

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202293276 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.03.14

(51) Int. Cl. C07D 471/04 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.05.10

(54) ИНГИБИТОР VCP/p97 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

(31) 63/023,120; 63/114,435

(32) 2020.05.11; 2020.11.16

(33) US

(86) PCT/US2021/031622

(87) WO 2021/231323 2021.11.18

(71) Заявитель:

КЛИВ ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

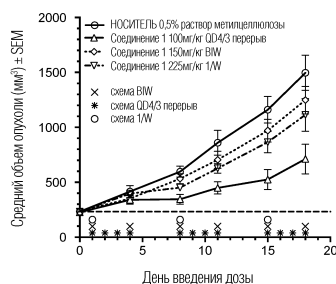
Стюарт Моник Джейн, Ле Муань
Ронан, Андерсон Дэниэл Джеймс,
Ролф Марк, Раджангам Кания
Лакшми, Джакович Стеван Николас,
Варгас Джесси Дэниэл (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) В изобретении описаны способы лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1Н-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль, в результате чего у субъекта наблюдается терапевтический ответ.

Ксенотрансплантаты A549 легкого



A1

202293276

202293276

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-576466EA/032

ИНГИБИТОР VCP/p97 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

Перекрестная ссылка

[0001] Настоящая заявка заявляет преимущества предварительной патентной заявки США № 63/023120, поданной 11 мая 2020 г., и предварительной патентной заявки США № 63/114435, поданной 16 ноября 2020 г., которых полностью включены в настоящую заявку посредством ссылки.

Предпосылки создания изобретения

[0002] Валозин-содержащий белок VCP/p97 и его функции необходимы для сохранения жизнеспособности клеток.

Сущность изобретения

[0003] 1-(4-(Бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид является ингибитором VCP/p97. В одном аспекте в настоящей заявке описан способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, в результате чего у субъекта наблюдается терапевтический ответ.

[0004] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция включает тозилатную соль 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамида. В некоторых вариантах осуществления доза составляет от около 25 мг до около 1000 мг, от около 25 мг до около 750 мг, от около 25 мг до около 500 мг, от 25 мг до около 350 мг, от около 25 мг до около 175 мг, от около 50 мг до около 1000 мг, от около 50 мг до около 750 мг, от около 50 мг до около 500 мг, 50 мг до около 350 мг, от около 50 мг до около 175 мг, от 75 мг до около 1000 мг, от около 75 мг до около 750 мг, от около 75 мг до около 500 мг, от 75 мг до около 350 мг, от около 75 мг до около 175 мг, от 100 мг до около 1000 мг, от около 100 мг до около 750 мг, от около 100 мг до около 500 мг, от 100 мг до около 350 мг или от около 100 мг до около 175 мг. В некоторых вариантах осуществления доза составляет около 25 мг, 50 мг, 75 мг, 100 мг, 125 мг, 150 мг, 175 мг, 200 мг, 250 мг, 275 мг, 300 мг, 350 мг, 400 мг, 450 мг, 500 мг, 600 мг, 700 мг, 800 мг, 900 мг или 1000 мг. В некоторых вариантах осуществления рак выбран из группы, состоящей из солидной опухоли, метастатической формы солидной опухоли, прогрессирующей метастатической солидной опухоли, лимфомы и генерализованной лимфомы. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой гематологическое злокачественное заболевание. В некоторых вариантах осуществления рак выбран из группы, состоящей из острого миелоидного лейкоза (AML), миелодиспластического синдрома (MDS), миелодиспластических/миелопролиферативных перекрывающихся новообразований (MDS/MPN), CMML (хронического миеломоноцитарного лейкоза), атипичного CML

(хронического миелоидного лейкоза), множественной миеломы, миеломы, амилоидоза, макроглобулинемии Вальденстрема (также известной как лимфоплазмочитарная лимфома), острого лимфобластного лейкоза (ALL), В-лимфобластного лейкоза, Т-лимфобластного лейкоза, лимфомы, В-клеточного острого лимфобластного лейкоза, Т-клеточного острого лимфобластного лейкоза, В-клеточной острой лимфобластной лимфомы, Т-клеточной острой лимфобластной лимфомы, лейкоза/лимфомы Беркитта, неходжкинской лимфомы (NHL), хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы (SLL), В-клеточной NHL, фолликулярной лимфомы, лимфомы маргинальной зоны, лимфомы из клеток мантии, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL), В-клеточной лимфомы с двумя/тремя транслокациями, миелопролиферативного новообразования (MPN), эссенциальной тромбоцитемии (ET), истинной полицитемии (PV), миелофиброза, первичного миелофиброза, пост-PV миелофиброза, пост-ET миелофиброза, хронического миелоидного лейкоза (CML), бластной опухоли из плазмочитоидных дендритных клеток (BPDCN), M3 AML и APL (острого промиелоцитарного лейкоза). В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой острый миелоидный лейкоз (AML) или миелодиспластический синдром (MDS). В некоторых вариантах осуществления AML представляет собой рецидивирующий AML, повторный AML, рефрактерный AML или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления AML представляет собой AML de novo, вторичный AML, включая AML, связанный с терапией, и AML с изменениями, связанными с миелодисплазией (AML с MRC), бифенотипический острый лейкоз (также называемый острым лейкозом неопределенного происхождения) или AML с повторяющимися аномалиями. В некоторых вариантах осуществления AML представляет собой AML с клинически значимой мутацией. В некоторых вариантах осуществления AML представляет собой AML без клинически значимой мутации. В некоторых вариантах осуществления MDS представляет собой рецидивирующий или рефрактерный MDS. В некоторых вариантах осуществления MDS классифицирован в соответствии с пересмотренной международной системой прогностической оценки (IPSS-R) как MDS низкого риска, MDS промежуточного риска, MDS высокого риска или MDS очень высокого риска. В некоторых вариантах осуществления MDS выбран из группы, состоящей из MDS с однолинейной дисплазией (MDS-SLD), MDS с мультилинейной дисплазией (MDS-MLD), MDS с кольцевыми сидеробластами (MDS-RS), MDS с кольцевыми сидеробластами с однолинейной дисплазией (MDS-RS-SLD), MDS с кольцевыми сидеробластами (MDS-RS), MDS с кольцевыми сидеробластами с мультилинейной дисплазией (MDS-RS-MLD), MDS с избытком бластов 1 и/или 2 (MDS-EB-1, MDS-EB-2), неклассифицируемого MDS (MDS-U) и MDS с изолированной делецией (5q).

[0005] В некоторых вариантах осуществления субъекта лечат независимо от мутации или цитогенетического статуса субъекта.

[0006] В некоторых вариантах осуществления терапевтический ответ включает

полную ремиссию, полную ремиссию без минимального остаточного заболевания, полную ремиссию с неполным гематологическим восстановлением, морфологическое безлейкозное состояние или частичную ремиссию, гематологическое улучшение, полный цитогенетический ответ, отсутствие потребности в трансфузиях, отсутствие потребности в трансфузии эритроцитов или отсутствие потребности в трансфузии тромбоцитов, или пригодность к трансплантации стволовых клеток.

[0007] В некоторых вариантах осуществления терапевтический ответ включает увеличение общей выживаемости, увеличение безрецидивной выживаемости, увеличение бессобытийной выживаемости, увеличение продолжительности ответа или снижение кумулятивной частоты рецидивов. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию вводят по схеме, включающей (а) введение субъекту лекарственного средства 4 дня подряд с последующими 3 днями без введения, (b) введение субъекту лекарственного средства 5 дней подряд с последующими 2 днями без введения, (с) введение один раз в неделю или (d) введение два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления схему введения повторяют. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию вводят 28-дневными циклами, включающими введение в дни 1-4, 8-11, 15-18 и 22-25 каждого цикла. В некоторых вариантах осуществления 28-дневный цикл повторяют по меньшей мере один раз.

[0008] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию вводят один раз в день в дни введения.

[0009] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию вводят два раза в день в дни введения.

[0010] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию вводят перорально.

[0011] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию вводят в виде таблетки или капсулы.

[0012] В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой AML, и субъект имеет одну или несколько мутаций в локусе, выбранном из группы, состоящей из ABL1, ASXL1, BCOR, BCORL1, BCR, BRAF, CALR, CBFB, CBL, CBLB, CDKN2A, CEBPA, CSF3R, CUX1, DEK, DNMT3A, ETV6, EZH2, FBXW7, FLT3, GATA1, GATA2, GNAS, HRAS, IDH1, IDH2, IKZF1, JAK2, JAK3, KDM6A, KIT, KMT2A, MECOM (EVI1), MLL, MLLT3, MPL, MYD88, MYH11, NOTCH1, NPM1, NUP214, NRAS, PDGFRA, PHF6, PTEN, PTPN11, RAD21, RUNX1, SF3B1, SRSF2, SMC1A, SMC3, STAG2, TET2, TP53, U2AF1, WT1 и ZRSR2.

[0013] В некоторых вариантах осуществления лечение дополнительно включает введение второго терапевтического средства. В некоторых вариантах осуществления второе терапевтическое средство представляет собой повреждающее ДНК средство, гипометилирующее средство, средство, препятствующее синтезу ДНК, или средство, препятствующее репликации ДНК. В некоторых вариантах осуществления второе терапевтическое средство представляет собой децитабин, азациитидин или цитарабин. В

некоторых вариантах осуществления второе терапевтическое средство представляет собой цитарабин, вводимый по схеме 7+3 с антрациклиновым антибиотиком. В некоторых вариантах осуществления 7+3 включает 7 дней введения цитарабина и 3 дня введения антрациклинового антибиотика, выбранного из даунорубицина, доксорубицина, идарубицина и митоксантрона. В некоторых вариантах осуществления второе терапевтическое средство представляет собой ингибитор тирозинкиназы. В некоторых вариантах осуществления второе терапевтическое средство представляет собой ингибитор репарации повреждений ДНК. В некоторых вариантах осуществления второе терапевтическое средство представляет собой ингибитор ATM, ATR, PARP или Chk1. В некоторых вариантах осуществления второе терапевтическое средство представляет собой ингибитор протеасом. В некоторых вариантах осуществления второе терапевтическое средство представляет собой Велкейд (бортезомиб) или Кипролис (карфилзомиб). В некоторых вариантах осуществления второе терапевтическое средство представляет собой леналидомид, дексаметазон или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления второе терапевтическое средство представляет собой ингибитор FLT3, IDH1 или IDH2. В некоторых вариантах осуществления второе терапевтическое средство представляет собой иммуноонкологическое средство или иммуномодулирующее средство. В некоторых вариантах осуществления второе терапевтическое средство представляет собой иммуноонкологическое средство или иммуномодулирующее средство. В некоторых вариантах осуществления рак выбирают из группы, состоящей из солидной опухоли, метастатической формы солидной опухоли, прогрессирующей метастатической солидной опухоли, лимфомы и генерализованной лимфомы. В некоторых вариантах осуществления субъект перенес по меньшей мере одну предшествующую терапию. В некоторых вариантах осуществления второе терапевтическое средство включает гилтеритиниб или его аналог. В некоторых вариантах осуществления рак включает мутацию FLT3. В некоторых вариантах осуществления второе терапевтическое средство ингибирует поли(АДФ-рибоза)-полимеразу (PARP). В некоторых вариантах осуществления второе терапевтическое средство включает талазопариб или его аналог. В некоторых вариантах осуществления рак включает мутацию BRCA-2. В некоторых вариантах осуществления рак включает мутацию, нарушающую гомологичную рекомбинацию. В некоторых вариантах осуществления второе терапевтическое средство ингибирует Bcl-2. В некоторых вариантах осуществления второе терапевтическое средство включает миметик ВНЗ. В некоторых вариантах осуществления миметик ВНЗ включает венетоклакс или его аналог. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой bcr-abl-негативное миелоидное опухолевое заболевание. В некоторых вариантах осуществления введение не приводит к ухудшению зрения субъекта. В некоторых вариантах осуществления второе терапевтическое средство вводят перед введением фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления второе терапевтическое средство вводят примерно за 24 часа или за 1 день до введения фармацевтической композиции.

Включение посредством ссылки

[0014] Все публикации, патенты и патентные заявки, указанные в настоящей заявке, включены в настоящую заявку посредством ссылки в той мере, в какой это применимо и уместно, и в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация, патент или патентная заявка были конкретно и отдельно указаны для включения посредством ссылки.

Краткое описание чертежей

[0015] **Фиг. 1.** Иллюстрирует эффективность различных схем введения соединения 1 при ксенотрансплантированных опухолях аденокарциномы легкого A549.

[0016] **Фиг. 2.** Иллюстрирует эффект соединения 1 на циркулирующие клетки MLL-AF9 в мышинной модели диссеминированного острого миелоидного лейкоза MLL-AF9.

[0017] **Фиг. 3.** Иллюстрирует эффект соединения 1 на выживаемость животных в мышинной модели диссеминированного острого миелоидного лейкоза MLL-AF9.

[0018] **Фиг. 4.** Иллюстрирует эффект соединения 1 в комбинации с цитарабином/доксорубицином на циркулирующие клетки MLL-AF9 в мышинной модели диссеминированного острого миелоидного лейкоза MLL-AF9.

[0019] **Фиг. 5.** Иллюстрирует эффект соединения 1 в комбинации с цитарабином/доксорубицином на выживаемость животных в мышинной модели диссеминированного острого миелоидного лейкоза MLL-AF9.

[0020] **Фиг. 6.** Иллюстрирует графики концентрация в плазме-время для соединения 1 у двух субъектов-людей, которым вводили дозу 25 мг ежедневно (QD). Фиг. 6А иллюстрирует графики концентрация в плазме-время в День 1 после введения соединения 1, в единицах концентрации мкМ (левый график) и в нг/мл (правый график), в различные моменты времени. Фиг. 6В иллюстрирует графики концентрация в плазме-время в День 4 после введения соединения 1, в единицах концентрации мкМ (левый график) и в нг/мл (правый график), в различные моменты времени.

[0021] **Фиг. 7.** Иллюстрирует сравнение графиков концентрация в плазме-время для соединения 1 и для CB5083.

[0022] **Фиг. 8.** Иллюстрирует сравнение графиков концентрация в плазме-время для соединения 1 в дозе 25, 50, 100 и 175 мг QD.

[0023] **Фиг. 9.** Представляет структуру 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамида, который представляет собой CB-5339 и также указан в настоящей заявке как соединение 1.

Подробное описание изобретения

[0024] Несмотря на значительную гетерогенность опухолей, злокачественная трансформация придает общие характеристики раковым клеткам, так называемые “отличительные признаки рака”, которые включают репликативное бессмертие, резистентность к отрицательным сигналам роста и апоптозу, а также способность индуцировать ангиогенез. Эти свойства, предоставляя раковым клеткам преимущества для выживания, также подвергают их стрессовым условиям, которые обычно не испытывают

нормальные клетки, и заставляют их полагаться на внутриклеточные пути, которые сами по себе не являются онкогенными, но которые, тем не менее, становятся необходимыми для их выживания (т.е. “неонкогенная аддикция”). Основываясь на этом наблюдении, механизмы стрессовой перегрузки, которые взаимодействуют с раковыми клетками синтетическим летальным образом, считаются жизнеспособным вариантом терапевтического вмешательства.

[0025] Два основных стресса, с которыми сталкиваются раковые клетки, представляют собой протеотоксический и геномный стресс. Протеотоксический стресс или неадекватная сверхпродукция внутри- и внеклеточных белков, включая нормальные белки, ассоциированные с раком мутантные белки и ассоциированные с раком новые слитые белки, способствует зависимости от путей белкового гомеостаза и реакции несвернутых белков. Высокий уровень протеотоксического стресса в раковых клетках предполагает, что терапевтические стратегии, нацеленные на белковый гомеостаз, должны иметь заметную противораковую активность, индуцируя апоптоз в тех раковых клетках, которые чрезмерно зависят от их механизма белкового гомеостаза. Хотя белковый гомеостаз и пути деградации не являются специфическими для раковых клеток, чрезмерная зависимость раковых клеток от этих систем может повысить их чувствительность к специфическим ингибиторам белкового гомеостаза и привести к противоопухолевой активности с меньшей токсичностью для нормальных клеток. Геномный стресс возникает в раковых клетках из-за первоначальных мутаций в генах, участвующих в геномной целостности, что обеспечивает неопластическую трансформацию, а также из-за их потенциала быстрого роста и ошибок репликации ДНК, которые сопровождают этот рост, потенциально усиливаемых количеством мутаций, которые могут включать раковые клетки, в механизме, ответственном за точность репликации и надлежащее восстановление повреждений ДНК, возникающих во время этих процессов.

[0026] Существует два основных пути внутриклеточной деградации, которые контролируют гомеостаз белка: убиквитин-протеасомная система (UPS) и аутофагально-лизосомная система (ALS). Валоцин-содержащий белок VCP/p97 играет хорошо описанную роль в UPS, где он извлекает неправильно свернутые белки из эндоплазматического ретикула в процессе, называемом расщеплением белка, связанным с эндоплазматическим ретикулом (ERAD), и действует как шаперон, сопровождая подмножества белков в протеасому для деградации. VCP/p97 также играет критическую роль в регуляции событий, связанных с хроматином, таких как ответ на повреждение ДНК и репарация ДНК. Известно, что VCP/p97 сверхпродуцируется при многих видах рака. Таким образом, ожидается, что фармакологическое вмешательство в функцию VCP/p97 будет иметь значимые противоопухолевые эффекты, вызывая неразрешимый стресс эндоплазматического ретикула (ER) и/или неразрешимый генотоксический стресс. Таким образом, ингибиторы функции VCP/p97 могут обеспечить механизм, позволяющий использовать зависимость раковой клетки от белкового

гомеостаза и путей восстановления повреждений ДНК.

[0027] Существует потребность в ингибиторах VCP/p97, которые являются полезными терапевтическими средствами против рака. Одним из таких ингибиторов является 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид (Соединение 1). В настоящей заявке представлен способ лечения рака соединением 1, включающий введение соединения 1 и схемы введения для достижения терапевтического ответа, например, при трудно поддающихся лечению типах и подтипах рака. Способы, описанные в настоящей заявке, включают способы повышения эффективности и/или снижения или ослабления потенциальных побочных эффектов. Также представлены способы повышения эффективности или терапевтического ответа и/или расширения круга раковых заболеваний, подлежащих лечению с использованием комбинаций соединения 1 и дополнительного терапевтического средства(средств).

Определения

[0028] При использовании в описании и прилагаемой формуле изобретения, если не указано иное, следующие термины имеют значение, указанное ниже.

[0029] Формы единственного числа "a", "an" и "the" включают соответствующие объекты во множественном числе, если контекст явно не диктует иное. Таким образом, например, ссылка на "агент" включает множество таких агентов, а ссылка на "клетку" включает ссылку на одну или несколько клеток (или на множество клеток), и их эквиваленты. Когда в настоящей заявке используют диапазоны для физических свойств, таких как молекулярная масса, или химических свойств, таких как химические формулы, предполагается, что включены все комбинации и подкомбинации диапазонов и конкретных вариантов осуществления. Термин "около" при ссылке на число или числовой диапазон означает, что указанное число или числовой диапазон является приближением в пределах экспериментальной изменчивости (или в пределах статистической экспериментальной ошибки), и, таким образом, число или числовой диапазон варьируется в пределах от 1% до 15% от указанного числа или числового диапазона. Термин "включающий" (и родственные термины, такие как "включают" или "включает" или "имеющий" или "включая") не предназначен для исключения того, что в других определенных вариантах осуществления, например, в варианте осуществления любой композиции вещества, композиции, способа, применения или стадии или т.п., описанных в настоящей заявке, может "состоять из" или "по существу состоять из" описанных признаков.

[0030] "Необязательный" или "необязательно" означает, что описанное впоследствии событие или обстоятельство может иметь место или нет, и что описание включает случаи, когда событие или обстоятельство имеет место, и случаи, когда оно не имеет места.

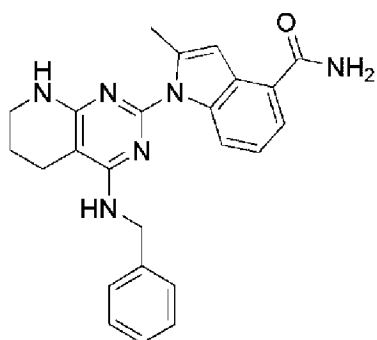
[0031] В контексте настоящей заявки "лечение" или "осуществление лечения" или "облегчение" или "улучшение состояния" используют в настоящей заявке взаимозаменяемо. Эти термины относятся к подходу к получению полезных или

желаемых результатов, включая, но не ограничиваясь этим, терапевтическую пользу и/или профилактическую пользу. Под "терапевтической пользой" подразумевают ликвидацию или облегчение основного заболевания, подлежащего лечению. Кроме того, терапевтическая польза достигается за счет устранения или улучшения одного или нескольких физиологических симптомов, связанных с основным заболеванием, так что у пациента наблюдается улучшение, несмотря на то, что пациент все еще страдает от основного заболевания. Для профилактической пользы композиции вводят пациенту с риском развития определенного заболевания или пациенту, сообщающему об одном или нескольких физиологических симптомах заболевания, даже если диагноз этого заболевания не был поставлен.

[0032] Дозы и диапазоны доз соединения 1, описанные в настоящей заявке, относятся к дозе свободного основания соединения 1 или дозе фармацевтически приемлемой солевой формы соединения 1.

[0033] В некоторых вариантах осуществления "участник", "субъект" и "пациент" используют взаимозаменяемо. В некоторых вариантах осуществления "субъект" относится к здоровому индивидууму. В других вариантах осуществления "субъект" относится к пациенту, нуждающемуся в лечении. В некоторых вариантах осуществления "субъект" относится к человеку или животному, в частности к млекопитающему. В некоторых вариантах осуществления "субъект" относится к человеку. В некоторых вариантах осуществления "субъект" относится к млекопитающему, отличному от человека.

[0034] 1-(4-(Бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид (соединение 1) является ингибитором VCP/p97. 1-(4-(Бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид (соединение 1) представляет собой СВ-5339. "Соединение 1", "СВ-5339" или "1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид" относится к соединению со следующей структурой:



[0035] В некоторых вариантах осуществления соединение 1 находится в форме фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 находится в форме фармацевтически приемлемой соли, выбранной из соли хлористоводородной кислоты, соли бромистоводородной кислоты, соли серной кислоты, соли метансульфоновой кислоты, соли бензолсульфоновой кислоты, соли

толуолсульфоновой кислоты, соли фосфорной кислоты, соли лимонной кислоты, соли винной кислоты, соли гентизиновой кислоты, соли уксусной кислоты, соли адипиновой кислоты, соли бензойной кислоты, соли глутаминовой кислоты, соли гликолевой кислоты, соли молочной кислоты, соли яблочной кислоты, соли малоновой кислоты и соли янтарной кислоты. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 находится в форме соли толуолсульфоновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления соединения 1 находится в форме соли серной кислоты. В некоторых вариантах осуществления соединения 1 находится в форме соли хлористоводородной кислоты. В некоторых вариантах осуществления соединения 1 представляет собой свободное основание. Кроме того, Соединение 1 может существовать как в несольватированной, так и в сольватированной формах с фармацевтически приемлемыми растворителями. В некоторых вариантах осуществления соединения 1 является сольватированным. В некоторых вариантах осуществления соединения 1 является несольватированным.

[0036] “Фармацевтически приемлемый”, в контексте настоящей заявки, относится к веществу, такому как носитель или разбавитель, которое не подавляет биологическую активность или свойства соединения и является относительно нетоксичным, т.е. вещество при введении индивидууму не вызывает нежелательных биологических эффектов или вредного взаимодействия с любым из компонентов композиции, в которой оно содержится.

[0037] Термин “фармацевтически приемлемая соль” относится к форме терапевтически активного вещества, которая состоит из катионной формы терапевтически активного вещества в сочетании с подходящим анионом или, в альтернативных вариантах осуществления, из анионной формы терапевтически активного вещества в комбинации с подходящим катионом. Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use. International Union of Pure and Applied Chemistry, Wiley-VCH 2002. S.M. Berge, L.D. Bighley, D.C. Monkhouse, J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19. P. H. Stahl and C. G. Wermuth, editors, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*, Weinheim/Zürich: Wiley-VCH/VHCA, 2002. Фармацевтические соли обычно более растворимы и быстрее растворяются в желудочном и кишечном соке, чем неионогенные соли, и поэтому их можно использовать в твердых лекарственных формах. Кроме того, поскольку их растворимость часто зависит от pH, возможно селективное растворение в той или иной части пищеварительного тракта, и эту способность можно использовать как один из аспектов свойств замедленного и отсроченного высвобождения. Кроме того, поскольку солеобразующая молекула может находиться в равновесии с нейтральной формой, можно регулировать прохождение через биологические мембраны.

[0038] Сольваты содержат либо стехиометрические, либо нестехиометрические количества растворителя и образуются в процессе образования или выделения продукта с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол, метанол, трет-бутилметилэфир (MTBE), диизопропиловый эфир (DIPE), этилацетат, изопропилацетат, изопропиловый спирт, метилизобутилкетон (MIBK), метилэтилкетон

(МЕК), ацетон, нитрометан, тетрагидрофуран (THF), дихлорметан (DCM), диоксан, гептаны, толуол, анизол, ацетонитрил и т.п. В некоторых вариантах осуществления сольваты образуются с использованием, но не ограничиваясь этим, растворителя (растворителей) класса 3. В некоторых вариантах осуществления сольваты получают с использованием, но не ограничиваясь этим, растворителя (растворителей) класса 2. Категории растворителей определены, например, в International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), “Impurities: Guidelines for Residual Solvents Q3C(R6),” (October 2016). Гидраты образуются, когда растворителем является вода, или алкогольаты образуются, когда растворителем является спирт.

[0039] В некоторых вариантах осуществления соединение 1 получают в различных формах, включая, но не ограничиваясь этим, аморфную фазу, кристаллические формы, измельченные формы и формы в виде наночастиц.

Способы

[0040] В настоящей заявке раскрыты способы лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, в результате чего у субъекта наблюдается терапевтический ответ. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей фармацевтически приемлемую соль 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид в дозе от около 25 мг до около 2000 мг. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид в виде соли толуолсульфоновой кислоты в дозе от около 25 мг до около 2000 мг. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид в виде соли серной кислоты в дозе от около 25 мг до около 2000 мг. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид в виде соли хлористоводородной кислоты в дозе от около 25 мг до около 2000 мг.

[0041] В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-

d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид в виде свободного основания в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, в результате чего у субъекта наблюдается терапевтический ответ.

[0042] В некоторых вариантах осуществления терапевтический ответ включает достижение одного или нескольких критериев ответа, измеренных в соответствии с установленным или предложенным медицинским стандартом, например, национальным или международно признанным медицинским консорциумом. Примеры стандартов включают критерии ответа для AML 2017 European LeukemiaNet (ELN) (Döhner et al. (2017), Blood Vol. 129(4) 424-427), пересмотренные критерии ответа для MDS Международной рабочей группы (IWG) 2006г. (Cheson et al. (2006), Blood Vol. 108(2), 419-25), предложение международного консорциума по единым критериям ответа для миелодиспластических/миелопролиферативных новообразований (MDS/MPN) у взрослых (Savona et al. Blood (2015), Vol. 125(12), 1857-65), см. также Tefferi et al. Blood (2013), Vol. 122(8), 1395-98.

[0043] В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 1000 мг, от около 25 мг до около 750 мг, от около 25 мг до около 500 мг, от около 25 мг до около 350 мг, от около 25 мг до около 300 мг, от около 25 мг до около 200 мг, от около 25 мг до около 175 мг, от около 50 мг до около 1000 мг, от около 50 мг до около 750 мг, от около 50 мг до около 500 мг, от около 50 мг до около 350 мг, от около 50 мг до около 175 мг, от около 50 мг до около 300 мг, от около 50 мг до около 200 мг, от 75 мг до около 1000 мг, от около 75 мг до около 750 мг, от около 75 мг до около 500 мг, от около 75 мг до около 350 мг, от около 75 мг до около 175 мг, от около 75 мг до около 300 мг, от около 75 мг до около 200 мг, от около 100 мг до около 1000 мг, от около 100 мг до около 750 мг, от около 100 мг до около 500 мг, от около 100 мг до около 350 мг или от около 100 мг до около 175 мг, от около 100 мг до около 300 мг, от около 100 мг до около 200 мг, от около 300 мг до около 1000 мг, от около 300 мг до около 750 мг, от около 300 мг до около 500 мг, в результате чего у субъекта наблюдается терапевтический ответ. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 1000 мг. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 750 мг. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения рака у

[illegible]

175 мг.

[0044] В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе около 25 мг, 50 мг, 75 мг, 100 мг, 125 мг, 150 мг, 175 мг, 200 мг, 250 мг, 275 мг, 300 мг, 350 мг, 400 мг, 450 мг, 500 мг, 600 мг, 700 мг, 800 мг, 900 мг или 1000 мг, в результате чего у субъекта наблюдается терапевтический ответ. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе около 25 мг. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе около 50 мг. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе около 75 мг. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе около 100 мг. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе около 125 мг. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе около 150 мг. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе около 175 мг. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-

[illegible]

нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе около 800 мг. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе около 900 мг. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе около 1000 мг.

[0045] В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, где рак выбран из группы, состоящей из солидной опухоли, метастатической формы солидной опухоли, прогрессирующей метастатической солидной опухоли, лимфомы и генерализованной лимфомы, в результате чего у субъекта наблюдается терапевтический ответ. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, где рак представляет собой солидную опухоль. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, где рак представляет собой метастатическую форму солидной опухоли. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, где рак представляет собой прогрессирующую метастатическую солидную опухоль. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, где рак

представляет собой лимфому. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, где рак представляет собой генерализованную лимфому.

[0046] В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения гематологического злокачественного заболевания у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, в результате чего у субъекта наблюдается терапевтический ответ. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения гематологического злокачественного заболевания у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, где гематологическое злокачественное заболевание представляет собой bcr-abl-негативное миелоидное опухолевое заболевание. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения гематологического злокачественного заболевания у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, где гематологическое злокачественное заболевание выбрано из острого миелоидного лейкоза (AML), миелодиспластического синдрома (MDS), миелодиспластических/миелопролиферативных перекрывающихся новообразований (MDS/MPN), таких как MDS/MPN-RS-T, неклассифицируемый MDS/MPN, CMML (хронического миеломоноцитарного лейкоза), такого как CMML-1 и CMML-2, aCML (атипичного хронического миелоидного лейкоза), множественной миеломы, миеломы, амилоидоза, макроглобулинемии Вальденстрема (также известной как лимфоплазмочитарная лимфома), острого лимфобластного лейкоза (ALL), В-лимфобластного лейкоза, Т-лимфобластного лейкоза, лимфомы, В-клеточного острого лимфобластного лейкоза, Т-клеточного острого лимфобластного лейкоза, В-клеточной острой лимфобластной лимфомы, Т-клеточной острой лимфобластной лимфомы, лейкоза/лимфомы Беркитта, неходжкинской лимфомы (NHL), хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы (SLL), В-клеточной NHL, фолликулярной лимфомы, лимфомы маргинальной зоны, лимфомы из клеток мантии, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL), В-клеточной лимфомы с двумя/тремя транслокациями, миелопролиферативного новообразования (MPN), включая CES-NOS и неклассифицируемый MPN, эссенциальной

тромбоцитемии (ЕТ), истинной полицитемии (РV), миелофиброза, хронического нейтрофильного лейкоза (CNL), первичного миелофиброза, пост-РV миелофиброза, пост-ЕТ миелофиброза, пост-РV миелофиброза/ЕТ; вторичного миелофиброза вследствие РV и прогностической модели [MYSEC-PM]; хронического миелоидного лейкоза (СML), бластной опухоли из плазмцитоподобных дендритных клеток (ВРРСN), М3 АML и АРL (острого промиелоцитарного лейкоза). В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения гематологического злокачественного заболевания у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1Н-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, где гематологическое злокачественное заболевание представляет собой острый миелоидный лейкоз (AML). В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения гематологического злокачественного заболевания у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1Н-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, где гематологическое злокачественное заболевание представляет собой миелодиспластический синдром (MDS). В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения гематологического злокачественного заболевания у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1Н-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, где гематологическое злокачественное заболевание представляет собой миелодиспластические/миелопролиферативные перекрывающиеся новообразования (MDS/MPN). В некоторых аспектах MDS/MPN представляет собой неклассифицируемый MDS/MPN-RS-T или MDS/MPN. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения гематологического злокачественного заболевания у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1Н-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, где гематологическое злокачественное заболевание представляет собой CMML (хронический миеломоноцитарный лейкоз). В некоторых аспектах CMML представляет собой CMML-1 или CMML-2. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения гематологического злокачественного заболевания у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1Н-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, где гематологическое злокачественное заболевание представляет собой

атипичный хронический миелоидный лейкоз (aCML). В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения гематологического злокачественного заболевания у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, где гематологическое злокачественное заболевание представляет собой множественную миелому. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения гематологического злокачественного заболевания у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, где гематологическое злокачественное заболевание представляет собой миелому. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения гематологического злокачественного заболевания у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, где гематологическое злокачественное заболевание представляет собой амилоидоз. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения гематологического злокачественного заболевания у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, где гематологическое злокачественное заболевание представляет собой макроглобулинемию Вальденстрема (также известную как лимфоплазмочитарная лимфома). В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения гематологического злокачественного заболевания у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, где гематологическое злокачественное заболевание представляет собой острый лимфобластный лейкоз (ALL). В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения гематологического злокачественного заболевания у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, где гематологическое злокачественное заболевание представляет собой В-лимфобластный лейкоз. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения гематологического злокачественного заболевания у нуждающегося в этом

субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, где гематологическое злокачественное заболевание представляет собой Т-лимфобластный лейкоз. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения гематологического злокачественного заболевания у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, где гематологическое злокачественное заболевание представляет собой лимфому. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения гематологического злокачественного заболевания у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, где гематологическое злокачественное заболевание представляет собой В-клеточный острый лимфобластный лейкоз. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения гематологического злокачественного заболевания у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, где гематологическое злокачественное заболевание представляет собой В-клеточную острую лимфобластную лимфому. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения гематологического злокачественного заболевания у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически

приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, где гематологическое злокачественное заболевание представляет собой лейкоз/лимфому Беркитта. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения гематологического злокачественного заболевания у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, где гематологическое злокачественное заболевание представляет собой неходжкинскую лимфому (NHL). В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения гематологического злокачественного заболевания у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, где гематологическое злокачественное заболевание представляет собой хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL). В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения гематологического злокачественного заболевания у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, где гематологическое злокачественное заболевание представляет собой мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (SLL). В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения гематологического злокачественного заболевания у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, где гематологическое злокачественное заболевание представляет собой В-клеточную NHL. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения гематологического злокачественного заболевания у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, где гематологическое злокачественное заболевание представляет собой фолликулярную лимфому. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения гематологического злокачественного заболевания у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, где гематологическое злокачественное заболевание представляет собой лимфому маргинальной зоны. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения

гематологического злокачественного заболевания у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, где гематологическое злокачественное заболевание представляет собой лимфому из клеток мантии. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения гематологического злокачественного заболевания у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, где гематологическое злокачественное заболевание представляет собой диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL). В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения гематологического злокачественного заболевания у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, где гематологическое злокачественное заболевание представляет собой В-клеточную лимфому с двумя/тремя транслокациями. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения гематологического злокачественного заболевания у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, где гематологическое злокачественное заболевание представляет собой миелопролиферативное новообразование (MPN). В некоторых аспектах MPN представляет собой неклассифицируемый CES-NOS или MPN. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения гематологического злокачественного заболевания у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, где гематологическое злокачественное заболевание представляет собой эссенциальную тромбоцитемию (ЕТ). В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения гематологического злокачественного заболевания у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, где гематологическое злокачественное заболевание представляет собой истинную полицитемию (PV). В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения

гематологического злокачественного заболевания у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, где гематологическое злокачественное заболевание представляет собой миелофиброз. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения гематологического злокачественного заболевания у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, где гематологическое злокачественное заболевание представляет собой первичный миелофиброз. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения гематологического злокачественного заболевания у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, где гематологическое злокачественное заболевание представляет собой первичный миелофиброз. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения гематологического злокачественного заболевания у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, где гематологическое злокачественное заболевание представляет собой пост-PV миелофиброз или пост-ET миелофиброз. В некоторых аспектах миелофиброз представляет собой пост-PV/ET миелофиброз или вторичный миелофиброз вследствие PV и прогностической модели [MYSEC-PM]. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения гематологического злокачественного заболевания у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, где гематологическое злокачественное заболевание представляет собой хронический миелоидный лейкоз (CML). В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения гематологического злокачественного заболевания у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, где гематологическое злокачественное заболевание представляет собой хронический нейтрофильный лейкоз (CNL). В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения гематологического злокачественного заболевания у

нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, где гематологическое злокачественное заболевание представляет собой бластное плазмцитоидное новообразование дендритных клеток (BPDCN). В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения гематологического злокачественного заболевания у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, где гематологическое злокачественное заболевание представляет собой M3 AML. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения гематологического злокачественного заболевания у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, где гематологическое злокачественное заболевание представляет собой APL (острый промиелоцитарный лейкоз).

[0047] В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения острого миелоидного лейкоза (AML) у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, в результате чего у субъекта наблюдается терапевтический ответ. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения острого миелоидного лейкоза (AML) у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, где AML представляет собой рецидивирующий AML, повторный AML, рефрактерный AML или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения острого миелоидного лейкоза (AML) у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, где AML представляет собой рецидивирующий AML. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения острого миелоидного лейкоза (AML) у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-

карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, где AML представляет собой повторный AML. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения острого миелоидного лейкоза (AML) у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, где AML представляет собой рефрактерный AML. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения острого миелоидного лейкоза (AML) у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, где AML представляет собой любую комбинацию рецидивирующего AML, повторного AML и рефрактерного AML.

[0048] В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения острого миелоидного лейкоза (AML) у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, в результате чего у субъекта наблюдается терапевтический ответ. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения острого миелоидного лейкоза (AML) у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, где AML представляет собой AML de novo, вторичный AML, включая AML, связанный с терапией, и AML с изменениями, связанными с миелодисплазией (AML с MRC), бифенотипический острый лейкоз (также называемый острым лейкозом неопределенного происхождения) или AML с повторяющимися аномалиями. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения острого миелоидного лейкоза (AML) у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, где AML представляет собой AML de novo. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения острого миелоидного лейкоза (AML) у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, где AML представляет собой вторичный AML, включая AML, связанный с терапией, и AML с изменениями,

связанными с миелодисплазией (AML с MRC). В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения острого миелоидного лейкоза (AML) у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, где AML представляет собой AML с изменениями, связанными с миелодисплазией (AML с MRC). В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения острого миелоидного лейкоза (AML) у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, где AML представляет собой бифенотипический острый лейкоз (также называемый острым лейкозом неопределенного происхождения). В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения острого миелоидного лейкоза (AML) у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, где AML представляет собой AML с повторяющимися аномалиями. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения острого миелоидного лейкоза (AML) у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, где AML представляет собой AML с клинически значимой мутацией. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения острого миелоидного лейкоза (AML) у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, где AML представляет собой AML без клинически значимой мутации.

[0049] В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения миелодиспластического синдрома (MDS) у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, в результате чего у субъекта наблюдается терапевтический ответ. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения миелодиспластического синдрома (MDS) у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически

приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, где MDS представляет собой рецидивирующий или рефрактерный MDS. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения миелодиспластического синдрома (MDS) у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, где MDS классифицирован в соответствии с пересмотренной международной системой прогностической оценки (IPSS-R) как MDS низкого риска. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения миелодиспластического синдрома (MDS) у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, где MDS классифицирован в соответствии с пересмотренной международной системой прогностической оценки (IPSS-R) как MDS промежуточного риска. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения миелодиспластического синдрома (MDS) у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, где MDS классифицирован в соответствии с пересмотренной международной системой прогностической оценки (IPSS-R) как MDS высокого риска. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения миелодиспластического синдрома (MDS) у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, где MDS классифицирован в соответствии с пересмотренной международной системой прогностической оценки (IPSS-R) как MDS очень высокого риска. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения миелодиспластического синдрома (MDS) у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, где MDS выбран из группы, состоящей из MDS с однолинейной дисплазией (MDS-SLD), MDS с мультилинейной дисплазией (MDS-MLD), MDS с кольцевыми сидеробластами (MDS-RS), MDS с кольцевыми сидеробластами с однолинейной дисплазией (MDS-RS-SLD), MDS с кольцевыми сидеробластами (MDS-RS), MDS с кольцевыми сидеробластами с мультилинейной дисплазией (MDS-RS-MLD), MDS с избытком бластов 1 и/или 2 (MDS-EB-1, MDS-EB-2), неклассифицируемого MDS (MDS-U) и MDS с изолированной делецией (5q). В некоторых вариантах осуществления

представлен способ лечения миелодиспластического синдрома (MDS) у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, где MDS представляет собой MDS с однолинейной дисплазией (MDS-SLD). В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения миелодиспластического синдрома (MDS) у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, где MDS представляет собой MDS с мультилинейной дисплазией (MDS-MLD). В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения миелодиспластического синдрома (MDS) у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, где MDS представляет собой MDS с кольцевыми сидеробластами (MDS-RS). В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения миелодиспластического синдрома (MDS) у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, где MDS представляет собой MDS с кольцевыми сидеробластами с однолинейной дисплазией (MDS-RS-SLD). В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения миелодиспластического синдрома (MDS) у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, где MDS представляет собой MDS с кольцевыми сидеробластами с мультилинейной дисплазией (MDS-RS-MLD). В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения миелодиспластического синдрома (MDS) у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, где MDS

представляет собой MDS с избытком бластов 1 и/или 2 (MDS-EB-1, MDS-EB-2). В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения миелодиспластического синдрома (MDS) у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, где MDS представляет собой неклассифицируемый MDS (MDS-U). В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения миелодиспластического синдрома (MDS) у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, где MDS представляет собой MDS с изолированной делецией (5q).

[0050] В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения миелодиспластического синдрома (MDS) у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, в результате чего у субъекта наблюдается терапевтический ответ, где субъекта лечат независимо от мутации или цитогенетического статуса субъекта.

[0051] В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения миелодиспластического синдрома (MDS) у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, в результате чего у субъекта наблюдается терапевтический ответ, где терапевтический ответ включает полную ремиссию, полную ремиссию без минимального остаточного заболевания, полную ремиссию с неполным гематологическим восстановлением, морфологическое безлейкозное состояние или частичную ремиссию, гематологическое улучшение, полный цитогенетический ответ, отсутствие потребности в трансфузиях, отсутствие потребности в трансфузии эритроцитов или отсутствие потребности в трансфузии тромбоцитов, или пригодность к трансплантации стволовых клеток. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения миелодиспластического синдрома (MDS) у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, в результате чего у субъекта наблюдается терапевтический ответ, где терапевтический ответ включает полную ремиссию. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения миелодиспластического синдрома (MDS) у нуждающегося в этом субъекта, включающий

введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, в результате чего у субъекта наблюдается терапевтический ответ, где терапевтический ответ включает частичную ремиссию. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения миелодиспластического синдрома (MDS) у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, в результате чего у субъекта наблюдается терапевтический ответ, где терапевтический ответ включает гематологическое улучшение. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения миелодиспластического синдрома (MDS) у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, в результате чего у субъекта наблюдается терапевтический ответ, где терапевтический ответ включает полный цитогенетический ответ. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения миелодиспластического синдрома (MDS) у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, в результате чего у субъекта наблюдается терапевтический ответ, где терапевтический ответ включает отсутствие потребности в трансфузиях. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения миелодиспластического синдрома (MDS) у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, в результате чего у субъекта наблюдается терапевтический ответ, где терапевтический ответ включает отсутствие потребности в трансфузии эритроцитов или отсутствие потребности в трансфузии тромбоцитов. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения миелодиспластического синдрома (MDS) у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, в результате чего у субъекта наблюдается терапевтический ответ, где терапевтический ответ включает пригодность к трансплантации стволовых клеток.

[0052] В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения миелодиспластического синдрома (MDS) у нуждающегося в этом субъекта, включающий

введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, в результате чего у субъекта наблюдается терапевтический ответ, где терапевтический ответ включает увеличение общей выживаемости, увеличение безрецидивной выживаемости, увеличение бессобытийной выживаемости, увеличение продолжительности ответа или снижение кумулятивной частоты рецидивов. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения миелодиспластического синдрома (MDS) у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, в результате чего у субъекта наблюдается терапевтический ответ, где терапевтический ответ включает увеличение общей выживаемости. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения миелодиспластического синдрома (MDS) у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, в результате чего у субъекта наблюдается терапевтический ответ, где терапевтический ответ включает увеличение безрецидивной выживаемости. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения миелодиспластического синдрома (MDS) у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, в результате чего у субъекта наблюдается терапевтический ответ, где терапевтический ответ включает увеличение бессобытийной выживаемости. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения миелодиспластического синдрома (MDS) у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, в результате чего у субъекта наблюдается терапевтический ответ, где терапевтический ответ включает увеличение продолжительности ответа. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения миелодиспластического синдрома (MDS) у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, в результате чего у субъекта наблюдается терапевтический ответ, где терапевтический ответ включает снижение кумулятивной частоты рецидивов.

[0053] В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения миелодиспластического синдрома (MDS) у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, в результате чего у субъекта наблюдается терапевтический ответ, где фармацевтическую композицию вводят по схеме, включающей (а) введение субъекту лекарственного средства 4 дня подряд с последующими 3 днями без введения, (b) введение субъекту лекарственного средства 5 дней подряд с последующими 2 днями без введения, (с) введение один раз в неделю или (d) введение два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения миелодиспластического синдрома (MDS) у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, в результате чего у субъекта наблюдается терапевтический ответ, где фармацевтическую композицию вводят по схеме, включающей (а) введение субъекту лекарственного средства 4 дня подряд с последующими 3 днями без введения. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения миелодиспластического синдрома (MDS) у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, в результате чего у субъекта наблюдается терапевтический ответ, где фармацевтическую композицию вводят по схеме, включающей введение субъекту лекарственного средства 5 дней подряд с последующими 2 днями без введения. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения миелодиспластического синдрома (MDS) у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, в результате чего у субъекта наблюдается терапевтический ответ, где фармацевтическую композицию вводят по схеме, включающей введение один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения миелодиспластического синдрома (MDS) у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, в результате чего у субъекта наблюдается терапевтический ответ, где фармацевтическую композицию вводят по схеме, включающей введение два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения миелодиспластического синдрома (MDS) у нуждающегося в

этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, в результате чего у субъекта наблюдается терапевтический ответ, где схему введения повторяют. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения миелодиспластического синдрома (MDS) у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, в результате чего у субъекта наблюдается терапевтический ответ, где фармацевтическую композицию вводят 28-дневными циклами, включающими введение в дни 1-4, 8-11, 15-18 и 22-25 каждого цикла. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения миелодиспластического синдрома (MDS) у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, в результате чего у субъекта наблюдается терапевтический ответ, где фармацевтическую композицию вводят 28-дневными циклами, включающими введение в дни 1-4, 8-11, 15-18 и 22-25 каждого цикла, и 28-дневный цикл повторяют по меньшей мере один раз.

[0054] В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения миелодиспластического синдрома (MDS) у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, в результате чего у субъекта наблюдается терапевтический ответ, где фармацевтическую композицию вводят один раз в день в дни введения. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения миелодиспластического синдрома (MDS) у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, в результате чего у субъекта наблюдается терапевтический ответ, где фармацевтическую композицию вводят два раза в день в дни введения.

[0055] В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения миелодиспластического синдрома (MDS) у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, в результате чего у субъекта наблюдается терапевтический ответ, где фармацевтическую композицию вводят два раза в день в дни введения.

композицию вводят перорально.

[0056] В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения миелодиспластического синдрома (MDS) у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, в результате чего у субъекта наблюдается терапевтический ответ, где фармацевтическую композицию вводят в виде таблетки или капсулы.

[0057] В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения острого миелоидного лейкоза (AML) у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, в результате чего у субъекта наблюдается терапевтический ответ, и субъект имеет одну или несколько мутаций в локусе или нескольких локусах, выбранных из группы, состоящей из ABL1, ASXL1, BCOR, BCORL1, BCR, BRAF, CALR, CBFB, CBL, CBLB, CDKN2A, CEBPA, CSF3R, CUX1, DEK, DNMT3A, ETV6, EZH2, FBXW7, FLT3, GATA1, GATA2, GNAS, HRAS, IDH1, IDH2, IKZF1, JAK2, JAK3, KDM6A, KIT, KMT2A, MECOM (EVI1), MLL, MLLT3, MPL, MYD88, MYH11, NOTCH1, NPM1, NUP214, NRAS, PDGFRA, PHF6, PTEN, PTPN11, RAD21, RUNX1, SF3B1, SRSF2, SMC1A, SMC3, STAG2, TET2, TP53, U2AF1, WT1 и ZRSR2. В некоторых вариантах осуществления субъект несет мутации в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или более чем в 20 локусах из группы, состоящей из ABL1, ASXL1, BCOR, BCORL1, BCR, BRAF, CALR, CBFB, CBL, CBLB, CDKN2A, CEBPA, CSF3R, CUX1, DEK, DNMT3A, ETV6, EZH2, FBXW7, FLT3, GATA1, GATA2, GNAS, HRAS, IDH1, IDH2, IKZF1, JAK2, JAK3, KDM6A, KIT, KMT2A, MECOM (EVI1), MLL, MLLT3, MPL, MYD88, MYH11, NOTCH1, NPM1, NUP214, NRAS, PDGFRA, PHF6, PTEN, PTPN11, RAD21, RUNX1, SF3B1, SRSF2, SMC1A, SMC3, STAG2, TET2, TP53, U2AF1, WT1 и ZRSR2

Терапевтические ответы

[0058] Способы, представленные в настоящей заявке, включают введение фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид (Соединение 1) или его фармацевтически приемлемую соль, для обеспечения терапевтического ответа у принимающего лечение субъекта. Терапевтический ответ может зависеть от типа рака, который лечат, а также от субъекта, принимающего лечение, стадии рака, предшествующего лечению субъекта и других связанных со здоровьем факторов. В некоторых вариантах осуществления подвергается лечению рак включает гематологическое злокачественное заболевание, такое как AML или MDS, и терапевтический ответ представляет собой одно или несколько из состояний, включающих полную ремиссию, полную ремиссию без минимального остаточного

заболевания, полную ремиссию с неполным гематологическим восстановлением, морфологическое безлейкозное состояние или частичную ремиссию, гематологическое улучшение, полный цитогенетический ответ, отсутствие потребности в трансфузиях, отсутствие потребности в трансфузии эритроцитов, отсутствие потребности в трансфузии тромбоцитов или пригодность к трансплантации стволовых клеток. В некоторых вариантах осуществления терапевтический ответ также включает или представляет собой одно или несколько из состояний, включающих увеличение общей выживаемости, увеличение безрецидивной выживаемости, увеличение бессобытийной выживаемости, увеличение продолжительности ответа или снижение кумулятивной частоты рецидивов.

Комбинированная терапия

[0059] В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, в результате чего у субъекта наблюдается терапевтический ответ, при этом лечение дополнительно включает введение второго терапевтического средства. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, в результате чего у субъекта наблюдается терапевтический ответ, при этом лечение дополнительно включает введение второго терапевтического средства, и второе терапевтическое средство представляет собой повреждающее ДНК средство, гипометилирующее средство, средство, препятствующее синтезу ДНК, или средство, препятствующее репликации ДНК. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, в результате чего у субъекта наблюдается терапевтический ответ, при этом лечение дополнительно включает введение второго терапевтического средства, и второе терапевтическое средство представляет собой повреждающее ДНК средство. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, в результате чего у субъекта наблюдается терапевтический ответ, при этом лечение дополнительно включает введение второго терапевтического средства, и второе терапевтическое средство представляет собой гипометилирующее средство. В некоторых вариантах осуществления представлен

способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, в результате чего у субъекта наблюдается терапевтический ответ, при этом лечение дополнительно включает введение второго терапевтического средства, и второе терапевтическое средство представляет собой средство, препятствующее синтезу ДНК. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, в результате чего у субъекта наблюдается терапевтический ответ, при этом лечение дополнительно включает введение второго терапевтического средства, и второе терапевтическое средство представляет собой средство, препятствующее репликации ДНК.

[0060] В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, в результате чего у субъекта наблюдается терапевтический ответ, при этом лечение дополнительно включает введение второго терапевтического средства, и второе терапевтическое средство представляет собой децитабин, азациитидин или цитарабин. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, в результате чего у субъекта наблюдается терапевтический ответ, при этом лечение дополнительно включает введение второго терапевтического средства, и второе терапевтическое средство представляет собой децитабин. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, в результате чего у субъекта наблюдается терапевтический ответ, при этом лечение дополнительно включает введение второго терапевтического средства, и второе терапевтическое средство представляет собой азациитидин. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-

карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, в результате чего у субъекта наблюдается терапевтический ответ, при этом лечение дополнительно включает введение второго терапевтического средства, и второе терапевтическое средство представляет собой цитарабин.

[0061] В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, в результате чего у субъекта наблюдается терапевтический ответ, при этом лечение дополнительно включает введение второго терапевтического средства, и второе терапевтическое средство представляет собой цитарабин, вводимый по схеме 7+3, включающей 7 дней введения цитарабина и 3 дня введения антрациклинового антибиотика, выбранного из даунорубина, доксорубина, идарубина и митоксантрона. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, в результате чего у субъекта наблюдается терапевтический ответ, при этом лечение дополнительно включает введение второго терапевтического средства, и второе терапевтическое средство представляет собой цитарабин, вводимый по схеме 7+3, включающей 7 дней введения цитарабина и 3 дня введения антрациклинового антибиотика. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, в результате чего у субъекта наблюдается терапевтический ответ, при этом лечение дополнительно включает введение второго терапевтического средства, и второе терапевтическое средство представляет собой цитарабин, вводимый по схеме 7+3, включающей 7 дней введения цитарабина и 3 дня введения даунорубина. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, в результате чего у субъекта наблюдается терапевтический ответ, при этом лечение дополнительно включает введение второго терапевтического средства, и второе терапевтическое средство представляет собой цитарабин, вводимый по схеме 7+3, включающей 7 дней введения цитарабина и 3 дня введения доксорубина. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий

введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, в результате чего у субъекта наблюдается терапевтический ответ, при этом лечение дополнительно включает введение второго терапевтического средства, и второе терапевтическое средство представляет собой цитарабин, вводимый по схеме 7+3, включающей 7 дней введения цитарабина и 3 дня введения идарубина. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, в результате чего у субъекта наблюдается терапевтический ответ, при этом лечение дополнительно включает введение второго терапевтического средства, и второе терапевтическое средство представляет собой цитарабин, вводимый по схеме 7+3, включающей 7 дней введения цитарабина и 3 дня введения митоксантрона.

[0062] В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, в результате чего у субъекта наблюдается терапевтический ответ, при этом лечение дополнительно включает введение второго терапевтического средства, и второе терапевтическое средство представляет собой ингибитор тирозинкиназы.

[0063] В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, в результате чего у субъекта наблюдается терапевтический ответ, при этом лечение дополнительно включает введение второго терапевтического средства, и второе терапевтическое средство представляет собой ингибитор репарации повреждений ДНК.

[0064] В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, в результате чего у субъекта наблюдается терапевтический ответ, при этом лечение дополнительно включает введение второго терапевтического средства, и второе терапевтическое средство представляет собой ингибитор ATM, ATR, PARP или Chk1. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий

введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, в результате чего у субъекта наблюдается терапевтический ответ, при этом лечение дополнительно включает введение второго терапевтического средства, и второе терапевтическое средство представляет собой ингибитор АТМ. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, в результате чего у субъекта наблюдается терапевтический ответ, при этом лечение дополнительно включает введение второго терапевтического средства, и второе терапевтическое средство представляет собой ингибитор ATR. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, в результате чего у субъекта наблюдается терапевтический ответ, при этом лечение дополнительно включает введение второго терапевтического средства, и второе терапевтическое средство представляет собой ингибитор поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP). В некоторых вариантах осуществления способа ингибитор PARP включает талазопариб или его аналог. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, в результате чего у субъекта наблюдается терапевтический ответ, при этом лечение дополнительно включает введение второго терапевтического средства, и второе терапевтическое средство представляет собой ингибитор Chk1.

[0065] В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, в результате чего у субъекта наблюдается терапевтический ответ, при этом лечение дополнительно включает введение второго терапевтического средства, и второе терапевтическое средство представляет собой ингибитор протеасом. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его

фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, в результате чего у субъекта наблюдается терапевтический ответ, при этом лечение дополнительно включает введение второго терапевтического средства, и второе терапевтическое средство представляет собой Велкейд (бортезомиб). В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, в результате чего у субъекта наблюдается терапевтический ответ, при этом лечение дополнительно включает введение второго терапевтического средства, и второе терапевтическое средство представляет собой Кипролис (карфилзомиб).

[0066] В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, в результате чего у субъекта наблюдается терапевтический ответ, при этом лечение дополнительно включает введение второго терапевтического средства, и второе терапевтическое средство представляет собой леналидомид, дексаметазон или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, в результате чего у субъекта наблюдается терапевтический ответ, при этом лечение дополнительно включает введение второго терапевтического средства, и второе терапевтическое средство представляет собой леналидомид. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, в результате чего у субъекта наблюдается терапевтический ответ, при этом лечение дополнительно включает введение второго терапевтического средства, и второе терапевтическое средство представляет собой дексаметазон. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, в результате чего у субъекта наблюдается терапевтический ответ, при этом лечение дополнительно включает введение второго терапевтического средства, и второе терапевтическое средство представляет собой комбинацию леналидомида и

дексаметазона.

[0067] В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, в результате чего у субъекта наблюдается терапевтический ответ, при этом лечение дополнительно включает введение второго терапевтического средства, и второе терапевтическое средство выбрано из ингибитора FLT3, ингибитора IDH1, ингибитора IDH2, ингибитора сигнального пути hedgehog, анти-CD33 антитела, пуринового аналога и ингибитора Bcl-2. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, в результате чего у субъекта наблюдается терапевтический ответ, при этом лечение дополнительно включает введение второго терапевтического средства, и второе терапевтическое средство представляет собой ингибитор FLT3. В некоторых вариантах осуществления способа ингибитор FLT3 включает гилтеритиниб или его аналог. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, в результате чего у субъекта наблюдается терапевтический ответ, при этом лечение дополнительно включает введение второго терапевтического средства, и второе терапевтическое средство представляет собой ингибитор IDH1. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, в результате чего у субъекта наблюдается терапевтический ответ, при этом лечение дополнительно включает введение второго терапевтического средства, и второе терапевтическое средство представляет собой ингибитор IDH2. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, в результате чего у субъекта наблюдается терапевтический ответ, при этом лечение дополнительно включает введение второго терапевтического средства, и второе терапевтическое средство представляет собой ингибитор сигнального пути hedgehog. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения рака у

нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, в результате чего у субъекта наблюдается терапевтический ответ, при этом лечение дополнительно включает введение второго терапевтического средства, и второе терапевтическое средство представляет собой ингибитор сигнального пути hedgehog, где ингибитор сигнального пути hedgehog представляет собой гласдегиб. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, в результате чего у субъекта наблюдается терапевтический ответ, при этом лечение дополнительно включает введение второго терапевтического средства, и второе терапевтическое средство представляет собой анти-CD33 антитело. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, в результате чего у субъекта наблюдается терапевтический ответ, при этом лечение дополнительно включает введение второго терапевтического средства, и второе терапевтическое средство представляет собой анти-CD33 антитело, где анти-CD33 антитело представляет собой гемтузумаб озогамицин. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, в результате чего у субъекта наблюдается терапевтический ответ, при этом лечение дополнительно включает введение второго терапевтического средства, и второе терапевтическое средство представляет собой пуриновый аналог. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, в результате чего у субъекта наблюдается терапевтический ответ, при этом лечение дополнительно включает введение второго терапевтического средства, и второе терапевтическое средство представляет собой пуриновый аналог, где пуриновый аналог представляет собой флударабин. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-

тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, в результате чего у субъекта наблюдается терапевтический ответ, при этом лечение дополнительно включает введение второго терапевтического средства, и второе терапевтическое средство представляет собой ингибитор Bcl-2. В некоторых вариантах осуществления способа ингибитор Bcl-2 представляет собой BH3-миметик. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, в результате чего у субъекта наблюдается терапевтический ответ, при этом лечение дополнительно включает введение второго терапевтического средства, и второе терапевтическое средство представляет собой ингибитор Bcl-2, где ингибитор Bcl-2 представляет собой венетоклакс.

[0068] В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, в результате чего у субъекта наблюдается терапевтический ответ, при этом лечение дополнительно включает введение второго терапевтического средства, и второе терапевтическое средство представляет собой иммуноонкологическое средство.

[0069] В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, в результате чего у субъекта наблюдается терапевтический ответ, при этом лечение дополнительно включает введение второго терапевтического средства, и второе терапевтическое средство представляет собой иммуномодулирующее средство.

Дозировка

[0070] В некоторых вариантах осуществления способов, раскрытых в настоящей заявке, доза соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, вводимая нуждающемуся в этом субъекту, в результате чего у субъекта наблюдается терапевтический ответ, составляет около 25 мг, около 30 мг, около 35 мг, около 40 мг, около 50 мг, около 55 мг, около 60 мг, около 65 мг, около 70 мг, около 75 мг, около 80 мг, около 85 мг, около 90 мг, около 95 мг, около 100 мг, около 105 мг, около 110 мг, около 115 мг, около 120 мг, около 125 мг, около 130 мг, около 135 мг, около 140 мг, около 145 мг, около 150 мг, около 155 мг, около 160 мг, около 165 мг, около 170 мг, около 175 мг, около 180 мг, около 185 мг, около 190 мг, около 195 мг, около 200 мг, около 205 мг, около 210

мг, около 215 мг, около 220 мг, около 225 мг, около 230 мг, около 235 мг, около 240 мг, около 245 мг, около 250 мг, около 255 мг, около 260 мг, около 265 мг, около 270 мг, около 275 мг, около 280 мг, около 285 мг, около 290 мг, около 295 мг, около 300 мг, около 305 мг, около 310 мг, около 315 мг, около 320 мг, около 325 мг, около 330 мг, около 335 мг, около 340 мг, около 345 мг, около 350 мг, около 355 мг, около 360 мг, около 365 мг, около 370 мг, около 375 мг, около 380 мг, около 385 мг, около 390 мг, около 395 мг, около 400 мг, около 405 мг, около 410 мг, около 415 мг, около 420 мг, около 425 мг, около 430 мг, около 435 мг, около 440 мг, около 445 мг, около 450 мг, около 455 мг, около 460 мг, около 465 мг, около 470 мг, около 475 мг, около 480 мг, около 485 мг, около 490 мг, около 495 мг или около 500 мг, включая приращения указанной дозы. В некоторых вариантах осуществления способов, раскрытых в настоящей заявке, доза соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, вводимая нуждающемуся в этом субъекту, в результате чего у субъекта наблюдается терапевтический ответ, составляет около 525 мг, около 550 мг, около 575 мг, около 600 мг, около 625 мг, около 650 мг, около 675 мг, около 700 мг, около 725 мг или около 750 мг, включая приращения указанной дозы.

[0071] В некоторых вариантах осуществления способов, раскрытых в настоящей заявке, доза соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, вводимая нуждающемуся в этом субъекту, в результате чего у субъекта наблюдается терапевтический ответ, составляет от около 25 мг до около 1500 мг. В некоторых вариантах осуществления способов, раскрытых в настоящей заявке, доза соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, вводимая нуждающемуся в этом субъекту, в результате чего у субъекта наблюдается терапевтический ответ, составляет от около 25 мг до около 1000 мг. В некоторых вариантах осуществления способов, раскрытых в настоящей заявке, доза соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, вводимая нуждающемуся в этом субъекту, в результате чего у субъекта наблюдается терапевтический ответ, составляет от около 25 мг до около 750 мг. В некоторых вариантах осуществления способов, раскрытых в настоящей заявке, доза соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, вводимая нуждающемуся в этом субъекту, в результате чего у субъекта наблюдается терапевтический ответ, составляет от около 25 мг до около 500 мг. В некоторых вариантах осуществления способов, раскрытых в настоящей заявке, доза соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, вводимая нуждающемуся в этом субъекту, в результате чего у субъекта наблюдается терапевтический ответ, составляет от около 25 мг до около 450 мг. В некоторых вариантах осуществления способов, раскрытых в настоящей заявке, доза соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, вводимая нуждающемуся в этом субъекту, в результате чего у субъекта наблюдается терапевтический ответ, составляет от около 25 мг до около 400 мг. В некоторых вариантах осуществления способов, раскрытых в настоящей заявке, доза соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, вводимая нуждающемуся в этом субъекту, в результате чего у субъекта наблюдается терапевтический ответ, составляет от около 25 мг до около 375 мг. В некоторых вариантах

[illegible]

нуждающемуся в этом субъекту, в результате чего у субъекта наблюдается терапевтический ответ, составляет от около 25 мг до около 75 мг. В некоторых вариантах осуществления способов, раскрытых в настоящей заявке, доза соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, вводимая нуждающемуся в этом субъекту, в результате чего у субъекта наблюдается терапевтический ответ, составляет от около 25 мг до около 50 мг.

[illegible]

непрерывным введением доз. Например, дозу соединения 1 вводят в течение 1-7 дней (дни “введения”), а затем следует период “каникул” в течение 1-7 дней, когда субъекту отменяют введение соединения 1 (дни “перерыва”). В некоторых вариантах осуществления дозу соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, вводимую нуждающемуся в этом субъекту, в результате чего у субъекта наблюдается терапевтический ответ, вводят по схеме 4 дня введения/3 дня перерыв, 5 дней введения/3 дня перерыв, 5 дней введения/2 дня перерыв или 4 дня введения/2 дня перерыв. В некоторых вариантах осуществления цикл введение/перерыв повторяют, таким образом, что введение соединения 1 осуществляют 2, 3, 4, 5 или более 5 циклами по схеме введение/перерыв.

[0076] В некоторых вариантах осуществления способов, раскрытых в настоящей заявке, дозу соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, вводимую нуждающемуся в этом субъекту, в результате чего у субъекта наблюдается терапевтический ответ, вводят один раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способов, раскрытых в настоящей заявке, дозу соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, вводимую нуждающемуся в этом субъекту, в результате чего у субъекта наблюдается терапевтический ответ, вводят один раз в три дня. В некоторых вариантах осуществления способов, раскрытых в настоящей заявке, дозу соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, вводимую нуждающемуся в этом субъекту, в результате чего у субъекта наблюдается терапевтический ответ, вводят один раз в четыре дня. В некоторых вариантах осуществления способов, раскрытых в настоящей заявке, дозу соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, вводимую нуждающемуся в этом субъекту, в результате чего у субъекта наблюдается терапевтический ответ, вводят один раз в пять дней. В некоторых вариантах осуществления способов, раскрытых в настоящей заявке, дозу соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, вводимую нуждающемуся в этом субъекту, в результате чего у субъекта наблюдается терапевтический ответ, вводят один раз в шесть дней. В некоторых вариантах осуществления способов, раскрытых в настоящей заявке, дозу соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, вводимую нуждающемуся в этом субъекту, в результате чего у субъекта наблюдается терапевтический ответ, вводят один раз в неделю.

[0077] В некоторых вариантах осуществления способов, раскрытых в настоящей заявке, дозу соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, вводимую нуждающемуся в этом субъекту, в результате чего у субъекта наблюдается терапевтический ответ, вводят в течение четырех дней с последующим перерывом в течение трех дней.

[0078] В некоторых вариантах осуществления способов, раскрытых в настоящей заявке, субъект перенес по меньшей мере одну предшествующую терапию.

Фармацевтические композиции

[0079] В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-

карбоксамида, описанные в настоящей заявке, включают 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1Н-индол-4-карбоксамида или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, описанные в настоящей заявке, включают 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1Н-индол-4-карбоксамида или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент в твердой лекарственной форме. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, описанные в настоящей заявке, включают кристаллический 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1Н-индол-4-карбоксамида или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент в твердой лекарственной форме. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, описанные в настоящей заявке, включают 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1Н-индол-4-карбоксамида или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент в твердой лекарственной форме, где твердая лекарственная форма выбрана из порошка, таблетки, таблетки для рассасывания, жевательной таблетки, каплеты, капсулы, желатиновой капсулы, шипучего порошка, быстрораспадающейся таблетки, препятствующей злоупотреблению таблетки, таблетки с модифицированным высвобождением, каплеты с модифицированным высвобождением, капсулы с модифицированным высвобождением и полученной из порошка водной суспензии. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, описанные в настоящей заявке, включают 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1Н-индол-4-карбоксамида или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент в твердой лекарственной форме, где твердая лекарственная форма представляет собой капсулу. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, описанные в настоящей заявке, включают 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1Н-индол-4-карбоксамида или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент в твердой лекарственной форме, где твердая лекарственная форма представляет собой таблетку.

Эксципиенты

[0080] Подходящие необязательные эксципиенты для применения в фармацевтических композициях 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1Н-индол-4-карбоксамида, описанных в настоящей заявке, включают любые обычно используемые в фармацевтике эксципиенты и их выбирают на основе свойств совместимости с активным лекарственным средством и профиля высвобождения желаемой лекарственной формы. Эксципиенты включают, но не

ограничиваются этим, связующие вещества, наполнители, добавки, улучшающие текучесть, разрыхлители, смазывающие вещества, вещества, способствующие скольжению, полимерные носители, пластификаторы, стабилизаторы, поверхностно-активные вещества и т.п. Обзор эксципиентов, описанных в настоящей заявке, можно найти, например, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; и Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins, 1999), включенных в настоящую заявку посредством ссылки во всей полноте.

[0081] Наполнители или разбавители увеличивают объем фармацевтической композиции. Такие соединения включают например, лактозу; крахмал; маннит; сорбит; декстрозу; микрокристаллическую целлюлозу, такую как Avicel®; силикатированную микрокристаллическую целлюлозу, такую как ProSolv® HD90; двухосновный фосфат кальция; дикальций фосфат дигидрат; трикальций фосфат; фосфат кальция; безводную лактозу; высушенную распылением лактозу; прежелатинизированный крахмал; прессуемый сахар, такой как Di-Pac® (Amstar); гидроксипропилметилцеллюлозу; разбавители на основе сахарозы; кондитерский сахар; одноосновный сульфат кальция моногидрат; сульфат кальция дигидрат; лактат кальция тригидрат; декстраты; гидролизаты зерновых культур; амилозу; порошкообразную целлюлозу; карбонат кальция; глицин; каолин; хлорид натрия; инозит; бентонит; и т.п. В некоторых вариантах осуществления описанные в настоящей заявке фармацевтические композиции включают два наполнителя. В некоторых вариантах осуществления описанных в настоящей заявке фармацевтических композиций первый наполнитель и второй наполнитель выбраны из лактозы, маннита, дикальцийфосфата, микрокристаллической целлюлозы, силикатированной микрокристаллической целлюлозы, крахмала и прежелатинизированного крахмала (Крахмал 1500). В некоторых вариантах осуществления описанных в настоящей заявке фармацевтических композиций первый наполнитель и второй наполнитель независимо выбраны из лактозы, маннита, микрокристаллической целлюлозы, силикатированной микрокристаллической целлюлозы.

[0082] Связующие вещества придают когезию композициям твердых лекарственных форм для перорального применения: при получении капсул, наполненных порошком, они способствуют формированию массы, которой можно заполнить капсулы с мягкой или твердой оболочкой, а при получении таблеток они обеспечивают такие свойства, чтобы таблетка оставалась неповрежденной после прессования, и способствуют достижению однородности смеси перед стадией прессования или заполнения. Вещества, подходящие для использования в качестве связующих в твердых лекарственных формах, описанных в настоящей заявке, включают, но не ограничиваются этим, карбоксиметилцеллюлозу, метилцеллюлозу (например, Methocel®), гидроксипропилметилцеллюлозу (например Гипромеллозу USP Pharmacoat-603, ацетат-стеарат гидроксипропилметилцеллюлозы

(Aquate HS-LF и HS), гидроксизтилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу (например, Klucel[®]), этилцеллюлозу (например, Ethocel[®]), микрокристаллическую целлюлозу (например, Avicel[®]), силикатированную микрокристаллическую целлюлозу, такую как ProSolv[®] HD90, микрокристаллическую декстрозу, амилозу, алюмосиликат магния, полисахаридные кислоты, бентониты, желатин, сополимер поливинилпирролидона/винилацетата, кросповидон, повидон, крахмал, прежелатинизированный крахмал, трагакант, декстрин, сахар, такой как сахароза (например, Dipsac[®]), глюкоза, декстроза, патока, маннит, сорбит, ксилит (например, Xylitab[®]), лактоза, природную или синтетическую камедь, такую как аравийская камедь, трагакант, камедь гхатти, слизь из шелухи семян подорожника, крахмал, поливинилпирролидон (например, Povidone[®] CL, Kollidon[®] CL, Polyplasdone[®] XL-10 и Povidone[®] K-12), арабиногалактан из лиственницы, Veegum[®], полиэтиленгликоль, воски, альгинат натрия и т.п. В некоторых вариантах осуществления связующее представляет собой гипромеллозу, гидроксипропилцеллюлозу или этилцеллюлозу.

[0083] Вещества, способствующие скольжению, улучшают характеристики текучести порошковых смесей. Такие соединения включают, например, коллоидный диоксид кремния, такой как Cab-o-sil[®]; трехосновный фосфат кальция, тальк, кукурузный крахмал, DL-лейцин, лаурилсульфат натрия, стеарат магния, стеарат кальция, стеарат натрия, каолин и микронизированный аморфный диоксид кремния (Syloid[®]) и т.п. В некоторых вариантах осуществления описанных в настоящей заявке фармацевтических композиций вещество, способствующее скольжению, представляет собой коллоидный диоксид кремния или тальк. В некоторых вариантах осуществления вещество, способствующее скольжению, представляет собой тальк. В некоторых вариантах осуществления вещество, способствующее скольжению, представляет собой коллоидный диоксид кремния.

[0084] Смазывающие вещества представляют собой соединения, которые предотвращают, уменьшают или препятствуют слипанию или трению материалов. Примеры смазывающих веществ включают, например, стеариновую кислоту; гидроксид кальция, тальк; парафин; углеводород, такой как минеральное масло, или гидрогенизированное растительное масло, такое как гидрогенизированное соевое масло (Sterotex[®]), Lubritab[®], Cutina[®]; высшие жирные кислоты и их соли с щелочными и щелочноземельными металлами, такими как алюминий, кальций, магний, цинк, стеариновую кислоту, стеарат натрия, стеарат кальция, стеарат магния, глицерин, тальк, воски, Stearowet[®], борную кислоту, ацетат натрия, лейцин, полиэтиленгликоль или метоксиполиэтиленгликоль, такой как Carbowax[™], олеат натрия, глицерилбегенат (Compitrol 888[®]), глицерилпальмитостеарат (Precirol[®]), коллоидный диоксид кремния, такой как Syloid[™], Carb-O-Sil[®], крахмал, такой как кукурузный крахмал, силиконовое масло, поверхностно-активное вещество и т.п. Гидрофильные смазывающие вещества включают, например, стеарилфумарат натрия (в настоящее время продается под торговым наименованием PRUV[®]), полиэтиленгликоль (PEG), лаурилсульфат магния,

лаурилсульфат натрия (SLS), бензоат натрия, хлорид натрия и т.п. В некоторых вариантах осуществления описанных в настоящей заявке фармацевтических композиций смазывающее вещество представляет собой стеарат магния, стеариновую кислоту или стеарилфумарат натрия. В некоторых вариантах осуществления смазывающее вещество представляет собой стеариновую кислоту. В некоторых вариантах осуществления смазывающее вещество представляет собой стеарилфумарат натрия. В некоторых вариантах осуществления смазывающее вещество представляет собой стеарат магния.

[0085] Разрыхлители облегчают разрушение или дезинтеграцию фармацевтической композиции после введения. Примеры разрыхлителей включают крахмал, например, натуральный крахмал, такой как кукурузный крахмал или картофельный крахмал, прежелатинизированный крахмал, такой как National 1551 или Amijel®, или натрия крахмалгликолят, такой как Promogel® или Explotab®; целлюлозу, такую как древесный материал, микрокристаллическую целлюлозу, например, Avicel®, Avicel® PH101, Avicel® PH102, Avicel® PH105, Elcema® P100, Emcocel®, Vivacel®, Ming Tia® и Solka-Floc®, метилцеллюлозу, кроскармеллозу или сшитую целлюлозу, такую как сшитая натрий карбоксиметилцеллюлоза (Ac-Di-Sol®), сшитая карбоксиметилцеллюлоза или сшитая кроскармеллоза; сшитый крахмал, такой как натрия крахмалгликолят; сшитый полимер, такой как кросповидон; сшитый поливинилпирролидон; альгинат, такой как альгиновая кислота, или соль альгиновой кислоты, такая как альгинат натрия; глину, такую как Veegum® HV (алюмосиликат магния); камедь, такую как агар, гуар, камедь рожкового дерева, карайя, пектин или трагакант; натрия крахмалгликолят; бентонит; натуральную губку; смолу, такую как катионообменная смола; цитросовую пульпу; лаурилсульфат натрия; лаурилсульфат натрия в комбинации с крахмалом; и т.п. В некоторых вариантах осуществления описанных в настоящей заявке фармацевтических композиций разрыхлитель выбирают из повидона, кросповидона, гипромеллозы, кроскармеллозы натрия, гидроксипропилцеллюлозы и поливинилового спирта. В некоторых вариантах осуществления разрыхлитель представляет собой кроскармеллозу натрия. В некоторых вариантах осуществления разрыхлитель представляет собой поливиниловый спирт. В некоторых вариантах осуществления разрыхлитель представляет собой гидроксипропилцеллюлозу. В некоторых вариантах осуществления разрыхлитель представляет собой гипромеллозу. В некоторых вариантах осуществления разрыхлитель представляет собой повидон. В некоторых вариантах осуществления разрыхлитель представляет собой кросповидон.

[0086] В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, описанные в настоящей заявке, включают один или несколько агентов, регулирующих pH, или буферных агентов. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция включает буфер, выбранный из ацетатов, карбонатов, фосфатов, цитратов и глутаматов. В некоторых вариантах осуществления буфер выбран из дигидрофосфата калия, бикарбоната натрия, карбоната магния, цитрата натрия, дигидрофосфата натрия, дикалий моногидрофосфата и динатрий моногидрофосфата. В некоторых вариантах

осуществления буферы включены в количестве, необходимом для поддержания pH фармацевтической композиции в приемлемом диапазоне.

[0087] В некоторых вариантах осуществления предусмотрено пленочное покрытие, окружающее фармацевтическую композицию. В некоторых вариантах осуществления покрытие 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамида или его фармацевтически приемлемой соли представляет собой покрытие для немедленного высвобождения. В некоторых вариантах осуществления покрытие для немедленного высвобождения включает гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC), с пластификатором или без него, а также с поверхностно-активными веществами и пеногасителями (прозрачными, пигментированными или окрашенными) или без них. В некоторых вариантах осуществления покрытие 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамида или его фармацевтически приемлемой соли представляет собой покрытие для немедленного высвобождения с защитой от влаги. В некоторых вариантах осуществления пленочное покрытие представляет собой Opadry AMB II Beige. В некоторых вариантах осуществления покрытие для немедленного высвобождения с защитой от влаги включает поливиниловый спирт (PVA), с пластификатором или без него, а также с поверхностно-активными веществами и пеногасителями (прозрачными, пигментированными или окрашенными) или без них. В некоторых вариантах осуществления композиции получены в форме частиц (например, для введения в капсулах), и некоторые или все из этих частиц имеют покрытие. В некоторых вариантах осуществления композиции получены в форме частиц (например, для введения в капсулах), и некоторые или все из этих частиц микрокапсулированы. В некоторых вариантах осуществления композиции получены в форме частиц (например, для введения в капсулах), и некоторые или все из этих частиц не микрокапсулированы и не имеют покрытия.

[0088] В некоторых вариантах осуществления доставку композиций, описанных в настоящей заявке, осуществляют с использованием лекарственной формы с пульсирующим высвобождением. Лекарственная форма с пульсирующим высвобождением способна обеспечить один или несколько импульсов немедленного высвобождения в заранее определенные моменты времени после контролируемого времени задержки или в определенных местах. Многие другие типы систем с контролируемым высвобождением известны специалистам в данной области техники и подходят для использования с композициями, описанными в настоящей заявке. Примеры таких систем доставки включают, например, системы на основе полимеров, таких как полимолочная и полигликолевая кислота, полиангидриды и поликапролактон; пористые матрицы, системы на неполимерной основе, представляющие собой липиды, включая стеролы, такие как холестерин, сложные эфиры холестерина и жирных кислот, или нейтральные жиры, такие как моно-, ди- и триглицериды; гидрогелевые системы высвобождения; силиконовые системы; системы на основе пептидов; восковые покрытия, биоразлагаемые лекарственные формы, прессованные таблетки с использованием

обычных связующих веществ и т.п. См., например, Liberman et al., *Pharmaceutical Dosage Forms*, 2 Ed., Vol. 1, pp. 209-214 (1990); Singh et al., *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 2nd Ed., pp. 751-753 (2002); Патенты США №№ 4327725, 4624848, 4968509, 5461140, 5456923, 5516527, 5622721, 5686105, 5700410, 5977175, 6465014 и 6932983, каждый из которых специально включен посредством ссылки.

[0089] Стабилизаторы включают соединения, такие как любые антиоксиданты, например, бутилированный гидрокситолуол (БНТ), аскорбат натрия и токоферол; буферы, кислоты и т.п.

[0090] Поверхностно-активные вещества включают такие соединения, как полисорбаты, полуксамеры, соли желчных кислот, глицерилмоностеарат, лаурилсульфат натрия, сорбитанмоноолеат, полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат, сополимеры этиленоксида и пропиленоксида и d- α -токоферил полиэтиленгликольсукцинат (витамин Е TPGS). В некоторых вариантах осуществления поверхностно-активное вещество выбрано из Soluplus, PEG4000, PEG6000, Poloxamer 6200 и Kolliphor P407 micro. В некоторых вариантах осуществления поверхностно-активное вещество представляет собой полуксамер. В некоторых вариантах осуществления поверхностно-активное вещество представляет собой Kolliphor P407 micro.

[0091] Вышеуказанные эксципиенты приведены только в качестве примеров, и не предполагается, что они включают все возможные варианты. Другие подходящие классы эксципиентов включают красители, гранулирующие агенты, консерванты, пеногасители, пластификаторы и т.п. Кроме того, многие эксципиенты могут выполнять более чем одну роль или функцию, или могут быть отнесены более чем к одной группе; классификации носят описательный характер и не предназначены для ограничения любого использования конкретного эксципиента.

Наборы/готовые изделия

[0092] Для применения в описанных способах в настоящей заявке также описаны наборы и готовые изделия. Такие наборы включают носитель, упаковку или контейнер, разделенный на отсеки для содержания одного или нескольких контейнеров, таких как флаконы, пробирки и т.п., при этом каждый из контейнеров включает один из отдельных элементов, предназначенных для использования в способе, описанном в настоящей заявке. Подходящие контейнеры включают, например, бутылки, флаконы, шприцы и пробирки. В одном варианте осуществления контейнеры изготовлены из различных материалов, таких как стекло или пластик.

[0093] Готовые изделия, представленные в настоящей заявке, содержат упаковочные материалы. Упаковочные материалы, предназначенные для упаковки фармацевтических продуктов, включают, например, материалы, описанные в патенте США № 5323907. Примеры фармацевтических упаковочных материалов включают, но не ограничиваются этим, блистерные упаковки, флаконы, тюбики, пакеты, контейнеры, флаконы и любой упаковочный материал, подходящий для выбранной композиции и предполагаемого способа введения и лечения.

[0094] В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции соединения 1, описанные в настоящей заявке, представлены в упаковке или дозирующем устройстве, которые могут содержать одну или несколько стандартных лекарственных форм, содержащих активный ингредиент. Фармацевтическая композиция соединения 1, описанная в настоящей заявке, упакована отдельно или упакована с другим соединением или другим ингредиентом или добавкой. В некоторых вариантах осуществления упаковка содержит один или несколько контейнеров, содержащих один или несколько ингредиентов фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления упаковка включает металлическую или пластиковую фольгу, такую как блистерная упаковка. В некоторых вариантах осуществления к упаковке или дозатору прилагается уведомление, связанное с контейнером, в форме, предписанной государственным органом, регулирующим производство, использование или продажу фармацевтических препаратов, которое отражает утверждение государственным органом такой формы лекарственного средства для введения человеку или использования в ветеринарии. В некоторых вариантах осуществления такое уведомление, например, представляет собой маркировку, одобренную Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США для отпускаемых по рецепту лекарств, или инструкцию по применению одобренного препарата.

[0095] Набор обычно включает этикетки с перечислением содержимого и/или инструкциями по применению, а также листы-вкладыши с инструкциями по применению. Набор инструкций, как правило, также будет включен.

[0096] В одном варианте осуществления этикетка находится на контейнере или связана с ним. В одном варианте осуществления этикетка находится на контейнере, когда буквы, цифры или другие символы, образующие этикетку, прикреплены, отлиты или выгравированы на самом контейнере; этикетка связана с контейнером, если она присутствует в емкости или чехле, который также содержит контейнер, например, в качестве листка-вкладыша. В одном варианте осуществления этикетку используют для указания того, что содержимое следует использовать для конкретного терапевтического применения. Этикетка также содержит инструкции по использованию содержимого, например в способах, описанных в настоящей заявке.

ПРИМЕРЫ

Перечень аббревиатур

[0097] При использовании в описании изобретения следующие аббревиатуры, если не указано иное, следует понимать как имеющие следующие значения:

AML=острый миелоидный лейкоз; AUC_∞=площадь под кривой концентрация в плазме-время от нуля до 24 часов; AUC_{0-t}=площадь под кривой концентрация-время от нулевого момента времени до последнего определяемого момента времени; C_{max}=максимальная наблюдаемая концентрация в плазме; CR=полная ремиссия; CrI=полная ремиссия с неполным гематологическим восстановлением; DoCR=продолжительность полной ремиссии/полной ремиссии с неполным

гематологическим восстановлением; DoR=продолжительность ремиссии; ELN=European LeukemiaNet; IWG=Международная рабочая группа; MTD=максимально переносимая доза; MDS=миелодиспластический синдром; PD=фармакодинамический; PK=фармакокинетический; PR=частичная ремиссия; RP2D=рекомендуемая доза фазы 2; RR=рецидивирующий/рефрактерный; $t_{1/2}$ =период полувыведения; t_{max} =время достижения максимальной концентрации.

I. Химический синтез

Пример 1: Получение соединения 1

[0098] Получение соединения 1 раскрыто в патенте США № 9828363, содержание которого полностью включено посредством ссылки.

II. Биологические данные

Пример 2: Анализ ингибирования p97

[0099] Анализ p97 представляет собой анализ, используемый для определения ингибирующей активности соединений в отношении комплекса p97. Ингибирование активности протеосомного комплекса p97 может способствовать апоптозу и вызывать элиминацию опухолевых клеток (раковых клеток). Анализ представляет собой процедуру, описанную Christianson в Nat. Cell Biol., (2011) 14:93. Реагенты, используемые для анализа p97, включают буфер для анализа, который представляет собой смесь 50 mM TRIS pH 7,5, 20 mM MgCl₂, 0,02% TX-100, 1 mM DTT и 0,2% (об./об.) глицерина. Планшет с лунками представляет собой 384-луночный планшет Corning 3674. Набор для идентификации представляет собой набор ADP glo (Promega): стоп-буфер, реагент для детекции.

[00100] Анализ осуществляют следующим образом:

- Серийное разводят соединение в DMSO при 1:3,33-кратном 10-точечном серийном разведении.
- В каждую лунку 384-луночного планшета добавляют следующие реагенты:
0,5 мкл соединения, серийно разведенного в DMSO (конечная концентрация 10%)
2 мкл АТФ (конечная концентрация=20 мкМ, разведенный в буфере для анализа)
2,5 мкл p97 (конечная концентрация=20 нМ, разведенный в буфере для анализа).
- Инкубируют при 37°C в течение 15 мин.
- Добавляют 5 мкл стоп-буфера, инкубируют при к.т. (комнатной температуре) в течение 40 мин.
- Добавляют 10 мкл реагента для детекции, инкубируют при к.т. в течение 30 мин.
- Люминесценцию считывают на планшет-ридере Envision.

[00101] После получения данных путем считывания люминесценции данные можно проанализировать следующим образом:

- Нормализовать данные люминесценции, используя контроли без фермента (полное ингибирование) и без соединения (отсутствие ингибирования).
- Построить график, представляющий нормализованные данные люминесценции против логарифмически преобразованных значений концентрации, и подогнать к сигмоидальной кривой для определения значений IC₅₀ (выполняется в программе

Collaborative Drug Discovery).

[00102] Соединение 1, при испытании в вышеописанном анализе, продемонстрировало способность ингибировать p97 при $IC_{50} \text{ p97} < 30 \text{ нМ}$.

Пример 3: Оценка ex-vivo соединения 1 в 30 моделях пассажа 1 (P1) острого миелоидного лейкоза человека

[00103] Острый миелогенный лейкоз (AML) является наиболее распространенным острым лейкозом у взрослых. Это гематологическое злокачественное заболевание, заболевание очень гетерогенное, с несколькими подтипами. Около 30% случаев AML имеют мутацию FLT3/ITD, что делает заболевание высокопролиферативным и более агрессивным с высоким риском рецидива. На AML с мутациями FLT3/ITD успешно воздействуют многочисленные ингибиторы FLT3, однако продолжительность клинического ответа в целом короткая из-за быстрого развития резистентности. Цель этого исследования заключалась в оценке цитотоксичности соединения 1 в качестве отдельного средства или в комбинации с 500 нМ Децитабина, 22 нМ Цитарабина, 8 нМ Гилтеритиниба или 8 нМ Венетоклакса в 30 моделях пассажа 1 (P1) острого миелоидного лейкоза человека методом Cell Titer Glo.

[00104] Соединение 1 в качестве отдельного средства испытывали в 5 концентрациях в двух повторностях. Соединение 1 также испытывали в 5 концентрациях (5000, 1667, 556, 185, 62, 0 нМ) в комбинации с постоянными концентрациями Децитабина (500 нМ), Цитарабина (22 нМ), Гилтеритиниба (8 нМ) или Венетоклакса (8 нМ). Лунки в трех повторностях, содержащие только среду, и лунки в двух повторностях, содержащие носитель (0,2% DMSO), использовали в качестве отрицательного контроля. Лунки в трех повторностях с цитарабином (5 мкМ) использовали в качестве положительного контроля для анализа. Для измерения пролиферации необработанные клетки в дни 0 и 6 оценивали при помощи Cell Titer Glo.

[00105] Протокол:

1. AML клетки размораживали и ресуспендировали в обогащенной среде, состоящей из бессывороточной среды роста (SFEM) StemSpanTM, 2% тервоинактивированной FBS, StemSpanTM CC110 и рекомбинантного человеческого IL-3.

2. 20000 клеток/лунка в объеме 100 мкл высевали в день испытания 0.

3. 100 мкл соединения 1 (2х раствор), Децитабин, Цитарабин, Гилтеритиниб или Венетоклакс (2х раствор) добавляли в соответствующие лунки, содержащие только одно средство, на дозу. 50 мкл как Соединения 1 (4х раствор), так и 50 мкл Децитабина, Цитарабина, Гилтеритиниба или Венетоклакса (4х раствор) добавляли на лунку в соответствующие лунки с комбинацией.

4. Клетки инкубировали в присутствии лекарственного средства в течение 6 дней.

5. В день 6 планшеты извлекали из инкубатора и уравнивали до комнатной температуры в течение 20 минут. 100 мкл/лунка Cell Titer Glo добавляли в каждую лунку и инкубировали в течение 10 минут перед считыванием планшета.

6. Люминесценцию регистрировали с использованием планшет-ридера M Plex

Tecan Infinite.

[00106] Значения IC_{50} соединения 1 в качестве отдельного средства и в комбинации со стандартными терапевтическими средствами показаны в Таблице 1. Генные мутации в 30 AML моделях показаны в Таблице 2. Соединение 1 в качестве отдельного средства показало эффективность в широком диапазоне с значениями IC_{50} в пределах около 200-800 нМ в этих моделях. Соединение 1 в комбинации с Децитабином (500 нМ), Цитарабином (22 нМ), Гилтеритинибом (8 нМ) или Венетоклаксом (8 нМ) имело значения IC_{50} в основном схожие со значениями для соединения 1 в качестве отдельного средства, за исключением того, что комбинация с Цитарабином (22 нМ) в CTG-2227, CTG-2701 и CTG-2704 приводила к значимому снижению IC_{50} по сравнению с Соединением 1, используемым отдельно. Соединение 1 в комбинации с Гилтеритинибом (8 нМ) в CTG2704 также приводило к значимому снижению IC_{50} по сравнению с Соединением 1, используемым отдельно. В MV-411 клеточной линии комбинации Соединения 1 с Децитабином (500 нМ), Гилтеритинибом (8 нМ) или Венетоклаксом (8 нМ) также приводили к значимому снижению IC_{50} по сравнению с Соединением 1, используемым отдельно.

Таблица 1

Модель	IC_{50}				
	Соед. 1	Соед. 1+500 нМ Децитабина	Соед. 1+22 нМ Цитарабина	Соед. 1+8 нМ Гилтеритиниба	Соед. 1+8 нМ Венетоклакса
CTG-2227	274,3	311,8	58,0	241,1	233,3
CTG-2228	568,4	897,6	1595	1122	981,4
CTG-2229	752,1	402,3	390,7	361,3	349,5
CTG-2232	275,3	306,6	322,2	304,9	337,4
CTG-2233	412,5	478,8	620,4	457,7	410,5
CTG-2234	485,0	351,2	531,2	391,3	317,4
CTG-2235	362,2	2064	2051	2117	1831
CTG-2236	526,8	354,6	575,6	623,0	492,9
CTG-2238	236,8	232,6	236,0	265,5	235,8
CTG-2239	394,9	413,5	604,6	539,9	387,1
CTG-2240	500,1	380,6	552,0	484,0	495,9
CTG-2242	501,1	284,8	338,3	358,6	216,6
CTG-2243	460,3	343,7	455,8	600,1	582,2
CTG-2452	512,5	448,4	649,4	514,1	503,8
CTG-2453	306,9	634,1	727,9	911,1	740,3
CTG-2454	208,0	274,8	361,7	344,4	340,5
CTG-2455	219,5	261,6	313,9	328,0	276,2
CTG-2456	211,8	327,9	642,2	323,7	412,6
CTG-2457	626,8	661,0	486,6	682,1	553,4
CTG-2502	479,9	388,5	750,7	521,2	510,0
CTG-2700	386,2	284,0	313,4	288,1	288,2
CTG-2701	395,0	354,4	88,0	425,5	507,2

CTG-2702	427,2	433,7	497,8	420,6	386,0
CTG-2704	666,4	381,9	224,8	179,8	375,2
CTG-2774	326,9	374,7	356,6	346,3	428,7
CTG-2775	437,4	368,9	329,6	489,8	430,5
CTG-2901	446,1	479,4	670,2	640,2	570,4
CTG-3438	262,7	271,0	340,0	287,7	238,6
CTG-3439	690,7	536,3	669,0	770,6	727,3
CTG-3440	332,1	346,3	436,6	350,0	338,2
MV-411 клеточная линия	262,4	54,8	238,9	74,9	69,4

Таблица 2

Модель	Генная мутация
CTG-2227	ASXL1, BCOR, BCORL1, CUX1, DNMT3A, FLT3, IDH1, MYD88, NPM1, PDGFRA, PHF6, SMC1A, SMC3, STAG2, TP53, WT1, ZRSR2
CTG-2228	ASXL1, BCOR, BCORL1, CSF3R, CUX1, DNMT3A, ETV6, FLT3, GATA2, KDM6A, KIT, NOTCH1, NPM1, PDGFRA, PHF6, RUNX1, SMC3, STAG2, TET2, ZRSR2
CTG-2229	ASXL1, BCORL1, CBL, CBLB, CUX1, DNMT3A, ETV6, EZH2, FBXW7, FLT3, GATA2, IDH1, IKZF1, KDM6A, KIT, PHF6, RUNX1, SF3B1, STAG2, TET2, TP53, U2AF1, ZRSR2
CTG-2232	ABL1, ASXL1, BCOR, BCORL1, CSF3R, CUX1, DNMT3A, IKZF1, KIT, KMT2A, NOTCH1, NPM1, PDGFRA, PHF6, RAD21, SMC3, STAG2
CTG-2233	ASXL1, BCOR, BCORL1, CBL, CBLB, CUX1, DNMT3A, ETV6, EZH2, FLT3, GATA2, IDH2, KDM6A, KIT, MYD88, PHF6, RUNX1, SF3B1, SMC3, STAG2, TET2, TP53, ZRSR2
CTG-2234	ABL1, ASXL1, BCOR, BCORL1, CBLB, CDKN2A, CSF3R, DNMT3A, ETV6, IDH1, KDM6A, KIT, KMT2A, NOTCH1, NPM1, PDGFRA, PHF6, RAD21, SMC3, STAG2, TET2, TP53, WT1, ZRSR2
CTG-2235	ASXL1, BCOR, BCORL1, CBL, CBLB, CSF3R, CUX1, DNMT3A, ETV6, EZH2, FLT3, GATA2, IKZF1, JAK2, KIT, PHF6, PTPN11, RAD21, RUNX1, SF3B1, STAG2, TP53, WT1, ZRSR2
CTG-2236	BCOR, CSF3R, CUX1, GATA2, HRAS, JAK2, RUNX1, SRSF2, TP53
CTG-2238	ABL1, ASXL1, BCOR, BCORL1, CSF3R, CUX1, DNMT3A, GNAS, IDH1, KDM6A, KIT, NOTCH1, PDGFRA, PHF6, RAD21, SMC3, STAG2, TET2, TP53, WT1
CTG-2239	ASXL1, ATRX, BCOR, BCORL1, CBL, CSF3R, CUX1, DNMT3A, ETV6, EZH2, FLT3, GNAS, IKZF1, KDM6A, KIT, MYD88, NPM1, PDGFRA, PHF6, PTEN, PTPN11, RAD21, SMC1A, SMC3, STAG2, TET2, TP53, WT1, ZRSR2
CTG-2240	ASXL1, BCOR, BCORL1, CBL, CBLB, CSF3R, CUX1, DNMT3A, ETV6, EZH2, FLT3, KDM6A, KIT, NOTCH1, PHF6, RUNX1, SF3B1, SMC3, STAG2, TET2, TP53, U2AF1, ZRSR2
CTG-2242	ASXL1, BCORL1, CSF3R, CUX1, GATA2, JAK3, PHF6, RUNX1, TP53, U2AF1, ZRSR2
CTG-2243	ASXL1, CSF3R, CUX1, GATA2, KDM6A, ZRSR2
CTG-2452	ASXL1, BCOR, BCORL1, CBL, CBLB, CUX1, DNMT3A, ETV6, FLT3, KDM6A, KIT, NRAS, PHF6, RAD21, RUNX1, SF3B1, STAG2, TP53, U2AF1,

	ZRSR2
CTG-2453	ASXL1, BCOR, BCORL1, CBL, CBLB, CSF3R, CUX1, DNMT3A, ETV6, EZH2, FBXW7, FLT3, KDM6A, KIT, NOTCH1, NPM1, NRAS, RAD21, RUNX1, SF3B1, SMC3, STAG2, TET2, TP53, U2AF1, ZRSR2
CTG-2454	ASXL1, BCOR, BCORL1, CBL, CBLB, CUX1, DNMT3A, ETV6, EZH2, FLT3, KIT, NOTCH1, PHF6, RUNX1, SF3B1, STAG2, TET2, TP53, U2AF1, ZRSR2
CTG-2455	ASXL1, BCORL1, CBL, CBLB, CUX1, DNMT3A, ETV6, EZH2, FLT3, KDM6A, KIT, NOTCH1, PHF6, RUNX1, SF3B1, STAG2, TET2, TP53, ZRSR2
CTG-2456	ASXL1, BCOR, BCORL1, CBL, CBLB, CSF3R, CUX1, DNMT3A, ETV6, FBXW7, FLT3, KDM6A, KIT, PHF6, RUNX1, SF3B1, STAG2, TET2, TP53, U2AF1, ZRSR2
CTG-2457	ASXL1, BCORL1, CBL, CBLB, CUX1, DNMT3A, ETV6, EZH2, FBXW7, FLT3, KDM6A, KIT, RAD21, RUNX1, SF3B1, STAG2, TET2, TP53, U2AF1, ZRSR2
CTG-2502	N/A
CTG-2700	BCOR, BCORL1, CSF3R, CUX1, DNMT3A, GATA1, GNAS, KIT, NOTCH1, NPM1, TET2
CTG-2701	BCORL1, CSF3R, CUX1, DNMT3A, FLT3, NPM1, SMC3, TET2, ZRSR2
CTG-2702	BCOR, BCORL1, BRAF, CALR, CDKN2A, CSF3R, CUX1, DNMT3A, GATA2, KDM6A, NOTCH1, TET2, ZRSR2
CTG-2704	N/A
CTG-2774	ASXL1, CSF3R, CUX1, DNMT3A, GATA2, GNAS, KDM6A, MPL, MYD88, NOTCH1, SRSF2, TET2, U2AF1, ZRSR2
CTG-2775	ASXL1, BCOR, BCORL1, CDKN2A, CSF3R, CUX1, DNMT3A, EZH2, GATA2, NOTCH1, PTPN11, TP53, U2AF1
CTG-2901	CEBPA, CSF3R, CUX1, IDH2, NPM1
CTG-3438	BCOR, CSF3R, CUX1, GATA1, KIT, NOTCH1, TET2
CTG-3439	ASXL1, CDKN2A, CSF3R, CUX1, FLT3, GATA1, HRAS, RUNX1, STAG2, TET2
CTG-3440	N/A
MV-411	N/A, В миеломоноцитарный лейкоз

Пример 4: Эффект соединения 1 на рост опухоли опухолевых ксенотрансплантатов аденокарциномы легкого человека A549

[00107] Исследовали противоопухолевую эффективность соединения 1 у самок бежевых мышей SCID, несущих ксенотрансплантаты аденокарциномы легкого человека A549 (Фиг. 1). В частности, оценивали эффективность трех различных дозовых режимов Соединения 1 в течение 18-дневного периода. Группа 1 получала перорально дозы носителя по схеме введение в течение 4 дней и 3 дня перерыв (QD4/3 перерыв). Группа 2 получала дозы 100 мг/кг соединения 1 по схеме “QD4/3 перерыв”. Группа 3 получала дозы 150 мг/кг соединения 1 раз в две недели (BIW). Группа 4 получала дозы 225 мг/кг соединения 1 один раз в неделю (1/W).

[00108] Небольшая противоопухолевая активность в виде 20% ингибирования роста опухоли (TGI) и номинальная потеря массы тела -1,5 и -3,9% наблюдались на 2 и 3 день, соответственно, после введения BIW 150 мг/кг соединения 1. Летальных исходов в когорте исследования BIW не было. Ежедневное введение 225 мг/кг Соединения 1 продемонстрировало 31% TGI и номинальную потерю массы тела -8,1% на 4-й день. В когорте 1/W наблюдалась одна смерть, связанная с лекарственным средством.

[00109] Самая сильная противоопухолевая активность наблюдалась при введении 100 мг/кг Соединения по схеме “QD4/3 перерыв”, что приводило к TGI 61%. Этот дозовый режим в целом был переносимым на протяжении всего исследования со средней потерей массы тела -7,0% на 2-й день и одним случаем смерти, связанной с приемом препарата, в исследуемой группе. Наконец, введение по схеме “QD4/3 перерыв” 55 мг/кг СВ-5083 (1-[7,8-дигидро-4-[(фенилметил)амино]-5Н-пирано[4,3-d]пиримидин-2-ил]-2-метил-1Н-индол-4-карбоксамид, соединение, испытанное на субъектах ранее), приводило к 33% TGI. Этот дозовый режим был переносимым со средней потерей массы тела -7,6% на 2-й день, и в исследуемой группе не наблюдалось летальных исходов, связанных с приемом препарата.

[00110] Некоторая потеря массы тела наблюдалась в группе, получавшей носитель, в течение первых дней введения дозы, что привело к среднему изменению массы тела (BWC) -5,4% на 2-й день. Из 8 животных 4, в частности содержащихся в одних и тех же клетках, испытали >8% BWC. Было установлено, что эффект был вызван бутылками с водой, и животные выздоровели после повторного получения диетического геля для их увлажнения. Эти наблюдаемые потери массы тела не оказали заметного влияния на рост опухоли, и в ходе эксперимента использовали контрольную группу, как и планировалось.

Пример 5: Эффект соединения 1 на аллогенную диссеминированную модель острого миелоидного лейкоза у мышей

[00111] Соединение 1 испытывали в MLL-AF9 аллогенной диссеминированной мышинной модели AML. 200000 клеток MLL-AF9 вводили через хвостовую вену 6-недельным самцам мышей C57BL/6 (The Jackson Laboratory). Начиная с 8-го дня после инъекции клеток мышам вводили Соединение 1, доставляемое через пероральный желудочный зонд (90 мг/кг) или носитель (0,5% метилцеллюлоза) по схеме 4 дня «введение» (вводят в каждый из 4 последовательных дней), затем 3 дня «перерыв» (отсутствие введения в каждый из 3 последовательных дней) в течение 2 полных циклов (всего две недели с введением в течение 4 дней/3 дня перерыв).

[00112] Долю клеток MLL-AF9 в периферической крови (n=6 мышей на группу) измеряли через 12 дней после инъекции клеток MLL-AF9 с использованием проточной цитометрии. Собирали периферическую кровь, костный мозг и селезенки мышей из каждого органа, промывали PBS-0,1% BSA-2 mM EDTA и лизировали в течение 10 минут буфером для лизиса эритроцитов (Sigma). После двух стадий промывки PBS-0,1% BSA-2 mM EDTA клетки костного мозга окрашивали в течение 30 минут при 4°C соответствующими поверхностными антителами на CD45 (конъюгат CD45-антитело-

щелочная фосфатаза, Invitrogen). Затем клетки дважды промывали PBS-0,1%BSA-2 mM EDTA перед анализом 10000 клеток, гейтированных на CD45+ (высокий уровень), при помощи BD FACSCanto II (BD Biosciences) для выделения популяции бластов AML. Статистическую значимость определяли с использованием критерия Манна-Уитни по сравнению с носителем. Результаты показаны на Фиг. 2. Столбики погрешностей представляют собой среднее значение $\pm$ стандартная ошибка среднего.

[00113] Кривые Каплана-Мейера, показывающие общую выживаемость мышей, представлены на Фиг. 3. Статистическую значимость определяли с использованием логарифмического рангового критерия (Мантела-Кокса). * $p < 0,05$ по сравнению с носителем. У животных, получавших Соединение 1, было снижено количество циркулирующих бластов по сравнению с контролем (носителем), и улучшилась общая выживаемость мышей, несущих заболевание (Фиг. 3).

Пример 6: Эффект соединения 1 в комбинации с SOC на аллогенную диссеминированную модель острого миелоидного лейкоза у мышей

[00114] Соединение 1 в комбинации со стандартным режимом химиотерапии («SOC» или «Chemo») испытывали в MLL-AF9 аллогенной диссеминированной мышью модели AML. Инъекцию клеток MLL-AF9 мышам осуществляли, как описано в Примере 5. Лечение начинали на 9-й день после инъекции клеток с использованием 0,5% метилцеллюлозы (группа введения носителя) или 50 мг/кг соединения 1 с введением в течение 4 дней/3 дня перерыв (группа введения соединения 1), или с использованием доксорубина и цитарабина, вводимых интраперитонеально, соответственно, в дозе 0,5 мг/кг в течение 3 дней и 75 мг/кг в течение 5 дней (Chemo группа), или комбинированного лечения соединением 1 плюс Chemo. Долю клеток MLL-AF9 в периферической крови ($n=3$ мыши на группу) через 11 дней после инъекции клеток MLL-AF9 анализировали и наносили на график, как описано в Примере 5.

[00115] Результаты показаны на Фиг. 4. Кривые Каплана-Мейера, показывающие общую выживаемость мышей ($n=5$ на группу), показаны на Фиг. 5.* $p < 0,05$ по сравнению с носителем. # $p < 0,05$ по сравнению с группами, получавшими соединение 1 или Chemo. Лечение Соединением 1 плюс Chemo снижало количество циркулирующих бластов (Фиг. 4) по сравнению с контролем (носителем) и монотерапией Соединением 1 и улучшало общую выживаемость мышей, имеющих заболевание (Фиг. 5). Комбинация хорошо переносилась, что приводило к отсутствию изменений массы тела.

Пример 7: Исследование фазы I для оценки безопасности и фармакокинетических профилей соединения 1 у участников с рецидивирующим/рефрактерным острым миелоидным лейкозом или рецидивирующим/рефрактерным миелодиспластическим синдромом промежуточного или высокого риска

[00116] Целью этого первого исследования на людях (FIH) является оценка безопасности, фармакокинетики (PK), предварительной эффективности и фармакодинамических (PD) профилей возрастающих доз монотерапии Соединением 1 у

взрослых участников с R/R AML или R/R MDS от промежуточного до высокого риска, а также для определения рекомендуемой дозы Фазы 2 (RP2D) и схемы введения.

План исследования

[00117] Это многоцентровое открытое исследование фазы 1 перорально вводимого Соединения 1 у участников с R/R AML или у участников с R/R MDS от промежуточного до высокого риска. Исследование будет состоять из двух частей: 1) фаза повышения дозы у участников с R/R AML или R/R MDS от промежуточного до высокого риска, и 2) фаза применения максимально переносимой дозы, определенной в фазе повышения дозы, у участников с R/R AML, для которых нет стандарта лечения, который может привести к ремиссии заболевания. Позднее могут быть добавлены дополнительные когорты для участников с R/R MDS от промежуточного до высокого риска после гипометилирующих средств или другие когорты AML.

[00118] Во время обеих фаз исследования соединение 1 будет вводиться перорально QD по схеме 4/3 в последовательных 28-дневных циклах до тех пор, пока не наступит прогрессирование заболевания или непереносимая токсичность. Введение BID также может быть испытано в зависимости от первоначальных PK оценок. Участники будут регулярно проходить оценку безопасности, включая физические осмотры и лабораторные испытания. Аспирацию костного мозга и/или биопсию будут осуществлять через регулярные промежутки времени, в том числе для оценки ответа опухоли в соответствии с критериями ответа European LeukemiaNet (ELN) 2017 года для AML или пересмотренными критериями ответа Международной рабочей группы (IWG) 2006 года для MDS. Образцы периферической крови будут собирать в цикле 1 для интенсивного фармакокинетического тестирования и оценки PD биомаркеров. Дополнительное интенсивное фармакокинетическое тестирование будет проводиться для всех участников, индивидуально получающих увеличивающиеся дозы.

Фаза повышения дозы

[00119] Исследование начнется с фазы повышения дозы с использованием плана ускоренного титрования для определения максимально переносимой дозы (MTD) и/или RP2D монотерапии соединением 1 у участников с R/R AML или R/R MDS от промежуточного до высокого риска. В течение этой части исследования подходящие участники, давшие согласие, будут включены в последовательные когорты с возрастающими дозами Соединения 1. Начальная доза Соединения 1 будет составлять 25 мг перорально QD с использованием схемы введения 4/3 еженедельно, с 6 запланированными дозовыми когортами (Таблица 3). Цикл состоит из 28 дней, и первый цикл будет включать период наблюдения DLT.

Таблица 3

Уровень дозы	Когорта по величине дозы (введение раз в день [QD])
1	25 мг
2	50 мг (2х)

3	100 мг (2х)
4	175 мг (1,75х)
5	275 мг (1,57х)
6	350 мг (1,27х)

[00120] Когорты, состоящие из одного участника, будут использоваться для первоначального повышения дозы во время ускоренной фазы. Когда наблюдается первый случай негематологического нежелательного явления (АЕ) ≥ 2 степени (во время первого цикла) при любом уровне дозы, ускоренная фаза завершается, и повышение дозы будет изменено на схему 3+3. Во всех вышеперечисленных обстоятельствах ссылка на негематологические АЕ включает все АЕ, которые рассматриваются как возможно связанные с исследуемым вмешательством.

[00121] При использовании схемы 3+3 минимум 3 участника будут включены в дозовую когорту (если только у первых 2 участников не возникнут 2 DLT). Если никаких DLT не наблюдается после того, как последний участник в когорте завершает 28-дневный период наблюдения DLT (т.е. цикл 1), исследование будет продолжено с повышением дозы до следующей когорты после проверки безопасности. Если 1 из 3 участников испытает DLT во время первого цикла, 3 дополнительных участника будут зачислены в эту когорту. Если ни у одного из дополнительных 3 участников не возникнет DLT, повышение дозы может быть продолжено до следующей когорты после проверки безопасности. Если 2 или более участников в когорте испытают DLT во время первого цикла, повышение дозы будет остановлено, и следующий более низкий уровень дозы будет признан как MTD. Альтернативно, уровень дозы, промежуточный между уровнем дозы, превышающем MTD, и предыдущим уровнем дозы, может быть изучен и признан как MTD, если < 2 из 6 участников испытывают DLT при этой дозе. Если когорта MTD включала только 3 участников, дополнительные 3 участника будут включены при этом уровне дозы, чтобы подтвердить, что < 2 из 6 участников испытывают DLT при этой дозе.

[00122] Если в процессе скрининга есть дополнительные участники в то время, когда последний участник в дозовой когорте начинает лечение, дополнительный участник может быть включен в когорту при условии, что участник может начать лечение в течение 1 недели после последнего зарегистрированного участника, и что он получил одобрение медицинского наблюдателя.

[00123] После того, как каждая когорта завершила окно DLT, данные оценки безопасности и любые доступные фармакокинетические данные будут оцениваться, чтобы определить, может ли произойти повышение дозы, должны быть зачислены дополнительные участники в дозовую когорту, должна быть оценена промежуточная доза или должно быть испытано введение два раза в сутки (Таблица 4). Если оценивается промежуточная доза, следует рассмотреть модифицированную схему Фибоначчи для дальнейшего повышения дозы, адаптированную в зависимости от наличия капсул по 25 мг и 75 мг. Никакие увеличения $> 100\%$ не допускаются. Если используется введение два раза

в день (BID), первая BID когорта не должна превышать общую дозу последней оцененной когорты с QD введением.

Таблица 4

Уровень дозы	Когорта по величине дозы (введение два раза в день [BID])
1	25 мг BID (2х)
2	50мг BID (2х)
3	100 мг BID (2х)
4	150 мг BID (1,5х)
5	200 мг BID (1,3х)
7	275 мг BID (1,3х)

[00124] Для оптимизации числа участников, получавших лечение при потенциально клинически значимой дозе, будет разрешено повышение дозы у индивидуальных участников после цикла 1 при условии, что участник переносит текущую дозу, и с одобрения медицинского наблюдателя. Увеличение дозы будет разрешено до любого ранее установленного уровня дозы. Нет никаких ограничений на количество повышений дозы, которые могут произойти для участника.

[00125] Альтернативная схема введения (например, введение один раз в неделю или два раза в неделю) также может быть оценена после определения MTD и/или RP2D для схемы введения 4/3. Оценку альтернативной схемы можно начать раньше, если на это указывают фармакокинетические профили или если клинически значимая токсичность (например, значительное количество АЕ 2 степени или остановок/отмен исследуемого лечения из-за непереносимости) возникает при схеме введения 4/3 до определения MTD или RP2D при схеме введения 4/3. Альтернативная схема введения будет определяться на основании совокупных данных исследований безопасности и фармакокинетики и будет описана в официальной поправке к протоколу.

[00126] Процедуры исследования для этих дополнительных участника(участников)/когорты(когорт) будут такими же, как процедуры, описанные для других участников/когорт исследования.

Выбор RP2D

[00127] По завершении фазы повышения дозы этого исследования будут доступны следующие данные для определения RP2D для фазы применения максимально переносимой дозы, определенной в фазе повышения дозы:

- MTD, которая определяется как доза, при которой уровень DLT составляет $\leq 17\%$ по меньшей мере у 6 участников в течение 1-го цикла
- Отсроченные DLT (DLT, возникающие после 1-го цикла)
- Преобладающая дозолимитирующая токсичность
- Общий профиль безопасности
- Фармакокинетические данные от каждой когорты

- Количество участников, нуждающихся в прекращении или снижении дозы исследуемого препарата

Фаза применения максимально переносимой дозы, определенной в фазе повышения дозы

[00128] Как только RP2D будет идентифицирована, когорту приблизительно из 38 дополнительных участников с R/R AML будут лечить при RP2D (и схеме) для дальнейшего подтверждения безопасности и оценки предварительной активности у участников. В зависимости от новых данных, полученных в рамках этого исследования, или других неклинических или внешних данных, спонсор может принять решение о добавлении отдельных когорт для участников с R/R MDS от промежуточного до высокого риска или определенными подтипами AML, что может увеличить размер выборки фазы лечения с применением максимально переносимой дозы, определенной в предыдущей фазе.

[00129] После того, как в общей сложности 20 участников с R/R AML будут включены в когорту при RP2D и схеме лечения и пройдут по меньшей мере 2 цикла лечения, спонсор оценит предварительные данные эффективности и безопасности, а также профиль польза/риск, чтобы определить следует ли прекратить исследование по разработке Соединения 1 в качестве монотерапии при AML. Если, несмотря на достижение порога бесполезности монотерапии Соединением 1, наблюдается ORR или другой параметр, свидетельствующий об активности, когорты повышения дозы и применения максимально переносимой дозы, достигнутой в фазе повышения дозы, в сочетании с одобренной терапией могут быть включены путем формальной поправки к протоколу.

Продолжительность исследуемого вмешательства

[00130] Соединение 1 будут вводить перорально QD по еженедельной схеме 4/3 в течение 1 цикла продолжительностью 28 дней. Участников будут оценивать на безопасность и переносимость, а статус их опухоли будут оценивать после завершения цикла 1. Участникам, у которых не возникнет неприемлемой токсичности в результате исследуемой терапии, будет разрешено пройти второй цикл исследуемой терапии, после чего будут осуществлять повторную оценку безопасности, переносимости и эффективности. Участникам без неприемлемой токсичности в конце цикла 2, которые, по мнению исследователя, получают пользу от исследуемой терапии (например, отсутствие признаков прогрессирования заболевания для участников с MDS, или по меньшей мере PR для участников с AML), будет разрешено продолжать применение исследуемой терапии до тех пор, пока не будет достигнуто прогрессирование заболевания, неприемлемая токсичность, завершение лечения или другие критерии прекращения лечения, в зависимости от того, что произойдет раньше. Участники должны вернуться в клинический центр для визита окончания лечения (ЕoT) через 30 дней ($\pm$ 5 дней) после их последнего 28-дневного цикла лечения.

[00131] После прекращения лечения участники будут продолжать исследование

для наблюдения за долгосрочной выживаемостью каждые 3 месяца (± 2 недели), если они не отзовут согласие на дальнейшее наблюдение.

Участники

[00132] Приблизительно в общей сложности 50-60 участников будут зачислены и будут принимать лечение в фазе повышения дозы и в фазе лечения с применением максимально переносимой дозы, достигнутой в фазе повышения дозы, включая приблизительно 38 R/R AML участников, запланированных для включения и лечения в фазу лечения с применением максимально переносимой дозы.

Введение

[00133] Соединение 1 будут вводить перорально QD по схеме введения 4/3 (введение в течение 4 дней, 3 дня перерыв) последовательными 28-дневными циклами до возникновения прогрессирующего заболевания или непереносимой токсичности. BID введение также может быть испытано в зависимости от начальных РК оценок.

Критерии:

[00134] Критерии включения:

- Мужчина или женщина возраста ≥ 18 лет на момент подписания письменного согласия
- Одно из следующих прогрессирующих гематологических злокачественных заболеваний, включая:
 - о Повышение дозы и применение максимально переносимой дозы:
 - Рецидивирующий или рефрактерный AML, определенный в соответствии с критериями ВОЗ 2016 г. (Arber et al. 2016), и не являющиеся кандидатами на лечебные терапии, такие как аллогенная трансплантация гемопоэтических клеток, или для которых не существует стандарта лечения, который мог бы привести к ремиссии заболевания, по мнению исследователя
 - о Только повышение дозы:
 - MDS высокого-очень высокого риска по пересмотренной международной системе оценки прогноза при миелодиспластических синдромах, который является рецидивирующим или рефрактерным, или участник не переносит установленную терапию, которая, как известно, обеспечивает клиническую пользу для их состояния (например, рецидив после лечения гипометилирующим средством или отсутствие ответа после > 4 циклов), по мнению лечащего врача. Потенциальные участники, которые соответствуют критериям промежуточного риска, могут быть рассмотрены с одобрения медицинского наблюдателя, если у участника есть тяжелая цитопения(цитопении) и/или повышенное количество бластов в костном мозге.
 - Адекватная функция органа, определяемая как:
 - о Сывороточный креатинин $\leq 1,5$ мг/дл или расчетная скорость клубочковой фильтрации ≥ 60 мл/мин, рассчитанная по уравнению скорости клубочковой фильтрации Кокрофта-Голта.
 - о Общий билирубин $\leq 1,5 \times$ верхний предел нормы (ULN), если не считается, что он

связан с болезнью Жильбера или лейкозом

о Аспартатаминотрансфераза (AST) $\leq 3 \times \text{ULN}$; аланинаминотрансфераза (ALT) $\leq 3 \times \text{ULN}$. Уровни AST и/или ALT $\leq 5 \times \text{ULN}$ могут быть приемлемыми для участников с известным лейкоэмическим поражением печени после обсуждения с медицинским наблюдателем в этом исследовании.

- Общее состояние по шкале оценки Восточной кооперативной онкологической группы (ECOG) ≤ 2 .

- Использование контрацептивов мужчинами или женщинами должно соответствовать местным правилам, касающимся методов контрацепции для тех, кто участвует в клинических исследованиях. Если есть детородный потенциал, необходимо согласие использовать эффективный барьерный метод контроля рождаемости (например, латексный презерватив, диафрагму, шейный колпачок и т.д.), чтобы избежать беременности во время исследования и через 90 дней после последней дозы соединения 1. Для женщин-участниц с детородным потенциалом необходим отрицательный тест сыворотки или мочи на беременность в течение 7 дней после включения в исследование. Отсутствие детородного потенциала определяется как постменопауза ≥ 1 года или хирургическая стерилизация.

- Возможность подписать информированное согласие, как описано в Приложении 1, которое включает соблюдение требований и ограничений, перечисленных в форме информированного согласия (ICF) и в этом протоколе.

[00135] Критерии исключения:

- Острый промиелоцитарный лейкоз с t(15;17)(q22;q12); или аномальный промиелоцитарный лейкоз/рецептор ретиноевой кислоты альфа (PML-RARA).

- Участники с клиническими симптомами, указывающими на активный лейкоз центральной нервной системы (ЦНС) или известный лейкоз ЦНС. Оценка спинномозговой жидкости требуется только в том случае, если во время скрининга есть клиническое подозрение на лейкоэмическое поражение ЦНС.

- Участники с непосредственными опасными для жизни тяжелыми осложнениями лейкоза, такими как неконтролируемое кровотечение, пневмония с гипоксией или шоком и/или диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови.

- Сопутствующее злокачественное новообразование, требующее активного лечения, за исключением базальноклеточного или плоскоклеточного рака кожи, рака in situ шейки матки или локализованного рака предстательной железы.

- о Допускается адъювантная терапия рака молочной железы или рака предстательной железы.

- Активная неконтролируемая системная инфекция или тяжелая локализованная инфекция во время скрининга или до Дня 1 Цикла 1 (C1D1; если исследователь не считает, что это связано с опухолью).

- о Участники, получающие профилактические противомикробные препараты, допускаются к исследованию.

- Известный вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) с числом CD4+ Т-клеток <350 клеток/мкл, начало антиретровирусной терапии в течение 4 недель до C1D1, или инфекция, связанная с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД), в течение 12 месяцев до C1D1.

- Инфицирование вирусом гепатита В (HBV) или вирусом гепатита С (HCV) с вирусной нагрузкой выше предела количественного определения

- Серьезные сердечные аномалии, как определено, но не ограничиваясь этим, на основании следующего: неконтролируемая стенокардия или нестабильные угрожающие жизни аритмии, инфаркт миокарда в анамнезе в течение 12 недель до исходного уровня, застойная сердечная недостаточность класса 3 или выше по шкале оценки Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA), или фракция выброса левого желудочка (LVEF) <45% по данным эхокардиограммы (ЕСНО) в течение 28 дней до C1D1

- Стойкое (3 последовательных ЭКГ с интервалом ≥ 5 минут) удлинение скорректированного интервала QT по методу Fredericia (QTcF) до > 480 мсек.

- Состояния желудочно-кишечного тракта, которые могут препятствовать абсорбции перорально принимаемых препаратов, включая, но не ограничиваясь этим, синдром короткой кишки, гастропарез, воспалительное заболевание кишечника или острый панкреатит.

Пример 8: Исследование фазы I для оценки безопасности и фармакокинетических профилей соединения 1 у участников с прогрессирующими солидными опухолями и лимфомами

[00136] Цель этого исследования состоит в том, чтобы установить безопасность, переносимость и рекомендуемую дозу фазы 2 (RP2D) соединения 1, вводимого перорально по схеме один раз в день, введение в течение 4 дней и 3 дня перерыв, у пациентов с прогрессирующими солидными опухолями и лимфомами.

План исследования

[00137] Это первое проводимое на людях открытое исследование I фазы перорального введения Соединения 1 взрослым пациентам с прогрессирующими метастатическими солидными опухолями и лимфоидными злокачественными новообразованиями. Исследование будет включать две части: начальная фаза повышения дозы, за которой следует фаза лечения с применением максимально переносимой дозы, рекомендованной в фазе 2 (RP2D), в той же популяции пациентов. Дополнительные расширенные когорты могут быть рассмотрены для изучения фармакодинамических конечных точек при более низких уровнях доз (для этих изменений в плане исследования будет представлена поправка к протоколу).

[00138] Пациентов будут оценивать на протяжении всего исследования, как описано ниже. Исходный анамнез, физикальное обследование, лабораторные исследования и ЭКГ должны быть проведены в течение 8 дней до начала протокольной терапии. Если терапия по протоколу начата в течение 8 дней после скрининговой оценки приемлемости, результаты этих скрининговых оценок могут использоваться в качестве

исходных показателей. Если с момента скрининга прошло более 8 дней, необходимо повторно собрать данные анамнеза, физикального обследования, лабораторных анализов и ЭКГ до начала терапии по протоколу.

[00139] Исходные данные визуализации опухоли должны быть получены в течение 28 дней до начала терапии по протоколу. Если терапию по протоколу начинают в течение 28 дней после скрининговой визуализации опухоли, результаты скрининговой оценки могут использоваться в качестве исходных показателей; Если с момента скрининговой оценки визуализации опухоли прошло более 28 дней, перед началом терапии по протоколу необходимо повторить визуализацию.

[00140] Сбор анамнеза и физикальное обследование будут проводиться на исходном уровне (в течение 8 дней после начала протокольной терапии), на неделях 1, 2, 3 и 4 цикла 1 и в начале каждого последующего цикла (в течение 3 дней до лечения).

[00141] Лабораторные анализы (общий клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой; биохимический анализ сыворотки, тромбоциты) будут проводиться на исходном уровне (в течение 8 дней после начала протокольной терапии), на неделях 1, 2, 3 и 4 цикла 1 и в начале (+/- 1 день в течение цикла и до 3 дней до начала нового цикла) и на 1-й неделе каждого последующего цикла.

[00142] ЭКГ будет делаться на исходном уровне (в течение 8 дней после начала протокольной терапии) и может делаться в день 1 (до введения дозы) каждого последующего цикла (т.е. циклов 3, 5, 7 и т.д.), а также по клиническим показаниям.

[00143] Образцы крови и мочи для коррелятивных PD и PK анализов будут собирать у всех пациентов.

[00144] Парные биоптаты опухолей будут собирать на исходном уровне, а затем через 4-6 часов после получения первой дозы в расширенной когорте; необязательная биопсия может быть взята при прогрессировании заболевания или «препрогрессии» (определяемой как увеличение объема опухоли на 10-19%, как показано при повторном сканировании). Исследователи проведут офтальмологическое обследование, которое включает оптическую когерентную томографию (ОСТ), тестирование цветового зрения и анкетирование всех пациентов во время скрининга на исходном уровне. Анкетирование будут повторять после лечения в день 1 или 2 цикла 1; анкетирование и офтальмологическое обследование могут быть повторены NEI по клиническим показаниям. Подробную информацию, касающуюся анкетирования и офтальмологического обследования можно найти в Приложении В вместе с пороговыми значениями ранее существовавших нарушений зрения.

[00145] Соединение 1 вводят перорально по схеме один раз в день, введение в течение 4 дней и 3 дня перерыв (28-дневный цикл) (Таблица 5). Повышение дозы будет продолжаться вплоть до установления RP2D (MTD). Допускается повышение дозы для индивидуальных пациентов.

Таблица 5

Схема повышения дозы

Уровень дозы	Доза соединения 1 (мг/день, один раз в день в течение 4 дней/3 дня перерыв, еженедельно)
-1	25 мг/день; введение в течение 3 дней/4 дня перерыв
1 (начало)	25
2	50
3	100
4	150
5	225
6	300

[00146] Как только будет достигнута RP2D, еще 15 пациентов будут получать эту дозу для дальнейшего изучения фармакодинамических конечных точек и получения дополнительных фармакокинетических данных. В расширенной когорте пациенты будут продолжать наблюдаться на возникновение DLT. После того, как фармакодинамические данные будут доступны при RP2D, можно будет рассмотреть дополнительные расширенные когорты для изучения фармакодинамических конечных точек при более низких уровнях доз (для этих изменений в плане исследования будет представлена поправка к протоколу).

[00147] Образцы крови и мочи для фармакокинетического анализа собирают перед введением Соединения 1 в день 1, а затем в течение первых 24 часов цикла 1 (15 мин, 30 мин, 1 ч, 2 ч, 4 ч, 6 ч, 8 ч, 24 ч после введения дозы для всех пациентов), а для первых 3 пациентов только в день 4 цикла 1 (до введения дозы и через 15 мин, 30 мин, 1 ч, 2 ч, 4 ч, 6 ч, 8 ч, 24 ч после введения дозы). Мононуклеарные клетки периферической крови (PBMC) собирают перед введением Соединения 1 в день 1 и через 4-6 часов после введения Соединения 1 в день 1. Образцы крови для определения циркулирующей опухолевой ДНК (ctDNA) могут быть собраны до введения Соединения 1 в день 1, а затем в начале каждого цикла. Биопсия опухоли будет обязательной в расширенной когорте только перед введением Соединения 1 и через 4-6 часов после получения первой дозы; необязательная биопсия может осуществляться при прогрессировании заболевания или близко к этому.

Введение

[00148] Соединение 1 будут вводить один раз в день в течение 4 дней, затем 3 дня перерыв, с 28-дневными циклами. Капсулы соединения 1 следует принимать натощак, либо за 1 час до, либо через 2 часа после еды.

Критерии:

[00149] Критерии включения в исследование:

- Пациенты с гистологически подтвержденными метастатическими или местно-распространенными (не поддающимися хирургическому лечению) солидными опухолями, заболевание которых прогрессировало после по меньшей мере одной линии стандартной

терапии

- Адекватная предшествующая терапия должна быть завершена за ≥ 4 недели (6 недель для нитрозомочевинных препаратов и митомицина C) или, если известно, ≥ 5 периодов полувыведения предшествующего препарата (в зависимости от того, что короче) до включения в протокол (минимум 1 неделя между предшествующей терапией и зачислением в исследование), и участник должен восстановиться до приемлемого уровня после предшествующей токсичности. Предварительное радикальное облучение должно быть завершено за ≥ 4 недели, или паллиативное облучение должно быть завершено за ≥ 2 недели до включения в исследование, а все связанные с ним токсические эффекты должны быть устранены до приемлемого уровня (пациенты, участвующие в исследовании, могут иметь право на паллиативную лучевую терапию нецелевых поражений после 2 циклов терапии по усмотрению исследователя). У пациентов должно пройти ≥ 2 недель с момента введения любого исследуемого препарата в рамках исследования фазы 0 (когда вводится субтерапевтическая доза препарата) по усмотрению исследователя, и они должны восстановиться до степени 1 или исходного уровня от любой токсичности.

- Пациенты, ранее принимавшие лечение моноклональными антителами, должны завершить это лечение за ≥ 6 недель (или 3 периодов полувыведения антител, в зависимости от того, что короче) до включения в протокол (минимум 1 неделя между предшествующей терапией и включением в исследование). Использование контрацептивов мужчинами или женщинами должно соответствовать местным правилам, касающимся методов контрацепции для тех, кто участвует в клинических исследованиях. Если есть детородный потенциал, необходимо согласие использовать эффективный барьерный метод контроля рождаемости (например, латексный презерватив, диафрагму, шейный колпачок и т.д.), чтобы избежать беременности во время исследования и через 90 дней после последней дозы соединения 1. Для женщин-участниц с детородным потенциалом необходим отрицательный тест сыворотки или мочи на беременность в течение 7 дней после включения в исследование. Отсутствие детородного потенциала определяется как постменопауза ≥ 1 года или хирургическая стерилизация.

- Возраст ≥ 18 лет. Поскольку в настоящее время нет данных о дозировке или нежелательных явлениях при применении Соединения 1 у пациентов в возрасте до 18 лет, дети исключаются из этого исследования, но будут иметь право на участие в будущих педиатрических испытаниях.

- Общее состояние по шкале ECOG ≤ 2 (по Карновскому $\geq 60\%$, см. Приложение А) и ожидаемая продолжительность жизни > 3 месяцев.

- Пациенты должны иметь адекватную функцию органов и костного мозга, как определено ниже:

- абсолютное количество нейтрофилов $\geq 1500/\text{мкл}$
- тромбоциты $\geq 100000/\text{мкл}$ (пациенты с солидными опухолями)
 $\geq 75000/\text{мкл}$ (пациенты с лимфомой)
- общий билирубин $\leq 1,5$ x установленный верхний предел нормы (ULN)

- $AST(SGOT)/ALT(SGPT) \leq 3 \times \text{установленный ULN}$
- креатинин $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ в учреждении или ≥ 60 мл/мин/1,73 м² для пациентов с уровнем креатинина выше 1,5X установленной нормы

• Эффекты соединения 1 на развивающийся человеческий плод неизвестны. По этой причине, а также из-за того, что средства, являющиеся ингибиторами p97, могут быть тератогенными, женщины детородного возраста и мужчины должны согласиться использовать адекватную контрацепцию (гормональный или барьерный метод контроля рождаемости; воздержание) до включения в исследование и на время участия в исследовании, а также в течение 4 месяцев после этого. Если женщина забеременеет или если подозревается беременность, когда она или ее партнер участвуют в этом исследовании, она должна немедленно сообщить об этом своему лечащему врачу. Мужчины, получающие лечение или включенные в этот протокол, также должны дать согласие на использование адекватной контрацепции до исследования, в течение всего периода участия в исследовании и через 4 месяца после завершения введения Соединения 1.

- Способность понимать и готовность подписать письменное информированное согласие.
- Субъекты в расширенной когорте также должны быть готовы пройти две процедуры основной биопсии и сделать это, если есть поражение, поддающееся биопсии.
- Фракция выброса левого желудочка $\geq$ нижнего предела нормы по данным ЭСНО при поступлении.
- Средний QT интервал с поправкой на частоту сердечных сокращений (QTc) < 470 мс с использованием коррекции Frederica.

[00150] Критерии исключения:

- Пациенты, прошедшие химиотерапию или лучевую терапию в течение 4 недель (6 недель для нитрогочевинных препаратов или митомицина C) до включения в исследование.
- Пациенты, которые не оправились от нежелательных явлений из-за предшествующей противоопухолевой терапии (т.е. имеют остаточную токсичность > 1 степени), за исключением алопеции.
- Пациенты, принимающие любые другие исследуемые препараты.
- Пациенты с клинически значимыми заболеваниями, которые могут поставить под угрозу участие в исследовании, включая, но не ограничиваясь этим, активную или неконтролируемую инфекцию, иммунодефицит, гепатит В, гепатит С, активный туберкулез, неконтролируемую астму, симптоматическую застойную сердечную недостаточность, нестабильную стенокардию, неконтролируемую сердечную аритмию, инфаркт миокарда в течение последних 6 месяцев, нарушение мозгового кровообращения/инсульт в течение последних 6 месяцев или психическое заболевание/социальные ситуации, которые могли бы ограничить соблюдение требований исследования.

о Пациенты, инфицированные вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), получающие эффективную антиретровирусную терапию с неопределяемой вирусной нагрузкой в течение 6 месяцев, могут принять участие в этом испытании.

о У пациентов с признаками хронического гепатита В (HBV) вирусная нагрузка HBV должна быть неопределяемой при супрессивной терапии, если она показана.

- Пациенты с известными метастазами в головной мозг или карциноматозным менингитом исключаются из этого клинического исследования, за исключением пациентов, у которых статус метастазов в головной мозг остается стабильным в течение ≥ 4 недель после лечения метастазов в головной мозг. Пациенты, получающие противосудорожные препараты, могут быть включены в исследование по усмотрению главного исследователя при условии, что эти пациенты принимают не-фермент-индуцирующие противосудорожные препараты или могут быть переведены на них.

- Беременные женщины исключаются из этого исследования, поскольку Соединение 1 может оказывать тератогенное или абортивное действие. Поскольку существует неизвестный, но потенциальный риск нежелательных явлений у грудных детей, связанный с лечением матери этим средством, грудное вскармливание следует прекратить, если мать получает Соединение 1.

- Имеющееся на данный момент или в анамнезе угрожающие зрению заболевания сетчатки, включая (но не ограничиваясь этим) пролиферативную диабетическую ретинопатию, тяжелое заболевание сосудов сетчатки и возрастную дегенерацию желтого пятна.

- Пациенты, имеющие в анамнезе удлинение QT интервала, или желудочковую тахикардию типа «пируэт» (TdP), или принимающие препараты, удлиняющие QT интервал, не могут быть включены в исследование.

Пример 9: Дозы Соединения 1 для человека и фармакокинетические данные

[00151] Двум субъектам вводили 25 мг Соединения 1 QD, как описано в Примере 7. Концентрацию Соединения 1 в плазме анализировали в день 1 перед введением и через 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 12 и 24 часа после введения, а также в день 4 введения перед введением и через 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24 и 48 часов после введения. Линеинные и полулогарифмические графики зависимости концентрации в плазме от времени показаны на Фиг. 6 для концентрации в плазме, выраженной в единицах концентрации нг/мл и мкМ. Показатели фармакокинетического анализа, включая C_{max} , $C_{max}/\text{доза}$, AUC (площадь под кривой), t_{max} и период полувыведения ($t_{1/2}$), показаны в Таблице 6. У этих двух субъектов не наблюдалось никаких нежелательных явлений и симптомов нарушения зрения.

Таблица 6

День	C _{max} (нг/мл)	C _{max} /Доза (нг/мл)/(мг)	AUC _{0-t} (нг*ч/мл)	AUC _{0-inf} (нг*ч/мл)	AUC _{0-inf} /Доза (нг*ч/мл)/(мг)	t _{max} (ч)	t _{1/2} (ч)	AR
1	81,7	3,27	364	425	17	2	2,61	-
4	74,3	2,97	337	367	14,7	2	3,84	0,914
День	C _{max} (мкМ)	C _{max} /Доза (мкМ)/(мг)	AUC _{0-t} (мкМ*ч)	AUC _{0-inf} (мкМ*ч)	AUC _{0-inf} /Доза (мкМ*ч)/(мг)			
1	0,198	0,00791	0,88	1,03	0,0412	2	2,61	-
4	0,18	0,00719	0,815	0,888	0,0355	2	3,84	0,914

[00152] Результаты, полученные у двух субъектов, продемонстрировали почти идентичные профили. Результаты показывают, что период полувыведения Соединения 1 составляет около 3-4 часов. Никакого накопления Соединения 1 не было отмечено между днями 1 и 4. К удивлению, Соединение 1 продемонстрировало значительно более высокую экспозицию в плазме, чем СВ-5083 (1-[7,8-дигидро-4-[(фенилметил)амино]-5Н-пирано[4,3-d]пиримидин-2-ил]-2-метил-1Н-индол-4-карбоксамид), соединение, испытанное ранее на субъектах. Сравнительно, Соединение 1 в дозе 25 мг QD показало значительно более высокую экспозицию в плазме, чем СВ-5083, вводимый в дозе 40 мг QD. Экспозиции Соединения 1 были выше, чем при введении СВ-5083 при дозе более 200 мг. См. Фиг. 7. Также в отличие от СВ-5083, при эквивалентной экспозиции в плазме, Соединение 1 не вызывало симптомов ухудшения зрения или других нежелательных явлений, связанных со зрением, как это наблюдалось в случае СВ-5083.

[00153] Следуя протоколу Примера 7, дополнительные пациенты проходили лечение в исследовании с повышением дозы. На Фиг. 8 показаны данные экспозиции при лечении в общей сложности 9 пациентов, получавших Соединение 1 в дозе 25 мг QD (2 пациента), 50 мг QD (1 пациент), 100 мг QD (3 пациента) и 175 мг QD (3 пациента). Увеличения уровней экспозиции между этими дозами были пропорциональными и линейными. Двое из трех субъектов, принимавших дозу 100 мг, одновременно принимали ингибиторы протонной помпы (PPI), и это, вероятно, приводило к снижению экспозиции, возможно из-за влияния на растворимость Соединения 1. Экспозиции для Соединения 1 были выше, чем при введении СВ-5083. Никаких симптомов ухудшения зрения или других нарушений зрения не наблюдалось ни при каких дозах Соединения 1, в том числе при самой высокой дозе, введенной на сегодняшний день (275 мг QD).

Пример 10: Комбинации Соединения 1 и дополнительных терапевтических средств

[00154] Следуя протоколу Примера 3, Соединение 1 испытывали с дополнительными терапевтическими средствами. Каждую комбинацию испытывали в 3 клеточных линиях: MOML-13 (клеточная линия острого миелоидного лейкоза человека; Addex Bio), MV-4-11 (клеточная линия В миелоцитарного лейкоза человека; ATCC) и OCI-AML-3 (клеточная линия острого миелоидного лейкоза человека). Генотип этих клеточных линий в отношении p53, FLT3-IDT, BRCA1 и BRCA2 показан в Таблице 7.

Таблица 7

	MOML-13	MV-4-11	OCI-AML-3
p53	WT	WT	WT
FLT3-IDT	HET	IDT	WT
BRCA1	WT	WT	WT
BRCA-2	MUT	WT	WT

[00155] Для испытания комбинаций Соединения 1 и других терапевтических средств все диапазоны концентраций для оценки зависимости доза-ответ были установлены так, чтобы равномерно охватывать область от 1 log выше до 1 log ниже, чем значение IC₅₀ препарата, полученное, когда каждый препарат использовался отдельно. В пределах этого диапазона испытывали 20 уровней доз для каждой комбинации, при этом каждый ответ определяли в двух повторностях. Для каждой оцениваемой комбинации препарат-клеточная линия для каждого отдельного препарата доза-ответ сравнивали с доза-ответами 3 комбинаций двух средств, где каждое было смешано при трех фиксированных соотношениях на протяжении анализа зависимости доза-ответ: 1:1, 1:2 или 2:1, при этом Соединение 1 всегда определяется как первое средство в этих соотношениях. Фактические концентрации лекарственных средств в соотношениях определяли по значениям IC₅₀, полученным для каждого отдельного лекарственного средства. Например, если IC₅₀ Соединения 1 составляла 1 мкМ, а IC₅₀ дополнительного средства составляла 10 мкМ, фактическое соотношение лекарственных средств для 1:1 IC₅₀ соотношения составляет 1:10.

[00156] Необработанные данные анализировали с использованием Graph Pad Prism, четырехпараметрической логистической подгонки, и анализов комбинаций лекарственных средств методом Чоу-Талалая. Метод Чоу-Талалая требует, чтобы данные были нормализованы и определены как дробный эффект (Fe), который представляет собой число, которое должно находиться между 0 до 1, где 0 означает отсутствие эффекта (сигнал CTG в отсутствие лекарственного средства), а 1 означает максимально возможный эффект (сигнал CTG в отсутствие клеток). В действительности многие точки данных немного выходили за эти пределы на нижней или верхней границе диапазона доз. Для точек данных с дробным эффектом >1 Fe был установлен равным 0,999. Для точек данных с Fe<0 дробный эффект был установлен равным 0,001. Точки данных с Fe>0,99 или <0,01 были исключены из анализа Чоу-Талалая, поскольку анализ Чоу-Талалая подгоняет данные к Log дробного эффекта с одинаковым весом, применяемым по всему диапазону эффекта, такому как верхний и нижний пределы доза-ответ, очень небольшие изменения эффекта в пределах экспериментальной ошибки ошибочно искажают результат подгонки модели.

[00157] Для каждой комбинированной дозы был построен график Индекс Комбинации (CI) vs Дробный Эффект, показывающий фактический индекс комбинации в зависимости от значения дробного эффекта. В этом анализе CI=1 означает аддитивную

активность, $CI > 1$ означает менее чем аддитивную активность (часто называемую антагонизмом) и $CI < 1$ означает синергетическую активность (лучше, чем аддитивную). Показатели CI для всех 3 соотношений усредняли и сравнивали только с Соединением 1. Результаты представлены в Таблице 8.

Таблица 8

Индекс комбинации для Соединения 1 с дополнительными терапевтическими средствами, испытанными в трех клеточных линиях

МОА	Средство	Активность Соединения 1 + дополнительное средство в клеточных линиях		
		MOML-13	MV-4-11	OCI-AML-3
p53	APR-246	1,228	1,285	1,279
ATR	AZD0156	1,293	1,122	1,159
ATM	AZD6738	1,338	1,228	1,421
химиотерапевтическое средство	цитарабин	0,911	0,842	1,103
FLT-3	Гилтеритиниб	1,266	0,799	1,514
Протеасома	Иксазомиб	1,413	1,546	1,438
DNA-PK	Недисертиб	1,272	0,986	1,170
NEDD-8	Певонедистат	1,120	1,302	1,186
PARP	Талазопариб	0,529	0,769	0,986
ВНЗ	Венетоклакс	0,730	0,819	0,855

[00158] Оценка от 0,200 до 0,800 демонстрирует синергетическое действие комбинации; выше 0,800-1,200 показывает аддитивное действие, а выше 1,200 показывает антагонистическое действие комбинации. Ряд комбинаций продемонстрировал синергетический эффект. Ингибитор PARP талазопариб продемонстрировал сильный синергизм в комбинации с Соединением 1, особенно в BRCA2 мутантной клеточной линии MOML-13. Действующий на FLT-3 гилтеритиниб показал синергетический эффект в гомозиготной мутантной линии MV-4-11 и аддитивные эффекты в FLT3 дикого типа и гетерозиготных линиях AML. Комбинация Соединения 1 с венетоклаксом продемонстрировала синергизм в линии MOML-13 и сильный аддитивный эффект (почти синергический эффект) в двух других линиях AML.

[00159] Некоторые средства, такие как химиотерапевтическое средство цитарабин, показали аддитивные эффекты на клеточные линии. Другие, такие как ингибитор протеасомы иксазомиб, неожиданно оказались антагонистическими при использовании в комбинации с Соединением 1. Индексы комбинации с цитарабином, гилтеритинибом, талазопарибом и венетоклаксом для ED50, ED75 и ED90 показаны ниже в Таблицах 9-12.

Таблица 9

Индекс комбинации для Соединения 1+Цитарабин

Клеточная линия	Соотношение IC50	CI@ED50	CI@ED75	CI@ED90
MOLM13	1:1	0,96199	0,86842	0,81297
	1:2	1,04698	0,94653	0,8963
	2:1	1,05439	0,87386	0,74172

MV411	1:1	0,88589	1,01463	1,19702
	1:2	0,66123	0,65355	0,68017
	2:1	0,94868	0,81825	0,71705
OCIAML3	1:1	1,10166	1,15893	1,25943
	1:2	1,07281	1,1129	1,18756
	2:1	1,03005	1,00189	1,00382

Таблица 10

Индекс комбинации для Соединения 1+Гилтеритиниб

Клеточная линия	Соотношение IC50	CI@ED50	CI@ED75	CI@ED90
MOLM13	1:1	1,36741	1,11099	1,30797
	1:2	1,45131	1,37816	1,31884
	2:1	1,09545	1,07758	1,07001
MV411	1:1	1,0246	0,87599	0,79507
	1:2	0,84283	0,78281	0,77318
	2:1	0,8318	0,6791	0,58123
OCIAML3	1:1	1,23768	1,41215	1,70347
	1:2	1,43917	1,61106	1,91545
	2:1	1,45767	1,41718	1,43636

Таблица 11

Индекс комбинации для Соединения 1+Талазопариб

Клеточная линия	Соотношение IC50	CI@ED50	CI@ED75	CI@ED90
MOLM13	1:1	0,52166	0,4849	0,56385
	1:2	0,55424	0,4023	0,42583
	2:1	0,66602	0,57757	0,56691
MV411	1:1	0,7262	0,77595	0,85489
	1:2	0,62405	0,68188	0,78911
	2:1	0,75604	0,81539	0,89344
OCIAML3	1:1	0,89558	0,85887	0,91508
	1:2	1,18857	1,03245	0,98467
	2:1	0,96909	0,96761	1,06213

Таблица 12

Индекс комбинации для Соединения 1+Венетоклакс

Клеточная линия	Соотношение IC50	CI@ED50	CI@ED75	CI@ED90
MOLM13	1:1	0,82522	0,71944	0,6673
	1:2	0,72854	0,70503	0,74697

	2:1	0,87618	0,70898	0,59506
MV411	1:1	0,76902	0,77942	0,84692
	1:2	0,89162	0,86077	0,90249
	2:1	0,7655	0,76198	0,79596
OCIAML3	1:1	1,10939	0,68948	0,49606
	1:2	1,68801	0,92949	0,56929
	2:1	1,1625	0,63796	0,41303

Пример 11: Дополнительные комбинации Соединения 1 и терапевтических средств

[00160] Соединение 1 испытывали в комбинации с дополнительными терапевтическими средствами в клеточных линиях MOML-13 и MV-4-11 (см. Примеры 3 и 10) и в HL-60 (острый промиелоцитарный лейкоз человека; ATCC). Дополнительные терапевтические средства для этого примера представляли собой азациитидин (Cayman Chemical Cat No. 11164), децитабин (Sigma Cat No. A3656) и венетоклак (InvivoChem Cat. No. V0001).

[00161] Культура клеток: В этом исследовании использовали три опухолевые клеточные линии острого миелоидного лейкоза человека: HL60, MV4;11 и MOLM-13. HL60 и MV4;11 выращивали в базовых средах IMDM с 20% и 10% FBS, соответственно. MOLM-13 выращивали в базовой среде RPMI 1640 с 20% FBS. Все питательные среды содержали 2 mM глутамина, 100 Ед/мл натрия пенициллина G, 25 мкг/мл гентамицина и 100 мкг/мл сульфата стрептомицина. Опухолевые клетки культивировали в колбах для тканевых культур во влажном инкубаторе при 37°C, в атмосфере 5% CO₂ и 95% воздуха.

Анализ: опухолевые клетки высевали в двух повторностях в объеме 100 мкл/лунка среды в 96-луночные планшеты для микрокультур при исходной плотности, достаточно низкой, чтобы обеспечить несколько удвоений популяции (обычно от трех до пяти) в течение указанного инкубационного периода. После 24-часовой инкубации в каждую лунку добавляли испытываемые лекарственные средства. После 72 часов культивирования с испытываемыми образцами жизнеспособность клеток определяли с использованием анализа Cell Titer-Glo® (Promega G7571). Вкратце, реагенты Cell Titer-Glo® (Promega G7571) уравнивали при комнатной температуре в течение 30 минут; в конечной точке (72 часа) добавляли по 100 мкл на лунку. Планшеты осторожно встряхивали в течение двух минут, а затем инкубировали при комнатной температуре в течение десяти минут перед измерением люминесценции на устройстве для считывания микропланшетов BMG Clariostar Plus.

[00162] Для каждого лекарственного средства отдельно определяли значения IC₅₀ в каждой клеточной линии, а затем использовали для выбора фиксированных концентраций лекарственного средства, близких к IC₂₀ и IC₉₀, с варьированием концентраций Соединения 1 в 20-точечных 1:1,5 кривых доза-ответ, начиная с 5 мкМ и включая носитель в качестве контроля (обозначенный как «без фиксированного

средства»). Второй набор комбинаций состоял из фиксированных концентраций Соединения 1, близких к его IC₂₀, в каждой клеточной линии или контрольном носителе, соответственно, в комбинации с различными концентрациями второго агента с использованием 20-точечных кривых доза-ответ двухкратных серийных разведений, начиная с 50 мкМ для Соединения 1, 40 мкМ для азацитидина и децитабина и 10 мкМ венетоклакса.

[00163] Результаты представлены в Таблицах 13-15. Отношение IC₅₀ для каждой комбинации рассчитывали из соотношения IC₅₀ комбинации по сравнению с применимым контролем без фиксированного средства (носитель). Средства, которые показали повышенную активность в комбинации, имеют отношения менее 1. Например, в клетках MOML-13 комбинация азацитидина и Соединения 1 показала отношение 0,39 как с низкими, так и с высокими дозами азацитидина в комбинации с Соединением 1 (используемым в качестве средства с переменной дозой), и отношение 0,28, когда Соединение 1 было представлено в виде фиксированной дозы, а азацитидин был представлен в диапазоне доз. Комбинации Соединения 1 с децитабином и с венетоклаксом+азацитидин также показали повышенную активность по сравнению с монотерапиями. Подобная повышенная активность этих комбинаций также наблюдалась в клетках MV4;11. Эти эффекты были гораздо менее выражены в клетках HL60.

Таблица 13

Оценка комбинированной терапии в клеточной линии MOML-13

Фиксированное средство	Лекарственное средство, дозозависимый ответ	IC ₅₀ (нМ)	Комбинация: Отношение IC ₅₀ монотерапии
Без фиксированного средства (носитель)	Соединение 1	215,8	
Азацитидин - 105 нМ	Соединение 1	84,6	0,39
Азацитидин - 850 нМ	Соединение 1	84,9	0,39
Децитабин - 2,5 нМ	Соединение 1	121,2	0,56
Децитабин - 8,5 нМ	Соединение 1	65,0	0,30
Венетоклакс+ Азацитидин - 6,5 нМ	Соединение 1	154,0	0,71
Венетоклакс+ Азацитидин - 20 нМ	Соединение 1	112,7	0,52
Без фиксированного средства (носитель)	Азацитидин	444,8	
Соединение 1-75 нМ	Азацитидин	125	0,28
Без фиксированного средства (носитель)	Децитабин	10,8	
Соединение 1-75 нМ	Децитабин	6,5	0,60
Без фиксированного средства (носитель)	Венетоклакс+ Азацитидин	40,1	
Соединение 1-75 нМ	Венетоклакс+ Азацитидин	26,1	0,65

Таблица 14

Оценка комбинированной терапии в клеточной линии HL-60

Фиксированное средство	Лекарственное средство, дозозависимый ответ	IC ₅₀ (нМ)	Комбинация: Отношение IC ₅₀ монотерапии
Без фиксированного средства (носитель)	Соединение 1	305,3	
Азациитидин - 5750 нМ	Соединение 1	310,6	1,02
Азациитидин - 9800 нМ	Соединение 1	258,3	0,85
Децитабин - 175 нМ	Соединение 1	293,8	0,96
Децитабин - 1700 нМ	Соединение 1	322,5	1,06
Венетоклакс+ Азациитидин - 85 нМ	Соединение 1	256,4	0,84
Венетоклакс+ Азациитидин - 475 нМ	Соединение 1	255,9	0,84
Без фиксированного средства (носитель)	Азациитидин	2399,0	
Соединение 1-210 нМ	Азациитидин	1964,0	0,82
Без фиксированного средства (носитель)	Децитабин	5294,0	
Соединение 1-210 нМ	Децитабин	4031,0	0,76
Без фиксированного средства (носитель)	Венетоклакс+ Азациитидин	49,1	
Соединение 1-210 нМ	Венетоклакс+ Азациитидин	46,4	0,95

Таблица 15

Оценка комбинированной терапии в клеточной линии MV4;11

Фиксированное средство	Лекарственное средство, дозозависимый ответ	IC ₅₀ (нМ)	Комбинация: Отношение IC ₅₀ монотерапии
Без фиксированного средства (носитель)	Соединение 1	251,1	
Азациитидин - 500 нМ	Соединение 1	114,5	0,46
Азациитидин - 3150 нМ	Соединение 1	118,0	0,47
Децитабин - 30 нМ	Соединение 1	117,1	0,47
Децитабин - 215 нМ	Соединение 1	91,5	0,36
Венетоклакс+ Азациитидин - 20 нМ	Соединение 1	163,2	0,65
Венетоклакс+ Азациитидин - 50 нМ	Соединение 1	118,4	0,47
Без фиксированного средства (носитель)	Азациитидин	1105,0	
Соединение 1-185 нМ	Азациитидин	109,5	0,10
Без фиксированного средства (носитель)	Децитабин	389,5	
Соединение 1-185 нМ	Децитабин	7,1	0,02
Без фиксированного средства (носитель)	Венетоклакс+ Азациитидин	53,2	
Соединение 1-185 нМ	Венетоклакс+	18,2	0,34

	Азацидин		
--	----------	--	--

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 25 мг до около 2000 мг, в результате чего у субъекта наблюдается терапевтический ответ.

2. Способ по п. 1, где фармацевтическая композиция включает тозилатную соль 1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-индол-4-карбоксамида.

3. Способ по п. 1, где доза составляет от около 25 мг до около 1000 мг, от около 25 мг до около 750 мг, от около 25 мг до около 500 мг, от около 25 мг до около 350 мг, от около 25 мг до около 175 мг, от около 50 мг до около 1000 мг, от около 50 мг до около 750 мг, от около 50 мг до около 500 мг, от около 50 мг до около 350 мг, от около 50 мг до около 175 мг, 75 мг до около 1000 мг, от около 75 мг до около 750 мг, от около 75 мг до около 500 мг, от около 75 мг до около 350 мг, от около 75 мг до около 175 мг, от около 100 мг до около 1000 мг, от около 100 мг до около 750 мг, от около 100 мг до около 500 мг, от около 100 мг до около 350 мг или от около 100 мг до около 175 мг.

4. Способ по п. 1, где доза составляет около 25 мг, 50 мг, 75 мг, 100 мг, 125 мг, 150 мг, 175 мг, 200 мг, 250 мг, 275 мг, 300 мг, 350 мг, 400 мг, 450 мг, 500 мг, 600 мг, 700 мг, 800 мг, 900 мг или 1000 мг.

5. Способ по любому из пп. 1-4, где рак представляет собой гематологическое злокачественное заболевание.

6. Способ по п. 5, где рак выбран из группы, состоящей из острого миелоидного лейкоза (AML), миелодиспластического синдрома (MDS), миелодиспластических/миелопролиферативных перекрывающихся новообразований (MDS/MPN), CMML (хронического миеломоноцитарного лейкоза), атипичного хронического миелоидного лейкоза (aCML), множественной миеломы, миеломы, амилоидоза, макроглобулинемии Вальденстрема (также известной как лимфоплазмочитарная лимфома), острого лимфобластного лейкоза (ALL), В-лимфобластного лейкоза, Т-лимфобластного лейкоза, лимфомы, В-клеточного острого лимфобластного лейкоза, Т-клеточного острого лимфобластного лейкоза, В-клеточной острой лимфобластной лимфомы, Т-клеточной острой лимфобластной лимфомы, лейкоза/лимфомы Беркитта, неходжкинской лимфомы (NHL), хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы (SLL), В-клеточной NHL, фолликулярной лимфомы, лимфомы маргинальной зоны, лимфомы из клеток мантии, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL), В-клеточной лимфомы с двумя/тремя транслокациями, миелопролиферативного новообразования (MPN), эссенциальной тромбоцитемии (ЕТ), истинной полицитемии (PV), миелофиброза, первичного миелофиброза, пост-PV миелофиброза, пост-ЕТ миелофиброза, хронического миелоидного лейкоза (CML), бластной опухоли из

плазмацитоидных дендритных клеток (BPDCN), M3 AML и APL (острого промиелоцитарного лейкоза).

7. Способ по любому из пп. 1-4, где рак представляет собой острый миелоидный лейкоз (AML) или миелодиспластический синдром (MDS).

8. Способ по п. 7, где AML представляет собой рецидивирующий AML, повторный AML, рефрактерный AML или любую их комбинацию.

9. Способ по п. 7, где AML представляет собой AML de novo, вторичный AML, включая AML, связанный с терапией, и AML с изменениями, связанными с миелодисплазией (AML с MRC), бифенотипический острый лейкоз (также называемый острым лейкозом неопределенного происхождения) или AML с повторяющимися аномалиями.

10. Способ по п. 7, где AML представляет собой AML с клинически значимой мутацией.

11. Способ по п. 7, где AML представляет собой AML без клинически значимой мутации.

12. Способ по п. 7, где MDS представляет собой рецидивирующий или рефрактерный MDS.

13. Способ по п. 7, где MDS классифицирован в соответствии с пересмотренной международной системой прогностической оценки (IPSS-R) как MDS низкого риска, MDS промежуточного риска, MDS высокого риска или MDS очень высокого риска.

14. Способ по п. 7, где MDS выбран из группы, состоящей из MDS с однолинейной дисплазией (MDS-SLD), MDS с мультилинейной дисплазией (MDS-MLD), MDS с кольцевыми сидеробластами (MDS-RS), MDS с кольцевыми сидеробластами с однолинейной дисплазией (MDS-RS-SLD), MDS с кольцевыми сидеробластами (MDS-RS), MDS с кольцевыми сидеробластами с мультилинейной дисплазией (MDS-RS-MLD), MDS с избытком бластов 1 и/или 2 (MDS-EB-1, MDS-EB-2), неклассифицируемого MDS (MDS-U) и MDS с изолированной делецией (5q).

15. Способ по любому из пп. 7-14, где субъекта лечат независимо от мутации или цитогенетического статуса субъекта.

16. Способ по любому из пп. 5-14, где терапевтический ответ включает полную ремиссию, полную ремиссию без минимального остаточного заболевания, полную ремиссию с неполным гематологическим восстановлением, морфологическое безлейкозное состояние или частичную ремиссию, гематологическое улучшение, полный цитогенетический ответ, отсутствие потребности в трансфузиях, отсутствие потребности в трансфузии эритроцитов или отсутствие потребности в трансфузии тромбоцитов, или пригодность к трансплантации стволовых клеток.

17. Способ по любому из пп. 1-14, где терапевтический ответ включает увеличение общей выживаемости, увеличение безрецидивной выживаемости, увеличение бессобытийной выживаемости, увеличение продолжительности ответа или снижение кумулятивной частоты рецидивов.

18. Способ по любому из пп. 1-17, где фармацевтическую композицию вводят по схеме, включающей (а) введение субъекту лекарственного средства 4 дня подряд с последующими 3 днями без введения, (б) введение субъекту лекарственного средства 5 дней подряд с последующими 2 днями без введения, (с) введение один раз в неделю или (д) введение два раза в неделю.

19. Способ по п. 18, где схему введения повторяют.

20. Способ по п. 18, где фармацевтическую композицию вводят 28-дневными циклами, включающими введение в дни 1-4, 8-11, 15-18, 22-25 каждого цикла.

21. Способ по п. 20, где 28-дневный цикл повторяют по меньшей мере один раз.

22. Способ по любому из пп. 1-21, где фармацевтическую композицию вводят один раз в день в дни введения.

23. Способ по любому из пп. 1-21, где фармацевтическую композицию вводят два раза в день в дни введения.

24. Способ по любому из пп. 1-23, где фармацевтическую композицию вводят перорально.

25. Способ по любому из пп. 1-24, где фармацевтическую композицию вводят в виде таблетки или капсулы.

26. Способ по любому из пп. 7-25, где рак представляет собой AML, и субъект имеет одну или несколько мутаций в локусе, выбранном из группы, состоящей из ABL1, ASXL1, BCOR, BCORL1, BCR, BRAF, CALR, CBF, CBL, CBLB, CDKN2A, CEBPA, CSF3R, CUX1, DEK, DHMT3A, ETV6, EZH2, FBXW7, FLT3, GATA1, GATA2, GNAS, HRAS, IDH1, IDH2, IKZF1, JAK2, JAK3, KDM6A, KIT, KMT2A, MECOM (EVI1), MLL, MLLT3, MPL, MYD88, MYH11, NOTCH1, NPM1, NUP214, NRAS, PDGFRA, PHF6, PTEN, PTPN11, RAD21, RUNX1, SF3B1, SRSF2, SMC1A, SMC3, STAG2, TET2, TP53, U2AF1, WT1 и ZRSR2.

27. Способ по любому из пп. 1-26, где лечение дополнительно включает введение второго терапевтического средства.

28. Способ по п. 27, где второе терапевтическое средство представляет собой повреждающее ДНК средство, гипометилирующее средство, средство, препятствующее синтезу ДНК, или средство, препятствующее репликации ДНК.

29. Способ по п. 28, где второе терапевтическое средство представляет собой децитабин, азациитидин или цитарабин.

30. Способ по п. 29, где второе терапевтическое средство представляет собой цитарабин, вводимый по схеме 7+3 с антрациклиновым антибиотиком.

31. Способ по п. 30, 7+3 включает 7 дней введения цитарабина и 3 дня введения антрациклинового антибиотика, выбранного из даунорубицина, доксорубицина, идарубицина и митоксантрона.

32. Способ по п. 27, где второе терапевтическое средство представляет собой ингибитор тирозинкиназы.

33. Способ по п. 27, где второе терапевтическое средство представляет собой

ингибитор репарации повреждений ДНК.

34. Способ по п. 33, где второе терапевтическое средство представляет собой ингибитор ATM, ATR, PARP или Chk1.

35. Способ по п. 27, где второе терапевтическое средство представляет собой ингибитор протеасом.

36. Способ по п. 35, где второе терапевтическое средство представляет собой Велкейд (бортезомиб) или Кипролис (карфилзомиб).

37. Способ по п. 35, где второе терапевтическое средство представляет собой леналидомид, дексаметазон или их комбинацию.

38. Способ по п. 27, где второе терапевтическое средство представляет собой ингибитор FLT3, IDH1 или IDH2.

39. Способ по п. 27, где второе терапевтическое средство представляет собой иммуноонкологическое средство или иммуномодулирующее средство.

40. Способ по любому из пп. 1-4, 17-25, 27-39, где рак выбран из группы, состоящей из солидной опухоли, метастатической формы солидной опухоли, прогрессирующей метастатической солидной опухоли, лимфомы и генерализованной лимфомы.

41. Способ по п. 40, где субъект перенес по меньшей мере одну предшествующую терапию.

42. Способ по п. 38, где второе терапевтическое средство включает гилтеритиниб или его аналог.

43. Способ по п. 42, где рак включает мутацию FLT3.

44. Способ по п. 27, где второе терапевтическое средство ингибирует поли(АДФ-рибоза)-полимеразу (PARP).

45. Способ по п. 44, где второе терапевтическое средство включает талазопариб или его аналог.

46. Способ по п. 44 или пункту 45, где рак включает мутацию BRCA-2.

47. Способ по п. 44 или пункту 45, где рак включает мутацию, которая нарушает гомологичную рекомбинацию.

48. Способ по п. 27, где второе терапевтическое средство ингибирует Bcl-2.

49. Способ по п. 48, где второе терапевтическое средство включает миметик ВНЗ.

50. Способ по п. 49, где миметик ВНЗ включает венетоклакс или его аналог.

51. Способ по п. 27, где второе терапевтическое средство включает венетоклакс и азацитидин.

52. Способ по п. 5, где рак представляет собой bcr-abl-негативное миелоидное опухолевое заболевание.

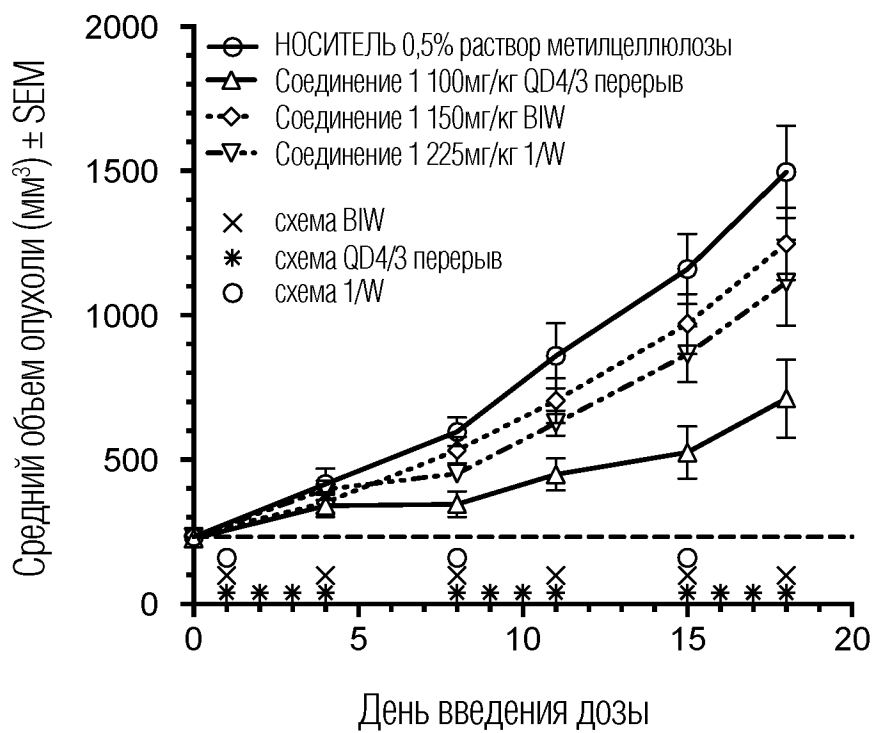
53. Способ по любому из пп. 1-48, где введение не приводит к ухудшению зрения субъекта.

54. Способ по п. 28 или пункту 29, где второе терапевтическое средство вводят перед введением фармацевтической композиции.

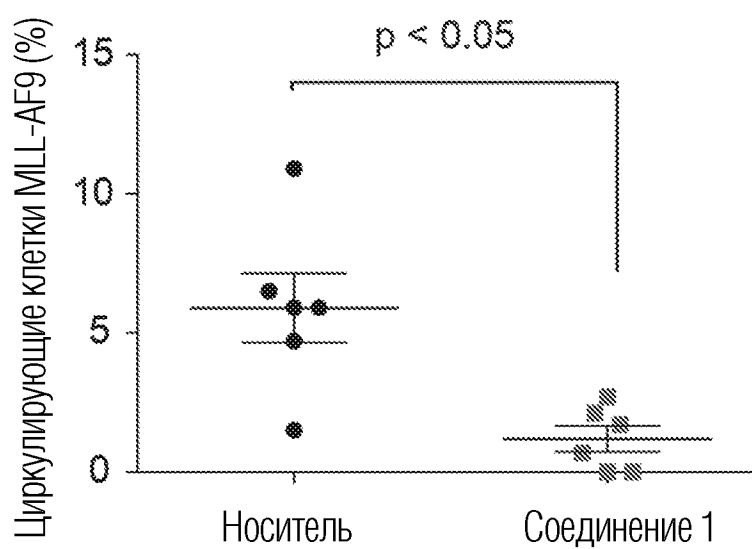
55. Способ по п. 54, где второе терапевтическое средство вводят примерно за 24 часа или за 1 день до введения фармацевтической композиции.

ФИГ. 1

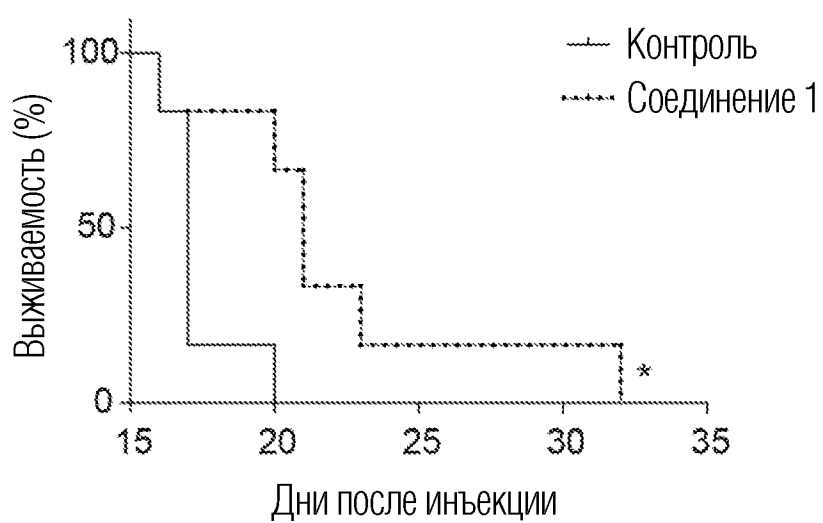
Ксенотрансплантаты A549 легкого



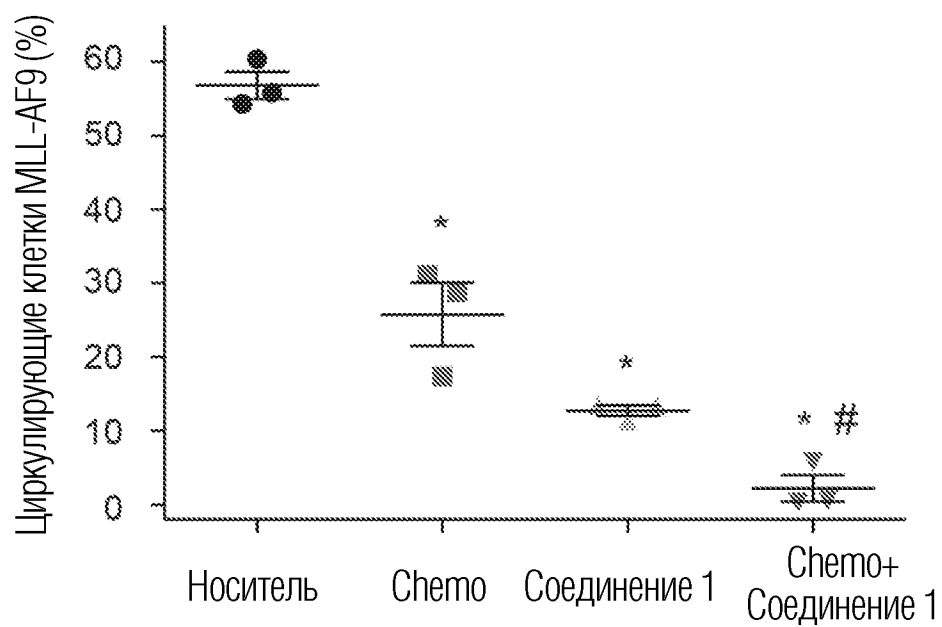
ФИГ. 2



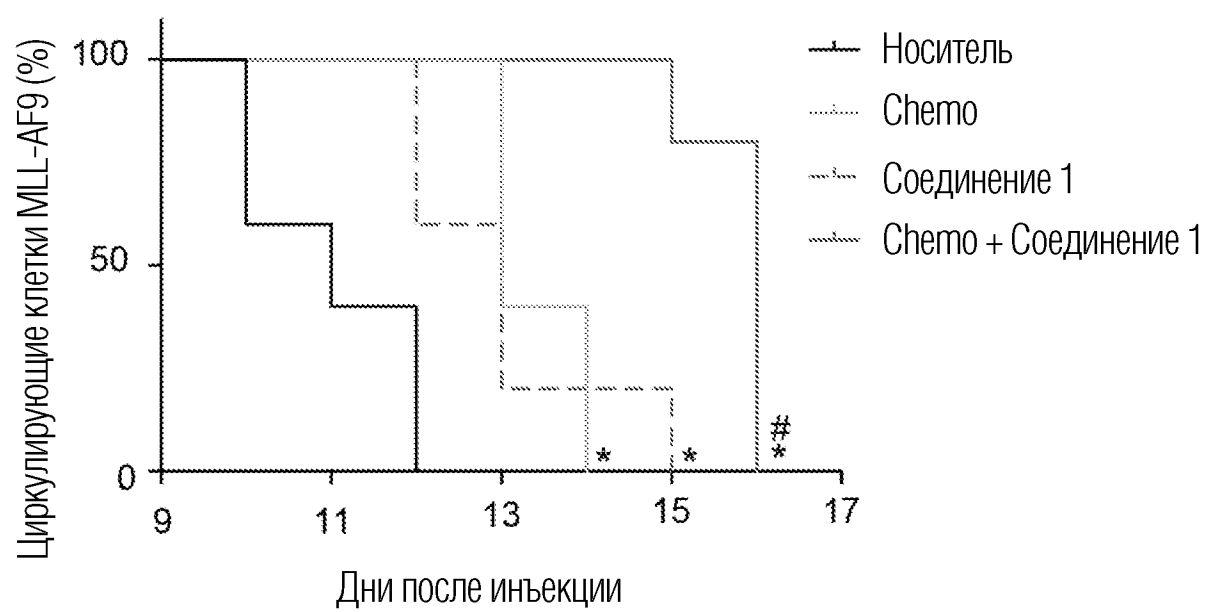
ФИГ. 3



ФИГ. 4

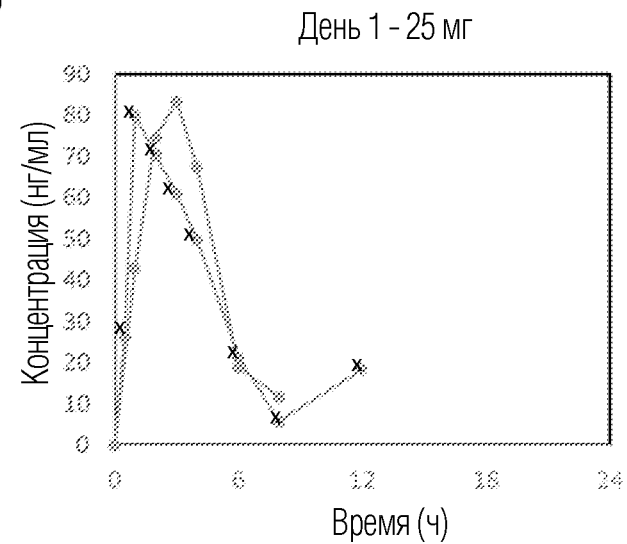
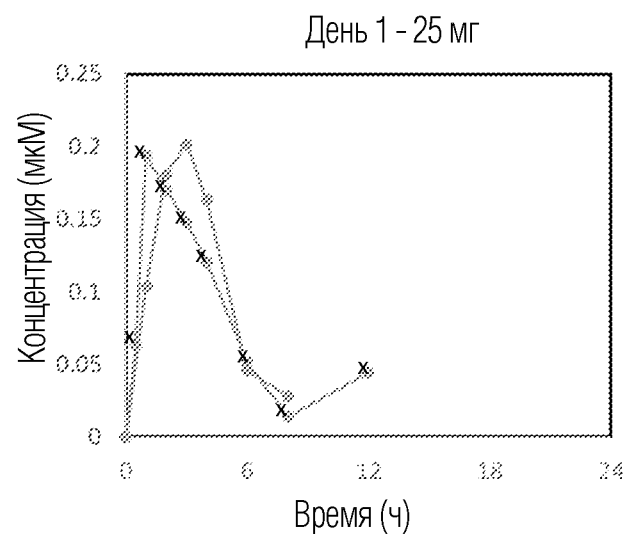


ФИГ. 5

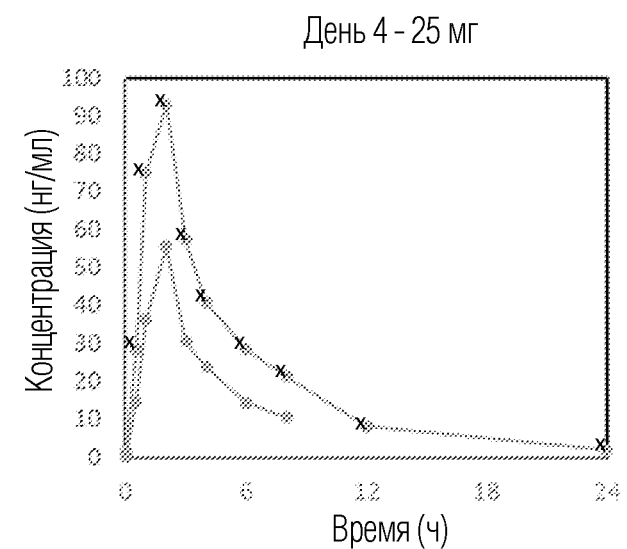
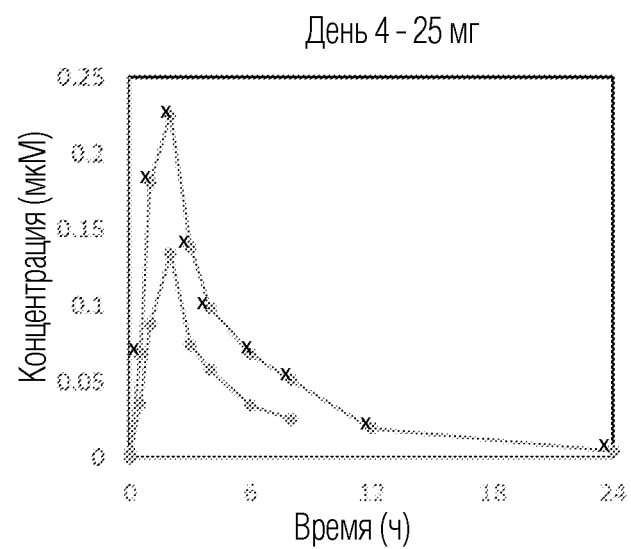


ФИГ. 6

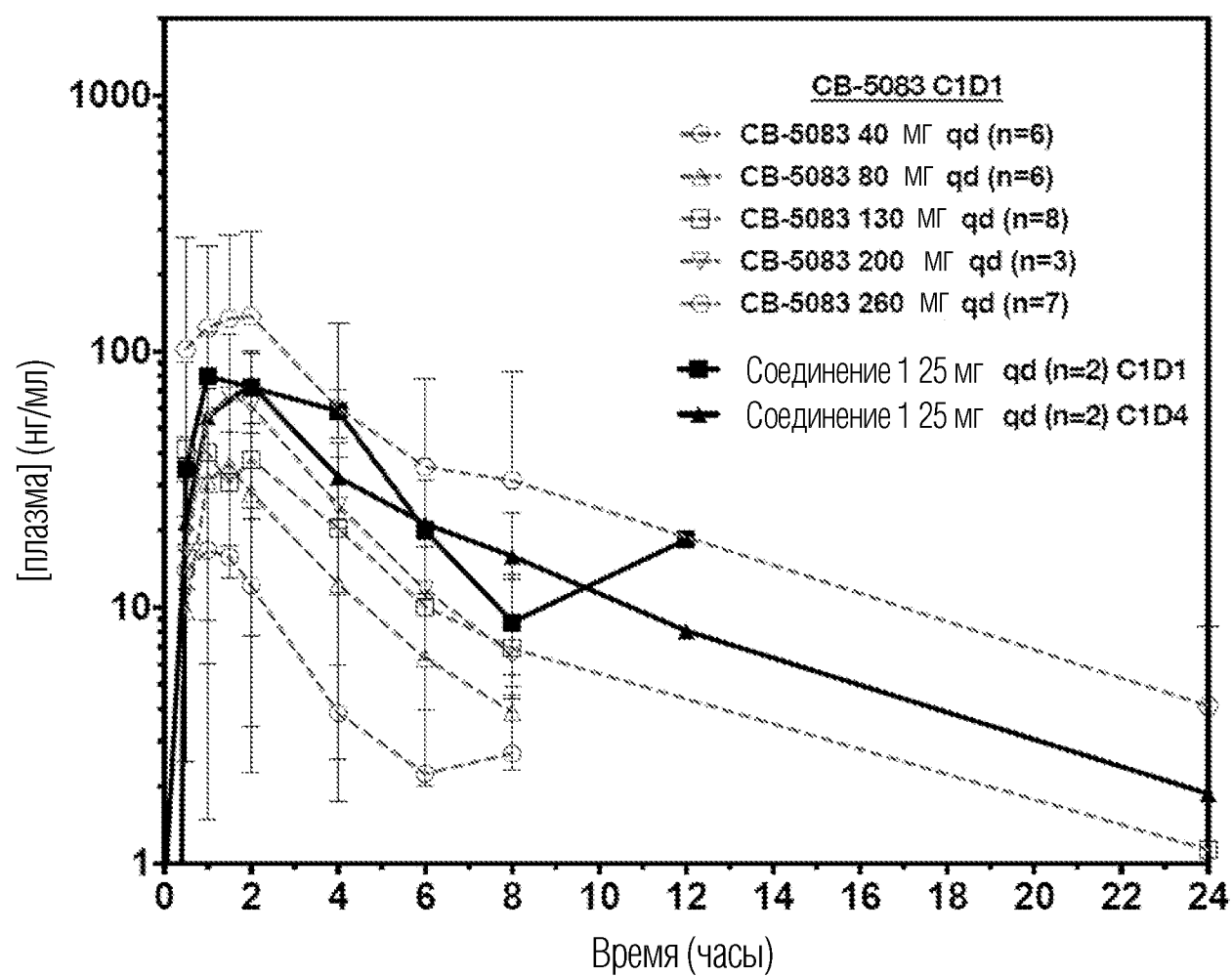
A



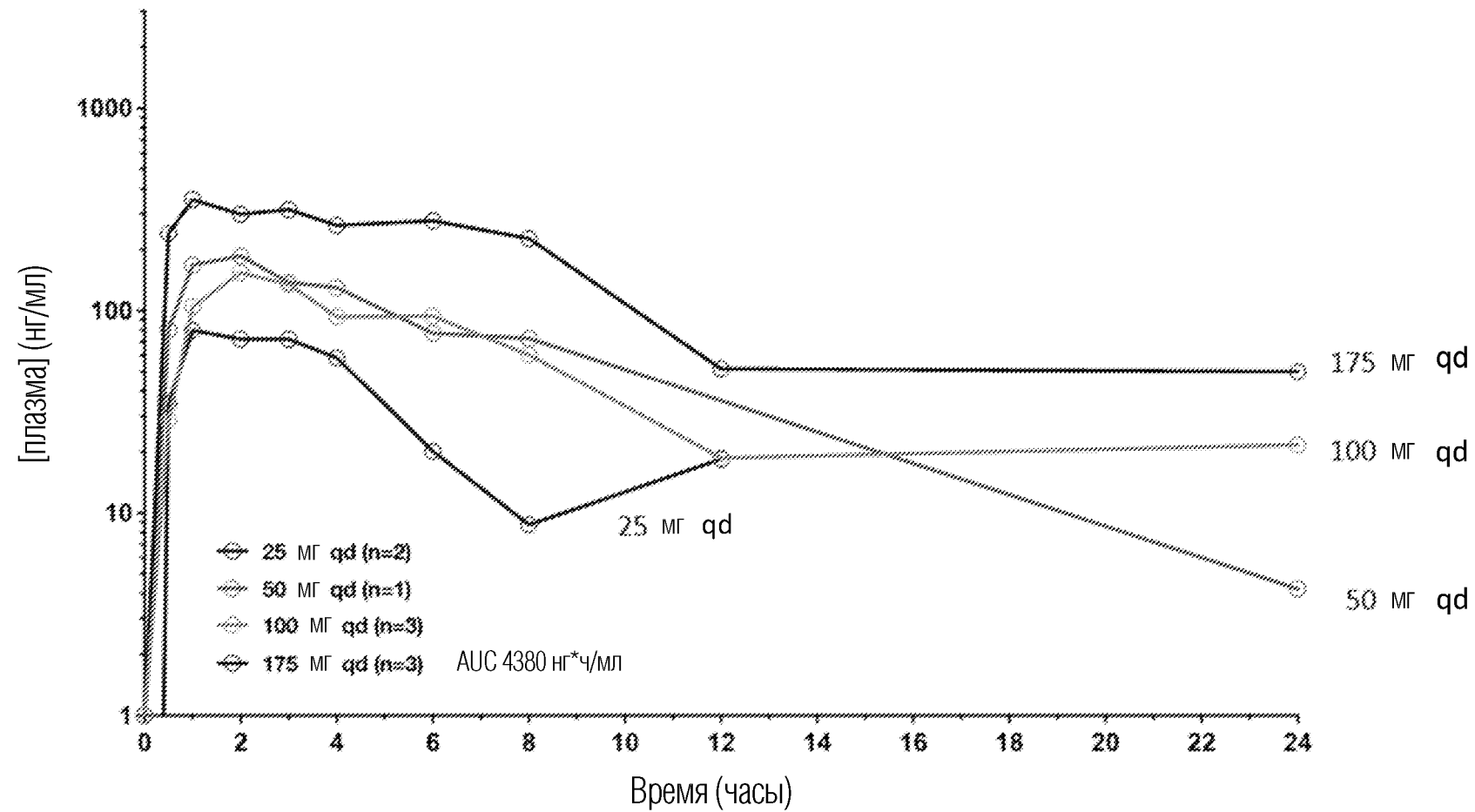
B



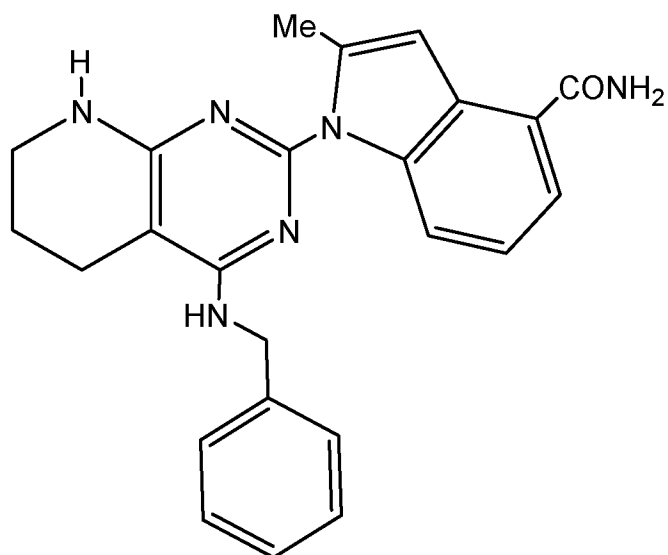
ФИГ. 7



ФИГ. 8



ФИГ. 9



CB-5339

1-(4-(бензиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)
-2-метил-1H-индол-4-карбоксамид (Соединение 1)