, 275 мг, 280 мг, 300 мг, 325 мг, 350 мг, 360 мг, 375 мг, 400 мг, 420 мг, 425 мг, 450 мг, 475 мг, 480 мг, 490 мг, 500 мг, 525 мг, 540 мг, 550 мг, 560 мг, 600 мг, 630 мг и 700 мг.

В одном воплощении рак представляет собой В-клеточное гематологическое раковое заболевание.

В одном воплощении В-клеточное гематологическое раковое заболевание выбирают из группы, состоящей из хронического лимфолейкоза (CLL), мелкоклеточного лимфолейкоза (SLL), неходжкинской лимфомы (NHL), диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL), фолликулярной лимфомы (FL), мантийноклеточной лимфомы (MCL), лимфомы Ходжкина, В-клеточного острого лимфобластного лейкоза (B-ALL), лимфомы Беркитта и макроглобулинемии Вальденстрёма (WM).

В одном воплощении рак выбирают из группы, состоящей из миелофиброза, множественной миеломы и острого миелоидного лейкоза.

В одном воплощении рак представляет собой миелопролиферативную неоплазию (MPN), выбранную из группы, состоящей из истинной полицитемии (PV), миелофиброза, первичного миелофиброза, тромбоцитемии, эссенциальной тромбоцитемии (ET), идиопатического миелофиброза, системного мастоцитоза (SM), хронического нейтрофильного лейкоза (CNL), миелодиспластического синдрома (MDS) и системной болезни тучных клеток (SMCD).

В одном воплощении рак представляет собой миелофиброз, выбранный из группы, состоящей из первичного миелофиброза (PMF), миелофиброза после истинной полицитемии (MF после PV) и миелофиброза после эссенциальной тромбоцитемии (MF после ET).

В одном воплощении первичный миелофиброз (PMF) выбирают из группы, состоящей из префиброзной/ранней стадии PMF и явной фиброзной стадии PMF.

В одном воплощении MPN выбирают из группы, состоящей из хронического нейтрофильного лейкоза (CNL), хронического эозинофильного лейкоза, хронического миеломоноцитарного лейкоза (CMML), атипичного хронического миелоидного лейкоза (aCML), ювенильного миеломоноцитарного лейкоза (JMML), гиперэозинофильного синдрома (HES) и миелодиспластической/миелопролиферативной неоплазии с кольцевыми сидеробластами и тромбоцитозом (MDS/MPN-RS-T).

В одном воплощении настоящего изобретения предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие терапевтически эффективные количества (1) ингибитора MDM2 или его фармацевтически приемлемой соли и (2) ингибитора тирозинкиназы Брутона (BTK) или его фармацевтически приемлемой соли, для применения при лечении рака, причем ингибитор MDM2 представляет собой соединение по формуле (I), а ингибитор BTK – ибрутиниб. В одном воплощении соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемая соль вводится раз в сутки в дозе, выбранной из группы, состоящей из 60 мг, 120 мг, 180 мг, 240 мг, 300 мг, 360 мг, 420 мг и 480 мг. В одном воплощении соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемая соль

вводится с 1-го по 7-й день 28-дневного цикла введения. В одном воплощении ибрутиниб или его фармацевтически приемлемая соль вводится раз в сутки в дозе, выбранной из группы, состоящей из 70 мг, 140 мг, 210 мг, 280 мг, 350 мг, 420 мг, 490 мг и 560 мг.

В одном воплощении настоящего изобретения предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие терапевтически эффективные количества (1) ингибитора MDM2 или его фармацевтически приемлемой соли и (2) ингибитора тирозинкиназы Брутона (ВТК) или его фармацевтически приемлемой соли, для применения при лечении рака, причем ингибитор MDM2 представляет собой соединение по формуле (I), а ингибитор ВТК – акалабрутиниб. В одном воплощении соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемая соль вводится раз в сутки в дозе, выбранной из группы, состоящей из 60 мг, 120 мг, 180 мг, 240 мг, 300 мг, 360 мг, 420 мг и 480 мг. В одном воплощении соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемая соль вводится с 1-го по 7-й день 28-дневного цикла введения. В одном воплощении акалабрутиниб или его фармацевтически приемлемая соль вводится два раза в сутки в дозе, выбранной из группы, состоящей из 50 мг, 100 мг, 150 мг и 200 мг.

В одном воплощении настоящего изобретения предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие терапевтически эффективные количества (1) ингибитора MDM2 или его фармацевтически приемлемой соли и (2) ингибитора тирозинкиназы Брутона (ВТК) или его фармацевтически приемлемой соли, для применения при лечении рака, причем ингибитор MDM2 представляет собой соединение по формуле (II), а ингибитор ВТК – ибрутиниб. В одном воплощении соединение по формуле (II) или его фармацевтически приемлемая соль вводится раз в сутки в дозе, выбранной из группы, состоящей из 60 мг, 120 мг, 180 мг, 240 мг, 300 мг, 360 мг, 420 мг и 480 мг. В одном воплощении соединение по формуле (II) или его фармацевтически приемлемая соль вводится с 1-го по 7-й день 28-дневного цикла введения. В одном воплощении ибрутиниб или его фармацевтически приемлемая соль вводится раз в сутки в дозе, выбранной из группы, состоящей из 70 мг, 140 мг, 210 мг, 280 мг, 350 мг, 420 мг, 490 мг и 560 мг.

В одном воплощении настоящего изобретения предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие терапевтически эффективные количества (1) ингибитора MDM2 или его фармацевтически приемлемой соли и (2) ингибитора тирозинкиназы Брутона (ВТК) или его фармацевтически приемлемой соли, для применения при лечении рака, причем ингибитор MDM2 представляет собой соединение по формуле (II), а ингибитор ВТК – акалабрутиниб. В одном воплощении соединение по формуле (II) или его фармацевтически приемлемая соль вводится раз в сутки в дозе, выбранной из группы, состоящей из 60 мг, 120 мг, 180 мг, 240 мг, 300 мг, 360 мг, 420 мг и 480 мг. В одном

воплощении соединение по формуле (II) или его фармацевтически приемлемая соль вводится с 1-го по 7-й день 28-дневного цикла введения. В одном воплощении акалабрутиниб или его фармацевтически приемлемая соль вводится два раза в сутки в дозе, выбранной из группы, состоящей из 50 мг, 100 мг, 150 мг и 200 мг.

В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрены комбинации, содержащие ингибитор тирозинкиназы Брутона (ВТК) и ингибитор MDM2 либо их фармацевтически приемлемые соли.

В одном воплощении комбинация находится в виде фармацевтической композиции.

В одном воплощении комбинация находится в виде набора, включающего две или несколько фармацевтических композиций и необязательно упаковочный вкладыш или этикетку с инструкциями по одновременному, разделному или последовательному введению этих фармацевтических композиций, причем эти две или несколько фармацевтических композиций вместе содержат ингибитор MDM2 и ингибитор ВТК либо их фармацевтически приемлемые соли.

В одном воплощении ингибитор MDM2 выбирают из группы, состоящей из соединений, перечисленных в табл. 1, либо их фармацевтически приемлемых солей.

В одном воплощении ингибитор MDM2 представляет собой соединение по формуле (I) или соединение по формуле (II).

В одном воплощении терапевтически эффективное количество ингибитора MDM2 выбирают из группы, состоящей из 5 мг, 10 мг, 12,5 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 50 мг, 60 мг, 70 мг, 75 мг, 100 мг, 120 мг, 125 мг, 140 мг, 150 мг, 175 мг, 180 мг, 200 мг, 210 мг, 225 мг, 240 мг, 250 мг, 275 мг, 280 мг, 300 мг, 325 мг, 350 мг, 360 мг, 375 мг, 400 мг, 420 мг, 425 мг, 450 мг, 475 мг, 480 мг, 490 мг, 500 мг, 525 мг, 540 мг, 550 мг, 560 мг, 600 мг, 630 мг и 700 мг.

В одном воплощении ингибитор ВТК выбирают из группы, состоящей из соединений, перечисленных в табл. 2, либо их фармацевтически приемлемых солей.

В одном воплощении ингибитор ВТК представляет собой соединение по формуле (III) (ибрутиниб) или соединение по формуле (IV) (акалабрутиниб).

В одном воплощении терапевтически эффективное количество ингибитора ВТК выбирают из группы, состоящей из 5 мг, 10 мг, 12,5 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 50 мг, 60 мг, 70 мг, 75 мг, 100 мг, 120 мг, 125 мг, 140 мг, 150 мг, 175 мг, 180 мг, 200 мг, 210 мг, 225 мг, 240 мг, 250 мг, 275 мг, 280 мг, 300 мг, 325 мг, 350 мг, 360 мг, 375 мг, 400 мг, 420 мг, 425 мг, 450 мг, 475 мг, 480 мг, 490 мг, 500 мг, 525 мг, 540 мг, 550 мг, 560 мг, 600 мг, 630 мг и 700 мг.

В одном воплощении рак представляет собой В-клеточное гематологическое раковое заболевание.

В одном воплощении В-клеточное гематологическое раковое заболевание выбирают из группы, состоящей из хронического лимфолейкоза (CLL), мелкоклеточного лимфолейкоза (SLL), неходжкинской лимфомы (NHL), диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL), фолликулярной лимфомы (FL), мантийноклеточной лимфомы (MCL), лимфомы Ходжкина, В-клеточного острого лимфобластного лейкоза (B-ALL), лимфомы Беркитта и макроглобулинемии Вальденстрёма (WM).

В одном воплощении рак выбирают из группы, состоящей из миелофиброза, множественной миеломы и острого миелоидного лейкоза.

В одном воплощении рак представляет собой миелопролиферативную неоплазию (MPN), выбранную из группы, состоящей из истинной полицитемии (PV), миелофиброза, первичного миелофиброза, тромбоцитемии, эссенциальной тромбоцитемии (ET), идиопатического миелофиброза, системного мастоцитоза (SM), хронического нейтрофильного лейкоза (CNL), миелодиспластического синдрома (MDS) и системной болезни тучных клеток (SMCD).

В одном воплощении рак представляет собой миелофиброз, выбранный из группы, состоящей из первичного миелофиброза (PMF), миелофиброза после истинной полицитемии (MF после PV) и миелофиброза после эссенциальной тромбоцитемии (MF после ET).

В одном воплощении первичный миелофиброз (PMF) выбирают из группы, состоящей из префиброзной/ранней стадии PMF и явной фиброзной стадии PMF.

В одном воплощении MPN выбирают из группы, состоящей из хронического нейтрофильного лейкоза (CNL), хронического эозинофильного лейкоза, хронического миеломоноцитарного лейкоза (CMML), атипичного хронического миелоидного лейкоза (aCML), ювенильного миеломоноцитарного лейкоза (JMML), гиперэозинофильного синдрома (HES) и миелодиспластической/миелопролиферативной неоплазии с кольцевыми сидеробластами и тромбоцитозом (MDS/MPN-RS-T).

В одном воплощении настоящего изобретения предусмотрены комбинации, содержащие ингибитор тирозинкиназы Брутона (BTK) и ингибитор MDM2 либо их фармацевтически приемлемые соли, причем ингибитор MDM2 представляет собой соединение по формуле (I), а ингибитор BTK – ибрутиниб. В одном воплощении соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемая соль вводится раз в сутки в дозе, выбранной из группы, состоящей из 60 мг, 120 мг, 180 мг, 240 мг, 300 мг, 360 мг, 420 мг и 480 мг. В одном воплощении соединение по формуле (I) или его

фармацевтически приемлемая соль вводится с 1-го по 7-й день 28-дневного цикла введения. В одном воплощении ибрутиниб или его фармацевтически приемлемая соль вводится раз в сутки в дозе, выбранной из группы, состоящей из 70 мг, 140 мг, 210 мг, 280 мг, 350 мг, 420 мг, 490 мг и 560 мг.

В одном воплощении настоящего изобретения предусмотрены комбинации, содержащие ингибитор тирозинкиназы Брутона (ВТК) и ингибитор MDM2 либо их фармацевтически приемлемые соли, причем ингибитор MDM2 представляет собой соединение по формуле (I), а ингибитор ВТК – акалабрутиниб. В одном воплощении соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемая соль вводится раз в сутки в дозе, выбранной из группы, состоящей из 60 мг, 120 мг, 180 мг, 240 мг, 300 мг, 360 мг, 420 мг и 480 мг. В одном воплощении соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемая соль вводится с 1-го по 7-й день 28-дневного цикла введения. В одном воплощении акалабрутиниб или его фармацевтически приемлемая соль вводится два раза в сутки в дозе, выбранной из группы, состоящей из 50 мг, 100 мг, 150 мг и 200 мг.

В одном воплощении настоящего изобретения предусмотрены комбинации, содержащие ингибитор тирозинкиназы Брутона (ВТК) и ингибитор MDM2 либо их фармацевтически приемлемые соли, причем ингибитор MDM2 представляет собой соединение по формуле (II), а ингибитор ВТК – ибрутиниб. В одном воплощении соединение по формуле (II) или его фармацевтически приемлемая соль вводится раз в сутки в дозе, выбранной из группы, состоящей из 60 мг, 120 мг, 180 мг, 240 мг, 300 мг, 360 мг, 420 мг и 480 мг. В одном воплощении соединение по формуле (II) или его фармацевтически приемлемая соль вводится с 1-го по 7-й день 28-дневного цикла введения. В одном воплощении ибрутиниб или его фармацевтически приемлемая соль вводится раз в сутки в дозе, выбранной из группы, состоящей из 70 мг, 140 мг, 210 мг, 280 мг, 350 мг, 420 мг, 490 мг и 560 мг.

В одном воплощении настоящего изобретения предусмотрены комбинации, содержащие ингибитор тирозинкиназы Брутона (ВТК) и ингибитор MDM2 либо их фармацевтически приемлемые соли, причем ингибитор MDM2 представляет собой соединение по формуле (II), а ингибитор ВТК – акалабрутиниб. В одном воплощении соединение по формуле (II) или его фармацевтически приемлемая соль вводится раз в сутки в дозе, выбранной из группы, состоящей из 60 мг, 120 мг, 180 мг, 240 мг, 300 мг, 360 мг, 420 мг и 480 мг. В одном воплощении соединение по формуле (II) или его фармацевтически приемлемая соль вводится с 1-го по 7-й день 28-дневного цикла введения. В одном воплощении акалабрутиниб или его фармацевтически приемлемая соль

вводится два раза в сутки в дозе, выбранной из группы, состоящей из 50 мг, 100 мг, 150 мг и 200 мг.

Фармацевтические композиции для перорального введения

В некоторых воплощениях изобретения предусмотрены фармацевтические композиции для перорального введения комбинаций, содержащих ингибитор MDM2 и ингибитор ВТК.

В некоторых воплощениях изобретения предусмотрены твердые фармацевтические композиции для перорального введения, содержащие: (i) комбинацию, содержащую эффективное количество ингибитора MDM2 и ингибитора ВТК, в сочетании с (ii) фармацевтическим эксципиентом, подходящим для перорального введения. В некоторых воплощениях композиция дополнительно содержит (iii) эффективное количество еще по меньшей мере одного активного ингредиента.

В некоторых воплощениях фармацевтические композиции могут представлять собой жидкие фармацевтические композиции, пригодные для перорального введения. Фармацевтические композиции по изобретению, пригодные для перорального введения, могут быть представлены в виде дискретных дозовых форм типа капсул, облаток или таблеток, жидкостей или аэрозольных распылителей, содержащих заданное количество активного ингредиента в виде порошка или гранул, раствора или суспензии в водной или неводной жидкости, эмульсии масло-в-воде или жидкой эмульсии типа вода-в-масле. Такие дозовые формы могут быть получены любыми способами, но все способы включают стадию смешивания активных ингредиентов с носителем, который состоит из одного или нескольких необходимых ингредиентов. Как правило, композиции готовят путем однородного и тщательного смешивания активных ингредиентов с жидкими носителями или мелкодисперсными твердыми носителями либо с теми и другими, а затем, если это нужно, придания продуктам требуемой формы. Например, таблетки могут быть получены прессованием или формованием, необязательно с одним или несколькими вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки могут быть получены прессованием в подходящей машине активного ингредиента в сыпучем виде типа порошка или гранул, необязательно в смеси с наполнителем, таким, без ограничения, как связующее, смазывающее вещество, инертный разбавитель и/или поверхностно-активное или диспергирующее средство. Формованные таблетки могут быть получены формованием в подходящей машине смеси порошкообразного соединения, смоченного инертным жидким разбавителем.

Изобретением также предусмотрены безводные фармацевтические композиции и дозовые формы, так как вода может способствовать разложению некоторых соединений.

Например, в области фармацевтики воду добавляют (напр., 5%) в качестве средства для имитации длительного хранения при определении таких характеристик, как срок годности или стабильность препаратов по времени. Безводные фармацевтические композиции и дозовые формы по изобретению могут быть получены с использованием безводных ингредиентов или с низким влагосодержанием в условиях низкого содержания влаги или низкой влажности. Фармацевтические композиции и дозовые формы по изобретению, содержащие лактозу, можно сделать безводными, если ожидается существенный контакт с влагой и/или влажностью во время изготовления, упаковки и/или хранения. Безводные фармацевтические композиции можно получать и хранить так, чтобы сохранялась их безводность. Соответственно, безводные композиции нужно упаковывать с помощью таких материалов, которые предотвращают воздействие воды с тем, чтобы их можно было включать в подходящие рецептурные наборы. Примеры подходящей упаковки включают, без ограничения, герметически запечатанную фольгу, пластик и т.п., контейнеры для стандартных доз, блистерные упаковки и контурные упаковки.

Комбинации ингибитора MDM2 и ингибитора ВТК также могут быть составлены в виде однородной смеси с фармацевтическим носителем стандартными методами составления лекарственных средств. Носитель может принимать самые разные формы в зависимости от требуемой формы препарата для введения. При получении композиций для пероральных дозовых форм в качестве носителей можно использовать стандартные фармацевтические среды, такие, к примеру, как вода, гликоли, масла, спирты, ароматизаторы, консерванты, красители и т.п. в случае пероральных жидких препаратов (типа суспензий, растворов и эликсиров) или аэрозолей; или такие носители, как крахмалы, сахара, микрокристаллическая целлюлоза, разбавители, гранулирующие средства, смазывающие, связующие и разрыхляющие вещества в случае пероральных твердых препаратов, но в некоторых воплощениях исключается применение лактозы. Например, подходящие носители для твердых пероральных препаратов включают порошки, капсулы и таблетки. При желании на таблетки можно наносить покрытия стандартными водными или неводными методами.

Связующие, пригодные для применения в фармацевтических композициях и дозовых формах, включают, без ограничения, кукурузный крахмал, картофельный крахмал или другой крахмал, желатин, природные и синтетические камеди, такие как гуммиарабик, альгинат натрия, альгиновая кислота и другие альгинаты, порошкообразный трагакант, гуаровая камедь, целлюлоза и её производные (напр., этилцеллюлоза, ацетат целлюлозы, кальциевая карбоксиметилцеллюлоза, натриевая карбоксиметилцеллюлоза), поливинилпирролидон, метилцеллюлоза, желатинизированный крахмал,

гидроксипропилметилцеллюлоза, микрокристаллическая целлюлоза и их комбинации.

Примеры подходящих заполнителей для применения в приведенных здесь фармацевтических композициях и дозовых формах включают, без ограничения, тальк, карбонат кальция (напр., в гранулах или порошке), микрокристаллическую целлюлозу, порошкообразную целлюлозу, декстраны, каолин, маннитол, кремниевую кислоту, сорбитол, крахмал, желатинизированный крахмал и их комбинации.

В композициях по изобретению могут использоваться разрыхлители для получения таблеток, распадающихся при попадании в водную среду. При слишком большом количестве разрыхлителя таблетки могут распадаться во флаконе. А слишком малое количество может оказаться недостаточным для распада, что приведет к изменению скорости и степени высвобождения активных ингредиентов из дозовых форм. Таким образом, для получения дозовых форм приведенных здесь соединений можно использовать достаточное количество разрыхлителя, которое не будет ни слишком маленьким, ни слишком большим и не будет нежелательно изменять высвобождение активных ингредиентов. Количество используемого разрыхлителя может варьироваться в зависимости от типа состава и способа введения и может быть легко установлено рядовыми специалистами в данной области. В фармацевтической композиции можно использовать от 0,5 до 15% мас. разрыхлителя или от 1 до 5% мас. разрыхлителя. Разрыхлители, которые можно использовать для получения фармацевтических композиций и дозовых форм по изобретению, без ограничения, включают агар-агар, альгиновую кислоту, карбонат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, натриевую кроскармеллозу, кросповидон, калиевый полакрилин, натриевый гликолят крахмала, картофельный или тапиоковый крахмал, другие крахмалы, желатинизированный крахмал, другие крахмалы, глины, другие альгины, другие целлюлозы, камеди либо их комбинации.

Смазывающие вещества, которые можно использовать для получения фармацевтических композиций и дозовых форм по изобретению, включают, без ограничения, стеарат кальция, стеарат магния, минеральное масло, легкое минеральное масло, глицерин, сорбитол, маннитол, полиэтиленгликоль, другие гликоли, стеариновую кислоту, лаурилсульфат натрия, тальк, гидрогенизированное растительное масло (напр., арахисовое масло, хлопковое масло, подсолнечное масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло, соевое масло), стеарат цинка, этилолеат, этиллауреат, агар либо их комбинации. Дополнительные смазывающие вещества включают, к примеру, силоидный силикагель, коагулированный аэрозоль синтетического силикагеля либо их комбинации. Смазывающие вещества необязательно можно добавлять в количестве менее

1% мас. фармацевтической композиции.

Когда для перорального введения требуются водные суспензии и/или эликсиры, основной активный ингредиент в них можно смешивать с различными подсластителями или ароматизаторами, красящими веществами или красителями и, при желании, эмульгирующими и/или суспендирующими средствами, вместе с такими разбавителями, как вода, этанол, пропиленгликоль, глицерин и различные их комбинации.

Таблетки могут быть без покрытия или покрытыми известными методами для замедления дезинтеграции и всасывания в желудочно-кишечном тракте и тем самым обеспечения устойчивого действия в течение более длительного времени. Например, можно использовать замедляющий материал типа глицерилмоностеарата или глицерилдистеарата. Препараты для перорального применения также могут быть представлены в виде твердых желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, к примеру, карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, или же в виде мягких желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с водой или масляной средой, к примеру, с арахисовым маслом, вазелиновым маслом или оливковым маслом.

Поверхностно-активные вещества (ПАВ), которые можно использовать для получения фармацевтических композиций и дозовых форм по изобретению, включают, без ограничения, гидрофильные ПАВ, липофильные ПАВ и их комбинации. Так, можно использовать смесь гидрофильных ПАВ, можно использовать смесь липофильных ПАВ и ли же использовать смесь из по меньшей мере одного гидрофильного ПАВ и по меньшей мере одного липофильного ПАВ.

Подходящие гидрофильные ПАВ обычно имеют значения HLB не менее 10, тогда как подходящие липофильные ПАВ обычно имеют значения HLB, равные или меньше 10. Эмпирический параметр, используемый для характеристики относительной гидрофильности и гидрофобности неионогенных амфифильных соединений – гидрофильно-липофильный баланс (значение “HLB”). ПАВ с низкими значениями HLB являются более липофильными или гидрофобными и обладают большей растворимостью в маслах, тогда как ПАВ с высокими значениями HLB являются более гидрофильными и обладают большей растворимостью в водных растворах. Гидрофильными ПАВ обычно считаются соединения со значениями HLB более 10, а также анионные, катионные или амфотерные соединения, для которых шкала HLB вообще неприменима. Точно так же липофильными ПАВ являются соединения со значениями HLB, равными или меньше 10. Однако значения HLB у ПАВ служат лишь приблизительным ориентиром, который обычно используется при составлении промышленных, фармацевтических и

косметических эмульсий.

Гидрофильные ПАВ могут быть либо ионными, либо неионными. Подходящие ионные ПАВ включают, без ограничения, соли алкиламмония; соли фузидиевой кислоты; жирнокислотные производные аминокислот, олигопептидов и полипептидов; глицеридные производные аминокислот, олигопептидов и полипептидов; лецитины и гидрогенизированные лецитины; лизолецитины и гидрогенизированные лизолецитины; фосфолипиды и их производные; лизофосфолипиды и их производные; соли жирнокислотных эфиров карнитина; соли алкилсульфатов; соли жирных кислот; докузат натрия; ациллактилаты; моно- и диацетилированные эфиры винной кислоты с моно- и диглицеридами; сукцинированные моно- и диглицериды; сложные эфиры лимонной кислоты с моно- и диглицеридами; и их комбинации.

В пределах вышеприведенной группы ионные ПАВ включают, к примеру: лецитины, лизолецитины, фосфолипиды, лизофосфолипиды и их производные; соли жирнокислотных эфиров карнитина; соли алкилсульфатов; соли жирных кислот; докузат натрия; ациллактилаты; моно- и диацетилированные эфиры винной кислоты с моно- и диглицеридами; сукцинированные моно- и диглицериды; сложные эфиры лимонной кислоты с моно- и диглицеридами; и их комбинации.

Ионные ПАВ могут представлять собой ионизированные формы лецитина, лизолецитина, фосфатидилхолина, фосфатидилэтаноламина, фосфатидилглицерина, фосфатидной кислоты, фосфатидилсерина, лизофосфатидилхолина, лизофосфатидилэтаноламина, лизофосфатидилглицерина, лизофосфатидной кислоты, лизофосфатидилсерина, PEG-фосфатидилэтаноламина, PVP-фосфатидилэтаноламина, лактиловых эфиров жирных кислот, стеароил-2-лактилата, стеароиллактилата, сукцинированных моноглицеридов, моно/диацетилированных эфиров винной кислоты с моно/диглицеридами, сложных эфиров лимонной кислоты с моно/диглицеридами, холилсаркозина, капроата, каприлата, капрата, лаурата, миристата, пальмитата, олеата, рицинолеата, линолеата, линолената, стеарата, лаурилсульфата, терацецилсульфата, докузата, лауроилкарнитинов, пальмитоилкарнитинов, миристоилкарнитинов и их солей и комбинаций.

Гидрофильные неионные ПАВ включают, без ограничения, алкилглюкозиды; алкилмальтозиды; алкилтиоглюкозиды; лауриловые макроглицериды; алкиловые эфиры полиоксиалкиленов типа алкиловых эфиров полиэтиленгликоля; полиоксиалкиленалкилфенолы типа алкилфенолов полиэтиленгликоля; жирнокислотные эфиры полиоксиалкилен-алкилфенолов типа моноэфиров полиэтиленгликоля и жирных кислот и диэфиров полиэтиленгликоля и жирных кислот; жирнокислотные эфиры

полиэтиленгликоль-глицерина; жирнокислотные эфиры полиглицерина; жирнокислотные эфиры полиоксиалкилен-сорбитанов типа жирнокислотных эфиров полиэтиленгликольсорбитана; гидрофильные продукты переэтерификации полиолов по меньшей мере с одним представителем группы, состоящей из глицеридов, растительных масел, гидрогенизированных растительных масел, жирных кислот и стерина; полиоксиэтиленстерины, их производные и аналоги; полиоксиэтилированные витамины и их производные; блок-сополимеры полиоксиэтилена-полиоксипропилена и их комбинации; жирнокислотные эфиры полиэтиленгликоль-сорбитана и гидрофильные продукты переэтерификации полиолов по меньшей мере с одним представителем группы, состоящей из глицеридов, растительных масел и гидрогенизированных растительных масел. Полиол может представлять собой глицерин, этиленгликоль, полиэтиленгликоль, сорбитол, пропиленгликоль, пентаэритритол или сахарид.

Другие гидрофильные неионные ПАВ включают, без ограничения, лаурат PEG-10, лаурат PEG-12, лаурат PEG-20, лаурат PEG-32, дилаурат PEG-32, олеат PEG-12, олеат PEG-15, олеат PEG-20, диолеат PEG-20, олеат PEG-32, олеат PEG-200, олеат PEG-400, стеарат PEG-15, дистеарат PEG-32, стеарат PEG-40, стеарат PEG-100, дилаурат PEG-20, глицерилтриолеат PEG-25, диолеат PEG-32, глицериллаурат PEG-20, глицериллаурат PEG-30, глицерилстеарат PEG-20, глицерилолеат PEG-20, глицерилолеат PEG-30, глицериллаурат PEG-30, глицериллаурат PEG-40, PEG-40 с пальмоядровым маслом, PEG-50 с гидрогенизированным касторовым маслом, PEG-40 с касторовым маслом, PEG-35 с касторовым маслом, PEG-60 с касторовым маслом, PEG-40 с гидрогенизированным касторовым маслом, PEG-60 с гидрогенизированным касторовым маслом, PEG-60 с кукурузным маслом, PEG-6 с каприлат/каприлат-глицеридами, PEG-8 с каприлат/каприлатглицеридами, лаурат полиглицерила-10, PEG-30 с холестерином, PEG-25 с фитостерином, PEG-30 с соевым стеринном, триолеат PEG-20, сорбитан-олеат PEG-40, сорбитан-лаурат PEG-80, полисорбат 20, полисорбат 80, лауриловый эфир POE-9, лауриловый эфир POE-23, олеиловый эфир POE-10, олеиловый эфир POE-20, стеариловый эфир POE-20, PEG-100 с токоферилсукцинатом, PEG-24 с холестерином, олеат полиглицерила-10, Tween 40, Tween 60, моностеарат сахарозы, монолаурат сахарозы, монопальмитат сахарозы, серия PEG-10 – PEG-100 с нонилфенолом, серия PEG-15 – PEG-100 с октилфенолом и полуксамеры.

Подходящие липофильные ПАВ включают, только для примера: жирные спирты; жирнокислотные эфиры глицерина; жирнокислотные эфиры ацетилизованного глицерина; жирнокислотные эфиры низших спиртов; жирнокислотные эфиры пропиленгликоля; жирнокислотные эфиры сорбитана; жирнокислотные эфиры

полиэтиленгликольсорбитана; стерины и производные стеринов; полиоксиэтилированные стерины и производные стеринов; алкиловые эфиры полиэтиленгликоля; сложные эфиры сахаров; простые эфиры сахаров; молочнокислые производные моно- и диглицеридов; гидрофобные продукты переэстерификации полиолов по меньшей мере с одним представителем группы, состоящей из глицеридов, растительных масел, гидрогенизированных растительных масел, жирных кислот и стеринов; жирорастворимые витамины/производные витаминов; и их комбинации. В пределах этой группы предпочтительными липофильными ПАВ являются жирнокислотные эфиры глицерина, жирнокислотные эфиры пропиленгликоля и их комбинации или же гидрофобные продукты переэстерификации полиолов по меньшей мере с одним представителем группы, состоящей из растительных масел, гидрогенизированных растительных масел и триглицеридов.

В одном воплощении композиции могут включать и солюбилизаторы для обеспечения хорошей солюбилизации и/или растворения соединений по настоящему изобретению и минимизации осаждения соединений по настоящему изобретению. Это может быть особенно важным для композиций для неперорального применения типа композиций для инъекций. Солюбилизаторы также добавляются для повышения растворимости гидрофильных препаратов и/или других компонентов типа поверхностно-активных веществ или же для поддержания композиции в виде стабильного или гомогенного раствора или дисперсии.

Примеры подходящих солюбилизаторов включают, без ограничения, следующие: спирты и полиолы, такие как этанол, изопропанол, бутанол, бензиловый спирт, этиленгликоль, пропиленгликоль, бутандиолы и их изомеры, глицерин, пентаэритритол, сорбитол, маннитол, транскутол, диметилизосорбид, полиэтиленгликоль, полипропиленгликоль, поливиниловый спирт, гидроксипропилметилцеллюлоза и другие производные целлюлозы, циклодекстрины и производные циклодекстринов; простые эфиры полиэтиленгликолей со средней молекулярной массой от 200 до 6000 типа эфира тетрагидрофурфурилового спирта с PEG (гликофуурола) или метокси-PEG; амиды и другие азотсодержащие соединения, такие как 2-пирролидон, 2-пиперидон, ϵ -капролактam, N-алкилпирролидон, N-гидроксиалкилпирролидон, N-алкилпиперидон, N-алкилкапролактam, диметилацетамид и поливинилпирролидон; такие сложные эфиры, как этилпропионат, трибутилцитрат, ацетилтриэтилцитрат, ацетилтрибутилцитрат, триэтилцитрат, этилолеат, этилкаприлат, этилбутират, триацетин, моноацетат пропиленгликоля, диацетат пропиленгликоля, ϵ -капролактон и его изомеры, δ -валеролактон и его изомеры, β -бутиролактон и его изомеры; а также другие

солюбилизаторы, известные в данной области, такие как диметилацетамид, диметилизосорбид, N-метилпирролидоны, монооктаноин, моноэтиловый эфир диэтиленгликоля и вода.

Также можно использовать и смеси солюбилизаторов. Примеры включают, без ограничения, триацетин, триэтилцитрат, этилолеат, этилкаприлат, диметилацетамид, N-метилпирролидон, N-гидроксиэтилпирролидон, поливинилпирролидон, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилциклодекстрины, этанол, полиэтиленгликоль 200-100, гликофурол, транскутол, пропиленгликоль и диметилизосорбид. Особенно предпочтительными солюбилизаторами являются сорбитол, глицерин, триацетин, этиловый спирт, PEG-400, гликофурол и пропиленгликоль.

Количество солюбилизатора, которое может быть включено, не имеет особых ограничений. Количество данного солюбилизатора может быть ограничено биоприемлемым количеством, которое легко определяется специалистами в данной области. В некоторых обстоятельствах целесообразно включать такие количества солюбилизаторов, которые намного превышают биоприемлемые количества, например, чтобы максимизировать концентрацию препарата, причем избыток солюбилизатора удаляется перед введением композиции пациенту стандартными методами типа дистилляции или испарения. Так, солюбилизатор, если он присутствует, может составлять 10%, 25%, 50%, 100% или вплоть до 200% мас. от общего веса лекарственного средства и других эксципиентов. При желании также можно использовать очень небольшие количества солюбилизатора, как-то 5%, 2%, 1% или даже меньше. Как правило, солюбилизатор может присутствовать в количестве от 1% до 100%, обычно от 5% до 25% мас.

Композиции также могут включать в себя одну или несколько фармацевтически приемлемых добавок и эксципиентов. Такие добавки и эксципиенты включают, без ограничения, вещества, препятствующие слипанию, противопенные средства, буферные вещества, полимеры, антиоксиданты, консерванты, хелатирующие средства, модуляторы вязкости, изотонизирующие вещества, ароматизаторы, красители, отдушки, затемнители, суспендирующие вещества, связующие вещества, наполнители, пластификаторы, смазывающие вещества и их комбинации.

Кроме того, в композиции можно включать и кислоты или основания для облегчения обработки, повышения стабильности или по другим причинам. Примеры фармацевтически приемлемых оснований включают аминокислоты, сложные эфиры аминокислот, гидроксид аммония, гидроксид калия, гидроксид натрия, бикарбонат натрия, гидроксид алюминия, карбонат кальция, гидроксид магния, силикат магния-алюминия,

синтетический силикат алюминия, синтетический гидрокальцит, гидроксид магния-алюминия, диизопропилэтиламин, этаноламин, этилендиамин, триэтаноламин, триэтиламин, триизопропаноламин, триметиламин, трис(гидроксиметил)аминометан (трис) и др. Также подходят основания, которые являются солями фармацевтически приемлемых кислот, таких как уксусная кислота, акриловая кислота, адипиновая кислота, альгиновая кислота, алкансульфоновые кислоты, аминокислоты, аскорбиновая кислота, бензойная кислота, борная кислота, масляная кислота, угольная кислота, лимонная кислота, жирные кислоты, муравьиная кислота, фумаровая кислота, глюконовая кислота, гидрохиносульфоновая кислота, изоаскорбиновая кислота, молочная кислота, малеиновая кислота, щавелевая кислота, п-бромфенилсульфоновая кислота, пропионовая кислота, пара-толуолсульфоновая кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота, янтарная кислота, дубильная кислота, винная кислота, тиогликолевая кислота, толуолсульфоновая кислота, мочева кислота и др. Также можно использовать и соли полипротонных кислот, такие как фосфат натрия, кислый динатрийфосфат и кислый мононатрийфосфат. Когда основание представляет собой соль, то катионом может быть любой подходящий и фармацевтически приемлемый катион типа аммония, щелочных металлов и щелочноземельных металлов. Примеры могут включать, без ограничения, натрий, калий, литий, магний, кальций и аммоний.

Подходящими кислотами являются фармацевтически приемлемые органические или неорганические кислоты. Примеры подходящих неорганических кислот включают соляную кислоту, бромистоводородную кислоту, йодистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, борную кислоту, фосфорную кислоту и др. Примеры подходящих органических кислот включают уксусную кислоту, акриловую кислоту, адипиновую кислоту, альгиновую кислоту, алкансульфоновые кислоты, аминокислоты, аскорбиновую кислоту, бензойную кислоту, борную кислоту, масляную кислоту, угольную кислоту, лимонную кислоту, жирные кислоты, муравьиную кислоту, фумаровую кислоту, глюконовую кислоту, гидрохиносульфоновую кислоту, изоаскорбиновую кислоту, молочную кислоту, малеиновую кислоту, метансульфоновую кислоту, щавелевую кислоту, п-бромфенилсульфоновую кислоту, пропионовую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, салициловую кислоту, стеариновую кислоту, янтарную кислоту, дубильную кислоту, винную кислоту, тиогликолевую кислоту, толуолсульфоновую кислоту и мочева кислоту.

Фармацевтические композиции для инъекций

В некоторых воплощениях изобретения предусмотрены фармацевтические композиции для инъекций, содержащие комбинации, включающие ингибитор MDM2 и

ингибитор ВТК, а также фармацевтические эксципиенты, пригодные для инъекций.

Формы, в которые могут быть включены композиции по настоящему изобретению для введения посредством инъекций, включают водные или масляные суспензии или эмульсии с кунжутным маслом, кукурузным маслом, хлопковым маслом или арахисовым маслом, а также эликсиры с маннитолом, декстрозой или же стерильные водные растворы и аналогичные фармацевтические носители.

Для инъекций также обычно используются водные солевые растворы. Также можно использовать этанол, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль (и их подходящие комбинации), производные циклодекстрина и растительные масла. Надлежащую текучесть можно поддерживать, к примеру, с помощью покрытия типа лецитина для поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсий и с помощью поверхностно-активных веществ. Предотвращение действия микроорганизмов может осуществляться при помощи различных антибактериальных и противогрибковых средств, например, парабенов, хлорбутанола, фенола, сорбиновой кислоты и тимеросала.

Стерильные растворы для инъекций готовят путем включения ингибитора MDM2 и ингибитора ВТК в требуемых количествах в соответствующем растворителе с различными другими ингредиентами, перечисленными выше, как потребуется, с последующей стерилизацией фильтрованием. Дисперсии обычно готовят путем включения различных стерилизованных активных ингредиентов в стерильный носитель, содержащий основную дисперсионную среду и другие необходимые ингредиенты из числа перечисленных выше. В случае стерильных порошков для приготовления стерильных растворов для инъекций некоторые желательные способы получения представлены методами вакуумной сушки и лиофилизации, которые дают порошок активного ингредиента вместе с другими необходимыми ингредиентами из предварительно стерилизованного фильтрованием раствора.

Введение комбинаций, содержащих ингибитор MDM2 и ингибитор ВТК, может осуществляться любым способом, обеспечивающим доставку соединений к месту действия. Эти способы включают пероральное введение, интрадуоденальное введение, парентеральное введение (включая внутривенное, внутриартериальное, подкожное, внутримышечное, внутрисосудистое введение или вливание), местное (напр., трансдермальное нанесение), местное введение с помощью катетера или стента.

Типичные формы для парентерального введения включают растворы или суспензии активного соединения в стерильных водных растворах, например, водных растворах пропиленгликоля или декстрозы. Такие лекарственные формы могут быть соответствующим образом забуферены, если требуется.

Изобретением также предусмотрены наборы. Наборы включают ингибитор MDM2 и ингибитор ВТК, по отдельности или в комбинации в подходящей упаковке, а также письменные материалы, которые могут включать инструкции по применению, обсуждение клинических исследований и перечень побочных эффектов. Такие наборы могут также включать информацию типа ссылок на научную литературу, упаковочные вкладыши, результаты клинических испытаний и/или их резюме и др., в которых указаны или установлены активности и/или преимущества композиции и/или описаны дозировки, способы введения, побочные эффекты, лекарственные взаимодействия или другая информация, полезная для поставщиков медицинских услуг. Такая информация может основываться на результатах различных исследований, например, исследований на экспериментальных животных с использованием моделей *in vivo* и исследований на основе клинических испытаний на людях. Наборы также могут содержать еще один активный фармацевтический ингредиент. Подходящие упаковки и дополнительные предметы для использования (напр., мерный стаканчик для жидких препаратов, обертка из фольги для минимизации контакта с воздухом и т.п.) известны в данной области и могут входить в набор. Описанные здесь наборы могут поставяться, продаваться и/или рекламироваться поставщикам медицинских услуг, включая врачей, медсестер, фармацевтов, заведующих формулярами и др. В некоторых воплощениях наборы также могут продаваться непосредственно потребителям. В одном воплощении изобретения предусмотрены наборы, содержащие комбинации, включающие ингибитор MDM2 и ингибитор ВТК, для применения при лечении рака. В одном воплощении рак представляет собой В-клеточное гематологическое раковое заболевание. В одном воплощении В-клеточное гематологическое раковое заболевание выбирают из группы, состоящей из хронического лимфолейкоза (CLL), мелкоклеточного лимфолейкоза (SLL), неходжкинской лимфомы (NHL), диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL), фолликулярной лимфомы (FL), мантийноклеточной лимфомы (MCL), лимфомы Ходжкина, В-клеточного острого лимфобластного лейкоза (B-ALL), лимфомы Беркитта и макроглобулинемии Вальденстрёма (WM). В одном воплощении рак представляет собой миелопролиферативную неоплазию (MPN), выбранную из группы, состоящей из истинной полицитемии (PV), миелофиброза, первичного миелофиброза, тромбоцитемии, эссенциальной тромбоцитемии (ET), идиопатического миелофиброза, системного мастоцитоза (SM), хронического нейтрофильного лейкоза (CNL), миелодиспластического синдрома (MDS) и системной болезни тучных клеток (SMCD). В одном воплощении рак представляет собой миелофиброз, выбранный из группы, состоящей из первичного миелофиброза (PMF), миелофиброза после истинной

полицитемии (MF после PV) и миелофиброза после эссенциальной тромбоцитемии (MF после ET). В одном воплощении первичный миелофиброз (PMF) выбирают из группы, состоящей из префиброзной/ранней стадии PMF и явной фиброзной стадии PMF. В одном воплощении MPN выбирают из группы, состоящей из хронического нейтрофильного лейкоза (CNL), хронического эозинофильного лейкоза, хронического миеломоноцитарного лейкоза (CMML), атипичного хронического миелоидного лейкоза (aCML), ювенильного миеломоноцитарного лейкоза (JMML), гиперэозинофильного синдрома (HES) и миелодиспластической/миелопролиферативной неоплазии с кольцевыми сидеробластами и тромбоцитозом (MDS/MPN-RS-T). В одном воплощении рак выбирают из группы, состоящей из миелофиброза, множественной миеломы и острого миелоидного лейкоза.

Дозировка и режимы дозирования

Вводимые количества ингибитора MDM2 и ингибитора BTK будут независимо зависеть от проходящего лечение человека, тяжести заболевания или состояния, скорости введения, распределения соединений и усмотрения лечащего врача. Однако эффективная дозировка находится в диапазоне от 0,001 до 100 мг на кг массы тела в день, как-то от 1 до 35 мг/кг/день, в виде однократной дозы или дробными дозами. Для человека в 70 кг это составляет от 0,05 до 7 г в день, как-то от 0,05 до 2,5 г в день. В некоторых случаях уровни дозы ниже нижнего предела вышеуказанного диапазона могут быть более чем достаточными, тогда как в других случаях могут применяться еще большие дозы без каких-либо вредных побочных эффектов, напр., при разделении таких больших доз на несколько меньших доз для введения в течение всего дня.

В некоторых воплощениях ингибитор MDM2 и ингибитор BTK вводятся независимо в одной дозе. Как правило, такое введение бывает пероральным или посредством инъекции, напр., внутривенной инъекции, для быстрого введения этих средств. Однако при необходимости можно использовать и другие способы введения. Разовая доза ингибитора MDM2 и ингибитора BTK также может использоваться для лечения острого состояния.

В одном воплощении дозирование может проводиться один, два, три, четыре, пять, шесть и более шести раз в сутки. В одном воплощении дозирование может быть выбрано из группы, состоящей из одного раза в сутки, двух раз в сутки, трех раз в сутки, четырех раз в сутки, пяти раз в сутки, шести раз в сутки, одного раза через день, одного раза в неделю, двух раз в неделю, трех раз в неделю, четырех раз в неделю, раз в две недели и раз в месяц. В некоторых воплощениях ингибитор MDM2 и ингибитор BTK вводятся независимо три раза в неделю, включая каждый понедельник, среду и пятницу.

Введение ингибитора MDM2 и ингибитора ВТК может продолжаться независимо столько, сколько потребуется. В некоторых воплощениях ингибитор MDM2 и ингибитор ВТК вводятся независимо в течение более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31 и более дней. В некоторых воплощениях ингибитор MDM2 и ингибитор ВТК вводятся независимо в течение менее 28, 14, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 дня. В некоторых воплощениях ингибитор MDM2 и ингибитор ВТК вводятся независимо в течение 14 дней, 21 дня, 28 дней, 35 дней, 42 дней, 49 дней или 56 дней. В некоторых воплощениях ингибитор MDM2 и ингибитор ВТК вводятся независимо хронически и на постоянной основе, напр., для лечения хронических эффектов. В другом воплощении независимое введение ингибитора MDM2 и ингибитора ВТК продолжается в течение менее 7 дней. Еще в другом воплощении введение продолжается в течение более 6, 10, 14, 28 дней, двух месяцев, трех месяцев, четырех месяцев, пяти месяцев, шести месяцев, семи месяцев, восьми месяцев, девяти месяцев, десяти месяцев, одиннадцати месяцев или одного года. В некоторых воплощениях введение продолжается в течение более одного года, двух лет, трех лет, четырех лет или пяти лет. В некоторых воплощениях осуществляется непрерывное дозирование, которое поддерживается столько, сколько нужно.

В некоторых воплощениях эффективная доза ингибитора MDM2 и ингибитора ВТК независимо составляет от 1 мг до 500 мг, от 10 мг до 300 мг, от 20 мг до 250 мг, от 25 мг до 200 мг, от 10 мг до 200 мг, от 20 мг до 150 мг, от 30 мг до 120 мг, от 10 мг до 90 мг, от 20 мг до 80 мг, от 30 мг до 70 мг, от 40 мг до 60 мг, от 45 мг до 55 мг, от 48 мг до 52 мг, от 50 мг до 150 мг, от 60 мг до 140 мг, от 70 мг до 130 мг, от 80 мг до 120 мг, от 90 мг до 110 мг, от 95 мг до 105 мг, от 150 мг до 250 мг, от 160 мг до 240 мг, от 170 мг до 230 мг, от 180 мг до 220 мг, от 190 мг до 210 мг, от 195 мг до 205 мг или от 198 до 202 мг. В некоторых воплощениях эффективная доза ингибитора MDM2 или ингибитора ВТК независимо составляет 25 мг или 50 мг или 60 мг или 70 мг или 75 мг или 100 мг или 120 мг или 125 мг или 140 мг или 150 мг или 175 мг или 180 мг или 200 мг или 210 мг или 225 мг или 240 мг или 250 мг или 275 мг или 280 мг или 300 мг или 325 мг или 350 мг или 360 мг или 375 мг или 400 мг или 420 мг или 425 мг или 450 мг или 475 мг или 480 мг или 490 мг или 500 мг или 540 мг или 560 мг или 600 мг или 630 мг либо 700 мг.

В некоторых воплощениях эффективная доза ингибитора MDM2 или ингибитора ВТК независимо составляет от 0,01 мг/кг до 4,3 мг/кг, от 0,15 мг/кг до 3,6 мг/кг, от 0,3 мг/кг до 3,2 мг/кг, от 0,35 мг/кг до 2,85 мг/кг, от 0,15 мг/кг до 2,85 мг/кг, от 0,3 мг до 2,15 мг/кг, от 0,45 мг/кг до 1,7 мг/кг, от 0,15 мг/кг до 1,3 мг/кг, от 0,3 мг/кг до 1,15 мг/кг, от 0,45 мг/кг до 1 мг/кг, от 0,55 мг/кг до 0,85 мг/кг, от 0,65 мг/кг до 0,8 мг/кг, от 0,7 мг/кг до

0,75 мг/кг, от 0,7 мг/кг до 2,15 мг/кг, от 0,85 мг/кг до 2 мг/кг, от 1 мг/кг до 1,85 мг/кг, от 1,15 мг/кг до 1,7 мг/кг, от 1,3 мг/кг до 1,6 мг/кг, от 1,35 мг/кг до 1,5 мг/кг, от 2,15 мг/кг до 3,6 мг/кг, от 2,3 мг/кг до 3,4 мг/кг, от 2,4 мг/кг до 3,3 мг/кг, от 2,6 мг/кг до 3,15 мг/кг, от 2,7 мг/кг до 3 мг/кг, от 2,8 мг/кг до 3 мг/кг или от 2,85 мг/кг до 2,95 мг/кг.

В некоторых воплощениях ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемая соль вводится в дозе от 10 до 700 мг два раза в сутки (BID), включая дозы в 25 мг, 50 мг, 60 мг, 70 мг, 75 мг, 100 мг, 120 мг, 125 мг, 140 мг, 150 мг, 175 мг, 180 мг, 200 мг, 210 мг, 225 мг, 240 мг, 250 мг, 275 мг, 280 мг, 300 мг, 325 мг, 350 мг, 360 мг, 375 мг, 400 мг, 420 мг, 425 мг, 450 мг, 475 мг, 480 мг, 490 мг, 500 мг, 540 мг, 560 мг, 600 мг, 630 мг или 700 мг BID.

В некоторых воплощениях ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемая соль вводится в дозе от 10 до 700 мг четыре раза в сутки (QD), включая дозы в 25 мг, 50 мг, 60 мг, 70 мг, 75 мг, 100 мг, 120 мг, 125 мг, 140 мг, 150 мг, 175 мг, 180 мг, 200 мг, 210 мг, 225 мг, 240 мг, 250 мг, 275 мг, 280 мг, 300 мг, 325 мг, 350 мг, 360 мг, 375 мг, 400 мг, 420 мг, 425 мг, 450 мг, 475 мг, 480 мг, 490 мг, 500 мг, 540 мг, 560 мг, 600 мг, 630 мг или 700 мг QD.

В некоторых воплощениях ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемая соль вводится в дозе от 10 до 700 мг два раза в сутки (BID), включая дозы в 25 мг, 50 мг, 60 мг, 70 мг, 75 мг, 100 мг, 120 мг, 125 мг, 140 мг, 150 мг, 175 мг, 180 мг, 200 мг, 210 мг, 225 мг, 240 мг, 250 мг, 275 мг, 280 мг, 300 мг, 325 мг, 350 мг, 360 мг, 375 мг, 400 мг, 420 мг, 425 мг, 450 мг, 475 мг, 480 мг, 490 мг, 500 мг, 540 мг, 560 мг, 600 мг, 630 мг или 700 мг BID.

В некоторых воплощениях ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемая соль вводится в дозе от 10 до 700 мг четыре раза в сутки (QD), включая дозы в 25 мг, 50 мг, 60 мг, 70 мг, 75 мг, 100 мг, 120 мг, 125 мг, 140 мг, 150 мг, 175 мг, 180 мг, 200 мг, 210 мг, 225 мг, 240 мг, 250 мг, 275 мг, 280 мг, 300 мг, 325 мг, 350 мг, 360 мг, 375 мг, 400 мг, 420 мг, 425 мг, 450 мг, 475 мг, 480 мг, 490 мг, 500 мг, 540 мг, 560 мг, 600 мг, 630 мг или 700 мг QD.

Эффективное количество ингибитора MDM2 или ингибитора ВТК можно вводить в виде одной или нескольких доз любым из общепринятых способов введения средств со сходными свойствами, включая буккальное, подъязычное и чрескожное введение, внутриаартериально, внутривенно, парентерально, внутримышечно, подкожно или перорально.

В некоторых воплощениях ингибитор MDM2 или ингибитор ВТК независимо вводится субъектам с перерывами, что известно как прерывистое введение. “Прерывистое

введение” означает то, что за периодом введения терапевтически эффективной дозы ингибитора MDM2 и/или ингибитора ВТК следует период прекращения приема, за которым опять следует еще один период введения и т.д. В каждом периоде введения частоту дозирования можно выбирать независимо из трех раз в сутки, двух раз в сутки, одного раза в сутки, одного раза в неделю, двух раз в неделю, трех раз в неделю, четырех раз в неделю, пяти раз в неделю, шести раз в неделю или одного раза в месяц. В одном воплощении ингибитор ВТК представляет собой соединение по формуле (III) или по формуле (IV). В одном воплощении ингибитор ВТК выбирают из соединений, перечисленных в табл. 2.

Под “периодом прекращения” или “периодом приостановки” или “перерывом” подразумевается продолжительность времени при приостановке введения ингибитора MDM2 и/или ингибитора ВТК. Продолжительность перерыва может быть больше или меньше, чем период введения, или такой же, как период введения. Например, если период введения включает дозирование по три раза в сутки, два раза в сутки, один раз в сутки, один раз в неделю, два раза в неделю, три раза в неделю, четыре раза в неделю, пять раз в неделю, шесть раз в неделю или один раз в месяц, то перерыв может составлять по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 дней, один месяц, два месяца, три месяца, четыре месяца и более. Во время перерыва можно вводить другие терапевтические средства, чем ингибитор MDM2 и ингибитор ВТК.

В одном воплощении ингибитор MDM2 вводится человеку с перерывами, а ингибитор ВТК вводится человеку без перерыва. В одном воплощении ингибитор ВТК вводится человеку с перерывами, а ингибитор MDM2 вводится человеку без перерыва. В одном воплощении и ингибитор MDM2, и ингибитор ВТК вводится человеку с перерывами. В одном воплощении и ингибитор MDM2, и ингибитор ВТК вводится человеку без перерыва.

ПРИМЕРЫ

Далее представленные здесь воплощения будут описаны на следующих примерах. Эти примеры приводятся только в целях иллюстрации, а представленное здесь изобретение не должно никоим образом рассматриваться как ограничивающееся этими примерами, а скорее должно рассматриваться как охватывающее всевозможные варианты, которые станут очевидными в результате приведенных здесь сведений.

Пример 1. Комбинированное применение соединения по формуле (I) и ибрутиниба

Клетки TMD-8 линии DLBCL типа ABC суспендировали до концентрации 1×10^8 клеток на мл в фосфатно-солевом буфере. По 0,1 мл полученной суспензии клеток

прививали подкожно мышам NOD-SCID (самки, 6-недельные). Через 6 дней после инокуляции опухолей, после проверки того, что средний объем опухолей превышает 100 мм³, мышей разбивали на группы (по 6 мышей в группе) на основании их значений объема опухолей. Мышам перорально вводили 25 мг/кг или 50 мг/кг соединения по формуле (I) либо 100 мг/кг или 200 мг/кг ибрутиниба через зонд. В группе комбинированного применения вводили перорально 25 мг/кг или 50 мг/кг соединения по формуле (I) и 100 мг/кг или 200 мг/кг ибрутиниба последовательно через зонд. Введение проводили 1 раз в сутки в течение 5 дней подряд (с 18-го по 22-й день после инокуляции опухолей) с момента разбивки на группы (на 18-й день после прививки опухолей), а после 2-дневного перерыва проводили 1 раз в сутки в течение 4 дней подряд (с 25-го по 28-й день после инокуляции опухолей). Измеряли большую ось (мм) и малую ось (мм) опухоли по времени с помощью электронного цифрового штангенциркуля. Рассчитывали ингибирование роста опухолей в % (TGI%) на момент оценки (через 29 дней после инокуляции опухолей) по приведенному ниже уравнению для оценки. Также измеряли массу тела по времени с помощью автоматических весов для мелких животных и рассчитывали изменения массы тела в % по приведенному ниже уравнению, чтобы исследовать влияние введения препаратов на массу тела. Кроме того, использовали результаты последнего измерения массы тела при расчете дозы.

$$TGI (\%) = (1 - A/B) \times 100, \text{ где}$$

A: средний объем опухолей в группе, получавшей соединение, на момент оценки (*), и

B: средний объем опухолей в контрольной группе без обработки на момент оценки (*), а

объем опухолей (*) рассчитывали по формуле $1/2 \times [\text{большая ось опухоли}] \times [\text{малая ось опухоли}] \times [\text{малая ось опухоли}]$.

Изменение массы тела (%) = среднее изменение массы тела особей в % (n=5).

Изменение массы тела каждой особи в % = $(1 - BW_n/BW_s) \times 100$,

где BW_n : масса тела в день n, а BW_s : масса тела в день начала введения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения рака, включающий совместное введение нуждающемуся в этом человеку одной или нескольких композиций, содержащих терапевтически эффективное количество (1) ингибитора MDM2 или его фармацевтически приемлемой соли и (2) ингибитора тирозинкиназы Брутона (ВТК) или его фармацевтически приемлемой соли.

2. Способ по п. 1, при этом ингибитор MDM2 вводится перед введением ингибитора ВТК.

3. Способ по п. 1, при этом ингибитор MDM2 вводится одновременно с введением ингибитора ВТК.

4. Способ по п. 1, при этом ингибитор MDM2 вводится субъекту после введения ингибитора ВТК.

5. Способ по любому из пп. 1-4, при этом ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей из соединений, перечисленных в табл. 1, либо их фармацевтически приемлемых солей.

6. Способ по п. 5, при этом терапевтически эффективное количество ингибитора MDM2 выбрано из группы, состоящей из 5 мг, 10 мг, 12,5 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 50 мг, 60 мг, 70 мг, 75 мг, 100 мг, 120 мг, 125 мг, 140 мг, 150 мг, 175 мг, 180 мг, 200 мг, 210 мг, 225 мг, 240 мг, 250 мг, 275 мг, 280 мг, 300 мг, 325 мг, 350 мг, 360 мг, 375 мг, 400 мг, 420 мг, 425 мг, 450 мг, 475 мг, 480 мг, 490 мг, 500 мг, 525 мг, 540 мг, 550 мг, 560 мг, 600 мг, 630 мг и 700 мг.

7. Способ по любому из пп. 1-4, при этом ингибитор ВТК выбран из группы, состоящей из соединений, перечисленных в табл. 2, либо их фармацевтически приемлемых солей.

8. Способ по п. 7, при этом терапевтически эффективное количество ингибитора ВТК выбрано из группы, состоящей из 5 мг, 10 мг, 12,5 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 50 мг, 60 мг, 70 мг, 75 мг, 100 мг, 120 мг, 125 мг, 140 мг, 150 мг, 175 мг, 180 мг, 200 мг, 210 мг, 225 мг, 240 мг, 250 мг, 275 мг, 280 мг, 300 мг, 325 мг, 350 мг, 360 мг, 375 мг, 400 мг, 420 мг, 425 мг, 450 мг, 475 мг, 480 мг, 490 мг, 500 мг, 525 мг, 540 мг, 550 мг, 560 мг, 600 мг, 630 мг и 700 мг.

9. Способ по любому из пп. 1-8, при этом рак представляет собой В-клеточное гематологическое раковое заболевание.

10. Способ по п. 9, при этом В-клеточное гематологическое раковое заболевание выбрано из группы, состоящей из хронического лимфолейкоза (CLL), мелкоклеточного лимфолейкоза (SLL), неходжкинской лимфомы (NHL), диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL), фолликулярной лимфомы (FL), мантийноклеточной

лимфомы (MCL), лимфомы Ходжкина, В-клеточного острого лимфобластного лейкоза (B-ALL), лимфомы Беркитта и макроглобулинемии Вальденстрёма (WM).

11. Способ по любому из пп. 1-8, при этом рак выбран из группы, состоящей из миелофиброза, множественной миеломы и острого миелоидного лейкоза.

12. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективные количества (1) ингибитора MDM2 или его фармацевтически приемлемой соли и (2) ингибитора тирозинкиназы Брутона (ВТК) или его фармацевтически приемлемой соли, для применения при лечении рака.

13. Фармацевтическая композиция по п. 12, при этом ингибитор MDM2 представляет собой соединение, выбранное из табл. 1, или его фармацевтически приемлемую соль.

14. Фармацевтическая композиция по п. 13, при этом терапевтически эффективное количество ингибитора MDM2 выбрано из группы, состоящей из 5 мг, 10 мг, 12,5 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 50 мг, 60 мг, 70 мг, 75 мг, 100 мг, 120 мг, 125 мг, 140 мг, 150 мг, 175 мг, 180 мг, 200 мг, 210 мг, 225 мг, 240 мг, 250 мг, 275 мг, 280 мг, 300 мг, 325 мг, 350 мг, 360 мг, 375 мг, 400 мг, 420 мг, 425 мг, 450 мг, 475 мг, 480 мг, 490 мг, 500 мг, 525 мг, 540 мг, 550 мг, 560 мг, 600 мг, 630 мг и 700 мг.

15. Фармацевтическая композиция по п. 12, при этом ингибитор ВТК представляет собой соединение, выбранное из табл. 2, или его фармацевтически приемлемую соль.

16. Фармацевтическая композиция по п. 15, при этом терапевтически эффективное количество ингибитора ВТК выбрано из группы, состоящей из 5 мг, 10 мг, 12,5 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 50 мг, 60 мг, 70 мг, 75 мг, 100 мг, 120 мг, 125 мг, 140 мг, 150 мг, 175 мг, 180 мг, 200 мг, 210 мг, 225 мг, 240 мг, 250 мг, 275 мг, 280 мг, 300 мг, 325 мг, 350 мг, 360 мг, 375 мг, 400 мг, 420 мг, 425 мг, 450 мг, 475 мг, 480 мг, 490 мг, 500 мг, 525 мг, 540 мг, 550 мг, 560 мг, 600 мг, 630 мг и 700 мг.

17. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 12-16, при этом рак представляет собой В-клеточное гематологическое раковое заболевание.

18. Фармацевтическая композиция по п. 17, при этом В-клеточное гематологическое раковое заболевание выбрано из группы, состоящей из хронического лимфолейкоза (CLL), мелкоклеточного лимфолейкоза (SLL), неходжкинской лимфомы (NHL), диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL), фолликулярной лимфомы (FL), мантийноклеточной лимфомы (MCL), лимфомы Ходжкина, В-клеточного острого лимфобластного лейкоза (B-ALL), лимфомы Беркитта и макроглобулинемии Вальденстрёма (WM).

19. Способ по любому из пп. 12-16, при этом рак выбран из группы, состоящей из

миелофиброза, множественной миеломы и острого миелоидного лейкоза.

20. Комбинация, содержащая ингибитор тирозинкиназы Брутона (ВТК) и ингибитор MDM2 либо их фармацевтически приемлемые соли.

21. Комбинация по п. 20 в виде фармацевтической композиции.

22. Комбинация по п. 20 в виде набора, включающего две или несколько фармацевтических композиций и необязательно упаковочный вкладыш или этикетку с инструкциями по одновременному, раздельному или последовательному введению этих фармацевтических композиций, причем эти две или несколько фармацевтических композиций вместе содержат ингибитор MDM2 и ингибитор ВТК либо их фармацевтически приемлемые соли.

23. Комбинация по любому из пп. 20-22, при этом ингибитор MDM2 представляет собой соединение, выбранное из числа соединений в табл. 1, либо его фармацевтически приемлемую соль.

24. Комбинация по п. 23, при этом терапевтически эффективное количество ингибитора MDM2 выбрано из группы, состоящей из 5 мг, 10 мг, 12,5 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 50 мг, 60 мг, 70 мг, 75 мг, 100 мг, 120 мг, 125 мг, 140 мг, 150 мг, 175 мг, 180 мг, 200 мг, 210 мг, 225 мг, 240 мг, 250 мг, 275 мг, 280 мг, 300 мг, 325 мг, 350 мг, 360 мг, 375 мг, 400 мг, 420 мг, 425 мг, 450 мг, 475 мг, 480 мг, 490 мг, 500 мг, 525 мг, 540 мг, 550 мг, 560 мг, 600 мг, 630 мг и 700 мг.

25. Комбинация по любому из пп. 20-22, при этом ингибитор ВТК представляет собой соединение, выбранное из числа соединений в табл. 2, либо его фармацевтически приемлемую соль.

26. Комбинация по п. 25, при этом терапевтически эффективное количество ингибитора ВТК выбрано из группы, состоящей из 5 мг, 10 мг, 12,5 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 50 мг, 60 мг, 70 мг, 75 мг, 100 мг, 120 мг, 125 мг, 140 мг, 150 мг, 175 мг, 180 мг, 200 мг, 210 мг, 225 мг, 240 мг, 250 мг, 275 мг, 280 мг, 300 мг, 325 мг, 350 мг, 360 мг, 375 мг, 400 мг, 420 мг, 425 мг, 450 мг, 475 мг, 480 мг, 490 мг, 500 мг, 525 мг, 540 мг, 550 мг, 560 мг, 600 мг, 630 мг и 700 мг.

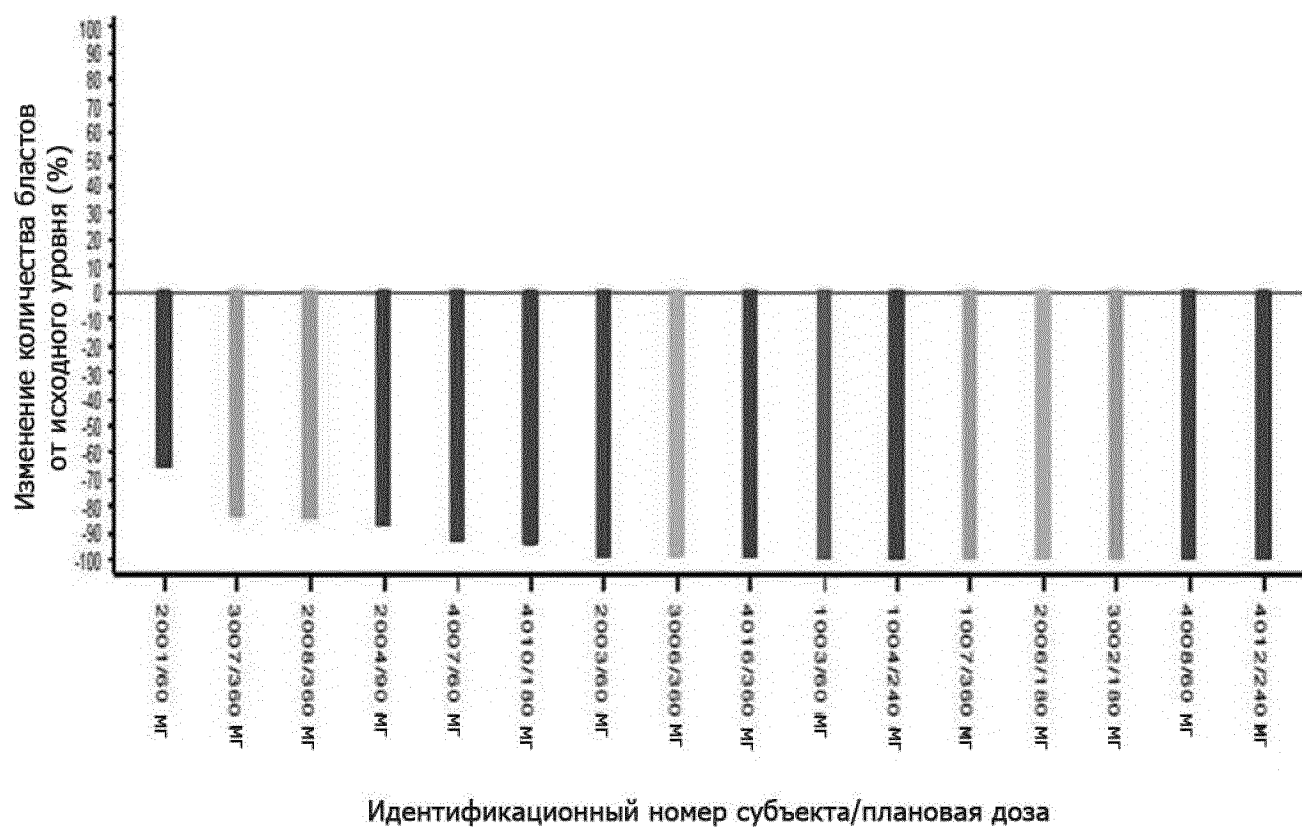
27. Комбинация по любому из пп. 20-26 для применения при лечении рака.

28. Комбинация по п. 27, при этом рак представляет собой В-клеточное гематологическое раковое заболевание.

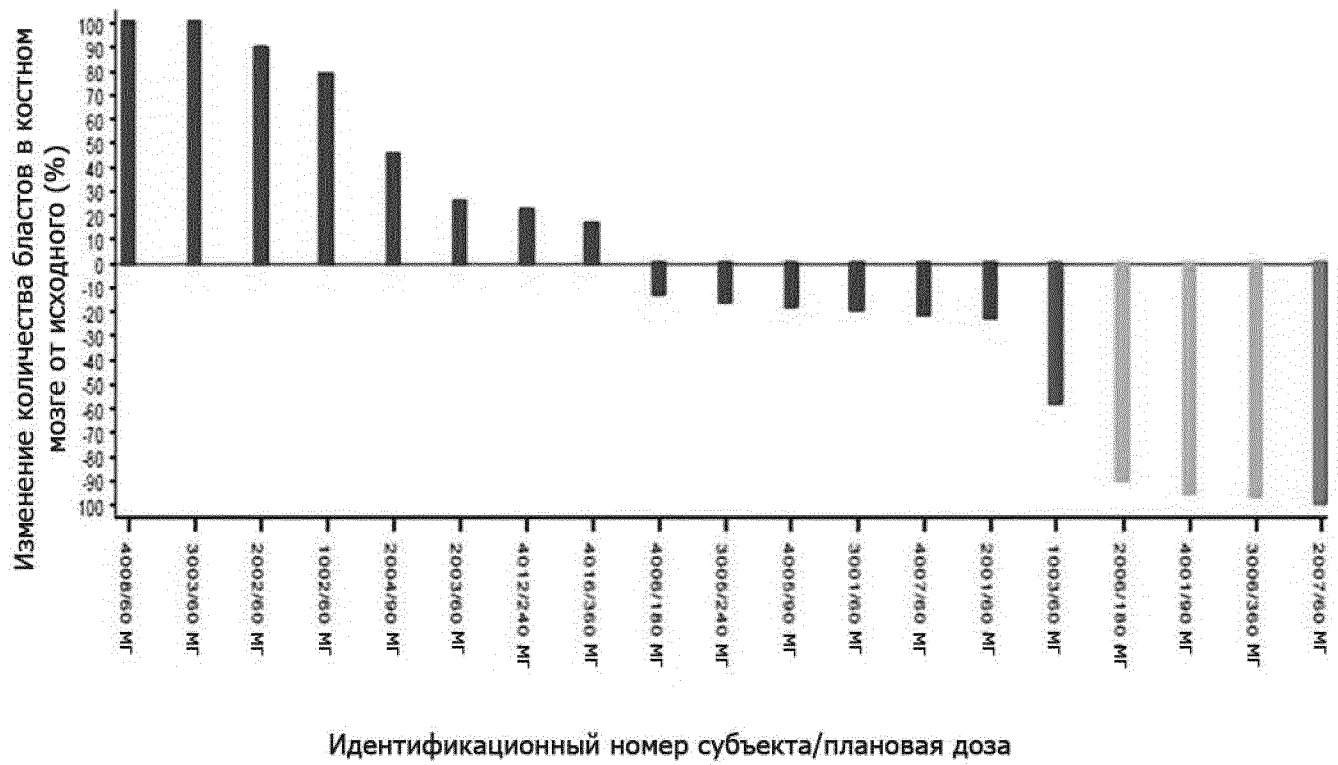
29. Комбинация по п. 27, при этом В-клеточное гематологическое раковое заболевание выбрано из группы, состоящей из хронического лимфолейкоза (CLL), мелкоклеточного лимфолейкоза (SLL), неходжкинской лимфомы (NHL), диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL), фолликулярной лимфомы (FL),

мантийноклеточной лимфомы (MCL), лимфомы Ходжкина, В-клеточного острого лимфобластного лейкоза (B-ALL), лимфомы Беркитта и макроглобулинемии Вальденстрёма (WM).

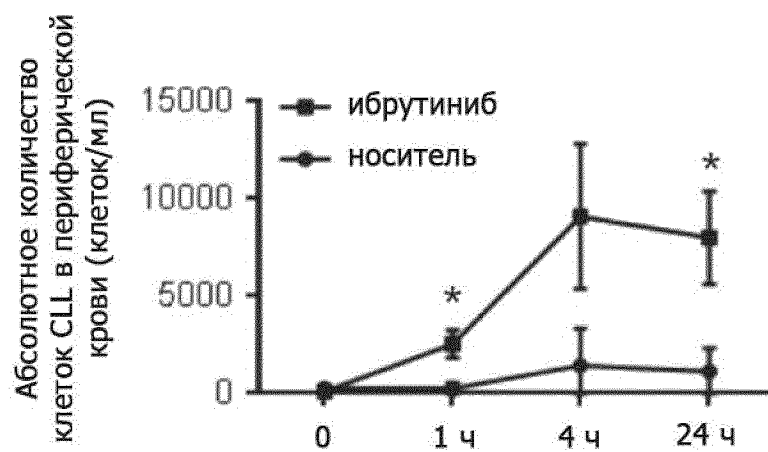
30. Способ по п. 27, при этом рак выбран из группы, состоящей из миелофиброза, множественной миеломы и острого миелоидного лейкоза.



Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3