

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **043394**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.05.23

(21) Номер заявки
202092611

(22) Дата подачи заявки
2019.05.30

(51) Int. Cl. **A61K 31/519** (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) СХЕМА ПРИМЕНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАССТРОЙСТВ, СВЯЗАННЫХ С PI3K

(31) **62/679,556; 62/714,448; 62/773,612**

(32) **2018.06.01; 2018.08.03; 2018.11.30**

(33) **US**

(43) **2021.03.11**

(86) **PCT/US2019/034613**

(87) **WO 2019/232188 2019.12.05**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ИНСАЙТ КОРПОРЕЙШН (US)

(72) Изобретатель:
**Елесварам Кришнасвами, Ассад
Альберт, Чэнь Сюэцзюнь (US)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) FORERO-TORRES ANDRES ET AL.: "Results from a Phase 1/2 Study of INCB050465, a Highly Selective and Highly Potent PI3K delta Inhibitor, in Patients with Relapsed or Refractory B-Cell Malignancies (CITADEL-101)", BLOOD; 59TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN-SOCIETY-OF-HEMATOLOGY (ASH), DECEMBER 09-12, 2017, ATLANTA, GA, USA, [Online] vol. 130, no. Suppl. 1, 7 December 2017 (2017-12-07), page 410, XP009515291, ISSN: 0006-4971 Retrieved from the Internet:URL: http://www.bloodjournal.org/content/130/Suppl_1/410>"introduction", "methods" "results" and "conclusion"

PHILLIPS TYCEL ET AL.: "An Ongoing Open-Label Phase 1/2 Study of INCB050465, a Selective PI3K delta Inhibitor, in Patients with Previously Treated B-Cell Malignancies", BLOOD; 58TH ANNUAL MEETING AND EXPOSITION OF THE AMERICAN-SOCIETY-OF-HEMATOLOGY (ASH); DECEMBER 03-06, 2016, SAN DIEGO, CA, USA, [Online] vol. 128, no. 22, 2 December 2016 (2016-12-02), page 4195, XP009515292, ISSN: 0006-4971 Retrieved from the Internet:URL: <http://www.bloodjournal.org/content/128/22/4195>> "Methods" and "Results"

FORERO-TORRES ANDRES ET AL.: "Preliminary safety, efficacy, and pharmacodynamics of a highly selective P130 inhibitor, INCB050465, in patients with previously treated B-cell malignancies", CANCER RESEARCH; 107TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN-ASSOCIATION-OF-CANCER-RESEARCH (AACR); APRIL 16-20, 2016, AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, US; NEW ORLEANS, LA, USA, vol. 76, no. Suppl. 14, 30 June 2016 (2016-06-30), page CT056, XP009515293, ISSN: 0008-5472, DOI:10.1158/1538-7445.AM2016-CT056 "Methods" and "Results"

WO-A1-2016138363

FORERO-TORRES ANDRES ET AL.: "Parsaclisib, a potent and highly selective PI3K[delta] inhibitor, in patients with relapsed or refractory B-cell malignancies.", BLOOD 18 APR 2019, vol. 133, no. 16, 18 April 2019 (2019-04-18), pages 1742-1752, XP002793568, ISSN: 1528-0020 "Dosing" on page 1743

(57) В изобретении представлены способы лечения расстройств, связанных с PI3Kδ, с применением производных пиразолопиримидина.

B1**043394****043394****B1**

Область техники

В изобретении представлены способы лечения расстройств, связанных с PI3K5, с применением производных пиразолопиримидина.

Уровень техники

Конститутивная передача сигналов через В-клеточный рецептор (BCR) играет решающую роль в патогенезе В-клеточных злокачественных образований человека (Gururajan M. et al., *The Journal of Immunology*, 2006; 176(10):5715-5719) и приводит к последующей активации фосфатидилинозитол-3-киназы класса I (PI3K) (Benschop R.J., Cambier J.C., *Current Opinion in Immunology*, 1999;11(2):143-151; So L., Fruman D.A. *The Biochemical Journal*, 2012;442(3):465-481). PI3K класса I представляют собой гетеродимерные липидкиназы, состоящие из регуляторной (p85 или p101) и каталитической (p110) субъединицы (Chalhoub N. et al., *Annual review of pathology*, 2009; 4:127-150). Каждая из 4 тканеспецифичных изоформ субъединицы p110 (класс IA: α , β и δ ; класс IB: γ) наделяет соответствующие изоформы PI3K уникальными физиологическими функциями, включая инсулиновую сигнализацию и ангиогенез (PI3K α) (Foukas L.C. et al., *Nature*, 2006; 441:366; Knight Z.A. et al., *Cell*, 2006; 125(4):733-747; и Graupera M. et al., *Nature*, 2008; 453:662), тромбоцитарную функцию и тромбоз (PI3K β) (Jackson S.P. et al., *Nature Medicine*, 2005; 11:507), а также функцию лейкоцитов и воспаление (PI3K γ) (Hirsch E. et al., *Thrombosis and Haemostasis*, 2006; 95(1):29-35). Изоформа PI3K δ функционирует как критический узел в сигнальных сетях, которые регулируют рост и выживание В-клеток, а ее aberrантная активация является ключевым событием в злокачественной трансформации В-клеток (Kang S. et al., *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2005; 102(3):802-807; Puri K.D., Gold M.R., *Frontiers in Immunology*, 2012;3:256). Между BCR и PI3K δ -опосредованными сигнальными сетями и другими сетями, важными для регулирования выживания и пролиферации В-клеток, существует существенная взаимосвязь, включая переносчик сигнала Янус-киназа и активатор пути транскрипции (JAK/STAT) (Lam L.T., et al., *Blood*, 2008; 111(7):3701-3713; Rui L. et al., *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2016; 113(46):E7260-E7267), предполагая потенциальные аддитивные или синергетические терапевтические эффекты при В-клеточных злокачественных новообразованиях.

Прогноз для пациентов с рецидивирующей или рефрактерной В-клеточной неходжкинской лимфомой (НХЛ) обычно плохой. Например, 5-летняя общая выживаемость (ОВ) для пациентов с рецидивирующей фолликулярной лимфомой (ФЛ), наиболее распространенным вялотекущим подтипом НХЛ, составляет всего 50% (Casulo C. et al., *Journal of Clinical Oncology*, 2015; 33(23):2516-2522). Для пациентов с рецидивирующими агрессивными подтипами НХЛ, со средней выживаемостью 3,6 и 4,4 месяца среди пациентов с рецидивирующей диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВККЛ), для которых была неэффективна терапия спасения первой и второй линии, соответственно, прогноз хуже (Van Den Neste E. et al., *Bone Marrow Transplant*, 2016; 51(1):51-57). Текущие рекомендации по лечению рецидивов В-клеточной НХЛ различаются в зависимости от подтипа и включают химио- или радиоиммунотерапию, таргетную терапию с использованием низкомолекулярных ингибиторов киназ или иммуномодулирующую терапию (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). В-клеточная лимфома Version 7.2017; 2017; Tilly H. et al., *Annals of Oncology*, 2015;26(suppl_5):v116-v125; Dreyling M. et al., *Annals of Oncology*, 2016;27(suppl_5):v83-v90; Dreyling M. et al., *Annals of Oncology*, 2017;28(suppl_4):iv62-iv71). В дополнение к системной терапии аутологичная или аллогенная трансплантация стволовых клеток (ТСК) часто используется для лечения пациентов с рецидивом В-клеточной НХЛ, и аллогенная ТСК считается единственным вариантом лечения для этих пациентов (Wudhikarn K. et al., *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2011; 17(10):1497-1504; Avivi I., et al., *British Journal of Haematology*, 2009; 147(5):719-728; Klyuchnikov E., et al., *Bone Marrow Transplant*, 2014; 49(1):1-7; Hamadani M. et al., *Biology of blood and marrow transplantation:journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2009; 15(5):547-553).

Дифференциальное распределение в тканях изоформ PI3K влияет на их различные биологические функции. Генетическое устранение или PI3K α , или PI3K β приводит к эмбриональной летальности, что свидетельствует о том, что PI3K α и PI3K β имеют существенные и избыточные функции, по меньшей мере, во время развития (Vanhaesebroeck, et al., 2005). Напротив, мыши, у которых отсутствуют PI3K γ и PI3K δ , жизнеспособны, фертильны и имеют нормальную продолжительность жизни, хотя у них наблюдается измененная иммунная система. Дефицит PI3K γ приводит к нарушению рекрутирования макрофагов и нейтрофилов в места воспаления, а также к нарушению активации Т-клеток (Sasaki, et al., *Science*, 2000, 287(5455): 1040-6). PI3K δ -мутантные мыши имеют специфические дефекты в передаче сигналов В-клеток, которые приводят к нарушению развития В-клеток и снижению ответов антител после стимуляции антигеном (Clayton, et al., *J Exp Med*. 2002, 196(6):753-63; Jou, et al., *Mol Cell Biol*. 2002, 22(24):8580-91; Okkenhaug, et al., *Science*, 2002, 297(5583): 1031-4).

Фенотипы PI3K γ - и PI3K δ -мутантных мышей предполагают, что эти ферменты могут играть роль в воспалении и других иммунных заболеваниях, и это подтверждается доклиническими моделями. PI3K γ -мутантные мыши в значительной степени защищены от болезней на мышинных моделях ревматоидного артрита (РА) и астмы (Camps, et al., *Nat Med*. 2005, 11(9):936-43; Thomas, et al., *Eur J Immunol*. 2005,

35(4): 1283-91). Кроме того, было показано, что лечение мышей дикого типа селективным ингибитором PI3K γ снижает гломерулонефрит и продлевает выживаемость на модели системного волчаночного нефрита (СКВ) MRL-lpr и подавляет воспаление и повреждение суставов на моделях RA (Barber, et al., Nat Med. 2005, 11(9):933-5; Camps, et al., 2005). Аналогично, как PI3K δ -мутантные мыши, так и мыши дикого типа, обработанные с помощью селективного ингибитора PI3K δ показали ослабленное аллергическое воспаление дыхательных путей и гиперреактивность в мышинной модели астмы (Ali, et al., Nature. 2004, 431(7011): 1007-11; Lee, et al., FASEB J. 2006, 20(3):455-65), и ослабленное заболевание в модели RA (Randis, et al., Eur. J. Immunol., 2008, 38(5): 1215-24).

Было показано, что пролиферация В-клеток играет важную роль в развитии воспалительных аутоиммунных заболеваний (Puri, Frontiers in Immunology (2012), 3(256), 1-16; Walsh, Kidney International (2007) 72, 676-682). Например, В-клетки поддерживают аутореактивность Т-клеток, важный компонент воспалительных аутоиммунных заболеваний. После активации и созревания В-клетки могут перемещаться к участкам воспаления и рекрутировать воспалительные клетки или дифференцироваться в плазмобласты. Таким образом, на активность В-клеток можно влиять, воздействуя на стимулирующие В-клетки цитокины, рецепторы В-клеточной поверхности или через истощение В-клеток. Было показано, что ритуксимаб - химерное моноклональное антитело IgG1 к мыши/человека, направленное против рецептора В-клеточной поверхности CD20, истощает CD20⁺ В-клетки. Было показано, что использование ритуксимаба эффективно при лечении идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, аутоиммунной гемолитической анемии или васкулита. Например, лечение ритуксимабом привело к ремиссии заболевания у пациентов, страдающих системным васкулитом (AASV), связанным с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (ANCA), с продемонстрированным истощением периферических В-клеток (Walsh, 2007; Lovric, Nephrol Dial Transplant (2009) 24: 179-185). Аналогичным образом, полный ответ был зарегистрирован у одной трети - двух третей пациентов со смешанным криоглобулинемическим васкулитом после лечения ритуксимабом, включая пациентов с тяжелой формой васкулита, которая была резистентной или непереносимой к другим видам лечения (Cascoub, Ann Rheum Dis 2008;67:283-287). Аналогичным образом было показано, что ритуксимаб эффективен при лечении пациентов с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой (или иммунной тромбоцитопенической пурпурой) (Garvey, British Journal of Haematology, (2008) 141, 149-169; Godeau, Blood (2008), 112(4), 999-1004; Medeo, European Journal of Haematology, (2008) 81, 165-169) и аутоиммунной гемолитической анемией (Garvey, British Journal of Haematology, (2008) 141, 149-169).

PI3K δ сигнализация была привязана к выживанию В-клеток, миграции и активации (Puri, Frontiers in Immunology, 2012, 3(256), 1-16, at pages 1-5; и Clayton, J Exp Med, 2002, 196(6):753-63). Например, PI3K δ необходим для антиген-зависимой активации В-клеток, управляемой В-клеточным рецептором. Блокируя адгезию, выживание, активацию и пролиферацию В-клеток, ингибирование PI3K δ может нарушать способность В-клеток активировать Т-клетки, предотвращая их активацию и уменьшая секрецию аутоантител и провоспалительных цитокинов. Следовательно, благодаря их способности ингибировать активацию В-клеток, можно ожидать, что ингибиторы PI3K δ будут лечить опосредованные В-клетками заболевания, которые поддаются лечению аналогичными способами, такими как истощение В-клеток ритуксимабом. Действительно, было показано, что ингибиторы PI3K δ являются полезными мышинными моделями различных аутоиммунных заболеваний, которые также поддаются лечению ритуксимабом, таких как артрит (Puri (2012)). Кроме того, врожденные В-клетки, которые связаны с аутоиммунитетом, чувствительны к активности PI3K δ , так как клетки MZ и В-1 почти отсутствуют у мышей, лишенных гена p110 δ (Puri (2012)). Ингибиторы PI3K δ могут снижать перенос и активацию клеток MZ и В-1, которые участвуют в аутоиммунных заболеваниях.

В дополнение к их потенциальной роли в воспалительных заболеваниях все четыре изоформы PI3K класса I могут играть роль в развитии рака. Ген, кодирующий p110 α часто мутирует при обычных раковых заболеваниях, включая рак груди, простаты, толстой кишки и эндометрия (Samuels, et al., Science, 2004, 304(5670):554; Samuels, et al., Curr Opin Oncol. 2006, 18(1):77-82). Восемьдесят процентов этих мутаций представлены одной из трех аминокислотных замен в спиральных или киназных доменах фермента и приводят к значительному усилению активности киназы, что приводит к онкогенной трансформации в культуре клеток и в моделях на животных (Kang, et al., Proc Natl Acad Sci USA. 2005, 102(3):802-7; Bader, et al., Proc Natl Acad Sci USA. 2006, 103(5): 1475-9). Такие мутации не были идентифицированы в других изоформах PI3K, хотя есть доказательства, что они могут вносить вклад в развитие и прогрессирование злокачественных новообразований. Постоянная сверхэкспрессия PI3K δ наблюдается при остром миелобластном лейкозе (Sujobert, et al., Blood, 2005, 106(3): 1063-6), а ингибиторы PI3K δ могут предотвращать рост лейкозных клеток (Billottet, et al., Oncogene. 2006, 25(50):6648-59). Повышенная экспрессия PI3K γ наблюдается при хроническом миелоидном лейкозе (Hickey, et al., J Biol Chem. 2006, 281(5):2441-50). Изменения экспрессии PI3K β , PI3K γ и PI3K δ также наблюдались при раке головного мозга, толстой кишки и мочевого пузыря (Benistant, et al., Oncogene, 2000, 19(44):5083-90; Mizoguchi, et al., Brain Pathol. 2004, 14(4):372-7; Knobbe, et al., Neuropathol Appl Neurobiol. 2005, 31(5):486-90). Кроме того, было показано, что все эти изоформы являются онкогенными в культуре клеток (Kang, et al., 2006).

Введение ритуксимаба улучшило результаты лечения пациентов с В-клеточной НХЛ (Chao M.P., Cancer Management and Research, 2013;5:251-269; Nandagopal L., Mehta A., Expert Review of Hematology, 2017; 10(3):259-273). Для пациентов, которые испытывают резистентность к ритуксимабу и/или рецидивирующее или рефрактерное заболевание, класс ингибиторов PI3K показал себя многообещающим, но клиническое использование было ограничено из-за токсичности. Например, первый в своем классе селективный ингибитор PI3Kδ, иделалисиб, был связан со значительной токсичностью, включая гепатотоксичность (Coutre S.E., et al., Leukemia & Lymphoma, 2015;56(10):2779-2786; Gopal A., Graf S., Expert opinion on pharmacotherapy, 2016; 17(2):265-274), а также повышенный риск оппортунистической инфекции (Lampson B.L. et al., Blood, 2016; 128(2): 195-203), и требует частого контроля. Аналогичным образом, лечение, направленное на другие изоформы PI3K, имеет соответствующие риски (например, гипергликемия и гипертензия) (Burris H.A., et al., Journal of Clinical Oncology, 2014;32(15_suppl):2513-2513; AL-IQORA™ (Копанлисиб) для инъекций, для внутривенного применения. U.S. Whippany, NJ: Bayer

HealthCare Pharmaceuticals Inc.; 2017; Patnaik A. et al., Annals of Oncology, 2016; 27(10):1928-1940; Dreyling M. et al., Journal of Clinical Oncology, 2017; 35(35):3898-3905). Следовательно, остается неудовлетворенная потребность в эффективных способах лечения с улучшенными профилями безопасности для этой трудно поддающейся лечению популяции пациентов.

Краткое описание сущности изобретения

В изобретении предлагается, *inter alia*, способ лечения заболевания у пациента, при котором указанное заболевание связано с аномальной экспрессией или активностью киназы PI3Kδ, при этом способ включает:

- i) введение пациенту ингибитора PI3Kδ в первой дозе, которая составляет от около 3 до около 50 мг/сутки в течение первого периода времени, который составляет от около 2 до около 12 недель; и
- ii) введение пациенту второй дозы ингибитора PI3Kδ, которая меньше, чем первая доза, вводимая в конце первого периода времени, и которая:
 - (a) составляет около 2,5 мг/сутки или менее; или
 - (b) около 50 мг/неделю или менее;

и причем вторую дозу вводят в течение второго периода времени, который наступает после первого периода времени.

Подробности одного или более вариантов реализации данного изобретения изложены в прилагаемых графических материалах и описании ниже. Другие особенности, объекты и преимущества данного изобретения будут очевидны из описания и графических материалов, и из формулы изобретения.

Описание графических материалов

На фиг. 1А, В продемонстрированы ФК гидрохлорид (R)-4-(3-((S)-1-(4-амино-3-метил-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил)пирролидин-2-она (т.е., соединение 1С) в равновесном состоянии. На фиг. 1А: ФК схемы применения соединения 1С. На фиг. 1В: Зависимость доза-ответ AUC Соединения 1С. AUC - площадь под кривой; AUC_{0-Т} - площадь под кривой зависимости концентрация - время; IC₅₀, половина максимальной ингибирующей концентрации; IC₉₀- максимальная ингибирующая концентрация 90%; ФК, фармакокинетика; QD, один раз в сутки.

На фиг. 2 продемонстрировано наилучшее процентное изменение размера целевого поражения при монотерапии от исходного уровня. *Данные для 3 пациентов с ДВККЛ, 2 с ЛМЗ и 1 с МСЛ не показаны из-за неизмеримого заболевания на исходном уровне или отсутствия достоверных измерений целевого поражения после исходного уровня. †Наилучшее процентное изменение размера целевого поражения > 100% от исходного уровня. 1В, 3 пациента с МСЛ получали ибрутиниб до исследования, из которых лучший общий ответ ПО или ЧО был достигнут у 2 пациентов. ДВККЛ, диффузная В-крупноклеточная лимфома; ФЛ, фолликулярная лимфома; МКЛ, мантийноклеточная лимфома; ЛМЗ, лимфома маргинальной зоны.

На фиг. 3 продемонстрирована продолжительность монотерапии соединением 1С. НЯ - нежелательное явление; диффузная В-крупноклеточная лимфома; ФЛ, фолликулярная лимфома; МКЛ, мантийноклеточная лимфома; ЛМЗ, лимфома маргинальной зоны, ПЗ, прогрессирующее заболевание; QW, один раз в неделю.

На фиг. 4 продемонстрирован средний процент ингибирования фосфорилированного АКТ в устойчивом состоянии. Соединение 1С вводили один раз в сутки, и уровни фосфорилированного АКТ (pАКТ; Ser473) измеряли с помощью проточной цитометрии в клетках SU-DHL, добавленных к цельной крови пациента после лечения соединением 1С на 15 день цикла 1.

На фиг. 5А, В продемонстрированы уровни АЛТ (фиг. 5А) и АСТ (фиг. 5В) во времени у пациентов, получавших монотерапию соединением 1С. АЛТ, аланинаминотрансфераза; АСТ, аспартатаминотрансфераза; QD, один раз в сутки; ULN, верхний предел нормы.

На фиг. 6 продемонстрировано время монотерапии соединением 1С до ответа среди представляющих интерес подтипов НХЛ (ДВККЛ, ФЛ, МКЛ, ЛМЗ). ДВККЛ, диффузная В-крупноклеточная лимфома; ФЛ, фолликулярная лимфома; МКЛ, мантийноклеточная лимфома; ЛМЗ, лимфома маргинальной зоны.

На фиг. 7 представлены репрезентативные изображения позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) пациента, у которого был достигнут полный ответ на монотерапию соединением 1С. Пациент был моложе 65 лет с мантийноклеточной лимфомой без поражения костного мозга (целевое поражение, 98 мм×58 мм) и получил 1 предварительное лечение (R-HyperCVAD). Обработка соединением 1С, 30 мг один раз в сутки; достигнут полный ответ на 9 неделе.

Подробное описание сущности изобретения

В изобретении предлагаются способы лечения заболевания у пациента, при котором указанное заболевание связано с аномальной экспрессией или активностью киназы PI3Kδ, при этом способ включает:

i) введение пациенту ингибитора PI3Kδ в первой дозе, которая составляет от около 3 мг/сутки до около 50 мг/сутки в течение первого периода времени, который составляет от около 2 недель до около 12 недель; и

ii) введение пациенту второй дозы ингибитора PI3Kδ, которая меньше, чем первая доза, вводимая в конце первого периода времени, и которая:

(a) составляет около 2,5 мг/сутки или менее; или

(b) около 50 мг/неделю или менее;

и причем вторую дозу вводят в течение второго периода времени, который наступает после первого периода времени.

В изобретении дополнительно предлагаются способы лечения заболевания у пациента, при котором указанное заболевание связано с аномальной экспрессией или активностью киназы PI3Kδ, при этом способ включает:

i) введение пациенту ингибитора PI3Kδ в первой дозе, которая составляет от около 3 мг/сутки до около 50 мг/сутки в течение первого периода времени, который составляет от около 2 недель до около 12 недель; и

ii) введение пациенту второй дозы ингибитора PI3Kδ, которая меньше, чем первая доза, вводимая в конце первого периода времени, и которая составляет от около 7,5 мг/сутки или менее;

и причем вторую дозу вводят в течение второго периода времени, который наступает после первого периода времени.

Термин "первый период времени", в контексте данного документа, относится к периоду времени введения пациенту первой дозы ингибитора PI3Kδ.

В некоторых вариантах реализации, первый период времени начинается во время первоначального введения пациенту первой дозы ингибитора PI3Kδ.

Термин "второй период времени", в контексте данного документа, относится к периоду времени введения пациенту второй дозы ингибитора PI3Kδ.

В некоторых вариантах реализации, второй период времени начинается во время первоначального введения пациенту второй дозы ингибитора PI3Kδ.

В некоторых вариантах реализации, время первоначального введения второй дозы ингибитора PI3Kδ пациенту (т.е. начало второго периода времени) находится в пределах 2 недель после окончания первого периода времени, например, в течение 1 недели, в течение 6, в течение 5, в течение 4, в течение 3, в течение 2 или в течение 1 дня после окончания первого периода времени.

В некоторых вариантах реализации, второй период времени продолжается в течение любого количества времени, например, до тех пор, пока лечение не будет прекращено.

В некоторых вариантах реализации, каждую из первых доз вводят в виде однократной дозы один раз в сутки.

В некоторых вариантах реализации, каждую из первых доз вводят в виде однократной пероральной дозы один раз в сутки.

В некоторых вариантах реализации, первая доза составляет от около 5 до около 50 мг/сутки, например, от около 5 до около 40, от около 5 до около 30, от около 5 до около 20, от около 5 до около 10, от около 10 до около 40, от около 10 до около 30, от около 10 до около 20, от около 20 до около 40, от около 20 до около 30 или от около 20 до около 40 мг/сутки.

В некоторых вариантах реализации, первая доза составляет около 50, около 45, около 40, около 30, около 20, около 15, около 10 или около 5 мг/сутки.

В некоторых вариантах реализации, первая доза составляет от около 18 до около 22 мг/сутки.

В некоторых вариантах реализации, первая доза составляет от около 18 до около 22 мг/сутки и вводят в виде однократной дозы один раз в сутки (т.е. QD).

В некоторых вариантах реализации, первая доза составляет от около 18 до около 22 мг/сутки и вводят в виде однократной пероральной дозы один раз в сутки (т.е. QD).

В некоторых вариантах реализации, первая доза составляет около 20 мг/сутки.

В некоторых вариантах реализации, первая доза составляет около 20 мг/сутки и вводят в виде однократной дозы один раз в сутки (т.е. QD).

В некоторых вариантах реализации, первая доза составляет около 20 мг/сутки и вводят в виде однократной пероральной дозы один раз в сутки (т.е. QD).

менее в течение второго периода времени в течение второго периода времени, в случае, если у пациента выявлен один или более симптомов, связанных с одним или более нежелательными явлениями, возникающими в результате лечения (НЯВЛ).

В некоторых вариантах реализации, одно или более нежелательных явлений, возникающих в результате лечения, включают одно или более из следующих: диарея/колит, тошнота, усталость, сыпь, нейтропения, гипертермия, гипотония, сепсис, дыхательная недостаточность, пневмонит, пневмония, гипертония, гипергликемия, боль в животе, бронхит, обезвоживание, тромбоцитопения, кашель, рвота, снижение аппетита, повышенное слезотечение, оральная герпес, тахикардия, сдавление спинного мозга, неукротимая боль, повышенная щелочная фосфатаза, повышенная трансаминаза, гиперлипидемия, гиперкальциемия, гиперкальциемия, гиперкальциемия, запор, перегрузка жидкостью, головная боль, гипокалиемия, ночная потливость, энцефалопатия, трепетание предсердий, фибрилляция предсердий и одышка.

В некоторых вариантах реализации, симптомы, связанные с одним или более нежелательными явлениями, возникающие в результате лечения, включают симптомы, связанные с одним или более из следующих: диарея/колит, тошнота, усталость, сыпь, нейтропения, гипертермия, гипотония, сепсис, дыхательная недостаточность, пневмонит, пневмония, гипертония, гипергликемия, боль в животе, бронхит, обезвоживание, тромбоцитопения, кашель, рвота, снижение аппетита, повышенное слезотечение, оральная герпес, тахикардия, сдавление спинного мозга, неукротимая боль, повышенная щелочная фосфатаза, повышенная трансаминаза, гиперлипидемия, гиперкальциемия, гиперкальциемия, гиперкальциемия, запор, перегрузка жидкостью, головная боль, гипокалиемия, ночная потливость, энцефалопатия, трепетание предсердий, фибрилляция предсердий и одышка.

В некоторых вариантах реализации, одно или более нежелательных явлений, возникающих в результате лечения, включают одно или более из диареи/колита, тошноты, усталости, сыпи, кашля, рвоты, головокружения, гипертермии, гипокалиемии, боли в животе, запора, снижение аппетита, ночной потливости, зуда, боли в спине, озноба, лейкопении, нейтропении, лимфопении, тромбоцитопении и анемии.

В некоторых вариантах реализации, одно или более нежелательных явлений, возникающих в результате лечения, включают одно или более из диареи/колита и сыпи.

В некоторых вариантах реализации, диарея/колит включает одно или более из следующих состояний: диарея, колит, энтероколит, желудочно-кишечное воспаление, микроскопический колит и цитомегаловирусный колит.

В некоторых вариантах реализации, сыпь включает одно или более из следующих состояний: эксфолиативный дерматит, сыпь, эритематозная сыпь, макулезная сыпь, макулопапулезная сыпь, зудящая сыпь, эксфолиативная сыпь, генерализованная сыпь, популярная сыпь и пустулезная сыпь.

В некоторых вариантах реализации, нейтропения включает фебрильную нейтропению. В некоторых вариантах реализации, повышенный уровень трансаминазы включает повышенный уровень аланин-трансаминазы (АЛТ), аспартат-трансаминазы (АСТ) или их комбинацию.

Термин "приведение в контакт", в контексте данного документа, относится к объединению указанных фрагментов в системе *in vitro* или системе *in vivo*. Например, "приведение в контакт" РІЗК с описанным в данном документе соединением-ингибитором РІЗКδ включает введение соединения, описанного в данном документе, индивиду или пациенту, такому как человек, имеющему РІЗК, а также, например, введение соединения, описанного в данном документе, в образец, содержащий клеточный или очищенный препарат, содержащий РІЗК.

В некоторых вариантах реализации, ингибитор РІЗКδ представляет собой соединение из публикации патента США № США 2011/0015212, поданной 28 июня 2010 года, патентной публикации США № 2013/0059835, поданной 31 августа 2013 года, патентной публикации США № 2011/0183985, поданной 17 декабря 2010 года, патентной публикации США № 2012/0157430, поданной 19 декабря 2011 года, патентной публикации США № 2014/0249132, поданной 28 февраля 2014 года, или патентной публикации США № 2016/0257689, поданной 26 февраля 2016 года, каждая из которых полностью включена в данный документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах реализации, ингибитор РІЗКδ получают способами, описанными в патентной публикации США № США 2011/0015212, поданной 28 июня 2010 года, патентной публикации США № 2013/0059835, поданной 31 августа 2013 года, патентной публикации США № 2011/0183985, поданной 17 декабря 2010 года, или патентной публикации США № 2012/0157430, поданной 19 декабря 2011 года, патентной публикации США № 2014/0249132, поданной 28 февраля 2014 года, или патентной публикации США № 2016/0257689, поданной 26 февраля 2016 года, каждая из которых полностью включена в данный документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах реализации, ингибитор РІЗКδ выбран из:

4-{3-[1-(4-амино-3-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил}пирролидин-2-она; и

5-{3-[1-(4-амино-3-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил}-1,3-оксазолидин-2-она;

или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах реализации, ингибитор PI3Kδ представляет собой 4-{3-[1-(4-амино-3-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил}пирролидин-2-он или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах реализации, ингибитор PI3Kδ выбран из:

- (S)-4-(3-((S)-1-(4-амино-3-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил)пирролидин-2-она;
- (R)-4-(3-((S)-1-(4-амино-3-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил)пирролидин-2-она;
- (S)-4-(3-((R)-1-(4-амино-3-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил)пирролидин-2-она; и
- (R)-4-(3-((R)-1-(4-амино-3-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил)пирролидин-2-она;

или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах реализации, ингибитор PI3Kδ представляет собой фармацевтически приемлемую соль 4-{3-[1-(4-амино-3-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил}пирролидин-2-она.

В некоторых вариантах реализации, ингибитор PI3Kδ выбран из фармацевтически приемлемой соли:

- (S)-4-(3-((S)-1-(4-амино-3-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил)пирролидин-2-она;
- (R)-4-(3-((S)-1-(4-амино-3-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил)пирролидин-2-она;
- (S)-4-(3-((R)-1-(4-амино-3-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил)пирролидин-2-она; и
- (R)-4-(3-((R)-1-(4-амино-3-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил)пирролидин-2-она.

В некоторых вариантах реализации, ингибитор PI3Kδ представляет собой фармацевтически приемлемую соль (R)-4-(3-((S)-1-(4-амино-3-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил)пирролидин-2-она.

В некоторых вариантах реализации, ингибитор PI3Kδ представляет собой гидрохлорид (R)-4-(3-((S)-1-(4-амино-3-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил)пирролидин-2-она. В некоторых вариантах реализации, соль представляет собой стехиометрическое соотношение 1:1 (R)-4-(3-((S)-1-(4-амино-3-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил)пирролидин-2-она к хлористоводородной кислоты.

В некоторых вариантах реализации, соль является кристаллической (см., например, патентную публикацию США № 2016/0257689, поданную 26 февраля 2016 года относительно способов и способов получения гидрохлорида (R)-4-(3-((S)-1-(4-амино-3-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил)пирролидин-2-она. Патентная публикация США № 2016/0257689 включена в данный документ в полном объеме посредством ссылки).

В некоторых вариантах реализации, гидрохлорид 4-{3-[1-(4-амино-3-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил}пирролидин-2-она имеет: по меньшей мере один, два, три, четыре или пять пиков XRPD при значениях 2-тета, выбранных из около 11.3, около 16.4, около 21.0, около 23.0, около 28.1, около 31.2 и около 32.8°; по меньшей мере два пика XRPD при значениях 2-тета, выбранных из около 11.3, около 16.4, около 21.0, около 23.0, около 28.1, около 31.2 и около 32.8°; по меньшей мере три пика XRPD при значениях 2-тета, выбранных из около 11.3, около 16.4, около 21.0, около 23.0, около 28.1, около 31.2 и около 32.8°. В некоторых вариантах реализации, гидрохлорид соединения Формулы I имеет по меньшей мере четыре пика XRPD при значениях 2-тета, выбранных из около 11,3, около 16,4, около 21,0, около 23,0, около 28,1, около 31,2 и около 32,8°. В некоторых вариантах реализации, гидрохлорид 4-{3-[1-(4-амино-3-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил}пирролидин-2-она имеет все перечисленные пики XRPD при значениях 2-тета при около 11.3, около 16.4, около 21.0, около 23.0, около 28.1, около 31.2 и около 32.8°. В некоторых вариантах реализации, гидрохлорид 4-{3-[1-(4-амино-3-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил}пирролидин-2-он имеет термограмму ДСК с эндотермическим пиком около 207°C.

В некоторых вариантах реализации, соли и соединения, описанные в данном изобретении, по существу выделены. Под "по существу выделен" подразумевается, что соединение по меньшей мере частично или в значительной степени отделено от среды, в которой оно было получено или обнаружено. Частичное разделение может включать, например, композицию, обогащенную описанными в данном документе

солями. Разделение по существу может включать композиции, содержащие по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60, по меньшей мере около 70, по меньшей мере около 80, по меньшей мере около 90, по меньшей мере около 95, по меньшей мере около 97 или по меньшей мере около 99% по массе соединений, описанных в данном документе, или их солей. Способы выделения соединений и их солей широко используются в данной области техники.

В некоторых вариантах реализации, ингибитор PI3Kδ представляет собой 5-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил}-1,3-оксазолидин-2-он или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах реализации, ингибитор PI3Kδ выбран из:

- (R)-5-{3-[(R)-1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил}-1,3-оксазолидин-2-она;
- (R)-5-{3-[(S)-1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил}-1,3-оксазолидин-2-она;
- (S)-5-{3-[(S)-1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил}-1,3-оксазолидин-2-она; и
- (S)-5-{3-[(R)-1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил}-1,3-оксазолидин-2-она;

или его фармацевтически приемлемой соли.

Соединения, описанные в данном изобретении, включая их соли, могут быть получены с использованием известных методик органического синтеза и могут быть синтезированы в соответствии с любым из различных синтетических подходов, таких как представленные на схемах ниже. В некоторых вариантах реализации, соединения могут быть получены, как описано в патентах США №№ 9199982 и 9932341, каждый из которых полностью включен в данный документ посредством ссылки.

Реакции получения соединений, описанных в данном документе, могут проводиться в подходящих растворителях, которые без труда могут быть подобраны специалистом в области органического синтеза. Подходящие растворители практически не реагируют с исходными материалами (реагентами), промежуточными соединениями или продуктами при температурах, при которых проводят реакции, например, при температурах, которые находятся в диапазоне от температуры замерзания растворителя до температуры кипения растворителя. Данную реакцию проводят в одном растворителе или смеси более чем одного растворителя. В зависимости от конкретной стадии реакции, пригодные растворители для конкретной стадии реакции могут быть выбраны специалистом в данной области техники.

Получение соединений, описанных в данном документе, включает введение защитных групп и снятие защитных групп для различных химических групп. Специалист в данной области техники легко определит необходимость введения защитных или снятия защитных групп, а также сделает выбор соответствующих защитных групп. Химия защитных групп представлена, например, в публикации T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., Wiley & Sons, Inc., New York (1999), которая полностью включена в данный документ посредством ссылки.

За ходом реакций можно следить с помощью любого подходящего метода, известного в данной области техники. Например, образование продукта может быть проконтролировано с помощью спектральных анализов, таких как спектроскопия ядерного магнитного резонанса (например, ¹H или ¹³C), инфракрасная спектроскопия, спектрофотометрия (например, в УФ-видимой области), масс-спектрометрия или методы хроматографии, такие как высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), жидкостная хроматография-масс-спектрометрия (ЖХМС) или тонкослойная хроматография (ТСХ). Соединения могут быть очищены специалистами в данной области техники с помощью различных методов, включая высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ) ("Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization" Karl F. Blom, Brian Glass, Richard Sparks, Andrew P. Combs J. Comb. Chem. 2004, 6(6), 874-883, которая полностью включена в данный документ посредством ссылки) и нормально-фазовую хроматографию на силикагеле.

Описанные в данном документе соединения могут модулировать активность одной или более различных киназ, включая, например, фосфоинозитид-3-киназы (PI3K). Термин "модулировать" предназначен для обозначения способности увеличивать или уменьшать активность одного или более членов семейства PI3K. Соответственно, описанные в данном документе соединения могут быть использованы в способах модуляции PI3K путем приведения в контакт PI3K с любым одним или более соединениями, или композициями, описанными в данном документе. В некоторых вариантах реализации, соединения по данному изобретению могут действовать как ингибиторы одного или более PI3K. В дополнительных вариантах реализации, соединения, описанные в данном документе, могут быть использованы для модуляции активности PI3K у индивидуума, нуждающегося в модуляции рецептора, путем введения модулирующего количества соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации, модуляция представляет собой ингибирование. Учитывая, что на рост и выживание раковых клеток влияют многочисленные сигнальные пути, данное изобретение по-

лезно для лечения болезненных состояний, характеризующихся резистентными к лекарственным средствам мутантами киназы. Кроме того, в комбинации могут использоваться различные ингибиторы киназ, проявляющие разные предпочтения в отношении киназ, активность которых они модулируют. Этот подход может оказаться высокоэффективным при лечении болезненных состояний за счет воздействия на несколько сигнальных путей, снизить вероятность возникновения лекарственной устойчивости в клетке и снизить токсичность способов лечения заболевания.

Описанные в данном документе ингибиторы PI3K δ могут быть селективными. "Селективный" означает, что соединение связывается с или ингибирует киназу с большей аффинностью или активностью, соответственно, по сравнению с по меньшей мере с одной отличной киназой. В некоторых вариантах реализации, соединения, описанные в данном документе, являются селективными ингибиторами PI3K δ по сравнению с PI3K γ , PI3K α и/или PI3K β . В некоторых вариантах реализации, соединения, описанные в данном документе, являются селективными ингибиторами PI3K δ (например, по сравнению с PI3K α , PI3K β и PI3K γ). В некоторых вариантах реализации, селективность может быть по меньшей мере около 2-кратной, 5-кратной, 10-кратной, по меньшей мере около 20-кратной, по меньшей мере около 50-кратной, по меньшей мере около 100-кратной, по меньшей мере около 200-кратной, по меньшей мере около 500-кратной или по меньшей мере около 1000-кратной. Селективность может быть измерена обычными способами. В некоторых вариантах реализации, селективность может быть протестирована при концентрации K_m АТФ каждого фермента. В некоторых вариантах реализации, селективность соединений, описанных в данном документе, может быть определена с помощью клеточного анализа, связанного с конкретной активностью киназы PI3K.

Киназы, с которыми данное соединения связываются и/или модулируют (например, ингибируют), включают любого члена семейства PI3K. В некоторых вариантах реализации, PI3K представляет собой PI3K α , PI3K β , PI3K γ или PI3K δ . В некоторых вариантах реализации, PI3K представляет собой PI3K γ или PI3K δ . В некоторых вариантах реализации, PI3K представляет собой PI3K γ . В некоторых вариантах реализации, PI3K представляет собой PI3K δ . В некоторых вариантах реализации, PI3K включает мутацию. Мутация может представлять собой замену одной аминокислоты другой или делецию одной, или более аминокислот. В таких вариантах реализации, мутация может присутствовать в киназном домене PI3K.

В некоторых вариантах реализации, данных способов более одного соединения, описанного в данном документе, используется для ингибирования активности одной киназы (например, PI3K γ или PI3K δ).

В некоторых вариантах реализации, данных способов более одного соединения, описанного в данном документе, используют для ингибирования более чем одной киназы, например, по меньшей мере двух киназ (например, PI3K γ и PI3K δ).

В некоторых вариантах реализации, данных способов одно или более соединений используются в комбинации с другим ингибитором киназы для ингибирования активности одной киназы (например, PI3K γ или PI3K δ).

В некоторых вариантах реализации, данных способов одно или более соединений используют в комбинации с другим ингибитором киназы для ингибирования активности более чем одной киназы (например, PI3K γ или PI3K δ), например, по меньшей мере двух киназ.

Другой аспект данного изобретения относится к способам лечения заболевания или расстройства, связанного с киназой (например, PI3K δ), у индивидуума (например, пациента) путем введения индивиду, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества или дозы одного, или более соединений согласно данному изобретению или их фармацевтической композиции. Заболевание, связанное с PI3K, может включать любое заболевание, расстройство или состояние, которое прямо или косвенно связано с экспрессией или активностью PI3K, включая избыточную экспрессию и/или аномальные уровни активности. В некоторых вариантах реализации, заболевание может быть связано с Akt (протеинкиназа B), мишенью рапамицина (mTOR) в клетках млекопитающих или фосфоинозитид-зависимой киназой 1 (PDK1). В некоторых вариантах реализации, заболевание, связанное с mTOR, может представлять собой воспаление, атеросклероз, псориаз, рестеноз, доброкачественную гипертрофию предстательной железы, заболевания костей, панкреатит, ангиогенез, диабетическую ретинопатию, атеросклероз, артрит, иммунологические нарушения, заболевание почек или рак. Заболевание, связанное с PI3K, также может включать любое заболевание, расстройство или состояние, которое можно предотвратить, облегчить или вылечить путем модуляции активности PI3K. В некоторых вариантах реализации, заболевание характеризуется аномальной активностью PI3K. В некоторых вариантах реализации, заболевание характеризуется мутантным PI3K. В таких вариантах реализации, мутация может присутствовать в киназном домене PI3K.

Примеры заболеваний, связанных с PI3K, включают заболевания иммунной системы, вовлекающие систему, включая, например, ревматоидный артрит, аллергию, астму, гломерулонефрит, волчанку или воспаление, связанное с любым из вышеперечисленных.

Дополнительные примеры заболеваний, связанных с PI3K, включают рак молочной железы, простаты, толстой кишки, эндометрия, мозга, мочевого пузыря, кожи, матки, яичников, легких, поджелудочной железы, почек, желудка или гематологического рака.

В некоторых вариантах реализации, гематологический рак представляет собой острый миелобластный лейкоз (ОМЛ) или хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ), или В-клеточную лимфому. В некоторых вариантах реализации, В-клеточная лимфома представляет собой диффузную В-клеточную лимфому.

Дополнительные примеры заболеваний, связанных с РІЗК, включают заболевания легких, такие как острое повреждение легких (ОПЛ) и респираторный дистресс-синдром взрослых (РДСВ).

Дополнительные примеры заболеваний, связанных с РІЗК, включают остеоартрит, рестеноз, атеросклероз, костные заболевания, артрит, диабетическую ретинопатию, псориаз, доброкачественную гипертрофию простаты, воспаление, ангиогенез, панкреатит, заболевание почек, воспалительное заболевание кишечника, миастению гравис, рассеянный склероз или синдром Шегрена, и тому подобное.

Дополнительные примеры заболеваний, связанных с РІЗК, включают аутоиммунную гемолитическую анемию, истинную полицитемию и пемфигус.

В некоторых вариантах реализации, заболевание представляет собой неходжкинскую лимфому (НХЛ). В некоторых вариантах реализации, неходжкинская лимфома (НХЛ) представляет собой рецидивирующую или рефрактерную НХЛ, или рецидивирующую фолликулярную НХЛ.

В некоторых вариантах реализации, заболевание представляет собой агрессивную лимфому (например, подобную В-клеточному центру зародыша (GCB) или активированному В-клеточному типу (ABC)).

В некоторых вариантах реализации, заболевание выбрано из диффузной В-крупноклеточной лимфомы, хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ), неходжкинской лимфомы, волосисто-клеточной лейкемии, мантийно-клеточной лимфомы, малой лимфоцитарной лимфомы, фолликулярной лимфомы, лимфоплазматической лимфомы, экстра nodальной лимфомы маргинальной зоны, лимфомы Ходжкина, лимфомы Беркитта, макроглобулинемии Вальденстрема, пролимфоцитарного лейкоза, острого лимфоцитарного лейкоза, миелофиброза, лимфомы маргинальной зоны, ассоциированной с лимфоидной тканью слизистой оболочки (MALT), медиастиальной (тимической) В-крупноклеточной лимфомы, лимфогранулематоза, лимфомы маргинальной зоны селезенки, первичной эффузионной лимфомы, интраваскулярной В-крупноклеточной лимфомы, плазмноклеточного лейкоза, экстрамедуллярной плазмцитомы, тлеющей миеломы (бессимптомная миелома aka), моноклональной гаммапатии неясного генеза (МГНГ), активированной В-клеточной (ABC) диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ABC-ДВККЛ) и диффузной В-крупноклеточной лимфомы зародышевого центра (GCB-ДВККЛ).

В некоторых вариантах реализации, заболевание представляет собой миелофиброз. В некоторых вариантах реализации, миелофиброз выбран из миелофиброза, развившегося на фоне эссенциальной тромбоцитемии (РЕТ-MF), первичного миелофиброза (PMF) или миелофиброза, развившегося на фоне истинной полицитемии (PPV-MF). В некоторых вариантах реализации, миелофиброз представляет собой миелофиброз, развившийся на фоне эссенциальной тромбоцитемии (РЕТ-MF). В некоторых вариантах реализации, миелофиброз представляет собой первичный миелофиброз (PMF). В некоторых вариантах реализации, миелофиброз представляет собой миелофиброз, развившийся на фоне истинной полицитемии (PPV-MF).

В некоторых вариантах реализации, заболевание представляет собой острый миелоидный лейкоз. В некоторых вариантах реализации, заболевание представляет собой лимфому Беркитта. В некоторых вариантах реализации, заболевание представляет собой активированную В-клеточно подобную (ABC) диффузную В-крупноклеточную лимфому (ABC-ДВККЛ) и диффузную В-крупноклеточную лимфому зародышевого центра (GCB-ДВККЛ).

В некоторых вариантах реализации, заболевание выбрано из хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ), диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ), фолликулярной лимфомы (ФЛ), лимфомы Ходжкина (ЛХ), мантийноклеточной лимфомы (МКЛ), лимфомы маргинальной зоны (ЛМЗ) и макроглобулинемии Вальденстрема (МВ).

В некоторых вариантах реализации, лимфома маргинальной зоны (ЛМЗ) выбрана из экстра nodальной ЛМЗ, узловой ЛМЗ, селезеночной ЛМЗ и неизвестного подтипа ЛМЗ.

В некоторых вариантах реализации, лимфома Ходжкина (ЛХ) выбрана из классической лимфомы Ходжкина (ЛХ) и ЛХ с преобладанием узловых лимфоцитов.

В некоторых вариантах реализации, диффузная В-крупноклеточная лимфома выбрана из активированной В-клеточно подобной (ABC) диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ABC-ДВККЛ) и диффузной В-крупноклеточной лимфомы зародышевого центра (GCB-ДВККЛ).

В некоторых вариантах реализации, заболевание выбрано из аутоиммунной гемолитической анемии, истинной полицитемии и пузырчатки.

В некоторых вариантах реализации, в изобретении предлагается способ лечения заболевания у пациента, причем указанное заболевание выбрано из хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ), диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ), фолликулярной лимфомы (ФЛ), лимфомы Ходжкина (ЛХ), мантийноклеточной лимфомы (МКЛ), лимфомы маргинальной зоны (ЛМЗ) и макроглобулинемии Вальденстрема (МВ), причем способ включает:

- i) введение пациенту гидрохлорида (R)-4-(3-((S)-1-(4-амино-3-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-

1-ил)этил)-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил)пирролидин-2-она в первой дозе, которая составляет от около 20 до около 50 мг/сутки в течение первого периода времени, который составляет от около 8 до около 9 недель; и

ii) введение пациенту второй дозы (R)-4-(3-((S)-1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил)пирролидин-2-она гидрохлорида, которая составляет около 2,5 мг/сутки или менее в течение второго периода времени, который наступает после первого периода времени.

В некоторых вариантах реализации, в изобретении предлагается способ лечения заболевания у пациента, причем указанное заболевание выбрано из хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ), диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ), фолликулярной лимфомы (ФЛ), лимфомы Ходжкина (ЛХ), мантийноклеточной лимфомы (МКЛ), лимфомы маргинальной зоны (ЛМЗ) и макроглобулинемии Вальденстрема (МВ), причем способ включает:

i) введение пациенту гидрохлорида (R)-4-(3-((S)-1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил)пирролидин-2-она в первой дозе, которая составляет от около 20 мг/сутки до около 50 мг/сутки в течение первого периода времени, который составляет от около 8 недель до около 9 недель; и

ii) введение пациенту второй дозы гидрохлорида (R)-4-(3-((S)-1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил)пирролидин-2-она, которая составляет от около 20 мг/неделю до около 50 мг/неделю в течение второго периода времени, который наступает после первого периода времени.

В некоторых вариантах реализации, в данной заявке предлагается способ лечения заболевания у пациента, причем указанное заболевание выбрано из хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ), диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ), фолликулярной лимфомы (ФЛ), лимфомы Ходжкина (ЛХ), мантийноклеточной лимфомы (МКЛ), лимфомы маргинальной зоны (ЛМЗ) и макроглобулинемии Вальденстрема (МВ), причем способ включает:

i) введение пациенту (R)-4-(3-((S)-1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил)пирролидин-2-он гидрохлорида в первой дозе, которая составляет около 20 мг/сутки в течение первого периода времени, который составляет около 8 недель; и

ii) введение пациенту второй дозы (R)-4-(3-((S)-1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил)пирролидин-2-она гидрохлорида, которая составляет около 2,5 мг/сутки в течение второго периода времени, который наступает после первого периода времени.

В некоторых вариантах реализации, в изобретении предлагается способ лечения заболевания у пациента, причем указанное заболевание выбрано из хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ), диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ), фолликулярной лимфомы (ФЛ), лимфомы Ходжкина (ЛХ), мантийноклеточной лимфомы (МКЛ), лимфомы маргинальной зоны (ЛМЗ) и макроглобулинемии Вальденстрема (МВ), причем способ включает:

i) введение пациенту (R)-4-(3-((S)-1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил)пирролидин-2-он гидрохлорида в первой дозе, которая составляет около 20 мг/сутки в течение первого периода времени, который составляет около 8 недель; и

ii) введение пациенту второй дозы (R)-4-(3-((S)-1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил)пирролидин-2-он гидрохлорида, которая составляет около 20 мг/неделю в течение второго периода времени, который наступает после первого периода времени.

Применяемые в данном документе, термины "индивид" или "пациент", используемые взаимозаменяемо, относятся к любому животному, включая млекопитающих, предпочтительно мышей, крыс, других грызунов, кроликов, собак, кошек, свиней, крупный рогатый скот, овец, лошадей или приматов, и наиболее предпочтительно людей.

Фраза "терапевтически эффективное количество", в контексте данного документа, относится к количеству активного соединения или фармацевтического агента, которое вызывает биологический или медицинский отклик в ткани, системе, животном, индивиде или человеке, необходимый исследователю, ветеринару, врачу или другому клиницисту.

Термин "лечить" или "лечение", в контексте данного документа, относится к одному или более из:

(1) предотвращения заболевания; например, предотвращение заболевания, состояния или расстройства у индивидуума, который может быть предрасположен к заболеванию, состоянию или расстройству, но еще не испытывает или не проявляет патологию или симптоматику заболевания;

(2) подавления заболевания; например, ингибирования заболевания, состояния или расстройства у индивидуума, который испытывает или демонстрирует патологию или симптоматику заболевания, состояния или расстройства (т.е. прекращение дальнейшего развития патологии и/или симптоматики); и

(3) облегчения заболевания; например, облегчения заболевания, состояния или расстройства у индивидуума, который испытывает или демонстрирует патологию или симптоматику заболевания, состояния или расстройства (т.е. обращение патологии и/или симптоматики), такое как уменьшение тяжести заболевания. В некоторых вариантах реализации, термин "лечить" или "лечение" относится к ингибированию или облегчению заболевания.

Термин "QD", в контексте данного документа, означает дозу, вводимую субъекту один раз в сутки. "QW" означает дозу, вводимую субъекту один раз в неделю. "Q2W" означает дозу, вводимую субъекту один раз в две недели. "Q3W" означает дозу, вводимую субъекту один раз каждые три недели. "Q4W" означает дозу, вводимую субъекту один раз каждые четыре недели.

Термин "около", в контексте данного документа, по отношению к измеряемой величине, такой как количество, доза, временная продолжительность и т.п., означает отклонения на $\pm 10\%$. В некоторых вариантах реализации, "около" может включать отклонения на $\pm 5\%$, $\pm 1\%$ или $\pm 0,1\%$ от указанного значения и любые отклонения между ними, поскольку такие изменения подходят для выполнения раскрытых способов.

Комбинированная терапия.

I. Терапия с использованием иммунных контрольных точек.

В некоторых вариантах реализации, ингибиторы PI3K, представленные в данном документе, могут быть использованы в комбинации с одним или более ингибиторами иммунных контрольных точек для лечения рака, как описано в данном документе. В одном варианте реализации, комбинация с одним или более ингибиторами иммунных контрольных точек, как описано в данном документе, может быть использована для лечения, описанного в данном документе В-клеточного злокачественного новообразования. Соединения по данному изобретению могут быть использованы в комбинации с одним или более ингибиторами иммунных контрольных точек. Иллюстративные ингибиторы иммунных контрольных точек включают ингибиторы, направленные на молекулы таких иммунных контрольных точек, как CD20, CD28, CD40, CD122, CD96, CD73, CD47, GITR, CSF1R, JAK, PI3K δ , PI3K γ , TAM, аргиназа, HPK1, CD137 (также известные, как 4-1BB), ICOS, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, LAG3, TIM3, VISTA, TIGIT, PD-1, PD-L1 и PD-L2. В некоторых вариантах реализации, молекула иммунной контрольной точки представляет собой молекулу стимулирующей контрольной точки, выбранной из CD27, CD28, CD40, ICOS, OX40, GITR и CD137. В некоторых вариантах реализации, молекула иммунной контрольной точки представляет собой ингибирующую молекулу контрольной точки, выбранную из A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, IDO, KIR, LAG3, PD-1, TIM3, TIGIT и VISTA. В некоторых вариантах реализации, соединения, представленные в данном документе, могут быть использованы в комбинации с одним или более агентами, выбранными из ингибиторов KIR, ингибиторов TIGIT, ингибиторов LAIR1, ингибиторов CD160, ингибиторов 2B4 и ингибиторов TGFR-бета.

В некоторых вариантах реализации, предложенные в данном документе ингибиторы PI3K могут быть использованы в комбинации с одним или более агонистами молекул иммунных контрольных точек, например, OX40, CD27, OX40, GITR и CD137 (также известных, как 4-1BB).

В некоторых вариантах реализации, ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой антитело к PD1, антитело к PD-L1 или антитело к CTLA-4.

В некоторых вариантах реализации, ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор PD-1, например, моноклональное антитело к PD-1. В некоторых вариантах реализации, моноклональное антитело к PD-1 представляет собой ниволумаб, пембролизумаб (также известный, как MK-3475), дурвалумаб (Imfinzi®), пидилизумаб, SHR-1210, PDR001, MGA012, PDR001, AB122 или AMP-224. В некоторых вариантах реализации, моноклональное антитело к PD-1 представляет собой ниволумаб или пембролизумаб. В некоторых вариантах реализации, антитело к PD1 представляет собой пембролизумаб. В некоторых вариантах реализации, моноклональное антитело к PD-1 представляет собой MGA012. В некоторых вариантах реализации, антитело к PD1 представляет собой SHR-1210. Другое(ие) противораковое(ые) средство(а) включает терапевтические средства на основе антител, а именно 4-1BB (например, урелумаб, утомилумаб).

В некоторых вариантах реализации, ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор PD-L1, например, моноклональное антитело к PD-L1. В некоторых вариантах реализации, моноклональное антитело к PD-L1 представляет собой BMS-935559, MEDI4736, MPDL3280A (также известное, как RG7446) или MSB0010718C. В некоторых вариантах реализации, моноклональное антитело к PD-L1 представляет собой MPDL3280A или MEDI4736.

В некоторых вариантах реализации, ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор PD-1 и PD-L1, например, моноклональное антитело к PD-1/PD-L1. В некоторых вариантах реализации, анти-PD-1/PD-L1 представляет собой MCLA-136.

В некоторых вариантах реализации, ингибитор представляет собой MCLA-145.

В некоторых вариантах реализации, ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор CTLA-4, например, антитело к CTLA-4. В некоторых вариантах реализации, антитело к CTLA-4 представляет собой ипилимумаб, тремелиумаб, AGEN1884 или CP-675,206.

В некоторых вариантах реализации, ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор LAG3, например, антитело к LAG3. В некоторых вариантах реализации, антитело к LAG3 представляет собой BMS-986016, LAG525 или INCAGN2385.

В некоторых вариантах реализации, ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор TIM3, например, антитело к TIM3. В некоторых вариантах реализации, антитело к

TIM3 представляет собой INCAGN2390, MBG453 или TSR-022.

В некоторых вариантах реализации, ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор GITR, например, антитело к GITR. В некоторых вариантах реализации, антитело к GITR представляет собой TRX518, MK-4166, INCAGN1876, MK-1248, AMG228, BMS-986156, GWN323 или MEDI1873.

В некоторых вариантах реализации, ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой агонист OX40, например, антитело-агонист OX40 или слитый белок OX40L. В некоторых вариантах реализации, антитело к OX40 представляет собой MEDI0562, MOXR-0916, PF-04518600, GSK3174998 или BMS-986178. В некоторых вариантах реализации, слитый белок OX40L представляет собой MEDI6383.

В некоторых вариантах реализации, ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор CD20, например, антитело к CD20. В некоторых вариантах реализации, антитело к CD20 представляет собой обинутузумаб или ритуксимаб.

Соединения по данному изобретению могут быть использованы в комбинации с биспецифическими антителами. В некоторых вариантах реализации, один из доменов биспецифического антитела нацелен на рецептор PD-1, PD-L1, CTLA-4, GITR, OX40, TIM3, LAG3, CD137, ICOS, CD3 или TGF α .

В некоторых вариантах реализации, соединения согласно данному описанию могут быть использованы в комбинации с одним или более ингибиторами метаболических ферментов. В некоторых вариантах реализации, ингибитор метаболического фермента представляет собой ингибитор IDO1, TDO или аргиназы. Примеры ингибиторов IDO1 включают эпикадостат, NLG919, BMS-986205, PF-06840003, IOM2983, RG-70099 и LY338196.

Как предусмотрено в изобретении, дополнительные соединения, ингибиторы, агенты и т.д. могут быть объединены с соединением по данному изобретению в единой или непрерывной лекарственной форме, или они могут быть введены одновременно или последовательно в виде отдельных дозированных форм.

II. Терапия рака.

На рост и выживаемость клеток рака могут влиять многочисленные сигнальные пути. Таким образом, эффективным является объединение различных ингибиторов ферментов/белков/рецепторов, проявляющие разные предпочтения в отношении мишеней, активность которых они модулируют. Нацеливание на более чем один сигнальный путь (или более чем одну биологическую молекулу, вовлеченную в данный сигнальный путь) может уменьшать вероятность возникновения устойчивости к лекарственному средству в клеточной популяции и/или уменьшать токсичность лечения.

Соединения по данному изобретению могут быть использованы в сочетании с одним или более другими ингибиторами ферментов/белков/рецепторов или одним, или более терапевтическими средствами для лечения заболеваний, таких как рак. Примеры заболеваний и показаний, поддающихся лечению с помощью комбинированной терапии, включают описанные в изобретении.

Один или более дополнительных фармацевтических или терапевтических средств, таких как, например, химиотерапевтические средства, иммуноонкологические средства, ингибиторы метаболических ферментов, ингибиторы хемокиновых рецепторов и ингибиторы фосфатазы, а также средства таргетной терапии, такие как ингибиторы киназ Bcr-Abl, Flt-3, EGFR, HER2, JAK, c-MET, VEGFR, PDGFR, c-Kit, IGF-1R, RAF и FAK.

Один или более дополнительных фармацевтических средств могут быть введены пациенту одновременно или последовательно.

Примеры антител для использования в комбинированной терапии включают, но не ограничиваются ими, трастузумаб (например, анти-HER2), ранибизумаб (например, анти-VEGF-A), бевацизумаб (торговое название Авастин, например, анти-VEGF), панитумумаб (например, анти-EGFR), цетуксимаб (например, анти-EGFR), ритуксан (анти-CD20) и антитела, направленные на c-MET.

Один или более из следующих агентов могут быть использованы в комбинации с соединениями по данному изобретению и представлены в виде неограничивающего списка: цитостатический агент, таксотер, таксол, камптостар, эпотилоны, 5-фторурацил, SCH 66336, R115777, L778,123, BMS 214662, IR-ESSATM (гефитиниб), TARCEVATM (эрлотиниб), антитела к EGFR, GLEEVECTM (мезилат иматиниба), интрон, ага-С, адриамицин, цитоксан, хлорметин, триэтиленмеламин, триэтилендиотрифосфатамин, бусульфид, 6-меркаптопурин, 6-тиогуанин, флударабин фосфат, ELOXATINTM (оксалиплатин), виндезин, митрамицин, дезоксикоформицин, L-аспарагиназа, 17-альфа-этинилэстрадиол, диэтилстильбестрол, тестостерон, преднизон, флуоксиместерон, метилпреднизолон, метилтестостерон, преднизолон, триамцинолон, хлортрианизен, гидроксипрогестерон, аминоксипрогестерон, медроксипрогестеронацетат, лейпролид, флутамид, гозерелин, гидроксимочевина, амсакрин, навельбен, релоксафин, дролоксафин, гексаметилмеламин, авастин, HERCEPTINTM (трастузумаб), BEXXARTM (тозитумумаб), VELCADETM (бортезомиб), ZEVALINTM (ибритумумаб труксетан), TRISENOXTM (триоксид мышьяка), XELODATM (капецитабин), винорелбин, порфирин, ERBITUXTM (цетуксимаб), афидиколон, ритуксан, Sml1, триапин, дидокс, тримидокс, амидокс, 3-AP и MDL-101,731.

Соединения по данному изобретению могут дополнительно быть использованы в комбинации с другими способами лечения рака, например, химиотерапией, лучевой терапией, направленной на опухоль терапией, адъювантной терапией, иммунотерапией или хирургическим вмешательством. Примеры иммунотерапии включают лечение цитокинами (например, интерферонами, GM-CSF, G-CSF, IL-2), иммунотерапию CRS-207, противораковую вакцину, моноклональное антитело, адаптивный перенос Т-клеток, агонисты рецепторов Toll, агонисты STING, онколитическую виротерапию и иммуномодулирующие малые молекулы, включая талидомид или ингибитор JAK1/2 и тому подобное. Соединения могут быть введены в комбинации с одним или более противораковыми лекарственными средствами, такими как химиотерапевтические средства. Примеры химиотерапевтических средств включают любое из: абареликс, альдеслейкин, алемтузумаб, алитретиноин, аллопуринол, алтретамин, анастрозол, триоксид мышьяка, аспарагиназа, азацитидин, бевацизумаб, бексаротен, барицитиниб, блеомицин, бортезомби, бортезомиб, бусульфид внутривенно, бусульфид перорально, калустерон, капецитабин, карбоплатин, кармустин, цетуксимаб, хлорамбуцил, цисплатин, кладрибин, клофарабин, циклофосфамид, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, далтепарин натрия, дазатиниб, даунорубицин, децитабин, денилейкин, денилейкин дифтитокс, дексразоксан, доцетаксел, доксорубицин, дромостанолон пропионат, экулизумаб, эпирубицин, эрлотиниб, эстрамустин, этопозид фосфат, этопозид, экземестан, фентанил цитрат, филграстим, флоксуридин, флударабин, фторурацил, фулвестрант, гефитиниб, гемцитабин, гемтузумаб озогамин, гозерелин ацетат, гистрелин ацетат, ибритумаб тиуксетан, идарубицин, ифосфамид, мезилат иматиниба, интерферон альфа 2а, иринотекан, дитозилат лапатиниба, леналидомид, летрозол, лейковорин, ацетат лейпролида, левамизол, ломустин, меклорэтамин, мегестрола ацетат, мелфалан, меркаптопурин, метотрексат, метоксален, митомицин С, митотан, митоксантрон, фенпропионат нандролона, неларабин, нофетумаб, олапариб, оксалиплатин, паклитаксел, памидронат, панитумаб, пегаспаргаза, пегфилграстим, пеметрексед динатрий, пентостатин, пипоброман, пликамицин, прокарбазин, хинакрин, расбуриказа, ритуксимаб, руксолитиниб, рукапариб, сорафениб, стрептозоцин, сунитиниб, малеат сунитиниба, тамоксифен, темозоломид, тенипозид, тестолактон, талидомид, тиогуанин, тиотепа, топотекан, торемифен, тозитумаб, трастузумаб, третиноин, урамустин, валрубицин, винбластин, винкристин, винорелбин, вориностат, нирапариб, велипариб, талазопариб и золедронат.

Дополнительные примеры химиотерапевтических средств включают ингибиторы протеасом (например, бортезомиб), талидомид, ревлимид и агенты, повреждающие ДНК, такие как мелфалан, доксорубицин, циклофосфамид, винкристин, этопозид, кармустин и т.п.

Примеры ингибиторов Bcr-Abl включают соединения и фармацевтически приемлемые соли.

Примеры подходящих ингибиторов Flt-3 включают соединения и их фармацевтически приемлемые соли.

Примеры подходящих ингибиторов RAF включают соединения и их фармацевтически приемлемые соли.

Примеры подходящих ингибиторов FAK включают соединения и их фармацевтически приемлемые соли.

В некоторых вариантах реализации, соединения по данному изобретению могут быть использованы в комбинации с одним или более другими ингибиторами киназы, включая иматиниб, в частности, для лечения пациентов, резистентных к иматинибу или другим ингибиторам киназ.

Соединения могут быть использованы в комбинации с противоопухолевыми вакцинами и обработкой Т-клеток CAR (рецептор химерного антигена) в качестве усилителя активации Т-клеток. В некоторых вариантах реализации, противоопухолевые вакцины включают белки вирусов, вызывающих рак человека, таких как вирусы папилломы человека (HPV), вирусы гепатита (HBV и HCV) и вирус саркомы герпеса Капоши (KHSV). В некоторых вариантах реализации, соединения по данному изобретению могут быть использованы в комбинации с опухолеспецифическим антигеном, таким как белки теплового шока, выделенные из самой опухолевой ткани. В некоторых вариантах реализации, соединения могут быть скомбинированы с иммунизацией дендритных клеток для активации сильных противоопухолевых ответов.

Способы безопасного и эффективного введения большинства этих химиотерапевтических средств известны специалистам в данной области техники. Дополнительно их введение описано в обычной литературе. Например, введение многих химиотерапевтических средств описано в "Physicians' Desk Reference" (PDR, e.g., 1996 edition, Medical Economics Company, Монтваль, Нью-Джерси), раскрытие которого целиком включено в данный документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах реализации, дополнительное терапевтическое средство выбрано из ингибитора JAK (например, селективного ингибитора JAK1), пан-PIM-селективного ингибитора киназы, ингибитора эпигенетического регулятора и иммунотерапевтического агента.

В некоторых вариантах реализации, ингибитор эпигенетического регулятора выбран из ингибитора бром- и экстра-концевых доменов илизин-специфичного ингибитора гистоновой деметилазы 1 А.

В некоторых вариантах реализации, дополнительное терапевтическое средство представляет собой иммунотерапевтический агент.

В некоторых вариантах реализации, иммунотерапевтический агент представляет собой R-ICE.

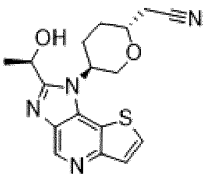
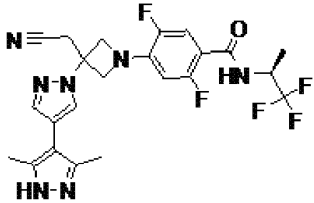
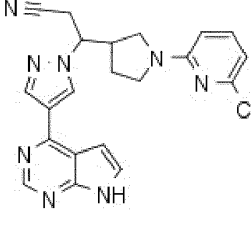
В некоторых вариантах реализации, дополнительное терапевтическое средство представляет собой ингибитор JAK.

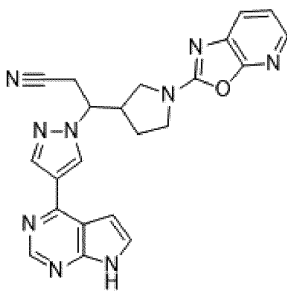
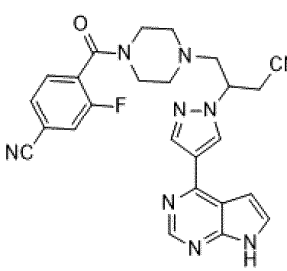
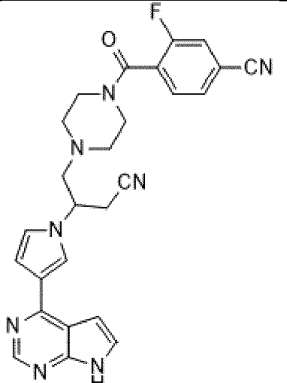
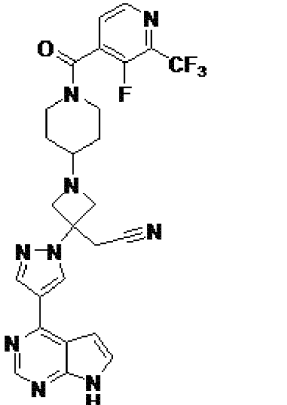
В некоторых вариантах реализации, ингибитор JAK селективен в отношении JAK1 и JAK2, по сравнению с JAK3 и TYK2. В некоторых вариантах реализации, ингибитор JAK селективен в отношении JAK1 и JAK2, по сравнению с JAK3 и TYK2. Например, ингибитор JAK может предпочтительно ингибировать JAK1 по сравнению с одним или более из JAK2, JAK3 и TYK2. В некоторых вариантах реализации, ингибитор JAK ингибирует JAK1 предпочтительно по сравнению с JAK2 (например, имеет соотношение $JAK1/JAK2 IC_{50} > 1$). В некоторых вариантах реализации, ингибитор JAK более чем в 10 раз селективен в отношении JAK1, по сравнению с JAK2. В некоторых вариантах реализации, ингибитор JAK около в 3, около в 5, около в 10, около в 15 или около в 20 раз более селективен в отношении JAK1 по сравнению с JAK2, как рассчитано путем измерения IC_{50} при 1 мМ АТФ (см., например, заявку на патент США № 14/680659, поданную 7 апреля 2015 г., раскрытие которой полностью включено в данный документ посредством ссылки).

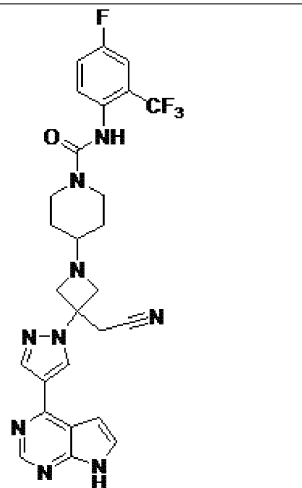
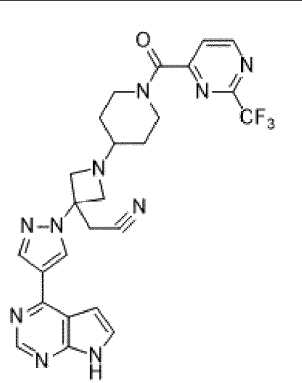
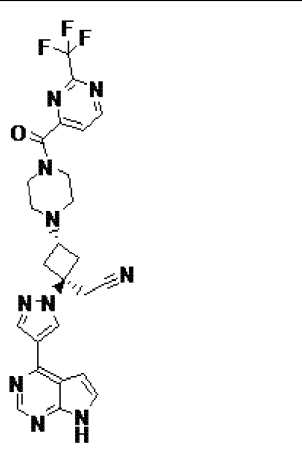
В некоторых вариантах реализации, дополнительное терапевтическое средство представляет собой ингибитор JAK1/JAK2. В некоторых вариантах реализации, дополнительное терапевтическое средство представляет собой руксолитиниб (например, фосфат руксолитиниба).

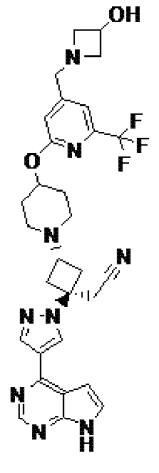
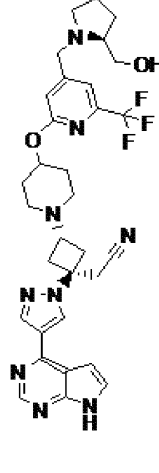
В некоторых вариантах реализации, дополнительное терапевтическое средство представляет собой ингибитор JAK, выбранный из группы, представленной в следующей таблице. Соединения, представленные в таблице, являются селективными ингибиторами JAK1 (селективными по сравнению с JAK2, JAK3 и TYK2). Значения IC_{50} , полученные с помощью способа анализа А, описанным в заявке на патент США № 14/680659 при 1 мМ АТФ, показаны в табл. А.

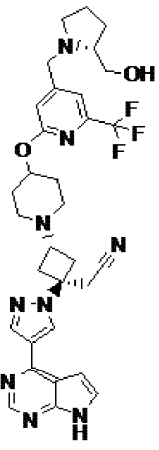
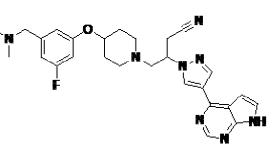
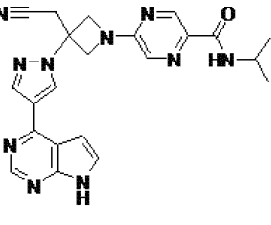
Таблица А

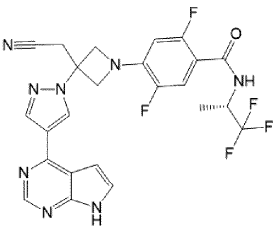
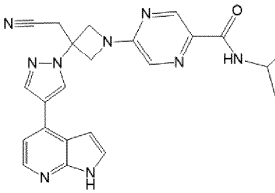
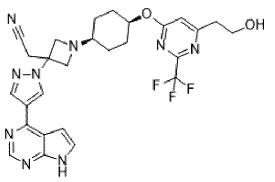
№	Получ.	Название	Структура	JAK1 IC ₅₀ (нМ)	JAK2/ JAK1
1	США 2016/00007 9 Пример 1	((2R,5S)-5-{2-[(1R)-1-гидроксиэтил]-1H-имидазо[4,5-d]тиено[3,2-b]пиридин-1-ил}тетрагидро-2H-пиран-2-ил)ацетонитрил		++	>10
2	США 2016/00007 9 Пример 2	4-[3-(цианометил)-3-(3',5'-диметил-1H,1'H-4,4'-бипиразол-1-ил)азетидин-1-ил]-2,5-дифтор-N-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]бензамид		+++	>10
3	США 2010/02983 34 (Пример 2) ^a	3-[1-(6-хлорпиридин-2-ил)пирролидин-3-ил]-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрил		+	>10

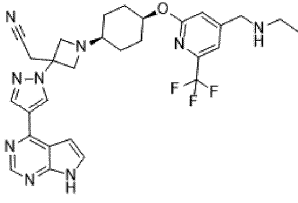
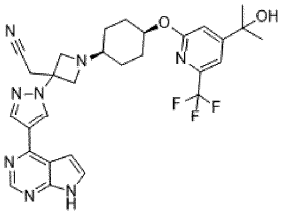
4	США 2010/02983 34 (Пример 13с)	3-(1-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-2-илпирролидин-3-ил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрил		+	>10
5	США 2011/00599 51 (Пример 12)	4-[(4-{3-циано-2-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропил}пиперазин-1-ил)карбонил]-3-фторбензонитрил		+	>10
6	США 2011/00599 51 (Пример 13)	4-[(4-{3-циано-2-[3-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиррол-1-ил]пропил}пиперазин-1-ил)карбонил]-3-фторбензонитрил		+	>10
7	США 2011/02241 90 (Пример 1)	{1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил		+	>10

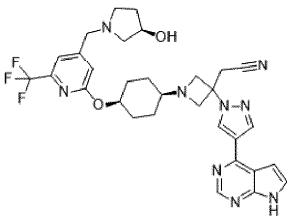
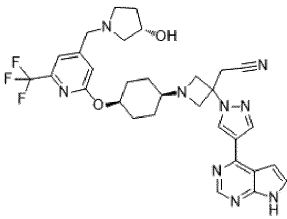
8	США 2011/02241 90 (Пример 154)	4-{3-(цианометил)- 3-[4-(7Н- пирроло[2,3- d]пиримидин-4-ил)- 1Н-пиразол-1- ил]азетидин-1-ил}- N-[4-фтор-2- (трифторметил)фени л]пиперидин-1- карбоксамид		+	>10
9	США 2011/02241 90 (Пример 85)	[3-[4-(7Н- пирроло[2,3- d]пиримидин-4-ил)- 1Н-пиразол-1-ил]-1- (1-{[2- (трифторметил)пири мидин-4- ил]карбонил} пипери дин-4-ил)азетидин-3- ил]ацетонитрил		+	>10
10	США 2012/01496 81 (Пример 7b)	[<i>транс</i> -1-[4-(7Н- пирроло[2,3- d]пиримидин-4-ил)- 1Н-пиразол-1-ил]-3- (4-{[2- (трифторметил)пири мидин-4- ил]карбонил} пипера зин-1- ил)циклобутил]ацето нитрил		+	>10

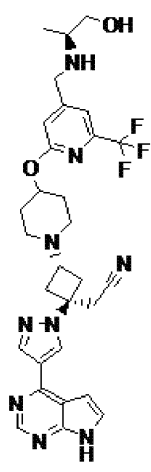
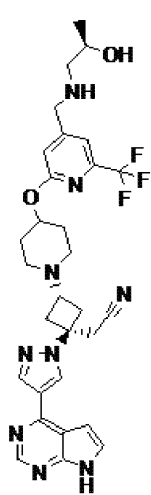
11	США 2012/01496 81 (Пример 157)	{ <i>транс</i> -3-(4-{[4-[(3- гидроксиазетидин-1- ил)метил]-6- (трифторметил)пири дин-2- ил]окси}пиперидин- 1-ил)-1-[4-(7Н- пирроло[2,3- d]пиримидин-4-ил)- 1Н-пиразол-1- ил]циклобутил}ацет онитрил		+	>10
12	США 2012/01496 81 (Пример 161)	{ <i>транс</i> -3-(4-{[4- {[(2S)-2- (гидроксиметил)пир ролидин-1- ил]метил}-6- (трифторметил)пири дин-2- ил]окси}пиперидин- 1-ил)-1-[4-(7Н- пирроло[2,3- d]пиримидин-4-ил)- 1Н-пиразол-1- ил]циклобутил}ацет онитрил		+	>10

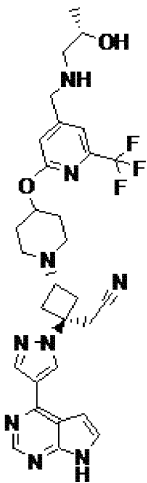
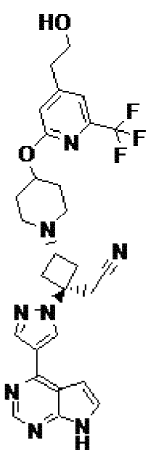
13	США 2012/01496 81 (Пример 162)	{ <i>транс</i> -3-(4-{[4- {[(2R)-2- (гидроксиметил)пир ролидин-1- ил]метил}-6- (трифторметил)пири дин-2- ил]окси} пиперидин- 1-ил)-1-[4-(7H- пирроло[2,3- d]пиримидин-4-ил)- 1H-пиразол-1- ил]циклобутил} ацет онитрил		+	>10
14	США 2012/01496 82 (Пример 20) ^b	4-(4-{3- [(диметиламино)мет ил]-5- фторфенокси} пипер идин-1-ил)-3-[4-(7H- пирроло[2,3- d]пиримидин-4-ил)- 1H-пиразол-1- ил]бутаннитрил		+	>10
15	США 2013/00180 34 (Пример 18)	5-{3-(цианометил)-3- [4-(7H-пирроло[2,3- d]пиримидин-4-ил)- 1H-пиразол-1- ил]азетидин-1-ил}- N- изопропилпиразин- 2-карбоксамид		+	>10

16	США 2013/00180 34 (Пример 28)	4-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}-2,5-дифтор-N-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]бензамид		+	>10
17	США 2013/00180 34 (Пример 34)	5-{3-(цианометил)-3-[4-(1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}-N-изопропилпиразин-2-карбоксамид		+	>10
18	США 2013/00459 63 (Пример 45)	{1-(<i>цис</i> -4-{[6-(2-гидроксиэтил)-2-(трифторметил)пиридин-4-ил]окси}циклогексил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил		+	>10

19	США 2013/00459 63 (Пример 65)	{1-(<i>цис</i> -4-{[4- [(этиламино)метил]- 6- (трифторметил)пири дин-2- ил]окси}циклогекси л)-3-[4-(7Н- пирроло[2,3- d]пиримидин-4-ил)- 1Н-пиразол-1- ил]азетидин-3- ил}ацетонитрил		+	>10
20	США 2013/00459 63 (Пример 69)	{1-(<i>цис</i> -4-{[4-(1- гидрокси-1- метилэтил)-6- (трифторметил)пири дин-2- ил]окси}циклогекси л)-3-[4-(7Н- пирроло[2,3- d]пиримидин-4-ил)- 1Н-пиразол-1- ил]азетидин-3- ил}ацетонитрил		+	>10

21	США 2013/00459 63 (Пример 95)	{ 1-(<i>trans</i> -4-{ [4-{[(3R)- 3- гидроксипирролидин -1-ил]метил}-6- (трифторметил)пири дин-2- ил]окси} циклогекси л)-3-[4-(7H- пирроло[2,3- d]пиримидин-4-ил)- 1H-пиразол-1- ил]азетидин-3- ил} ацетонитрил		+	>10
22	США 2013/00459 63 (Пример 95)	{ 1-(<i>trans</i> -4-{ [4-{[(3S)- 3- гидроксипирролидин -1-ил]метил}-6- (трифторметил)пири дин-2- ил]окси} циклогекси л)-3-[4-(7H- пирроло[2,3- d]пиримидин-4-ил)- 1H-пиразол-1- ил]азетидин-3- ил} ацетонитрил		+	>10

23	США 2014/00051 66 (Пример 1)	{ <i>транс</i> -3-(4-{[4- ([[(1S)-2-гидрокси-1- метилэтил]амино}ме- тил)-6- (трифторметил)пири- дин-2- ил]окси}пиперидин- 1-ил)-1-[4-(7Н- пирроло[2,3- d]пиримидин-4-ил)- 1Н-пиразол-1- ил]циклобутил}ацет- онитрил		+	>10
24	США 2014/00051 66 (Пример 14)	{ <i>транс</i> -3-(4-{[4- ([[(2R)-2- гидроксипропил]ами- но}метил)-6- (трифторметил)пири- дин-2- ил]окси}пиперидин- 1-ил)-1-[4-(7Н- пирроло[2,3- d]пиримидин-4-ил)- 1Н-пиразол-1- ил]циклобутил}ацет- онитрил		+	>10

25	США 2014/00051 66 (Пример 15)	{ <i>транс</i> -3-(4-{[4- (((2S)-2- гидроксипропил]ами но}метил)-6- (трифторметил)пири дин-2- ил]окси}пиперидин- 1-ил)-1-[4-(7Н- пирроло[2,3- d]пиримидин-4-ил)- 1Н-пиразол-1- ил]циклобутил}ацет онитрил		+	>10
26	США 2014/00051 66 (Пример 20)	{ <i>транс</i> -3-(4-{[4-(2- гидроксиэтил)-6- (трифторметил)пири дин-2- ил]окси}пиперидин- 1-ил)-1-[4-(7Н- пирроло[2,3- d]пиримидин-4-ил)- 1Н-пиразол-1- ил]циклобутил}ацет онитрил		+	>10

⁺означает <10 нМ (условия анализа см. в заявке на патент США № 14/680659, пример А)

⁺⁺означает <100 нМ (условия анализа см. в заявке на патент США № 14/680659, пример А)

⁺⁺⁺означает <300 нМ (условия анализа см. в заявке на патент США № 14/680659, пример А)

^a Данные для энантиомера 1

^b Данные для энантиомера 2

В некоторых вариантах реализации, ингибитор JAK представляет собой {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил (т.е., итацитиниб), или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах реализации, ингибитор JAK представляет собой соль адипиновой кислоты {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила.

В некоторых вариантах реализации, ингибитор JAK представляет собой 4-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}-2,5-дифтор-N-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]бензамид или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах реализации, ингибитор JAK выбран из

(R)-3-[1-(6-хлорпиридин-2-ил)пирролидин-3-ил]-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрила, (R)-3-(1-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-2-илпирролидин-3-ил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрила, (R)-4-[(4-{3-циано-2-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропил}пиперазин-1-ил)карбонил]-3-фторбензонитрила, (R)-4-[(4-{3-циано-2-[3-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиррол-1-ил]пропил}пиперазин-1-ил)карбонил]-3-фторбензонитрила или (R)-4-(4-{3-[(диметиламино)метил]-5-фторфенокси}пиперидин-1-ил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]бутаннитрила, (S)-3-[1-(6-хлорпиридин-2-ил)пирролидин-3-ил]-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрила, (S)-3-(1-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-2-илпирролидин-3-ил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрила, (S)-4-[(4-{3-циано-2-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропил}пиперазин-1-ил)карбонил]-3-фторбензонитрила, (S)-4-[(4-{3-циано-2-[3-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиррол-1-ил]пропил}пиперазин-1-ил)карбонил]-3-фторбензонитрила, (S)-4-(4-{3-[(диметиламино)метил]-5-фторфенокси}пиперидин-1-ил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]бутаннитрила;

и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеупомянутых.

В некоторых вариантах реализации, соединения из табл. А получают с помощью методик синтеза, описанных в патентной публикации США № 2010/0298334, поданной 21 мая 2010 года, патентной публикации США № 2011/0059951, поданной 31 августа 2010 года, патентной публикации США № 2011/0224190, поданной 9 марта 2011 года, патентной публикации США № 2012/0149681, поданной 18 ноября 2011 года, патентной публикации США № 2012/0149682, поданной 18 ноября 2011 года, патентной публикации США 2013/0018034, поданной 19 июня 2012 года, патентной публикации США № 2013/0045963, поданной 17 августа 2012 года, и патентной публикации США № 2014/0005166, поданной 17 мая 2013 года, каждая из которых полностью включена в данный документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах реализации, ингибитор JAK выбран из соединений, описанных в патентной публикации США № 2010/0298334, поданной 21 мая 2010 года, патентной публикации США № 2011/0059951, поданной 31 августа 2010 года, патентной публикации США № 2011/0224190, поданной 9 марта 2011 года, патентной публикации США № 2012/0149681, поданной 18 ноября 2011 года, патентной публикации США № 2012/0149682, поданной 18 ноября 2011 года, патентной публикации США 2013/0018034, поданной 19 июня 2012 года, патентной публикации США № 2013/0045963, поданной 17 августа 2012 года, и патентной публикации США № 2014/0005166, поданной 17 мая 2013 года, каждая из которых полностью включена в данный документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах реализации, ингибитор PI3Kδ и дополнительное терапевтическое средство вводят одновременно.

В некоторых вариантах реализации, ингибитор PI3Kδ и дополнительное терапевтическое средство вводят последовательно.

Фармацевтические составы.

В случае, если соединения по данному изобретению используются как фармацевтические препараты, они могут быть введены в форме фармацевтических композиций. Эти композиции получают способами, хорошо известными в фармацевтической области техники, и могут быть введены различными путями в зависимости от того, предписано ли местное или системное лечение и от участка, подлежащего лечению. Введение может быть местным (в том числе трансдермальным, эпидермальным, офтальмологическим и на слизистые оболочки, включая интраназальное, вагинальное и ректальное введение), ингаляционным (например, путем ингаляции или инсуффляции порошков, или аэрозолей, в том числе с помощью небулайзера; интратрахеально или интраназально), перорально или парентерально. Парентеральное введение включает внутривенное, внутриартериальное, подкожное, внутрибрюшинное внутримышечное введение или инъекцию, или инфузию; или внутричерепное, например, интратекальное или внутрижелудочковое введение. Парентеральное введение осуществляют в виде однократной болюсной дозы или, например, непрерывно с помощью перфузионного насоса. Фармацевтические композиции и составы для местного введения включают трансдермальные пластыри, мази, лосьоны, кремы, гели, капли, свечи, спреи, жидкости и порошки. Могут быть необходимыми или желательными традиционные фармацевтические носители, водные, порошкообразные или масляные основания, загустители и тому подобное.

Данное изобретение также включает фармацевтические композиции, которые содержат в качестве активного компонента соединение по данному изобретению или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями (вспомогательными веще-

ствами). В некоторых вариантах реализации, композиция пригодна для местного введения. При приготовлении композиций, описанных в данном документе, активный компонент, как правило, смешивают со вспомогательным веществом, разбавляют вспомогательным веществом или заключают в носитель в форме, например, капсулы, саше, бумажного пакета или другого контейнера. Если наполнитель выполняет роль разбавителя, он может быть твердым, полутвердым или жидким материалом, который действует как наполнитель, носитель или среда для активного ингредиента. Следовательно, композиции находятся в форме таблеток, пилюль, порошков, пастилок, саше, крахмальных капсул, настоев, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (твердых или в жидкой среде), мазей, содержащих, например, до 10 мас.%, активного соединения, мягких и твердых желатиновых капсул, свечей, стерильных инъекционных растворов или стерильных упакованных порошков.

При приготовлении состава, до объединения с другими ингредиентами, активное соединение измельчают для получения соответствующего размера частиц. Если активное соединение является практически нерастворимым, его можно измельчить до размера частиц менее чем 200 меш. Если активное соединение в значительной степени растворимо в воде, размер частиц можно отрегулировать путем измельчения для обеспечения практически равномерного распределения в составе, например, около 40 меш.

Соединения по данному документу можно размалывать, используя известные способы помола, такие как мокрый помол для получения частиц с размером, подходящим для формирования таблеток и препаратов другого типа. Тонкоизмельченные (содержащие наночастицы) препараты соединений по данному изобретению можно получать способами, известными в данной области техники, см., например, WO 2002/000196.

Некоторые примеры подходящих вспомогательных веществ включают лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбитол, маннитол, крахмалы, аравийскую камедь, фосфат кальция, альгинаты, трагакант, желатин, силикат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, поливинилпирролидон, целлюлозу, воду, сироп и метилцеллюлозу. Композиции дополнительно содержат: смазывающие средства, а именно тальк, стеарат магния и минеральное масло; смачивающие средства; эмульгирующие и диспергирующие средства; консерванты, а именно метил- и пропилгидроксibenзоаты; подсластители и ароматизаторы. Композиции по данному изобретению могут быть разработаны так, что будут обеспечивать быстрое, замедленное или отсроченное высвобождение активного ингредиента после введения пациенту с использованием способов, известных в данной области техники.

Композиции могут быть составлены в виде стандартной лекарственной формы. Термин "единичные лекарственные формы" относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве единичных дозировок для человека и других млекопитающих, причем каждая единица содержит заранее определенное количество активного материала, рассчитанное на оказание целевого терапевтического эффекта, в сочетании с подходящим фармацевтическим вспомогательным веществом.

Для получения твердых композиций, таких как таблетки, главный активный компонент смешивают с фармацевтическими вспомогательными веществами, чтобы получить предварительную композицию, содержащую гомогенную смесь соединения по данному изобретению. При упоминании, что эти композиции предварительных составов гомогенные, то понимают, что активный ингредиент, как правило, диспергирован равномерно по всей композиции, так что композицию легко можно разделить на равноэффективные единичные лекарственные формы, такие как таблетки, драже и капсулы. Эта твердая предварительная композиция затем подразделяется на стандартные лекарственные формы описанного выше типа.

Таблетки или драже по данному изобретению могут быть покрыты оболочкой или иным образом составлены для получения лекарственной формы, обеспечивающей преимущество пролонгированного действия. Например, таблетка или драже содержит внутренний компонент и внешний компонент, при этом последний находится в форме оболочки по сравнению с первым. Два компонента могут быть разделены энтеросолюбильным слоем, который служит для противодействия распаду в желудке и позволяет внутреннему компоненту проходить в целостности в двенадцатиперстную кишку или высвободиться замедленно. Для таких энтеросолюбильных слоев или покрытий применяют различные материалы, при этом такие материалы включают ряд полимерных кислот и смеси полимерных кислот с такими материалами, как шеллак, цетиловый спирт и ацетат целлюлозы.

Жидкие формы, в состав которых могут быть включены соединения или композиции по данному изобретению, для перорального введения или введения путем инъекции включают водные растворы, подходящим образом ароматизированные сиропы, водные или масляные суспензии и ароматизированные эмульсии с пищевыми маслами, такими как хлопковое масло, сезамовое масло, кокосовое масло или арахисовое масло, а также эликсиры и подобные фармацевтические среды.

Композиции для ингаляции или инсуффляции включают растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых, водных или органических растворителях, или их смесях, и порошки. Жидкие или твердые композиции могут содержать подходящие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, как описано выше. В некоторых вариантах реализации, изобретения, композиции вводят путем вдыхания через рот или нос для достижения местного или системного эффекта. Композиции можно распылять,

используя инертные газы. Распыленные растворы можно вдыхать непосредственно из устройства для распыления, или устройство для распыления можно присоединить к маске для лица, кислородной палатке или дыхательному аппарату со сменным положительным давлением. Композиции на основе раствора, суспензии или порошка вводят перорально или назально из устройств, которые доставляют композицию соответствующим образом.

Композиции для местного применения могут содержать один или более традиционных носителей. В некоторых вариантах реализации, изобретения, мази могут содержать воду и один или более гидрофобных носителей, выбранных из, например, жидкого парафина, алкилового эфира полиоксиэтилена, пропиленгликоля, белого вазелина, и тому подобного. Носители для композиций кремов могут быть на основе воды в сочетании с глицерином и одним или более других компонентов, например, глицерилмоностеаратом, ПЭГ-глицерилмоностеаратом и цетилстеариловым спиртом. Гели можно приготовить, используя изопропиловый спирт и воду, в сочетании с другими подходящими компонентами, такими как, например, глицерин, гидроксизетилцеллюлоза и тому подобное. В некоторых вариантах реализации, изобретения композиции для местного применения содержат по меньшей мере около 0,1, по меньшей мере около 0,25, по меньшей мере около 0,5, по меньшей мере около 1, по меньшей мере около 2 или по меньшей мере около 5 мас.%, соединения по данному изобретению. Композиции для местного применения можно подходящим образом упаковывать в тюбики по, например, 100 г, которые необязательно имеют прилагающиеся к ним инструкции по лечению выбранного симптома, например, псориаза или другого кожного состояния.

Количество соединения или композиции, вводимое пациенту, варьируется в зависимости от того, что вводится, назначения введения, а именно профилактика или лечение, состояния пациента, способа введения и тому подобного. Для терапевтических целей композиции вводят пациенту, уже страдающему от заболевания, в количестве, достаточном для лечения или по меньшей мере частичного ослабления симптомов заболевания или его осложнений. Эффективные дозы зависят от состояния заболевания, подвергаемого лечению, а также от решения лечащего врача, в зависимости от таких факторов, как тяжесть заболевания, возраст, масса тела, общее состояние пациента и тому подобное.

Композиции, вводимые пациенту, находятся в виде фармацевтических композиций, описанных выше. Эти композиции стерилизуют обычными способами стерилизации или подвергают стерилизации фильтрованием. Водные растворы упаковывают для использования как есть, или лиофилизированными, при этом лиофилизированную композицию перед введением объединяют со стерильным водным носителем. pH композиций соединений обычно составляет от 3 до 11, более предпочтительно от 5 до 9 и наиболее предпочтительно от 7 до 8. Следует понимать, что использование некоторых из вышеперечисленных вспомогательных веществ, носителей или стабилизаторов приведет к образованию фармацевтических солей.

Терапевтическая дозировка соединения по данному изобретению может варьироваться в зависимости, например, от конкретного применения, для которого проводится лечение, способа введения соединения, здоровья и состояния пациента и суждения назначающего врача. Доля или концентрация соединения по данному изобретению в фармацевтической композиции может изменяться в зависимости от ряда факторов, в том числе дозировки, химических характеристик (например, гидрофобности) и способа введения. Например, соединения по данному изобретению могут находиться в водном физиологическом буферном растворе, содержащем от около 0,1 до около 10 мас./об.% соединения, для парентерального введения.

Композиции по данному изобретению могут дополнительно включать один или более дополнительных фармацевтических агентов, таких как химиотерапевтическое, стероидное, противовоспалительное соединение или иммунодепрессант, примеры которых перечислены в данном документе.

Меченые соединения и способы анализа

Способы данного изобретения дополнительно включают использование меченных изотопами соединений данного изобретения. "Изотопно" или "радиоактивно меченное" соединение представляет собой соединение изобретения, в котором один или более атомов заменены или замещены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличные от атомной массы или массового числа обычно обнаруживаемых в природе (т.е., встречающихся в природе). Подходящие радионуклиды, которые могут быть включены в соединения данного изобретения, включают, но не ограничиваются ими, ^2H (также обозначается как D для дейтерия), ^3H (также обозначается как T для трития), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I и ^{131}I . Например, один или более атомов водорода в соединении данного изобретения могут быть заменены атомами дейтерия (например, один или более атомов водорода алкильной группы соединения, описанного в данном документе, могут быть необязательно замещены атомами дейтерия, как $-\text{CD}_3$, вместо $-\text{CH}_3$).

Один или более составляющих атомов соединений, предложенных в данном документе, могут быть заменены или замещены изотопами атомов, распространенных или не распространенных в природе. В некоторых вариантах реализации, соединение содержит по меньшей мере один атом дейтерия. В некоторых вариантах реализации, соединение содержит два или более атомов дейтерия. В некоторых вариантах реализации, соединение содержит по меньшей мере 1-2, 1-3, 1-4, 1-5 или 1-6 атомов дейтерия. В некото-

рых вариантах реализации, все атомы водорода в соединении могут быть заменены или замещены атомами дейтерия.

В некоторых вариантах реализации, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов водорода, присоединенных к атомам углерода описанных в данном документе соединений, необязательно заменены атомами дейтерия.

Синтетические способы включения изотопов в органические соединения известны в данной области техники (Deuterium Labeling in Organic Chemistry by Alan F. Thomas (New York, N.Y., Appleton-Century-Crofts, 1971; The Renaissance of H/D Exchange by Jens Atzrodt, Volker Derdau, Thorsten Fey and Jochen Zimmermann, Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 7744-7765; The Organic Chemistry of Isotopic Labelling by James R. Hanson, Royal Society of Chemistry, 2011). Меченые изотопами соединения можно использовать в различных исследованиях, таких как ЯМР-спектроскопия, эксперименты по метаболизму и/или анализы.

Замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, может давать определенные терапевтические преимущества в результате более высокой метаболической стабильности, например, увеличение *in vivo* полураспада или уменьшение потребностей в лекарственном средстве, и, следовательно, может быть предпочтительным в некоторых обстоятельствах, (см., например, A. Kerekes et al., J. Med. Chem. 2011, 54, 201-210; R. Xu et al., J. Label Compd. Radiopharm. 2015, 58, 308-312). В частности, замена в одном или более сетаболических сайтах может дать одно или более терапевтических преимуществ.

Радионуклид, который будет включен в данное радиоактивно меченное соединение, зависит от конкретного применения этого радиоактивно меченного соединения. Например, для *in vitro* мечения ПЗК и конкурентных анализов, наиболее полезными будут соединения, содержащие ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I или ^{35}S . Для радиоизображения могут быть полезны ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br или ^{77}Br .

Понятно, что "радиоактивно меченное" или "меченое соединение" представляет собой соединение, которое содержит по меньшей мере один радионуклид. В некоторых вариантах реализации, радионуклид выбран из группы, состоящей из ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S и ^{82}Br .

Данное изобретение может дополнительно включать синтетические способы включения радиоизотопов в соединения изобретения. Синтетические способы включения радиоизотопов в органические соединения хорошо известны в данной области техники, и специалист в данной области техники легко распознает способы, применимые для соединений по изобретению.

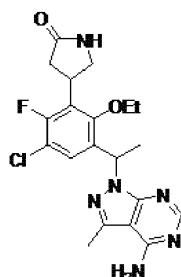
Наборы.

Данное изобретение также включает фармацевтические наборы, полезные, например, для лечения или профилактики заболеваний, или нарушений, связанных с ПЗК, описанных в данном документе, которые включают один или более контейнеров, содержащих фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество соединения по изобретению. Такие наборы могут дополнительно включать, если желательно, один или более из различных традиционных фармацевтических компонентов набора, таких как, например, контейнеры с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, дополнительные контейнеры и т.д., что будет очевидно для специалистов в данной области техники. В набор также могут быть включены инструкции в виде вкладышей или этикеток с указанием количества вводимых компонентов, руководства по введению и/или руководства по смешиванию компонентов. В некоторых вариантах реализации, указанные инструкции включают способы по данному изобретению, включая указанные дозировки или схемы введения по данному изобретению.

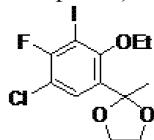
Изобретение будет более подробно описано на конкретных примерах. Следующие примеры служат для иллюстративных целей и никоим образом не предназначены для ограничения данного изобретения. Специалисты в данной области техники легко найдут множество не критичных параметров, которые можно изменить или модифицировать, чтобы получить точно такие же результаты. Понятно, что определенные признаки изобретения, которые для ясности описаны в контексте отдельных вариантов реализации, также могут быть обеспечены в комбинации в одном варианте реализации. И наоборот, различные признаки изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта реализации, также могут быть предоставлены отдельно или в любой подходящей подкомбинации.

Примеры

Примеры 1A-1D. Диастереоизомеры 4-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло [3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил} пирролидин-2-она

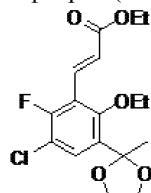


Стадия 1. 1-(5-Хлор-2-этокси-3-йод-4-метилфенил)этанол



Раствор 1-(5-хлор-2-этокси-4-фтор-3-йодфенил)этанола (20,0 г, 58,4 ммоль; см. пример 212, стадия 1 патента США № 9199982) и 1,2-этандиола (6,5 мл, 120 ммоль) в толуоле (190 мл) обрабатывали моногидратом *p*-толуолсульфоновой кислоты (1,1 г, 5,8 ммоль). Колбу снабжали ловушкой Дина-Старка, заполненной ситами, и кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали и добавляли к охлажденному льдом насыщенному раствору бикарбоната натрия (250 мл) и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного оранжевого масла. Неочищенный материал очищали колоночной флэш-хроматографией, используя этилацетат в гексане (0-20%), с получением желаемого продукта (22 г, 99%). ЖХМС для $C_{12}H_{14}ClFIO_3$ ($M+H$)⁺: $m/z=387,0$; Найдено: 386,9.

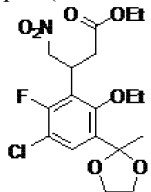
Стадия 2. Этил (2E)-3-[3-хлор-6-этокси-2-фтор-5-(2-метил-1,3-диоксолан-2-ил)фенил]акрилат



Смесь 2-(5-хлор-2-этокси-4-фтор-3-йодфенил)-2-метил-1,3-диоксолана (22 г, 58 ммоль) (со стадии 1), этил (2E)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)акрилата (16 мл, 70 ммоль) и карбоната калия (24 г, 170 ммоль) в 1,4-диоксане (230 мл) и воде (110 мл) дегазировали азотом в течение 10 мин. Реакционную смесь обрабатывали комплексом [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном, (1:1) (2,4 г, 2,9 ммоль), дегазировали азотом в течение еще 10 мин и нагревали при 80°C в течение 2 ч.

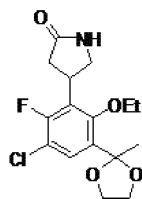
Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали этилацетатом (300 мл). Фильтрат выливали в воду (400 мл). Водный слой отделяли и экстрагировали дополнительным количеством этилацетата (300 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного твердого вещества коричневого цвета. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией, используя этилацетат в гексане (0 - 30%), с получением желаемого продукта (20 г, 96%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,74 (д, J=16,5 Гц, 1H), 7,56 (д, J=8,6 Гц, 1H), 6,70 (дд, J=16,5, 0,9 Гц, 1H), 4,26 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 4,10-3,99 (м, 2H), 3,91 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 3,87-3,76 (м, 2H), 1,73 (с, 3H), 1,44 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,33 (т, J=7,1 Гц, 3H). ЖХМС для $C_{17}H_{21}ClFO_5$ ($M+H$)⁺: $m/z=359,1$; Найдено: 359,1.

Стадия 3. Этил 3-[3-хлор-6-этокси-2-фтор-5-(2-метил-1,3-диоксолан-2-ил)фенил]-4-нитробутаноат



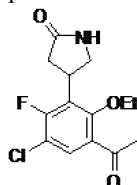
Раствор этил (2E)-3-[3-хлор-6-этокси-2-фтор-5-(2-метил-1,3-диоксолан-2-ил)фенил]акрилата (10 г, 28 ммоль) (со стадии 2) в нитрометане (100 мл) обрабатывали 1,8-диазацикло[5.4.0]ундец-7-еном (4,6 мл, 31 ммоль) и перемешивали при 60°C в течение 15 ч. Реакционную смесь выливали в воду (400 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×300 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного оранжевого масла. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией, используя этилацетат в гексане (0-30%), с получением желаемого продукта в виде смеси энантиомеров (10,4 г, 89%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,52 (д, J=9,1 Гц, 1H), 4,82 (ддд, J=12,5, 7,6, 1,4 Гц, 1H), 4,68 (дд, J=12,5, 7,2 Гц, 1H), 4,54-4,40 (м, 1H), 4,15-3,90 (м, 6H), 3,89-3,75 (м, 2H), 2,85 (ддд, J=16,0, 8,6, 1,4 Гц, 1H), 2,73 (дд, J=16,1, 6,2 Гц, 1H), 1,70 (с, 3H), 1,47 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,21 (т, J=7,1 Гц, 3H). ЖХМС для $C_{18}H_{24}ClFNO_7$ ($M+H$)⁺: $m/z=420,1$; Найдено: 420,1.

Стадия 4. Энантиомеры 4-[3-хлор-6-этокси-2-фтор-5-(2-метил-1,3-диоксолан-2-ил)фенил]пирролидин-2-она



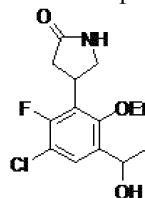
Суспензию этил-3-[3-хлор-6-этокси-2-фтор-5-(2-метил-1,3-диоксолан-2-ил)фенил]-4-нитробутаноата (1,0 г, 2,4 ммоль) (со стадии 3) в этаноле (16 мл) нагревали до растворения твердого вещества. Раствор снова охлаждали до температуры окружающей среды, дегазировали азотом и обрабатывали суспензией 2800 никеля Ренея в воде (1,5 мл). Реакционную смесь снова дегазировали азотом и гидрировали при давлении шара с водородом в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали, получая промежуточный аминоэфир (0,93 г, 100%). Промежуточный аминоэфир растворяли в толуоле (12 мл) и нагревали при 110°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, после чего из раствора выпадало в осадок твердое вещество. Смесь охлаждали до 0°C, перемешивали в течение 30 минут, фильтровали, промывали холодным толуолом и сушили с получением желаемого продукта в виде смеси энантиомеров (0,61 г, 75%). ЖХМС для $C_{16}H_{20}ClFNO_4$ ($M+H$)⁺: $m/z=344,1$; Найдено: 344,1. Смесь энантиомеров разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ с получением индивидуальных энантиомеров, в виде пика 1 и пика 2 ($V_U=5,39$ мин и 7,01 мин соответственно; Phenomenex Lux Cellulose C-1, 21,2×250 мм, размер частиц 5 мкм, элюирование 20% этанолом в гексане при 18 мл/мин).

Стадия 5. Энантиомеры 4-{3-ацетил-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил}пирролидин-2-она



Каждый из отдельных энантиомеров, полученных на стадии 4, превратили в конечные соединения. Раствор 4-[3-хлор-6-этокси-2-фтор-5-(2-метил-1,3-диоксолан-2-ил)фенил]пирролидин-2-он а (1,7 г, 5,0 ммоль) (со стадии 4) в метаноле (17 мл) обрабатывали по каплям 6,0 М хлористым водородом в воде (11 мл, 69 ммоль) и перемешивали 20°C в течение 30 мин. Реакционную смесь добавляли по каплям к охлажденному льдом насыщенному раствору бикарбоната натрия (75 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением желаемых продуктов [с соединения пика 1 (1,5 г, 99%); с соединения пика 2 (1,5 г, 99%)], которые использовали без дополнительной очистки. С соединения пика 1: 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 7,84 (с, 1H), 7,70 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 4,16-3,99 (м, 1H), 3,83 (кв, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,65-3,54 (м, 1H), 3,30-3,23 (м, 1H), 2,55 (с, 3H), 2,33 (дд, $J=16,8, 8,4$ Гц, 1H), 1,30 (т, $J=7,0$ Гц, 3H). ЖХМС для $C_{14}H_{16}ClFNO_3$ ($M+H$)⁺: $m/z=300,1$; Найдено: 300,0. С соединения пика 2: 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 7,84 (с, 1H), 7,70 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 4,13-4,00 (м, 1H), 3,87-3,77 (м, 2H), 3,65-3,55 (м, 1H), 3,31-3,23 (м, 1H), 2,55 (с, 3H), 2,32 (дд, $J=16,9, 8,4, 1,6$ Гц, 1H), 1,30 (т, $J=7,0$ Гц, 3H). ЖХМС для $C_{14}H_{16}ClFNO_3$ ($M+H$)⁺: $m/z=300,1$; Найдено: 300,1.

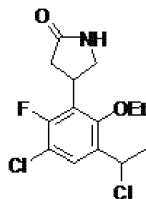
Стадия 6. Диастереоизомеры 4-[3-хлор-6-этокси-2-фтор-5-(1-гидроксиэтил)фенил]пирролидин-2-она



Каждый из энантиомеров из стадии 5 обрабатывали индивидуально для получения конечных продуктов. Раствор 4-(3-ацетил-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил)пирролидин-2-она (0,402 г, 1,34 ммоль) (со стадии 5) в безводном метаноле (6,7 мл) в атмосфере азота при 0°C обрабатывали тетрагидроборатом натрия (0,10 г, 2,7 ммоль) и перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили водой при 0°C и выливали в воду (50 мл)/этилацетат (100 мл) при перемешивании. Смесь нагревали до температуры окружающей среды, водный слой отделяли и экстрагировали дополнительным количеством этилацетата (50 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением белой пены. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием ацетонитрила (содержащего 7% метанола) в дихлорметане (0-100%) с получением желаемых продуктов в

виде смеси диастереоизомеров [с соединения пика 1 (0,40 г, 99%); с соединения пика 2 (0,40 г, 99%)]. С соединения пика 1: ЖХМС для $C_{14}H_{18}ClFNO_3$ ($M+H$)⁺: $m/z=302,1$; Найдено: 302,0. С соединения пика 2: ЖХМС для $C_{14}H_{18}ClFNO_3$ ($M+H$)⁺: $m/z=302,1$; Найдено: 302,1.

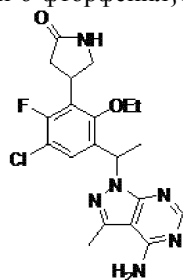
Стадия 7. Диастереоизомеры 4-[3-хлор-5-(1-хлорэтил)-6-этокси-2-фторфенил]пирролидин-2-она



Смесь диастереомеров со стадии 6 обрабатывали индивидуально для получения конечных продуктов. Раствор 4-[3-хлор-6-этокси-2-фтор-5-(1-гидроксиэтил)фенил]пирролидин-2-она (0,41 г, 1,4 ммоль) (со стадии 6) в метилхлориде (12 мл) обрабатывали N,N-диметилформамидом (0,011 мл, 0,14 ммоль) и после этого добавляли по каплям тионилхлорид (0,21 мл, 2,9 ммоль) и перемешивали при 20°C в течение 30 мин. Реакционную смесь добавляли по каплям к охлажденной на льду насыщенному раствору бикарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном.

Органический слой отделяли и промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением желаемых продуктов [с соединения пика 1 (0,38 г, 87%); с соединения пика 2 (0,39 г, 89%)] вместе с 17-18% стирола, образовавшегося в результате элиминирования хлорида. Эти смеси использовали без дополнительной очистки. С соединения пика 1: ЖХМС для $C_{14}H_{17}Cl_2FNO_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=320,1$; Найдено: 320,0. С соединения пика 2: ЖХМС для $C_{14}H_{17}Cl_2FNO_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=320,1$; Найдено: 320,0.

Стадия 8. Диастереоизомеры 4-{3-[1-(4-амино-3-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил}пирролидин-2-она

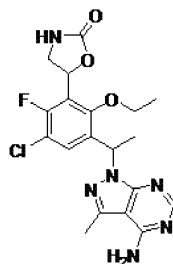


Смесь диастереомеров из стадии 7 обрабатывали индивидуально для получения конечных продуктов. Смесь 4-[3-хлор-5-(1-хлорэтил)-6-этокси-2-фторфенил]пирролидин-2-она (0,36 г, 1,1 ммоль) (со стадии 7), 3-метил-1 Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (0,19 г, 1,3 ммоль), карбоната цезия (0,54 г, 1,7 ммоль) и йодида калия (18 мг, 0,11 ммоль) в N, N-диметилформамиде (7,4 мл) нагревали при 100°C в течение 4,5 ч. Реакционную смесь выливали в воду (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл), получая смесь диастереоизомеров ((S)-4-(3-((S)-1-(4-амино-3-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил)пирролидин-2-она; (R)-4-(3-((S)-1-(4-амино-3-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил)пирролидин-2-она; (S)-4-(3-((R)-1-(4-амино-3-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил)пирролидин-2-она и (R)-4-(3-((R)-1-(4-амино-3-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил)пирролидин-2-она). Смесь диастереоизомеров очищали с помощью препаративной ЖХМС (XBridge C18, элюирование с градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% гидроксида аммония, при скорости потока 60 мл/мин) с получением желаемых продуктов [с соединения пика 1 были выделены соединение пика А (пример 1А) (0,13 г, 54%) и соединение пика В (пример 1В) (0,11 г, 46%); с соединения пика 2 были выделены соединение пика А (пример 1С) (0,15 г, 63%) и соединение пика В (пример 1D) (0,14 г, 55%)].

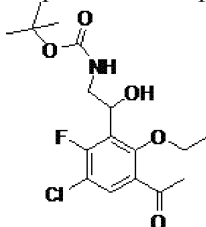
Пример 1В. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,12 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,52 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,30 (уш с, 1H), 6,23 (кв, J=7,0 Гц, 1H), 4,05-3,90 (м, 1H), 3,88-3,78 (м, 2H), 3,63-3,53 (м, 1H), 3,29-3,20 (м, 1H), 2,54 (с, 3H), 2,38-2,21 (м, 1H), 1,70 (д, J=7,1 Гц, 3H), 1,39 (т, J=6,9 Гц, 3H). ЖХМС для $C_{20}H_{23}ClFN_6O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=433,2$; Найдено: 433,1.

Пример 1С. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,12 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,53 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,26 (уш с, 2H), 6,24 (кв, J=7,0 Гц, 1H), 4,04-3,94 (м, 1H), 3,93-3,85 (м, 1H), 3,84-3,77 (м, 1H), 3,61-3,53 (м, 1H), 3,27-3,22 (м, 1H), 2,54 (с, 3H), 2,30 (дд, J=18,1, 8,6 Гц, 1H), 1,71 (д, J=7,1 Гц, 3H), 1,40 (т, J=6,9 Гц, 3H). ЖХМС для $C_{20}H_{23}ClFN_6O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=433,2$; Найдено: 433,1.

Примеры 2А-2D. Диастереомеры 5-{3-[1-(4-амино-3-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил}-1,3-оксазолидин-2-она

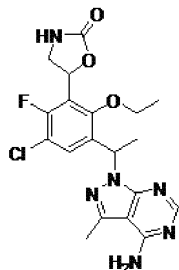


Стадия 1. Трет-бутил [2-(3-ацетил-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил)-2-гидроксиэтил]карбамат.



0,2 М тетраоксид в воде (10 мл) добавляли к раствору трет-бутил [(4-хлорбензоил)окси]карбамата (Lawrence Harris, J. Org.Chem, 2011, 76, 358-372). (19 г, 70 ммоль) в ацетонитриле (210 мл) и перемешивали в течение 10 минут. 1-(5-хлор-2-этокси-4-фтор-3-винилфенил)этанон (11,2 г, 46 ммоль) (см. пример 353, стадия 1 патента США № 9199982) в виде раствора в ацетонитриле (210 мл) добавляли к раствору карбамата с последующим добавлением воды (50 мл) и реакцию смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Реакцию гасили насыщенным 10 М дисульфитом калия в воде (240 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Добавляли воду и реакцию смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракты промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Очистка на силикагеле с использованием этилацетата в гексане (0-100%) приводила к желаемому соединению в виде рацемической смеси, 16,6 г, 95%. ЖХМС рассчитано для $C_{17}H_{23}ClFNO_5Na$ ($M+Na$)⁺: $m/z=398,1$; найдено: 398,0.

Стадия 2: 5-{3-[1-(4-амино-3-метил-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил}-1,3-оксазолидин-2-он



Требуемый единичный энантиомер (соединение пика 3) получали с использованием той же процедуры, что и в примере 353, стадии 8-12 патента США № 9199982, за исключением того, что промежуточное соединение со стадии 1 в этом примере было рацемическим и, следовательно, окончательное разделение диастереомеров выполнялось на стадии 12. Хиральная очистка на Phenomenex Lux Cellulose C-4, 21×250 мм (Chiral Technologies), размер частиц 5 микрон, при скорости потока 18 мл/мин с использованием 30% этанола в гексане дала соединение пика 1: пример 2А (одинокный энантиомер) (время удержания=12,7 мин), соединение пика 2: пример 2В (одинокный энантиомер) (время удержания=14,2 мин), соединение пика 3: пример 2С (одинокный энантиомер) (время удержания=20,3 мин) и соединение пика 4: пример 2D (одинокный энантиомер) (время удержания=28,9 мин); наиболее активный энантиомер был соединением пика 3. ЖХМС, рассчитано для $C_{19}H_{21}ClFN_6O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z=435,1$; найдено: 435,1. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆): δ 8,15 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,71 (д, 1H), 7,26 (уш. с, 1H), 6,23 (м, 1H), 5,84 (т, 1H), 3,92 (м, 1H), 3,83 (м, 1H), 2,52 (с, 3H), 1,75 (д, 3H), 1,40 (м, 3H).

Пример А1. Ферментный анализ PI3K.

Набор для люминесцентного анализа PI3-киназы, включающий субстрат липидкиназы, D-мио-фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат (PtdIns(4,5)P₂)D (+)-sn-1,2-ди-О-октаноилглицерил, 3-О-фосфосвязанный (PIP₂), биотинилированный I(1,3,4,5)P₄, PI (3,4,5)P₃ детекторный белок приобретали у EchoLion Biosciences (Солт-Лейк-Сити, Юта). Набор для обнаружения AlphaScreen™ GST, включающий донорные и акцепторные бусы, был приобретен у PerkinElmer Life Sciences (Уолтем, Массачусетс). PI3Kδ (p110δ/p85α) приобретали у Millipore (Бедфорд, Массачусетс). АТФ, MgCl₂, ДТТ, ЭДТА, NERES и CHAPS приобретали у Sigma-Aldrich (Сент-Луис, Миссури).

Анализ AlphaScreen™ для PI3Kδ.

Киназную реакцию проводили в 384-луночном планшете REMP от Thermo Fisher Scientific в конечном объеме 40 мкл. Ингибиторы сначала серийно разводили в ДМСО и добавляли в лунки планшета перед добавлением других компонентов реакции. Конечная концентрация ДМСО в анализе составляла 2%. PI3K анализы проводили при комнатной температуре в 50 mM HEPES, pH 7,4, 5 mM MgCl₂, 50 mM NaCl, 5 mM ДТТ и 0,04% CHAPS. Реакции инициировали добавлением АТФ, конечную реакционную смесь, состоящую из 20 мкМ PIP2, 20 мкМ АТФ, 1,2 нМ PI3K δ , инкубировали в течение 20 мин. Затем 10 мкл реакционной смеси переносили в 5 мкл 50 нМ биотинилированного I (1,3,4,5)P₄ в буфере гашения: 50 mM HEPES pH 7,4, 150 mM NaCl, 10 mM ЭДТА, 5 mM ДТТ, 0,1% Твин-20, а затем добавляли 10 мкл AlphaScreen™ донорных и акцепторных бус, суспендированных в буфере, содержащем 25 нМ PI(3,4,5)P₃ детекторного белка. Конечная концентрация как донорных, так и акцепторных бус составляла 20 мг/мл. После герметизации планшета планшет инкубировали в темном месте при комнатной температуре в течение 2 ч. Активность продукта определяли на Fusion-alpha ридере микропланшетов (Perkin-Elmer). IC₅₀ определяли путем подгонки кривой контроля процента активности по отношению к логарифму концентрации ингибитора с помощью программного обеспечения GraphPad Prism 3,0.

Пример А2. Ферментный анализ PI3K.

Материалы.

Субстрат липидкиназы, фосфоинозитол-4,5-бисфосфат (PIP2), приобретали у Echelon Biosciences (Солт-Лейк-Сити, Юта). Изоформы PI3K α , β , δ и γ приобретали у Millipore (Бедфорд, Массачусетс). АТФ, MgCl₂, ДТТ, ЭДТА, MOPS и CHAPS приобретали у Sigma-Aldrich (Сент-Луис, Миссури).

Киназную реакцию проводили в 96-луночном планшете с прозрачным дном от Thermo Fisher Scientific в конечном объеме 24 мкл. Ингибиторы сначала серийно разводили в ДМСО и добавляли в лунки планшета перед добавлением других компонентов реакции. Конечная концентрация ДМСО в анализе составляла 0,5%. PI3K анализы проводили при комнатной температуре в 20 mM MOPS, pH 6,7, 10 mM MgCl₂, 5 mM ДТТ и 0,03% CHAPS. Готовили реакционную смесь, содержащую 50 мкМ PIP2, киназу и различные концентрации ингибиторов. Реакции инициировали добавлением АТФ, содержащего 2,2 мкКи [γ -³³P] АТФ до конечной концентрации 1000 мкМ. Конечная концентрация PI3K изоформ α , β , δ и γ в анализе составляла 1,3, 9,4, 2,9 и 10,8 нМ соответственно. Реакцию инкубировали в течение 180 мин и останавливали добавлением буфера гашения, содержащего 100 мкл 1 М фосфата калия, pH 8,0, 30 mM ЭДТА. 100 мкл алиquotы реакционного раствора затем переносили в 96-луночные Millipore MultiScreen IP - 0,45 мкм PVDF фильтр планшеты (фильтр планшеты предварительно смачивали 200 мкл 100% этанола, дистиллированной воды и 1 М фосфата калия pH 8,0, соответственно). Фильтр планшет аспирировали на Millipore коллекторе под вакуумом и промывали 18×200 мкл промывочного буфера, содержащего 1 М фосфата калия, 1 mM АТФ и имеющего pH 8,0. После сушки путем аспирации и блоттинга планшет сушили на воздухе в инкубаторе при 37°C в течение ночи. Затем к планшету прикрепляли адаптер Packard TopCount (Millipore), после чего в каждую лунку добавляли 120 мкл сцинтилляционной смеси Microscint 20 (Perkin Elmer). После герметизации планшета радиоактивность продукта определяли сцинтилляционным счетом на Topcount (Perkin -Elmer). IC₅₀ определяли путем подгонки кривой контроля процента активности по отношению к логарифму концентрации ингибитора с помощью программного обеспечения GraphPad Prism 3,0.

Пример А3. PI3K δ анализ сцинтилляционной близости.

Материалы.

[γ -³³P]АТФ (10 мКи/мл) приобретали у Perkin-Elmer (Уолтем, Массачусетс). Субстрат липидкиназы, D-мио-фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат (PtdIns(4,5)P₂) D (+)-sn-1,2-ди-О-октаноилглицерил, 3-О-фосфо-связанный (PIP2), CAS 204858-53-7, приобретали у Echelon Biosciences (Солт-Лейк-Сити, Юта). PI3K δ (p110 δ /p85 α) приобретали у Millipore (Бедфорд, Массачусетс). АТФ, MgCl₂, ДТТ, ЭДТА, MOPS и CHAPS приобретали у Sigma-Aldrich (Сент-Луис, Миссури). Сцинтилляционные бусы с аглютинином зародышей пшеницы (WGA) YSI SPA приобретали у GE healthcare life sciences (Пискатавэй, Нью-Джерси).

Киназную реакцию проводили в полистирольном 384-луночном матричном белом планшете от Thermo Fisher Scientific в конечном объеме 25 мкл. Ингибиторы сначала серийно разводили в ДМСО и добавляли в лунки планшета перед добавлением других компонентов реакции. Конечная концентрация ДМСО в анализе составляла 0,5%. PI3K анализы проводили при комнатной температуре в 20 mM MOPS, pH 6,7, 10 mM MgCl₂, 5 mM ДТТ и 0,03% CHAPS. Реакции инициировали добавлением АТФ, конечная реакционная смесь состояла из 20 мкМ PIP2, 20 мкМ АТР, 0,2 мкКи [γ -³³P]АТФ, 4 нМ PI3K δ . Реакции инкубировали в течение 210 мин и останавливали добавлением 40 мкл бус SPA, суспендированных в буфере гашения: 150 mM фосфат калия, pH 8,0, 20% глицерин, 25 mM ЭДТА, 400 мкМ АТФ. Конечная концентрация бус SPA составляла 1,0 мг/мл. После запечатывания планшетов планшеты встряхивали в течение ночи при комнатной температуре и центрифугировали при 1800 об/мин в течение 10 мин, радиоактивность продукта определяли сцинтилляционным счетом на Topcount (Perkin-Elmer). IC₅₀ определяли путем подгонки кривой контроля процента активности по отношению к логарифму концентрации ингибитора с помощью программного обеспечения GraphPad Prism 3,0. Данные IC₅₀ для примеров представлены в табл. В, как определено в анализе А.

Таблица В

Пример №	PI3Kδ SPA IC ₅₀ (нМ)*
1A	+++
1B	+
1C	+
1D	+++
2A	+++
2B	+++
2C	+
2D	++++

*символы столбцов:

+ относится к ≤ 10 нМ;

++ относится к >10 до 50 нМ;

+++ относится к >50 до 200 нМ;

++++ относится к >200 до 500 нМ;

+++++ относится к >500 нМ.

Пример В1. Анализ пролиферации В-клеток.

Для получения В-клеток МКПК человека выделяли из периферической крови нормальных доноров, не содержащей лекарств, путем центрифугирования в стандартном градиенте плотности на Ficoll-Hypaque (GE Healthcare, Пискатэвэй, Нью-Джерси) и инкубировали с анти-CD19 бусами (Miltenyi Biotec, Оберн, Калифорния). Затем В-клетки очищали с помощью положительного иммуносортинга с использованием autoMacs (Miltenyi Biotec) в соответствии с инструкциями производителя.

Очищенные В-клетки (2×10^5 /лунку/200 мкл) культивировали в 96-луночных планшетах со сверхнизким связыванием (Corning, Корнинг, Нью-Йорк) в RPMI1640, 10% FBS и козьем F(ab')₂ анти-человеческом IgM (10 мкг/мл) (Invitrogen, Карлсбад, Калифорния) в присутствии различного количества тестируемых соединений в течение трех дней. Затем [³H]-тимидин (1 мКи/лунку) (PerkinElmer, Бостон, Массачусетс) в ФСБ добавляли к культурам В-клеток в течение дополнительных 12 ч, прежде чем инкорпорированную радиоактивность отделяли фильтрованием с водой через GF/B фильтры (Packard Bioscience, Мерилен, Коннектикут) и измеряли способом жидкостной сцинтилляции с помощью TopCount (Packard Bioscience).

Пример В2. Анализ пролиферации клеток Пфайффера.

Клеточную линию Пфайффера (диффузная В-крупноклеточная лимфома) приобретали у ATCC (Манассас, Вирджиния) и поддерживали в рекомендованной культуральной среде (RPMI и 10% FBS). Для измерения антипролиферативной активности соединений, клетки Пфайффера высевали в культуральной среде (2×10^3 клеток/лунку/на 200 мкл) в 96-луночных планшетах со сверхнизким связыванием (Corning, Корнинг, Нью-Йорк), в присутствии или отсутствии диапазона концентраций тестируемых соединений. Через 3-4 суток к культуре клеток добавляли [³H]-тимидин (1 мКи/лунку) (PerkinElmer) в ФСБ в течение дополнительных 12 ч, прежде чем инкорпорированную радиоактивность отделяли фильтрованием с водой через GF/B фильтры (Packard Bioscience, Мерилен, Коннектикут) и измеряли способом жидкостной сцинтилляции с помощью TopCount (Packard Bioscience). Данные IC₅₀ для выбранных соединений представлены в табл. С.

Таблица С

Пример №	IC ₅₀ для клеток Пфайффера (нМ)*
1B	+
1C	+
2C	+

*символы столбцов:

+ относится к ≤ 10 нМ;

++ относится к >10 до 50 нМ.

Пример С. Анализ фосфорилирования Akt.

Клетки Ramos (В-лимфоциты из лимфомы Беркитса) получали от ATCC (Манассас, Вирджиния) и поддерживали в RPMI1640 и 10% FBS. Клетки (3×10^7 клеток/пробирку/3 мл в среде RPMI) инкубировали с различными количествами испытуемых соединений в течение 2 часов при температуре 37°C и затем стимулировали с помощью козьего F(ab')₂ анти-человеческого IgM (5 мкг/мл) (Invitrogen) в течение 17 мин на водяной бане при 37°C. Стимулированные клетки центрифугировали при 4°C и получали экстракты целых клеток с использованием 300 мкл лизисного буфера (Cell Signaling Technology, Данверс, Массачусетс). Полученные лизаты обрабатывают ультразвуком и собирали супернатанты. Уровень фосфорилирования Akt в супернатантах анализировали с использованием сэндвич-наборов для ИФА PathScan phospho-Akt1 (Ser473) (Cell Signaling Technology) в соответствии с инструкциями производителя.

Пример D. Модель лимфомы Пфайффера.

Способы.

Самок мышей SCID (возраст от 5 до 8 недель, Charles River Laboratories, Уилмингтон, Массачусетс) инокулировали 1×10^7 опухолевых клеток (Pfeiffer, ATCC # CRL-2632, Манассас, Вирджиния) и матригелем (BD Biosciences # 354234) в 0,2 мл стерильного физиологического раствора. Инокуляцию проводили подкожно в бок. Фрагменты опухолевой ткани (приблизительно 3×3 мм) собирали через 3-6 недель после инокуляции культивируемых клеток и имплантировали подкожно вместо клеточной инокуляции. Фрагменты ткани имплантировали в виде твердых кусочков с помощью тупоконечных щипцов. Лечение мышей с опухолью начинали через 15-25 дней после инокуляции опухоли, в зависимости от размера опухоли. Животных сортировали для получения примерно эквивалентных средних объемов опухолей в каждой группе. Минимальный средний объем опухоли во всех группах составлял 150 мм^3 в первый день лечения, группы состояли из 7 животных. Экспериментальный терапевтический агент, пример 347, вводили мышам перорально (п./о.). Частота лечения составляла 2 раза в день в течение минимум 14 дней для достижения эффективности. Размер подкожных опухолей измеряли 2-3 раза в неделю с помощью цифрового штангенциркуля. Объем опухоли рассчитывали путем измерения опухоли в 2 измерениях и с использованием уравнения:

$$\text{Объем} = [\text{Длина} \times (\text{Ширина}^2)]/2;$$

где большее число было длиной, а меньшее число - шириной. Если образовались множественные опухоли, конечный объем представлял собой сумму отдельных опухолей, подчиненных одному и тому же уравнению: например, 2 опухоли;

$$\text{Объем} = \{[L1 \times (W1)^2]/2\} + \{[L2 \times (W2)^2]/2\}.$$

Влияние на рост опухоли сообщали как процент ингибирования роста опухоли (% TGI). Процент TGI рассчитывали по уравнению:

$$(1 - (T_x \text{ объем} / \text{контрольный объем})) \times 100,$$

где контрольный объем был объемом опухоли в группе носителя или необработанной опухоли в данный день, а T_x объемом был объемом опухоли любой группы обработки в тот же день. Статистические различия между обработкой и контрольными носителями оценивали с помощью ANOVA: однофакторный тест.

Результаты.

(R)-4-(3-((S)-1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил)пирролидин-2-он (см. пример 1) оценивали как единственный агент в модели ксенотрансплантата опухоли Пфайффера человека диффузной В-крупноклеточной лимфомы, подтипа НХЛ. Было показано, что раковые клетки Пфайффера чувствительны к антипролиферативным эффектам (R)-4-(3-((S)-1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил)пирролидин-2-она *in vitro*. Таким образом, модель опухоли была создана на основе подкожной инокуляции опухолевых клеток мышам SCID с ослабленным иммунитетом и мышам, несущим опухоль, которые получали дважды в день пероральные дозы носителя или (R)-4-(3-((S)-1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил)пирролидин-2-она при 0,3, 1, 3 или 10 мг/кг в течение 14 дней. Лечение (R)-4-(3-((S)-1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил)пирролидин-2-оном ингибировало рост опухоли на 22%, 24%, 36% и 58% (процентное ингибирование роста опухоли) при увеличении дозы (см. например, патент США №: 9932341).

Пример Е. Исследование с повышением дозы и применение ранее установленной максимальной переносимой дозы в расширенной популяции.

В описанных в данном изобретении исследованиях с увеличением дозы и применения ранее установленной максимальной переносимой дозы в расширенной популяции, ФК, ФД, безопасность и эффективность (R)-4-(3-((S)-1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил)пирролидин-2-он гидрохлорида (т.е. соединение 1С) оценивали у пациентов с рецидивом или рефрактерным В-клеточным злокачественным новообразованием. ФК характеристики соединения 1С в сочетании с отсутствием ограничивающей дозу токсичности (DLT) допускали уровни воздействия, которые превышали IC_{90} в течение интервала дозирования один раз в сутки (QD) во всех испытанных дозах. Кроме того, результаты анализа влияния пищи показали, что соединение 1С можно вводить без учета времени приема пищи. Почти максимальное ингибирование pAKT в анализе ФД *ex vivo* соответствовало данным воздействия. Результаты монотерапии PI3Kδ и комбинированной терапии обсуждаются ниже в примерах F-H.

План исследования и пациенты.

Исследование с повышением дозы и применение ранее установленной максимальной переносимой дозы в расширенной популяции проводилось в нескольких частях: увеличение дозы монотерапии соединением 1С (часть 1) с последующим расширением когорты (часть 3); увеличение дозы соединения 1С+итацитиниб (часть 2) с последующим расширением когорты (часть 3); и оценка и увеличение дозы соединения 1С+R-ICE (ритуксимаб плюс ифосфамид, карбоплатин и этопозид) оценка дозы и последующее расширение когорты (часть 6) (NCT02018861). У подходящих пациентов (возраст ≥ 18 лет) были

диагностированы лимфоидные злокачественные новообразования В-клеточного происхождения, включая индолентные или агрессивные В-клеточные злокачественные новообразования НХЛ, трансформированные гистологические данные НХЛ и лимфому Ходжкина (ЛХ), которые имели рецидив или не поддались лечению предыдущей стандартной терапией. Пациенты с лимфомой Беркитта и предшественником В-лимфобластного лейкоза/лимфомы были исключены. Подходящие пациенты имели статус эффективности Восточной кооперативной онкологической группы (ECOG PS) ≤ 1 (увеличение дозы) или ≤ 2 (применение ранее установленной максимальной переносимой дозы в расширенной популяции); имели адекватную функцию сердца, печени и почек; ожидаемую продолжительность жизни ≥ 12 недель; ранее получал ≥ 1 схему лечения; и не отвечали или не были кандидатами на гемопоэтическую (H)SCT или другую потенциально лечебную терапию.

Пациенты были исключены, если у них в анамнезе были нелеченные, симптоматические или нестабильные метастазы в мозг; сдавление спинного мозга; лимфома, поражающая центральную нервную систему (разрешена в когорте А расширения монотерапии соединением 1С [В-клеточные злокачественные новообразования] и в когорте применения ранее установленной максимальной переносимой дозы в расширенной популяции комбинации соединения 1С+итацитиниб); или получили аллогенный трансплантат гемопоэтических стволовых клеток (HSCT) в течение 6 месяцев или аутологичный HSCT в течение 3 месяцев с момента регистрации. Предыдущее лечение ингибиторами PI3Kδ было исключено для когорты монотерапии соединением 1С, если не было одобрено медицинским наблюдателем, а предшествующие ингибиторы JAK были исключены для когорты комбинированной терапии соединением 1С+итацитиниб.

72 пациента были включены в исследование и получали монотерапию соединением 1С (средний возраст 66 [диапазон 30-89] лет) (табл. 1). Средняя продолжительность лечения (диапазон) составляла 4,0 (0,2-22,7) месяца. На момент прекращения сбора данных все, кроме 11 субъектов, прекратили прием исследуемого лекарственного средства, главным образом из-за прогрессирования заболевания (n=35 [49%]) и нежелательных явлений (НЯ) (n=14 [19%]).

Таблица 1

Демографические и исходные характеристики пациентов (ITT)

Характеристики	Соединение 1С Монотерапия (N=72)	Соединение 1С+ итацитиниб (N=11)	Соединение 1С+R-ICE (N=5)
Возраст, средний (диапазон), у	66 (30-89)	67 (24-82)	64 (52-72)

Возраст, > 65 лет, n (%)	37 (51)	7 (64)	1 (20)
Мужчины, n (%)	41 (57)	6 (55)	3 (60)
Раса, n (%)			
Белая/Кавказская	57 (79)	9 (82)	4 (80)
Негроидная/афроамериканская	8 (11)	1 (9)	0
Азиатская	0	0	0
Другая*	7 (10)	1 (9)	1 (20)
Тип заболевания, n (%)			
ХЛЛ	6 (8)	1 (9)	0
ДВККЛ	23 (32)	6 (55)	5 (100)
ФЛ	14 (19)	1 (9)	0
ХЛ	10 (14) [†]	2 (18) [‡]	0
МКЛ	9 (13)	1 (9)	0
ЛМЗ	9 (13) [‡]	0 (0)	0
МВ	1 (1)	0 (0)	0
Продолжительность с момента предыдущего диагноза, медиана (диапазон), у	4,95 (0,5-22,5)	3,2 (0,4-13,2)	0,8 (0,5-6,3)
≥3 предшествующих схем приема системной терапии, n (%)	39 (54)	5 (45)	0
Предыдущая HSCT, n (%)	21 (29)	1 (9)	0

*Включая индейцев американского происхождения, коренных жителей Аляски, жителей островов Тихого океана и других.

[†]Включает классическую ЛХ (n=9) и ЛХ с преобладанием узловых лимфоцитов (n=1).

[‡]Включает экстранодальную ЛМЗ типа МАЛТ (n=2), узловую ЛМЗ (n=4), селезеночную ЛМЗ (n=2) и неизвестный подтип ЛМЗ (n=1).

[¶]Включает классическую ЛХ (n=2). ХЛЛ, хронический лимфоидный лейкоз; ДВККЛ, диффузная В-крупноклеточная лимфома; ФЛ, фолликулярная лимфома; Х, лимфома Ходжкина; HSCT-трансплантат гемопоэтических стволовых клеток; МАЛТ, лимфатическая ткань, связанная со слизистой оболочкой; МКЛ, мантийноклеточная лимфома; ЛМЗ лимфома маргинальной зоны; R-ICE, ритуксимаб плюс ифосфамид, карбоплатин и этопозид; МВ, макроглобулинемия Вальденстрема.

Дозирование.

Для монотерапии соединением 1С, соединение 1С вводили самостоятельно перорально один раз в сутки (QD). Соединение 1С вводили натошак, за исключением пациентов, участвовавших в необязательной когорте с пищевым эффектом, до тех пор, пока поправка к протоколу не разрешила введение без учета еды. Лечение продолжалось до неприемлемой токсичности или прогрессирования заболевания. Во время повышения дозы (см. табл. 2С) исходная когорта с одним пациентом получала 5 мг QD, а последующие когорты были зарегистрированы с использованием схемы 3+3 для выявления любых ограничивающих дозу токсичностей (DLT; определены в табл. 2А) в пределах 21-дневного периода наблюдения. Если DLT наблюдались у>1 из первых 3 пациентов или у всей когорты из 6 пациентов, то считалось, что максимальная переносимая доза (MTD) превышена, и следующий более низкий уровень переносимой дозы определялся как MTD. Все дозы до 45 мг QD хорошо переносились в течение 21-дневного периода наблюдения DLT, поэтому MTD не было выявлено. Однако случаи колита наблюдались в течение более длительного периода (>3 месяцев), что привело к изменению схемы применения. Протокол был изменен, чтобы включать модифицированный график дозирования, в котором за суточной дозой последовала еженедельная дозировка, на основании моделирования ФК (см. обсуждение). Пациенты, включенные в эту поправку к протоколу или после нее, получали соединение 1С в дозе 20 мг QD в течение первых 9 недель с последующим приемом 20 мг соединения 1С один раз в неделю (QW); пациенты, которые уже получали соединение 1С в дозе 20 мг QD в течение ≥9 недель, были переведены на схему с QW. В соот-

ветствии с поправкой к протоколу, пациенты, проходящие лечение, и новые пациенты должны были проходить профилактическое лечение пневмонии, вызванной *Pneumocystis jiroveci* (PJP).

Таблица 2А

Определение ограничивающей дозу токсичности

Негематологические Гематологическая токсичность ≥ 3 степени, за исключением тошноты, рвоты, диареи Тошнота, рвота или диарея ≥ 3 степени, неконтролируемые максимальной противорвотной/противодиарейной терапией продолжительностью > 48 часов Любая токсичность, считающаяся DLT по мнению исследователя и медицинского наблюдателя
Гематологические Нейтропения 4 степени продолжительностью ≥ 7 дней* Лихорадочная нейтропения (ANC $< 1,0 \times 10^9$/л с одной температурой $> 38,3$ °C (101 °F), или пролонгированной температурой ≥ 38 °C (100,4 °F) в течение более 1 часа Тромбоцитопения 3 степени, связанная с клинически значимым кровотечением (клинически значимое, как определено исследователем или приводящее к необходимости переливания эритроцитов) Тромбоцитопения 4 степени продолжительностью > 7 дней Анемия 4 степени
Общие Любые специфические НЯ, приводящие к отсрочке или уменьшению дозы у $>$ одной трети субъектов.

*Итацитиниб может вызывать временное снижение уровня лейкоцитов из-за маргинализации; следовательно, правила DLT требовали, чтобы нейтропения сохранялась после приема итацитиниба в течение 2-3 дней. Там, где позволял клинический статус субъекта, исследователям предлагалось подождать 24 ч, прежде чем вводить факторы роста, чтобы определить, способствует ли маргинализация лейкоцитов степени нейтропении. НЯ, нежелательное явление; ANC, абсолютное количество нейтрофилов; DLT, ограничивающая дозу токсичность.

Для комбинации соединение 1С+итацитиниб повышение дозы соединения 1С происходило с использованием схемы 3+3, начиная с дозы соединения 1С, на около 25% меньшей, чем рекомендуемая доза, определенная для монотерапии соединением 1С. Критерии прерывания приема итацитиниба приведены в табл. 2А. Каждой когорте совместно вводили итацитиниб в дозе 300 мг QD.

Для комбинации соединение 1С+R-ICE увеличение дозы соединения 1С происходило с использованием схемы 3+3 с начальной дозой, на около 25% ниже рекомендованной дозы, определенной для соединения 1С. Компоненты химиотерапии R-ICE вводились либо в соответствии с институциональной практикой, либо в соответствии с протоколом.

Основные оценки.

Пациентов оценивали в 1, 8 и 15 дни 1 цикла и в день 1 (± 3) каждого последующего цикла лечения. График основных оценок исследования представлен в табл. 2В.

Таблица 2В

Способы оценки исследования

		Лечение					Наблюдение
		1 цикл			Другие циклы		
	Скрининг Дни от -30 до -1	1 день	8 день (± 3 дня)	15 день (± 3 дня)	1 день (± 3 дня)	ЕОТ	ЕОТ+30-37 дней
Предыдущие/ сопутствующие лекарства	X	X	X	X	X	X	X
Медицинское обследование	X	X	X	X	X	X	X
Показатели жизнедеятельности	X	X	X	X	X	X	X
ЭКГ в 12 отведениях	X	X		X	X	X	X
Лабораторные тесты	X	X	X	X	X	X	X
ECOG PS	X	X	X	X	X	X	X
КТ/МРТ	X				X*	X	
FDG-ПЭТ	X				X**†	X	
Исследование костного мозга	X				X‡		
Обзор НЯ	X	X	X	X	X	X	X
Химия сыворотки/гематология	X	X	X	X	X	X	X
Образец крови для ФК		X	X§	X	X§		
Образец крови для ФД		X		X	X¶		
Образец ткани опухоли	X#				X**	X**	

*Каждые 9 недель (3 цикла) или с частотой, соответствующей стандарту лечения; выполняется только при наличии измеримого заболевания.

†Может выполняться в соответствии со стандартом лечения; применимо только для лимфом.

‡ Для подтверждения CR.

§Не получено от пациентов, получавших Соединение 1C+R-ICE.

||Только цикл 2; собраны у пациентов с В-клеточными злокачественными новообразованиями в когорте применения ранее установленной максимальной переносимой дозы в расширенной популяции с монотерапией соединением 1C (когорты А).

¶Через цикл 6 для монотерапии соединением 1C и комбинации соединения 1C+итацитиниб, а также в циклах 3, 6, 9 и 12 для комбинации соединения

1C+R-ICE.

#Допускается архивная ткань; для пациентов с ХЛЛ периферическая кровь приемлема.

**Необязательная биопсия во время лечения или ЕОТ (или периферическая кровь для пациентов с ХЛЛ). НЯ, нежелательное явление; ХЛЛ, хронический лимфолейкоз; ПО, полный ответ; КТ, компьютерная томография; ЭКГ, электрокардиограмма; ECOG PS, статус по Восточной кооперативной онкологической группе; ЕОТ, конец лечения; FDG-ПЭТ, фтордезоксиглюкозная (ФДГ)-позитронно-эмиссионная томография; МРТ, магнитно-резонансная томография; ФД, фармакодинамический; ФК, фармакокинетический; R-ICE, ритуксимаб плюс ифосфамид, карбоплатин и этопозид.

Первичной конечной точкой была безопасность и переносимость монотерапии соединением 1C, Соединением 1C+итацитиниб или соединением 1C+R-ICE, что оценивалось по сводке нежелательных явлений, возникающих при лечении (НЯВЛ), клиническим лабораторным оценкам, результатам медицинского обследования и 12 отведениям электрокардиограммы. Тяжесть НЯВЛ оценивалась с использованием критериев общей терминологии для нежелательных явлений версии 4.03.

Вторичными конечными точками были эффективность и ФК. Эффективность измеряли по наилучшей общей частоте ответа (ЧОО), определяемой как доля пациентов, достигших частичного (ЧО) или полного ответа (ПО). Реакция была оценена (в оценке исследователя) каждые 9 недель на основе классификации Лугано критериев для ответа лимфомы для ЛХ и НХЛ (Cheson B.D. et al., *Journal of Clinical Oncology*, 2014; 32(27):3059-3067), the International Working Group on Chronic Lymphocytic Leukemia criteria for chronic lymphocytic leukemia (CLL) (Hallek M. et al., *Blood*, 2008; 111(12):5446-5456; Cheson B.D. et al., *J Clin Oncol*, 2012; 30(23):2820-2822), а также на основе результатов VI Международного семинара по оценке ответа на макроглобулинемию Вальденстрема для макроглобулинемии Вальденстрема (МВ) (Owen R.G. et al., *Br J Haematol*, 2013; 160(2):171-176). Если ответ пациента на лечение оценивался с помощью ПЭТ и КТ/МРТ, то результат ПЭТ использовался для определения конечных точек ответа; Результат КТ/МРТ использовался для оценки, если результат ПЭТ не был доступен для оценки; КТ/МРТ использовалась для определения конечных точек ответа, если это была единственная форма оценки, доступная для пациента.

Исследовательские конечные точки включали: продолжительность ответа (ПО, продолжительность времени от первого ответа до смерти или прогрессирования заболевания, в зависимости от того, что произошло раньше); выживаемость без прогрессирования (ВБП, продолжительность времени от первой исследуемой дозы до смерти или прогрессирования заболевания, в зависимости от того, что произошло раньше); ФК населения; фармакодинамическая (ФД) взаимосвязь между ингибированием Р13Кδ (как определено с помощью анализа ex vivo фосфорилированного АКТ [pAKT]).

Статистические способы.

Анализ безопасности, переносимости и эффективности были выполнены в популяции безопасности/намерения лечить, которая включала всех включенных пациентов, которые получили ≥ 1 дозу соединения 1C, итацитиниба или любого из компонентов R-ICE. Анализ ФК и ФД включал всех пациентов в группу безопасности/намерения лечить с доступными данными ФК/ФД. Все статистические анализы носили исследовательский характер и были обобщены с использованием описательной статистики. ЧОО оценивались с 95% доверительными интервалами (ДИ), рассчитанными на основе точного способа биномиальных распределений. Оценки Каплана-Мейера для медианы ПО и ВБП были представлены с соответствующими 95% доверительными интервалами.

Дополнительные критерии исключения пациентов.

Дополнительные критерии исключения пациентов включали лучевую терапию в течение 4 недель, прием исследуемого лекарственного средства в течение 28 дней (или 5 периодов полувыведения, в зависимости от того, что больше), прием утвержденных противораковых лекарственных средств (кроме стероидов в дозе ≤ 10 мг преднизона в день) в течение 21 (42 для нитрозомочевины) дня (или 5 периодов полувыведения, в зависимости от того, что больше), нерешенная степень токсичности ≥ 2 , текущая или недавняя история клинически значимой инфекции, общий уровень билирубина $\geq 1,2 \times$ верхний предел нормы (ULN), уровень щелочной фосфатазы $\geq 2,5 \times$ ULN, уровень аспартатаминотрансферазы (АСТ) или аланинаминотрансферазы (АЛТ) $\geq 2,0 \times$ ULN, или клиренс креатинина < 50 мл/мин по формуле Кокрофта-Голта.

График дозирования R-ICE по протоколу.

Согласно протоколу, R-ICE вводили в 3 21-дневных циклах по следующей схеме: ритуксимаб 375 мг/м² в 1 и 2 дни 1 цикла и 1 день 2 и 3 циклов; ифосфамид 5000 мг/м² путем непрерывной внутривенной (в.в.) инфузии в течение 24 ч в 3 день каждого цикла; карбоплатин (площадь под кривой=5 мг/мл; максимальная доза 800 мг) путем в.в. инфузии на 3 день; этопозид 100 мг/м² внутривенно на 3-5 день.

Пример F. Монотерапия ингибитором Р13Кδ.

Этот анализ включает данные пациентов, включенных в когорты монотерапии соединением 1C с

увеличением дозы (5-45 мг QD) и применения ранее установленной максимальной переносимой дозы в расширенной популяции (20 мг QD и 30 мг QD).

Увеличение дозы и применение ранее установленной максимальной переносимой дозы в когорте с расширенной популяцией.

Число пациентов на уровень дозы во время увеличения дозы и применения ранее установленной максимальной переносимой дозы при монотерапии соединением 1С в когорте с расширенной популяцией представлено в табл. 2С. DLT не были идентифицированы, MTD не была достигнута, и дозы 20 мг QD и 30 мг QD были увеличены.

Таблица 2С

Увеличение дозы и применение ранее установленной максимальной переносимой дозы в когорте с расширенной популяцией при монотерапии

				Дозы для применения в расширенной популяции		
Доза	5 мг	10 мг	15 мг	20 мг	30 мг	45 мг
п	1	3	3	34	27	4
Правила увеличения дозы	В случае НЯ степени ≥ 2 когорту необходимо было расширить до 3 пациентов. Если 1 DLT наблюдалась у первых 3 пациентов, 3 дополнительных пациента должны были быть включены в когорту; если DLT произошли у > 1 из первых 3 пациентов или у всей когорты из 6 пациентов, то MTD считалась превышенной					

НЯ=нежелательное явление;

DLT=токсичность, ограничивающая дозу;

МТО=максимально переносимая доза.

Фармакокинетика и фармакодинамика соединения 1С.

Все дозы тестировались оставались выше IC_{90} для ингибирования мишени в течение всего интервала дозирования, как представлено на фиг. 1А; C_{max} и $C_{через}$ в результате введения 20 мг QD дозы соединения 1С были в 16 раз и в 2 раза выше IC_{90} для рАКТ ингибирования, соответственно. Моделирование ФК проводилось с целью поддержки выбора 20 мг QW графика дозирования подсчитывая, что уровень соединения 1С в сыворотке, являющийся результатом этого графика будет превышать IC_{90} для целевого ингибирования для ~36 ч и будет иметь минимальное или практически отсутствующее ингибирование через около половину интервала дозирования. После введения множественных доз соединения 1С отдельно, плазменная концентрация соединения 1С достигает пика быстро, со средним t_{max} от 0,5 до 1 ч. Впоследствии, концентрации в плазме соединения 1С снизились в однофазно со средней терминальной фазой расположения $t_{1/2}$ от 8,6 до 11,5 ч. Пропорциональность дозы, по-видимому, наблюдалась между 5 и 45 мг QD в стабильном состоянии, как представлено на фиг. 1В.

Эффект питания проанализировали у 12 пациентов. Хотя совместное введение соединения 1С с пищей с высоким содержанием жиров снизило C_{max} на 42% по сравнению с состоянием натощак, оно оказало умеренное влияние на площадь под кривой (AUC; снижение на 10%). Среднее геометрическое соотношение между группой принимавшей лекарственное средство с пищей и группой принимавшей лекарственное средство натощак для AUC составляло 0,90 (90% ДИ: 0,68-1,18).

Практически максимальное ингибирование PI3K δ наблюдалось при всех дозах соединения 1С в течение до 6 часов после введения дозы, что измерялось по эффектам на уровне рАКТ в цельной крови, как представлено на фиг. 4.

Безопасность и переносимость.

НЯВЛ, встречающиеся у $>10\%$ пациентов во всех группах доз, вместе взятых, и в когорте 20 мг QD, представлены в табл. 3.

Таблица 3

Негематологические НЯВЛ, возникающие у >15% пациентов, получающих монотерапию соединением 1С (группа безопасности)

Предпочтительный термин (MedDRA)	20 мг * (N=34), n (%)			Все дозы (N=72), n (%)		
	Любая степень	3 степень	4 степень	Любая степень	3 степень	4 степень
Любое НЯВЛ	32 (94)	14 (41)	6 (18)	68 (94)	29 (40)	12 (17)
Диарея/колит [†]	12 (35)	3 (9)	1 (3)	26 (36)	6 (8)	1 (1)
Тошнота	9 (26)	0	0	26 (36)	0	0
Утомляемость	10 (29)	0	0	22 (31)	0	0
Сыпь [‡]	10 (29)	3 (9)	0	22 (31)	4 (6)	0
Кашель	5 (15)	0	0	17 (24)	0	0
Рвота	4 (12)	0	0	17 (24)	0	0
Головокружение	5 (15)	0	0	13 (18)	0	0
Гипертермия	7 (21)	0	0	13 (18)	1 (1)	0
Гипокалиемия	6 (18)	1 (3)	0	12 (17)	1 (1)	0
Боль в животе	6 (18)	1 (3)	0	11 (15)	1 (1)	0
Запор	3 (9)	0	0	11 (15)	0	0
Снижение аппетита	6 (18)	0	0	11 (15)	0	0
Ночное потение	6 (18)	0	0	11 (15)	0	0
Зуд	7 (21)	0	0	10 (14)	0	0
Боль в спине	6 (18)	0	0	9 (13)	0	0
Озноб	5 (15)	0	0	9 (13)	0	0

*Исходя из начальной дозы. Включает пациентов, получавших дозу QD и QW.

[†]Включает предпочтительные термины диарея, колит, энтероколит, воспаление желудочно-кишечного тракта, микроскопический колит и цитомегаловирусный колит.

[‡]Включает предпочтительные термины эксфолиативный дерматит, сыпь, эритематозная сыпь, макулярная сыпь, макулопапулезная сыпь, зудящая сыпь, эксфолиативная сыпь, генерализованная сыпь, общая сыпь и пустулезная сыпь. MedDRA, Медицинский словарь терминологии регулятивной деятельности; НЯВЛ, нежелательное явление, возникшее после лечения.

Наиболее частыми ($\geq 30\%$) негематологическими НЯВЛ любой степени у всех пациентов были диарея/колит (36%), тошнота (36%), усталость (31%) и сыпь (31%). Один пациент (1%) перенес пневмонит 3 степени и цитомегаловирусный колит 3 степени, и 7 пациентов (10%) перенесли пневмонию (степень 3, n=3 [4%]). Вызванные лечением лабораторные отклонения, встречающиеся у $\geq 30\%$ пациентов, показаны в табл. 4. Новая/обострение имеющейся нейтропении любой степени и 3/4 степени произошло у 32 пациентов (44%) и 14 пациентов (19%) соответственно (табл. 4). СНЯ, испытываемые у более чем у >2 пациентов, были диарея/колит (n=9 [13%]), гипертермия (n=4 [6%]), гипотензия (n=3 [4%]) и сепсис (n=3 [4%]). СНЯ любой степени от инфекций и инвазий (класс системных органов) наблюдались у 11 пациентов (15%), включая пневмонию у 2 пациентов (3%).

Таблица 4

Новые или ухудшающиеся гематологические лабораторные отклонения, встречающиеся у $\geq 30\%$ пациентов, получающих монотерапию соединением 1С (группа безопасности)*

Итого (N=72)	Любая степень, n (%)	3 степень, n (%)	4 степень, n (%)
Лейкопения	36 (50)	6 (8)	0
Нейтропения	32 (44)	10 (14)	4 (6)
Лимфопения	25 (35)	13 (18)	2 (3)
Тромбоцитопения	25 (35)	2 (3)	5 (7)
Анемия	22 (31)	6 (8)	н/п

*На основании лабораторных данных, н/п, не применимо.

Среди интересующих НЯВЛ, среднее (диапазон) время начала степени 3/4 диареи/колита было 5,7 (1,6-14,9) месяцев и среднее (диапазон) время начала степени 3/4 сыпи было 2,9 (1,5-9,3) месяцев. Повышение АСТ и АЛТ произошло у 21 (29%) и 20 (28%) пациентов соответственно; все события относились к 1 степени, за исключением 4 случаев у 2 пациентов (1 пациент с 1 событием каждой степени 3 и степени 2 повышения).

АСТ и АЛТ соответственно, оба события произошли через >30 дней после приема последней дозы соединения 1С; у 1 пациента с 1 событием каждой степени 3 и степени повышения АСТ и АЛТ, данные события считаются вторичными по отношению к сепсису). Повышение уровня билирубина произошло у 8 (11%) пациентов; все события были ≤ 2 степени, за исключением 1 события 3 степени, которое произошло через >30 дней после приема последней дозы. Изменения уровней АСТ и АЛТ с течением времени представлены на фиг. 5А-В. Не было выявлено НЯВЛ, связанных с РЖР или перфорацией кишечника. Пять пациентов (7%) страдали гипертонией (все 1/2 степени); 7 (10%) испытали гипергликемию (все 1/2 степени, кроме 1 степени 3).

НЯВЛ любой степени привели к прерыванию дозирования соединения 1С у 30 пациентов (42%), снижению дозы у 4 пациентов (6%) и прекращению лечения у 14 пациентов (19%). Наиболее частыми негематологическими НЯВЛ, приводящими к прерыванию дозирования соединения 1С, были диарея/колит (11/72 [15%]) и гипертермия (4/72 [6%]). НЯВЛ, приведшие к смерти, произошли у 2 пациентов (дыхательная недостаточность, дыхательная недостаточность и сепсис); ни одно из них не считалось связанным с соединением 1С.

Долгосрочная переносимость и дозировка.

До внедрения схемы приема QW 9/31 пациентов (29%) с ДВККЛ, ФЛ, МКЛ и ЛМЗ, получавших монотерапию соединением 1С, прекратили прием из-за НЯВЛ, чаще всего ($n \geq 2$) диареи/колита ($n=3$) [10%]) или сыпи ($n=2$ [6%]); однако ни один пациент не прекратил прием из-за связанных с лечением НЯВЛ в течение первых 9 недель лечения. На дату прекращения сбора данных, 26 (36%) из 72 поступивших пациентов получили QW дозирование соединением 1С (после получения QD дозирования в течение по меньшей мере 9 недель) для среднего количества (диапазон) 2,5 (1,2-9,6) месяцев и в общей сложности 105 пациенто-месяцев; 46 пациентов (64%) получали только QD дозирование; в течение первых 9 недель приема QD пациенты не получали лечения. Четверо из 26 пациентов начали схему приема QW при дозе <20 мг из-за предыдущего снижения дозы (1 при 5 мг и 3 при 10 мг). Среди 26 пациентов, получавших QW дозирование, 8 (31%) имели прерывания дозы (НЯВЛ, приводившие к прерыванию дозы у >1 пациента, были диарея и нейтропения [$n=2$ каждого]), у 1 (4%) дозу снижали (из-за пустулезной сыпи), и никто не прекратил лечение из-за НЯВЛ. Четыре пациента, получавших QW дозирование (15%), испытали в общей сложности 6 СНЯ (боль в животе, диарея, гипертермия, бронхит, сепсис и обездвиживание, $n=1$ каждый) в течение периода QW дозирования. Во время QW дозирования не сообщалось о негематологических НЯВЛ 4 степени. У двух пациентов были диарея и сыпь 3 степени ($n=1$ [4%] каждый); оба события произошли вскоре после перехода с QD дозирования. Не сообщалось о новой/ухудшающейся нейтропении 4 степени, и один пациент сообщил о новой/ухудшающейся тромбоцитопении 4 степени во время QW дозирования.

Эффективность.

ЧОО среди пациентов, подлежащих оценке, варьировала в зависимости от типа заболевания, как показано в табл. 5. Среди пациентов с поддающимся оценке размером поражения на исходном и пост-исходном уровне глубокие ответы (уменьшение целевого размера поражения на $>75\%$ от исходного уровня) имели 4/7 пациентов (57%) с лимфомой маргинальной зоны (МЛЗ), 7/14 (50%) с фолликулярной лимфомой (ФЛ), 3/8 (38%) с мантийноклеточной лимфомой (МКЛ) и 2/20 (10%) с диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВККЛ) (фиг. 2). Среди пациентов с этими типами опухолей подавляющее большинство (93%) ответов наблюдалось при первой оценке (~ 9 недель), как представлено на фиг. 6. Устойчивые ответы (>6 месяцев) наблюдались среди пациентов, получавших QW дозирование, и не-

скольких пациентов оставались на схеме QW дозирования в течение по крайней мере 8 месяцев, как представлено на фиг. 3, включая 2, которым вводили 10 мг QW. Средняя продолжительность ответа составила 13,5 месяцев (95% ДИ: 8,3-18,8) для ДВККЛ, 4,4 месяца (95% ДИ: 2,1 - NE) для ЛМЗ и не была достигнута для ФЛ или МКЛ. Фиг. 7 представляет иллюстративные снимки позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) пациента, который достиг полного ответа с монотерапией соединением 1С. Пациент был <65 лет с мантийноклеточной лимфомой без поражения костного мозга (целевое поражение, 98 мм×58 мм) и получил 1 предварительное лечение (R-HyperCVAD). После лечения соединением 1С, 30 мг один раз в сутки, пациент достиг полного ответа на 9 неделе.

Таблица 5

Лучший общий ответ среди пациентов, получавших монотерапию соединением 1С*

Пациенты	N	ЧОО, n (% [95% ДИ]) [†]	ПО/СМ R, n (%)	ЧО/PMR , n (%)	SD, n (%)	PD/PMD, n (%)	Не подлежит оценке/не определяли, n (%)
ДВККЛ [‡]	23	7 (30 [13—53])	4 (17)	3 (13)	4 (17)	11 (48)	1 (4)
GCB	19	6 (32 [13—57])	4 (21)	2 (11)	3 (16)	9 (47)	1 (5)
ABC	2	1 (50 [1— 99])	0 (0)	1 (50)	0 (0)	1 (50)	0
ФЛ	14	10 (71 [42—92])	3 (21)	7 (50)	1 (7)	2 (14)	1 (7)
ЛМЗ [¶]	9	7 (78 [40—97])	3 (33)	4 (44)	1 (11)	1 (11)	0
МКЛ	9	6 (67 [30—93])	4 (44)	2 (22)	2 (22)	0 (0)	1 (11)
ХЛ ^{††}	10	2 (20 [3— 56])	0 (0)	2 (20)	3 (30)	4 (40)	1 (10)
ХЛЛ	6	2 (33 [4— 78])	0 (0)	2 (33)	2 (33)	1 (17)	1 (17)
МВ	1	1 (100 [3—100])	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0

*Оценка проведена по классификации Лугано, критериям ХЛЛ IWGC и VI Международного семинара по МВ по подтипам заболеваний определенным с помощью компьютерной томографии или ПЭТ

[†]95% доверительный интервал вычислен на основе точного способа биномиальных распределений.

[‡]У двух пациентов был неизвестный подтип ДВККЛ.

[¶]Включает экстранодальную ЛМЗ типа МАЛТ (n=2), узловую ЛМЗ (n=4), селезеночную ЛМЗ (n=2) и неизвестный подтип ЛМЗ (n=1).

^{||}4 пациента с МКЛ и 3 пациента с ХЛЛ получали ибрутиниб перед исследованием, из которых лучший общий ответ ПО или ЧО был достигнут у 2 пациентов с МКЛ и 1 пациента с ХЛЛ. Включает классическую ЛХ (n=9) и ЛХ с преобладанием узловых лимфоцитов (n=1). ABC, активированный В-клеточный; ДИ-доверительный интервал; ХЛЛ, хронический лимфолейкоз; СМР, полный метаболический ответ; ПО, полный ответ; КТ, компьютерная томография; ДВККЛ, диффузная В-крупноклеточная лимфома; ФЛ, фолликулярная лимфома; ХЛ, ходжкинская лимфома; GCB, зародышевый центр, подобный В-клеткам; ХЛЛ IWGC, Международная рабочая группа по ХЛЛ; МАЛТ, лимфатическая ткань, связанная со слизистой оболочкой; МКЛ, мантийноклеточная лимфома; ЛМЗ, лимфома маргинальной зоны; ЧОО, частота объективного ответа; PD, прогрессирующее заболевание; ПЭТ, позитронно-эмиссионная томография; PMD, прогрессирующее нарушение обмена веществ; PMR, частичный метаболический ответ; ЧО, частич-

ный ответ; SD, стабильное заболевание; MB, макроглобулинемия Вальденстрема.

Пример G. Комбинированная терапия ингибиторами PI3K5.

Соединение 1C в сочетании с итацитинибом.

В исследование были включены одиннадцать пациентов, которым вводили соединение 1C+итацитиниб. Средняя (диапазон) длительность лечения как соединением 1C и итацитинибом составила 2,1 (1,0-10,3) месяцев. На дату прекращения сбора данных лечение продолжалось у 2 пациентов (18%); 8 пациентов (73%) прекратили лечение из-за прогрессирования заболевания и 1 (9%) из-за НЯВЛ.

Из 11 пациентов, получавших соединение 1C+итацитиниб, 8 получали соединение 1C по 20 мг QD и 3 получали соединение 1C по 30 мг QD; все пациенты получали итацитиниб по 300 мг QD. Никаких DLT не наблюдалось. У девяти пациентов (82%) наблюдались НЯВЛ, у 5 (45%) наблюдались НЯВЛ 3/4 степени, а у 2 (18%) наблюдались СНЯ. Наиболее распространенными НЯВЛ любой степени ($n \geq 2$) были тошнота, усталость ($n=5$ каждый), кашель, гипертония, рвота ($n=3$ каждый), снижение аппетита, гипергликемия, усиление слезотечения, оральная герпес и тахикардия ($n=2$ каждого). У пяти пациентов возникли НЯВЛ 3/4 степени: компрессия спинного мозга 3 степени, трудноизлечимая боль 3 степени и повышение уровня щелочной фосфатазы 3 степени ($n=1$); усиление гиперлипидемии 3 степени ($n=1$); артериальная гипертензия 3 степени ($n=1$); диарея 3 степени и обезвоживание 3 степени ($n=1$); гипертензия 3 степени и гиперкальциемия 4 степени ($n=1$). У одного пациента было новое/ухудшающееся гематологическое лабораторное отклонение 4 степени (тромбоцитопения). Сообщалось по одному СНЯ из дегидратации 3 степени и гиперкальциемии 4 степени. У двух пациентов (18%) наблюдались НЯВЛ, приводящие к прерыванию приема как соединения 1C, так и итацитиниба, и у 1 пациента (9%) наблюдались НЯВЛ, приводящие к прекращению приема как соединения 1C, так и итацитиниба; ни у одного пациента не было НЯВЛ, приводящего к снижению дозы. Никакие НЯВЛ не привели к смерти.

Среди поддающихся оценке пациентов наилучший общий ответ ПО/полный метаболический ответ был достигнут у пациентов с ХЛЛ (1/1) и ФЛ (1/1); лучший общий ответ частичного метаболического ответа был достигнут у пациентов с МКЛ (1/1) и классической ЛХ (1/2). У всех 6 пациентов с ДВККЛ и у 1 из 2 пациентов с классической ЛХ был лучший общий ответ PD/прогрессирующего метаболического заболевания.

Соединение 1C в комбинации с R-ICE.

Пять пациентов с ДВККЛ получали соединение 1C+R-ICE. Средняя (диапазон) продолжительность лечения соединением 1C составляла 2,3 (1,5-3,7) месяца; 4 пациента получили 3 цикла R-ICE каждый, и 1 пациент получил 2 цикла R-ICE. На дату прекращения сбора данных все пациенты прекратили лечение из-за решения врача ($n=2$), прогрессирующего заболевания, нежелательных явлений и других факторов ($n=1$ каждый). Из 5 пациентов 4 получали соединение 1C в дозе 15 мг QD, а 1 20 мг QD. Никаких DLT не наблюдалось. Наиболее частыми негематологическими НЯВЛ любой степени (≥ 2 пациентов) были головокружение ($n=3$), алоpecia, запор, перегрузка жидкостью, головная боль, гипокалиемия и ночная потливость ($n=2$ каждый). Три пациента сообщили о новой/ухудшающейся тромбоцитопении 4 степени и 2 пациента сообщили о новой/ухудшающейся нейтропении 4 степени. У двух пациентов (40%) наблюдались СНЯ, у 1 пациента была острая энцефалопатия 3 степени (связанная с ифосфамидом), а у 1 трепетание предсердий 2 степени и фибрилляция предсердий, а также одышка 3 степени, нейтропения и фебрильная нейтропения (все они связаны как с соединением 1C, так и с R-ICE). У трех пациентов (60%) наблюдались НЯВЛ, приводящие к прерыванию приема как соединения 1C, так и R-ICE, у 1 пациента (20%) наблюдались НЯВЛ, приводящие к прерыванию приема только соединения 1C, и у 1 пациента (20%) наблюдались НЯВЛ, приводящие к прекращению приема соединения 1C и R-ICE; ни у одного пациента не было НЯВЛ, приводящего к снижению дозы. Ни один НЯВЛ не привел к смерти.

Из 5 пациентов, получавших соединение 1C+R-ICE, 3 пациента достигли полного метаболического ответа (1 из 3 пациентов выразил желание перейти на SCT) и 2 пациента имели стабильное заболевание как лучший ответ.

Пример H. Результаты монотерапии PI3Kδ и комбинированной терапии.

Соединение 1C продемонстрировало дифференцированный профиль безопасности по сравнению с ингибиторами PI3Kδ первого поколения (то есть, иделализиб и дувелизиб) (Coutres E. et al., *Leukemia & Lymphoma*. 2015; 56(10):2779-2786; Flinn I.W. et al., *Blood*, 2018; 131(8):877-887), в первую очередь почти полным отсутствием трансамината ≥ 2 степени. В отличие от копанлисиба, ингибитора pan-PI3K, одобренного в США в качестве монотерапии для лечения рецидива ФЛ (ALIQORA™ (копанлисиб) для инъекций, для внутривенного применения. США Уиппани, Нью-Джерси: Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc.; 2017), также не было клинически значимой гипертензии или гипергликемии, предположительно из-за высокой селективности соединения 1C в отношении 8-изоформы PI3K. Хотя PJP не наблюдалось, поправка к протоколу сделала профилактику PJP обязательной на полпути исследования в ответ на инфекцию PJP, о которой сообщалось в другом исследовании фазы 1, в котором соединение 1C сочеталось с пембролизумабом.

Диарея/колит и сыпь, токсичность, обычная для ингибиторов PI3K, были 2 из наиболее частых ток-

сических эффектов, наблюдаемых в этом исследовании; тем не менее, большинство случаев диареи относились к 1 или 2 степени и были управляемыми. Большинство случаев диареи/колита и сыпи 3/4 степени возникло после первой оценки заболевания; в целом диарея/колит или сыпь любой степени привела к прекращению лечения у 9 из 72 (13%) пациентов, в том числе у 3 пациентов с диареей/колитом, которые оказались положительными после повторного введения той же дозы. Нейтропения 4 степени (6%) наблюдалась только во время приема QD (самое раннее проявление после 21 дня лечения). Профиль безопасности, связанный с дозой 20 мг QD, в целом соответствовал профилю, наблюдаемому для всех комбинированных доз, и профилю безопасности, наблюдаемому для каждого индивидуального уровня дозы (данные не показаны), хотя относительно небольшое количество пациентов получали дозы ниже 20 мг QD и выше 30 мг QD.

Долгосрочное введение соединения 1C позволило выявить поздние НЯВЛ, которые привели к прекращению лечения. Чтобы улучшить долгосрочную переносимость соединения 1C при сохранении высокого уровня ответа, применяли модифицированную схему применения (20 мг QD в течение 9 недель с последующим введением 20 мг QW). Период ежедневного дозирования поддерживался, чтобы сохранить возможность быстрого начала ответа (на момент внедрения все 11 пациентов с НХЛ, которым вводили 20 мг QD, достигли объективного ответа, 10 из которых произошли при первой оценке заболевания). Прерывистая часть схемы применения, которая применялась для снижения частоты возникновения НЯВЛ с поздним началом, была основана на сравнительном моделировании ФК/ФД с копанлисибом (Patnaik A. и др., *Annals of Oncology*, 2016; 27 (10): 1928-1940). Не связываясь с теорией, ожидается, что режим 20 мг QW обеспечит такое же ингибирование pAKT, как ожидалось от дозирования копанлисиба QW. Обнадешивает то, что ни один из 26 пациентов, получавших дозу QW, не прекратил исследуемое лечение из-за НЯВЛ, согласно данным, собранным за 105 пациенто-месяцев. Это наблюдение в сочетании с отсутствием колита, негематологических НЯВЛ 4 степени и нейтропении, а также низкой частотой диареи и сыпи 3 степени (n=1 каждый) позволяет предположить, что режим QW переносится лучше, чем режим непрерывного QD с использованием оцененных доз в данном документе.

Монотерапия соединением 1C вызвала высокий уровень быстрых, глубоких и стойких объективных ответов при рецидивирующей или рефрактерной В-клеточной НХЛ в дозах от 10 мг QD до 45 мг QD. ЧОО по всем подтипам варьировала от 30 до 78% (ДВККЛ, 30%; MCL, 67%; ФЛ, 71%, ЛМЗ, 78%), а глубокие ответы наблюдались у >30% пациентов. Как ни странно, объективные ответы наблюдались у 2 из 4 пациентов с МКЛ, которые ранее получали ибрутиниб; 1 из этих ответов продолжался через около 6 месяцев на момент прекращения сбора данных. Среди пациентов с ДВККЛ было включено значительно больше пациентов с подтипом GCB (n=19) по сравнению с пациентами с подтипом ABC (n=2). Эти небольшие непропорциональные числа недостаточны, чтобы определить, является ли соединение 1C более активным в одном подтипе, чем в другом. Устойчивые ответы наблюдались во всех 4 подтипах НХЛ, включая ~17 месяцев в ФЛ, ~10 месяцев в ЛМЗ, ≥14 месяцев в МКЛ и ~19 месяцев в ДВККЛ, все из которых включали дозирование QW и 2 из которых (ФЛ и ЛМЗ) имели постоянные ответы на момент прекращения сбора данных. Взяты вместе, эти данные позволяют предположить, что дозирование соединения 1C QW может обеспечить устойчивый ответ у пациентов с В-клеточной НХЛ.

ФК и данные по безопасности комбинированных исследований показывают, что соединение 1C можно безопасно комбинировать с дозой итацитиниба 300 мг QD. Аналогичным образом, комбинация соединения 1C с R-ICE, по-видимому, также допустима. Требуются дополнительные исследования для оценки безопасности соединения 1C в сочетании с R-ICE и возможности повышения эффективности для каждой из комбинаций.

Соединение 1C продемонстрировало противоопухолевую активность с быстрым и глубоким ответом, а также с высокой скоростью ответа и дифференцированным профилем токсичности у пациентов с рецидивирующими или рефрактерными В-клеточными злокачественными новообразованиями. Модифицированная схема применения, описанная в данном документе, по-видимому, улучшила долгосрочную переносимость соединения 1C и обеспечила устойчивый ответ у нескольких пациентов. Представленные в данном документе данные об эффективности, безопасности, ФК и ФД поддерживают дальнейшее исследование монотерапии соединением 1C в продолжающихся исследованиях фазы 2 для выбранных подтипов НХЛ (ДВККЛ [NCT02998476], ФЛ [NCT03126019], ЛМЗ [NCT03144674] и МКЛ [NCT03235544]). Исследования фазы 1, посвященные нескольким комбинированным стратегиям у пациентов с НХЛ (NCT03039114; NCT03424122), также продолжаются.

Пример I. Сравнительное поддерживающее дозирование.

В этом исследовании субъектам вводили 20 мг соединения 1C один раз в сутки в течение 8 недель в комбинации с ингибитором JAK1. После 8 недель субъектов распределяли в 1 из 2 групп поддерживающих доз на основе блочной рандомизации. В одной группе субъектам вводили 5 мг соединения 1C один раз в сутки. Во второй группе субъектам вводили 20 мг соединения 1C один раз в неделю.

Безопасность и переносимость соединения 1C оценивали по сводке побочных эффектов, возникающих при лечении (НЯВЛ), клиническим лабораторным оценкам, результатам медицинского обследования и 12 отведениям электрокардиограммы. Тяжесть НЯВЛ оценивалась с использованием критериев общей терминологии для нежелательных явлений версии 4.03. Вторичными конечными точками являются

ся эффективность и ФК, как описано в примере Е.

Не будучи связанными теорией, поддерживающая доза соединения 1С 5 мг один раз в сутки, как полагают, обеспечивает такую же безопасность и переносимость, как и поддерживающая доза соединения 1С 20 мг один раз в неделю.

Пример J. Комбинированная терапия PI3Kδ с ингибитором JAK1/2 при лечении миелофиброза.

Соединение 1С оценивали в комбинации с руксолитинибом у пациентов с первичным или вторичным миелофиброзом (MF) (например, PMF, RPV-MF или PET-MF), у которых наблюдалась субоптимальная реакция на монотерапию руксолитинибом. Исследование состояло из трех частей:

Часть 1. Вводный период для оценки безопасности: комбинация 3+3; руксолитиниб+соединение 1С вводили в дозах 10 мг или 20 мг QD в течение 8 недель с последующим введением 10 или 20 мг QW.

Часть 2. Рандомизированная фаза (1: 1): Группа 1: руксолитиниб+соединение 1С вводили в дозах 10 мг QD в течение 8 недель, затем 10 мг QW. Группа 2: руксолитиниб+соединение 1С вводили в дозах 20 мг QD в течение 8 недель с последующим введением 20 мг QW.

Часть 3. Дополнительные схемы применения, включая непрерывное ежедневное дозирование.

"Субоптимальный ответ" на монотерапию руксолитинибом был определен следующим образом:

пациент, получавший руксолитиниб в течение ≥ 6 месяцев со стабильной дозой в течение ≥ 8 недель непосредственно перед включением в исследование (допустимые дозы предшествующего приема руксолитиниба: 5-25 мг BID); и

селезенка пальпируется на >10 см ниже левого подреберного края при медицинском осмотре при скрининге; или

селезенка пальпируется на 5-10 см ниже левого подреберного края при медицинском осмотре и активные симптомы миелофиброза при скрининге, определяемые как балл по 1 симптому ≥ 5 ; или 2 балла симптома ≥ 3 каждый, используя следующую форму скрининговых симптомов: 10-балльная шкала для каждого из 7 симптомов. Симптомы включают: ночную потливость, кожный зуд, дискомфорт в животе, боль под левыми ребрами, раннее насыщение, боль в костях/мышцах и бездействие.

Схемы применения и предварительные результаты исследования соединения 1С+руксолитиниба показаны в приложении А, описание которого полностью включено в данный документ посредством ссылки. Как представлено в приложении А, дополнительная терапия соединением 1С, по-видимому, обеспечивает дополнительную клиническую пользу у пациентов с MF, у которых наблюдается субоптимальный ответ на монотерапию руксолитинибом. Уменьшение объема селезенки у 56% пациентов наблюдалось на 12 неделе, симптомы улучшались уже через 4 недели; среднее улучшение симптомов через 24 недели составило 36%. Комбинация соединения 1С и руксолитиниба хорошо переносилась пациентами, без токсичности, ограничивающей дозу (DLT) в Части 1, и с ожидаемым профилем нежелательных явлений (НЯ) степени 3/4. Из 17 пациентов, получающих терапию >6 месяцев, только 2 (7%) прекращали терапию из-за НЯ. Нежелательные явления, общие для ингибиторов PI3Kδ, такие как печеночная сыпь и колит, встречались нечасто.

Из вышеприведенного описания специалистам в данной области техники будут очевидны различные модификации изобретения, в дополнение к описанным в данном изобретении. Предполагается, что такие модификации также находятся в рамках прилагаемой формулы изобретения. Каждая ссылка, включая все патенты, заявки на патент и публикации, приведенные в изобретении, полностью включена в изобретении посредством ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения заболевания у пациента, причем указанное заболевание выбрано из хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ), диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ), фолликулярной лимфомы (ФЛ), лимфомы Ходжкина (ЛХ), мантийноклеточной лимфомы (МКЛ), лимфомы маргинальной зоны (ЛМЗ) и макроглобулинемии Вальденстрема (МВ), при этом способ включает:

i) введение пациенту ингибитора PI3Kδ, представляющего собой 4-{3-[1-(4-амино-3-метил-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил}пирролидин-2-он или его фармацевтически приемлемую соль, в первой дозе, которая составляет от около 3 до около 50 мг/сутки в течение первого периода времени, который составляет от около 2 до около 12 недель; и

ii) введение пациенту второй дозы ингибитора PI3Kδ, которая меньше, чем первая доза, вводимая в конце первого периода времени, и которая:

(a) составляет около 2,5 мг/сутки или менее; или

(b) около 50 мг/неделю или менее;

причем вторую дозу вводят в течение второго периода времени, который наступает после первого периода времени;

при этом термин "около" относится к отклонениям на $\pm 10\%$.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что первая доза составляет около 20 мг/сутки.

3. Способ по п.1 или 2, отличающийся тем, что первый период времени составляет от около 8 до около 12 недель.

4. Способ по п.1 или 2, отличающийся тем, что первый период времени составляет около 8 недель.
5. Способ по любому из пп.1-4, отличающийся тем, что первую дозу уменьшают в течение первого периода времени.
6. Способ по любому из пп.1-5, отличающийся тем, что вторая доза составляет около 2,5 мг/сутки или менее.
7. Способ по любому из пп.1-5, отличающийся тем, что вторая доза составляет около 2,5 мг/сутки.
8. Способ по любому из пп.1-5, отличающийся тем, что вторая доза составляет около 50 мг/неделю или менее.
9. Способ по любому из пп.1-5, отличающийся тем, что вторая доза составляет около 20 мг/неделю.
10. Способ по любому из пп.1-9, отличающийся тем, что вторую дозу уменьшают в течение второго периода времени.
11. Способ по любому из пп.1-10, отличающийся тем, что у пациента выявлен один или более симптомов, связанных с одним или более нежелательными явлениями, возникающими в результате лечения (НЯВЛ).
12. Способ по любому из пп.1-11, отличающийся тем, что у пациента выявлен один или более симптомов, связанных с одним или более нежелательными явлениями, возникающими в результате лечения (НЯВЛ) в течение первого периода времени.
13. Способ по любому из пп.1-12, отличающийся тем, что первый период времени заканчивается, когда у пациента выявлен один или более симптомов, связанных с одним или более нежелательными явлениями, возникающими в результате лечения (НЯВЛ).
14. Способ по любому из пп.1-13, отличающийся тем, что одно или более нежелательных явлений, возникающих в результате лечения, включают одно или более из следующих: диарея/колит, тошнота, усталость, сыпь, нейтропения, гипертермия, гипотония, сепсис, дыхательная недостаточность, пневмонит, пневмония, гипертония, гипергликемия, боль в животе, бронхит, обезвоживание, тромбоцитопения, кашель, рвота, снижение аппетита, повышенное слезотечение, оральный герпес, тахикардия, сдавление спинного мозга, неустраиваемая боль, повышенный уровень щелочной фосфатазы, повышенный уровень трансаминазы, гиперлипидемия, гиперкальциемия, головокружение, алоpecia, запор, перегрузка жидкостью, головная боль, гипокалиемия, ночная потливость, энцефалопатия, трепетание предсердий, фибрилляция предсердий и одышка.
15. Способ по любому из пп.1-13, отличающийся тем, что одно или более нежелательных явлений, возникающих в результате лечения, включают одно или более из диареи/колита, тошноты, усталости, сыпи, кашля, рвоты, головокружения, гипертермии, гипокалиемии, боли в животе, запора, снижение аппетита, ночной потливости, зуда, боли в спине, озноба, лейкопении, нейтропении, лимфопении, тромбоцитопении и анемии.
16. Способ по любому из пп.1-13, отличающийся тем, что одно или более нежелательных явлений, возникающих в результате лечения, включают одно или более из диареи/колита и сыпи.
17. Способ по любому из пп.14-16, отличающийся тем, что диарея/колит включает одно или более из следующих состояний: диарея, колит, энтероколит, желудочно-кишечное воспаление, микроскопический колит и цитомегаловирусный колит.
18. Способ по любому из пп.14-17, отличающийся тем, что сыпь включает одно или более из следующих состояний: эксфолиативный дерматит, сыпь, эритематозная сыпь, макулезная сыпь, макулопапулезная сыпь, зудящая сыпь, эксфолиативная сыпь, генерализованная сыпь, популярная сыпь и пустулезная сыпь.
19. Способ по любому из пп.14-18, отличающийся тем, что нейтропения включает фебрильную нейтропению.
20. Способ по любому из пп.14-19, отличающийся тем, что повышенный уровень трансаминазы включает повышенный уровень аланинтрансаминазы (АЛТ), аспартаттрансаминазы (АСТ) или их комбинацию.
21. Способ по любому из пп.1-20, отличающийся тем, что ингибитор PI3Kδ представляет собой (S)-4-(3-((S)-1-(4-амино-3-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил)пирролидин-2-он или его фармацевтически приемлемую соль.
22. Способ по любому из пп.1-20, отличающийся тем, что ингибитор PI3Kδ представляет собой (R)-4-(3-((S)-1-(4-амино-3-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил)пирролидин-2-он или его фармацевтически приемлемую соль.
23. Способ по любому из пп.1-20, отличающийся тем, что ингибитор PI3Kδ представляет собой (S)-4-(3-((R)-1-(4-амино-3-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил)пирролидин-2-он или его фармацевтически приемлемую соль.
24. Способ по любому из пп.1-20, отличающийся тем, что ингибитор PI3Kδ представляет собой (R)-4-(3-((R)-1-(4-амино-3-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил)пирролидин-2-он или его фармацевтически приемлемую соль.
25. Способ по любому из пп.1-20, отличающийся тем, что ингибитор PI3Kδ представляет собой

фармацевтически приемлемую соль 4-{3-[1-(4-амино-3-метил-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил}пирролидин-2-она.

26. Способ по п.25, отличающийся тем, что ингибитор PI3Kδ представляет собой (R)-4-(3-((S)-1-(4-амино-3-метил-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил)пирролидин-2-он гидрохлорид.

27. Способ по п.25, отличающийся тем, что соль представляет собой стехиометрическое соотношение 1:1(R)-4-(3-((S)-1-(4-амино-3-метил-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил)пирролидин-2-она и хлористоводородной кислоты.

28. Способ по п.25, отличающийся тем, что соль является кристаллической.

29. Способ по любому из пп.1-28, отличающийся тем, что лимфома маргинальной зоны (ЛМЗ) выбрана из экстранодальной ЛМЗ, узловой ЛМЗ, селезеночной ЛМЗ и неизвестного подтипа ЛМЗ.

30. Способ по любому из пп.1-28, отличающийся тем, что лимфома Ходжкина (ЛХ) выбрана из классической лимфомы Ходжкина (ЛХ) и ЛХ с преобладанием узловых лимфоцитов.

31. Способ по любому из пп.1-28, отличающийся тем, что диффузная В-крупноклеточная лимфома выбрана из активированной В-клеточно подобной (АВС) диффузной В-крупноклеточной лимфомы (АВС-ДВККЛ) и диффузной В-крупноклеточной лимфомы зародышевого центра (GCB-ДВККЛ).

32. Способ лечения заболевания у пациента, причем указанное заболевание выбрано из хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ), диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ), фолликулярной лимфомы (ФЛ), лимфомы Ходжкина (ЛХ), мантийноклеточной лимфомы (МКЛ), лимфомы маргинальной зоны (ЛМЗ) и макроглобулинемии Вальденстрема (МВ), причем способ включает:

i) введение пациенту (R)-4-(3-((S)-1-(4-амино-3-метил-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил)пирролидин-2-он гидрохлорида в первой дозе, которая составляет от около 20 до около 50 мг/сутки в течение первого периода времени, который составляет от около 8 до около 9 недель; и

ii) введение пациенту второй дозы (R)-4-(3-((S)-1-(4-амино-3-метил-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил)пирролидин-2-она гидрохлорида, которая составляет около 2,5 мг/сутки или менее в течение второго периода времени, который наступает после первого периода времени;

при этом термин "около" относится к отклонениям на $\pm 10\%$.

33. Способ лечения заболевания у пациента, причем указанное заболевание выбрано из хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ), диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ), фолликулярной лимфомы (ФЛ), лимфомы Ходжкина (ЛХ), мантийноклеточной лимфомы (МКЛ), лимфомы маргинальной зоны (ЛМЗ) и макроглобулинемии Вальденстрема (МВ), причем способ включает:

i) введение пациенту (R)-4-(3-((S)-1-(4-амино-3-метил-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил)пирролидин-2-он гидрохлорида в первой дозе, которая составляет от около 20 до около 50 мг/сутки в течение первого периода времени, который составляет от около 8 до около 9 недель; и

ii) введение пациенту второй дозы (R)-4-(3-((S)-1-(4-амино-3-метил-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил)пирролидин-2-она гидрохлорида, которая составляет от около 20 до около 50 мг/неделю в течение второго периода времени, который наступает после первого периода времени;

при этом термин "около" относится к отклонениям на $\pm 10\%$.

34. Способ лечения заболевания у пациента, причем указанное заболевание выбрано из хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ), диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ), фолликулярной лимфомы (ФЛ), лимфомы Ходжкина (ЛХ), мантийноклеточной лимфомы (МКЛ), лимфомы маргинальной зоны (ЛМЗ) и макроглобулинемии Вальденстрема (МВ), причем способ включает:

i) введение пациенту (R)-4-(3-((S)-1-(4-амино-3-метил-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил)пирролидин-2-он гидрохлорида в первой дозе, которая составляет около 20 мг/сутки в течение первого периода времени, который составляет около 8 недель; и

ii) введение пациенту второй дозы (R)-4-(3-((S)-1-(4-амино-3-метил-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил)пирролидин-2-она гидрохлорида, которая составляет около 2,5 мг/сутки в течение второго периода времени, который наступает после первого периода времени;

при этом термин "около" относится к отклонениям на $\pm 10\%$.

35. Способ лечения заболевания у пациента, причем указанное заболевание выбрано из хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ), диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ), фолликулярной лимфомы (ФЛ), лимфомы Ходжкина (ЛХ), мантийноклеточной лимфомы (МКЛ), лимфомы маргинальной зоны (ЛМЗ) и макроглобулинемии Вальденстрема (МВ), причем способ включает:

i) введение пациенту (R)-4-(3-((S)-1-(4-амино-3-метил-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил)пирролидин-2-он гидрохлорида в первой дозе, которая составляет около 20 мг/сутки в течение первого периода времени, который составляет около 8 недель; и

ii) введение пациенту второй дозы (R)-4-(3-((S)-1-(4-амино-3-метил-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-

1-ил)этил)-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил)пирролидин-2-она гидрохлорида, которая составляет около 20 мг/неделю в течение второго периода времени, который наступает после первого периода времени;

при этом термин "около" относится к отклонениям на $\pm 10\%$.

36. Способ лечения заболевания у пациента, где указанное заболевание выбрано из хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ), диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ), фолликулярной лимфомы (ФЛ), лимфомы Ходжкина (ЛХ), мантийноклеточной лимфомы (МКЛ), лимфомы маргинальной зоны (ЛМЗ) и макроглобулинемии Вальденстрема (МВ), причем способ включает:

i) введение пациенту ингибитора PI3K δ , представляющего собой 4-{3-[1-(4-амино-3-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил}пирролидин-2-он или его фармацевтически приемлемую соль, в первой дозе, которая составляет от около 3 до около 50 мг/сутки в течение первого периода времени, который составляет от около 2 до около 12 недель; и

ii) введение пациенту второй дозы ингибитора PI3K δ , которая меньше, чем первая доза, вводимая в конце первого периода времени, и которая составляет от около 2,5 до около 7,5 мг/сутки; и

причем вторую дозу вводят в течение второго периода времени, который наступает после первого периода времени;

при этом термин "около" относится к отклонениям на $\pm 10\%$.

37. Способ по п.36, отличающийся тем, что вторая доза составляет от около 3,0 до около 7,0 мг/сутки.

38. Способ по п.36, отличающийся тем, что вторая доза составляет от около 4,0 до около 6,0 мг/сутки.

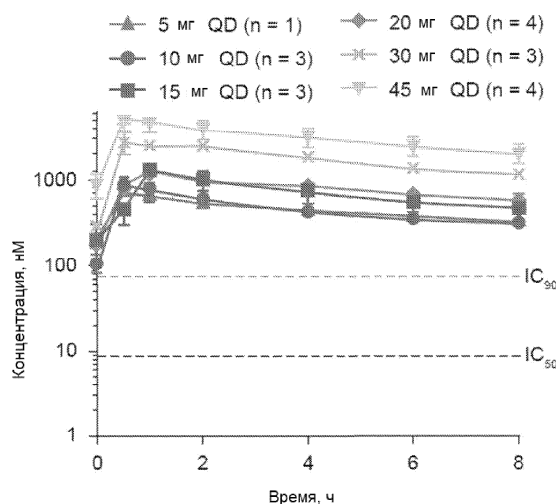
39. Способ по п.36, отличающийся тем, что вторая доза составляет около 5,0 мг/сутки.

40. Способ по любому из пп.36-39, отличающийся тем, что указанный ингибитор PI3K δ представляет собой (R)-4-(3-((S)-1-(4-амино-3-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил)пирролидин-2-он гидрохлорид.

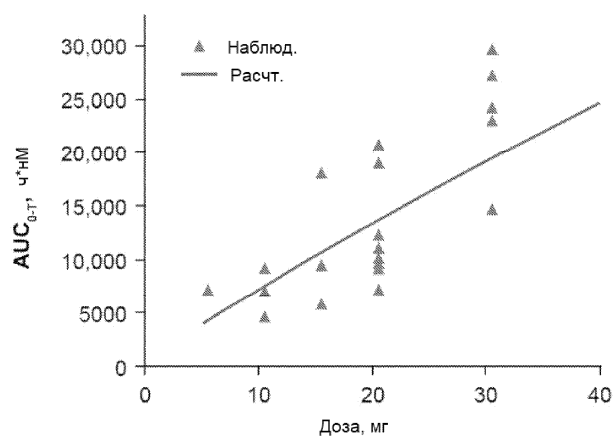
41. Способ по любому из пп.36-40, отличающийся тем, что лимфома маргинальной зоны (ЛМЗ) выбрана из экстранодальной ЛМЗ, узловой ЛМЗ, селезеночной ЛМЗ и неизвестного подтипа ЛМЗ.

42. Способ по любому из пп.36-40, отличающийся тем, что лимфома Ходжкина (ЛХ) выбрана из классической лимфомы Ходжкина (ЛХ) и ЛХ с преобладанием узловых лимфоцитов.

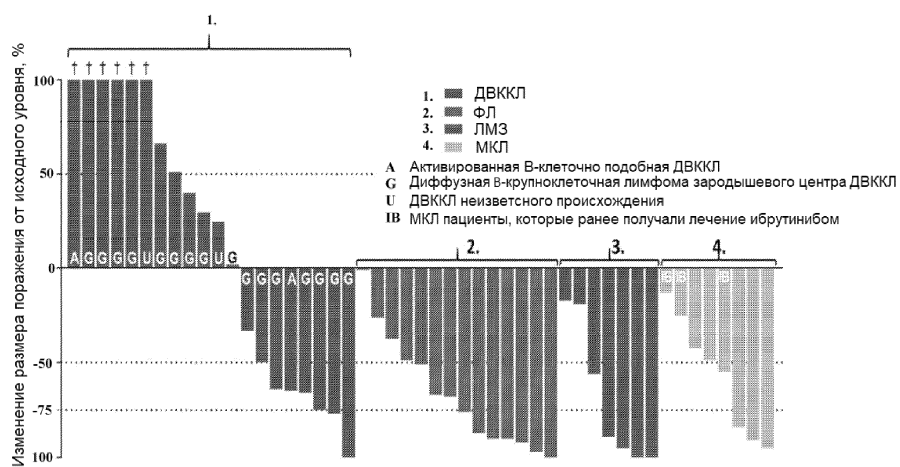
43. Способ по любому из пп.36-40, отличающийся тем, что диффузная В-крупноклеточная лимфома выбрана из активированной В-клеточно подобной (АВС) диффузной В-крупноклеточной лимфомы (АВС-ДВККЛ) и диффузной В-крупноклеточной лимфомы зародышевого центра (GCB-ДВККЛ).



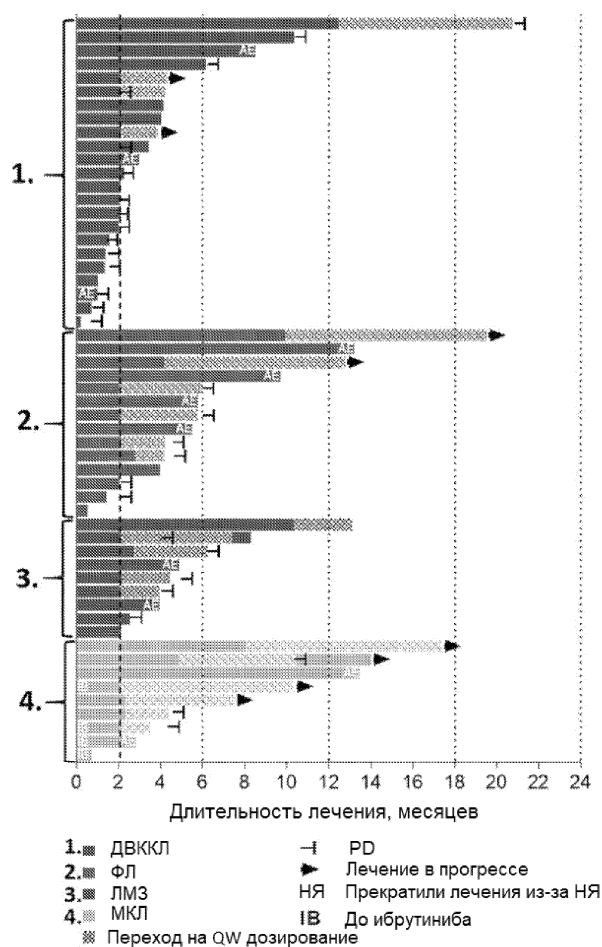
Фиг. 1А



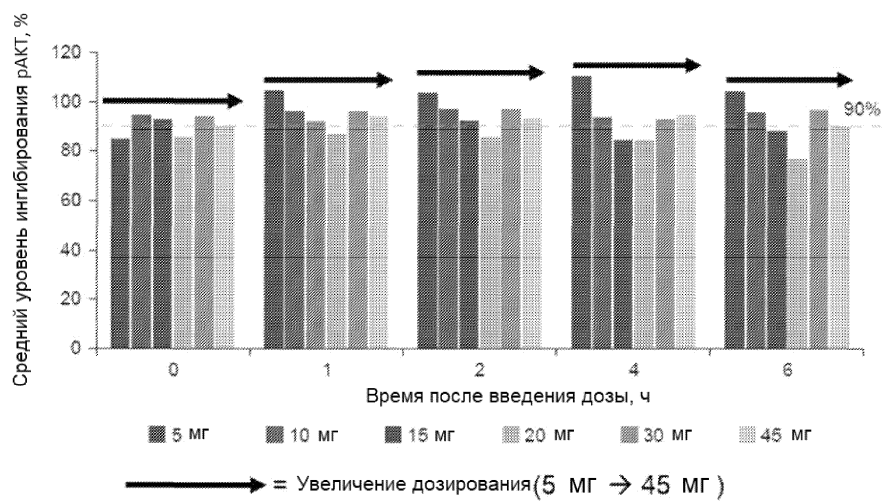
Фиг. 1В



Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4

