

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **045240**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.11.07

(21) Номер заявки
202092550

(22) Дата подачи заявки
2019.04.30

(51) Int. Cl. **A61K 31/451** (2006.01)
C07D 211/76 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

(31) **62/664,673; 62/701,088; 62/781,942;
62/834,848**

(32) **2018.04.30; 2018.07.20; 2018.12.19;
2019.04.16**

(33) **US**

(43) **2021.08.13**

(86) **PCT/US2019/029906**

(87) **WO 2019/213074 2019.11.07**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**КАРТОС ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.
(US)**

(72) Изобретатель:
Ротбаум Уэйн (US)

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

(56) **US-A1-20160264526**

GERDS A. T., "Myeloproliferative Neoplasms", 2016, pp 1-18; retrieved from the Internet: <<http://www.clevelandclinicmeded.com/medicalpubs/diseasemanagement/hematology-oncology/chronic-myeloproliferative-disorders/>>; see entire document, especially, pg 1, 4-5, 10, 14

GULEN T. et al., "Systemic mastocytosis: progressive evolution of an occult disease into fatal mast cell leukemia: unique findings on an unusual hematological neoplasm", Medical Oncology, 2012 Volume 29, issue 5, pp. 3540-3546; retrieved from the Internet: <DOI:10.1007/s12032-012-0261-5>; see entire document, especially, pg 3540-3541

US-A1-20160279135

TALATI C. et al., "An exercise in extrapolation: clinical management of atypical CML, MDS/MPN-unclassifiable, and MDS/MPN-RS-T", Current Hematologic Malignancy Reports, 2016, Volume 11, issue 6, pp. 425-433; [pages 1-9] retrieved from the Internet: <DOI: 10.1007/s11899-016-0350-1>; see entire document, especially, pg 425

US-A1-20160339019

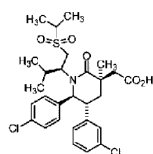
US-20160331751

US-A1-20160287569

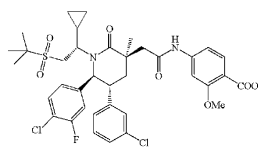
US-A1-20140243372

'Idasanutlin Well Tolerated in Patients With Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia', ASH Clinical News, 02 February 2018, pages 1-3. Entire document

(57) Терапевтические способы и фармацевтические композиции для лечения рака, включая миелопролиферативное новообразование (MPN), включая истинную полицитемию (PV), эссенциальную тромбоцитемию (ЕТ) и первичный миелофиброз, у нуждающегося в этом человеческого субъекта. В определенных вариантах осуществления изобретение включает терапевтические способы лечения MPN, применяя ингибитор MDM2 формулы (I) или формулы (II).



(I)



(II)

B1**045240****045240****B1**

Область техники

В настоящем изобретении описаны способы лечения рака, включая миелопролиферативное новообразование (MPN), применяя ингибитор гомолога мышинового двойного микробелка 2 (MDM2).

Уровень техники

p53 является опухолевым супрессором и фактором транскрипции, который реагирует на клеточный стресс, активируя транскрипцию множества генов, участвующих в остановке клеточного цикла, апоптозе, старении и репарации ДНК. В отличие от нормальных клеток, которые нечасто вызывают активацию p53, опухолевые клетки подвергаются постоянному клеточному стрессу от различных повреждений, включая гипоксию и активацию проапоптотического онкогена. Таким образом, существует сильное селективное преимущество инактивации пути p53 в опухолях, и было высказано предположение, что устранение функции p53 может быть предпосылкой для выживания опухоли. В поддержку этого мнения три группы исследователей применяли модели мышей, чтобы продемонстрировать, что отсутствие функции p53 является постоянным требованием для поддержания развившихся опухолей. Когда исследователи восстановили функцию p53 в опухолях с инактивированным p53, опухоли регрессировали.

p53 инактивируется мутацией и/или потерей в 50% солидных опухолей и 10% жидких опухолей. Другие ключевые участники пути p53 также изменяются генетически или эпигенетически при раке. MDM2, онкобелок, подавляет функцию p53 и активируется амплификацией гена с частотой, которая, как сообщается, достигает 10%. MDM2, в свою очередь, ингибируется другим супрессором опухолей, p14ARF. Было высказано предположение, что изменения в цепи событий после p53 могут быть ответственны, по крайней мере, за частичную инактивацию пути p53 в опухолях p53 WT (p53 дикого типа). В поддержку этой концепции, некоторые опухоли p53WT, по-видимому, демонстрируют пониженную способность к апоптозу, хотя их способность подвергаться остановке клеточного цикла остается неизменной. Одна из стратегий лечения рака включает применение небольших молекул, которые связывают MDM2 и нейтрализуют его взаимодействие с p53. MDM2 ингибирует активность p53 с помощью трех механизмов: 1) действуя как убиквитинлигаза E3, способствуя деградации p53; 2) связывая с и блокируя домен активации транскрипции p53; и 3) экспортируя p53 из ядра в цитоплазму. Все три механизма можно заблокировать нейтрализацией взаимодействия MDM2-p53. В частности, данную терапевтическую стратегию можно применить к опухолям, которые являются p53 WT, и исследования с низкомолекулярными ингибиторами MDM2 дали многообещающее снижение роста опухоли как *in vitro*, так и *in vivo*. Кроме того, у пациентов с опухолями, инактивированными по p53, стабилизация p53 дикого типа в нормальных тканях ингибированием MDM2 может обеспечить селективную защиту нормальных тканей от митотических ядов. Как применяют в настоящем изобретении, MDM2 обозначает белок MDM2 человека, и p53 означает белок p53 человека. Следует отметить, что человеческий MDM2 также можно называть hMDM2 или hMDM2. Несколько ингибиторов MDM2 проходят клинические испытания на людях для лечения различных видов рака.

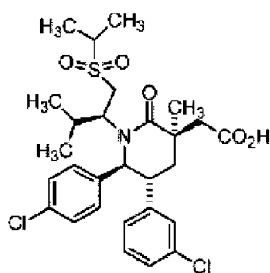
Миелопролиферативные новообразования (MPN), включая, но не ограничиваясь, истинную полицитемию (PV), эссенциальную тромбоцитемию (ET) и первичный миелофиброз (PMF), представляют собой нарушения клональных гемопоэтических стволовых клеток (HSC), характеризующиеся клональной пролиферацией терминально дифференцированных миелоидных клеток. Приблизительно 1, 4 и 20% пациентов с ET, PV и PMF, соответственно, переходят в бластную фазу (АД), называемую MPN-BP, в течение 10-летнего периода с момента постановки диагноза. Cervantes F, et al., *Acta Haematol*, 1991; 85(3): 124-127. Каждый из MPN-BP и *de novo* острой миелоидной лейкемии (AML) имеет различные мутационные паттерны и клиническое течение. Rampal R, et al., *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014; 111(50):E5401-10. Пациенты с MPN-BP имеют особенно мрачный прогноз со средней выживаемостью менее 6 месяцев при применении доступных в настоящее время способов лечения.

Настоящее изобретение относится к способам лечения миелопролиферативного новообразования у людей ингибитором MDM2, отдельно или в комбинации с одним или более дополнительными фармацевтически активными агентами.

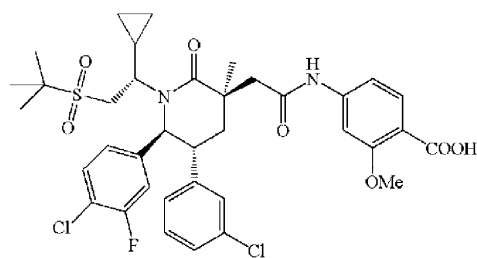
Настоящее изобретение относится к применению ингибитора MDM2, отдельно или в комбинации с одним или более дополнительными фармацевтически активными агентами, для лечения миелопролиферативного новообразования (MPN).

Сущность настоящего изобретения

Настоящее изобретение относится к способу лечения миелопролиферативного новообразования (MPN), включающему стадию введения нуждающемуся человеку терапевтически эффективного количества ингибитора MDM2, где ингибитор MDM2 представляет собой соединение формулы (I) или формулы (II):



(I)



(II)

или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления, MPN выбран из группы, состоящей из истинной полицитемии (PV), миелофиброза, первичного миелофиброза, тромбоцитемии, эссенциальной тромбоцитемии, идиопатического миелофиброза, системного мастоцитоза (SM), хронической нейтрофильной лейкемии (CNL), миелодиспластического синдрома (MDS) и системного заболевания тучных клеток (SMCD). В одном варианте осуществления, MPN выбран из группы, состоящей из истинной полицитемии (PV), первичного миелофиброза и эссенциальной тромбоцитемии. В одном варианте осуществления, MPN представляет собой истинную полицитемию (PV). В одном варианте осуществления, MPN представляет собой эссенциальную тромбоцитемию. В одном варианте осуществления, MPN представляет собой миелофиброз. В одном варианте осуществления, миелофиброз выбран из первичного миелофиброза (PMF), миелофиброз после истинной полицитемии (пост-PV MF), и миелофиброз после эссенциальной тромбоцитемии (пост-ET MF). В одном варианте осуществления, человеку не помогла терапия руксолитинибом против любого из MPN выше. В одном варианте осуществления, человеку не помогла терапия руксолитинибом против миелофиброза. В одном варианте осуществления, человеку не помогла терапия руксолитинибом против первичного миелофиброза (PMF). В одном варианте осуществления, человеку не помогла терапия руксолитинибом против миелофиброза после истинной полицитемии (пост-PV MF). В одном варианте осуществления, человеку не помогла терапия руксолитинибом против миелофиброза после эссенциальной тромбоцитемии (пост-ET MF).

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения истинной полицитемии (PV), включающему стадию введения нуждающемуся человеку терапевтически эффективного количества ингибитора MDM2, где ингибитор MDM2 представляет собой соединение формулы (I) или формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения эссенциальной тромбоцитемии, включающему стадию введения нуждающемуся человеку терапевтически эффективного количества ингибитора MDM2, где ингибитор MDM2 представляет собой соединение формулы (I) или формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения первичного миелофиброза, включающему стадию введения нуждающемуся человеку терапевтически эффективного количества ингибитора MDM2, где ингибитор MDM2 представляет собой соединение формулы (I) или формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения идиопатического миелофиброза, включающему стадию введения нуждающемуся человеку терапевтически эффективного количества ингибитора MDM2, где ингибитор MDM2 представляет собой соединение формулы (I) или формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения хронической миелогенной лейкемии (CML), включающему стадию введения нуждающемуся человеку терапевтически эффективного количества ингибитора MDM2, где ингибитор MDM2 представляет собой соединение формулы (I) или формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения острой миелогенной лейкемии (AML), включающему стадию введения нуждающемуся человеку терапевтически эффективного количества ингибитора MDM2, где ингибитор MDM2 представляет собой соединение формулы (I) или формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения карциномы из клеток Меркеля (МСС), включающему стадию введения нуждающемуся человеку терапевтически эффективного количества ингибитора MDM2, где ингибитор MDM2 представляет собой соединение формулы (I) или формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения системного мастоцитоза (SM), включающему стадию введения нуждающемуся человеку терапевтически эффективного количества ингибитора MDM2, где ингибитор MDM2 представляет собой соединение формулы (I) или формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения хрониче-

ской нейтрофильной лейкемии (CNL), включающему стадию введения нуждающемуся человеку терапевтически эффективного количества ингибитора MDM2, где ингибитор MDM2 представляет собой соединение формулы (I) или формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения миелодиспластического синдрома (MDS), включающему стадию введения нуждающемуся человеку терапевтически эффективного количества ингибитора MDM2, где ингибитор MDM2 представляет собой соединение формулы (I) или формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения системного заболевания тучных клеток (SMCD), включающему стадию введения нуждающемуся человеку терапевтически эффективного количества ингибитора MDM2, где ингибитор MDM2 представляет собой соединение формулы (I) или формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном варианте осуществления, тромбоцитемия представляет собой эссенциальную тромбоцитемию (ЕТ).

В одном варианте осуществления, соединение формулы (I) или формулы (II) находится в кристаллической форме. В одном варианте осуществления, кристаллическая форма характеризуется порошковой дифракционной рентгенограммой, содержащей, по меньшей мере, три пика при углах дифракции 2 θ в градусах, выбранные из группы, состоящей из пиков при приблизительно 11,6, 12,4, 18,6, 19,0, 21,6 и 23,6 $\pm$ 0,1.

В одном варианте осуществления, соединение формулы (I) или формулы (II) находится в аморфной форме.

В одном варианте осуществления, соединение формулы (I) или формулы (II) находится в свободной форме.

В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 представляет собой фармацевтически приемлемую соль соединения формулы (I) или формулы (II).

В одном варианте осуществления, соединение формулы (I) или формулы (II) вводят один раз в день при дозе, выбранной из группы, состоящей из 15, 25, 30, 50, 60, 75, 90, 100, 120, 150, 175, 180, 200, 225, 240, 250, 275, 300, 325, 350, 360, 375 и 480 мг.

В одном варианте осуществления, соединение формулы (I) или формулы (II) вводят дважды в день при дозе, выбранной из группы, состоящей из 15, 25, 30, 50, 60, 75, 90, 100, 120, 150, 175, 180, 200, 225, 240, 250, 275, 300, 325, 350, 360, 375 и 480 мг.

В одном варианте осуществления, человека лечат соединением формулы (I) в течение периода, выбранного из группы, состоящей из приблизительно 14 дней, приблизительно 21 день, приблизительно 28 дней, приблизительно 35 дней, приблизительно 42 дня, приблизительно 49 дней и приблизительно 56 дней.

В одном варианте осуществления, соединение формулы (I) или формулы (II) вводят перорально.

Ингибитор MDM2 для применения в лечении миелопролиферативного новообразования (MPN), включающем стадию введения нуждающемуся человеку терапевтически эффективного количества ингибитора MDM2, где ингибитор MDM2 представляет собой соединение формулы (I) или формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль.

Краткое описание чертежей

Приведенное выше краткое изложение, а также следующее подробное описание настоящего изобретения будет лучше понято при чтении вместе с прилагаемыми чертежами.

Фиг. 1 показывает порошковую рентгеновскую дифрактограмму (XRPD) соединения формулы (I) в кристаллической безводной форме.

Фиг. 2 показывает, что соединение формулы (I) ингибирует пролиферацию опухолевых клеток р53 дикого типа (WT).

Фиг. 3 показывает, что соединение формулы (I) ингибирует *in vivo* рост SJSA-1 (MDM2 амплифицированной) опухоли зависящим от дозы способом. ED₅₀=9,0 мг/кг.

Фиг. 4 показывает, что соединение формулы (I) ингибирует *in vivo* рост HCT116 (KRAS) опухоли зависящим от дозы способом. ED₅₀=31,6 мг/кг.

Фиг. 5 показывает, что соединение формулы (I) ингибирует *in vivo* рост A375sq2 (BRAF) опухоли зависящим от дозы способом. ED₅₀=18 мг/кг.

Фиг. 6 показывает р21 кратную индукцию соединения формулы (I) при различных дозах.

Фиг. 7 показывает, что соединение формулы (I) ингибирует рост опухоли AML зависящим от дозы способом.

Фиг. 8 показывает, что соединение формулы (I) ингибирует рост опухоли AML в мышинной модели зависящим от дозы способом.

Фиг. 9 показывает, что соединение формулы (I) ингибирует клеточный цикл.

Фиг. 10 показывает, что соединение формулы (I) вызывает апоптоз в клеточных линиях р53 AML дикого типа.

Подробное описание настоящего изобретения

Хотя в настоящем описании показаны и описаны предпочтительные варианты осуществления на-

стоящего изобретения, данные варианты осуществления представлены только в качестве примера и не предназначены для иного ограничения объема настоящего изобретения. Различные альтернативы описанным вариантам осуществления настоящего изобретения можно применять при практической реализации настоящего изобретения.

Если не определено иначе, все технические и научные термины, применяемые в настоящем описании, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в данной области техники, к которой относится настоящее изобретение.

Термины "вводимый в комбинации с" и "совместное введение", как применяют в настоящем изобретении, охватывают введение двух или более активных фармацевтических ингредиентов субъекту таким способом, чтобы оба агента и/или их метаболиты присутствуют в субъекте одновременно. Совместное введение включает одновременное введение в отдельных композициях, введение в разное время в отдельных композициях или введение в композиции, в которой присутствуют два или более агентов.

Термин "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" относится к количеству активного фармацевтического ингредиента или комбинации активных фармацевтических ингредиентов, как описано в настоящем изобретении, которое является достаточным для осуществления предполагаемого применения, включая, но не ограничиваясь, лечение заболевания. Терапевтически эффективное количество может варьироваться в зависимости от предполагаемого применения (*in vitro* или *in vivo*) или субъекта и болезненного состояния, которое лечат (например, веса, возраста и пола субъекта), тяжести болезненного состояния, способа введения и других факторов, которые может легко определить специалист в данной области техники. Термин также относится к дозе, которая будет вызывать определенный ответ в клетках-мишенях (например, снижение адгезии тромбоцитов и/или миграции клеток). Конкретная доза будет варьироваться в зависимости от конкретных выбранных соединений, режима дозирования, которого необходимо придерживаться, от того, вводится ли соединение в комбинации с другими соединениями, времени введения, ткани, в которую оно вводится, и физической системы доставки, в которой транспортируется соединение.

Термины "энантиомерно обогащенный", "энантиомерно чистый" и "нерацемический", как применяют в настоящем описании, относятся к композициям, в которых процент по весу одного энантиомера является большим количества данного одного энантиомера в контрольной смеси рацемической композиции (например, большим чем 1:1 по весу). Например, энантиомерно обогащенный препарат (S)-энантиомера, обозначает препарат соединения, содержащий более чем 50% по весу (S)-энантиомера относительно (R)-энантиомера, такой как, по меньшей мере, 75% по весу, такой как, по меньшей мере, 80% по весу. В некоторых вариантах осуществления, обогащение может быть значительно больше 80% по весу, обеспечивая "существенно энантиомерно обогащенный", "существенно энантиомерно чистый" или "практически нерацемический" препарат, который относится к препаратам композиций, которые содержат, по меньшей мере, 85% по весу одного энантиомера относительно другого энантиомера, такой как, по меньшей мере, 90% по весу, и такой как, по меньшей мере, 95% по весу. Термины "диастереомерно обогащенный" и "диастереомерно чистый", как применяют в настоящем описании, относятся к композициям, в которых процент по весу одного диастереомера является большим чем количество данного одного диастереомера в контрольной смеси диастереомеров. В некоторых вариантах осуществления, обогащение может быть значительно большим, чем 80% по весу, обеспечивая "существенно диастереомерно обогащенный" или "существенно диастереомерно чистый" препарат, который относится к препаратам композиций, которые содержат, по меньшей мере, 85% по весу одного диастереомера относительно других диастереомеров, такой как, по меньшей мере, 90% по весу, и такой как, по меньшей мере, 95% по весу.

В предпочтительных вариантах осуществления, энантиомерно обогащенная композиция имеет более высокую эффективность в отношении терапевтической полезности на единицу массы, чем рацемическая смесь данной композиции. Энантиомеры можно выделить из смесей способами, известными специалистам в данной области техники, включая хиральную жидкостную хроматографию высокого давления (ВЭЖХ) и получение и кристаллизацию хиральных солей; или предпочтительные энантиомеры можно получить асимметричным синтезом. См. например, Jacques, et al., Энантиомеры, Racemates и Resolutions, Wiley Interscience, New York (1981); E. L. Eliel и S. H. Wilen, Stereochemistry of Organic Compounds, Wiley-Interscience, New York (1994).

"Энантиомерная чистота", как применяют в настоящем описании, относится к относительным количествам, выраженным в виде процента, присутствия конкретного энантиомера относительно другого энантиомера. Например, если соединение, которое потенциально может иметь (R) - или (S) -изомерную конфигурацию, присутствует в виде рацемической смеси, энантиомерная чистота составляет около 50% относительно или (R)-или (S)-изомера. Если в данном соединении одна изомерная форма преобладает над другой, например, 80% (S) - и 20% (R)-, энантиомерная чистота соединения относительно (S)-изомерной формы составляет 80%. Энантиомерную чистоту соединения можно определить рядом способов, известных в данной области, включая, но не ограничиваясь, хроматографию, применяя хиральную подложку, поляризметрическое измерение вращения поляризованного света, спектроскопию ядерного магнитного резонанса, применяя хиральные сдвигающие реагенты, которые включают, но не ограничи-

ваются, хиральные комплексы, содержащие лантаноиды, или спирт Пиркла, или дериватизацию соединений, применяя хиральное соединение, такое как кислота Мошера, с последующей хроматографией или спектроскопией ядерного магнитного резонанса.

Термин "IC₅₀" относится к полумаксимальной ингибирующей концентрации, т.е. ингибированию 50% требуемой активности. Термин "EC₅₀" относится к концентрации лекарственного средства, при которой достигается полумаксимальный ответ.

"Изомеры" представляют собой разные соединения, имеющие одинаковую молекулярную формулу. "Стереои́зомеры" представляют собой изомеры, которые различаются только способом расположения атомов в пространстве, т.е. имеют различную стереохимическую конфигурацию. "Энантиомеры" представляют собой пару стереоизомеров, которые являются несовместимыми зеркальными отображениями друг друга. Смесь 1:1 пары энантиомеров представляет собой "рацемическую" смесь. Термин "(±)" применяют для обозначения рацемической смеси, где это необходимо. "Диастереоизомеры" представляют собой стереоизомеры, которые содержат, по меньшей мере, два асимметричных атома, но не являются зеркальными отображениями друг друга. Абсолютную стереохимию определяют в соответствии с R-S системой Кана-Ингольда-Прелога. Когда соединение представляет собой чистый энантиомер, стереохимия каждого хирального атома углерода может быть указана с помощью R или S. Разделенные соединения, абсолютная конфигурация которых неизвестна, могут быть обозначены (+) или (-) в зависимости от направления (право- или левовращающее), в котором они вращают плоскополяризованный свет при длине волны линии D натрия. Некоторые из соединений, описанных в настоящем изобретении, содержат один или несколько асимметричных центров и, таким образом, могут давать энантиомеры, диастереомеры и другие стереоизомерные формы, которые можно определить с точки зрения абсолютной стереохимии как (R) - или (S)-. Подразумевается, что настоящие химические соединения, фармацевтические композиции и способы включают все данные возможные изомеры, включая рацемические смеси, оптически чистые формы и промежуточные смеси. Оптически активные (R) - и (S) -изомеры можно получить, применяя хиральные синтоны или хиральные реагенты или можно разделить, применяя общепринятые способы. Когда соединения, описанные в настоящем изобретении, содержат олефиновые двойные связи или другие центры геометрической асимметрии, и если не указано иначе, предполагается, что соединения включают и E и Z геометрические изомеры.

"MPN-BP" относится к бластной фазе (BP) миелопролиферативных новообразований (MPN), описанных в настоящем описании.

Предполагается, что "фармацевтически приемлемый носитель" или "фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество" включает любой и все растворители, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые средства, изотонические средства и средства, замедляющие абсорбцию. Применение данных сред и агентов для активных фармацевтических ингредиентов хорошо известно в данной области. За исключением случаев, когда какая-либо общепринятая среда или агент несовместимы с активным фармацевтическим ингредиентом, предполагается ее применение в терапевтических композициях настоящего изобретения. Дополнительные активные ингредиенты также могут быть включены в описанные композиции.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к солям, полученные из множества органических и неорганических противоионов, известных в данной области техники. Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты можно получить с неорганическими кислотами и органическими кислотами. Неорганические кислоты, из которых можно получить соли, включают, например, хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту и фосфорную кислоту. Органические кислоты, из которых можно получить соли, включают, например, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, пировиноградную кислоту, щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, коричную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту и салициловую кислоту. Фармацевтически приемлемые соли присоединения оснований можно получить с неорганическими и органическими основаниями. Неорганические основания, из которых можно получить соли, включают, например, натрий, калий, литий, аммоний, кальций, магний, железо, цинк, медь, марганец и алюминий. Органические основания, из которых можно получить соли, включают, например, первичные, вторичные и третичные амины, замещенные амины, включая встречающиеся в природе замещенные амины, циклические амины и основные ионообменные смолы. Конкретные примеры включают изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин и этаноламин. В избранных вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль присоединения основания выбрана из солей аммония, калия, натрия, кальция и магния. Термин "сокристалл" относится к молекулярному комплексу, полученному из ряда сокристаллообразователей, известных в данной области техники. В отличие от соли сокристалл обычно не включает перенос протона между сокристаллом и лекарственным средством, и вместо этого включает межмолекулярные взаимодействия, такие как водородная связь, стэкинг ароматических колец или дисперсионные силы между сокристаллообразователем и лекарственным средством в кристаллической структуре.

Термины "QD," "qd" или "q.d." обозначают quaque die, или один раз в день. Термины "BID," "bid" или "b.i.d." обозначают bis in die, или дважды в день. Термины "TID," "tid" или "t.i.d." обозначают ter in die или три раза в день. Термины "QID," "qid" или "q.i.d." обозначают quater in die или четыре раза в день.

"Сольват" относится к соединению в виде физического ассоциата с одной или более молекулами фармацевтически приемлемого растворителя.

"Терапевтический эффект", как данный термин применяется в настоящем изобретении, включает терапевтический эффект и/или профилактический эффект, как описано выше. Профилактический эффект включает отсрочку или устранение появления заболевания или состояния, отсрочку или устранение появления симптомов заболевания или состояния, замедление, остановку или обращение прогрессирования заболевания или состояния или любую их комбинацию.

Когда диапазоны применяют в настоящем изобретении для описания, например, физических или химических свойств, таких как молекулярная масса или химические формулы, предполагается, что все комбинации и субкомбинации диапазонов и конкретные варианты осуществления включены в них. Применение термина "приблизительно" при обращении к числу или числовому диапазону обозначает, что указанное число или числовой диапазон является приблизительным в пределах экспериментальной изменчивости (или в пределах статистической экспериментальной ошибки), и, таким образом, число или числовой диапазон может варьироваться, например, от 1 до 15% от указанного числа или числового диапазона. Термин "содержащий" (и связанные термины, такие как "содержать" или "содержит" или "имеющий" или "включающий") включает такие варианты осуществления, как, например, вариант осуществления любой композиции вещества, способа или процесса, которые "состоят из" или "состоят по существу из" описанных признаков.

Соединения по настоящему изобретению также включают кристаллические и аморфные формы соединения формулы (I) или формулы (II), включая, например, полиморфы, псевдополиморфы, сольваты, гидраты, несольватированные полиморфы (включая ангидраты), конформационные полиморфы и аморфные формы соединений, а также их смеси. "Кристаллическая форма" и "полиморф" предназначены для включения всех кристаллических и аморфных форм соединения, включая, например, полиморфы, псевдополиморфы, сольваты, гидраты, несольватированные полиморфы (включая ангидраты), конформационные полиморфы и аморфные формы, а также их смеси, если не упоминается конкретная кристаллическая или аморфная форма.

Способы лечения рака.

Настоящее изобретение относится к способу лечения рака, включающему стадию введения нуждающемуся человеку ингибитора гомолога мышинового двойного микробелка 2 (MDM2) или его фармацевтически приемлемой соли, в котором рак выбран из группы, состоящей из карцином, таких как рак мочевого пузыря, молочной железы, толстой кишки, прямой кишки, почек, печени, легких (мелкоклеточный рак легких и немелкоклеточный рак легких), пищевода, желчного пузыря, яичников, поджелудочной железы, желудка, шейки матки, щитовидной железы, простаты, головы и шеи, и кожи (включая базальный и плоскоклеточный рак, меланому, карциному из клеток Меркеля, саркому Капоши, лимфомы кожи); гемопозитических опухолей лимфоидной линии (включая лейкемию, острую лимфолейкемию, хроническую миелогенную лейкемию, острую лимфобластную лейкемию, В-клеточную лимфому, Т-клеточную лимфому, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, волосисто-клеточную лимфому и лимфому Беркитта); гемопозитических опухолей миелоидного происхождения (включая острую и хроническую миелогенную лейкемию, миелодиспластический синдром и промиелоцитарную лейкемию); опухоли мезенхимального происхождения (включая фибросаркому и рабдомиосаркому и другие саркомы, например, мягких тканей и костей); опухоли центральной и периферической нервной системы (включая астроцитому, нейробластому, глиому, глиобластому и шванномы); и другие опухоли (включая меланому, семиному, тератокарциному, остеосаркому, пигментную ксанодерму, кератоктантому и фолликулярный рак щитовидной железы). В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 представляет собой соединение формулы (I) или формулы (II). В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, триптолида, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SJ-172550, SAR405838, MI-773, MX69, YH239-EE, RO8994, нутлина-3, нутлина-3a, нутлина-3b, сердеметана, NSC59984, CHEMBL2386350, MK-8242, DS-3032, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей. В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SAR405838, MK-8242, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей.

Настоящее изобретение также относится к применению ингибитора гомолога мышинового двойного микробелка 2 (MDM2) или его фармацевтически приемлемой соли для лечения рака у нуждающегося человека, в котором рак выбран из группы, состоящей из карцином, таких как рак мочевого пузыря, молочной железы, толстой кишки, прямой кишки, почек, печени, легких (мелкоклеточный рак легких и немелкоклеточный рак легких), пищевода, желчного пузыря, яичников, поджелудочной железы, желудка, шейки матки, щитовидной железы, простаты, головы и шеи, и кожи (включая базальный и плоскоклеточный рак, меланому, карциному из клеток Меркеля, саркому Капоши, лимфомы кожи); гемопозитиче-

ских опухолей лимфоидной линии (включая лейкемию, острую лимфолейкемию, хроническую миелогенную лейкемию, острую лимфобластную лейкемию, В-клеточную лимфому, Т-клеточную лимфому, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, волосисто-клеточную лимфому и лимфому Беркитта); гемопоэтических опухолей миелоидного происхождения (включая острую и хроническую миелогенную лейкемию, миелодиспластический синдром и промиелоцитарную лейкемию); опухоли мезенхимального происхождения (включая фибросаркому и рабдомиосаркому и другие саркомы, например, мягких тканей и костей); опухоли центральной и периферической нервной системы (включая астроцитому, нейробластому, глиому, глиобластому и шванномы); и другие опухоли (включая меланому, семиному, тератоканциному, остеосаркому, пигментную ксанодерму, кератоктантому и фолликулярный рак щитовидной железы). В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 представляет собой соединение формулы (I) или формулы (II). В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, триптолида, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SJ-172550, SAR405838, MI-773, MX69, YH239-EE, RO8994, нутлина-3, нутлина-3а, нутлина-3b, сердеметана, NSC59984, ChEMBL2386350, MK-8242, DS-3032, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей. В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SAR405838, MK-8242, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей.

Способы лечения миелопролиферативного новообразования (MPN) Настоящее изобретение также относится к способу лечения MPN, включающему стадию введения нуждающемуся человеку ингибитора гомолога мышинового двойного микробелка 2 (MDM2) или его фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте осуществления, MPN выбран из группы, состоящей из истинной полицитемии (PV), миелофиброза, первичного миелофиброза, тромбоцитемии, эссенциальной тромбоцитемии (ЕТ), идиопатического миелофиброза, системного мастоцитоза (SM), хронической нейтрофильной лейкемии (CNL), миелодиспластического синдрома (MDS), системного заболевания тучных клеток (SMCD). В одном варианте осуществления, миелофиброз выбран из группы, состоящей из первичного миелофиброза (PMF), миелофиброза после истинной полицитемии (пост-PV MF) и миелофиброза после эссенциальной тромбоцитемии (пост-ЕТ MF). В одном варианте осуществления, первичный миелофиброз (PMF) выбран из группы, состоящей из предфиброзного PFM/PMF ранней стадии и PFM выраженной фиброзной стадии. В одном варианте осуществления, MPN выбран из группы, состоящей из хронической нейтрофильной лейкемии (CNL), хронической эозинофильной лейкемии, хронической миеломоноцитарной лейкемии (CMML), атипичной хронической миелоидной лейкемии (aCML), ювенильной миеломоноцитарной лейкемии (JMML), гиперэозинофильных синдромов (HES), и миелодиспластических/миелопролиферативных новообразований с кольцевидными сидеробластами и тромбоцитозом (MDS/MPN-RS-T). В одном варианте осуществления, истинная полицитемия представляет собой зависимость от флеботомии истинную полицитемию. В одном варианте осуществления, у человека определяют непереносимость гидроксимочевина (HU) (неприемлемые побочные эффекты). В одном варианте осуществления, человеческого субъекта определяют как невосприимчивого к гидроксимочевине (HU) (неадекватный ответ). В одном варианте осуществления, человеческий субъект страдает от спленомегалии. В одном варианте осуществления, человеческий субъект страдает от спленомегалии и является зависимым от флеботомии. В одном варианте осуществления, человеческий субъект является зависимым от флеботомии без спленомегалии. В одном варианте осуществления, человек не восприимчив к терапии руксолитинибом. Неудачная терапия руксолитинибом включает, но не ограничивается, (i) отсутствие снижения тяжести или прогрессирования любого MPN у человека, получающего руксолитиниб, или (ii) рецидив любого MPN у человека после терапии руксолитинибом. В одном варианте осуществления неудачная терапия руксолитинибом представляет собой отсутствие снижения тяжести или прогрессирования любого MPN у человека, получающего руксолитиниб. В одном варианте осуществления неудачная терапия руксолитинибом представляет собой рецидив любого MPN у человека после терапии руксолитинибом. В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 представляет собой соединение формулы (I) или формулы (II). В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, триптолида, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SJ-172550, SAR405838, MI-773, MX69, YH239-EE, RO8994, нутлина-3, нутлина-3а, нутлина-3b, сердеметана, NSC59984, ChEMBL2386350, MK-8242, DS-3032, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей. В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SAR405838, MK-8242, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей.

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения MPN, включающему стадию введения нуждающемуся человеку ингибитора гомолога мышинового двойного микробелка 2 (MDM2), где ингибитор MDM2 представляет собой соединение формулы (I) или формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль, в котором MPN выбран из группы, состоящей из истинной полицитемии (PV), миелофиброза и эссенциальной тромбоцитемии (ЕТ). В одном варианте осуществления, истинная полицитемия представляет собой зависимость от флеботомии истинную полицитемию. В одном варианте осуществления, человеческого субъекта определяют как страдающего от непереноси-

мости гидроксимочевина (ГМ) (неприемлемые побочные эффекты). В одном варианте осуществления, человеческого субъекта определяют как невосприимчивого к гидроксимочевине (НУ) (неадекватный ответ). В одном варианте осуществления, человеческий субъект страдает от спленомегалии. В одном варианте осуществления, человек страдает от спленомегалии и является зависимым от флеботомии. В одном варианте осуществления, человеческий субъект является зависимым от флеботомии без спленомегалии. В одном варианте осуществления, человеческий субъект потерпел неудачу с предшествующей терапией руксолитинибом.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения MPN (MPN-BP) в бластной фазе, включающему стадию введения нуждающемуся человеку ингибитора гомолога мышинового двойного микро-белка 2 (MDM2) или его фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте осуществления, MPN-BP выбран из группы, состоящей из истинной полицитемии бластной фазы (BP-PV), миелофиброза бластной фазы, первичного миелофиброза бластной фазы, тромбоцитемии бластной фазы, эссенциальной тромбоцитемии бластной фазы (BP-ET), идиопатического миелофиброза бластной фазы, системного мастоцитоза бластной фазы (BP-SM), хронической нейтрофильной лейкемии бластной фазы (BP-CNL), миелодиспластического синдрома бластной фазы (BP-MDS) и системного заболевания тучных клеток бластной фазы (BP-SMCD). В одном варианте осуществления, миелофиброз бластной фазы выбран из группы, состоящей из первичного миелофиброза бластной фазы (BP-PMF), миелофиброза после истинной полицитемии бластной фазы (BP-пост-PV MF), и миелофиброза после эссенциальной тромбоцитемии бластной фазы (BP-пост-ET MF). В одном варианте осуществления, первичный миелофиброз бластной фазы (BP-PMF) выбран из группы, состоящей из предфиброзного PMF/PMF ранней стадии бластной фазы и PMF выраженной фиброзной стадии бластной фазы. В одном варианте осуществления, MPN-BP выбран из группы, состоящей из хронической нейтрофильной лейкемии бластной фазы (BP-CNL), хронической эозинофильной лейкемии бластной фазы, хронической миеломоноцитарной лейкемии бластной фазы (BP-CMML), атипичной хронической миелоидной лейкемии бластной фазы (BP-aCML), ювенильной миеломоноцитарной лейкемии бластной фазы (BP-JMML), гиперэозинофильных синдромов бластной фазы (BP-HES), и миелодиспластических/миелопролиферативных новообразований бластной фазы с кольцевидными сидеробластами и тромбоцитозом (BP-MDS/MPN-RS-T). В одном варианте осуществления, истинная полицитемия бластной фазы представляет собой зависимую от флеботомии истинную полицитемию. В одном варианте осуществления, у человека определяют непереносимость гидроксимочевина (НУ) (неприемлемые побочные эффекты). В одном варианте осуществления, человеческого субъекта определяют как невосприимчивого к гидроксимочевине (НУ) (неадекватный ответ). В одном варианте осуществления, человеческий субъект страдает от спленомегалии. В одном варианте осуществления, человеческий субъект страдает от спленомегалии и является зависимым от флеботомии. В одном варианте осуществления, человеческий субъект является зависимым от флеботомии без спленомегалии. В одном варианте осуществления, человек не восприимчив к терапии руксолитинибом. Неудачная терапия руксолитинибом включает, но не ограничивается, (i) отсутствие снижения тяжести или прогрессирования любого MPN у человека, получающего руксолитиниб, или (ii) рецидив любого MPN у человека после терапии руксолитинибом. В одном варианте осуществления, неудачная терапия руксолитинибом представляет собой отсутствие снижения тяжести или прогрессирования любого MPN-BP у человека, получающего руксолитиниб. В одном варианте осуществления, неудачная терапия руксолитинибом представляет собой рецидив любого MPN-BP у человека после терапии руксолитинибом. В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 представляет собой соединение формулы (I) или формулы (II). В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, триптолида, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SJ-172550, SAR405838, MI-773, MX69, YH239-EE, RO8994, нутлина-3, нутлина-3а, нутлина-3b, сердеметана, NSC59984, CHEMBL2386350, MK-8242, DS-3032, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей. В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SAR405838, MK-8242, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей. В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 вводят в дозировке, выбранной из группы, состоящей из 15 мг один раз в день, 25 мг один раз в день, 30 мг один раз в день, 50 мг один раз в день, 60 мг один раз в день, 75 мг один раз в день, 90 мг один раз в день, 100 мг один раз в день, 120 мг один раз в день, 150 мг один раз в день, 175 мг один раз в день, 180 мг один раз в день, 200 мг один раз в день, 225 мг один раз в день, 240 мг один раз в день, 250 мг один раз в день, 275 мг один раз в день, 300 мг один раз в день, 325 мг один раз в день, 350 мг один раз в день, 360 мг один раз в день, 375 мг один раз в день, 480 мг один раз в день, 15 мг два раза в день, 25 мг два раза в день, 30 мг два раза в день, 50 мг два раза в день, 60 мг два раза в день, 75 мг два раза в день, 90 мг два раза в день, 100 мг два раза в день, 120 мг два раза в день, 150 мг два раза в день, 175 мг два раза в день, 180 мг два раза в день, 200 мг два раза в день, 225 мг два раза в день, 240 мг два раза в день, 250 мг два раза в день, 275 мг два раза в день, 300 мг два раза в день, 325 мг два раза в день, 350 мг два раза в день, 360 мг два раза в день, 375 мг два раза в день, и 480 мг два раза в день. В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 вводят человеку согласно параграфу "Дозировки и режимы дозирования".

В одном варианте осуществления, миелофиброз выбран из первичного миелофиброза (PMF), мие-

лофиброза после истинной полицитемии (пост-PV MF) и миелофиброза после эссенциальной тромбоцитемии (пост-ET MF).

В одном варианте осуществления, миелофиброз выбран из первичного миелофиброза (PMF), миелофиброза после истинной полицитемии (пост-PV MF) и миелофиброза после эссенциальной тромбоцитемии (пост-ET MF), и человеку не помогла терапия руксолитинибом для лечения PMF, пост-PV MF или пост ET MF.

В одном варианте осуществления, MPN характеризуется CALR мутацией (калретикулин, расположенный в хромосоме 19p13,2), как описано в Massie, et al., N Engl J. Med. 2013, 25: 2379-2390 и включено в настоящее изобретение с помощью ссылки во всей своей полноте.

В одном варианте осуществления, MPN характеризуется MPL мутацией (онкоген вируса, вызывающего миелопролиферативную лейкемию; расположенный в хромосоме 1p34), как описано в Pikman, et al., Plos Med. 2006; 3(7):e270 и включено в настоящее изобретение с помощью ссылки во всей своей полноте.

В одном варианте осуществления, MPN характеризуется JAK2V617F мутацией. JAK2V617F представляет собой функциональную мутацию, способствуя цитокин-независимому росту миелоидных клеток и составляет большинство миелопролиферативных новообразований (MPN), как описано в Nakatake et al (Oncogene, 2012, 31, 1323-1333) и включено в настоящее изобретение с помощью ссылки во всей своей полноте.

В одном варианте осуществления, MPN характеризуется одной или более мутациями, выбранными из группы, состоящей из JAK2V617F, MPL, CALR и их смеси.

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения истинной полицитемии (PV) у человека, который включает стадию введения указанному человеку терапевтически эффективного количества ингибитора MDM2 или его фармацевтически приемлемой соли, где ингибитор MDM2 представляет собой соединение формулы (I) или формулы (II).

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения истинной полицитемии (PV) у человека, который включает стадию введения указанному человеку терапевтически эффективного количества ингибитора MDM2 или его фармацевтически приемлемой соли, где ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, триптолида, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SJ-172550, SAR405838, MI-773, MX69, YH239-EE, RO8994, нутлина-3, нутлина-3а, нутлина-3b, сердеметана, NSC59984, ChEMBL2386350, MK-8242, DS-3032, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей.

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения истинной полицитемии (PV) у человека, который включает стадию введения указанному человеку терапевтически эффективного количества ингибитора MDM2 или его фармацевтически приемлемой соли, где ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SAR405838, MK-8242, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей.

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения эссенциальной тромбоцитемии (ET) у человека, который включает стадию введения указанному человеку терапевтически эффективного количества ингибитора MDM2 или его фармацевтически приемлемой соли, где ингибитор MDM2 представляет собой соединение формулы (I) или формулы (II).

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения эссенциальной тромбоцитемии (ET) у человека, который включает стадию введения указанному человеку терапевтически эффективного количества ингибитора MDM2 или его фармацевтически приемлемой соли, где ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, триптолида, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SJ-172550, SAR405838, MI-773, MX69, YH239-EE, RO8994, нутлина-3, нутлина-3а, нутлина-3b, сердеметана, NSC59984, ChEMBL2386350, MK-8242, DS-3032, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей.

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения эссенциальной тромбоцитемии (ET) у человека, который включает стадию введения указанному человеку терапевтически эффективного количества ингибитора MDM2 или его фармацевтически приемлемой соли, где ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SAR405838, MK-8242, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей.

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения первичного миелофиброза у человека, который включает стадию введения указанному человеку терапевтически эффективного количества ингибитора MDM2 или его фармацевтически приемлемой соли, где ингибитор MDM2 представляет собой соединение формулы (I) или формулы (II).

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения первичного миелофиброза у человека, который включает стадию введения указанному человеку терапевтически эффективного количества ингибитора MDM2 или его фармацевтически приемлемой соли, где ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, триптолида,

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения миелофиброза после истинной полицитемии (пост-PV MF) у человека, который включает стадию введения указанному человеку терапевтически эффективного количества ингибитора MDM2 или его фармацевтически приемлемой соли, где ингибитор MDM2 представляет собой соединение формулы (I) или формулы (II).

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения миелофиброза после истинной полицитемии (пост-PV MF) у человека, который включает стадию введения указанному человеку терапевтически эффективного количества ингибитора MDM2 или его фармацевтически приемлемой соли, где ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SAR405838, MK-8242, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей.

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения миелофиброза после эссенциальной тромбоцитемии (пост-ЕТ MF) у человека, который включает стадию введения указанному человеку терапевтически эффективного количества ингибитора MDM2 или его фармацевтически приемлемой соли, где ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, триптолида, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SJ-172550, SAR405838, MI-773, MX69, YH239-EE, RO8994, нутлина-3, нутлина-3а, нутлина-3b, сердеметана, NSC59984, CHEMBL2386350, MK-8242, DS-3032, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей.

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения миелофиброза после эссенциальной тромбоцитемии (пост-ЕТ MF) у человека, который включает стадию введения указанному человеку терапевтически эффективного количества ингибитора MDM2 или его фармацевтически приемлемой соли, где ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SAR405838, MK-8242, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей.

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения хронической нейтрофильной лейкемии (CNL) у человека, который включает стадию введения указанному человеку терапевтически эффективного количества ингибитора MDM2 или его фармацевтически приемлемой соли, где ингибитор MDM2 представляет собой соединение формулы (I) или формулы (II).

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения хронической нейтрофильной лейкемии (CNL) у человека, который включает стадию введения указанному человеку терапевтически эффективного количества ингибитора MDM2 или его фармацевтически приемлемой соли, где ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, триптолида, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SJ-172550, SAR405838, MI-773, MX69, YH239-EE, RO8994, нутлина-3, нутлина-3а, нутлина-3b, сердеметана, NSC59984, ChEMBL2386350, MK-8242, DS-3032, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей.

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения хронической нейтрофильной лейкемии (CNL) у человека, который включает стадию введения указанному человеку терапевтически эффективного количества ингибитора MDM2 или его фармацевтически приемлемой соли, где ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SAR405838, MK-8242, DS-3032B, APG-115, MI-1601

8242, DS-3032, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей.

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения ювенильной миеломоноцитарной лейкемии (JMML) у человека, который включает стадию введения указанному человеку терапевтически эффективного количества ингибитора MDM2 или его фармацевтически приемлемой соли, где ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SAR405838, MK-8242, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей.

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения гиперэозинофильных синдромов (HES) у человека, который включает стадию введения указанному человеку терапевтически эффективного количества ингибитора MDM2 или его фармацевтически приемлемой соли, где ингибитор MDM2 представляет собой соединение формулы (I) или формулы (II).

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения гиперэозинофильных синдромов (HES) у человека, который включает стадию введения указанному человеку терапевтически эффективного количества ингибитора MDM2 или его фармацевтически приемлемой соли, где ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, триптолида, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SJ-172550, SAR405838, MI-773, MX69, YH239-EE, RO8994, нутлина-3, нутлина-3а, нутлина-3b, сердеметана, NSC59984, CHEMBL2386350, MK-8242, DS-3032, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей.

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения гиперэозинофильных синдромов (HES) у человека, который включает стадию введения указанному человеку терапевтически эффективного количества ингибитора MDM2 или его фармацевтически приемлемой соли, где ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SAR405838, MK-8242, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей.

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения миелодиспластических/миелопролиферативных новообразований с кольцевидными сидеробластами и тромбоцитозом (MDS/MPN-RS-T) у человека, который включает стадию введения указанному человеку терапевтически эффективного количества ингибитора MDM2 или его фармацевтически приемлемой соли, где ингибитор MDM2 представляет собой соединение формулы (I) или формулы (II).

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения миелодиспластических/миелопролиферативных новообразований с кольцевидными сидеробластами и тромбоцитозом (MDS/MPN-RS-T) у человека, который включает стадию введения указанному человеку терапевтически эффективного количества ингибитора MDM2 или его фармацевтически приемлемой соли, где ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, триптолида, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SJ-172550, SAR405838, MI-773, MX69, YH239-EE, RO8994, нутлина-3, нутлина-3а, нутлина-3b, сердеметана, NSC59984, CHEMBL2386350, MK-8242, DS-3032, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей.

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения миелодиспластических/миелопролиферативных новообразований с кольцевидными сидеробластами и тромбоцитозом (MDS/MPN-RS-T) у человека, который включает стадию введения указанному человеку терапевтически эффективного количества ингибитора MDM2 или его фармацевтически приемлемой соли, где ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SAR405838, MK-8242, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей.

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения MPN у человека, который включает стадию введения указанному человеку терапевтически эффективного количества ингибитора MDM2 или его фармацевтически приемлемой соли, в дозировке, выбранной из группы, состоящей из 15 мг один раз в день, 25 мг один раз в день, 30 мг один раз в день, 50 мг один раз в день, 60 мг один раз в день, 75 мг один раз в день, 90 мг один раз в день, 100 мг один раз в день, 120 мг один раз в день, 150 мг один раз в день, 175 мг один раз в день, 180 мг один раз в день, 200 мг один раз в день, 225 мг один раз в день, 240 мг один раз в день, 250 мг один раз в день, 275 мг один раз в день, 300 мг один раз в день, 325 мг один раз в день, 350 мг один раз в день, 360 мг один раз в день, 375 мг один раз в день, 480 мг один раз в день, 15 мг два раза в день, 25 мг два раза в день, 30 мг два раза в день, 50 мг два раза в день, 60 мг два раза в день, 75 мг два раза в день, 90 мг два раза в день, 100 мг два раза в день, 120 мг два раза в день, 150 мг два раза в день, 175 мг два раза в день, 180 мг два раза в день, 200 мг два раза в день, 225 мг два раза в день, 240 мг два раза в день, 250 мг два раза в день, 275 мг два раза в день, 300 мг два раза в день, 325 мг два раза в день, 350 мг два раза в день, 360 мг два раза в день, 375 мг два раза в день, и 480 мг два раза в день. В одном варианте осуществления, MPN выбран из группы, состоящей из истинной полицитемии (PV), миелофиброза, первичного миелофиброза, тромбоцитемии, эссенциальной тромбоцитемии (ET), идиопатического миелофиброза, системного мастоцитоза (SM), хронической нейтрофильной лейкемии (CNL), миелодиспластического синдрома (MDS) и системного заболевания тучных клеток (SMCD). В одном варианте осуществления, миелофиброз выбран из группы, состоящей из первичного

день, 300 мг два раза в день, 325 мг два раза в день, 350 мг два раза в день, 360 мг два раза в день, 375 мг два раза в день, и 480 мг два раза в день. В одном варианте осуществления, MPN выбран из группы, состоящей из истинной полицитемии (PV), миелофиброза, первичного миелофиброза, тромбоцитемии, эссенциальной тромбоцитемии (ЕТ), идиопатического миелофиброза, системного мастоцитоза (SM), хронической нейтрофильной лейкемии (CNL), миелодиспластического синдрома (MDS), системного заболевания тучных клеток (SMCD). В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 представляет собой соединение формулы (I) или формулы (II). В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, триптолида, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SJ-172550, SAR405838, MI-773, MX69, YH239-EE, RO8994, нутлина-3, нутлина-3а, нутлина-3b, сердеметана, NSC59984, CHEMBL2386350, МК-8242, DS-3032, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей. В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SAR405838, МК-8242, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей. В одном варианте осуществления, миелофиброз выбран из группы, состоящей из первичного миелофиброза (PMF), миелофиброза после истинной полицитемии (пост-PV MF) и миелофиброза после эссенциальной тромбоцитемии (пост-ЕТ MF). В одном варианте осуществления, первичный миелофиброз (PMF) выбран из группы, состоящей из предфиброзного PFM/PMF ранней стадии и PFM выраженной фиброзной стадии. В одном варианте осуществления, MPN выбран из группы, состоящей из хронической нейтрофильной лейкемии (CNL), хронической эозинофильной лейкемии, хронической миеломоноцитарной лейкемии (CMML), атипичной хронической миелоидной лейкемии (aCML), ювенильной миеломоноцитарной лейкемии (JMML), гиперэозинофильных синдромов (HES), и миелодиспластических/миелопролиферативных новообразований с кольцевидными сидеробластами и тромбоцитозом (MDS/MPN-RS-T).

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения MPN у человека, который включает стадию введения указанному человеку терапевтически эффективного количества композиции, содержащей ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль, в дозировке, выбранной из группы, состоящей из 15 мг один раз в день, 25 мг один раз в день, 30 мг один раз в день, 50 мг один раз в день, 60 мг один раз в день, 75 мг один раз в день, 90 мг один раз в день, 100 мг один раз в день, 120 мг один раз в день, 150 мг один раз в день, 175 мг один раз в день, 180 мг один раз в день, 200 мг один раз в день, 225 мг один раз в день, 240 мг один раз в день, 250 мг один раз в день, 275 мг один раз в день, 300 мг один раз в день, 325 мг один раз в день, 350 мг один раз в день, 360 мг один раз в день, 375 мг один раз в день, 480 мг один раз в день, 15 мг два раза в день, 25 мг два раза в день, 30 мг два раза в день, 50 мг два раза в день, 60 мг два раза в день, 75 мг два раза в день, 90 мг два раза в день, 100 мг два раза в день, 120 мг два раза в день, 150 мг два раза в день, 175 мг два раза в день, 180 мг два раза в день, 200 мг два раза в день, 225 мг два раза в день, 240 мг два раза в день, 250 мг два раза в день, 275 мг два раза в день, 300 мг два раза в день, 325 мг два раза в день, 350 мг два раза в день, 360 мг два раза в день, 375 мг два раза в день, и 480 мг два раза в день. В одном варианте осуществления, MPN выбран из группы, состоящей из истинной полицитемии (PV), миелофиброза и эссенциальной тромбоцитемии (ЕТ). В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 представляет собой соединение формулы (I) или формулы (II). В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, триптолида, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SJ-172550, SAR405838, MI-773, MX69, YH239-EE, RO8994, нутлина-3, нутлина-3а, нутлина-3b, сердеметана, NSC59984, CHEMBL2386350, МК-8242, DS-3032, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей. В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SAR405838, МК-8242, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей. В одном варианте осуществления, миелофиброз выбран из группы, состоящей из первичного миелофиброза (PMF), миелофиброза после истинной полицитемии (пост-PV MF) и миелофиброза после эссенциальной тромбоцитемии (пост-ЕТ MF). В одном варианте осуществления, первичный миелофиброз (PMF) выбран из группы, состоящей из предфиброзного PFM/PMF ранней стадии и PFM выраженной фиброзной стадии. В одном варианте осуществления, MPN выбран из группы, состоящей из хронической нейтрофильной лейкемии (CNL), хронической эозинофильной лейкемии, хронической миеломоноцитарной лейкемии (CMML), атипичной хронической миелоидной лейкемии (aCML), ювенильной миеломоноцитарной лейкемии (JMML), гиперэозинофильных синдромов (HES), и миелодиспластических/миелопролиферативных новообразований с кольцевидными сидеробластами и тромбоцитозом (MDS/MPN-RS-T).

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения истинной полицитемии (PV) у человека, который включает стадию введения указанному человеку терапевтически эффективного количества композиции, содержащей ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль, в дозировке, выбранной из группы, состоящей из 15 мг один раз в день, 25 мг один раз в день, 30 мг один раз в день, 50 мг один раз в день, 60 мг один раз в день, 75 мг один раз в день, 90 мг один раз в день, 100 мг один раз в день, 120 мг один раз в день, 150 мг один раз в день, 175 мг один раз в день, 180 мг один раз в день, 200 мг один раз в день, 225 мг один раз в день, 240 мг один раз в день, 250

раз в день, 275 мг два раз в день, 300 мг два раз в день, 325 мг два раз в день, 350 мг два раз в день, 360 мг два раз в день, 375 мг два раз в день, и 480 мг два раз в день. В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 представляет собой соединение формулы (I) или формулы (II). В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, триптолида, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SJ-172550, SAR405838, MI-773, MX69, YH239-EE, RO8994, нутлина-3, нутлина-3а, нутлина-3b, сердеметана, NSC59984, ChEMBL2386350, MK-8242, DS-3032, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей. В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SAR405838, MK-8242, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей.

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к применению ингибитора MDM2 или его фармацевтически приемлемой соли в получении лекарственного средства для лечения миелопролиферативного новообразования (MPN), включающему стадию введения человеку одной или более доз ингибитора MDM2 или его фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте осуществления, MPN выбран из группы, состоящей из истинной полицитемии (PV), миелофиброза, первичного миелофиброза, тромбоцитемии, эссенциальной тромбоцитемии (ЕТ), идиопатического миелофиброза, системного мастоцитоза (SM), хронической нейтрофильной лейкемии (CNL), миелодиспластического синдрома (MDS), системного заболевания тучных клеток (SMCD). В одном варианте осуществления, миелофиброз выбран из группы, состоящей из первичного миелофиброза (PMF), миелофиброза после истинной полицитемии (пост-PV MF) и миелофиброза после эссенциальной тромбоцитемии (пост-ЕТ MF). В одном варианте осуществления, первичный миелофиброз (PMF) выбран из группы, состоящей из предфиброзного PFM/PMF ранней стадии и PFM выраженной фиброзной стадии. В одном варианте осуществления, MPN выбран из группы, состоящей из хронической нейтрофильной лейкемии (CNL), хронической эозинофильной лейкемии, хронической миеломоноцитарной лейкемии (CMML), атипичной хронической миелоидной лейкемии (aCML), ювенильной миеломоноцитарной лейкемии (JMML), гиперэозинофильных синдромов (HES), и миелодиспластических/миелопролиферативных новообразований с кольцевидными сидеробластами и тромбоцитозом (MDS/MPN-RS-T).

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к применению ингибитора MDM2 или его фармацевтически приемлемой соли в получении лекарственного средства для лечения миелопролиферативного новообразования (MPN), включающему стадию введения одной или более доз ингибитора MDM2 или его фармацевтически приемлемой соли, где MPN выбран из группы, состоящей из истинной полицитемии (PV), первичного миелофиброза и эссенциальной тромбоцитемии (ЕТ).

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к применению ингибитора MDM2 или его фармацевтически приемлемой соли в получении лекарственного средства для лечения истинной полицитемии (PV), где лечение включает стадию введения человеку одной или более доз ингибитора MDM2 или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к применению ингибитора MDM2 или его фармацевтически приемлемой соли в получении лекарственного средства для лечения эссенциальной тромбоцитемии (ЕТ), где лечение включает стадию введения человеку одной или более доз ингибитора MDM2 или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к применению ингибитора MDM2 или его фармацевтически приемлемой соли в получении лекарственного средства для лечения первичного миелофиброза, где лечение включает стадию введения человеку одной или более доз ингибитора MDM2 или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к применению ингибитора MDM2 или его фармацевтически приемлемой соли в получении лекарственного средства для лечения миелофиброза после истинной полицитемии (пост-PV MF), где лечение включает стадию введения человеку одной или более доз ингибитора MDM2 или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к применению ингибитора MDM2 или его фармацевтически приемлемой соли в получении лекарственного средства для лечения миелофиброза после эссенциальной тромбоцитемии (пост-ЕТ MF), где лечение включает стадию введения человеку одной или более доз ингибитора MDM2 или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к применению ингибитора MDM2 или его фармацевтически приемлемой соли в получении лекарственного средства для лечения хронической нейтрофильной лейкемии (CNL), где лечение включает стадию введения человеку одной или более доз ингибитора MDM2 или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к применению ингибитора MDM2 или его фармацевтически приемлемой соли в получении лекарственного средства для лечения хронической эозинофильной лейкемии, где лечение включает стадию введения человеку одной или более доз ингибитора MDM2 или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к применению ингибитора MDM2 или его фармацевтически приемлемой соли в получении лекарственного средства для лечения

хронической миеломоноцитарной лейкемии (CMML), где лечение включает стадию введения человеку одной или более доз ингибитора MDM2 или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к применению ингибитора MDM2 или его фармацевтически приемлемой соли в получении лекарственного средства для лечения атипичной хронической миелоидной лейкемии (aCML), где лечение включает стадию введения человеку одной или более доз ингибитора MDM2 или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к применению ингибитора MDM2 или его фармацевтически приемлемой соли в получении лекарственного средства для лечения ювенильной миеломоноцитарной лейкемии (JMML), где лечение включает стадию введения человеку одной или более доз ингибитора MDM2 или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к применению ингибитора MDM2 или его фармацевтически приемлемой соли в получении лекарственного средства для лечения гиперэозинофильных синдромов (HES), где лечение включает стадию введения человеку одной или более доз ингибитора MDM2 или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к применению ингибитора MDM2 или его фармацевтически приемлемой соли в получении лекарственного средства для лечения миелодиспластических/миелопролиферативных новообразований с кольцевидными сидеробластами и тромбоцитозом (MDS/MPN-RS-T), где лечение включает стадию введения человеку одной или более доз ингибитора MDM2 или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 представляет собой соединение формулы (I) или формулы (II). В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, триптолида, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SJ-172550, SAR405838, MI-773, MX69, YH239-EE, RO8994, нутлина-3, нутлина-3a, нутлина-3b, сердеметана, NSC59984, ChEMBL2386350, MK-8242, DS-3032, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей. В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SAR405838, MK-8242, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей.

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к применению композиции, содержащей ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль, в получении лекарственного средства для лечения миелопролиферативного новообразования (MPN), включающему стадию введения человеку одной или более доз композиции, содержащей ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления, MPN выбран из группы, состоящей из истинной полицитемии (PV), миелофиброза, первичного миелофиброза, тромбоцитемии, эссенциальной тромбоцитемии (ET), идиопатического миелофиброза, системного мастоцитоза (SM), хронической нейтрофильной лейкемии (CNL), миелодиспластического синдрома (MDS), системного заболевания тучных клеток (SMCD). В одном варианте осуществления, миелофиброз выбран из группы, состоящей из первичного миелофиброза (PMF), миелофиброза после истинной полицитемии (пост-PV MF) и миелофиброза после эссенциальной тромбоцитемии (пост-ET MF). В одном варианте осуществления, первичный миелофиброз (PMF) выбран из группы, состоящей из предфиброзного PFM/PMF ранней стадии и PFM выраженной фиброзной стадии. В одном варианте осуществления, MPN выбран из группы, состоящей из хронической нейтрофильной лейкемии (CNL), хронической эозинофильной лейкемии, хронической миеломоноцитарной лейкемии (CMML), атипичной хронической миелоидной лейкемии (aCML), ювенильной миеломоноцитарной лейкемии (JMML), гиперэозинофильных синдромов (HES), и миелодиспластических/миелопролиферативных новообразований с кольцевидными сидеробластами и тромбоцитозом (MDS/MPN-RS-T).

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к применению композиции, содержащей ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль, в получении лекарственного средства для лечения миелопролиферативного новообразования (MPN), включающему стадию введения человеку одной или более доз композиции, содержащей ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль, где MPN выбран из группы, состоящей из истинной полицитемии (PV), первичного миелофиброза и эссенциальной тромбоцитемии (ET). В одном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к применению композиции, содержащей ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль, в получении лекарственного средства для лечения истинной полицитемии (PV), где лечение включает стадию введения человеку одной или более доз композиции, содержащей ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к применению композиции, содержащей ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль, в получении лекарственного средства для лечения эссенциальной тромбоцитемии (ET), где лечение включает стадию введения человеку одной или более доз композиции, содержащей ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к применению композиции, содержащей ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль, в получении лекарственного средства для лечения первичного миелофиброза, где лечение включает стадию введения человеку одной или более доз композиции, содержащей

ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 представляет собой соединение формулы (I) или формулы (II). В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, триптолида, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SJ-172550, SAR405838, MI-773, MX69, YH239-EE, RO8994, нутлина-3, нутлина-3а, нутлина-3b, сердеметана, NSC59984, CHEMBL2386350, MK-8242, DS-3032, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей. В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SAR405838, MK-8242, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей.

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к ингибитору MDM2 или его фармацевтически приемлемой соли для применения в лечении миелопролиферативного новообразования (MPN). В одном варианте осуществления, MPN выбран из группы, состоящей из истинной полицитемии (PV), миелофиброза, первичного миелофиброза, тромбоцитемии, эссенциальной тромбоцитемии (ET), идиопатического миелофиброза, системного мастоцитоза (SM), хронической нейтрофильной лейкемии (CNL), миелодиспластического синдрома (MDS), системного заболевания тучных клеток (SMCD). В одном варианте осуществления, миелофиброз выбран из группы, состоящей из первичного миелофиброза (PMF), миелофиброза после истинной полицитемии (пост-PV MF) и миелофиброза после эссенциальной тромбоцитемии (пост-ET MF). В одном варианте осуществления, первичный миелофиброз (PMF) выбран из группы, состоящей из предфиброзного PFM/PMF ранней стадии и PFM выраженной фиброзной стадии. В одном варианте осуществления, MPN выбран из группы, состоящей из хронической нейтрофильной лейкемии (CNL), хронической эозинофильной лейкемии, хронической миеломоноцитарной лейкемии (CMML), атипичной хронической миелоидной лейкемии (aCML), ювенильной миеломоноцитарной лейкемии (JMML), гиперэозинофильных синдромов (HES), и миелодиспластических/миелопролиферативных новообразований с кольцевидными сидеробластами и тромбоцитозом (MDS/MPN-RS-T).

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к ингибитору MDM2 или его фармацевтически приемлемой соли для применения в лечении истинной полицитемии (PV). В одном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к ингибитору MDM2 или его фармацевтически приемлемой соли для применения в лечении первичного миелофиброза. В одном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к ингибитору MDM2 или его фармацевтически приемлемой соли для применения в лечении эссенциальной тромбоцитемии (ET). В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 представляет собой соединение формулы (I) или формулы (II). В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, триптолида, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SJ-172550, SAR405838, MI-773, MX69, YH239-EE, RO8994, нутлина-3, нутлина-3а, нутлина-3b, сердеметана, NSC59984, CHEMBL2386350, MK-8242, DS-3032, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей. В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SAR405838, MK-8242, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей.

Способы, описанные выше, можно применять в качестве терапии для борьбы с раком первой линии, или после лечения общепринятыми химиотерапевтическими активными фармацевтическими ингредиентами, включая циклофосфамид, флударабин (FC химиотерапия) и хлорамбуцил.

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения миелофиброза, выбранного из группы, состоящей из первичного миелофиброза (известного как хронической идиопатический миелофиброз) и первичного миелофиброза, вторичного к истинной полицитемии или эссенциальной тромбоцитемии, включающему стадию введения терапевтически эффективного количества ингибитора MDM2 или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения миелофиброза, выбранного из группы, состоящей из первичного миелофиброза (известного как хронической идиопатический миелофиброз) и первичного миелофиброза, вторичного к истинной полицитемии или эссенциальной тромбоцитемии, включающему стадию введения терапевтически эффективного количества композиции, содержащей ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения MPN у человека, который включает стадию введения указанному человеку терапевтически эффективного количества ингибитора MDM2 или его фармацевтически приемлемой соли, где MPN выбран из группы, состоящей из истинной полицитемии (PV), эссенциальной тромбоцитемии (ET) и первичного миелофиброза, где терапевтически эффективное количество выбрано из группы, состоящей из 15 мг один раз в день, 25 мг один раз в день, 30 мг один раз в день, 50 мг один раз в день, 60 мг один раз в день, 75 мг один раз в день, 90 мг один раз в день, 100 мг один раз в день, 120 мг один раз в день, 150 мг один раз в день, 175 мг один раз в день, 180 мг один раз в день, 200 мг один раз в день, 225 мг один раз в день, 240 мг один раз в день, 250 мг один раз в день, 275 мг один раз в день, 300 мг один раз в день, 325 мг один раз в день, 350 мг один раз в день, 360 мг один раз в день, 375 мг один раз в день, и 480 мг один раз в день. В одном

варианте осуществления, ингибитор MDM2 представляет собой соединение формулы (I) или формулы (II). В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, триптолида, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SJ-172550, SAR405838, MI-773, MX69, YH239-EE, RO8994, нутлина-3, нутлина-3а, нутлина-3b, сердеметана, NSC59984, ChEMBL2386350, MK-8242, DS-3032, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей. В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SAR405838, MK-8242, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей.

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения MPN у человека, который включает стадию введения указанному человеку терапевтически эффективного количества ингибитора MDM2 или его фармацевтически приемлемой соли, где MPN выбран из группы, состоящей из истинной полицитемии (PV), эссенциальной тромбоцитемии (ЕТ) и первичного миелофиброза, где терапевтически эффективное количество составляет 120 мг один раз в день. В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 представляет собой соединение формулы (I) или формулы (II). В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, триптолида, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SJ-172550, SAR405838, MI-773, MX69, YH239-EE, RO8994, нутлина-3, нутлина-3а, нутлина-3b, сердеметана, NSC59984, ChEMBL2386350, MK-8242, DS-3032, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей. В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SAR405838, MK-8242, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей.

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения MPN у человека, который включает стадию введения указанному человеку терапевтически эффективного количества ингибитора MDM2 или его фармацевтически приемлемой соли, где MPN выбран из группы, состоящей из истинной полицитемии (PV), эссенциальной тромбоцитемии (ЕТ) и первичного миелофиброза, где терапевтически эффективное количество выбрано из группы, состоящей из 15 мг два раза в день, 25 мг два раза в день, 30 мг два раза в день, 50 мг два раза в день, 60 мг два раза в день, 75 мг два раза в день, 90 мг два раза в день, 100 мг два раза в день, 120 мг два раза в день, 150 мг два раза в день, 175 мг два раза в день, 180 мг два раза в день, 200 мг два раза в день, 225 мг два раза в день, 240 мг два раза в день, 250 мг два раза в день, 275 мг два раза в день, 300 мг два раза в день, 325 мг два раза в день, 350 мг два раза в день, 360 мг два раза в день, 375 мг два раза в день, и 480 мг два раза в день. В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 представляет собой соединение формулы (I) или формулы (II). В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, триптолида, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SJ-172550, SAR405838, MI-773, MX69, YH239-EE, RO8994, нутлина-3, нутлина-3а, нутлина-3b, сердеметана, NSC59984, ChEMBL2386350, MK-8242, DS-3032, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей. В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SAR405838, MK-8242, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей.

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения MPN у человека, который включает стадию введения указанному человеку терапевтически эффективного количества ингибитора MDM2 или его фармацевтически приемлемой соли, где MPN выбран из группы, состоящей из истинной полицитемии (PV), эссенциальной тромбоцитемии (ЕТ) и первичного миелофиброза, где терапевтически эффективное количество составляет 120 мг два раза в день. В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 представляет собой соединение формулы (I) или формулы (II). В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, триптолида, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SJ-172550, SAR405838, MI-773, MX69, YH239-EE, RO8994, нутлина-3, нутлина-3а, нутлина-3b, сердеметана, NSC59984, ChEMBL2386350, MK-8242, DS-3032, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей. В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SAR405838, MK-8242, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей.

Ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль можно также применять в комбинации с лучевой терапией, гормональной терапией, хирургией и иммунотерапией, где данные способы лечения хорошо известны специалистам в данной области техники, для лечения MPN, выбранного из группы, состоящей из истинной полицитемии (PV), миелофиброза, первичного миелофиброза, тромбоцитемии, эссенциальной тромбоцитемии (ЕТ), идиопатического миелофиброза, системного мастоцитоза (SM), хронической нейтрофильной лейкемии (CNL), миелодиспластического синдрома (MDS), системного заболевания тучных клеток (SMCD). В одном варианте осуществления, миелофиброз выбран из группы, состоящей из первичного миелофиброза (PMF), миелофиброза после истинной полицитемии (пост-PV MF) и миелофиброза после эссенциальной тромбоцитемии (пост-ЕТ MF). В одном варианте осуществления, первичный миелофиброз (PMF) выбран из группы, состоящей из предфиброзного

PFM/PMF ранней стадии и PFM выраженной фиброзной стадии. В одном варианте осуществления, MPN выбран из группы, состоящей из хронической нейтрофильной лейкемии (CNL), хронической эозинофильной лейкемии, хронической миеломоноцитарной лейкемии (CMML), атипичной хронической миелоидной лейкемии (aCML), ювенильной миеломоноцитарной лейкемии (JMML), гиперэозинофильных синдромов (HES), и миелодиспластических/миелопролиферативных новообразований с кольцевидными сидеробластами и тромбоцитозом (MDS/MPN-RS-T).

Способы лечения хронической миелогенной лейкемии (CML) и острой миелогенной лейкемии (AML).

Настоящее изобретение относится к способу лечения хронической миелогенной лейкемии (CML), включающему стадию введения нуждающемуся человеку ингибитора гомолога мышинового двойного микробелка 2 (MDM2), или его фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 представляет собой соединение формулы (I) или формулы (II). В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, триптолида, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SJ-172550, SAR405838, MI-773, MX69, YH239-EE, RO8994, нутлина-3, нутлина-3а, нутлина-3b, сердечметана, NSC59984, CHEMBL2386350, MK-8242, DS-3032, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей. В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SAR405838, MK-8242, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей. В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 вводят в дозировке, выбранной из группы, состоящей из 15 мг один раз в день, 25 мг один раз в день, 30 мг один раз в день, 50 мг один раз в день, 60 мг один раз в день, 75 мг один раз в день, 90 мг один раз в день, 100 мг один раз в день, 120 мг один раз в день, 150 мг один раз в день, 175 мг один раз в день, 180 мг один раз в день, 200 мг один раз в день, 225 мг один раз в день, 240 мг один раз в день, 250 мг один раз в день, 275 мг один раз в день, 300 мг один раз в день, 325 мг один раз в день, 350 мг один раз в день, 360 мг один раз в день, 375 мг один раз в день, 480 мг один раз в день, 15 мг два раза в день, 25 мг два раза в день, 30 мг два раза в день, 50 мг два раза в день, 60 мг два раза в день, 75 мг два раза в день, 90 мг два раза в день, 100 мг два раза в день, 120 мг два раза в день, 150 мг два раза в день, 175 мг два раза в день, 180 мг два раза в день, 200 мг два раза в день, 225 мг два раза в день, 240 мг два раза в день, 250 мг два раза в день, 275 мг два раза в день, 300 мг два раза в день, 325 мг два раза в день, 350 мг два раза в день, 360 мг два раза в день, 375 мг два раза в день, и 480 мг два раза в день. В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 вводят человеку согласно параграфу "Дозировки и режимы дозирования".

Настоящее изобретение относится к применению ингибитора гомолога мышинового двойного микробелка 2 (MDM2) или его фармацевтически приемлемой соли, для лечения хронической миелогенной лейкемии (CML) у нуждающегося человека. В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 представляет собой соединение формулы (I) или формулы (II). В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, триптолида, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SJ-172550, SAR405838, MI-773, MX69, YH239-EE, RO8994, нутлина-3, нутлина-3а, нутлина-3b, сердечметана, NSC59984, CHEMBL2386350, MK-8242, DS-3032, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей. В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SAR405838, MK-8242, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей. В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 вводят в дозировке, выбранной из группы, состоящей из 15 мг один раз в день, 25 мг один раз в день, 30 мг один раз в день, 50 мг один раз в день, 60 мг один раз в день, 75 мг один раз в день, 90 мг один раз в день, 100 мг один раз в день, 120 мг один раз в день, 150 мг один раз в день, 175 мг один раз в день, 180 мг один раз в день, 200 мг один раз в день, 225 мг один раз в день, 240 мг один раз в день, 250 мг один раз в день, 275 мг один раз в день, 300 мг один раз в день, 325 мг один раз в день, 350 мг один раз в день, 360 мг один раз в день, 375 мг один раз в день, 480 мг один раз в день, 15 мг два раза в день, 25 мг два раза в день, 30 мг два раза в день, 50 мг два раза в день, 60 мг два раза в день, 75 мг два раза в день, 90 мг два раза в день, 100 мг два раза в день, 120 мг два раза в день, 150 мг два раза в день, 175 мг два раза в день, 180 мг два раза в день, 200 мг два раза в день, 225 мг два раза в день, 240 мг два раза в день, 250 мг два раза в день, 275 мг два раза в день, 300 мг два раза в день, 325 мг два раза в день, 350 мг два раза в день, 360 мг два раза в день, 375 мг два раза в день, и 480 мг два раза в день. В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 вводят человеку согласно параграфу "Дозировки и режимы дозирования".

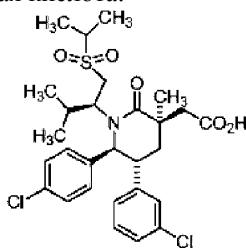
Настоящее изобретение относится к способу лечения острой миелогенной лейкемии (AML), включающему стадию введения нуждающемуся человеку ингибитора гомолога мышинового двойного микробелка 2 (MDM2) или его фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 представляет собой соединение формулы (I) или формулы (II). В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, триптолида, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SJ-172550, SAR405838, MI-773, MX69, YH239-EE, RO8994, нутлина-3, нутлина-3а, нутлина-3b, сердечметана, NSC59984, CHEMBL2386350, MK-8242, DS-3032, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей. В одном варианте

Настоящее изобретение относится к применению ингибитора гомолога мышинового двойного микро-белка 2 (MDM2) или его фармацевтически приемлемой соли для лечения карциномы из клеток Меркеля (МСС) у нуждающегося человека. В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 представляет собой соединение формулы (I) или формулы (II). В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, триптолида, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SJ-172550, SAR405838, MI-773, MX69, YH239-EE, RO8994, нутлина-3, нутлина-3а, нутлина-3b, сердеметана, NSC59984, ChEMBL2386350, MK-8242, DS-3032, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей. В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SAR405838, MK-8242, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей. В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 вводят в дозировке, выбранной из группы, состоящей из 15 мг один раз в день, 25 мг один раз в день, 30 мг один раз в день, 50 мг один раз в день, 60 мг один раз в день, 75 мг один раз в день, 90 мг один раз в день, 100 мг один раз в день, 120 мг один раз в день, 150 мг один раз в день, 175 мг один раз в день, 180 мг один раз в день, 200 мг один раз в день, 225 мг один раз в день, 240 мг один раз в день, 250 мг один раз в день, 275 мг один раз в день, 300 мг один раз в день, 325 мг один раз в день, 350 мг один раз в день, 360 мг один раз в день, 375 мг один раз в день, 480 мг один раз в день, 15 мг два раза в день, 25 мг два раза в день, 30 мг два раза в день, 50 мг два раза в день, 60 мг два раза в день, 75 мг два раза в день, 90 мг два раза в день, 100 мг два раза в день, 120 мг два раза в день, 150 мг два раза в день, 175 мг два раза в день, 180 мг два раза в день, 200 мг два раза в день, 225 мг два раза в день, 240 мг два раза в день, 250 мг два раза в день, 275 мг два раза в день, 300 мг два раза в день, 325 мг два раза в день, 350 мг два раза в день, 360 мг два раза в день, 375 мг два раза в день, и 480 мг два раза в день. В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 вводят человеку согласно параграфу "Дозировки и режимы дозирования".

Ингибитор MDM2.

Соединение формулы (I) имеет структуру и название, показанное ниже.

2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-((S)-1-(изопропилсульфонил)-3-метилбутан-2-ил)-3-метил-2-оксопиперидин-3-ил)уксусная кислота:



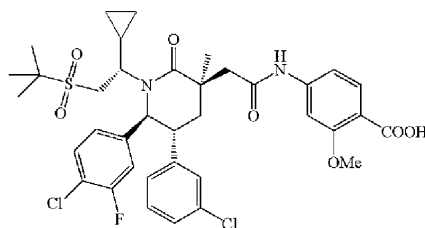
(I)

Синтез соединения формулы (I) приведен в международных заявках: WO 2011/153509 и WO 2014/200937; патентах США № 8569341; 9593129; 9296736; 9623018; 9757367; 9801867; 9376386; и 9855259, описание которых включено в настоящее изобретение с помощью ссылки во всей своей полноте.

В одном варианте осуществления, соединение формулы (I) или формулы (II) находится в аморфной форме. В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 представляет собой соединение формулы (I) или формулы (II) в кристаллической форме.

В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 представляет собой соединение формулы (I) в кристаллической безводной форме. В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 представляет собой соединение формулы (I) в кристаллической безводной форме, характеризующейся порошковой дифракционной рентгенограммой, содержащее пики при углах дифракции 2 тета в градусах приблизительно 11,6, 12,4, 18,6, 19,0, 21,6 и 23,6. В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 представляет собой соединение формулы (I) в кристаллической безводной форме, имеющей рентгеновскую дифрактограмму, по существу как показано на фиг. 1. Способ получения данной кристаллической формы описан в международной заявке WO 2014200937, описание которой включено в настоящее изобретение с помощью ссылки во всей своей полноте.

В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 представляет собой соединение формулы (II), имеющее структуру и название, показанные ниже.



(II)

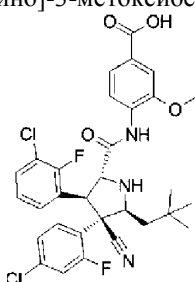
4-(2-((3R,5R,6S)-1-((S)-2-(трет-бутилсульфонил)-1-циклопропилэтил)-6-(4-хлор-3-фторфенил)-5-(3-хлорфенил)-3-метил-2-оксопиперидин-3-ил)ацетиламино)-2-метоксибензойная кислота.

Получение соединения формулы (II) приведено в патенте США № 8952036, описание которого включено в настоящее изобретение с помощью ссылки во всей своей полноте.

RG7388 (идазанутлин).

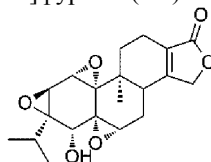
В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 представляет собой RG7388. RG7388 имеет химическую структуру и название, показанные как:

4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-хлор-2-фторфенил)-4-(4-хлор-2-фторфенил)-4-циано-5-(2,2-диметилпропил)пирролидин-2-карбонил]амино]-3-метоксибензойная кислота



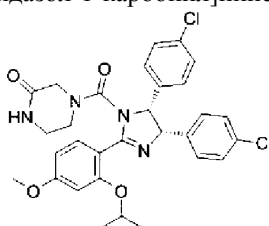
Триптолид (PG490)

В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 представляет собой триптолид. Триптолид имеет химическую структуру и название, показанные как: (5bS,6aS,7aS,8R,8aR,9aS,9bS,10aS,10bS)-8-гидрокси-8a-изопропил-10b-метил-2,5,5b,6,6a,8,8a,9a,9b,10b-декагидротрис(оксирено) [2',3':4b,5;2'',3'':6,7;2''',3''':8a,9] фенантро[1,2-с]фуран-3(1H)-он



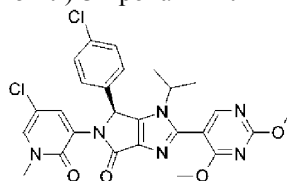
Нутлин-3а.

В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 представляет собой нутлин-3а. Нутлин-3а имеет химическую структуру и название, показанные как: 4-[(4S,5R)-4,5-бис(4-хлорфенил)-2-(4-метокси-2-пропан-2-илоксифенил)-4,5-дигидроимидазол-1-карбонил]пиперазин-2-он



HDM201.

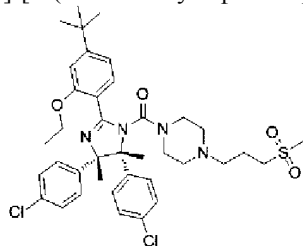
В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 представляет собой HDM201. HDM201 имеет химическую структуру и название, показанные как: (4S)-5-(5-хлор-1-метил-2-оксопиперидин-3-ил)-4-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-пропан-2-ил-4Н-пирроло[3,4-d]имидазол-6-он



RG7112.

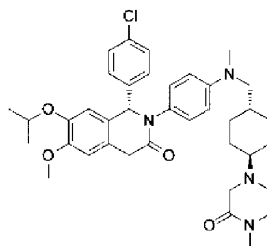
В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 представляет собой RG7112. RG7112 имеет

химическую структуру и название, показанные как: [(4S,5R)-2-(4-трет-бутил-2-этоксифенил)-4,5-бис(4-хлорфенил)-4,5-диметилимидазол-1-ил]-[4-(3-метил сульфонилпропил)пиперазин-1-ил]метанол



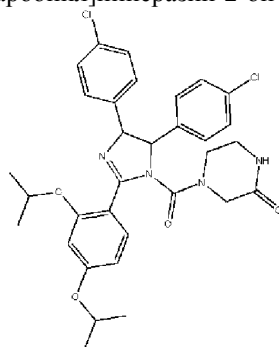
CGM097A.

В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 представляет собой CGM097A. CGM097A имеет химическую структуру и название, показанные как: (1S)-1-(4-хлорфенил)-6-метокси-2-[4-[метил-[[4-(4-метил-3-оксопиперазин-1-ил)циклогексил]метил]амино]фенил]-7-пропан-2-илокси-1,4-дигидроизохинолин-3-он



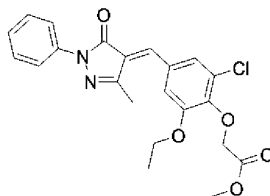
Нутлин-3.

В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 представляет собой нутлин-3. Нутлин-3 имеет химическую структуру и название, показанные как: 4-[4,5-бис(4-хлорфенил)-2-(4-метокси-2-пропан-2-илоксифенил)-4,5-дигидроимидазол-1-карбонил]пиперазин-2-он



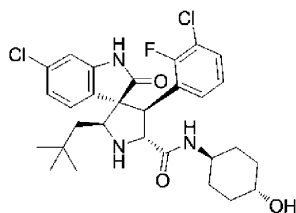
SJ-172550.

В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 представляет собой SJ-172550. SJ-172550 имеет химическую структуру и название, показанные как: метил 2-[2-хлор-6-этоксифенил]-4-[(3-метил-5-оксо-1-фенилпиразол-4-илиден)метил]фенокси]ацетат



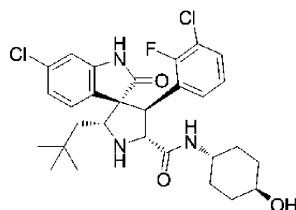
SAR405838 (MI-77301).

В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 представляет собой SAR405838. SAR405838 имеет химическую структуру и название, показанные как: (2'R,3R,3'S,5'S)-6-хлор-3'-(3-хлор-2-фторфенил)-5'-(2,2-диметилпропил)-N-(4-гидроxicиклогексил)-2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-пирролидин]-2'-карбоксамид



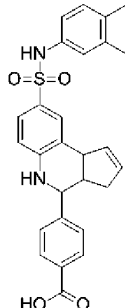
MI-773.

В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 представляет собой MI-773. MI-773 имеет химическую структуру и название, показанные как: (2'R,3S,3'S,5'R)-6-хлор-3'-(3-хлор-2-фторфенил)-5'-(2,2-диметилпропил)-N-(4-гидроксициклогексил)-2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-пирролидин]-2'-карбоксамид



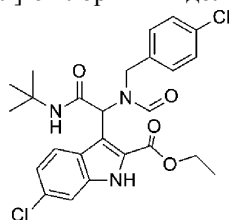
MX69.

В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 представляет собой MX69. MX69 имеет химическую структуру и название, показанные как: 4-[8-[(3,4-диметилфенил)сульфамойл]-3a,4,5,9b-тетрагидро-3H-циклопента[с]хинолин-4-ил]бензойная кислота



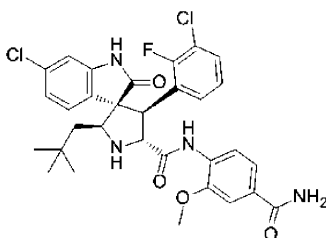
YH239-EE.

В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 представляет собой YH239-EE. YH239-EE имеет химическую структуру и название, показанные как: этил 3-[2-(трет-бутиламино)-1-[(4-хлорфенил)метилформиламино]-2-оксоэтил]-6-хлор-1H-индол-2-карбоксилат



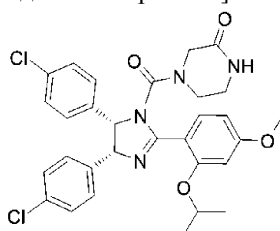
RO8994.

В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 представляет собой RO8994. RO8994 имеет химическую структуру и название, показанные как: (2'R,3R,3'S,5'S)-N-(4-карбамоил-2-метоксифенил)-6-хлор-3'-(3-хлор-2-фторфенил)-5'-(2,2-диметилпропил)-2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-пирролидин]-2'-карбоксамид



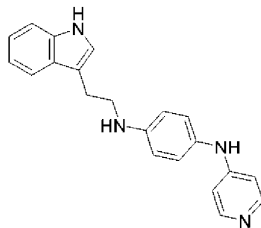
Нутлин-3b.

В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 представляет собой нутлин-3b. Нутлин-3b имеет химическую структуру и название, показанные как: 4-[(4R,5S)-4,5-бис(4-хлорфенил)-2-(4-метокси-2-пропан-2-илоксифенил)-4,5-дигидроимидазол-1-карбонил]пиперазин-2-он



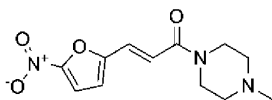
Сердемеган (JNJ-26854165).

В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 представляет собой Сердеметан. Сердеметан имеет химическую структуру и название, показанные как: 1-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-4-N-пиридин-4-илбензол-1,4-диамин



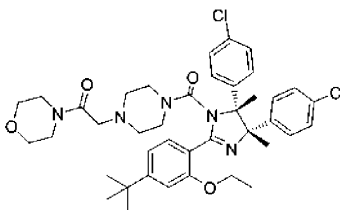
NSC59984.

В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 представляет собой NSC59984. NSC59984 имеет химическую структуру и название, показанные как: (E)-1-(4-метилпиперазин-1-ил)-3-(5-нитрофуран-2-ил)проп-2-ен-1-он



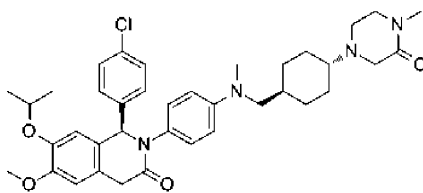
CHEMBL2386350.

В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 представляет собой CHEMBL2386350. CHEMBL2386350 имеет химическую структуру и название, показанные как: 2-[4-[(4S,5R)-2-(4-трет-бутил-2-этоксифенил)-4,5-бис(4-хлорфенил)-4,5-диметилимидазол-1-карбонил]пиперазин-1-ил]-1-морфолин-4-илэтанон



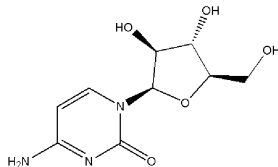
CGM0970B.

В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 представляет собой CGM0970B. CGM0970B имеет химическую структуру и название, показанные как: (1R)-1-(4-хлорфенил)-6-метокси-2-[4-[метил-[[4-(4-метил-3-оксопиперазин-1-ил)циклогексил]метил]амино]фенил]-7-пропан-2-илокси-1,4-дигидроизохинолин-3-он



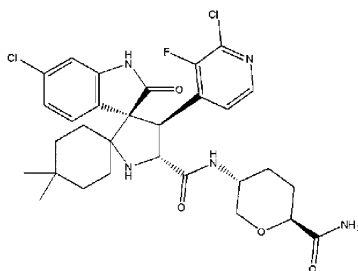
МК-8242.

В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 представляет собой МК-8242. МК-8242 имеет химическую структуру и название, показанные как: 4-амино-1-[(2R,3S,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)оксолан-2-ил]пиримидин-2-он



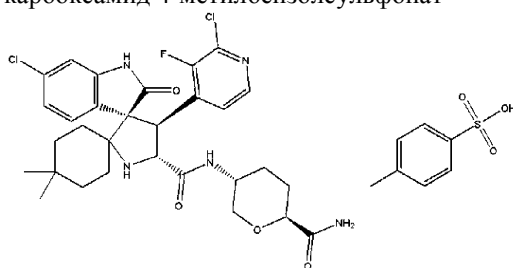
DS-3032.

В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 представляет собой DS-3032. DS-3032 имеет химическую структуру и название, показанные как: (3'R,4'S,5'R)-N-((3R,6S)-6-карбамоилтетрагидро-2H-пиран-3-ил)-6"-хлор-4'-(2-хлор-3-фторпиридин-4-ил)-4,4-диметил-2"-оксодиспиро[циклогексан-1,2'-пирролидин-3',3"-индолин]-5'-карбоксамид



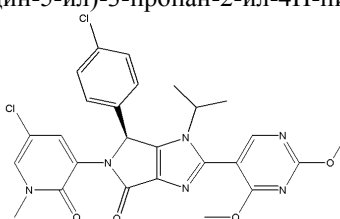
DS-3032B.

В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 представляет собой DS-3032B. DS-3032B имеет химическую структуру и название, показанные как: (3'R,4'S,5'R)-N-((3R,6S)-6-карбамоилтетрагидро-2H-пиран-3-ил)-6"-хлор-4'-(2-хлор-3-фторпиридин-4-ил)-4,4-диметил-2"-оксодиспиро[циклогексан-1,2'-пирролидин-3',3"-индолин]-5'-карбоксамида 4-метилбензолсульфонат



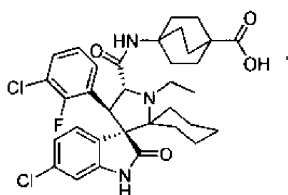
HDM201.

В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 представляет собой HDM201. HDM201 имеет химическую структуру и название, показанные как: (4S)-5-(5-хлор-1-метил-2-оксопиридин-3-ил)-4-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-пропан-2-ил-4H-пирроло[3,4-d]имидазол-6-он



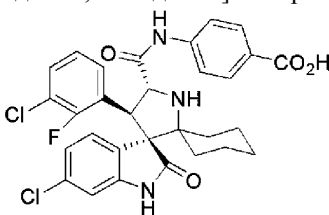
APG-115.

В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 представляет собой APG-115. APG-115 имеет химическую структуру и название, показанные как: 4-((3'R,4'S,5'R)-6"-Хлор-4'-(3-хлор-2-фторфенил)-1'-этил-2"-оксодиспиро[циклогексан-1,2'-пирролидин-3',3"-индолин]-5'-карбоксамида)бицикло[2,2,2]октан-1-карбоновая кислота



MI-1061.

В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 представляет собой APG-115. APG-115 имеет химическую структуру и название, показанные как: 4-((3'R,4'S,5'R)-6"-хлор-4'-(3-хлор-2-фторфенил)-2"-оксодиспиро[циклогексан-1,2'-пирролидин-3',3"-индолин]-5'-карбоксамида)бензойная кислота



Фармацевтические композиции.

В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль, для лечения рака, где рак выбран из группы, состоящей из карцином, таких как рак мочевого пузыря, груди, толстой кишки, прямой кишки, почек, печени, легких (мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак лег-

кого), пищевода, желчного пузыря, яичника, поджелудочной железы, желудка, шейки матки, щитовидной железы, простаты, головы и шеи, и кожи (включая базальную и плоскоклеточную карциному, меланому кожи, карциному из клеток Меркеля, саркому Капоши, лимфомы кожи); гемопэтические опухоли лимфоидного происхождения (включая лейкемию, острую лимфоцитарную лейкемию, хроническую миелогенную лейкемию, острую лимфобластную лейкемию, В-клеточную лимфому, Т-клеточную лимфому, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, волосатоклеточную лимфому и лимфому Беркитта) гемопэтические опухоли миелоидного происхождения (включая острую и хроническую миелогенную лейкемию, миелодиспластический синдром и промиелоцитарную лейкемию); опухоли мезенхимального происхождения (включая фибросаркому и рабдомиосаркому, и другие саркомы, например, мягких тканей и костей); опухоли центральной и периферической нервной системы (включая астроцитому, нейробластому, глиому, глиобластому и шванномы); и другие опухоли (включая меланому, семиному, тератоканциному, остеосаркому, пигментную ксанодерму, кератокантаному и фолликулярный рак щитовидной железы). В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 представляет собой соединение формулы (I) или формулы (II). В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, триптолида, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SJ-172550, SAR405838, MI-773, MX69, YH239-EE, RO8994, нутлина-3, нутлина-3а, нутлина-3b, сердеметана, NSC59984, ChEMBL2386350, MK-8242, DS-3032, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей. В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SAR405838, MK-8242, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей.

В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль, для лечения миелопролиферативного новообразования (MPN), где MPN выбран из группы, состоящей из истинной полицитемии (PV), миелофиброза, первичного миелофиброза, тромбоцитемии, эссенциальной тромбоцитемии (ЕТ), идиопатического миелофиброза, системного мастоцитоза (SM), хронической нейтрофильной лейкемии (CNL), миелодиспластического синдрома (MDS), системного заболевания тучных клеток (SMCD), где ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, триптолида, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SJ-172550, SAR405838, MI-773, MX69, YH239-EE, RO8994, нутлина-3, нутлина-3а, нутлина-3b, сердеметана, NSC59984, ChEMBL2386350, MK-8242, DS-3032, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей.

В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль, для лечения хронической миелогенной лейкемии (CML), где ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, триптолида, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SJ-172550, SAR405838, MI-773, MX69, YH239-EE, RO8994, нутлина-3, нутлина-3а, нутлина-3b, сердеметана, NSC59984, ChEMBL2386350, MK-8242, DS-3032, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей.

В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль, для лечения острой миелогенной лейкемии (AML), где ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, триптолида, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SJ-172550, SAR405838, MI-773, MX69, YH239-EE, RO8994, нутлина-3, нутлина-3а, нутлина-3b, сердеметана, NSC59984, ChEMBL2386350, MK-8242, DS-3032, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей.

В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль, для лечения карциномы из клеток Меркеля (MCC), где ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, триптолида, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SJ-172550, SAR405838, MI-773, MX69, YH239-EE, RO8994, нутлина-3, нутлина-3а, нутлина-3b, сердеметана, NSC59984, ChEMBL2386350, MK-8242, DS-3032, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей.

В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль, для лечения миелопролиферативного новообразования (MPN), где MPN выбран из группы, состоящей из истинной полицитемии (PV), миелофиброза, первичного миелофиброза, тромбоцитемии, эссенциальной тромбоцитемии (ЕТ), идиопатического миелофиброза, системного мастоцитоза (SM), хронической нейтрофильной лейкемии (CNL), миелодиспластического синдрома (MDS), системного заболевания тучных клеток (SMCD), где ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SAR405838, MK-8242, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей.

В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 представляет собой соединение формулы (I) или формулы (II). В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к фармацев-

тическим композициям, содержащим соединение формулы (I) или формулы (II) или их фармацевтически приемлемую соль, для лечения миелопролиферативного новообразования (MPN), где MPN выбран из группы, состоящей из истинной полицитемии (PV), миелофиброза, первичного миелофиброза, тромбоцитемии, эссенциальной тромбоцитемии (ЕТ), идиопатического миелофиброза, системного мастоцитоза (SM), хронической нейтрофильной лейкемии (CNL), миелодиспластического синдрома (MDS), системного заболевания тучных клеток (SMCD).

В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение формулы (I) или формулы (II) или их фармацевтически приемлемую соль, для лечения миелопролиферативного новообразования (MPN), где MPN выбран из группы, состоящей из истинной полицитемии (PV), эссенциальной тромбоцитемии (ЕТ), и первичного миелофиброза.

В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение формулы (I) или формулы (II) или их фармацевтически приемлемую соль, для лечения истинной полицитемии (PV).

В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль, для лечения истинной полицитемии (PV), где ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, триптолида, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SJ-172550, SAR405838, MI-773, MX69, YH239-EE, RO8994, нутлина-3, нутлина-3а, нутлина-3b, сердеметана, NSC59984, ChEMBL2386350, MK-8242, DS-3032, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей.

В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль, для лечения истинной полицитемии (PV), где ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SAR405838, MK-8242, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей.

В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение формулы (I) или формулы (II) или их фармацевтически приемлемую соль, для лечения эссенциальной тромбоцитемии (ЕТ).

В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль, для лечения эссенциальной тромбоцитемии (ЕТ), где ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, триптолида, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SJ-172550, SAR405838, MI-773, MX69, YH239-EE, RO8994, нутлина-3, нутлина-3а, нутлина-3b, сердеметана, NSC59984, ChEMBL2386350, MK-8242, DS-3032, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей.

В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль, для лечения эссенциальной тромбоцитемии (ЕТ), где ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SAR405838, MK-8242, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей.

В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение формулы (I) или формулы (II) или их фармацевтически приемлемую соль для лечения первичного миелофиброза.

В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль, для лечения первичного миелофиброза, где ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, триптолида, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SJ-172550, SAR405838, MI-773, MX69, YH239-EE, RO8994, нутлина-3, нутлина-3а, нутлина-3b, сердеметана, NSC59984, ChEMBL2386350, MK-8242, DS-3032, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей.

В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль, для лечения первичного миелофиброза, где ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SAR405838, MK-8242, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей.

В одном варианте осуществления, миелофиброз выбран из первичного миелофиброза (PMF), миелофиброза после истинной полицитемии (пост-PV MF) и миелофиброза после эссенциальной тромбоцитемии (пост-ЕТ MF).

Фармацевтические композиции обычно формулируют так, чтобы они обеспечивали терапевтически эффективное количество ингибитора MDM2 или его фармацевтически приемлемой соли. При необходимости, фармацевтические композиции содержат его фармацевтически приемлемую соль и/или координа-

ционный комплекс, и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, носителей, включая инертные твердые разбавители и наполнители, разбавители, включая стерильный водный раствор и различные органические растворители, усилители проницаемости, солюбилизаторы и адъюванты. При желании, другие ингредиенты в дополнение к ингибитору MDM2 или его фармацевтически приемлемой соли можно смешивать в препарате, или оба компонента можно формулировать в виде отдельных препаратов для применения в комбинации по отдельности или в одно и то же время.

В избранных вариантах осуществления, концентрация ингибитора MDM2 или его фармацевтически приемлемой соли, обеспечиваемая в фармацевтических композициях настоящего изобретения, составляет меньше чем, например, 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,1, 0,09, 0,08, 0,07, 0,06, 0,05, 0,04, 0,03, 0,02, 0,01, 0,009, 0,008, 0,007, 0,006, 0,005, 0,004, 0,003, 0,002, 0,001, 0,0009, 0,0008, 0,0007, 0,0006, 0,0005, 0,0004, 0,0003, 0,0002 или 0,0001% вес./вес., вес./об. или об./об.

В избранных вариантах осуществления, концентрация ингибитора MDM2 или его фармацевтически приемлемой соли, обеспечиваемая в фармацевтических композициях настоящего изобретения, является независимо большей чем 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 19,75, 19,50, 19,25, 19, 18,75, 18,50, 18,25, 18, 17,75, 17,50, 17,25, 17, 16,75, 16,50, 16,25, 16, 15,75, 15,50, 15,25, 15, 14,75, 14,50, 14,25, 14, 13,75, 13,50, 13,25, 13, 12,75, 12,50, 12,25, 12, 11,75, 11,50, 11,25, 11, 10,75, 10,50, 10,25, 10, 9,75, 9,50, 9,25, 9, 8,75, 8,50, 8,25, 8, 7,75, 7,50, 7,25, 7, 6,75, 6,50, 6,25, 6, 5,75, 5,50, 5,25, 5, 4,75, 4,50, 4,25, 4, 3,75, 3,50, 3,25, 3, 2,75, 2,50, 2,25, 2, 1,75, 1,50, 1,25, 1, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,1, 0,09, 0,08, 0,07, 0,06, 0,05, 0,04, 0,03, 0,02, 0,01, 0,009, 0,008, 0,007, 0,006, 0,005, 0,004, 0,003, 0,002, 0,001, 0,0009, 0,0008, 0,0007, 0,0006, 0,0005, 0,0004, 0,0003, 0,0002 или 0,0001% вес./вес., вес./об. или об./об.

В избранных вариантах осуществления, концентрация ингибитора MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль независимо находится в диапазоне от приблизительно 0,0001 до приблизительно 50%, от приблизительно 0,001 до приблизительно 40%, от приблизительно 0,01 до приблизительно 30%, от приблизительно 0,02 до приблизительно 29%, от приблизительно 0,03 до приблизительно 28%, от приблизительно 0,04 до приблизительно 27%, от приблизительно 0,05 до приблизительно 26%, от приблизительно 0,06 до приблизительно 25%, от приблизительно 0,07 до приблизительно 24%, от приблизительно 0,08 до приблизительно 23%, от приблизительно 0,09 до приблизительно 22%, от приблизительно 0,1 до приблизительно 21%, от приблизительно 0,2 до приблизительно 20%, от приблизительно 0,3 до приблизительно 19%, от приблизительно 0,4 до приблизительно 18%, от приблизительно 0,5 до приблизительно 17%, от приблизительно 0,6 до приблизительно 16%, от приблизительно 0,7 до приблизительно 15%, от приблизительно 0,8 до приблизительно 14%, от приблизительно 0,9 до приблизительно 12% или от приблизительно 1 до приблизительно 10% вес./вес., вес./об. или об./об.

В избранных вариантах осуществления, концентрация ингибитора MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль независимо находится в диапазоне от приблизительно 0,001 до приблизительно 10%, от приблизительно 0,01 до приблизительно 5%, от приблизительно 0,02 до приблизительно 4,5%, от приблизительно 0,03 до приблизительно 4%, от приблизительно 0,04 до приблизительно 3,5%, от приблизительно 0,05 до приблизительно 3%, от приблизительно 0,06 до приблизительно 2,5%, от приблизительно 0,07 до приблизительно 2%, от приблизительно 0,08 до приблизительно 1,5%, от приблизительно 0,09 до приблизительно 1%, от приблизительно 0,1 до приблизительно 0,9% вес./вес., вес./об. или об./об.

В избранных вариантах осуществления, количество ингибитора MDM2 или его фармацевтически приемлемой соли независимо равно или является меньшим чем 10, 9,5, 9,0, 8,5, 8,0, 7,5, 7,0, 6,5, 6,0, 5,5, 5,0, 4,5, 4,0, 3,5, 3,0, 2,5, 2,0, 1,5, 1,0, 0,95, 0,9, 0,85, 0,8, 0,75, 0,7, 0,65, 0,6, 0,55, 0,5, 0,45, 0,4, 0,35, 0,3, 0,25, 0,2, 0,15, 0,1, 0,09, 0,08, 0,07, 0,06, 0,05, 0,04, 0,03, 0,02, 0,01, 0,009, 0,008, 0,007, 0,006, 0,005, 0,004, 0,003, 0,002, 0,001, 0,0009, 0,0008, 0,0007, 0,0006, 0,0005, 0,0004, 0,0003, 0,0002 или 0,0001 г.

В избранных вариантах осуществления, количество ингибитора MDM2 или его фармацевтически приемлемой соли является независимо большим чем 0,0001, 0,0002, 0,0003, 0,0004, 0,0005, 0,0006, 0,0007, 0,0008, 0,0009, 0,001, 0,0015, 0,002, 0,0025, 0,003, 0,0035, 0,004, 0,0045, 0,005, 0,0055, 0,006, 0,0065, 0,007, 0,0075, 0,008, 0,0085, 0,009, 0,0095, 0,01, 0,015, 0,02, 0,025, 0,03, 0,035, 0,04, 0,045, 0,05, 0,055, 0,06, 0,065, 0,07, 0,075, 0,08, 0,085, 0,09, 0,095, 0,1, 0,15, 0,2, 0,25, 0,3, 0,35, 0,4, 0,45, 0,5, 0,55, 0,6, 0,65, 0,7, 0,75, 0,8, 0,85, 0,9, 0,95, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5 или 10 г.

Ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемая соль являются эффективными в широком диапазоне доз. Например, при лечении взрослых людей, дозировка, независимо находящаяся в диапазоне 0,01-1000 мг, 0,5-100 мг, 1-50 мг в день, и 5-40 мг в день представляет собой примеры дозировки, которую можно применять. Точная дозировка будет зависеть от пути введения, формы, в которой соединение вводят, пола и возраста пациента, подлежащего лечению, веса тела пациента, подлежащего лечению, и предпочтений и опыта лечащего врача.

Ниже описаны неограничивающие примерные фармацевтические композиции и способы их получения.

Фармацевтические композиции для перорального введения.

В избранных вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции для перорального введения, содержащей ингибитор MDM2 или его фармацевтически при-

емлемую соль, и фармацевтическое вспомогательное вещество, пригодное для перорального введения.

В избранных вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к указанным фармацевтическим композициям для перорального введения, содержащим: (i) эффективное количество ингибитора MDM2 или его фармацевтически приемлемой соли, в комбинации и (ii) фармацевтическое вспомогательное вещество, пригодное для перорального введения. В избранных вариантах осуществления, композиция дополнительно содержит (iii) эффективное количество, по меньшей мере, одного дополнительного активного ингредиента.

В избранных вариантах осуществления, фармацевтическая композиция может представлять собой жидкую фармацевтическую композицию, пригодную для перорального потребления. Фармацевтические композиции настоящего изобретения, пригодные для перорального введения, могут быть представлены в виде дискретных лекарственных форм, таких как капсулы, сашэ или таблетки, или жидкостей или аэрозольных спреев, причем каждый содержит предварительно определенное количество активного ингредиента в виде порошка или гранул, в виде раствора или суспензии в водной или неводной жидкости, эмульсии масло-в-воде или жидкой эмульсии вода-в-масле. Данные лекарственные формы можно получить любым из способов, но все способы включают стадию объединения активного ингредиента (ов) с носителем, который представляет собой один или несколько необходимых ингредиентов. Как правило, композиции получают равномерным и тщательным смешением активного ингредиента (ов) с жидкими носителями или тонко измельченными твердыми носителями или обоими, и затем, если необходимо, приданием продукту формы желаемого вида. Например, таблетку можно получить прессованием или формованием, необязательно с одним или несколькими вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки можно получить прессованием в подходящем устройстве активного ингредиента в сыпучей форме, такой как порошок или гранулы, необязательно смешанного с наполнителем, таким как, но не ограничиваясь, связующее, смазывающий агент, инертный разбавитель и/или поверхностно-активный или диспергирующий агент. Формованные таблетки можно получить формованием в подходящей машине смеси порошкообразного соединения, смоченного инертным жидким разбавителем.

Настоящее изобретение дополнительно включает безводные фармацевтические композиции и лекарственные формы, поскольку вода может способствовать разложению некоторых соединений. Например, воду можно добавлять (например, 5%) в фармацевтической области техники как средство моделирования длительного хранения для определения таких характеристик, как срок годности или стабильность составов с течением времени. Безводные фармацевтические композиции и лекарственные формы настоящего изобретения можно получить, применяя безводные ингредиенты или ингредиенты с низким содержанием влаги и условия с низким влагосодержанием или низкой влажностью. Фармацевтические композиции и лекарственные формы настоящего изобретения, которые содержат лактозу, можно получить безводными, если ожидается существенный контакт с влагой и/или влажностью во время производства, упаковки и/или хранения. Безводную фармацевтическую композицию можно получить и хранить так, чтобы сохранялись ее безводные свойства. Соответственно, безводные композиции можно упаковывать, применяя материалы, которые, как известно, предотвращают воздействие воды, так что их можно включать в подходящие наборы для формулирования. Примеры подходящей упаковки включают, но не ограничиваются, герметично запечатанную фольгу, пластик и подобные, контейнеры для стандартных доз, блистерные упаковки и стрип-упаковки.

Ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль можно объединять в однородную смесь с фармацевтическим носителем согласно общепринятым способам получения фармацевтических составов. Носитель может принимать самые разные формы в зависимости от формы препарата, требуемого для введения. При получении композиций для пероральной лекарственной формы в качестве носителей можно применять любую из обычных фармацевтических сред, таких как, например, вода, гликоли, масла, спирты, ароматизаторы, консерванты, красители и подобные в случае пероральных жидких препаратов (таких как суспензии, растворы и эликсиры) или аэрозоли; или носители, такие как крахмалы, сахара, микрокристаллическая целлюлоза, разбавители, гранулирующие агенты, смазывающие агенты, связующие и разрыхлители, можно применять в случае пероральных твердых препаратов, в некоторых вариантах осуществления без применения лактозы. Например, подходящие носители включают порошки, капсулы и таблетки с твердыми пероральными препаратами. При желании на таблетки можно нанести покрытие стандартными водными или неводными способами.

Связующие агенты, подходящие для применения в фармацевтических композициях и лекарственных формах, включают, но не ограничиваются ими, кукурузный крахмал, картофельный крахмал или другие крахмалы, желатин, природные и синтетические камеди, такие как гуммиарабик, альгинат натрия, альгиновая кислота, другие альгинаты, порошкообразный трагакант, гуаровая камедь, целлюлозу и ее производные (например, этилцеллюлозу, ацетат целлюлозы, карбоксиметилцеллюлозу кальция, карбоксиметилцеллюлозу натрия), поливинилпирролидон, метилцеллюлозу, предварительно желатинизированный крахмал, гидроксипропилметилцеллюлозу, микрокристаллическую целлюлозу и их смеси.

Примеры подходящих наполнителей для применения в фармацевтических композициях и лекарственных формах, описанных в настоящем изобретении, включают, но не ограничиваются, тальк, карбонат кальция (например, гранулы или порошок), микрокристаллическую целлюлозу, порошкообразную цел-

люлозу, декстраты, каолин, маннит, кремниевую кислоту, сорбит, крахмал, предварительно желатинизированный крахмал и их смеси.

Разрыхлители можно применять в композициях настоящего изобретения для получения таблеток, которые распадаются при воздействии водной среды. Слишком большое количество разрыхлителя может привести к получению таблеток, которые распадаются в бутылке. Слишком малое количество может быть недостаточным для того, чтобы произошел распад, что изменяет скорость и степень высвобождения активных ингредиентов из лекарственной формы. Таким образом, достаточное количество разрыхлителя, которое не является ни слишком маленьким, ни слишком большим, чтобы пагубно изменить высвобождение активного ингредиента (ов), можно применять для получения лекарственных форм соединений, описанных в настоящем изобретении. Количество применяемого разрыхлителя может варьироваться в зависимости от типа состава и способа введения и может быть легко распознано специалистами в данной области техники. От приблизительно 0,5 до приблизительно 15 массовых процентов разрыхлителя или от приблизительно 1 до приблизительно 5 массовых процентов разрыхлителя можно применять в фармацевтической композиции. Разрыхлители, которые можно применять для получения фармацевтических композиций и лекарственных форм настоящего изобретения, включают, но не ограничиваются, агар-агар, альгиновую кислоту, карбонат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, натрийкроскармеллозу, кросповидон, полакрилин калия, натрийгликолят крахмала, картофельный или тапиоковый крахмал, другие крахмалы, предварительно желатинизированный крахмал, другие крахмалы, глины, другие альгины, другие целлюлозы, камеди или их смеси.

Смазывающие агенты, которые можно применять для формирования фармацевтических композиций и лекарственных форм настоящего изобретения, включают, но не ограничиваются, стеарат кальция, стеарат магния, минеральное масло, легкое минеральное масло, глицерин, сорбит, маннит, полиэтиленгликоль, другие гликоли, стеариновую кислоту, лаурилсульфат натрия, тальк, гидрогенизированное растительное масло (например, арахисовое масло, хлопковое масло, подсолнечное масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло), стеарат цинка, этилолеат, этиллауреат, агар или их смеси. Дополнительные смазывающие агенты включают, например, силоидный силикагель, коагулированный аэрозоль синтетического диоксида кремния или их смеси. Необязательно можно добавлять смазывающий агент в количестве менее чем приблизительно 1% по массе фармацевтической композиции.

Когда для перорального введения желательны водные суспензии и/или эликсиры, основным активный ингредиент в них можно смешивать с различными подсластителями или ароматизаторами, красящими веществами или красителями и, если необходимо, эмульгирующими и/или суспендирующими агентами, вместе с такими разбавителями, как вода, этанол, пропиленгликоль, глицерин и их различные комбинации.

Таблетки могут быть без покрытия или покрыты известными способами, чтобы замедлить распад и абсорбцию в желудочно-кишечном тракте и, таким образом, обеспечить устойчивое действие в течение более длительного периода. Например, можно применять материал для задержки по времени, такой как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат. Составы для перорального применения также можно представить в виде твердых желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешивают с инертным твердым разбавителем, например, карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, или в виде мягких желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешивают с водой или масляной средой, например, арахисовым маслом, жидким парафином или оливковым маслом.

Поверхностно-активные вещества, которые можно применять для получения фармацевтических композиций и лекарственных форм настоящего изобретения, включают, но не ограничиваются, гидрофильные поверхностно-активные вещества, липофильные поверхностно-активные вещества и их смеси. То есть, можно применять смесь гидрофильных поверхностно-активных веществ, можно применять смесь липофильных поверхностно-активных веществ или можно применять смесь, по меньшей мере, одного гидрофильного поверхностно-активного вещества и, по меньшей мере, одного липофильного поверхностно-активного вещества.

Подходящее гидрофильное поверхностно-активное вещество может обычно иметь значение HLB, по меньшей мере, 10, в то время как подходящие липофильные поверхностно-активные вещества могут обычно иметь значение HLB равное или меньшее 10. Эмпирический параметр, применяемый для характеристики относительной гидрофильности и гидрофобности неионных амфифильных соединений, представляют собой гидрофильно-липофильный баланс (значение "HLB"). Поверхностно-активные вещества с более низкими значениями HLB являются более липофильными или гидрофобными и обладают большей растворимостью в маслах, в то время как поверхностно-активные вещества с более высокими значениями HLB являются более гидрофильными и имеют большую растворимость в водных растворах. Гидрофильными поверхностно-активными веществами обычно считают те соединения, которые имеют значение HLB больше приблизительно 10, а также анионные, катионные или цвиттерийонные соединения, для которых шкала HLB обычно не применима. Аналогично, липофильные (т.е. гидрофобные) поверхностно-активные вещества представляют собой соединения, имеющие значение HLB, равное или меньшее приблизительно 10. Однако значение HLB поверхностно-активного вещества является лишь приблизительным ориентиром, обычно применяемым для создания рецептур промышленных, фармацевтических и

косметических эмульсий.

Гидрофильные поверхностно-активные вещества могут быть ионными или неионными. Подходящие ионные поверхностно-активные вещества включают, но не ограничиваются, соли алкиламмония; соли фузидовой кислоты; производные жирных кислот и аминокислот, олигопептиды и полипептиды; глицеридные производные аминокислот, олигопептиды и полипептиды; лецитины и гидрогенизированные лецитины; лизолецитины и гидрогенизированные лизолецитины; фосфолипиды и их производные; лизофосфолипиды и их производные; соли сложных эфиров карнитина и жирных кислот; соли алкилсульфатов; соли жирных кислот; докузат натрия; ацилактилаты; моно- и диацетилированные эфиры моно- и диглицеридов и винной кислоты; сукцинированные моно- и диглицериды; сложные эфиры моно- и диглицеридов и лимонной кислоты; и их смеси.

В вышеупомянутой группе ионные поверхностно-активные вещества включают, например, лецитины, лизолецитин, фосфолипиды, лизофосфолипиды и их производные; соли сложных эфиров карнитина и жирных кислот; соли алкилсульфатов; соли жирных кислот; докузат натрия; ацилактилаты; моно- и диацетилированные эфиры моно- и диглицеридов и винной кислоты; сукцинированные моно- и диглицериды; сложные эфиры моно- и диглицеридов и лимонной кислоты; и их смеси.

Ионные поверхностно-активные вещества могут представлять собой ионизированные формы лецитина, лизолецитина, фосфатидилхолина, фосфатидилэтаноламина, фосфатидилглицерина, фосфатидной кислоты, фосфатидилсерина, лизофосфатидилхолина, лизофосфатидилэтаноламина, лизофосфатидилглицерона, лизофосфатидиновой кислоты, лизофосфатидилсерина, ПЭГ-фосфатидилэтаноламина, ПВП-фосфатидилэтаноламина, эфиры молочной кислоты с жирными кислотами, стеарил-2-лактат, стеариллактат, сукцинированные моноглицериды, моно/диацетилированные сложные эфиры моно/диглицеридов и винной кислоты, сложные эфиры моно/диглицеридов и лимонной кислоты, холилсаркозин, капроат, каприлат, капрат, лаурат, мирилат, пальмитат, олеат, рицинолеат, линолеат, линоленат, стеарат, лаурилсульфат, терецилсульфат, докузат, лаурилкарнитины, пальмитилкарнитины, миристилкарнитины и их соли и смеси.

Гидрофильные неионные поверхностно-активные вещества могут включать, но не ограничиваются, алкилглюкозиды; алкилмальтозиды; алкилтиоглюкозиды; лаурилмакроглицериды; простые алкиловые эфиры полиоксисилена, такие как простые алкиловые эфиры полиэтиленгликоля; полиоксисиленаалкилфенолы, такие как алкилфенолы полиэтиленгликоля; сложные эфиры полиоксисиленаалкилфенола и жирных кислот, такие как моноэфиры полиэтиленгликоля и жирных кислот и сложные диэфиры полиэтиленгликоля и жирных кислот; сложные эфиры полиэтиленгликольглицерина и жирных кислот; сложные эфиры полиглицерина и жирных кислот; сложные эфиры полиоксисиленасорбитана и жирных кислот, такие как сложные эфиры полиэтиленгликольсорбитана и жирных кислот; гидрофильные продукты переэтерификации полиола, по меньшей мере, одним членом группы, состоящей из глицеридов, растительных масел, гидрогенизированных растительных масел, жирных кислот и стеролов; полиоксиэтиленовые стеролы, их производные и аналоги; полиоксиэтилированные витамины и их производные; блочные сополимеры полиоксиэтилена и полиоксипропилена; и их смеси; сложные эфиры полиэтиленглицольсорбитана и жирных кислот и гидрофильные продукты переэтерификации полиола, по меньшей мере, одним членом группы, состоящей из триглицеридов, растительных масел и гидрогенизированных растительных масел. Полиол может представлять собой глицерин, этиленглицоль, полиэтиленглицоль, сорбит, пропиленглицоль, пентаэритрит или сахарид.

Другие гидрофильные неионные поверхностно-активные вещества включают, без ограничения, лаурат ПЭГ-10, лаурат ПЭГ-12, лаурат ПЭГ-20, лаурат ПЭГ-32, дилаурат ПЭГ-32, олеат ПЭГ-12, олеат ПЭГ-15, олеат ПЭГ-20, диолеат ПЭГ-20, олеат ПЭГ-32, олеат ПЭГ-200, олеат ПЭГ-400, стеарат ПЭГ-15, дистеарат ПЭГ-32, стеарат ПЭГ-40, стеарат ПЭГ-100, дилаурат ПЭГ-20, глицерилтриолеат ПЭГ-25, диолеат ПЭГ-32, глицериллаурат ПЭГ-20, глицериллаурат ПЭГ-30, глицерилстеарат ПЭГ-20, глицерилстеарат ПЭГ-20, глицерилстеарат ПЭГ-30, глицериллаурат ПЭГ-30, глицериллаурат ПЭГ-40, ПЭГ-40 пальмоядровое масло, ПЭГ-50 гидрогенизированное касторовое масло, ПЭГ-40 касторовое масло, ПЭГ-35 касторовое масло, ПЭГ-60 касторовое масло, ПЭГ-40 гидрогенизированное касторовое масло, ПЭГ-60 гидрогенизированное касторовое масло, ПЭГ-60 кукурузное масло, ПЭГ-6 капрат/каприлатглицериды, ПЭГ-8 капрата/каприлата глицериды, лаурат полиглицерил-10, ПЭГ-30 холестерин, ПЭГ-25 фитостерин, ПЭГ-30 соевый стерол, триолеат ПЭГ-20, сорбитанолеат ПЭГ-40, сорбитанлаурат ПЭГ-80, полисорбат 20, полисорбат 80, ПОЭ-9 лауриловый эфир, ПОЭ-23 лауриловый эфир, ПОЭ-10 олеиловый эфир, ПОЭ-20 олеиловый эфир, ПОЭ-20 стеариловый эфир, токоферилсукцинат ПЭГ-100, ПЭГ-24 холестерин, полиглицерил-10 олеат, Tween 40, Tween 60, моностеарат сахарозы, монолаурат сахарозы, монопальмитат сахарозы, серия ПЭГ 10-100 нонилфенола, серия ПЭГ 15-100 октилфенола и полксамеры.

Подходящие липофильные поверхностно-активные вещества включают, только в качестве примера: жирные спирты; эфиры глицерина и жирных кислот; эфиры ацетилированного глицерина и жирных кислот; эфиры низших спиртов и жирных кислот; эфиры пропиленгликоля и жирных кислот; эфиры сорбитана и жирных кислот; эфиры полиэтиленглицольсорбитана и жирных кислот; стеролы и производные стерола; полиоксиэтилированные стеролы и производные стеролов; алкиловые эфиры полиэтиленгликоля; сложные эфиры сахаров; эфиры сахаров; производные моно- и диглицеридов и молочной кислоты;

продукты гидрофобной переэтерификации полиола, по меньшей мере, одним членом группы, состоящей из глицеридов, растительных масел, гидрогенизированных растительных масел, жирных кислот и стеролов; жирорастворимые витамины/производные витаминов; и их смеси. В данной группе предпочтительные липофильные поверхностно-активные вещества включают эфиры глицерина и жирных кислот, эфиры пропиленгликоля и жирных кислот и их смеси, или представляют собой гидрофобные продукты переэтерификации полиола, по меньшей мере, одним членом группы, состоящей из растительных масел, гидрогенизированных растительных масел и триглицеридов.

В одном варианте осуществления, композиция может содержать солюбилизатор для обеспечения хорошей солюбилизации и/или растворения соединения настоящего изобретения и для минимизации осаждения соединения настоящего изобретения. Это может быть особенно важно для композиций не для перорального применения, таких как композиции для инъекций. Солюбилизатор также можно добавлять для увеличения растворимости гидрофильного лекарственного средства и/или других компонентов, таких как поверхностно-активные вещества, или для поддержания композиции в виде стабильного или гомогенного раствора или дисперсии.

Примеры подходящих солюбилизаторов включают, но не ограничиваются, следующие: спирты и полиолы, такие как этанол, изопропанол, бутанол, бензиловый спирт, этиленгликоль, пропиленгликоль, бутандиолы и его изомеры, глицерин, пентаэритрит, сорбитол, маннит, транскутол, диметилизосорбид, полиэтиленгликоль, полипропиленгликоль, поливиниловый спирт, гидроксипропилметцеллюлозу и другие производные целлюлозы, циклодекстрины и производные циклодекстрина; простые эфиры полиэтиленгликолей, имеющие среднюю молекулярную массу от приблизительно 200 до приблизительно 6000, такие как эфир тетрагидрофурурилового спирта и ПЭГ (гликофуrol) или метокси ПЭГ; амиды и другие азотсодержащие соединения, такие как 2-пирролидон, 2-пиперидон, ϵ -капролактан, N-алкилпирролидон, N-гидроксиалкилпирролидон, N-алкилпиперидон, N-алкилкапролактан, диметилацетамид и поливинилпирролидон; сложные эфиры, такие как этилпропионат, трибутилцитрат, ацетилтриэтилцитрат, ацетилтрибутилцитрат, триэтилцитрат, этилолеат, этилкаприлат, этилбутират, триацетин, пропиленгликольмоноацетат, пропиленгликольдиацетат, эпсилон-капролактон и его изомеры, δ -валеролактон и его изомеры, β -бутиролактон и его изомеры; и другие солюбилизаторы, известные в данной области техники, такие как диметилацетамид, диметилизосорбид, N-метилпирролидоны, монооктаноин, простой моноэтиловый эфир диэтиленгликоля и воду.

Можно также применять смеси солюбилизаторов. Примеры включают, но не ограничиваются, триацетин, триэтилцитрат, этилолеат, этилкаприлат, диметилацетамид, N-метилпирролидон, N-гидроксиэтилпирролидон, поливинилпирролидон, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилциклодекстрины, этанол, полиэтиленгликоль 200-100, гликофуrol, транскутол, пропиленгликоль и диметилизосорбид. Особенно предпочтительные солюбилизаторы включают сорбит, глицерин, триацетин, этиловый спирт, ПЭГ-400, гликофуrol и пропиленгликоль.

Количество солюбилизатора, которое может быть включено, конкретно не ограничено. Количество указанного солюбилизатора может быть ограничено до биологически приемлемого количества, которое может легко определить специалист в данной области техники. В некоторых случаях может быть полезным включение количеств солюбилизаторов, намного превышающие биоприемлемые количества, например, для максимального увеличения концентрации лекарственного средства, причем избыток солюбилизатора удаляют перед предоставлением композиции пациенту, применяя общепринятые способы, таких как перегонка или упаривание. Таким образом, если он присутствует, солюбилизатор может находиться в массовом соотношении 10, 25, 50, 100% или вплоть до приблизительно 200% по весу, исходя из общей массы лекарственного средства и других вспомогательных веществ. При необходимости, можно также применять очень небольшие количества солюбилизатора, например 5, 2, 1% или даже меньше. Обычно солюбилизатор может присутствовать в количестве от приблизительно 1% до приблизительно 100%, более обычно от приблизительно 5 до приблизительно 25% по весу.

Композиция может дополнительно содержать одну или несколько фармацевтически приемлемых добавок и вспомогательные вещества. Данные добавки и вспомогательные вещества включают, без ограничения, агенты, снижающие липкость, противовспенивающие агенты, буферные агенты, полимеры, антиоксиданты, консерванты, хелатирующие агенты, модуляторы вязкости, модификаторы тоничности, ароматизаторы, красители, отдушки, замутняющие агенты, суспендирующие агенты, связующие, наполнители, пластификаторы, смазывающие агенты и их смеси.

Кроме того, кислоту или основание можно включать в композицию для облегчения обработки, для повышения стабильности или по другим причинам. Примеры фармацевтически приемлемых оснований включают аминокислоты, эфиры аминокислот, гидроксид аммония, гидроксид калия, гидроксид натрия, гидрокарбонат натрия, гидроксид алюминия, карбонат кальция, гидроксид магния, алюмосиликат магния, синтетический силикат алюминия, синтетический гидрокальцит, гидроксид магния-алюминия, диизопропилэтиламин, этаноламин, этилендиамин, триэтанолламин, триэтиламин, триизопропанолламин, триметиламин, трис(гидроксиметил)аминометан (TRIS) и подобные. Также подходящими являются основания, которые представляют собой соли фармацевтически приемлемой кислоты, такой как уксусная ки-

слота, акриловая кислота, адипиновая кислота, альгиновая кислота, алкансульфоновая кислота, аминокислоты, аскорбиновая кислота, бензойная кислота, борная кислота, масляная кислота, угольная кислота, лимонная кислота, жирные кислоты, муравьиная кислота, фумаровая кислота, глюконовая кислота, гидрохиносульфоновая кислота, изоаскорбиновая кислота, молочная кислота, малеиновая кислота, щавелевая кислота, пара-бромфенилсульфоновая кислота, пропионовая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота, янтарная кислота, дубильная кислота, винная кислота, тиогликолевая кислота, толуолсульфоновая кислота, мочева кислота и подобные. Также можно применять соли полипротонных кислот, такие как фосфат натрия, гидрофосфат динатрия и дигидрофосфат натрия. Когда основание представляет собой соль, катион может представлять собой любой общепринятый и фармацевтически приемлемый катион, такой как аммоний, щелочные металлы и щелочноземельные металлы. Примеры могут включать, но не ограничиваются, натрий, калий, литий, магний, кальций и аммоний.

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

Фармацевтические композиции для инъекции.

В избранных вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции для инъекции, содержащей ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтическое вспомогательное вещество, пригодное для инъекции. Компоненты и количества агентов в композициях составляют, как описано в настоящем изобретении.

Формы, в которые можно включать композиции настоящего изобретения для введения инъекцией, включают водные или масляные суспензии или эмульсии с кунжутным маслом, кукурузным маслом, хлопковым маслом или арахисовым маслом, а также эликсиры, маннит, декстрозу или стерильный водный раствор, и аналогичные фармацевтические среды.

Водные растворы в физиологическом растворе также обычно применяют для инъекций. Также можно применять этанол, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль (и их подходящие смеси), производные циклодекстрина и растительные масла. Подходящую текучесть можно поддерживать, например, нанесением покрытия, такого как лецитин, для поддержания требуемого размера частиц в случае диспергирования и применением поверхностно-активных веществ. Предотвратить действие микроорганизмов можно с помощью различных антибактериальных и противогрибковых агентов, например, парабенов, хлорбутанола, фенола, сорбиновой кислоты и тимеросала.

Стерильные растворы для инъекций получают включением ингибитора MDM2 или его фармацевтически приемлемой соли в требуемых количествах в подходящий растворитель с различными другими ингредиентами, перечисленными выше, при необходимости, с последующей стерилизацией фильтрованием. Обычно дисперсии получают включением различных стерилизованных активных ингредиентов в стерильный носитель, который содержит основную дисперсионную среду и другие необходимые ингредиенты из перечисленных выше. В случае стерильных порошков для приготовления стерильных растворов для инъекций, некоторые желательные способы приготовления представляют собой способ вакуумной сушки и сублимационной сушки, которые дают порошок активного ингредиента плюс любой дополнительный требуемый ингредиент из его предварительно стерилизованного фильтрованием раствора.

Введение ингибитора MDM2 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции данных соединений можно осуществлять любым способом, который обеспечивает доставку соединений к месту действия. Данные способы включают пероральные пути, интрадуоденальные пути, парентеральную инъекцию (включая внутривенную, внутриартериальную, подкожную, внутримышечную, внутрисосудистую, внутрибрюшинную или инфузию), местное (например, трансдермальное нанесение), ректальное введение, посредством местной доставки с помощью катетера или стента или посредством ингаляции. Комбинацию соединений можно также вводить интраадипозально или интратекально.

Примеры форм для парентерального введения включают растворы или суспензии активного соединения в стерильных водных растворах, например, водных растворах пропиленгликоля или декстрозы. При необходимости, данные лекарственные формы могут быть соответствующим образом забуферены.

Настоящее изобретение также относится к наборам. Наборы содержат ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль, или отдельно или в комбинации с подходящей упаковкой, и письменными материалами, которые могут включать инструкции по применению, обсуждение клинических

исследований и список побочных эффектов. Данные наборы могут также включать информацию, такую как ссылки на научную литературу, материалы-вкладыши в упаковку, результаты клинических испытаний и/или их краткое изложение и/или их краткое изложение и/или подобные, которые указывают или устанавливают активности и/или преимущества композиции, и/или которые описывают дозирование, введение, побочные эффекты, лекарственные взаимодействия или другую информацию, полезную для поставщика медицинских услуг. Данная информация может быть основана на результатах различных исследований, например, исследований, применяя экспериментальных животных, включая *in vivo* модели и исследования, основанные на клинических испытаниях на людях. Набор может дополнительно содержать другой активный фармацевтический ингредиент. Подходящая упаковка и дополнительные предметы для применения (например, мерный стакан для жидких препаратов, обертка из фольги для минимизации воздействия воздуха и подобные) известны в данной области техники и могут быть включены в набор. Наборы, описанные в настоящем изобретении, можно предоставлять, продавать и/или продвигать поставщикам здравоохранения, включая врачей, медсестер, фармацевтов, должностных лиц по формулярам и подобным. Наборы также можно, в избранных вариантах осуществления, продавать непосредственно потребителю. В одном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к набору, содержащему ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в лечении MPN. В одном варианте осуществления, MPN выбран из группы, состоящей из истинной полицитемии (PV), эссенциальной тромбоцитемии (ET), и первичного миелофиброза. В одном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к набору, содержащему ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в лечении хронической миелогенной лейкемии (CML). В одном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к набору, содержащему ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в лечении острой миелогенной лейкемии (AML). В одном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к набору, содержащему ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в лечении карциномы из клеток Меркеля (MCC).

Дозировки и режимы дозирования.

Вводимое количество ингибитора MDM2 или его фармацевтически приемлемой соли будет зависеть от человека, которого лечат, тяжести расстройства или состояния, скорости введения, выведения соединений и усмотрения лечащего врача. Однако эффективная дозировка находится в диапазоне от приблизительно 0,001 до приблизительно 100 мг на кг массы тела в день, например от приблизительно 1 до приблизительно 35 мг/кг/день, в разовой или разделенной дозе. Для человека весом 70 кг она будет составлять от приблизительно 0,05 до 7 г/день, например, от приблизительно 0,05 до приблизительно 2,5 г/день. В некоторых случаях уровни доз ниже нижнего предела вышеупомянутого диапазона могут быть более чем адекватными, в то время как в других случаях можно применять еще более высокие дозы, не вызывая каких-либо вредных побочных эффектов - например, путем разделения данных больших доз на несколько небольших доз для введения в течение дня.

В некоторых вариантах осуществления, ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде одной дозы. Обычно данное введение будет инъекцией, например, внутривенной инъекцией, чтобы быстро ввести агенты. Однако при необходимости можно применять и другие пути. Разовую дозу ингибитора MDM2 или его фармацевтически приемлемой соли можно также применять для лечения острого состояния.

В некоторых вариантах осуществления, ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде нескольких доз для лечения MPN. В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде нескольких доз. В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде нескольких доз инъекцией - например, внутривенной инъекцией. В одном варианте осуществления, дозирование может быть один, два, три, четыре, пять, шесть или более шести раз в день. В одном варианте осуществления дозирование можно выбрать из группы, состоящей из один раз в день, два раза в день, три раза в день, четыре раза в день, пять раз в день, шесть раз в день, один раз через день, один раз в неделю, два раза в неделю, три раза в неделю, четыре раза в неделю, два раза в неделю и ежемесячно. В других вариантах осуществления, ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль вводят от приблизительно одного раза в день до приблизительно шести раз в день. В некоторых вариантах осуществления ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль вводят один раз в день, тогда как в других вариантах осуществления ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль вводят дважды в день, и в других вариантах осуществления ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль вводят три раза в день. В некоторых вариантах осуществления ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль вводят три раза в неделю, включая каждый понедельник, среду и пятницу.

Введение ингибитора MDM2 или его фармацевтически приемлемой соли может продолжаться столько, сколько необходимо. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в течение более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31 или более дней. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в течение менее чем 28, 14, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 день. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор MDM2 или его фармацевтически

ски приемлемую соль вводят в течение приблизительно 14 дней, приблизительно 21 дней, приблизительно 28 дней, приблизительно 35 дней, приблизительно 42 дней, приблизительно 49 дней или приблизительно 56 дней. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль вводят постоянно, например, для лечения хронических эффектов. В другом варианте осуществления введение ингибитора MDM2 или его фармацевтически приемлемой соли продолжают в течение меньше чем приблизительно 7 дней. В еще другом варианте осуществления введение продолжают в течение более чем приблизительно 6, 10, 14, 28 дней, двух месяцев, трех месяцев, четырех месяцев, пяти месяцев, шести месяцев, семи месяцев, восьми месяцев, девяти месяцев, десяти месяцев, одиннадцати месяцев или одного года. В некоторых вариантах осуществления, введение продолжают в течение более чем приблизительно одного года, двух лет, трех лет, четырех лет или пяти лет. В некоторых вариантах осуществления, достигается непрерывное дозирование и поддерживается столько, сколько необходимо.

В некоторых вариантах осуществления, эффективная дозировка ингибитора MDM2 или его фармацевтически приемлемой соли находится в диапазоне от приблизительно 1 до приблизительно 500 мг, от приблизительно 10 до приблизительно 300 мг, от приблизительно 20 до приблизительно 250 мг, от приблизительно 25 до приблизительно 200 мг, от приблизительно 10 до приблизительно 200 мг, от приблизительно 20 до приблизительно 150 мг, от приблизительно 30 до приблизительно 120 мг, от приблизительно 10 до приблизительно 90 мг, от приблизительно 20 до приблизительно 80 мг, от приблизительно 30 до приблизительно 70 мг, от приблизительно 40 до приблизительно 60 мг, от приблизительно 45 до приблизительно 55 мг, от приблизительно 48 до приблизительно 52 мг, от приблизительно 50 до приблизительно 150 мг, от приблизительно 60 мг до приблизительно 140 мг, от приблизительно 70 мг до приблизительно 130 мг, от приблизительно 80 до приблизительно 120 мг, от приблизительно 90 до приблизительно 110 мг, от приблизительно 95 до приблизительно 105 мг, от приблизительно 150 до приблизительно 250 мг, от приблизительно 160 до приблизительно 240 мг, от приблизительно 170 до приблизительно 230 мг, от приблизительно 180 до приблизительно 220 мг, от приблизительно 190 до приблизительно 210 мг, от приблизительно 195 до приблизительно 205 мг, или от приблизительно 198 до приблизительно 202 мг. В некоторых вариантах осуществления, эффективная дозировка ингибитора MDM2 или его фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно 15 мг, приблизительно 25 мг, приблизительно 30 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 75 мг, приблизительно 90 мг, приблизительно 100 мг, приблизительно 120 мг, приблизительно 125 мг, приблизительно 150 мг, приблизительно 175 мг, приблизительно 180 мг, приблизительно 200 мг, приблизительно 225 мг, приблизительно 240 мг, приблизительно 250 мг, приблизительно 275 мг, приблизительно 300 мг, приблизительно 325 мг, приблизительно 350 мг, приблизительно 360 мг, приблизительно 375 мг, приблизительно 400 мг, приблизительно 425 мг, приблизительно 450 мг, приблизительно 475 мг, приблизительно 480 мг или приблизительно 500 мг. В некоторых вариантах осуществления, эффективная дозировка ингибитора MDM2 или его фармацевтически приемлемой соли составляет 15, 25, 30, 50, 60, 75, 90, 100, 120, 150, 175, 180, 200, 225, 240, 250, 275, 300, 325, 350, 360, 375 и 480 мг.

В некоторых вариантах осуществления, эффективная дозировка ингибитора MDM2 или его фармацевтически приемлемой соли находится в диапазоне от приблизительно 0,01 до приблизительно 4,3 мг/кг, от приблизительно 0,15 до приблизительно 3,6 мг/кг, от приблизительно 0,3 до приблизительно 3,2 мг/кг, от приблизительно 0,35 до приблизительно 2,85 мг/кг, от приблизительно 0,15 до приблизительно 2,85 мг/кг, от приблизительно 0,3 до приблизительно 2,15 мг/кг, от приблизительно 0,45 до приблизительно 1,7 мг/кг, от приблизительно 0,15 до приблизительно 1,3 мг/кг, от приблизительно 0,3 до приблизительно 1,15 мг/кг, от приблизительно 0,45 до приблизительно 1 мг/кг, от приблизительно 0,55 до приблизительно 0,85 мг/кг, от приблизительно 0,65 до приблизительно 0,8 мг/кг, от приблизительно 0,7 до приблизительно 0,75 мг/кг, от приблизительно 0,7 до приблизительно 2,15 мг/кг, от приблизительно 0,85 до приблизительно 2 мг/кг, от приблизительно 1 до приблизительно 1,85 мг/кг, от приблизительно 1,15 до приблизительно 1,7 мг/кг, от приблизительно 1,3 до приблизительно 1,6 мг/кг, от приблизительно 1,35 до приблизительно 1,5 мг/кг, от приблизительно 2,15 до приблизительно 3,6 мг/кг, от приблизительно 2,3 до приблизительно 3,4 мг/кг, от приблизительно 2,4 до приблизительно 3,3 мг/кг, от приблизительно 2,6 до приблизительно 3,15 мг/кг, от приблизительно 2,7 до приблизительно 3 мг/кг, от приблизительно 2,8 до приблизительно 3 мг/кг или от приблизительно 2,85 до приблизительно 2,95 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления, эффективная дозировка ингибитора MDM2 или его фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно 0,35 мг/кг, приблизительно 0,7 мг/кг, приблизительно 1 мг/кг, приблизительно 1,4 мг/кг, приблизительно 1,8 мг/кг, приблизительно 2,1 мг/кг, приблизительно 2,5 мг/кг, приблизительно 2,85 мг/кг, приблизительно 3,2 мг/кг или приблизительно 3,6 мг/кг.

В некоторых вариантах осуществления, ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль вводят при дозировке 10-500 мг два раза в день, включая дозировку 15, 25, 30, 50, 60, 75, 90, 100, 120, 150, 175, 180, 200, 225, 240, 250, 275, 300, 325, 350, 360, 375 и 480 мг два раза в день.

В некоторых вариантах осуществления, ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль вводят при дозировке 10-500 мг один раз в день, включая дозировку 15, 25, 30, 50, 60, 75, 90, 100, 120, 150, 175, 180, 200, 225, 240, 250, 275, 300, 325, 350, 360, 375 и 480 мг один раз в день.

Эффективное количество ингибитора MDM2 или его фармацевтически приемлемой соли можно вводиться в виде однократной или многократной дозы любым из принятых способов введения агентов, имеющих сходное применение, включая буккальный, сублингвальный и трансдермальный пути, внутриа- артериальной инъекцией, внутривенно, парентерально, внутримышечно, подкожно или перорально.

В некоторых вариантах осуществления, ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту периодически, что известно как прерывистое введение. Под "прерывистым введением" подразумевают период введения терапевтически эффективной дозы ингибитора MDM2 или его фармацевтически приемлемой соли, за которым следует период времени прекращения приема, за которым следует другой период введения и так далее. В каждый период приема частоту дозирования можно независимо выбрать из: трех раз в день, дважды в день, ежедневно, один раз в неделю, два раза в неделю, три раза в неделю, четыре раза в неделю, пять раз в неделю, шесть раз в неделю или ежемесячно. В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 представляет собой соединение формулы (I) или формулы (II). В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, триптолида, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SJ-172550, SAR405838, MI-773, MX69, YH239-EE, RO8994, нутлина-3, нутлина-3a, нутлина-3b, сердеметана, NSC59984, ChEMBL2386350, MK-8242, DS-3032, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей. В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SAR405838, MK-8242, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей.

Под "периодом прекращения приема" или "периодом покоя" подразумевают период времени, в течение которого прекращают прием ингибитора MDM2 или его фармацевтически приемлемой соли. Период времени прекращения приема может быть длиннее или короче, чем период введения, или таким же, как период введения. В период прекращения приема можно ввести другие терапевтические агенты, отличные от ингибитора MDM2 или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль вводят нуждающемуся человеческому субъекту для лечения миелопролиферативного новообразования (MPN) в течение первого периода введения, затем следует период прекращения приема, затем следует второй период приема и т.д., в котором MPN выбран из группы, состоящей из истинной полицитемии (PV), миелофиброза, первичного миелофиброза, тромбоцитемии, эссенциальной тромбоцитемии (ЕТ), идиопатического миелофиброза, системного мастоцитоза (SM), хронической нейтрофильной лейкемии (CNL), миелодиспластического синдрома (MDS), системного заболевания тучных клеток (SMCD). Первый период введения, второй период введения и период покоя независимо выбраны из группы, состоящей из более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, одного месяца, пяти недель, шести недель, семи недель, двух месяцев, девяти недель, десяти недель, одиннадцати недель, трех месяцев, тринадцати недель, четырнадцати недель, пятнадцати недель, четырех месяцев и более дней, в котором ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту три раза в день, дважды в день, ежедневно, один раз в неделю, два раза в неделю, три раза в неделю, четыре раза в неделю, пять раз в неделю, шесть раз в неделю или ежемесячно. В одном варианте осуществления, первый период введения имеет такую же продолжительность, как второй период введения. В одном варианте осуществления, первый период введения является менее длительным, чем второй период введения. В одном варианте осуществления, первый период введения является более длительным, чем второй период введения. В одном варианте осуществления, первый период введения и второй период введения составляют приблизительно одну неделю, в которых ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту ежедневно; и период покоя составляет приблизительно две недели. В одном варианте осуществления, первый период введения и второй период введения составляют приблизительно три недели, в которых ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту ежедневно; и период покоя составляет приблизительно две недели. В одном варианте осуществления, первый период введения и второй период введения составляют приблизительно три недели, в которых ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту еженедельно; и период покоя составляет приблизительно две недели. В одном варианте осуществления, первый период введения и второй период введения составляют приблизительно четыре недели, в которых ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту ежедневно; и период покоя составляет приблизительно две недели. В одном варианте осуществления, первый период введения и второй период введения составляют приблизительно четыре недели, в которых ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту еженедельно; и период покоя составляет приблизительно две недели. В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 представляет собой соединение формулы (I) или формулы (II). В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, триптолида, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SJ-172550, SAR405838, MI-773, MX69, YH239-EE, RO8994, нутлина-3, нутлина-3a, нутлина-3b, сердеметана, NSC59984, ChEMBL2386350, MK-8242, DS-3032, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей. В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, HDM201, RG7112,

CGM097A, CGM0970B, SAR405838, MK-8242, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей.

В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль вводят нуждающемуся человеческому субъекту для лечения истинной полицитемии (PV) в течение первого периода введения, за которым затем следует период покоя, за которым затем следует второй период введения и т.д.. Первый период введения, второй период введения и период покоя независимо выбраны из группы, состоящей из более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, одного месяца, пяти недель, шести недель, семи недель, двух месяцев, девяти недель, десяти недель, одиннадцати недель, трех месяцев, тринадцати недель, четырнадцати недель, пятнадцати недель, четырех месяцев и более дней, в которых ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту три раза в день, дважды в день, ежедневно, еженедельно, дважды в неделю, три раза в неделю, четыре раза в неделю, пять раз в неделю, шесть раз в неделю или ежемесячно. В одном варианте осуществления, первый период введения имеет такую же продолжительность, как второй период введения. В одном варианте осуществления, первый период введения является менее длительным, чем второй период введения. В одном варианте осуществления, первый период введения является более длительным, чем второй период введения. В одном варианте осуществления, первый период введения и второй период введения составляют приблизительно одну неделю, в которых ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту ежедневно; и период покоя составляет приблизительно две недели. В одном варианте осуществления, первый период введения и второй период введения составляют приблизительно три недели, в которых ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту ежедневно; и период покоя составляет приблизительно две недели. В одном варианте осуществления, первый период введения и второй период введения составляют приблизительно три недели, в которых ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту еженедельно; и период покоя составляет приблизительно две недели. В одном варианте осуществления, первый период введения и второй период введения составляют приблизительно четыре недели, в которых ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту ежедневно; и период покоя составляет приблизительно две недели. В одном варианте осуществления, первый период введения и второй период введения составляют приблизительно четыре недели, в которых ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту еженедельно; и период покоя составляет приблизительно две недели. В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 представляет собой соединение формулы (I) или формулы (II). В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, триптолида, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SJ-172550, SAR405838, MI-773, MX69, YH239-EE, RO8994, нутлина-3, нутлина-3а, нутлина-3b, сердеметана, NSC59984, ChEMBL2386350, MK-8242, DS-3032, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей. В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SAR405838, MK-8242, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей.

В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль вводят нуждающемуся человеческому субъекту для лечения эссенциальной тромбоцитемии (ЕТ) в течение первого периода введения, за которым затем следует период покоя, за которым затем следует второй период введения и т.д.. Первый период введения, второй период введения и период покоя независимо выбраны из группы, состоящей из более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, одного месяца, пяти недель, шести недель, семи недель, двух месяцев, девяти недель, десяти недель, одиннадцати недель, трех месяцев, тринадцати недель, четырнадцати недель, пятнадцати недель, четырех месяцев и более дней, в которых ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту три раза в день, дважды в день, ежедневно, еженедельно, дважды в неделю, три раза в неделю, четыре раза в неделю, пять раз в неделю, шесть раз в неделю или ежемесячно. В одном варианте осуществления, первый период введения имеет такую же продолжительность, как второй период введения. В одном варианте осуществления, первый период введения является менее длительным, чем второй период введения. В одном варианте осуществления, первый период введения является более длительным, чем второй период введения. В одном варианте осуществления, первый период введения и второй период введения составляют приблизительно одну неделю, в которые ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту ежедневно; и период покоя составляет приблизительно две недели. В одном варианте осуществления, первый период введения и второй период введения составляют приблизительно три недели, в которые ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту ежедневно; и период покоя составляет приблизительно две недели. В одном варианте осуществления, первый период введения и второй период введения составляют приблизительно три недели, в которые ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту еженедельно; и период покоя составляет приблизительно две недели. В одном варианте осуществления, первый период введения и второй период введения составляют приблизительно четыре недели, в которые ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль вводят

первый период введения и второй период введения составляют приблизительно одну неделю, в которые ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту ежедневно; и период покоя составляет приблизительно две недели. В одном варианте осуществления, первый период введения и второй период введения составляют приблизительно три недели, в которые ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту ежедневно; и период покоя составляет приблизительно две недели. В одном варианте осуществления, первый период введения и второй период введения составляют приблизительно три недели, в которые ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту еженедельно; и период покоя составляет приблизительно две недели. В одном варианте осуществления, первый период введения и второй период введения составляют приблизительно четыре недели, в которые ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту ежедневно; и период покоя составляет приблизительно две недели. В одном варианте осуществления, первый период введения и второй период введения составляют приблизительно четыре недели, в которые ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту еженедельно; и период покоя составляет приблизительно две недели. В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 представляет собой соединение формулы (I) или формулы (II). В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, триптолида, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SJ-172550, SAR405838, MI-773, MX69, YH239-EE, RO8994, нутлина-3, нутлина-3а, нутлина-3b, сердеметана, NSC59984, ChEMBL2386350, MK-8242, DS-3032, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей. В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SAR405838, MK-8242, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей.

В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль вводят нуждающемуся человеческому субъекту для лечения острой миелогенной лейкемии (AML) в течение первого периода введения, за которым затем следует период покоя, за которым затем следует второй период введения и т.д.. Первый период введения, второй период введения и период покоя независимо выбраны из группы, состоящей из более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, одного месяца, пяти недель, шести недель, семи недель, двух месяцев, девяти недель, десяти недель, одиннадцати недель, трех месяцев, тринадцати недель, четырнадцати недель, пятнадцати недель, четырех месяцев и более дней, в которые ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту три раза в день, дважды в день, ежедневно, еженедельно, дважды в неделю, три раза в неделю, четыре раза в неделю, пять раз в неделю, шесть раз в неделю или ежемесячно. В одном варианте осуществления, первый период введения имеет такую же продолжительность, как второй период введения. В одном варианте осуществления, первый период введения является менее длительным, чем второй период введения. В одном варианте осуществления, первый период введения является более длительным, чем второй период введения. В одном варианте осуществления, первый период введения и второй период введения составляют приблизительно одну неделю, в которые ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту ежедневно; и период покоя составляет приблизительно две недели. В одном варианте осуществления, первый период введения и второй период введения составляют приблизительно три недели, в которые ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту ежедневно; и период покоя составляет приблизительно две недели. В одном варианте осуществления, первый период введения и второй период введения составляют приблизительно три недели, в которые ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту еженедельно; и период покоя составляет приблизительно две недели. В одном варианте осуществления, первый период введения и второй период введения составляют приблизительно четыре недели, в которые ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту ежедневно; и период покоя составляет приблизительно две недели. В одном варианте осуществления, первый период введения и второй период введения составляют приблизительно четыре недели, в которые ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту еженедельно; и период покоя составляет приблизительно две недели. В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 представляет собой соединение формулы (I) или формулы (II). В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, триптолида, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SJ-172550, SAR405838, MI-773, MX69, YH239-EE, RO8994, нутлина-3, нутлина-3а, нутлина-3b, сердеметана, NSC59984, ChEMBL2386350, MK-8242, DS-3032, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей. В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SAR405838, MK-8242, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей.

В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль вводят нуждающемуся человеческому субъекту для лечения карциномы из клеток Меркеля (MCC) в течение первого периода введения, за которым затем следует период покоя, за которым затем следует второй период введения и т.д.. Первый период введения, второй период введения и период покоя независи-

мо выбраны из группы, состоящей из более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, одного месяца, пяти недель, шести недель, семи недель, двух месяцев, девяти недель, десяти недель, одиннадцати недель, трех месяцев, тринадцати недель, четырнадцати недель, пятнадцати недель, четырех месяцев и более дней, в которые ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту три раза в день, дважды в день, ежедневно, еженедельно, дважды в неделю, три раза в неделю, четыре раза в неделю, пять раз в неделю, шесть раз в неделю или ежемесячно. В одном варианте осуществления, первый период введения имеет такую же продолжительность, как второй период введения. В одном варианте осуществления, первый период введения является менее длительным, чем второй период введения. В одном варианте осуществления, первый период введения является более длительным, чем второй период введения. В одном варианте осуществления, первый период введения и второй период введения составляют приблизительно одну неделю, в которые ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту ежедневно; и период покоя составляет приблизительно две недели. В одном варианте осуществления, первый период введения и второй период введения составляют приблизительно три недели, в которые ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту ежедневно; и период покоя составляет приблизительно две недели. В одном варианте осуществления, первый период введения и второй период введения составляют приблизительно три недели, в которые ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту еженедельно; и период покоя составляет приблизительно две недели. В одном варианте осуществления, первый период введения и второй период введения составляют приблизительно четыре недели, в которые ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту ежедневно; и период покоя составляет приблизительно две недели. В одном варианте осуществления, первый период введения и второй период введения составляют приблизительно четыре недели, в которые ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту еженедельно; и период покоя составляет приблизительно две недели. В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 представляет собой соединение формулы (I) или формулы (II). В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, триптолида, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SJ-172550, SAR405838, MI-773, MX69, YH239-EE, RO8994, нутлина-3, нутлина-3а, нутлина-3b, сердеметана, NSC59984, CHEMBL2386350, MK-8242, DS-3032, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей. В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SAR405838, MK-8242, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей.

В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль вводят нуждающемуся субъекту для лечения рака в 1-7 дни 21-дневного цикла (в 8-21 дни ингибитор MDM2 не вводят) в течение периода, выбранного из 3 недель, 6 недель, 9 недель, 12 недель, 15 недель, 18 недель, 21 недель, 24 недель, 27 недель, 30 недель, 33 недель, 36 недель, 39 недель, 42 недель, 45 недель, 48 недель, 51 недель, 54 недель, 57 недель, 60 недель, 63 недель, 66 недель, 69 недель, 72 недель, 75 недель, 78 недель, 81 недель, 84 недель, 87 недель, 90 недель, 93 недель, 96 недель, 99 недель, 102 недель, 105 недель, 108 недель, 111 недель, 114 недель, 117 недель, 120 недель, 123 недель, 126 недель, 129 недель, 132 недель, 135 недель, 138 недель, 141 недель, 144 недель, 147 недель, 150 недель, 153 недель и 156 недель, где ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, триптолида, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SJ-172550, SAR405838, MI-773, MX69, YH239-EE, RO8994, нутлина-3, нутлина-3а, нутлина-3b, сердеметана, NSC59984, CHEMBL2386350, MK-8242, DS-3032, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей, в котором рак выбран из группы, состоящей из карцином, таких как рак мочевого пузыря, молочной железы, толстой кишки, прямой кишки, почек, печени, легких (мелкоклеточный рак легких и немелкоклеточный рак легких), пищевода, желчного пузыря, яичников, поджелудочной железы, желудка, шейки матки, щитовидной железы, простаты, головы и шеи, и кожи (включая базальный и плоскоклеточный рак, меланому, карциному из клеток Меркеля, саркому Капоши, лимфомы кожи); гемопозитических опухолей лимфоидной линии (включая лейкомию, острую лимфолейкемию, хроническую миелогенную лейкомию, острую лимфобластную лейкомию, В-клеточную лимфому, Т-клеточную лимфому, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, волосисто-клеточную лимфому и лимфому Беркитта); гемопозитических опухолей миелоидного происхождения (включая острую и хроническую миелогенную лейкомию, миелодиспластический синдром и промиелоцитарную лейкомию); опухоли мезенхимального происхождения (включая фибросаркому и рабдомиосаркому и другие саркомы, например, мягких тканей и костей); опухоли центральной и периферической нервной системы (включая астроцитому, нейробластому, глиому, глиобластому и шванномы); и другие опухоли (включая меланому, семиному, тератокарциному, остеосаркому, пигментную ксанодерму, кератоктантому и фолликулярный рак щитовидной железы). В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SAR405838, MK-8242, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей.

В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль

вводят нуждающемуся субъекту для лечения MPN в 1-7 дни 21-дневного цикла (в 8-21 дни ингибитор MDM2 не вводят) в течение периода времени, выбранного из 3 недель, 6 недель, 9 недель, 12 недель, 15 недель, 18 недель, 21 недель, 24 недель, 27 недель, 30 недель, 33 недель, 36 недель, 39 недель, 42 недель, 45 недель, 48 недель, 51 недель, 54 недель, 57 недель, 60 недель, 63 недель, 66 недель, 69 недель, 72 недель, 75 недель, 78 недель, 81 недель, 84 недель, 87 недель, 90 недель, 93 недель, 96 недель, 99 недель, 102 недель, 105 недель, 108 недель, 111 недель, 114 недель, 117 недель, 120 недель, 123 недель, 126 недель, 129 недель, 132 недель, 135 недель, 138 недель, 141 недель, 144 недель, 147 недель, 150 недель, 153 недель, и 156 недель, где ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, триптолида, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SJ-172550, SAR405838, MI-773, MX69, YH239-EE, RO8994, нутлина-3, нутлина-3а, нутлина-3b, сердеметана, NSC59984, CHEMBL2386350, МК-8242, DS-3032, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей, в котором MPN выбран из группы, состоящей из истинной полицитемии (PV), миелофиброза, первичного миелофиброза, тромбоцитемии, эссенциальной тромбоцитемии (ЕТ), идиопатического миелофиброза, системного мастоцитоза (SM), хронической нейтрофильной лейкемии (CNL), миелодиспластического синдрома (MDS), системного заболевания тучных клеток (SMCD). В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SAR405838, МК-8242, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей.

В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль вводят нуждающемуся субъекту для лечения первичного миелофиброза в 1-7 дни 21-дневного цикла (в 8-21 дни ингибитор MDM2 не вводят) в течение периода времени, выбранного из 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 36, 39, 42, 45, 48, 51, 54, 57, 60, 63, 66, 69, 72, 75, 78, 81, 84, 87, 90, 93, 96, 99, 102, 105, 108, 111, 114, 117, 120, 123, 126, 129, 132, 135, 138, 141, 144, 147, 150, 153 и 156 недель, где ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, триптолида, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SJ-172550, SAR405838, MI-773, MX69, YH239-EE, RO8994, нутлина-3, нутлина-3а, нутлина-3b, сердеметана, NSC59984, CHEMBL2386350, МК-8242, DS-3032, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей. В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SAR405838, МК-8242, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей.

В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль вводят нуждающемуся субъекту для лечения истинной полицитемии в 1-7 дни 21-дневного цикла (в 8-21 дни ингибитор MDM2 не вводят) в течение периода времени, выбранного из 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 36, 39, 42, 45, 48, 51, 54, 57, 60, 63, 66, 69, 72, 75, 78, 81, 84, 87, 90, 93, 96, 99, 102, 105, 108, 111, 114, 117, 120, 123, 126, 129, 132, 135, 138, 141, 144, 147, 150, 153 и 156 недель, где ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, триптолида, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SJ-172550, SAR405838, MI-773, MX69, YH239-EE, RO8994, нутлина-3а, нутлина-3b, сердеметана, NSC59984, CHEMBL2386350, МК-8242, DS-3032, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей. В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SAR405838, МК-8242, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей.

В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль вводят нуждающемуся человеческому субъекту для лечения зависимой от флеботомии истинной полицитемии в 1-7 дни 21-дневного цикла (в 8-21 дни ингибитор MDM2 не вводят) в течение периода времени, выбранного из 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 36, 39, 42, 45, 48, 51, 54, 57, 60, 63, 66, 69, 72, 75, 78, 81, 84, 87, 90, 93, 96, 99, 102, 105, 108, 111, 114, 117, 120, 123, 126, 129, 132, 135, 138, 141, 144, 147, 150, 153 и 156 недель, где ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, триптолида, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SJ-172550, SAR405838, MI-773, MX69, YH239-EE, RO8994, нутлина-3, нутлина-3а, нутлина-3b, сердеметана, NSC59984, CHEMBL2386350, МК-8242, DS-3032, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей. В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SAR405838, МК-8242, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей. В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 представляет собой соединение формулы (I) или формулы (II) и его фармацевтически приемлемую соль; и MDM 2 ингибитор вводят перорально при дозе 120 мг или 240 мг один раз в день (QD). В одном варианте осуществления, человеческий субъект страдает от непереносимости гидроксимочевина (HU) (недопустимые побочные эффекты). В одном варианте осуществления, человеческий субъект невосприимчив к гидроксимочевине (HU) (неадекватный ответ). В одном варианте осуществления, человеческий субъект страдает от спленомегалии. В одном варианте осуществления, человеческий субъект страдает от спленомегалии и является зависимым от флеботомии. В одном варианте осуществления, человеческий субъект является зависимым от флеботомии без спленомегалии. В одном варианте

осуществления, человеку не помогла терапия руксолитинибом.

В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль вводят нуждающемуся субъекту для лечения эссенциальной тромбоцитемии в 1-7 дни 21-дневного цикла (в 8-21 дни ингибитор MDM2 не вводят) в течение периода времени, выбранного из 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 36, 39, 42, 45, 48, 51, 54, 57, 60, 63, 66, 69, 72, 75, 78, 81, 84, 87, 90, 93, 96, 99, 102, 105, 108, 111, 114, 117, 120, 123, 126, 129, 132, 135, 138, 141, 144, 147, 150, 153, и 156 недель, где ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, триптолида, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SJ-172550, SAR405838, MI-773, MX69, YH239-EE, RO8994, нутлина-3, нутлина-3а, нутлина-3b, сердеметана, NSC59984, CHEMBL2386350, МК-8242, DS-3032, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей. В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SAR405838, МК-8242, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей.

В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль вводят нуждающемуся субъекту для лечения хронической миелогенной лейкемии (CML) в 1-7 дни 21-дневного цикла (в 8-21 дни ингибитор MDM2 не вводят) в течение периода времени, выбранного из 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 36, 39, 42, 45, 48, 51, 54, 57, 60, 63, 66, 69, 72, 75, 78, 81, 84, 87, 90, 93, 96, 99, 102, 105, 108, 111, 114, 117, 120, 123, 126, 129, 132, 135, 138, 141, 144, 147, 150, 153 и 156 недель, где ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, триптолида, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SJ-172550, SAR405838, MI-773, MX69, YH239-EE, RO8994, нутлина-3, нутлина-3а, нутлина-3b, сердеметана, NSC59984, CHEMBL2386350, МК-8242, DS-3032, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей. В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SAR405838, МК-8242, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей.

В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль вводят нуждающемуся субъекту для лечения острой миелогенной лейкемии (AML) в 1-7 дни 21-дневного цикла (в 8-21 дни ингибитор MDM2 не вводят) в течение периода времени, выбранного из 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 36, 39, 42, 45, 48, 51, 54, 57, 60, 63, 66, 69, 72, 75, 78, 81, 84, 87, 90, 93, 96, 99, 102, 105, 108, 111, 114, 117, 120, 123, 126, 129, 132, 135, 138, 141, 144, 147, 150, 153 и 156 недель, где ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, триптолида, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SJ-172550, SAR405838, MI-773, MX69, YH239-EE, RO8994, нутлина-3, нутлина-3а, нутлина-3b, сердеметана, NSC59984, CHEMBL2386350, МК-8242, DS-3032, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей. В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SAR405838, МК-8242, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей.

В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль вводят нуждающемуся субъекту для лечения карциномы из клеток Меркеля (MCC) в 1-7 дни 21-дневного цикла (в 8-21 дни ингибитор MDM2 не вводят) в течение периода времени, выбранного из 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 36, 39, 42, 45, 48, 51, 54, 57, 60, 63, 66, 69, 72, 75, 78, 81, 84, 87, 90, 93, 96, 99, 102, 105, 108, 111, 114, 117, 120, 123, 126, 129, 132, 135, 138, 141, 144, 147, 150, 153 и 156 недель, где ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, триптолида, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SJ-172550, SAR405838, MI-773, MX69, YH239-EE, RO8994, нутлина-3, нутлина-3а, нутлина-3b, сердеметана, NSC59984, CHEMBL2386350, МК-8242, DS-3032, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей. В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SAR405838, МК-8242, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей.

В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль вводят нуждающемуся человеческому субъекту для лечения рака в 1-7 дни 28-дневного цикла (в 8-28 дни ингибитор MDM2 не вводят) в течение периода времени, выбранного из 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52, 56, 60, 64, 68, 72, 76, 80, 84, 88, 92, 96, 100, 104, 108, 112, 116, 120, 124, 128, 132, 136, 140, 144, 148, 152 и 156 недель, где ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, триптолида, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SJ-172550, SAR405838, MI-773, MX69, YH239-EE, RO8994, нутлина-3, нутлина-3а, нутлина-3b, сердеметана, NSC59984, CHEMBL2386350, МК-8242, DS-3032, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей, в котором рак выбран из группы, состоящей из карцином, таких как рак мочевого пузыря, молочной железы, толстой кишки, прямой кишки, почек, печени, легких (мелкоклеточный рак легких и немелкоклеточный рак легких), пищевода, желчного пузыря, яичников, поджелудочной железы, желудка, шейки матки, щитовидной железы, простаты, головы и шеи, и кожи (включая базальный и плоскоклеточный рак, меланому, карциному из клеток Меркеля, саркому Капоши, лимфомы кожи); гемопоэтических опу-

холой лимфоидной линии (включая лейкемию, острую лимфолейкемию, хроническую миелогенную лейкемию, острую лимфобластную лейкемию, В-клеточную лимфому, Т-клеточную лимфому, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, волосисто-клеточную лимфому и лимфому Беркитта); гемопоэтических опухолей миелоидного происхождения (включая острую и хроническую миелогенную лейкемию, миелодиспластический синдром и промиелоцитарную лейкемию); опухоли мезенхимального происхождения (включая фибросаркому и рабдомиосаркому и другие саркомы, например, мягких тканей и костей); опухоли центральной и периферической нервной системы (включая астроцитому, нейробластому, глиому, глиобластому и шванномы); и другие опухоли (включая меланому, семиному, тератоканциному, остеосаркому, пигментную ксанодерму, кератоктантому и фолликулярный рак щитовидной железы). В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SAR405838, MK-8242, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей. В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 представляет собой соединение формулы (I) или формулы (II) и его фармацевтически приемлемую соль; и MDM 2 ингибитор вводят перорально при дозе 120 мг или 240 мг один раз в день (QD).

В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль вводят нуждающемуся человеческому субъекту для лечения MPN в 1-7 дни 28-дневного цикла (в 8-28 дни ингибитор MDM2 не вводят) в течение периода времени, выбранного из 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52, 56, 60, 64, 68, 72, 76, 80, 84, 88, 92, 96, 100, 104, 108, 112, 116, 120, 124, 128, 132, 136, 140, 144, 148, 152, и 156 недель, где ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, триптолида, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SJ-172550, SAR405838, MI-773, MX69, YH239-EE, RO8994, нутлина-3, нутлина-3а, нутлина-3b, сердеметана, NSC59984, ChEMBL2386350, MK-8242, DS-3032, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей, в котором MPN выбран из группы, состоящей из истинной полицитемии (PV), миелофиброза, первичного миелофиброза, тромбоцитемии, эссенциальной тромбоцитемии (ЕТ), идиопатического миелофиброза, системного мастоцитоза (SM), хронической нейтрофильной лейкемии (CNL), миелодиспластического синдрома (MDS), системного заболевания тучных клеток (SMCD). В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SAR405838, MK-8242, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей. В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 представляет собой соединение формулы (I) или формулы (II) и его фармацевтически приемлемую соль; и MDM 2 ингибитор вводят перорально при дозе 120 мг или 240 мг один раз в день (QD).

В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль вводят нуждающемуся человеческому субъекту для лечения первичного миелофиброза в 1-7 дни 28-дневного цикла (в 8-28 дни ингибитор MDM2 не вводят) в течение периода времени, выбранного из 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52, 56, 60, 64, 68, 72, 76, 80, 84, 88, 92, 96, 100, 104, 108, 112, 116, 120, 124, 128, 132, 136, 140, 144, 148, 152 и 156 недель, где ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, триптолида, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SJ-172550, SAR405838, MI-773, MX69, YH239-EE, RO8994, нутлина-3, нутлина-3а, нутлина-3b, сердеметана, NSC59984, ChEMBL2386350, MK-8242, DS-3032, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей. В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SAR405838, MK-8242, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей. В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 представляет собой соединение формулы (I) или формулы (II) и его фармацевтически приемлемую соль; и MDM 2 ингибитор вводят перорально при дозе 120 мг или 240 мг один раз в день (QD).

В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль вводят нуждающемуся человеку для лечения истинной полицитемии в 1-7 дни 28-дневного цикла (в 8-28 дни ингибитор MDM2 не вводят) в течение периода времени, выбранного из 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52, 56, 60, 64, 68, 72, 76, 80, 84, 88, 92, 96, 100, 104, 108, 112, 116, 120, 124, 128, 132, 136, 140, 144, 148, 152 и 156 недель, где ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, триптолида, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SJ-172550, SAR405838, MI-773, MX69, YH239-EE, RO8994, нутлина-3, нутлина-3а, нутлина-3b, сердеметана, NSC59984, ChEMBL2386350, MK-8242, DS-3032, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей. В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SAR405838, MK-8242, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей. В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 представляет собой соединение формулы (I) или формулы (II) и его фармацевтически приемлемую соль; и MDM 2 ингибитор вводят перорально при дозе 120 мг или 240 мг один раз в день (QD).

В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль вводят нуждающемуся человеческому субъекту для лечения эссенциальной тромбоцитемии в 1-7 дни 28-дневного цикла (в 8-28 дни ингибитор MDM2 не вводят) в течение периода времени, выбранного из 4, 8,

12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52, 56, 60, 64, 68, 72, 76, 80, 84, 88, 92, 96, 100, 104, 108, 112, 116, 120, 124, 128, 132, 136, 140, 144, 148, 152 и 156 недель, где ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, триптолида, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SJ-172550, SAR405838, MI-773, MX69, YH239-EE, RO8994, нутлина-3, нутлина-3а, нутлина-3b, сердеметана, NSC59984, ChEMBL2386350, MK-8242, DS-3032, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей. В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SAR405838, MK-8242, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей. В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 представляет собой соединение формулы (I) или формулы (II) и его фармацевтически приемлемую соль; и MDM 2 ингибитор вводят перорально при дозе 120 мг или 240 мг один раз в день (QD).

В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль вводят нуждающемуся человеческому субъекту для лечения хронической миелогенной лейкемии (CML) в 1-7 дни 28-дневного цикла (в 8-28 дни ингибитор MDM2 не вводят) в течение периода времени, выбранного из 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52, 56, 60, 64, 68, 72, 76, 80, 84, 88, 92, 96, 100, 104, 108, 112, 116, 120, 124, 128, 132, 136, 140, 144, 148, 152 и 156 недель, где ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, триптолида, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SJ-172550, SAR405838, MI-773, MX69, YH239-EE, RO8994, нутлина-3, нутлина-3а, нутлина-3b, сердеметана, NSC59984, ChEMBL2386350, MK-8242, DS-3032, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей. В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SAR405838, MK-8242, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей. В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 представляет собой соединение формулы (I) или формулы (II) и его фармацевтически приемлемую соль; и MDM 2 ингибитор вводят перорально при дозе 120 мг или 240 мг один раз в день (QD).

В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль вводят нуждающемуся человеческому субъекту для лечения острой миелогенной лейкемии (AML) в 1-7 дни 28-дневного цикла (в 8-28 дни ингибитор MDM2 не вводят) в течение периода времени, выбранного из 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52, 56, 60, 64, 68, 72, 76, 80, 84, 88, 92, 96, 100, 104, 108, 112, 116, 120, 124, 128, 132, 136, 140, 144, 148, 152 и 156 недель, где ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, триптолида, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SJ-172550, SAR405838, MI-773, MX69, YH239-EE, RO8994, нутлина-3, нутлина-3а, нутлина-3b, сердеметана, NSC59984, ChEMBL2386350, MK-8242, DS-3032, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей. В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SAR405838, MK-8242, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей. В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 представляет собой соединение формулы (I) или формулы (II) и его фармацевтически приемлемую соль; и MDM 2 ингибитор вводят перорально при дозе 120 мг или 240 мг один раз в день (QD).

В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль вводят нуждающемуся человеческому субъекту для лечения карциномы из клеток Меркеля (MCC) в 1-7 дни 28-дневного цикла (в 8-28 дни ингибитор MDM2 не вводят) в течение периода времени, выбранного из 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52, 56, 60, 64, 68, 72, 76, 80, 84, 88, 92, 96, 100, 104, 108, 112, 116, 120, 124, 128, 132, 136, 140, 144, 148, 152 и 156 недель, где ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, триптолида, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SJ-172550, SAR405838, MI-773, MX69, YH239-EE, RO8994, нутлина-3, нутлина-3а, нутлина-3b, сердеметана, NSC59984, ChEMBL2386350, MK-8242, DS-3032, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей. В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SAR405838, MK-8242, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей. В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 представляет собой соединение формулы (I) или формулы (II) и его фармацевтически приемлемую соль; и MDM 2 ингибитор вводят перорально при дозе 120 мг или 240 мг один раз в день (QD).

В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемую соль вводят нуждающемуся человеческому субъекту для лечения зависимой от флеботомии истинной полицитемии в 1-7 дни 28-дневного цикла (в 8-28 дни ингибитор MDM2 не вводят) в течение периода времени, выбранного из 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52, 56, 60, 64, 68, 72, 76, 80, 84, 88, 92, 96, 100, 104, 108, 112, 116, 120, 124, 128, 132, 136, 140, 144, 148, 152 и 156 недель, где ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, триптолида, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SJ-172550, SAR405838, MI-773, MX69, YH239-EE, RO8994, нутлина-3, нутлина-3а, нутлина-3b, сердеметана, NSC59984, ChEMBL2386350, MK-8242, DS-3032, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей. В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 вы-

бран из группы, состоящей соединения формулы (I), формулы (II), RG7388, HDM201, RG7112, CGM097A, CGM0970B, SAR405838, MK-8242, DS-3032B, APG-115, MI-1601 и их фармацевтически приемлемых солей. В одном варианте осуществления, ингибитор MDM2 представляет собой соединение формулы (I) или формулы (II) и его фармацевтически приемлемую соль; и MDM 2 ингибитор вводят перорально при дозе 120 мг или 240 мг один раз в день (QD).

В одном варианте осуществления, соединение формулы (I) или формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль вводят нуждающемуся человеку ежедневно при дозе 120 мг для лечения зависимой от флеботомии истинной полицитемии в 1-7 дни 28-дневного цикла (в 8-28 дни ингибитор MDM2 не вводят) в течение периода времени, выбранного из 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52, 56, 60, 64, 68, 72, 76, 80, 84, 88, 92, 96, 100, 104, 108, 112, 116, 120, 124, 128, 132, 136, 140, 144, 148, 152 и 156 недель. В одном варианте осуществления, человеческий субъект страдает от непереносимости гидроксимочевины (HU) (недопустимые побочные эффекты). В одном варианте осуществления, человеческий субъект невосприимчив к гидроксимочевине (HU) (неадекватный ответ). В одном варианте осуществления, человеческий субъект страдает от спленомегалии. В одном варианте осуществления, человеческий субъект страдает от спленомегалии и является зависимым от флеботомии. В одном варианте осуществления, человеческий субъект является зависимым от флеботомии без спленомегалии. В одном варианте осуществления, человеку не помогла терапия руксолитинибом.

В одном варианте осуществления, соединение формулы (I) или формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль вводят нуждающемуся человеку ежедневно при дозе 240 мг для лечения зависимой от флеботомии истинной полицитемии в 1-7 дни 28-дневного цикла (в 8-28 дни ингибитор MDM2 не вводят) в течение периода времени, выбранного из 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52, 56, 60, 64, 68, 72, 76, 80, 84, 88, 92, 96, 100, 104, 108, 112, 116, 120, 124, 128, 132, 136, 140, 144, 148, 152 и 156 недель. В одном варианте осуществления, человеческого субъекта определяют как страдающего от непереносимости гидроксимочевины (ГМ) (неприемлемые побочные эффекты). В одном варианте осуществления, человеческий субъект невосприимчив к гидроксимочевине (HU) (неадекватный ответ). В одном варианте осуществления, человеческий субъект страдает от спленомегалии. В одном варианте осуществления, человеческий субъект страдает от спленомегалии и является зависимым от флеботомии. В одном варианте осуществления, человеческий субъект является зависимым от флеботомии без спленомегалии. В одном варианте осуществления, человеку не помогла терапия руксолитинибом.

В одном варианте осуществления, соединение формулы (I) или формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль вводят нуждающемуся человеку ежедневно при дозе 120 мг для лечения зависимой от флеботомии истинной полицитемии 1-7 дни 21-дневного цикла (в 8-21 дни ингибитор MDM2 не вводят) в течение периода времени, выбранного из 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 36, 39, 42, 45, 48, 51, 54, 57, 60, 63, 66, 69, 72, 75, 78, 81, 84, 87, 90, 93, 96, 99, 102, 105, 108, 111, 114, 117, 120, 123, 126, 129, 132, 135, 138, 141, 144, 147, 150, 153 и 156 недель. В одном варианте осуществления, человеческий субъект страдает от непереносимости гидроксимочевины (HU) (недопустимые побочные эффекты). В одном варианте осуществления, человеческий субъект невосприимчив к гидроксимочевине (HU) (неадекватный ответ). В одном варианте осуществления, человеческий субъект страдает от спленомегалии. В одном варианте осуществления, человеческий субъект страдает от спленомегалии и является зависимым от флеботомии. В одном варианте осуществления, человеческий субъект является зависимым от флеботомии без спленомегалии. В одном варианте осуществления, человеку не помогла терапия руксолитинибом.

В одном варианте осуществления, соединение формулы (I) или формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль вводят нуждающемуся человеку ежедневно при дозе 240 мг для лечения зависимой от флеботомии истинной полицитемии 1-7 дни 21-дневного цикла (в 8-21 дни ингибитор MDM2 не вводят) в течение периода времени, выбранного из 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 36, 39, 42, 45, 48, 51, 54, 57, 60, 63, 66, 69, 72, 75, 78, 81, 84, 87, 90, 93, 96, 99, 102, 105, 108, 111, 114, 117, 120, 123, 126, 129, 132, 135, 138, 141, 144, 147, 150, 153 и 156 недель. В одном варианте осуществления, человеческий субъект страдает от непереносимости гидроксимочевины (HU) (недопустимые побочные эффекты). В одном варианте осуществления, человеческий субъект невосприимчив к гидроксимочевине (HU) (неадекватный ответ). В одном варианте осуществления, человеческий субъект страдает от спленомегалии. В одном варианте осуществления, человеческий субъект страдает от спленомегалии и является зависимым от флеботомии. В одном варианте осуществления, человеческий субъект является зависимым от флеботомии без спленомегалии. В одном варианте осуществления, человеку не помогла терапия руксолитинибом.

Примеры

Варианты осуществления, описанные в настоящем изобретении, далее описаны со ссылкой на следующие примеры. Данные примеры предоставлены только с целью иллюстрации, и описание, приведенное в настоящем изобретении, никоим образом не следует истолковывать как ограниченное данными примерами, а скорее должно толковаться как включающее любые и все вариации, которые становятся очевидными в результате идей, изложенных в настоящем изобретении.

Пример 1: влияние соединения формулы (I) на клетки с истинной полицитемией.

Способ тестирования влияния соединений формулы (I) на клетки с истинной полицитемией следует тому, что описано в Lu et al., Blood, 2012, 120(15); 3098-3105, содержание которого включено в данной

документ посредством ссылки. Ниже приводится краткое описание методики

Получение клеток.

Периферическую кровь отбирают у пациентов с истинной полицитемией (PV). Соответствующее одобрение получают от институционального наблюдательного совета. Информированное согласие получают до начала исследования. Все пациенты будут соответствовать диагностическим критериям Всемирной организации здравоохранения для истинной полицитемии (PV). Образцы периферической крови наслаивают на Ficoll-Нугауе (1,077 г/мл; GE Healthcare), и мононуклеарные клетки низкой плотности отделяют центрифугированием. Клетки CD34⁺ выделяют, применяя набор для отбора клеток CD34⁺ человека (StemCell Technologies) в соответствии с инструкциями производителя. Чистоту популяции клеток CD34⁺ анализируют, применяя проточный цитометр FACSCalibur (BD Biosciences); и требуется, по меньшей мере, 85% для всех экспериментов. Свежие нормальные CD34⁺ клетки человеческого костного мозга закупают у ALLCELLS в качестве контроля.

НПС тесты.

Эффекты соединения формулы (I) на пациентов с истинной полицитемией (PV) можно оценить НПС тестами, описанными в Lu et al., Blood, 2012, 3098-3105, содержание которого включено с помощью ссылки. Вкратце, клетки CD34⁺ культивируют в бессывороточной среде (StemCell Technologies), содержащей 50 нг/мл фактора стволовых клеток (SCF), 50 нг/мл тромбопоэтина (TPO), 50 нг/мл лиганда fms-подобной тирозинкиназы 3 (Flt-3) и 50 нг/мл IL-3, и обрабатывают различными дозами соединения формулы (I) в течение 4 дней. Через 4 дня обработки клетки CD34⁺ исследуют в полутвердых средах, как описано в Bruno et al., Blood, 2006, 3128-3134, содержание которого включено с помощью ссылки. Вкратце, 5×10^2 клеток CD34⁺ помещают на чашку в дублирующих культурах, содержащих 1 мл IMDM с 1,1% метилцеллюлозой и 20% FBS, к которым добавляют SCF, TPO, лиганд Flt-3, IL-3 и GM-CSF, каждые из которых содержится в количестве 50 нг/мл, и 2 ед/мл эритропоэтина (ЭПО). Колонии подсчитывают после 14 дней инкубации, и отдельные колонии извлекают и генотипируют на JAK2V617F.

Двухраундовая аллель специфическая ПЦР для JAK2V617F-позитивных колоний

Геномная ДНК выделяют из рандомизированных собранных колоний, применяя набор для ПЦР крови Extract-N-Amp (Sigma-Aldrich). JAK2V617F обнаруживают с помощью двухраундовая аллель специфической ПЦР, описанной в Bruno et al., Blood, 2006, 3128-3134, содержание которой включено с помощью ссылки. Конечные продукты ПЦР анализируют на 2,0% агарозных гелях. Продукт длиной 279 пар оснований указывает на положительный результат на аллель-специфический JAK2V617F,

тогда как продукт длиной 229 пар оснований указывает на отрицательный результат на JAK2V617F. Колонии классифицируют как гомозиготные по JAK2V617F, если они содержат только полосу из 279 п.о., тогда как гетерозиготные колонии идентифицируют на основании наличия полос как из 279 п.о., так и из 229 п.о.

Тест на апоптоз.

Обработанные клетки собирают и промывают PBS для окрашивания аннексином-V (BD Biosciences); способы окрашивания выполняют в соответствии с протоколами, предоставленными производителем. Данные получают на проточном цитометре FACSCalibur (BD Biosciences), и, по меньшей мере, для каждого анализа получают 10000 живых клеток (программное обеспечение BD FACS Diva; BD Biosciences).

Вестерн-блот анализ.

Клетки CD34⁺ очищают от периферической крови пациентов с истинной полицитемией (PV) и культивируют в бессывороточной среде, содержащей SCF, лиганд FL-3, IL-3 и TPO. Клетки обрабатывают различными дозами соединения формулы (I) в течение 4 часов. Клетки собирают, и экстракты белков целых клеток получают с буфером для лизиса RIPA (Boston BioProducts) для вестерн-блоттинга.

Для приготовления цитоплазматических и ядерных белковых фракций клеток пациентов с истинной полицитемией (PV) клетки CD34⁺ размножают в бессывороточной среде, содержащей SCF, лиганд FL-3 и IL-3, в течение 10 дней. Затем клетки CD34⁺ повторно очищают и обрабатывают различными дозами соединения формулы (I) в течение 48 часов в присутствии SCF, лиганда FL-3, IL-3 и TPO. Белковые экстракты получают, применяя реактив NE-PER для ядерной и цитоплазматической экстракции (Thermo Scientific) в соответствии с инструкциями производителя.

Перед вестерн-блоттингом все образцы денатурируют буфером для образцов Laemmli SDS (Boston BioProducts) нагреванием при 95°C в течение 5 мин; каждый образец разделяют на гелях SDS-PAGE и переносят на поливинилдифторидиновые мембраны (Bio-Rad). Фосфо-p53, p53, MDM2, p21, p-STAT1, PUMA и Bak визуализируют с помощью антител (Cell Signaling Technologies) и реагентов для вестерн-блоттинга ECL (Denville Scientific).

Статистический анализ.

Результаты представляют в виде среднего значения $\pm$ стандартное отклонение отдельных точек данных, полученных из различного количества экспериментов. Статистическую значимость определяют, применяя t-критерий Стьюдента или t-критерий парных выборок.

Пример 2: эффекты соединения формулы (I) на клетки с эссенциальной тромбоцитемией.

Эксперименты проводят согласно примеру 1, за исключением того, что клетки эссенциальной тромбоцитемии применяют вместо клеток истинной полицитемии (PV).

Пример 3: эффекты соединения формулы (I) на клетки первичного миелофиброза.

Эксперименты проводят в соответствии с примером 1, за исключением того, что вместо клеток истинной полицитемии (PV) применяют клетки первичного миелофиброза.

Пример 4: соединение формулы (I) в качестве монотерапии для пациентов с истинной полицитемией.

Целью данного исследования является изучение безопасности и эффективности соединения формулы (I) для пациентов с истинной полицитемией (PV). Проходит аналогичное клиническое исследование с RG7388 (NCT02407080). В исследование включают 30 пациентов с истинной полицитемией (PV), которым назначают соединение формулы (I) в дозе 120 мг один раз в день (QD) в дни 1-7 в течение 21-дневного цикла (в дни 8-21, без введения соединения формулы (I)) в течение двух лет. Критерии включения следующие.

JAK2V617F-позитивная истинная полицитемия (PV).

Ранее не лечился, по меньшей мере, одним другим агентом (гидроксимочевиной, интерфероном, анагrestiном) ≥ 18 лет.

Приемлемая функция органов перед исследованием во время скрининга, определяемая как: общий билирубин $\leq 1,5$ раза выше верхнего предела нормы (ULN), если только это не связано с болезнью Гилберта или гемолизом, аспартатаминотрансфераза (AST) и аланинаминотрансфераза (ALT) $\leq 2,5$ -кратная ВГН, креатинин сыворотки $\leq 1,5 \times$ ВГН.

Женщины детородного возраста и мужчины должны дать согласие на применения адекватной контрацепции (например, гормональный или барьерный способ контроля рождаемости; воздержание) до включения в исследование и на время участия в исследовании. Если субъект женского пола забеременеет или подозревается в том, что он беременен во время участия в данном исследовании, его следует немедленно исключить из исследования.

Во время или в конце исследования каждого пациента с истинной полицитемией (PV) оценивают по следующим параметрам для определения безопасности и эффективности соединения формулы (I): 1) гематологический ответ; 2) снижение нагрузки аллеля JAK2V617F; 3) изменения гистопатологических аномалий костного мозга; 4) снижение исходного уровня ретикулина/коллагенового фиброза; 5) частота венозных и артериальных тромбозов; и 5) изменения симптомов, связанных с MPN, по оценке MPN-SAF.

Пример 5: соединение формулы (I) в качестве монотерапии для пациентов с эссенциальной тромбоцитемией.

Исследование проводят в соответствии со способами, описанными в примере 4, за исключением включения пациентов с эссенциальной тромбоцитемией (ET) вместо пациентов с истинной полицитемией (PV).

Пример 6: соединение формулы (I) в качестве монотерапии для пациентов с первичным миелофиброзом.

Исследование проводят в соответствии со способами, описанными в примере 4, за исключением включения пациентов с первичным миелофиброзом вместо пациентов с истинной полицитемией (PV).

Пример 7: эффективность соединения формулы (I) против рака.

Способ тестирования эффективности соединения формулы (I) против рака описан в Canon et al., *Molecular Cancer Therapeutics*, 2015; 649-658 и Rew, et al., *J. Med. Chem.* 2012; 55; 4936-54, содержание которых включено с помощью ссылки. Далее способ описан вкратце.

Клетки.

SJSA-1, HCT116, ACHN, NCI-H460, MOLM-13, RKO, MCF7, 22RV1, HT-29, PC-3, NCI-H82, NCI-SNU1 и MG-63 клетки приобретали у ATCC, и с тех пор были подтверждены короткому тандемному повторному анализу (PowerPlex 18D Kit от Promega). NCI-H2452, SW982, C32, SK-HEP-1, A375, RT4, RPMI-2650, MDA-MB-134-VI, NCI-H2347 и A427 клетки приобретали у ATCC и применяли в течение 6 месяцев. IGR-1 и CML-T1 клетки приобретали у German Collection of Microorganisms and Cell Cultures (DSMZ) и применяли в течение 6 месяцев. A375sq2 клетки генерировали *in vivo* пассированием A375 клеток у мышей. HCT116 p53^{-/-} клетки получали у Bert Vogelstein. KS-1 и SNG-M приобретали у the Japanese Collection of Research Bioresources (HSRRB) и применяли в течение 6 месяцев. G-401, G-361, LS174T клетки (приобретали у ATCC), EOL-1 клетки (приобретали у DSMZ) и KP-4 клетки (приобретали у HSRRB) применяли через 6 месяцев после приобретения.

Анализ на связывание, применяя спектроскопию поверхностного плазмонного резонанса (ППР)

Материалы: Biacore T100 прибор (GE Healthcare), CM5 сенсорный чип (BR-1000-12), набор для конденсации аминов (BR-1000-50), содержащий гидрохлорид 1-этил-3-(3-диметиламинпропил)карбодиимида (EDC), N-гидроксисукцинимид (NHS) и этаноламин-HCl, GST набор для захвата (BR-1002-23), HBS-N буфер (BR-1006-70) были от GE Healthcare. Все буферы фильтровали через 0,2 мкМ нилоновую мембрану (VWR 87006-076). Исследование кинетики ингибиторов на Biacore: чип CM5 был предварительно обработан 10 mM NaOH, 10 mM HCl и 0,1% SDS, каждый раз в течение 10

секундной инъекции дважды со скоростью 100 мкл/мин в буфере HBS-N. Стадии иммобилизации и захвата выполняли, как описано: 1. Смешивали равный объем 0,4 М EDC и 0,1 М NHS и вводили по поверхности чипа для его активации в течение 10 мин при 10 мкл/мин; 2. Антитело против GST (30 мкг/мл в 10 мМ ацетате натрия, pH 5) иммобилизовали на чипе инъекцией на поверхность в течение 15 минут со скоростью 8 мкл/мин; 3. Чтобы деактивировать избыточные реактивные группы и смыть несвязанные антитела против GST, по поверхности прокачивали 1 М этаноламин-HCl pH 8,5 в течение 10 мин со скоростью 8 мкл/мин. Полученный уровень иммобилизации антител составлял около 18000 RU; 4. 10 мкг/мл GST в буфере HBS-N вводили в одну проточную кювету в течение 15 минут со скоростью 5 мкл/мин для создания контрольной поверхности 1500 RU; 5. Поверхность образца генерировали инъекцией 20 мкг/мл MDM2 в другую проточную кювету в течение 15 минут дважды со скоростью 5 мкл/мин для достижения уровня захвата около 2000 RU. Исследование кинетического связывания ингибиторов (молекулярная масса в пределах 450-600) проводили при 25°C при постоянном потоке 90 мкл/мин. Буфер для анализа образца состоял из 25 мМ Трис, pH 7,5, 150 мМ NaCl, 0,005% (об./об.) Tween 20, 0,2 мМ ТСЕР плюс 2,5% (об./об.) ДМСО. Ингибиторы разбавляли от 1 мМ исходного раствора (в 100% ДМСО) в буфере для анализа образцов до 12 нМ. Затем ингибиторы серийно разбавляли 2 раза, чтобы получить 8 точек. Разбавленные ингибиторы вводили на контрольную поверхность и поверхность с образцом в течение 1-2 минут и наблюдали диссоциацию в течение 3-4 мин. Буфер, содержащий 2,3-3,5% DMSO, вводили для получения кривой для корректировки на DMSO. Все сенсограммы обрабатывали, применяя программное обеспечение Biacore Evaluation (GE Healthcare) с двойной контрольной процедурой и калибровкой на DMSO. Значения KD определяли, применяя модель связывания 1:1, включая условие ограничения массопереноса. Тест на SJSA-1 клеточную пролиферацию (Click-iT EdU HCS тест) Клетки SJSA-1 высевали с плотностью $2,8 \times 10^3$ клеток/лунка в 384-луночные планшеты для культивирования клеток (Perkin Elmer, # 6007460) в 40 мкл ростовой среды (RPMI 1640 с добавлением 10 мМ HEPES, 1 мМ пирувата натрия, 1X пенициллина-стрептомицина, 2 мМ глутамин и 10% фетальной бычьей сыворотки). Клетки культивировали в течение 24 часов при 37°C и 5% CO₂. На следующий день клетки обрабатывали ингибитора MDM2ми в течение 16 часов в присутствии 10% сыворотки крови человека. На 3-й день процедуру теста Click-iT EdU выполняли в соответствии с инструкциями производителя с объемами анализа, уменьшенными до 25 мкл для корректировки для 384-луночных форматов (Invitrogen, # C10357). Вкратце, EdU (5-этил-2'-дезоксидеоксиуридин) добавляли к клеткам до конечной концентрации 10 мкМ и инкубировали в течение 1 часа. После мечения клетки фиксировали 4% формальдегидом и пермеабилizировали 0,1% Triton-X 100. После промывки клетки инкубировали с реакционным буфером Click-iT, и затем окрашивали ядра. Затем клетки промывали и визуализировали, применяя систему скрининга Opera High Content Screening System (Perkin Elmer). Процент включения EdU рассчитывали и применяли для расчета IC₅₀. Значения IC₅₀ определяли, применяя четырехпараметрическую логистическую (4PL) модель Хилла.

Тест на пролиферацию BrdU (тест на HCT116 специфичность) Эффективность ингибитор MDM2ов также определяли анализом влияния на пролиферацию клеток количественным определением степени включения 5-бром-2'-дезоксидеоксиуридина (BrdU) в обработанные соединениями клетки по сравнению с обработанными DMSO контрольными клетками. HCT116 p53WT или p53^{-/-} клетки высевали с плотностью 6×10^3 клеток/лунка в 96-луночные планшеты для культивирования клеток в 100 мкл ростовой среды (McCoy's 5A, 1X PSQ и 10% фетальная телячья сыворотка (все компоненты от Invitrogen)). Клетки первоначально культивировали в течение 24 часов при 37°C и 5% CO₂ перед добавлением соединения. Ингибиторы MDM2 серийно разводили в ДМСО (Sigma # D2650), затем снова разводили в аналитической среде (McCoy's 5A, 1X PSQ, 10% человеческая сыворотка (Bioreclamation #HMSRM)) до конечной концентрации ДМСО 1%. Клетки инкубировали в присутствии ингибитора при 37°C и 5% CO₂ в течение 16 часов, и затем обрабатывали разбавленным реагентом для мечения BrdU (конечное разведение 1:100, Invitrogen # 00-0103) в течение 1 часа при 37°C и 5% CO₂. После мечения BrdU, среду удаляли, клетки фиксировали и окрашивали на включение BrdU. Степень включения BrdU определяли, применяя проточную цитометрию или планшет-ридер Cellomics Array Scan Vti с биоаппаратурой Target Activation. Процент BrdU-положительных клеток в обработанных ДМСО контрольных лунках применяли для нормализации сигнала и расчета процента ингибирования для каждой лунки, обработанной соединением. Кривые доза-ответ строили, применяя программное обеспечение XLFit для расчета значений IC₅₀ для каждого тестируемого ингибитора.

HCT116 p21 TaqMan® тест (тест на специфичность HCT116).

Данный тест приводили точно так, как описано выше для SJSA-1 p21 теста, со следующими исключениями: ростовая среда для HCT116 p53WT или p53^{-/-} состояла из McCoy's 5A, 1X PSQ, и 10% фетальной бычьей сыворотки (все компоненты от Invitrogen).

Биохимический (HTRF) тест.

Материалы: человеческий MDM2 (GST-тромбин-hMDM2 (1-188)) получали самостоятельно. Экспрессировали в *E. coli* и очищали на колонке Glutathione Sepharose 4B, Q-HP и Superdex 200. Человеческий p53 (Avi-TrxA-6His-Thrombin-S-tag-EK-p53 (1-83)) экспрессировали в *E. coli* и пропускали через колонки Ni-NTA, гидроксиапатит, Superdex 75 для достижения чистоты более 80%. Сыворотку человека

получали у Bioreclamation (HMSRM, нефилтрованная). Моноклональные антитела против GST, меченные криптатом европия (Еи-анти-GST, 61GSTLB) и SA-Xlent (611SAXLB) получали у Cisbio. DTT, BSA, KH_2PO_4 , Na_2HPO_4 , DMSO, NaCl и KF были от Sigma. Бессывороточный реакционный буфер состоял из 1,06 mM KH_2PO_4 , 2,96 mM Na_2HPO_4 , 0,155 M NaCl, 0,1% BSA и 1 mM DTT. В тесте HTRF в сыворотке применяли реакционный буфер с добавлением 15% сыворотки крови человека. Планшет для теста на HTRF представлял собой планшеты White 384 Opti от Perkin Elmer (6007299). Envision (Perkin Elmer) настраивали на возбуждение 320 нм. Эмиссию измеряли при 665 и 615 нм, и соотношение Em665/Em615 представляло взаимодействие MDM2-p53. Измеряли флуоресценцию с временным разрешением по 50 вспышкам для обоих детекторов с задержкой 60 мкс после каждого возбуждения. Время чтения 300 мкс. Vprep был продуктом Velocity11. Дозатор для микропланшетов Wellmate был от Thermo Scientific.

Serial Killer получали собственными силами. Способы (определение эффективности ингибитора в анализе HTRF): 20 мкл 1,5 mM ингибитора серийно разбавляли до 20 мкл ДМСО для 22 точек с помощью Serial Killer. 1 мкл данного разбавленного ингибитора переносили в реакционный планшет с 9 мкл реакционного буфера Vprep. В реакционный планшет вносили 10 мкл 1 nM MDM2 и инкубировали с ингибитором в течение 20 минут перед добавлением 20 мкл 1,25 nM p53. Через 60 мин смесь для детектирования (10 мкл, 1 nM SA-Xlent, 3 nM Еи-анти-GST и 0,5 M KF) добавляли к реакционной смеси, и планшет считывали на Envision после 18 часов инкубации. Общий реакционный объем составлял 50 мкл. MDM2, p53 и смесь для детектирования переносили в аналитические планшеты Wellmate. IC50 определяли из повторов данных. Для анализа HTRF в 15% сыворотке: последовательность добавления была такой же, как и в бессывороточном анализе. 10 мкл 12,5 nM MDM2, разведенного в реакционном буфере, содержащем 30% сыворотку человека, добавляли к 10 мкл смеси буфера и соединения для получения 15% сыворотки. 20 nM p53 разводили в буфере 15% сывороткой крови человека. Буфер для обнаружения был в 15% сыворотке с 10 nM SA-Xlent, 3 nM Еи-анти-GST и 0,5 M KF.

Иммуноблот-анализ.

Опухолевые клетки обрабатывали ДМСО (0,1%) или соединением формулы (I) (0,1, 1 или 10 ммоль/л). Через 24 часа собирали белковые лизаты, подвергали электрофорезу и переносили на поливинилидендифторидные мембраны (Life Technologies). Первичные антитела: p53 (DO-1; Calbiochem), MDM2 (BD Pharmingen), p21 (R&D Systems), PUMA (Abcam) или β -актин-HRP (Sigma).

Тест на жизнеспособность клеток (72 ч).

Клеточные линии высевали в 96- или 384-луночные планшеты при оптимальной начальной плотности посева, чтобы гарантировать, что клетки не достигнут слияния к концу анализа. Клетки обрабатывали ДМСО контролем или соединением формулы (I) при различных концентрациях в течение 72 часов. Для определения количества жизнеспособных клеток применяли наборы для люминесцентного анализа жизнеспособности клеток CellTiter-Glo (Promega) или ATPlite 1step Luminescent (PerkinElmer). Люминесценцию измеряли, применяя EnVision Multilabel Reader (PerkinElmer) для каждой клеточной линии в нулевой момент времени (V0) перед добавлением соединений, а также после 72 часов обработки соединениями. Ингибирование роста (GI) рассчитывали по 200-балльной шкале в соответствии со следующими уравнениями, где V72 - люминесценция ДМСО контроля через 72 часа, и T72-люминесценция обработанного соединением образца: если $T72 > V0$, то $GI = 100 \times (1 - ((T72 - V0) / (V72 - V0)))$; если $T72 < V0$, то $GI = 100 \times (1 - ((T72 - V0) / V0))$. Значения GI 0, 100 и 200 представляли не ингибированный рост клеток (т.е. контроль ДМСО), застой клеток и полное уничтожение клеток, соответственно. Кривые "доза-ответ" строили, применяя программное обеспечение XLFit (IDBS) для расчета значений IC50 для соединения формулы (I) в каждой тестируемой линии клеток.

Исследования на животных.

Все экспериментальные способы на животных проводили в соответствии со стандартами Ассоциации по оценке и аккредитации лабораторных животных. Во всех исследованиях применяли самок бестимусных голых мышей в возрасте от 4 до 6 недель (Harlan Laboratories, Hsd: Athymic Nude-Foxn1nu). Мышей содержали по пять в каждой клетке с фильтром в стерильном помещении с контролируемой средой (температура $23 \pm 2^\circ\text{C}$, относительная влажность $50 \pm 20\%$) с 12-часовым циклом свет/темнота. Мышей кормили коммерческим кормом для грызунов (Harlan Laboratories, # 2920X) и обеспечивали очищенную на фильтре водопроводную воду ad libitum. Мышей индивидуально идентифицировали с помощью микропипов (Bio Medic Data Systems), которые имплантировали подкожно, по меньшей мере, за 2 дня до исследования.

Фармакодинамические анализы.

Опухолевые клетки (SJSA-1: 5×10^6 клеток, HCT 116: 2×10^6 клеток) инъецировали подкожно в бок самок бестимусных голых мышей в соотношении клеток к матрикелю 2:1 (BD Bioscience). Соединение формулы (I) вводили через желудочный зонд, когда средний размер опухоли достигал примерно $300\text{--}450 \text{ мм}^3$ ($n=4$ /группа). Опухоли собирали через 1, 2, 4, 8 и 24 ч после введения дозы (SJSA-1) или через 6 часов после введения дозы (HCT116) и мгновенно замораживали в жидком азоте. Общую РНК очищали, применяя набор Qiagen RNeasy 96 (Qiagen). Уровни p21 и гена домашнего хозяйства GAPDH определяли из общей РНК для каждого образца в технических дубликатах с помощью кРВ-ПЦР. Реакции кРВ-ПЦР

анализировали на приборе Applied Biosystems Prism 7900HT, и данные анализировали с помощью программного обеспечения Applied Biosystems SDS2.2. Программа SDS2.2 рассчитывала количество копий p21 и GAPDH в каждом из образцов опухоли. Число копий p21 нормализовали к количеству копий GAPDH, и для каждого образца рассчитывали кратное увеличение нормализованных уровней p21 относительно контроля со средой. Для определения МИК-1 плазму собирали во время умерщвления, и МИК-1 определяли, применяя иммуноанализ R&D Quantikine Human MIC-1 (каталожный номер DGD150) в соответствии с инструкциями производителя. Анализ ELISA осуществляли, применяя ридер для микропланшетов Spectramax M5, применяя Softmax pro v4 (Molecular Devices).

Исследования на ксенотрансплантатах.

Клетки SJSA-1 (5×10^6 клеток с матригелем в соотношении 2:1), клетки NCI-H460 (5×10^6 клеток с матригелем в соотношении 2:1), A375sq2 (5×10^6 клеток с матригелем в соотношении 2:1) или HCT116 (2×10^6 клеток) вводили подкожно в бок самок бестимусных голых мышей ($n=10$ /группа). Обработку начинали, когда опухоль развилась и была приблизительно 200 мм^3 . Соединение формулы (I) вводили один раз в день через желудочный зонд. Размеры опухоли оценивали дважды, еженедельно, электронным цифровым штангенциркулем Pro-Max (Sylvac) и рассчитывали объем опухоли по формуле: длина $\times$ ширина $\times$ высота и выражали в мм^3 . Данные выражали как среднее $\pm$ стандартная ошибка среднего. Массу тела регистрировали дважды еженедельно для оценки переносимости (данные не показаны). Анализ мРНК p21 в конце исследований с ксенотрансплантатами выполняли, как описано для фармакодинамического анализа p21.

Детекция BrdUrd и расщепленной каспазы-3 в ксенотрансплантатах.

Опухоли собирали через 6 ч после последней обработки, фиксировали формалином и обрабатывали парафином. За два часа до сбора мышам внутривенно вводили BrdUrd (50 мг/кг). Срезы опухоли иммуноокрашивали либо на BrdUrd, либо на расщепленную каспазу-3, применяя коммерческие антитела, и контрастировали гематоксилином. Срезы сканировали при ± 20 цифровым сканером Aperio и определяли положительную ядерную плотность, применяя программное обеспечение для анализа изображений Visiormorph.

Статистический анализ.

Для исследований эффективности соединения формулы (I) *in vivo*, для оценки статистической значимости наблюдаемых различий применяли ANOVA с повторными измерениями (RMANOVA) с последующим апостериорным тестом Даннета для множественных сравнений.

Результаты.

Анализировали более широкую панель линий опухолевых клеток, включая линии p53 дикого типа ($n=23$) и мутантные ($n=7$), представляющие ряд типов опухолей и генетический фон, и определяли влияние обработки соединением формулы (I) на рост клеток в течение 72-часового периода. В 23 оцененных клеточных линиях p53 дикого типа обработка соединением формулы (I) подавляла рост клеток со значениями IC_{50} в диапазоне от 0,1 до 1 моль/л (фиг. 2).

Противоопухолевую активность соединения формулы (I) оценивали на моделях ксенотрансплантатов, представляющих различный генетический фон и различные типы опухолей. Все линии опухолевых клеток, применяемые в моделях ксенотрансплантатов, содержали p53 дикого типа. Ежедневное пероральное введение соединения формулы (I) приводило к значительному ингибированию роста опухоли (TGI) на всех моделях (фиг. 3-5).

SJSA-1, модель остеосаркомы с амплификацией MDM2, оказалась наиболее чувствительной к обработке соединением формулы (I) с ED50 9,1 мг/кг (фиг. 3). В группе с самой высокой дозой 75 мг/кг 10 из 10 опухолей полностью регрессировали и не были обнаружены после 10 дней лечения. Обработку соединением формулы (I) прекращали в данной группе через 25 дней, и за мышами наблюдали еще 50 дней. Ни у одной из мышей не было обнаружено повторного роста опухоли SJSA-1. Дополнительные модели ксенотрансплантатов продемонстрировали диапазон противоопухолевой активности *in vivo* соединения формулы (I) или формулы (II). В модели колоректального рака HCT116 (мутант KRAS) самая высокая доза соединения (I) приводила к 86% TGI по сравнению с контролем, и ED50 составляла 31 мг/кг (фиг. 4). Обработка соединением формулы (I) в модели меланомы с мутантным BRAF A375sq2 приводила в результате к 97% TGI с ED50 18 мг/кг (фиг. 5).

Опухоли собирали в конце каждого исследования ксенотрансплантатов, чтобы определить влияние обработки соединением формулы (I) на активность пути p53. Обработка соединением формулы (I) приводила к зависимой от дозы и времени индукции мРНК p21 по сравнению с обработанными средой опухолями (фиг. 6). Уровень индукции p21 в каждой модели опухоли связан со степенью TGI, где уровни p21 были самыми высокими в опухолях, рост которых был наиболее подавлен. Однако максимальный уровень индукции p21 варьировался в зависимости от модели опухоли.

Пример 8: клинические исследования.

Двухэтапное, рандомизированное, открытое, многоцентровое исследование фазы 2a/2b эффективности, безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики соединения формулы (I) по сравнению с руксолитинибом у пациентов с зависимой от флеботомии истинной полицитемией.

Истинную полицитемию (PV) классифицируют как миелопролиферативное новообразование (MPN). Долгосрочная выживаемость оставляет желать лучшего, выживаемость составляет 18% через 20 лет. Существуют ограниченные терапевтические возможности для пациентов с PV, особенно для тех, у кого непереносимость/резистентность к гидроксимочевине (HU), и этих пациентов часто лечат HU, несмотря на неприемлемые побочные эффекты и неудовлетворительный ответ. Частота ответа на руксолитиниб составляет 21%, что свидетельствует о высокой неудовлетворенной потребности в эффективных способах лечения этой подгруппы пациентов с PV. Соединение формулы (I) или формулы (II) представляет собой перорально биодоступный, низкомолекулярный, цитотоксический химиотерапевтический агент, который связывается с мышинным двойным микробелком 2 (MDM2) и ингибирует белок-белковое взаимодействие MDM2/опухолевый белок 53 (p53). Было показано, что соединение формулы (I) ингибирует рост опухолевых клеток p53 дикого типа (p53WT) *in vitro* и опухолевых ксенотрансплантатов *in vivo*. p53 представляет собой опухолевый супрессор и фактор транскрипции, который реагирует на клеточный стресс путем активации транскрипции многочисленных генов, участвующих в остановке клеточного цикла, апоптозе, старении и репарации дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Доклинически ключевой детерминант чувствительности к ингибированию MDM2 представляет собой p53 мутационный статус клеток, причем клетки p53WT чувствительны к данным ингибиторам. MDM2 представляет собой негативный регулятор p53 и сверхэкспрессируется в клетках миелопролиферативного новообразования CD34⁺, несущих p53WT. MDM2 разрушает и инактивирует p53, позволяя пролиферировать клональным гемопоэтическим стволовым клеткам.

Дизайн исследования.

Исследование состояло из двух частей. В части А, начальной фазе подтверждения концепции, три группы обработки оценивали на эффективность и безопасность на субъектах с PV. Если общий уровень ответа в части А составлял, по меньшей мере, 40% у субъектов со спленомегалией, начинали часть В, в соответствии с которой субъекты PV со спленомегалией случайным образом приписывали к обработке либо рекомендованной дозой и графиком из части А, либо руксолитинибом, вводимом в соответствии с инструкциями на этикетке.

Все субъекты части А и части В продолжали лечение соединением формулы (I) до прогрессирования заболевания или отсутствия переносимости. Прогрессирование заболевания определяется как:

показания на проведение флеботомии (после 8 недель): подтвержденный гематокрит (HCT) > 45%, что, по меньшей мере, на 3 процентных пункта выше, чем HCT, полученный на исходном уровне, или подтвержденный HCT > 48%, с подтверждением, проводимым от 2 до 14 дней после первоначального наблюдения.

Прогрессия селезенки: объемная оценка, что есть увеличение $\geq 25\%$ по сравнению с объемом, определенным во время наилучшего документированного показания объема селезенки с помощью централизованной проверки изображений.

Фиброз/трансформация костного мозга: усиление фиброза костного мозга по сравнению с исходным уровнем и/или трансформация в миелофиброз (MF), миелодиспластический синдром (MDS) или острую лейкемию.

Часть А: подтверждение концепции/определение дозы соединения формулы (I). В части А оценивали безопасность и эффективность двух разных доз и двух разных схем соединения формулы (I) в трех группах лечения у субъектов с PV. В части А оценивали в общей сложности 75 рандомизированных субъектов. Субъекты случайным образом распределяли в одну из трех групп лечения:

группа 1, N=15 со спленомегалией, плюс N=10 без спленомегалии: 120 мг один раз в день в течение 1-7 дней, без лечения в течение 8-21 дней (21-дневный цикл)

группа 2, N=15 со спленомегалией, плюс N=10 без спленомегалии: 240 мг один раз в день в течение 1-7 дней, без лечения в течение 8-21 дней (21-дневный цикл)

группа 3, N=15 со спленомегалией, плюс N=10 без спленомегалии: 120 мг один раз в день в течение 1-7 дней, без лечения в течение 8-28 дней (28-дневный цикл)

Часть В: соединение формулы (I) в рекомендованной дозе и согласно графику из части А по сравнению с руксолитинибом у субъектов с PV: В части В оценивали 220 рандомизированных субъектов со спленомегалией. Субъектов в части В случайным образом приписывали к обработке рекомендованной дозой соединения формулы (I) и графику, определенными DMC из А, или руксолитинибом согласно инструкции на этикетке:

группа 1, N=110: субъектов со спленомегалией обрабатывали соединением формулы (I) при рекомендованной дозе и согласно графику из части А

группа 2, N=110: субъектов со спленомегалией обрабатывали руксолитинибом согласно инструкции на этикетке.

Планировали приблизительно 295 рандомизированных субъектов: часть А: N=75 часть В: N=220 (110 субъектов получали соединение формулы (I), и 110 субъектов получали руксолитиниб)

Цели исследования:

Первичные цели части А	Конечные критерии оценки/результат измерения
Для определения эффективности соединения формулы (I) у субъектов со спленомегалией PV, которые зависят от флеботомии. Первичный анализ эффективности для части А основан на модифицированном анализе "по намеченному лечению" только для субъектов части А со спленомегалией, которые являются р53WT.	Доля участников со спленомегалией, достигших ответа на 32 неделе, причем ответ определяется как достижение обоих из следующих показателей: • Отсутствие показаний на флеботомию, начиная с визита на 8-ю неделю и продолжая до 32-й недели, с не более чем одним показанием на проведение флеботомии после рандомизации и до посещения 8-й недели. • Уменьшение объема селезенки по оценке МРТ (или КТ) $\geq 35\%$ от исходного уровня на 32 неделе.
Для определения дозы соединения формулы (I) у субъектов с PV со спленомегалией, которую будут оценивать по сравнению с руксолитинибом в части В	Выбор дозы соединения формулы (I) для субъектов с PV со спленомегалией, у которых общий уровень ответа $>40\%$ в части А
Первичные цели части В	Конечные критерии оценки Результат измерения
продемонстрировать превосходство соединения формулы (I) над руксолитинибом у субъектов с PV со спленомегалией, которые устойчивы/не переносят гидроксимочевину.	Доля участников со спленомегалией, достигших ответа на 32 неделе, причем ответ определяется как достижение обоих из следующих показателей: • Отсутствие показаний на проведение флеботомии, начиная с визита на 8-ю неделю и продолжая до 32-й недели, с не более чем одним показанием на проведение флеботомии после рандомизации и до посещения 8-й недели. • Уменьшение объема селезенки по оценке МРТ (или КТ) $\geq 35\%$ от исходного уровня на 32 неделе.

Критерии исключения.

1. взрослые > 18 лет.
2. Документы, подтверждающие соответствие пациента пересмотренным критериям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2016 г. для диагноза ПВ.
3. Субъекты должны быть зависимы от флеботомии. Определение зависимости от флеботомии: гематокрит составляет 40-45% при двух флеботомиях или разнесены, по меньшей мере, на 4 недели в пределах 24 недель до скрининга или Уровень гематокрита выше 45% при, по меньшей мере, одной флеботомии в пределах 16 недель до скрининга.
4. В части А допускаются субъекты со спленомегалией (определяется как объем селезенки ≥ 450 кубических сантиметров см^3) и без спленомегалии по данным МРТ (или КТ). В части В допускаются только пациенты со спленомегалией по МРТ или КТ.
5. Предыдущее лечение гидроксимочевинной (HU) (части А и В) или интерфероном (только часть А). Если ранее лечился HU, субъект должен быть устойчивым к/ непереносить HU в соответствии со

следующими критериями:

Устойчивость к НУ определяют как:

доза ≥ 2 г/день или максимальная переносимая доза < 2 г/день в течение минимум 12 недель, что приводит к необходимости флеботомии для поддержания гематокрита $< 45\%$ или количества тромбоцитов $> 400 \times 10^9/\text{л}$ и количества лейкоцитов (WBC) $> 10 \times 10^9/\text{л}$.

Непереносимость НУ определяют как:

ANC $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$ или количество тромбоцитов $< 100 \times 10^9/\text{л}$ или гемоглобин < 100 г/л (т.е. 10 г/дл) при минимальной дозе НУ, необходимой для достижения ответа (гематокрит $< 45\%$ без флеботомии и/или все 3 из количества тромбоцитов $< 400 \times 10^9/\text{л}$, количества лейкоцитов $\leq 10 \times 10^9/\text{л}$ и непальпируемая селезенка) или

Наличие язв на ногах или других неприемлемых негематологических токсических эффектов, связанных с НУ (например, кожно-слизистых проявлений, желудочно-кишечных симптомов, пневмонита или лихорадки при любой дозе НУ), определяемых как: общие терминологические критерии для нежелательных явлений (СТСАЕ) версия 5.0 степень 3–4 нежелательных явления (АЕ) или > 1 недели СТСАЕ версии 5.0 АЕ 2 степени, или постоянное прекращение приема НУ, или прерывание приема НУ до исчезновения токсичности, или госпитализация из-за токсичности НУ.

6. Показатель общего состояния по шкале восточной кооперативной онкологической группы (ECOG) 0, 1, или 2.

7. Женщины детородного возраста и мужчины, у которых есть партнеры детородного возраста, должны дать согласие на применение способа эффективной контрацепции во время исследования. Кроме того, мужчины должны продолжать применять контрацептивы в течение 3 месяцев после приема последней дозы исследуемого лекарственного средства, и женщины должны продолжать применять контрацепцию в течение 1 недели после приема последней дозы исследуемого лекарственного средства. Эффективный контроль рождаемости включает (а) комбинированные гормональные контрацептивы, содержащие эстроген и прогестоген (пероральные, интравагинальные, трансдермальные); (б) гормональные контрацептивы, содержащие только прогестоген (пероральные, инъекционные, имплантируемые); (с) внутриматочную спираль; (д) внутриматочную систему высвобождения гормонов; (е) двустороннюю окклюзию маточных труб; (ф) партнера после вазэктомии; и (г) половое воздержание.

Критерии исключения.

1. Отвечает критериям пост-PV миелофиброза, определенным международной рабочей группой по исследованию и лечению миелопролиферативных новообразований (IWG-MRT).

2. $> 10\%$ бластных клеток.

3. Клинически значимый тромбоз в течение 3 месяцев после обследования.

4. Неадекватная функция печени или почек:

а. Почечная недостаточность (расчетный клиренс креатинина < 45 мл/мин по Кокрофту-Голту):

$$eGFR = \frac{(140 - \text{возраст}) \times \text{масса (в килограммах)} \times [0.85 \text{ если женщина}]}{72 \times \text{креатинин сыворотки (в мг/дл)}}$$

б. Известная история гепатоцеллюлярного заболевания (например, гепатит В или С, цирроз или другое гепатоцеллюлярное заболевание)

с. Общий билирубин ≥ 2 х верхнего предела лабораторной нормы (ULN), за исключением синдрома Гилберта.

д. Аланинаминотрансфераза (АЛТ) $> 2,5 \times \text{ULN}$

5. Только часть В: предшествующее лечение JAK ингибитором.

6. Предыдущее лечение ингибиторами гистондеацетилазы (HDAC) или ингибиторами BCL-2..

7. Пациенты, ранее получавшие терапию антагонистами MDM2, терапию, направленную на p53, или пациенты, получающие интерферон-альфа, анагредид или руксолитиниб в течение 28 дней или приблизительно 5 периодов полувыведения, или гидроксимочевину в течение 1 дня, или пациенты, получающие любые другие циторедуктивные или исследуемые агенты в течение 28 дней или 5 периодов полураспада начальной дозы. Аспирин разрешен в соответствии с рекомендациями по лечению PV, если нет медицинских противопоказаний.

8. Абсолютное количество нейтрофилов $< 1,5 \times 10^9/\text{л}$ до дозирования в 1-й день цикла 1.

9. Количество тромбоцитов $\leq 150 \times 10^9/\text{л}$ до дозирования в 1-й день цикла 1.

10. Облучение селезенки в течение 3 месяцев до первой дозы соединения формулы (I).

11. Беременные или кормящие женщины.

12. История трансплантации основных органов.

13. Неконтролируемое интеркуррентное заболевание, включая, но не ограничиваясь, острый гепатит А; известный анамнез вируса иммунодефицита человека (ВИЧ); клинически значимое заболевание сердца (класс III или IV Нью-Йоркской кардиологической ассоциации); симптоматическую застойную сердечную недостаточность; нестабильную стенокардию; желудочковую аритмию; или психическое заболевание/социальные ситуации, которые ограничивают соответствие требованиям исследования.

14. Субъекты с клинически значимой бактериальной, грибковой, паразитарной или вирусной инфекцией, требующей лечения. Пациентам с острыми бактериальными инфекциями, которым требуется применение антибиотиков, следует отложить скрининг/регистрацию до завершения курса антибиотикотерапии.

15. Другие злокачественные новообразования в течение последних 3 лет, кроме подвергнутого лечению базальноклеточного или плоскоклеточного рака кожи, карциномы шейки матки *in situ*, ограниченного органом или пролеченного неметастатического рака предстательной железы с нормальным специфическим антигеном простаты, карциномы груди *in situ* после завершения хирургической резекции или поверхностный переходно-клеточный рак мочевого пузыря.

16. Удлинение комплекса QT степени 2 или выше (>480 миллисекунд, согласно критериям NCI-CTCAE, версия 5.0).

Способ рандомизации.

В части А субъекты случайным образом распределены в одну из трех групп лечения. В части В субъекты случайным образом распределены к соединению формулы (I) или к руксолитинибу. Субъекты только в части В стратифицированы на основе статуса HU: непереносимость HU (неприемлемые побочные эффекты) относительно устойчивости к HU (неадекватный ответ). Субъекты классифицированы как устойчивые к HU или непереносящие HU при посещении скрининга, и данную категоризацию применяют для обеспечения возможности стратификации субъектов при рандомизации (день исследования 1).

Статистический анализ.

Данное исследование состоит из двух частей. В части А, начальной стадии подтверждения концепции, испытуемые субъекты случайным образом распределены в 1 из 3 групп лечения: соединение формулы (I) в дозе 120 мг в течение 21-дневного цикла лечения, соединение формулы (I) в дозе 240 мг в течение 21-дневного цикла лечения или соединение формулы (I) в дозе 120 мг в течение 28-дневного цикла лечения. Все три группы исследуют одинаково и оценивают одинаково. Первичный анализ эффективности для части А основан на анализе mITT только у субъектов с исходной спленомегалией, которые являются p53WT. После того, как все субъекты с исходной спленомегалией в части А имели возможность завершить 32 неделю, DMC будет рекомендовать дозу/график соединения формулы (I) для части В. Что касается части В, субъекты с исходной спленомегалией случайным образом распределены для лечения либо с применением рекомендованной дозы/схемы соединения формулы (I) из части А, либо руксолитиниба, вводимого в соответствии с инструкцией на этикетке. Результаты статистического анализа, описательная сводная статистика и вспомогательные списки представлены по части исследования (А или В), группе лечения и дозе. Все анализы, сводки и списки получают, применяя программное обеспечение SAS (версия 9.4 или выше). Подробная методология сводного и статистического анализа данных, собранных в данном исследовании, задокументирована в плане статистического анализа (SAP), который будет завершен до блокировки базы данных. SAP может изменять планы анализа данных, указанные в протоколе; и если это так, то это четко задокументировано в SAP. Любые существенные изменения дизайна исследования или конечных критериев оценки исследования и/или их анализа также отражены в поправке к протоколу.

Продолжительность исследования.

Исследование считают завершенным через 2 года после включения последнего субъекта, в это время субъекты, которые продолжают проходить исследуемое лечение, оценивают на предмет соответствия критериям включения в повторное исследование.

Пример 9: открытое исследование фазы 2a/2b соединения формулы (I) у субъектов с первичным миелофиброзом (PMF), MF после истинной полицитемии (пост-PV-MF) или MF после эссенциальной тромбоцитемии (пост-ET-MF), которые потерпели неудачу с применением руксолитиниба.

Существует значительная неудовлетворенная потребность в улучшенных способах лечения пациентов с миелофиброзом (МФ), которые имеют первичную резистентность, субоптимальные ответы на них или у которых возник рецидив после лечения руксолитинибом. Соединение формулы (I) представляет собой перорально биодоступный, низкомолекулярный цитотоксический химиотерапевтический агент, который связывается с мышинным двойным микробелком 2 (MDM2) и ингибирует белок-белковое взаимодействие MDM2/опухолевый белок 53 (p53). Было показано, что соединение формулы (I) ингибирует рост опухолевых клеток p53 дикого типа (p53WT) *in vitro* и опухолевых ксенотрансплантатов *in vivo*. p53 представляет собой опухолевый супрессор и фактор транскрипции, который реагирует на клеточный стресс активацией транскрипции многочисленных генов, участвующих в остановке клеточного цикла, апоптозе, старении и репарации дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Доклинически, ключевой детерминант чувствительности к ингибированию MDM2 представляет собой мутационный статус клеток p53, причем клетки p53WT чувствительны к данным ингибиторам. MDM2 представляет собой негативный регулятор p53 и сверхэкспрессируется в клетках миелопролиферативного новообразования CD34+, несущих p53WT. MDM2 разрушает и инактивирует p53, позволяя клональным гемопоэтическим стволовым клеткам пролиферировать.

Дизайн исследования.

Оно представляет собой открытое, состоящее из двух частей (часть А и часть В) исследование фазы

2a/2b соединения (формулы I) у субъектов с PMF, пост-PV-MF или пост-ET-MF, которые потерпели неудачу при лечении руксолитинибом. Приблизительно 190 субъектов включены в исследование (90 в части А и 100 в части В).

Часть А (N=90): В части А исследования, субъекты случайным образом распределены на 1-3 группы лечения:

группа 1, N=30 субъектов: соединение формулы (I) при дозе 120 мг один раз в день в течение 1-7 дней, без лечения в течение -8-21 дней (21-дневный цикл);

группа 2, N=30 субъектов: соединение формулы (I) при дозе 240 мг один раз в день в течение 1-7 дней, без лечения в течение 8-21 дней (21-дневный цикл);

группа 3, N=30 субъектов: соединение формулы (I) при дозе 240 мг один раз в день в течение 1-7 дней, без лечения в течение 8-28 дней (28-дневный цикл);

часть В (N=100): приблизительно 100 субъектов включены в часть В и подвержены лечению согласно рекомендованной дозе и графику из части А. Комитет по мониторингу данных (DMC) собирался каждые 3 месяца для части А и части В во время проведения исследования для рассмотрения данных по безопасности для клинического исследования. DMC также собирался после того, как все субъекты в части А получат возможность завершить оценку 24 недели. DMC определяет рекомендованную дозу и график соединения формулы (I) для части В на основе данных об эффективности и безопасности из части А. В части А и части В субъекты получали соединение формулы (I) перорально (PO) QD на в 1-7 дни каждого 21-дневного или 28-дневного цикла. Допускается снижение доз при гематологической и негематологической токсичности. Все субъекты должны лечиться до прогрессирования заболевания или отсутствия переносимости. Определение прогрессирования заболевания основано на визуализации и модифицированных критериях ELN.

Увеличение объема селезенки на $\geq 25\%$ от надгребной во время исследования по данным МРТ (или КТ) по данным обзора центрального изображения.

Лейкемическая трансформация, подтвержденная количеством бластов в костном мозге $\geq 20\%$ или

Содержание бластов в периферической крови $\geq 20\%$, связанное с абсолютным количеством бластов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, которое длится, по меньшей мере, 2 недели.

Цели исследования

Первичные цели	Конечные критерии оценки/результат измерения
Определение реакции селезенки	Доля субъектов, достигших уменьшения объема селезенки $> 35\%$ от исходного уровня до 24 недели, по оценке с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) или компьютерной томографии (КТ).

Критерии исключения.

Субъекты как в части А, так и в части В должны соответствовать всем следующим критериям, чтобы иметь право на участие в исследовании:

1. Возраст > 18 лет.
2. Пальпируемая спленомегалия, по меньшей мере, на 5 см ниже левого края ребра.
3. Подтвержденный диагноз PMF, пост-PV-MF или пост-ET-MF, по оценке лечащего врача в соответствии с критериями всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)
4. Высокий риск, средний риск 2 или средний риск 1, определенный динамической международной прогностической системой (DIPSS).
5. Показатель общего состояния по шкале ECOG 0-2.
6. Адекватная гематологическая, печеночная и почечная функция (в соответствии с определением протокола и в течение 14 дней до первой дозы соединения формулы (I))

Гематологические: ANC $> 1,0 \times 10^9/\text{л}$ при отсутствии факторов роста во время предшествующих 7 дней; количество тромбоцитов $> 100 \times 10^9/\text{л}$; количество бластов периферической крови $< 10\%$.

Печеночные: общий билирубин $\leq 2,0$ кратной верхней границы нормы (ULN), за исключением синдрома Жильбера; аспартаттрансаминаза/сывороточная глутаминовая щавелевоуксусная трансаминаза (AST/SGOT) и аланин-трансаминаза/сывороточная глутаминовая пировиноградная трансаминаза (ALT/SGPT) $\leq 2,5$ ULN.

Почечные: расчетный клиренс креатинина > 45 мл/мин по Кокрофту-Голту:

$$eGFR = \frac{(140 - \text{возраст}) \times \text{масса (в килограммах)} \times [0.85 \text{ если женщина}]}{72 \times \text{креатинин сыворотки (в мг/дл)}}$$

7. Женщины детородного возраста и мужчины, у которых есть партнеры детородного возраста,

должны дать согласие на применение способа эффективной контрацепции во время исследования. Кроме того, мужчины должны продолжать применять контрацептивы в течение 3 месяцев после приема последней дозы исследуемого лекарственного средства, и женщины должны продолжать применять контрацепцию в течение 1 недели после приема последней дозы исследуемого лекарственного средства. Эффективный контроль рождаемости включает (а) комбинированные гормональные контрацептивы, содержащие эстроген и прогестоген (пероральные, интравагинальные, трансдермальные); (б) гормональные контрацептивы, содержащие только прогестоген (пероральные, инъекционные, имплантируемые); (с) внутриматочную спираль; (д) внутриматочную систему высвобождения гормонов; (е) двустороннюю окклюзию маточных труб; (ф) партнера после вазэктомии; и (г) половое воздержание.

Субъекты в части А должны соответствовать следующим критериям неэффективности лечения руксолитинибом, чтобы иметь право на участие в исследовании:

Неэффективность лечения руксолитинибом в части А должна соответствовать критериям (а) или (б) ниже.

а) либо отсутствие реакции селезенки, определяемое как прохождение, по меньшей мере, в течение 12 недель лечение руксолитинибом, либо наличие обоих из следующих:

стойкая спленомегалия при физикальном осмотре, пальпируемая на ≥ 5 см ниже нижнего края ребер (LCM)

и TSS > 10 на MPN-SAF TSS 2.0 или пациенты с баллом одного симптома > 5 или двух симптомов > 3 , включая только симптомы боли в левом верхнем квадранте, боли в костях, зуд или ночную потливость;

б) или прогрессирующее заболевание в любое время лечения руксолитинибом, как определено любым из следующих:

увеличение объема селезенки на $\geq 25\%$ от надир по оценке MPT или КТ;

появление новой спленомегалии, которая пальпируется, по меньшей мере, на 5 см ниже LCM;

увеличение $\geq 100\%$ пальпируемого расстояния ниже LCM при исходной спленомегалии от 5 до 10 см увеличение пальпируемого расстояния ниже LCM на $\geq 50\%$ при исходной спленомегалии > 10 см.

Субъекты в части В должны соответствовать следующим критериям неэффективности лечения руксолитинибом, чтобы иметь право на участие в исследовании:

Неэффективность лечения руксолитинибом в части В должна соответствовать критериям (а) или (б) ниже:

а) либо отсутствие реакции селезенки, определяемое как прохождение, по меньшей мере, в течение 12 недель лечения руксолитинибом, и наличие, по меньшей мере, одного из следующих:

для субъектов, которым проводят MPT или КТ для оценки лечения руксолитинибом, отсутствие уменьшения объема селезенки как минимум $\geq 35\%$;

исходная спленомегалия до лечения руксолитинибом, пальпируется на 5-10 см ниже LCM, но остается пальпируемой;

исходная спленомегалия до лечения руксолитинибом, которая пальпируется на > 10 см ниже LCM, но не уменьшается, по меньшей мере, на 50%;

исходная спленомегалия до лечения руксолитинибом, пальпируемая на < 5 см ниже LCM, не может рассматриваться как неэффективность лечения руксолитинибом;

б) или прогрессирующее заболевание в любое время лечения руксолитинибом, как определено в любом из следующих:

увеличение объема селезенки на $\geq 25\%$ от надир по данным MPT или КТ.

Появление новой спленомегалии, которая пальпируется, по меньшей мере, на 5 см ниже LCM;

увеличение пальпируемого расстояния ниже LCM на $\geq 100\%$ для исходной спленомегалии от 5 до 10 см увеличение пальпируемого расстояния ниже LCM на $\geq 50\%$ при исходной спленомегалии > 10 см.

Критерии исключения.

Субъекты как в части А, так и в части В, которые соответствуют любому из следующих критериев, не будут допущены к участию в исследовании:

1. Участие в другом интервенционном клиническом исследовании в течение последних 4 недель после приема первой дозы соединения формулы (I) (участие в обзорных исследованиях разрешено).

2. Недавнее/сопутствующее лечение, такое как обширное хирургическое вмешательство, химиотерапия, иммуномодулирующая терапия, биологическая терапия, лучевая терапия или исследовательская терапия в течение 4 недель или приблизительно 5 периодов полураспада первой дозы соединения формулы (I).

3. Предшествующая спленэктомия.

4. Облучение селезенки в течение 3 месяцев до первой дозы соединения формулы (I).

5. Предшествующая трансплантация аллогенных стволовых клеток или показание на трансплантацию аллогенных стволовых клеток.

6. Предшествующее лечение ингибиторами гистондеацетилазы (HDAC) или ингибиторами BCL-2.

7. Предшествующая терапия ингибиторами MDM2 или терапия, направленная на p53.

8. Беременные или кормящие женщины.

9. История трансплантации основных органов.

10. Неконтролируемое интеркуррентное заболевание, включая, но не ограничиваясь, острый гепатит А; известный анамнез вируса иммунодефицита человека (ВИЧ); клинически значимое заболевание сердца (класс III или IV Нью-Йоркской кардиологической ассоциации); симптоматическую застойную сердечную недостаточность; нестабильную стенокардию, желудочковую аритмию; или психическое заболевание/социальные ситуации, которые ограничивают соответствие требованиям исследования.

11. Субъекты с клинически значимой бактериальной, грибковой, паразитарной или вирусной инфекцией, требующей лечения. Субъектам с острыми бактериальными инфекциями, требующими применения антибиотиков, следует отложить скрининг/регистрацию до завершения курса антибактериальной терапии.

12. Другие злокачественные новообразования в течение последних 3 лет, отличные от вылечиваемого базальноклеточного или плоскоклеточного рака кожи, карцинома шейки матки *in situ*, ограниченный органами или подвергаемый лечению метастатический рак простаты нормальным простатоспецифическим антигеном, карцинома груди *in situ* после полной хирургической резекции или поверхностный переходо-клеточный рак мочевого пузыря.

13. Удлинение комплекса QT степени 2 или выше (>480 миллисекунд, согласно критериям NCI-CTCAE, версия 5.0).

14. Гемопоэтические факторы роста (например, эритропоэтин (Еро), гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (GCSF), ромиплостим) в течение 28 дней до получения первой дозы соединения формулы (I).

15. Активное или хроническое кровотечение в течение 4 недель до первой дозы соединения формулы (I).

Способ рандомизации.

Часть А: субъекты рандомизированы по схеме распределения 1:1:1 в одну из трех лечебных групп. Контрактный поставщик клинических услуг разработал график рандомизации части А, и фактическое назначение рандомизации производили через безопасную систему интерактивной технологии рандомизации (IRT). Часть В: субъекты рандомизированы к соединению формулы (I), дозе и графику, рекомендованным DMC.

Статистический анализ.

DMC созывают каждые 3 месяца для части А и части В во время проведения исследования для обзора данных по безопасности для клинического исследования. DMC собирали после того, как все субъекты в части А получали возможность завершить оценку 24 недели. DMC определяли рекомендуемые дозы и график соединения формулы (I) для части В на основе данных об эффективности и безопасности из части А. Результаты статистического анализа, описательной сводной статистики и вспомогательные списки представлены по частям исследования (А или В) и в части А (по группам).

Продолжительность исследования.

Исследование считают завершенным через 2 года после включения последнего субъекта, и в это время оценивают субъектов, продолжающих проходить исследуемое лечение, на предмет соответствия критериям включения в повторное исследование.

Пример 10: эффект соединения формулы (I) на MPN-BP стволовые клетки.

MPN-BP клеточная пролиферация.

В настоящее время было показано, что мононуклеарные клетки с истощенными CD3⁺ клетками (MNC) от 1 пациента с MPN-BP, у которого был ген TP53 WT, способны последовательно приживаться и вызывать лейкоз у мышей с NSG. Чтобы собрать достаточное количество клеток для оценки эффекта соединения формулы (I) на стволовые клетки MPN-BP, клетки MPN-BP, собранные из костного мозга (BM) или селезенки мышей NSG, пассировали мышам NSG посредством серийной трансплантации. Мутационные паттерны и кариотипические аномалии, присутствующие в клетках после последовательной трансплантации, определяли секвенированием следующего поколения (NGS) и флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH).

Эффект соединения формулы (I) на MPN-BP стволовые клетки.

Чтобы изучить эффекты соединения формулы (I) на стволовые клетки MPN-BP, 0,5-2×10⁶ клеток/мышь, собранных от мышей NSG, получавших клетки MPN-BP, трансплантировали сублетально облученным (220 сГр) 8-9-недельным мышам NSG. Затем мышей ежедневно отслеживали на их общее состояние и еженедельно измеряли массу их тела. Через двадцать восемь дней после трансплантации собирали периферическую кровь у мышей-реципиентов и анализировали общим анализом крови (CBC) и проточным цитометрическим анализом, чтобы определить, развился ли человеческий MPN-BP у данных мышей. Данных мышей применяли в следующих исследованиях.

Исследование высокой дозы соединения формулы (I).

Мышей, у которых развился MPN-BP и которые имеют аналогичную лейкемическую нагрузку в периферической крови, случайным образом распределяли в 2 группы по 3-4 мыши. Данным двум группам мышей вводили среду или соединение формулы (I) (высокая доза, 100 или 150 мг/кг) через желудочный зонд один раз в день в течение 7 дней. После обработки контролировали еженедельно количество бла-

стов периферической крови, применяя проточный цитометрический анализ. Переносимость лечения оценивали путем ежедневного измерения массы тела (BW). Данные анализы позволяли установить динамику возврата MPN-BP после каждой обработки лекарственным средством, которую применяли для определения интервала без лечения для следующих исследований выживаемости и комбинированной обработки.

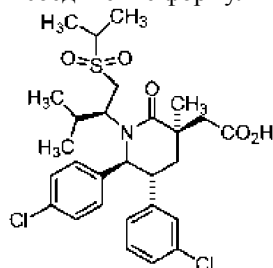
Исследования выживаемости для соединения формулы (I).

Мышей, у которых развился MPN-BP и которые имеют аналогичную лейкемическую нагрузку в периферической крови, случайным образом распределяли в 3 группы по 4-5 мышей и обрабатывали соединением формулы (I) пероральным зондом при высокой дозе (100 или 150 мг/кг) и низкой дозе (30-50 мг/кг) один раз в сутки в течение 7 дней. Данные циклы повторяли до 3 циклов. После обработки общую степень выживаемости и степень прогрессирования заболевания отслеживали анализом крови и проточным цитометрическим анализом крови мышей каждые 14 дней. Мышей умерщвляли, если удовлетворялась любой из следующих критериев: проявление симптомов заболевания, таких как потеря массы тела более 20%, сутулость спины, снижение активности; пальпируемая спленомегалия, распространяющаяся по средней линии; тяжелая анемия, тромбоцитопения или лейкопения. За мышами следили, пока они не соответствовали критериям для умерщвления. Кроме того, 2-3 мышей, получающих высокую или низкую дозу соединения формулы (I), умерщвляли после завершения 3 циклов обработки, даже если у них не проявлялись симптомы заболевания.

После того, как мышью умерщвляли, клетки извлекали из костного мозга, селезенки и периферической крови, и присутствие человеческих CD45⁺, CD34⁺, CD33⁺, CD14⁺, Gly A⁺, CD41a⁺, CD19⁺ и CD3⁺ клеток в данных органах определяли окрашиванием mAb и проточным цитометрическим анализом. Данные анализы позволяли определить, приводит ли обработка соединением формулы (I) к повышению выживаемости и снижению количества лейкемических клеток у ВМ мыши и снижению распространения лейкозных клеток в селезенку и периферическую кровь мыши. Оставшиеся ВМС и клетки селезенки после анализа проточной цитометрией криоконсервировали для количественной оценки нагрузки клеток MPN-BP и для оценки целевых эффектов соединения формулы (I). Клетки hCD33⁺ у ВМ мышей-реципиентов отбирали, применяя сортировщик клеток FACS Aria (BD) и анализировали, применяя FISH на маркерные хромосомные аномалии, а также частоты вариантов аллелей мутировавших генов миелодных злокачественных новообразований.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения миелопролиферативного новообразования (MPN), включающий стадию введения нуждающемуся человеческому субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора MDM2, где ингибитор MDM2 представляет собой соединение формулы (I):



(I)

или его фармацевтически приемлемую соль,

в котором MPN представляет собой истинную полицитемию (PV), зависимую от флеботомии истинную полицитемию, тромбоцитемию, эссенциальную тромбоцитемию (ET) или миелофиброз.

2. Способ по п.1, в котором MPN представляет собой истинную полицитемию (PV).

3. Способ по п.2, в котором MPN представляет собой зависимую от флеботомии истинную полицитемию.

4. Способ по п.1, в котором MPN представляет собой тромбоцитемию.

5. Способ по п.4, в котором тромбоцитемия представляет собой эссенциальную тромбоцитемию (ET).

6. Способ по п.1, в котором MPN представляет собой миелофиброз.

7. Способ по п.6, в котором миелофиброз выбран из первичного миелофиброза (PMF), миелофиброза после истинной полицитемии (пост-PV MF) и миелофиброза после эссенциальной тромбоцитемии (пост-ET MF).

8. Способ по п.7, в котором человеческий субъект не реагирует на предшествующую терапию руксолитинибом.

9. Способ по любому из пп.1-8, в котором MPN характеризуется JAK2V617F мутацией.

10. Способ по любому из пп.1-8, где ингибитор MDM2 представляет собой фармацевтически приемлемую соль соединения формулы (I).

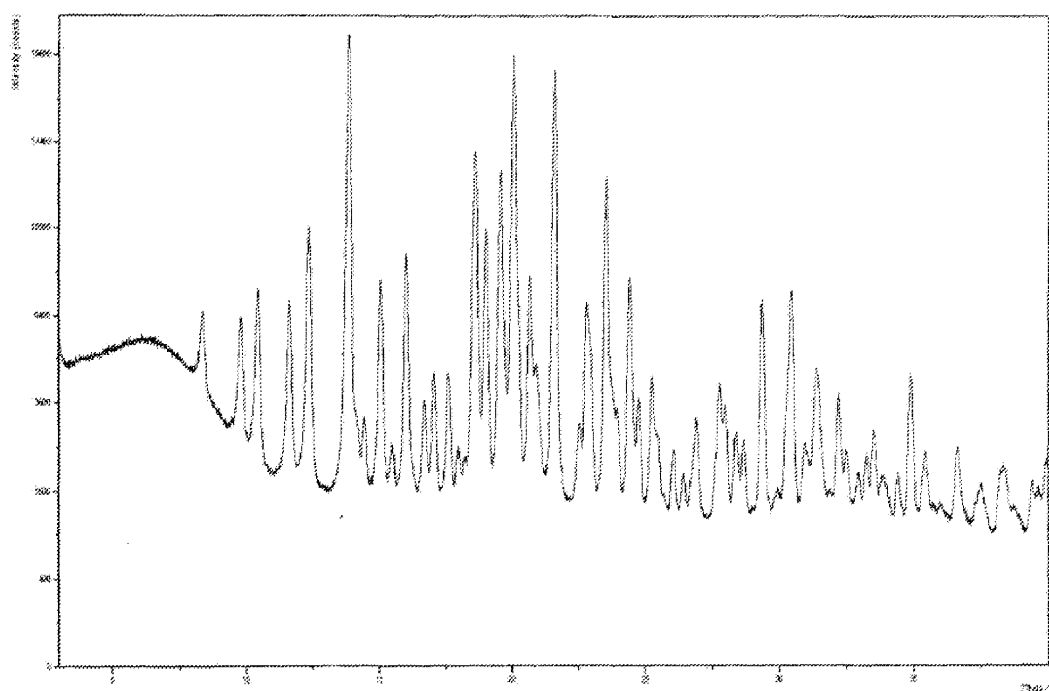
11. Способ по п.1, в котором соединение формулы (I) вводят один раз в день при дозе, выбранной из группы, состоящей из 15, 25, 30, 50, 60, 75, 90, 100, 120, 150, 175, 180, 200, 225, 240, 250, 275, 300, 325, 350, 360, 375 и 480 мг.

12. Способ по п.1, в котором соединение формулы (I) вводят дважды в день при дозе, выбранной из группы, состоящей из 15, 25, 30, 50, 60, 75, 90, 100, 120, 150, 175, 180, 200, 225, 240, 250, 275, 300, 325, 350, 360, 375 и 480 мг.

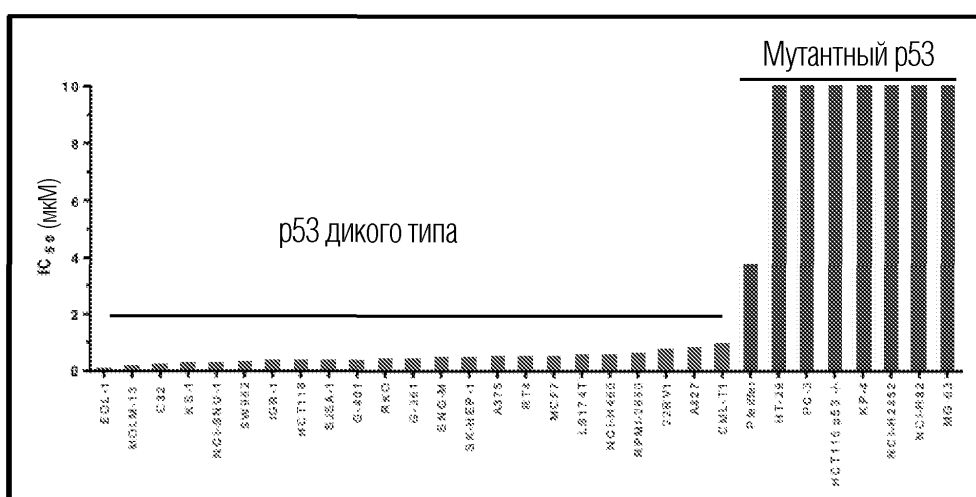
13. Способ по п.1, в котором человека лечат ингибитором MDM2 в 1-7 дни 21-дневного цикла, в котором в 8-21 дни человека не лечат ингибитором MDM2.

14. Способ по п.1, в котором соединение формулы (I) вводят перорально.

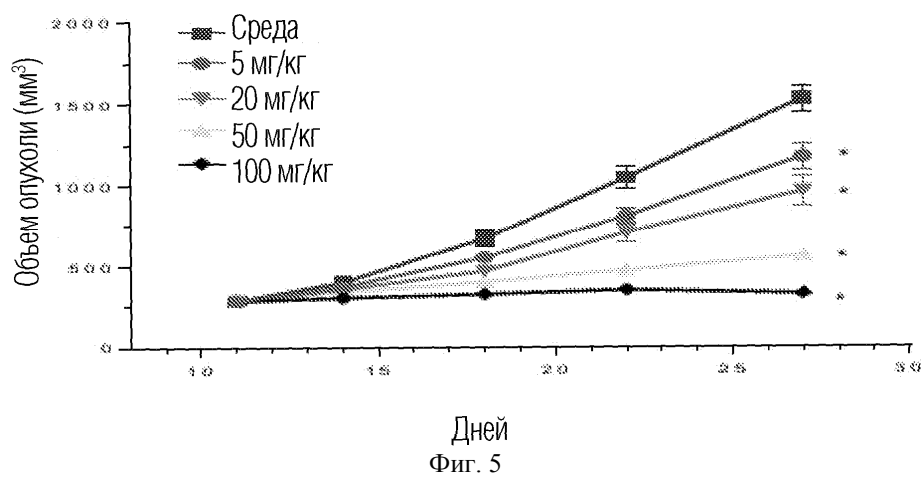
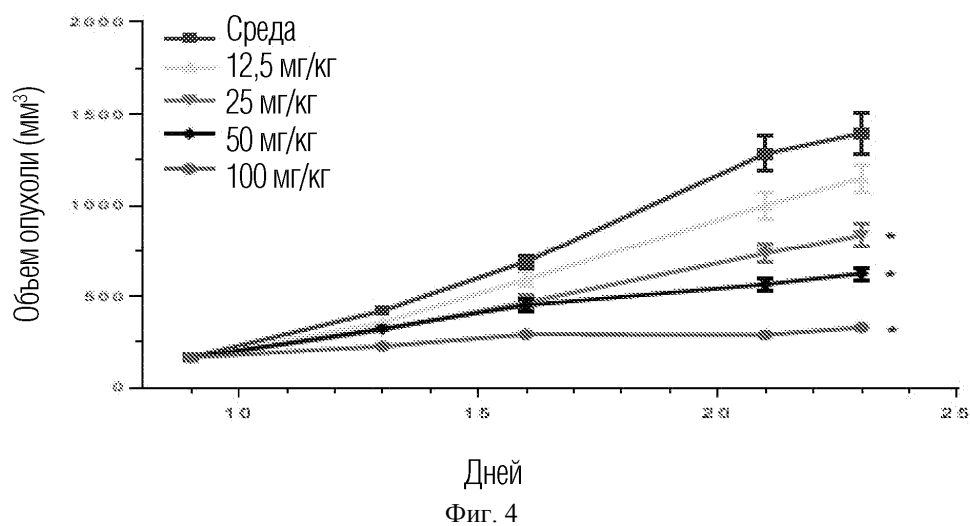
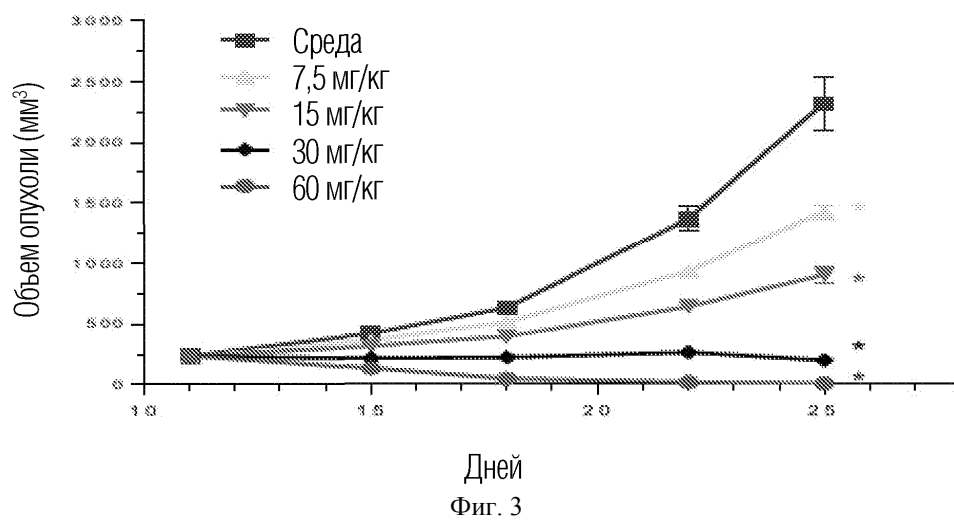
15. Способ по п.1, в котором терапевтически эффективное количество ингибитора MDM2 составляет 120 мг.

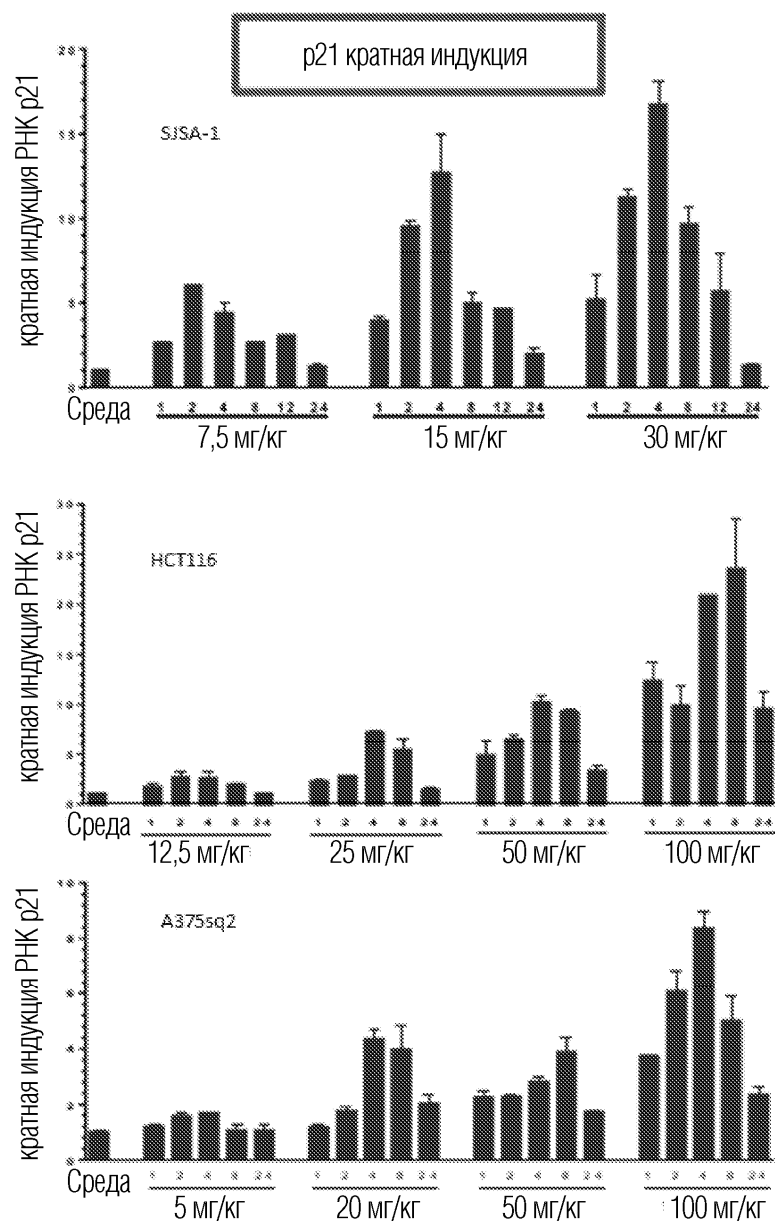


Фиг. 1



Фиг. 2

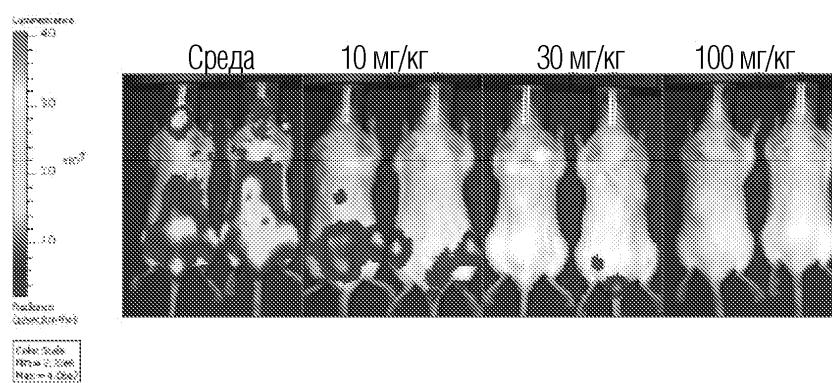
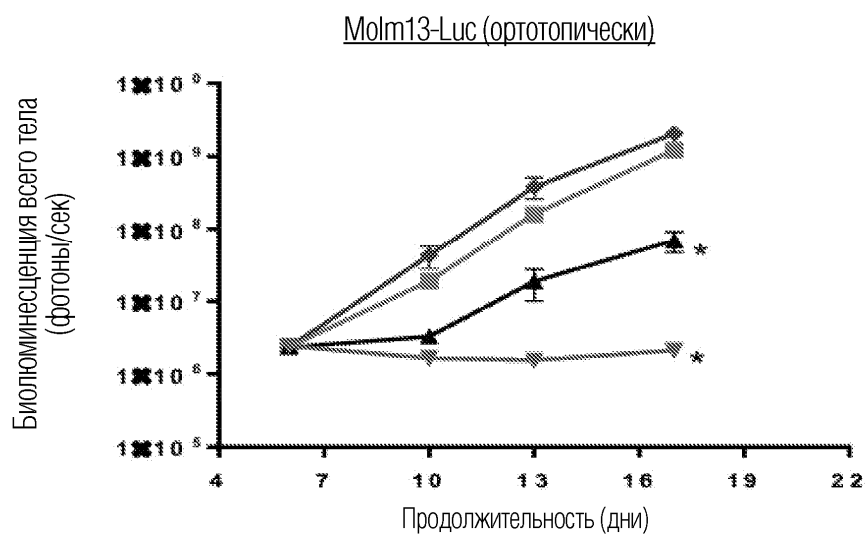




Фиг. 6

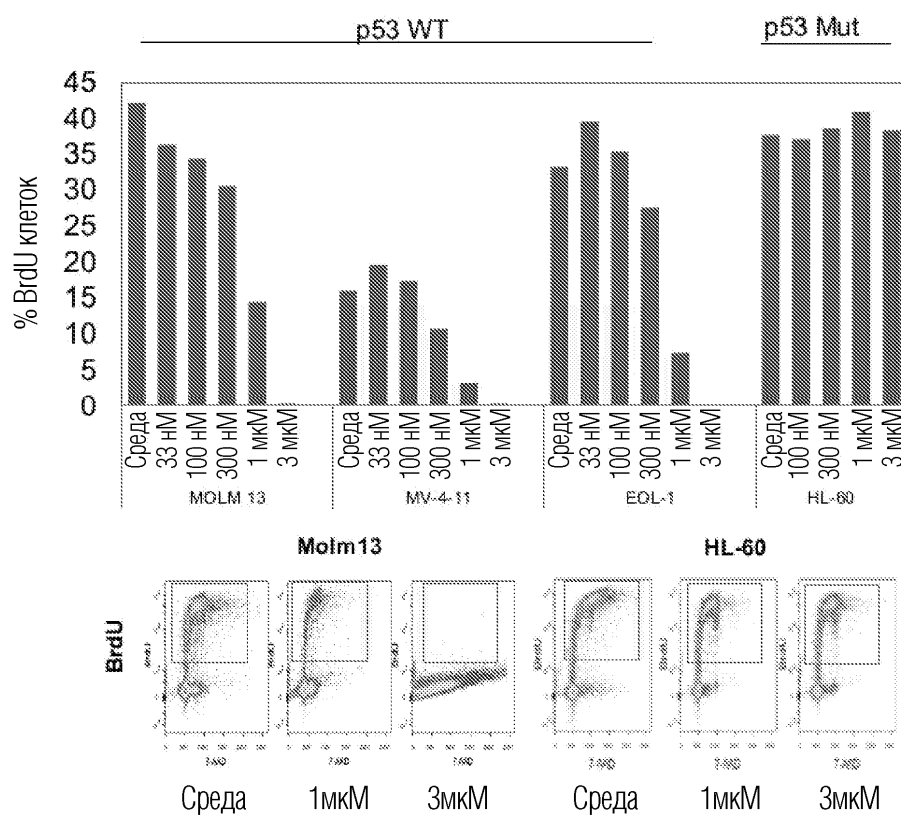


Фиг. 7



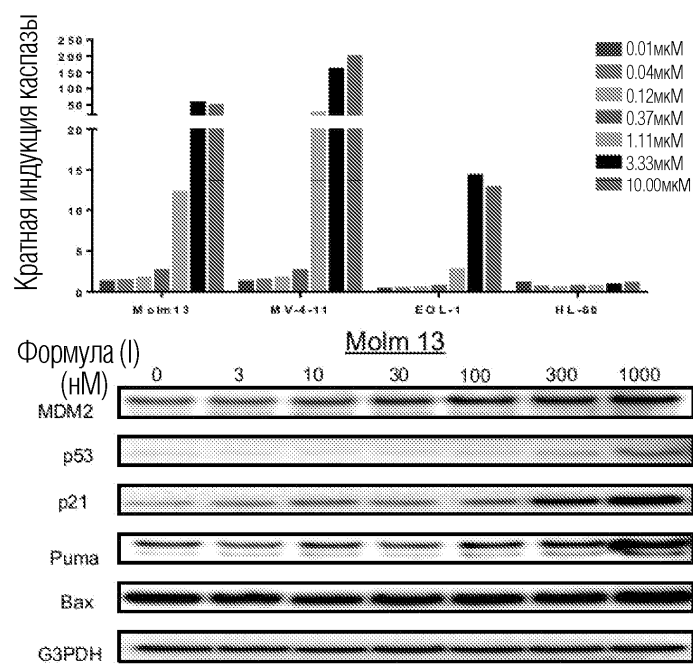
Фиг. 8

Клеточный цикл (BrdU)



Фиг. 9

Апоптоз (Cl. индукция каспазы)



Фиг. 10

