

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202292411 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.01.26

(22) Дата подачи заявки
2021.03.22

(51) Int. Cl. A61K 31/5395 (2006.01)
A61K 31/635 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ИНГИБИТОРОМ МУТАНТНОГО IDH И
ИНГИБИТОРОМ Bcl-2

(31) 62/993,166; 63/024,743

(32) 2020.03.23; 2020.05.14

(33) US

(86) PCT/US2021/023442

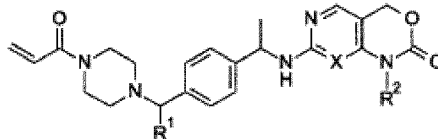
(87) WO 2021/194950 2021.09.30

(71) Заявитель:
ЭЛИ ЛИЛЛИ ЭНД КОМПАНИ;
БОАРД ОФ РЕДЖЕНТС, ДЕ
ЮНИВЕРСИТИ ОФ ТЕХАС
СИСТЕМ (US)

(72) Изобретатель:
Брукс Нейтан Артур, Динардо
Кортни, Гилмоур Рэймонд, Коноплева
Марина, Салама Вивиан (US)

(74) Представитель:
Гизатуллин Ш.Ф., Гизатуллина
Е.М., Угрюмов В.М., Строкова О.В.,
Джермакян Р.В., Христофоров А.А.
(RU)

(57) Изобретение относится к комбинированной терапии ингибитором мутантного IDH формулы (I) и ингибитором Bcl-2 для лечения рака.



A1

202292411

202292411

A1

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ИНГИБИТОРОМ МУТАНТНОГО IDH И ИНГИБИТОРОМ BCL-2

Настоящее изобретение относится к комбинированной терапии ингибитором
5 мутантной изоцитратдегидрогеназы (IDH) и ингибитором Bcl-2 для лечения рака.

IDH и IDH2 представляют собой ферменты, катализирующие превращение
изоцитрата в α -кетоглутарат (α -KG) и восстанавливающие
никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФ⁺) до НАДФ (Megias-Vericat J, *et al.*, *Blood*
Lymph. Cancer: Targets and Therapy 2019; 9: 19-32).

10 Неоморфные (*de novo*) мутации в IDH1, например, в аминокислотном остатке R132
в IDH1, вносят вклад в онкогенез при некоторых видах рака, включая раковые
заболевания в виде солидных опухолей и гематологические злокачественные заболевания
(Badur MG, *et al.*, *Cell Reports* 2018; 25: 1680). Мутации IDH1 могут приводить к высоким
уровням 2-гидроксиглутарата (2-HG), который ингибирует клеточную дифференцировку,
15 а ингибиторы мутантного IDH1 могут снижать уровни 2-HG, что способствует клеточной
дифференцировке (Molenaar RJ, *et al.*, *Oncogene* 2018; 37: 1949-1960). Мутации также
имеют место в IDH2, например, в аминокислотных остатках R172, R140 и R172 (Yang H,
et al., *Clin. Cancer. Res.* 2012; 18: 5562-5571; Mondesir J, *et al.*, *J. Blood Med.* 2016; 7: 171-
180).

20 Например, острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) характеризуется широким спектром
мутированных генов и многоклональной геномной архитектурой, включающей
предлейкозные и лейкозные клоны, которые динамично развиваются с течением времени
и под селективным давлением терапии (Bloomfield CD, *et al.*, *Blood Revs.* 2018; 32: 416-
425). Индукционная химиотерапия цитарабином и антрациклином («7 + 3») уже более 4
25 десятилетий является стандартом лечения пациентов с впервые диагностированным ОМЛ.

За последние годы еще пять лекарственных средств были одобрены Управлением
по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США для
лечения ОМЛ: мидостаурин, энасандениб, CPX-351, гемтузумаб озогамидин (Bloomfield
CD, *et al.*, *Blood Revs.* 2018; 32: 416-425) и ивондениб (Megias-Vericat J, *et al.*, *Blood*
30 *Lymph. Cancer: Targets and Therapy* 2019; 9: 19-32). Можно ожидать, что примерно от 60%
до 70% взрослых с ОМЛ достигнут статуса полной ремиссии (ПР) после подходящей
индукционной терапии, и можно ожидать, что более 25% взрослых с ОМЛ (около 45% из
тех, кто достиг ПР) выживут в течение 3 и более лет и могут быть вылечены.

Однако мутации IDH1, придающие резистентность, наблюдаются у 7–14%
35 пациентов с ОМЛ, и связанный с ними высокий уровень 2-HG может привести к фенотипу

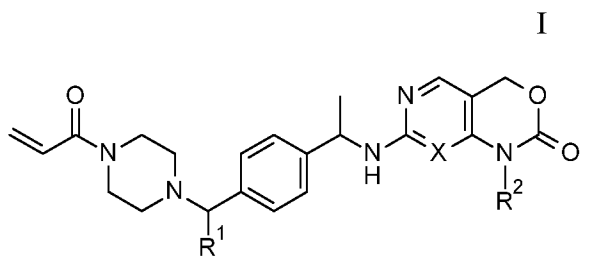
эпигенетического гиперметилирования и блокированию дифференцировки, что приводит к лейкемогенезу (Megias-Vericat J, *et al.*, *Blood Lymph. Cancer: Targets and Therapy* 2019; 9: 19-3). Кроме того, мутации киназы Flt3 наблюдаются примерно у трети пациентов с ОМЛ (Lee HJ, *et al.*, *Oncotarget* 2018; 9: 924-936).

5 Таким образом, остается потребность в альтернативных методах лечения рака, связанного с мутантным IDH.

Некоторые ингибиторы мутантного IDH1 и IDH2 раскрыты в публикации WO 2018/111707 A1, включая соединение, определенное в настоящем документе как «Соединение А», которое является ковалентным ингибитором мутантного IDH1, который
10 модифицирует один цистеин (Cys269) в кармане аллостерического связывания, быстро инактивирует фермент и селективно ингибирует продукцию 2-HG, не влияя на уровни α -KG (WO 2018/111707 A1).

Настоящее изобретение относится к способу лечения рака, включающему введение субъекту-человеку с раком, имеющему мутацию IDH, терапевтически
15 эффективного количества

(а) первого соединения формулы I:



где:

20 R^1 представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ или $-\text{CH}_2$ -циклопропил;

R^2 представляет собой $-\text{CH}_3$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_3$; и

X представляет собой N или CH,

или его фармацевтически приемлемой соли, и

25 (b) второго соединения, представляющего собой ингибитор Bcl-2, или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления мутация IDH представляет собой мутацию IDH1 или мутацию IDH2. В другом варианте осуществления мутация IDH представляет собой мутацию IDH1. В другом варианте осуществления мутация IDH1 представляет собой
30 мутацию R132 в IDH1. В другом варианте осуществления мутация IDH1 представляет собой R132H, R132C, R132G, R132L или R132S. В другом варианте осуществления мутация R132 в IDH1 представляет собой R132H. В другом варианте осуществления

мутация IDH1 представляет собой R132C. В другом варианте осуществления мутация IDH1 представляет собой R132G. В другом варианте осуществления мутация IDH1 представляет собой R132L. В другом варианте осуществления мутация IDH1 представляет собой R132S.

- 5 В другом варианте осуществления мутация IDH представляет собой мутацию IDH2. В другом варианте осуществления мутация IDH2 представляет собой мутацию R140 в IDH2 или мутацию R172 в IDH2. В другом варианте осуществления мутация IDH2 представляет собой мутацию R140. В другом варианте осуществления мутация R140 представляет собой R140Q, R140L или R140W. В другом варианте осуществления мутация IDH2 представляет собой мутацию R172. В другом варианте осуществления мутация R172 представляет собой R172K, R172M, R172G, R172S или R172W.

В одном варианте осуществления способа согласно изобретению в первом соединении формулы I или его фармацевтически приемлемой соли X представляет собой N.

- 15 В другом варианте осуществления в первом соединении формулы I или его фармацевтически приемлемой соли X представляет собой N, R¹ представляет собой –CH₂-циклопропил и R² представляет собой –CH₂CH₃. В другом варианте осуществления в первом соединении формулы I X представляет собой N, R¹ представляет собой –CH₂-циклопропил и R² представляет собой –CH₂CH₃.

- 20 В другом варианте осуществления первое соединение представляет собой:

7-[[[(1S)-1-[4-[(1R)-2-циклопропил-1-(4-проп-2-еноилпиперазин-1-ил)этил]фенил]этил]амино]-1-этил-4Н-пиримидо[4,5-d][1,3]оксазин-2-он;

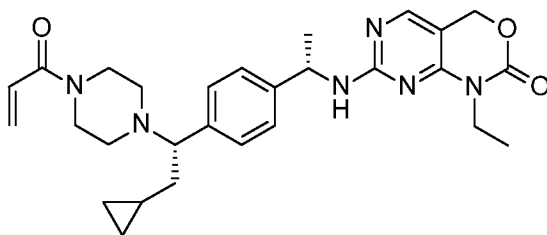
7-[[[(1S)-1-[4-[(1S)-2-циклопропил-1-(4-проп-2-еноилпиперазин-1-ил)этил]фенил]этил]амино]-1-этил-4Н-пиримидо[4,5-d][1,3]оксазин-2-он; или

- 25 1-этил-7-[[[(1S)-1-[4-[1-(4-проп-2-еноилпиперазин-1-ил)пропил]фенил]этил]амино]-4Н-пиримидо[4,5-d][1,3]оксазин-2-он;

или его фармацевтически приемлемую соль.

- В другом варианте осуществления первое соединение представляет собой 7-[[[(1S)-1-[4-[(1S)-2-циклопропил-1-(4-проп-2-еноилпиперазин-1-ил)этил]фенил]этил]амино]-1-этил-4Н-пиримидо[4,5-d][1,3]оксазин-2-он.

В другом варианте осуществления первое соединение представляет собой:



Соединение А

или его фармацевтически приемлемую соль. В другом варианте осуществления первое соединение представляет собой Соединение А.

5 В другом варианте осуществления субъект идентифицирован как имеющий мутацию IDH. В другом варианте осуществления субъект идентифицирован как имеющий мутацию IDH в ткани. В другом варианте осуществления субъект идентифицирован как имеющий мутацию IDH1. В другом варианте осуществления субъект идентифицирован как имеющий мутацию IDH2.

10 В другом варианте осуществления субъект идентифицирован как имеющий мутацию R132 в IDH1. В другом варианте осуществления субъект идентифицирован как имеющий мутацию R132 в IDH1 в ткани. В другом варианте осуществления субъект идентифицирован как имеющий мутацию IDH2, например, мутацию R172, R140 или R172 в IDH2. В другом варианте осуществления субъект идентифицирован как имеющий
15 мутацию R172, R140 или R172 в IDH2 в ткани.

В другом варианте осуществления рак представляет собой гематологическое злокачественное заболевание, и субъект идентифицирован как имеющий мутацию IDH (например, мутацию R132 в IDH1 или мутацию R172, R140 или R172 в IDH2) в крови, костном мозге, лимфатическом узле, лимфатической жидкости. В другом варианте
20 осуществления субъект идентифицирован как имеющий мутацию IDH (например, мутацию R132 в IDH1 или мутацию R172, R140 или R172 в IDH2) в клетках крови, клетках костного мозга, клетках лимфатического узла или клетках лимфатической жидкости.

В другом варианте осуществления рак представляет собой рак в виде солидной опухоли, и субъект идентифицирован как имеющий мутацию IDH (например, мутацию R132 в IDH1 или мутацию R172, R140 или R172 в IDH2) в ткани солидной опухоли. В другом варианте осуществления субъект идентифицирован как имеющий мутацию IDH (например, мутацию R132 в IDH1 или мутацию R172, R140 или R172 в IDH2) в клетках
25 ткани солидной опухоли.

В другом варианте осуществления первое соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят перед вторым соединением или его фармацевтически приемлемой солью.

В другом варианте осуществления первое соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят после второго соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления первое соединение или его фармацевтически приемлемую соль включают в комбинированную лекарственную форму со вторым соединением или его фармацевтически приемлемой солью.

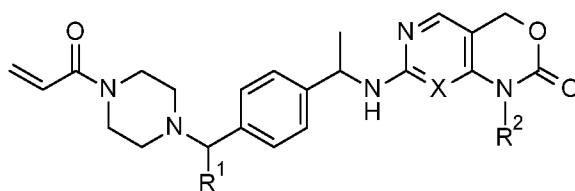
В другом варианте осуществления способа согласно изобретению рак представляет собой рак в виде солидной опухоли. В другом варианте осуществления рак в виде солидной опухоли представляет собой холангиокарциному, рак головы и шеи, хондросаркому, гепатоцеллюлярную карциному, меланому, рак поджелудочной железы, астроцитому, олигодендроглиому, глиому, глиобластому, карциному мочевого пузыря, колоректальный рак, рак легкого или синоназальную недифференцированную карциному. В другом варианте осуществления рак легкого представляет собой немелкоклеточный рак легкого. В другом варианте осуществления рак в виде солидной опухоли представляет собой холангиокарциному.

В другом варианте осуществления рак представляет собой гематологическое злокачественное заболевание.

В другом варианте осуществления гематологическое злокачественное заболевание представляет собой острый миелоидный лейкоз, миелодиспластический синдром/миелопролиферативное новообразование, ангиоиммунобластную Т-клеточную лимфому, Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз, истинную полицитемию, эссенциальную тромбоцитемию, первичный миелофиброз или хронический миелогенный лейкоз. В другом варианте осуществления гематологическое злокачественное заболевание представляет собой острый миелоидный лейкоз.

Настоящее изобретение также относится к соединению формулы I:

I



30

где:

R^1 представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ или $-\text{CH}_2$ -циклопропил;

R^2 представляет собой $-\text{CH}_3$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;

X представляет собой N или CH; или его фармацевтически приемлемой соли;

5 для применения в комбинации с ингибитором Bcl-2 или его фармацевтически приемлемой солью для лечения рака у субъекта-человека, имеющего мутацию IDH в клетках крови, клетках костного мозга или клетках крови и костного мозга.

В одном варианте осуществления мутация IDH представляет собой мутацию IDH1 или мутацию IDH2. В другом варианте осуществления мутация IDH представляет собой 10 мутацию IDH1. В другом варианте осуществления мутация IDH1 представляет собой мутацию R132 в IDH1. В другом варианте осуществления мутация IDH1 представляет собой R132H, R132C, R132G, R132L или R132S. В другом варианте осуществления мутация R132 в IDH1 представляет собой R132H. В другом варианте осуществления мутация IDH1 представляет собой R132C. В другом варианте осуществления мутация 15 IDH1 представляет собой R132G. В другом варианте осуществления мутация IDH1 представляет собой R132L. В другом варианте осуществления мутация IDH1 представляет собой R132S.

В другом варианте осуществления мутация IDH представляет собой мутацию IDH2. В другом варианте осуществления мутация IDH2 представляет собой мутацию R140 20 в IDH2 или мутацию R172 в IDH2. В другом варианте осуществления мутация IDH2 представляет собой мутацию R140. В другом варианте осуществления мутация R140 представляет собой R140Q, R140L или R140W. В другом варианте осуществления мутация IDH2 представляет собой мутацию R172. В другом варианте осуществления мутация R172 представляет собой R172K, R172M, R172G, R172S или R172W.

25 В одном варианте осуществления субъект идентифицирован как имеющий мутацию IDH (например, мутацию R132 в IDH1 или мутацию R172, R140 или R172 в IDH2).

В одном варианте осуществления соединение для применения имеет формулу I, где X представляет собой N, или его фармацевтически приемлемая соль. В другом варианте 30 осуществления соединения для применения имеет формулу I, где R^1 представляет собой $-\text{CH}_2$ -циклопропил, или его фармацевтически приемлемая соль. В другом варианте осуществления соединения для применения имеет формулу I, где R^2 представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, или его фармацевтически приемлемая соль. В другом варианте осуществления соединения для применения имеет формулу I, где X представляет собой N, R^1 35 представляет собой $-\text{CH}_2$ -циклопропил и R^2 представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, или его

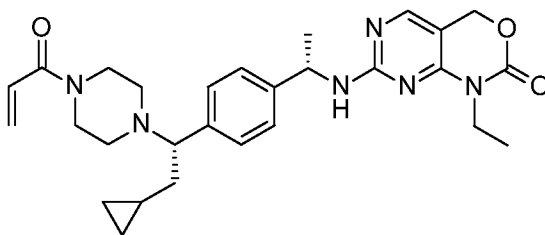
фармацевтически приемлемая соль. В другом варианте осуществления соединения имеет формулу I, где X представляет собой N, R¹ представляет собой –CH₂-циклопропил и R² представляет собой –CH₂CH₃.

В другом варианте осуществления соединения представляет собой:

- 5 7-[[[(1S)-1-[4-[(1R)-2-циклопропил-1-(4-проп-2-еноилпиперазин-1-ил)этил]фенил]этил]амино]-1-этил-4Н-пиримидо[4,5-d][1,3]оксазин-2-он;
7-[[[(1S)-1-[4-[(1S)-2-циклопропил-1-(4-проп-2-еноилпиперазин-1-ил)этил]фенил]этил]амино]-1-этил-4Н-пиримидо[4,5-d][1,3]оксазин-2-он; или
1-этил-7-[[[(1S)-1-[4-[1-(4-проп-2-еноилпиперазин-1-ил)пропил]фенил]этил]амино]-
10 4Н-пиримидо[4,5-d][1,3]оксазин-2-он;
или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом варианте осуществления соединения представляет собой 7-[[[(1S)-1-[4-[(1S)-2-циклопропил-1-(4-проп-2-еноилпиперазин-1-ил)этил]фенил]этил]амино]-1-этил-4Н-пиримидо[4,5-d][1,3]оксазин-2-он или его фармацевтически приемлемую соль.

- 15 В другом варианте осуществления соединения представляет собой:



(Соединение А) или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом варианте осуществления соединения представляет собой Соединение А.

- В настоящем документе представлены новые способы применения комбинации
20 соединения формулы I и ингибитора Bcl-2 для лечения рака. Соответственно, некоторые аспекты настоящего изобретения относятся к соединению формулы I для одновременного, раздельного или последовательного применения в комбинации с ингибитором Bcl-2 для лечения рака. Кроме того, некоторые аспекты настоящего изобретения относятся к соединению формулы I для одновременного, раздельного или последовательного
25 применения в комбинации с ингибитором Bcl-2 для лечения рака в виде солидной опухоли. Кроме того, некоторые аспекты настоящего изобретения относятся к соединению формулы I для одновременного, раздельного или последовательного применения в комбинации с ингибитором Bcl-2 для лечения гематологического злокачественного заболевания.

- 30 Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей соединения формулы I, для применения для лечения рака у субъекта-

человека, имеющего мутацию IDH в клетках крови, клетках костного мозга, лимфатическом узле или лимфатической жидкости.

В одном варианте осуществления мутация IDH представляет собой мутацию IDH1 или мутацию IDH2. В другом варианте осуществления мутация IDH представляет собой мутацию IDH1. В другом варианте осуществления мутация IDH1 представляет собой мутацию R132 в IDH1. В другом варианте осуществления мутация IDH1 представляет собой R132H, R132C, R132G, R132L или R132S. В другом варианте осуществления мутация R132 в IDH1 представляет собой R132H. В другом варианте осуществления мутация IDH1 представляет собой R132C. В другом варианте осуществления мутация IDH1 представляет собой R132G. В другом варианте осуществления мутация IDH1 представляет собой R132L. В другом варианте осуществления мутация IDH1 представляет собой R132S.

В другом варианте осуществления мутация IDH представляет собой мутацию IDH2. В другом варианте осуществления мутация IDH2 представляет собой мутацию R140 в IDH2 или мутацию R172 в IDH2. В другом варианте осуществления мутация IDH2 представляет собой мутацию R140. В другом варианте осуществления мутация R140 представляет собой R140Q, R140L или R140W. В другом варианте осуществления мутация IDH2 представляет собой мутацию R172. В другом варианте осуществления мутация R172 представляет собой R172K, R172M, R172G, R172S или R172W.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения формулы I для изготовления лекарственного средства для лечения рака у субъекта-человека, идентифицированного как имеющего мутацию IDH (например, мутацию R132 в IDH1 или мутацию R172, R140 или R172 в IDH2) в крови, костном мозге, лимфатическом узле, лимфатической жидкости, клетках крови, клетках костного мозга, клетках лимфатического узла или клетках лимфатической жидкости.

В одном варианте осуществления способа согласно изобретению рак представляет собой рак первой линии. В другом варианте осуществления рак первой линии, представляет собой рак в виде солидной опухоли. В другом варианте осуществления рак первой линии, представляет собой гематологическое злокачественное заболевание. В другом варианте осуществления гематологическое злокачественное заболевание первой линии, представляет собой ОМЛ первой линии.

В другом варианте осуществления способа согласно изобретению рак представляет собой рецидив рака. В другом варианте осуществления рецидив рака представляет собой рак в виде солидной опухоли. В другом варианте осуществления рецидив рака представляет собой гематологическое злокачественное заболевание. В другом варианте

осуществления рецидив гематологического злокачественного заболевания представляет собой рецидив ОМЛ.

В другом варианте осуществления способа согласно изобретению рак представляет собой рефрактерный рак. В другом варианте осуществления рефрактерный рак представляет собой рак в виде солидной опухоли. В другом варианте осуществления рефрактерный рак представляет собой гематологическое злокачественное заболевание. В другом варианте осуществления рефрактерное гематологическое злокачественное заболевание представляет собой рефрактерный ОМЛ.

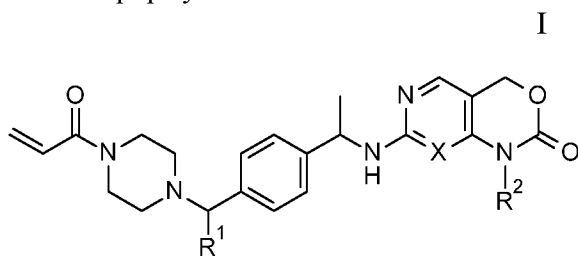
В другом варианте осуществления способа согласно изобретению рак представляет собой распространенный рак. В другом варианте осуществления распространенный рак представляет собой распространенный рак в виде солидной опухоли. В другом варианте осуществления распространенный рак представляет собой распространенное гематологическое злокачественное заболевание. В другом варианте осуществления распространенное гематологическое злокачественное заболевание представляет собой распространенный ОМЛ.

В другом варианте осуществления ОМЛ представляет собой острый промиелоцитарный лейкоз.

В одном варианте осуществления способа согласно изобретению ингибитор Bcl-2 представляет собой венетоклакс, обатоклакс, навитоклакс или фармацевтически приемлемую соль любого из них. В другом варианте осуществления ингибитор Bcl-2 представляет собой венетоклакс или его фармацевтически приемлемую соль. В другом варианте осуществления ингибитор Bcl-2 представляет собой венетоклакс.

Настоящее изобретение также относится к способу идентификации субъекта-человека, подлежащего лечению

(а) первым соединением формулы I:



где:

R^1 представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ или $-\text{CH}_2$ -циклопропил;

R^2 представляет собой $-\text{CH}_3$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_3$; и

X представляет собой N или CH,

или его фармацевтически приемлемой солью, и

(b) вторым соединением, представляющим собой ингибитор Bcl-2, или его фармацевтически приемлемой солью,

где указанный способ включает идентификацию субъекта-человека, имеющего рак, и определение присутствия у указанного субъекта-человека мутации IDH в крови, костном мозге, лимфатическом узле, лимфатической жидкости, клетках крови, клетках костного мозга, клетках лимфатического узла, клетках лимфатической жидкости или солидной ткани, где указанный субъект имеет рак.

В одном варианте осуществления мутация IDH представляет собой мутацию IDH1 или мутацию IDH2. В другом варианте осуществления мутация IDH представляет собой мутацию IDH1. В другом варианте осуществления мутация IDH1 представляет собой мутацию R132 в IDH1. В другом варианте осуществления мутация IDH1 представляет собой R132H, R132C, R132G, R132L или R132S. В другом варианте осуществления мутация R132 в IDH1 представляет собой R132H. В другом варианте осуществления мутация IDH1 представляет собой R132C. В другом варианте осуществления мутация IDH1 представляет собой R132G. В другом варианте осуществления мутация IDH1 представляет собой R132L. В другом варианте осуществления мутация IDH1 представляет собой R132S.

В другом варианте осуществления мутация IDH представляет собой мутацию IDH2. В другом варианте осуществления мутация IDH2 представляет собой мутацию R140 в IDH2 или мутацию R172 в IDH2. В другом варианте осуществления мутация IDH2 представляет собой мутацию R140. В другом варианте осуществления мутация R140 представляет собой R140Q, R140L или R140W. В другом варианте осуществления мутация IDH2 представляет собой мутацию R172. В другом варианте осуществления мутация R172 представляет собой R172K, R172M, R172G, R172S или R172W.

В одном варианте осуществления способа согласно изобретению идентификации субъекта-человека с раком, подлежащего лечению, в первом соединении формулы I X представляет собой N, или его фармацевтически приемлемая соль. В другом варианте осуществления в первом соединении формулы I X представляет собой N, R¹ представляет собой -CH₂-циклопропил и R² представляет собой -CH₂CH₃, или его фармацевтически приемлемая соль. В другом варианте осуществления в первом соединении X представляет собой N, R¹ представляет собой -CH₂-циклопропил и R² представляет собой -CH₂CH₃.

В другом варианте осуществления способа идентификации субъекта-человека с раком, подлежащего лечению, первое соединение представляет собой:

7-[[[(1S)-1-[4-[(1R)-2-циклопропил-1-(4-проп-2-еноилпиперазин-1-ил)этил]фенил]этил]амино]-1-этил-4Н-пиримидо[4,5-d][1,3]оксазин-2-он;

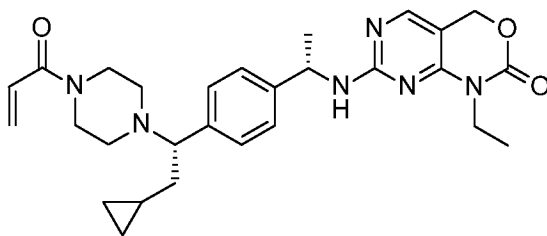
7-[[[(1S)-1-[4-[(1S)-2-циклопропил-1-(4-проп-2-еноилпиперазин-1-ил)этил]фенил]этил]амино]-1-этил-4Н-пиримидо[4,5-d][1,3]оксазин-2-он; или

5 1-этил-7-[[[(1S)-1-[4-[1-(4-проп-2-еноилпиперазин-1-ил)пропил]фенил]этил]амино]-4Н-пиримидо[4,5-d][1,3]оксазин-2-он;

или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом варианте осуществления первое соединение представляет собой 7-[[[(1S)-1-[4-[(1S)-2-циклопропил-1-(4-проп-2-еноилпиперазин-1-ил)этил]фенил]этил]амино]-1-этил-4Н-пиримидо[4,5-d][1,3]оксазин-2-он.

В другом варианте осуществления первое соединение представляет собой:



(Соединение А) или его фармацевтически приемлемую соль. В другом варианте осуществления первое соединение представляет собой Соединение А.

Способы анализа активности мутантного фермента IDH1 и IDH2 известны специалистам в данной области техники, например, из публикации WO 2018/111707 A1.

Под следующими терминами, используемыми выше и по всему тексту описания изобретения, если не указано иное, следует понимать следующее:

20 Термин «гематологическая ткань» относится к крови, костному мозгу, селезенке, лимфатическому узлу или лимфатической жидкости.

Термин «ткань солидной опухоли» относится к ткани, которая не является гематологической тканью. Неограничивающими примерами солидной ткани являются холангиальная ткань, ткань поджелудочной железы, ткань головы, ткань шеи, ткань 25 печени, ткань кожи, астроцитомальная ткань, олигодендроглиальная ткань, глиальная ткань, ткань головного мозга, ткань мочевого пузыря, колоректальная ткань и легочная ткань.

В контексте настоящего документа «ингибитор Bcl-2» относится к соединению, которое связывается с Bcl-2 и приводит к одному или более из цитотоксичности в раковых 30 клетках, подавления экспрессии Bcl-2 в раковых клетках, митохондриальной дисфункции в раковых клетках и апоптоза в раковых клетках. Способы определения этих эффектов

известны специалистам в данной области техники, например, из источника Wen M, *et al.*, *Front. Pharmacol.* 2019; 10: 391.

Термин «ингибитор мутантного IDH» относится к соединению, которое ингибирует ферментативную активность и/или продукцию 2-HG мутантным ферментом IDH (например, мутантным ферментом IDH1 или мутантным ферментом IDH2). Способы анализа активности мутантного фермента IDH1 и мутантного фермента IDH2 известны специалистам в данной области техники, например, из публикации WO 2018/111707 A1. В термине «ингибитор мутантного IDH» слово «мутантный» относится к гену IDH, а не к ингибитору.

Термин «рак в виде солидной опухоли» означает, что рак возник в ткани, которая не является кровью или костным мозгом.

Термин «гематологическое злокачественное заболевание» относится к раку, возникшему в крови, костном мозге, лимфатическом узле или лимфатической жидкости.

Термин «рак первой линии» означает, что субъект-человек с раком никогда получал лечение от рака, лечение которого осуществляют.

Термин «рефрактерный рак» относится к раку, который подвергался лечению, но субъект-человек с раком не ответил на лечение.

Термин «рецидив рака» означает, что субъект-человек с раком отвечал на лечение в течение некоторого периода времени, но рак возник повторно.

Термин «распространенный рак» относится к раку, который распространился на лимфатические узлы или на другие ткани за пределами места возникновения рака. Например, ОМЛ – это ОМЛ, который распространился на ткань за пределами крови или костного мозга.

Термин «субъект с раком» означает субъекта, у которого был диагностирован рак.

Термин «субъект с солидной опухолью» означает субъекта, у которого был диагностирован рак в виде солидной опухоли. В одном варианте осуществления рак в виде солидной опухоли представляет собой холангиокарциному.

Термин «субъект с гематологическим злокачественным заболеванием» означает субъекта, у которого было диагностировано гематологическое злокачественное заболевание. В одном варианте осуществления субъект с гематологическим злокачественным заболеванием представляет собой субъекта с ОМЛ. Термин «субъект с ОМЛ» означает субъекта, у которого был диагностирован ОМЛ. Способы диагностики ОМЛ известны специалистам в данной области техники, например, из Dohner H, *et al.*, *Blood* 2017; 129: 424-447.

Термины «острый миелоидный лейкоз», «острый миелогенный лейкоз» и «острый нелимфоцитарный лейкоз» являются синонимами.

«Ответ на лечение гематологического злокачественного заболевания (например, ОМЛ)» включает улучшение общей выживаемости, частичный ответ на лечение, длительное стабильное заболевание или улучшение долгосрочной выживаемости, характеризующееся как полная ремиссия (определяемая по менее чем 5% миелобластов в костном мозге или отсутствию циркулирующих бластов), гематологическое восстановление (о чем свидетельствует абсолютное количество нейтрофилов в периферической крови более 1000 клеток/мкл и количество тромбоцитов более 100000/мкл, без необходимости переливания эритроцитов, и отсутствие экстрамедуллярного заболевания) (Bloomfield CD, *et al.*, *Blood Revs.* 2018; 32: 416-425).

Термин «мутация R132 в IDH1» является синонимом «мутации в IDH1 R132» и относится к мутации IDH1 по аминокислотному остатку 132 в гене IDH1 субъекта, определенной, например, в нуклеиновой кислоте указанного субъекта (например, ДНК).

Термин «идентифицированный как имеющий мутацию IDH» означает, что нуклеиновая кислота (например, ДНК) из ткани или клеток субъекта-человека была проанализирована для определения присутствия у указанного субъекта-человека мутации IDH (например, мутации R132 в IDH1, мутации R140 в IDH2 или мутации R172 в IDH2). В одном варианте осуществления кровь, клетки крови, костный мозг, клетки костного мозга, лимфатический узел, клетки лимфатического узла, лимфатическая жидкость или клетки лимфатической жидкости субъекта-человека были проанализированы на предмет присутствия мутации IDH. В другом варианте осуществления солидная ткань субъекта-человека была проанализирована на предмет присутствия мутации IDH. В другом варианте осуществления солидная ткань субъекта-человека была проанализирована на предмет присутствия мутации IDH.

В способах согласно настоящему изобретению лицо, которое идентифицирует субъекта-человека как имеющего мутацию IDH (например, мутацию R132 в IDH1, мутацию R140 в IDH2 или мутацию R172 в IDH2), может отличаться от лица, которое вводит первое и второе соединения. В одном варианте осуществления лицо, которое идентифицирует субъекта-человека как имеющего мутацию IDH (например, мутацию R132 в IDH1, мутацию R140 в IDH2 или мутацию R172 в IDH2), отличается от лица, которое вводит первое и второе соединения.

Аналитические методы идентификации генетических мутаций известны специалистам в данной области техники (Clark, O., *et al.*, *Clin. Cancer. Res.* 2016; 22: 1837-

42), включая, не ограничиваясь перечисленным, кариотипирование (Guller JL, *et al.*, *J. Mol. Diagn.* 2010; 12: 3-16), флуоресцентную гибридизацию *in situ* (Yeung DT, *et al.*, *Pathology* 2011; 43: 566-579), секвенирование по Сэнгеру (Lutha, R *et al.*, *Haematologica* 2014; 99: 465-473), метаболическое профилирование (Miyata S, *et al.*, *Scientific Reports* 2019; 9: 9787), полимеразную цепную реакцию (Ziai, JM and AJ Siddon, *Am. J. Clin. Pathol* 2015; 144: 539-554), секвенирование нового поколения (например, полнотранскриптомное секвенирование) (Lutha, R *et al.*, *Haematologica* 2014; 99: 465-473; и Wang H-Y, *et al.*, *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2016; 35: 86).

Термин «в комбинации с» означает, что соединение формулы I одновременно, отдельно или последовательно применяют, или оно предназначено для одновременного, отдельного или последовательного применения в комбинации с ингибитором Bcl-2 для лечения рака.

Подразумевается, что термины «лечение», «лечить», «лечащий» и т. п. включают замедление, остановку или реверсию прогрессирования рака. Указанные термины включают также частичное снятие, уменьшение интенсивности, ослабление, устранение или снижение одного или более симптомов расстройства или патологического состояния, даже если рак фактически не устраняется, и даже если прогрессирование рака само по себе не замедлено, не остановлено или не реверсировано.

«Терапевтически эффективное количество» означает такое количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое субъекту, которое будет вызывать биологический или медицинский ответ субъекта или оказывать желаемый терапевтический эффект на субъекта. Терапевтически эффективное количество может быть без труда установлено лечащим врачом как специалистом в данной области техники с использованием известных методик и посредством наблюдения результатов, полученных при аналогичных обстоятельствах. При определении эффективного количества для субъекта лечащий врач учитывает множество факторов, включая, не ограничиваясь перечисленным: размер тела, возраст и общее состояние здоровья; конкретное затрагиваемое заболевание или расстройство; выраженность, или вовлечение в патологический процесс, или степень тяжести заболевания или расстройства; ответ конкретного субъекта; конкретное вводимое соединение; способ введения; характеристики биодоступности вводимого препарата; выбранную схему дозирования; применение сопутствующих лекарственных средств; и другие значимые обстоятельства.

Соединения, вводимые в способе согласно изобретению, необязательно могут быть приготовлены в виде фармацевтических композиций, вводимых любым способом, обеспечивающим биодоступность соединений. В одном варианте осуществления такие

композиции разработаны для перорального введения. Такие фармацевтические композиции и способы их получения хорошо известны в данной области техники. (См., например, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (D.B. Troy, Editor, 21st Edition, Lippincott, Williams & Wilkins, 2006).

«Фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество» представляет собой среду, общепринятую в данной области техники для доставки биологически активных агентов млекопитающим, например, людям.

Специалисту в данной области техники должно быть понятно, что соединения, вводимые в способ согласно изобретению, способны образовывать соли. Соединения вступают в реакцию с любой из ряда неорганических и органических кислот с образованием фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей. Такие фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли и общие методики их получения хорошо известны в данной области техники. См., например, P. Stahl, *et al.*, HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL SALTS: PROPERTIES, SELECTION AND USE, (VCHA/Wiley-VCH, 2008).

«Фармацевтически приемлемые соли» или «фармацевтически приемлемая соль» относится к относительно нетоксичной неорганической и органической соли или солям соединений согласно настоящему изобретению (S.M. Berge, *et al.*, “Pharmaceutical Salts”, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol 66, No. 1, January 1977).

Материалы и методы

Анализ ингибирования 2-HG

Конструирование клеточной линии. Клетки лейкоза человека дикого типа MOLM14 и конструкцию клеточной линии MOLM14_R132 получали путем лентивирусной трансфекции клеток MOLM14 с использованием IDH1 WT (индуцируемый доксициклином) pSLIK-IDH1-FLAG (плазмида Addgene № 66802) и IDH1-R132H (индуцируемый доксициклином) pSLIK-IDH1-R132H-FLAG (плазмида Addgene № 66803), и они были любезно предоставлены доктором Jean-Emmanuel Sarry (Центр онкологических исследований Тулузы, UMR1037, Inserm, Университет Тулузы, 3 Paul Sabatier, Тулуза, Франция; bioRxiv 749580; doi.org/10.1101/749580). Клетки MOLM14-WT и мутантные клетки MOLM14-R132 высевали в 6-луночные планшеты (1×10^6 /лунку) в 5 мл полной среды RPMI, содержащей 10% FBS (Sigma) и 1×пенициллин/стрептомицин (Sigma). После индукции посредством 2 мкг/мл доксициклина клетки инкубировали при 37 °C в течение 4 дней.

Клетки высевали в 12-луночные планшеты (100000 клеток/лунку) в 1 мл в трех повторностях. Клетки обрабатывали 2 мкг/мл доксициклина для индукции экспрессии IDH1, затем обрабатывали ДМСО, 0,1 или 1 мкМ Соединения А и инкубировали при 37 °С в течение 4 дней.

- 5 Собирали 65 мкл среды и центрифугировали, и 60 мкл среды супернатанта собирали и замораживали при -80 °С.

- 10 **Анализ метаболитов 2-HG методом ЖХ-МС.** Влияние ингибирования IDH1 на концентрации общего 2-HG и α -KG определяли с помощью анализа супернатанта клеточной культуры методом жидкостной хроматографии с tandemной масс-спектрометрией (ЖХ-МС). Калибровочные кривые получали путем добавления стандартных добавок 2-HG и α -KG в среду для культивирования клеток. В этом методе применяли дериватизацию О-бензилгидроксиламином перед проведением анализа методом ЖХ-МС. Десять микролитров каждого стандарта или образца помещали в 96-луночный планшет с глубокими лунками и объединяли со 100 мкл раствора внутреннего стандарта, содержащего 10 мкМ d5-2-гидроксиглутарата и 10 мкМ d6- α -KG. В каждый образец добавляли 50 мкл 1 М О-бензилгидроксиламина в пиридиновом буфере (8,6% пиридина, pH 5) и 50 мкл 1 М гидрохлорида N-(3-диметиламинопропил)-N-этилкарбодиимида (EDC) в пиридиновом буфере. Реакцию дериватизации проводили при 20 комнатной температуре в течение одного часа. В каждый образец при помощи жидкостного манипулятора Beckman Biomek FX добавляли 300 мкл этилацетата. Запечатывали планшеты и перемешивали на вортексе в течение 5 минут, а затем центрифугировали в течение 5 минут при 4000 об/мин на центрифуге Eppendorf 5810R. 220 мкл верхнего слоя переносили в новый 96-луночный планшет. Образцы сушили в 25 горячем азоте при 50 °С и повторно разводили 100 мкл смеси метанол/вода (1:1). Один микролитр дериватизированного образца вводили в систему ЖХ-МС, состоящую из системы ВЭЖХ Shimadzu Prominence 20A и масс-спектрометра с тройным квадруполом Thermo Quantum Ultra™. Аналиты разделяли на колонке Water XBridge™ C18 (2,1 x 50 мм, 3,5 мкм) при скорости потока 0,6 мл/минута. Подвижная фаза А представляла собой 30 0,1% муравьиную кислоту в воде, а подвижная фаза В представляла собой метанол. Профиль градиента представлял собой: 0 минут, 5% В; 2 минуты, 100% В; 4,00 минуты, 100% В; 4,1 минуты, 5% В; 5,50 минут, завершение. В масс-спектрометре использовали зонд HESI-II, работающий в режиме положительной ионизации путем мониторинга выбранной реакции. Калибровочные кривые строили путем построения графиков 35 зависимости концентрации аналита от отношения площадей пиков аналита/внутреннего

стандарта и проводили квадратичную аппроксимацию данных с использованием параметра взвешивания 1/концентрация при помощи программного обеспечения Xcalibur™. Неизвестные концентрации аналита получали путем обратных вычислений из калибровочных кривых.

- 5 В экспериментах, проведенных по существу так, как описано выше, были получены результаты, представленные в таблице 1.

Таблица 1. 2-HG (мкМ)		
ДМСО	0,1 мкМ Соединения А	1 мкМ 10 Соединения А
44,308	3,369	3,578
53,071	3,044	3,199
54,163	3,488	3,378

- 15 Результаты в таблице 1 демонстрируют, что в конструкции клеточной линии MOLM14_R132 Соединение А ингибирует продукцию 2-HG мутантным IDH1.

Анализ жизнеспособности клеток

- 20 Клетки MOLM14 дикого типа и MOLM14_R132 обрабатывали 2 мкг/мл доксициклина для индукции экспрессии IDH1 WT и IDH1-R132H, а затем инкубировали при 37 °C в течение 4 дней. Клетки высевали в 4 (12-луночных) планшета по 10000 клеток/лунку в 1 мл питательной среды, содержащей 2 мкг/мл доксициклина.

- Клетки обрабатывали: ДМСО (в трех повторностях) или Соединением А в концентрации 0, 125, 250, 500, 1000 нМ (каждая обработка в трех повторностях), как описано далее: после первоначальной индукции, описанной выше, добавляли 0,5 мл среды с 1х доксициклина плюс 1х Соединения А или ДМСО, и инкубировали в течение 3 дней. 25 Через 3 дня добавляли еще одну аликвоту 0,5 мл свежей среды с 1X доксициклина плюс 1X Соединения А или ДМСО, и инкубировали еще 3 дня. Затем добавляли венетоклакс (0, 25, 50, 100, 200 нМ) в качестве одного агента или в комбинации с 1X Соединением А. Через 30 два дня клетки собирали в пробирки с фильтром для проточной цитометрии и обрабатывали для проточной цитометрии. Клетки промывали буфером для связывания аннексина V (ABV, 2 мл) [1 М буфера HEPES (10 мл), 5 М NaCl (28 мл), 1 М CaCl₂ (5 мл), H₂O (957 мл)], а затем центрифугировали при 1500 об/мин в течение 5 мин. Клетки окрашивали ABV (50 мкл), антителом к аннексину V APC (1 мкл, Biolegend, кат. № 640941) и выдерживали в темноте в течение 20 минут. Клетки промывали ABV (2 мл) и 35 центрифугировали при 1500 об/мин в течение 5 мин. Добавляли DAPI (Invitrogen, кат. №

D3571) и шарики для подсчета (Invitrogen, кат. № C36950) в буфере для связывания аннексина V [DAPI (5 мкл, 2 мкг/мл) + шарики для подсчета (5 мкл (520000 шариков на 50 мкл)) + ABB (150 мкл)] в общем объеме 160 мкл/пробирку, после чего анализировали с помощью проточного цитометра Gallios (Beckman Coulter)). Сбор клеток прекращали, когда количество шариков для подсчета достигало 250 шариков на образец. Для анализа использовали программное обеспечение Kalusa. Процент гейтированных Аннексин V-отрицательных/DAPI-отрицательных клеток составляет % жизнеспособных клеток, тогда как процент Аннексин V-положительных клеток составляет % апоптоза.

В экспериментах, проведенных по существу так, как описано выше, были получены результаты, представленные в таблицах 2А-2С и 3.

Таблица 2А. Жизнеспособность клеток после обработки Соединением А			
Соединение А (нМ)	% Жизнеспособности клеток		
0	96,63	96,2	96,25
125	93,72	95,14	94,27
250	93,34	94,27	94,41
500	93,66	93,92	94,15
1000	92,03	93,98	91,68

Таблица 2В. % Жизнеспособности клеток после обработки венетоклаксом			
венетоклакс (нМ)	% Жизнеспособности клеток		
0	96,63	96,2	96,25
25	76,09	81,78	77,84
50	76,91	80,63	78,78
100	70,42	76,91	73,78
200	55,2	59,27	56,31

Таблица 2С. % Жизнеспособности клеток после обработки комбинацией Соединения А и венетоклакса			
венетоклакс (нМ) и Соединение А (нМ), соответственно	% Жизнеспособности клеток		
0,0	96,63	96,2	96,25
25, 125	69,03	76,03	74,44
50, 250	71,16	77,27	73,85
100, 500	60,22	66,97	63,16
200, 1000	27,26	34,96	27,25

Результаты в таблицах 2А-2С демонстрируют, что комбинация венетоклакса и

Соединения А приводит к дополнительному снижению жизнеспособности лейкозных клеток по сравнению с уровнем жизнеспособности лейкозных клеток, обработанных одним из этих соединений по отдельности.

Таблица 3. %Аннексин V+ как показатель апоптоза									
Венетоклакс (нМ) и Соединение А (нМ), соответственно	Соединение А			Венетоклакс			Соединение А + Венетоклакс		
0,0	2,89	2,94	2,88	2,89	2,94	2,88	2,89	2,94	2,88
25, 125	5,56	4,3	5,12	19,1	15,93	19,16	26,41	19,75	22,89
50, 250	6,18	4,95	4,92	18,22	16,34	17,15	24,65	17,31	19,45
100, 500	5,82	5,23	5,19	24,62	18,98	22,98	30,57	28,46	26,32
200, 1000	7,2	5,51	7,52	41,67	35,73	41,22	69,28	55,11	67,71

Р

езультат
ы в
таблице
3

демонст
рируют,
что

10 комбинация венетоклакса и Соединения А приводит к повышенному уровню апоптоза в лейкозных клетках по сравнению с уровнем апоптоза клеток, обработанных одним из этих соединений по отдельности.

Модель ОМЛ-PDX

15 Самцов мышей NSG (в возрасте 6-9 недель, The Jackson Laboratory) облучали дозой 250 сГр и на следующий день внутривенно инъецировали им ОМЛ-PDX (1×10^6 клеток/100 мкл). Периферическую кровь собирали ретроорбитальным путем и обрабатывали для измерения hCD45+ клеток методом проточной цитометрии, чтобы подтвердить развитие лейкоза.

20 Когда приживление клеток лейкоза достигало более 1%, мышей случайным образом распределяли по группам для лечения носителем, Соединением А (10 мг/кг, ежедневно через желудочный зонд), венетоклаксом (50 мг/кг, через желудочный зонд в течение 2 недель введения и 1 недели перерыва (2 цикла)) или комбинацией венетоклакса (50 мг/кг, через желудочный зонд в течение 2 недель введения и 1 недели перерыва (2

25 цикла)) и Соединения А (10 мг/кг, ежедневно через желудочный зонд). Могли быть введены дополнительные дозы помимо 2 циклов, указанных выше, на основании оценки уровня остаточного заболевания, сохраняющегося после 6 недель лечения.

Периферическую кровь собирали каждые две недели ретроорбитальным путем и обрабатывали для измерения лейкозной нагрузки (%hCD33+/hCD45+ клеток) методом

30 проточной цитометрии и для измерения дифференцировки (процент %hCD14+ клеток от общего количества hCD45+ клеток)). В каждую пробирку добавляли 65 мкл буфера для окраски/промывки (5% термоинактивированной (HI)-FBS в DPBS), перемешивали путем переливания 3-4 раза пипеткой и 100 мкл суспензии крови переносили в

полипропиленовые пробирки объемом 5 мл. Красители добавляли в соответствии с

35 инструкциями производителя (античеловеческий CD33-APC (BD Biosciences, кат. №

551378), античеловеческий CD14-PE-Cy7 (BD Biosciences, кат. № 557742), античеловеческий CD45-APC-Cy7 (BD Biosciences, кат. № 557833). Образцы инкубировали в течение 30 минут при комнатной температуре в защищенном от света месте. После инкубации к каждому образцу добавляли 1,5 мл 1X буфера BD Lyse/Fix (37 °C, (№ BD 558049)) и инкубировали в течение 12 минут при комнатной температуре. Затем пробирки центрифугировали при 1500 об/мин в течение 5 минут. Раствор BD Lyse/Fix аспирировали, а клеточный осадок промывали буфером для окраски/промывки 2 раза. Затем фиксированные клетки ресуспендировали в 200 мкл буфера для окраски/промывки, после чего переносили в пробирки с фильтром для проточной цитометрии. Образцы анализировали на проточном цитометре Gallios (Beckman, Техас) с использованием стандартных принципов и методики проточной цитометрии. Гейтирование популяции и анализ данных процентов популяций выполняли в программном обеспечении Flow Jo.

В экспериментах, проведенных по существу так, как описано выше, были получены результаты, представленные в таблицах 4 и 5.

Таблица 4. Дифференцировка клеток ОМЛ (%hCD14+ от hCD45+)				
Животное	Носитель	Соединение А	Венетоклакс	Соединение А + Венетоклакс
1	20,6	63,6	37,7	55,2
2	25	64,1	26	68,5
3	34,6	51,7	40,7	56,7
4	20,7	58,9	32,6	54,1
5	19,4	44,1	ND	71,1
6	ND	58,3	ND	ND

ND: не определено (данные собраны после 6 недель лечения)

Таблица 5. Лейкозная нагрузка (%hCD33+hCD45+ от общего количества лейкоцитов)				
Животное	Носитель	Соединение А	Венетоклакс	Соединение А + Венетоклакс
1	74	51,5	10,1	6,4
2	86,5	65,6	63	15,2
3	92,6	85,1	14,1	5,25
4	93,3	81,9	54,9	4,73
5	92,6	87,8	ND	5,91
6	ND	88,5	ND	ND

ND: не определено (данные собраны после 6 недель лечения)

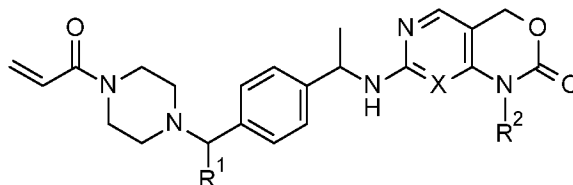
Результаты в таблицах 4 и 5 демонстрируют, что, несмотря на то, что комбинация венетоклакса и Соединения А не приводит к повышению уровня дифференцировки клеток ОМЛ, она приводит к снижению лейкозной нагрузки по сравнению с лейкозной

нагрузкой, полученной при использовании любого из этих соединений по отдельности, и снижение лейкозной нагрузки является релевантной клинической конечной точкой.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения рака, включающий введение субъекту-человеку с раком, имеющему мутацию IDH, терапевтически эффективного количества

(а) первого соединения формулы:



где:

R^1 представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ или $-\text{CH}_2$ -циклопропил;

R^2 представляет собой $-\text{CH}_3$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_3$; и

X представляет собой N или CH,

или его фармацевтически приемлемой соли, и

(b) второго соединения, представляющего собой ингибитор Bcl-2, или его фармацевтически приемлемой соли.

2. Способ по п. 1, где мутация IDH представляет собой мутацию IDH1.
3. Способ по п. 2, где мутация IDH1 представляет собой мутацию R132 в IDH1.
4. Способ по п. 1, где мутация IDH представляет собой мутацию IDH2.
5. Способ по п. 4, где мутация IDH2 представляет собой мутацию R140 в IDH2 или R172 в IDH2.
6. Способ по п. 1, где в первом соединении X представляет собой N, или его фармацевтически приемлемая соль.
7. Способ по п. 1, где в первом соединении X представляет собой N, R^1 представляет собой $-\text{CH}_2$ -циклопропил и R^2 представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, или его фармацевтически приемлемая соль.
8. Способ по п. 1, где первое соединение представляет собой:

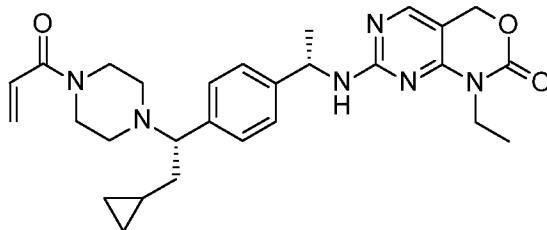
7-[[[(1S)-1-[4-[(1R)-2-циклопропил-1-(4-проп-2-еноилпиперазин-1-ил)этил]фенил]этил]амино]-1-этил-4H-пиримидо[4,5-d][1,3]оксазин-2-он;

7-[[[(1S)-1-[4-[(1S)-2-циклопропил-1-(4-проп-2-еноилпиперазин-1-ил)этил]фенил]этил]амино]-1-этил-4H-пиримидо[4,5-d][1,3]оксазин-2-он;

или

1-этил-7-[[[(1S)-1-[4-[1-(4-проп-2-еноилпиперазин-1-ил)пропил]фенил]этил]амино]-4Н-пиримидо[4,5-d][1,3]оксазин-2-он; или его фармацевтически приемлемую соль.

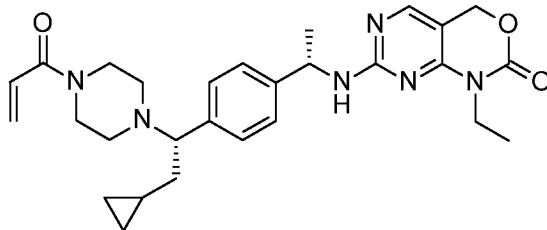
9. Способ по п. 1, где первое соединение имеет формулу:



5

или его фармацевтически приемлемая соль.

10. Способ по п. 9, где первое соединение представляет собой:



11. Способ по п. 1, где рак представляет собой рак в виде солидной опухоли.

- 10 12. Способ по п. 11, где рак в виде солидной опухоли представляет собой холангиокарциному, рак головы и шеи, хондросаркому, гепатоцеллюлярную карциному, меланому, рак поджелудочной железы, астроцитому, олигодендроглиому, глиому, глиобластому, карциному мочевого пузыря, колоректальный рак, синоназальную недифференцированную карциному или рак легкого.

13. Способ по п. 12, где рак в виде солидной опухоли представляет собой холангиокарциному.

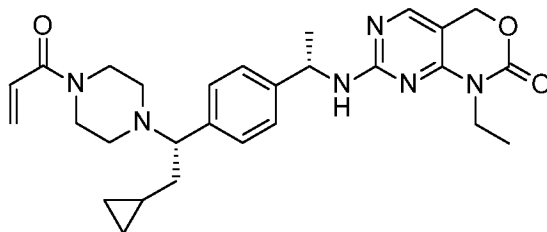
14. Способ по п. 1, где рак представляет собой гематологическое злокачественное заболевание.

- 20 15. Способ по п. 14, где гематологическое злокачественное заболевание представляет собой острый миелоидный лейкоз, миелодиспластический синдром/миелопролиферативное новообразование, ангиоиммунобластную Т-клеточную лимфому, Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз, истинную полицитемию, эссенциальную тромбоцитемию, хронический миелогенный лейкоз или первичный миелофиброз.

25

16. Способ по п. 15, где гематологическое злокачественное заболевание представляет собой острый миелоидный лейкоз.

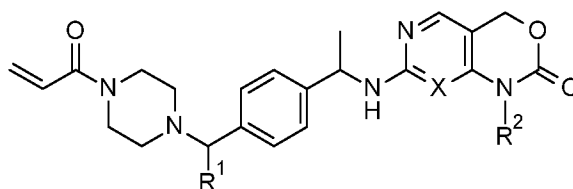
17. Способ по п. 1, где второе соединение представляет собой венетоклакс, обатоклакс или навитоклакс, или фармацевтически приемлемую соль любого из них.
18. Способ по п. 1, где первое соединение представляет собой



5

второе соединение представляет собой венетоклакс и рак представляет собой острый миелоидный лейкоз.

19. Соединение формулы:



10

где:

R^1 представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ или $-\text{CH}_2$ -циклопропил;

R^2 представляет собой $-\text{CH}_3$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_3$; и

X представляет собой N или CH,

15

или его фармацевтически приемлемая соль;

для применения в комбинации с ингибитором Bcl-2 или его

фармацевтически приемлемой солью для лечения рака у субъекта-человека, имеющего мутацию IDH.

20

20. Соединение для применения по п. 20, где мутация IDH представляет собой мутацию IDH1.

21. Соединение для применения по п. 20, где мутация IDH1 представляет собой мутацию R132 в IDH1.

22. Соединение для применения по п. 19, где мутация IDH представляет собой мутацию IDH2.

25

23. Соединение для применения по п. 22, где мутация IDH2 представляет собой мутацию R140 в IDH2 или R172 в IDH2.

24. Соединение для применения по п. 19, где X представляет собой N, или его фармацевтически приемлемая соль.

25. Соединение для применения по п. 19 или п. 24, где R¹ представляет собой –CH₂-циклопропил, или его фармацевтически приемлемая соль.

26. Соединение для применения по любому из пп. 19-25, где R² представляет собой -CH₂CH₃, или его фармацевтически приемлемая соль.

5 27. Соединение для применения по п. 19, где соединение представляет собой:

7-[[[(1S)-1-[4-[(1R)-2-циклопропил-1-(4-проп-2-еноилпиперазин-1-ил)этил]фенил]этил]амино]-1-этил-4Н-пиримидо[4,5-d][1,3]оксазин-2-он;

7-[[[(1S)-1-[4-[(1S)-2-циклопропил-1-(4-проп-2-еноилпиперазин-1-ил)этил]фенил]этил]амино]-1-этил-4Н-пиримидо[4,5-d][1,3]оксазин-2-он;

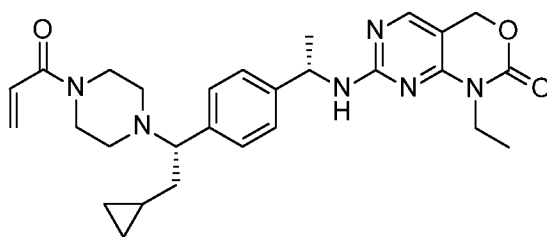
10 или

1-этил-7-[[[(1S)-1-[4-[1-(4-проп-2-еноилпиперазин-1-ил)пропил]фенил]этил]амино]-4Н-пиримидо[4,5-d][1,3]оксазин-2-он;

или его фармацевтически приемлемую соль.

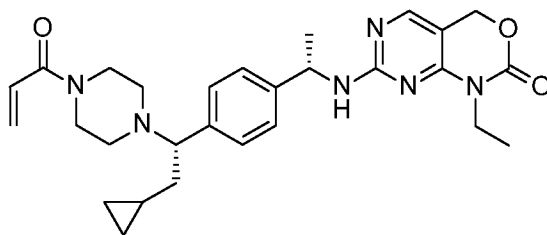
28. Соединение для применения по п. 19, где соединение представляет собой:

15



или его фармацевтически приемлемую соль.

29. Соединение для применения по п. 28, где первое соединение представляет собой:



20

30. Соединение для применения по любому из пп. 19-29, где рак представляет собой рак в виде солидной опухоли.

31. Соединение для применения по п. 30, где рак в виде солидной опухоли представляет собой холангиокарциному, рак головы и шеи, хондросаркому, гепатоцеллюлярную карциному, меланому, рак поджелудочной железы, астроцитому, олигодендроглиому, глиому, глиобластому, карциному мочевого пузыря, колоректальный рак или рак легкого.

25

32. Соединение для применения по п. 31, где рак в виде солидной опухоли представляет собой холангиокарциному.
33. Соединение для применения по любому из пп. 19-29, где рак представляет собой гематологическое злокачественное заболевание.
- 5 34. Соединение для применения по п. 33, где гематологическое злокачественное заболевание представляет собой острый миелоидный лейкоз, миелодиспластический синдром/миелопролиферативное новообразование, ангиоиммунобластную Т-клеточную лимфому, Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз, истинную полицитемию, эссенциальную
- 10 тромбоцитемию или первичный миелофиброз.
35. Соединение для применения по п. 34, где гематологическое злокачественное заболевание представляет собой острый миелоидный лейкоз.
36. Соединение для применения по любому из пп. 19-35, где ингибитор Bcl-2 выбран из группы, состоящей из венетоклакса, обатоклакса, навитоклакса
- 15 или его фармацевтически приемлемой соли.