

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202390018** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.03.21

(22) Дата подачи заявки
2021.06.23

(51) Int. Cl. *A61K 31/4192* (2006.01)
A61K 31/635 (2006.01)
A61K 31/706 (2006.01)
A61K 31/7068 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)

(54) ПРИМЕНЕНИЕ СОЕДИНЕНИЯ-ИНГИБИТОРА НА ОСНОВЕ DNODH В КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ РАКА

(31) **63/043,350**

(32) **2020.06.24**

(33) **US**

(86) **PCT/US2021/038741**

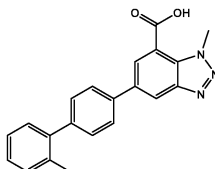
(87) **WO 2021/262881 2021.12.30**

(71) Заявитель:
ЛЕ ЛАБОРАТУАР СЕРВЬЕ (FR)

(72) Изобретатель:
**Коко Джон, Мёрти Джошуа, Уланет
Даниэль (US)**

(74) Представитель:
**Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатьев
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В.,
Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)**

(57) В изобретении представлен способ лечения рака с применением первого противоракового средства и по меньшей мере одного второго противоракового средства, причем первое противораковое средство представлено формулой (I)



или его фармацевтически приемлемой солью. Также представлены композиции, содержащие раскрытое первое противораковое средство и по меньшей мере одно второе противораковое средство.

A1

202390018

202390018

A1

ПРИМЕНЕНИЕ СОЕДИНЕНИЯ-ИНГИБИТОРА НА ОСНОВЕ DNODN В КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ РАКА

РОДСТВЕННАЯ ЗАЯВКА

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке США № 63/043350, поданной 24 июня 2020 г., все содержание которой явно включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Лейкоз, лимфома, миелома и миелодиспластический синдром (MDS) представляют собой типы рака, которые могут поражать костный мозг, клетки крови, лимфатические узлы и другие части лимфатической системы. По оценкам, в Соединенных Штатах Америки каждые три минуты у одного человека диагностируется гемобластоз, а один человек каждые девять минут умирает от него.

[0003] Следует отметить, что острый моноцитарный лейкоз представляет собой отдельный подтип острого миелоидного лейкоза (AML) с характерными клиническими признаками пациента, имеющего > 20 % бластов в костном мозге, из которых > 80 % относятся к моноцитарной линии. Сообщалось, что острый моноцитарный лейкоз имеет неблагоприятный прогноз по сравнению с другими подтипами AML, и было показано, что заболевание может развиваться после химиотерапевтического воздействия, особенно после введения эпипододифиллотоксинов и антрациклинов.

[0004] Острый лимфобластный лейкоз (ALL), другой подтип лейкоза, представляет собой агрессивное гематологическое злокачественное новообразование, при котором аномальная пролиферация лимфобластов подавляет нормальный гемопоэз, что приводит к прогрессирующей недостаточности костного мозга и смерти. Этот конкретный подтип имеет бимодальное возрастное распределение с начальным пиком в детстве и вторым, который возрастает у лиц пожилого возраста. В то время как исходы ALL у детей улучшались благодаря современным схемам химиотерапии, исходы у взрослых остаются неблагоприятными, что связано с комбинацией повышенной неблагоприятной биологии опухоли и сниженной переносимости терапии. В результате, несмотря на высокий уровень исходной ремиссии, большинство взрослых людей предрасположены к рецидиву. Было заявлено, что большинство взрослых с рецидивирующим ALL «не могут быть вылечены с помощью современных средств терапии». Это, вероятно, является результатом того факта, что практически все активные средства терапии используются во время лечения первой линии. Очевидно, что при ALL необходимы дополнительные активные средства терапии.

[0005] Новаторская генетическая оценка диффузной крупноклеточной В-клеточной

лимфомы (DLBCL) показывает, что двойная реаранжировка *MYC* и *BCL2/BCL6* происходит у примерно 5-7% пациентов с DLBCL. Эта форма DLBCL недавно была повторно классифицирована как «В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности с реаранжировками *MYC* и *BCL2* и/или *BCL6*», и в настоящее время ее обычно называют «DLBCL с двумя транслокациями» или «лимфомой с двумя транслокациями». Иногда все 3 гена – *MYC*, *BCL2* и *BCL6* – одновременно перестраиваются в фенотип, называемый «DLBCL с тремя транслокациями» или «лимфомой с тремя транслокациями». Как лимфомы с двойной транслокацией, так и лимфомы с тройной транслокацией являются высокопролиферативными и устойчивыми к лекарственным средствам. Оба фенотипа также ассоциированы с чрезвычайно неблагоприятным прогнозом при стандартном лечении, таком как ритуксимаб плюс циклофосфамид, доксорубицин, винкристин и преднизолон (R-CHOP), все из которых являются субоптимальными. Незначительное количество пациентов с двойной лимфомой излечивается с помощью этого подхода. Имеются ретроспективные обзоры, предполагающие, что более интенсивная терапия, такая как этопозид, преднизолон, винкристин, циклофосфамид и доксорубицин плюс ритуксимаб (EPOCH-R), может быть более эффективной, чем стандартное лечение. Для пациентов, которые не могут пройти трансплантацию, или для тех, у кого имеется рецидив после трансплантации стволовых клеток, медиана выживаемости составляет примерно 6 месяцев.

[0006] Ввиду вышеизложенного остается неудовлетворенной потребность в новых лекарственных средствах, которые могут более эффективно лечить агрессивные подтипы лимфомы и лейкоза, в частности, формы лимфомы, рефрактерные к стандартной терапии. Также существует потребность в новых лекарственных средствах, которые могут лечить другие гемобластозы, которые относительно менее известны и изучены, такие как миелодиспластический синдром и диффузная смешанно-клеточная лимфома. В целом существует постоянная потребность в противораковых лекарственных средствах с превосходной эффективностью, специфичностью и переносимостью.

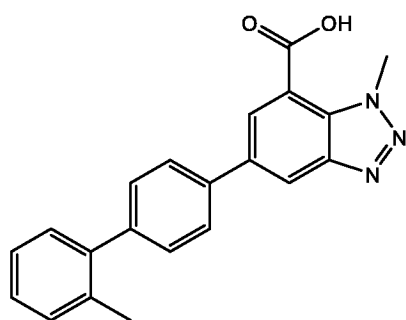
СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0007] Ингибитор дигидрооротатдегидрогеназы 1-метил-5-(2'-метил-[1,1'-бифенил]-ил)-1*H*-бензо[*d*][1,2,3]триазол-7-карбоновая кислота и ее фармацевтические приемлемые соли, также называемые «соединением формулы (I)» или «соединением 1», применимы, среди прочего, для лечения гематологических злокачественных новообразований и обеспечивают терапевтическое преимущество при применении в комбинации с другими определенными миметиками ВНЗ, средствами, деметилирующими ДНК, и стандартными средствами лечения, как описано в данном документе, по сравнению с лечением каждым средством при

введении по отдельности.

[0008] Например, обработка клеточных линий острого миелоидного лейкоза (AML) и диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL) соединением 1 и миметиком ВНЗ венетоклаком приводило к синергетическому ингибированию роста при определенных концентрациях лекарственного средства ($CI=0,44$ в MOLM-13 и $CI<0,75$ в Pfeiffer; фиг. 1). В тех же клеточных линиях средство деметилирования ДНК азацитидин приводило к небольшому синергизму в ингибировании роста при комбинировании с соединением 1 в клеточной линии AML (MOLM-13; $CI=0,79$), но не в клеточной линии DLBCL (Pfeiffer; $CI=0,96$; фиг. 2). Как показано ниже в примере 3, комбинация соединения 1 и венетоклакса у мышей с опухолями AML и DLBCL приводила к двукратному и трехкратному повышению ингибирования роста опухоли.

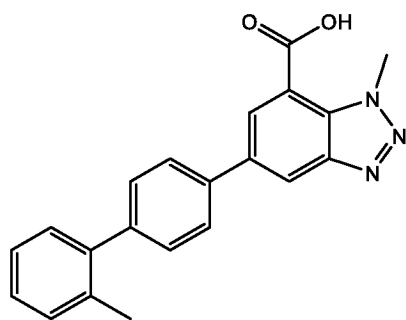
[0009] Следовательно, в одном аспекте в данном документе представлены способы лечения рака у субъекта, включающие введение субъекту эффективного количества первого противоракового средства и эффективного количества по меньшей мере одного второго противоракового средства, при этом первое противораковое средство представлено формулой (I):



(I),

или его фармацевтически приемлемой солью; и при этом по меньшей мере одно второе противораковое средство выбрано из группы, состоящей из миметика ВНЗ и средства деметилирования ДНК или их комбинации. В одном варианте осуществления его фармацевтически приемлемая соль представляет собой его соль трис(гидроксиметил)аминометана или натриевую соль.

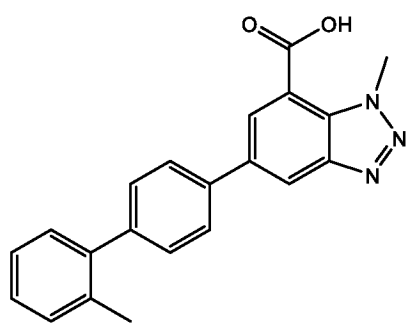
[0010] В другом аспекте в настоящей заявке представлено применение первого противоракового средства при производстве лекарственного средства для лечения рака, при этом лекарственное средство используют в комбинации с эффективным количеством по меньшей мере одного второго противоракового средства, при этом первое противораковое средство представлено следующей структурной формулой:



(I),

или его фармацевтически приемлемой солью; и при этом по меньшей мере одно второе противораковое средство выбрано из группы, состоящей из миметика ВНЗ и средства деметилирования ДНК или их комбинации. В одном варианте осуществления его фармацевтически приемлемая соль представляет собой его соль трис(гидроксиметил)аминометана или натриевую соль.

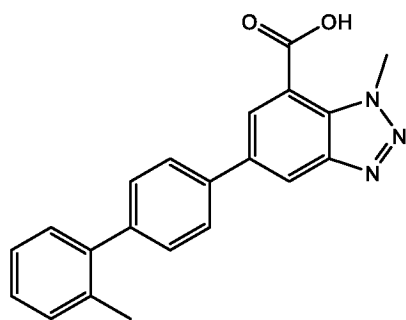
[0011] В еще одном аспекте в настоящей заявке представлено первое противораковое средство для применения в лечении рака в комбинации по меньшей мере с одним вторым противораковым средством, где первое противораковое средство представлено формулой (I):



(I),

или его фармацевтически приемлемой солью; и при этом по меньшей мере одно второе противораковое средство выбрано из группы, состоящей из миметика ВНЗ и средства деметилирования ДНК или их комбинации. В одном варианте осуществления его фармацевтически приемлемая соль представляет собой его соль трис(гидроксиметил)аминометана или натриевую соль.

[0012] В дополнительном аспекте в настоящей заявке представлена фармацевтическая композиция, содержащая первое противораковое средство и по меньшей мере одно второе противораковое средство, при этом фармацевтическая композиция дополнительно содержит вспомогательное вещество, где первое противораковое средство представлено формулой (I):



(I),

или его фармацевтически приемлемой солью; и при этом по меньшей мере одно второе противораковое средство выбрано из группы, состоящей из миметика ВНЗ и средства деметилирования ДНК или их комбинации. В одном варианте осуществления его фармацевтически приемлемая соль представляет собой его соль трис(гидроксиметил)аминометана или натриевую соль.

[0013] Другие признаки или преимущества будут очевидны из следующего подробного описания графических материалов и нескольких вариантов осуществления, а также из прилагаемой формулы изобретения.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0014] На **фиг. 1** показан анализ роста CTG на клетках MOLM-13 и Pfeiffer, обработанных различными концентрациями соединения 1 и венетоклакса в формате матрицы в течение 96 часов. Относительные скорости роста (по сравнению с контролем DMSO) для каждой комбинации изображены и закодированы цветом, как показано полосой справа от каждого графика.

[0015] На **фиг. 2** показан анализ роста CTG на клетках MOLM-13 и Pfeiffer, обработанных различными концентрациями соединения 1 и азациитидина в формате матрицы в течение 96 часов. Относительные скорости роста (по сравнению с контролем DMSO) для каждой комбинации изображены и закодированы цветом, как показано полосой справа от каждого графика.

[0016] На **фиг. 3** показан анализ роста CTG на клетках SUDHL2, обработанных различными концентрациями соединения 1 и цитарабина в формате матрицы в течение 96 часов. Относительные скорости роста (по сравнению с контролем DMSO) для каждой комбинации изображены и закодированы цветом, как показано полосой справа от каждого графика.

[0017] На **фиг. 4A** показаны кривые роста опухоли MOLM13 у мышей CB17 SCID, когда их не обрабатывали (носитель) или обрабатывали 0,3, 1 или 3 мг/кг венетоклакса, QD.

[0018] На **фиг. 4B** показаны кривые роста опухоли MOLM13 у мышей CB17 SCID, когда их не обрабатывали (носитель) или обрабатывали 3, 10, 30 или 100 мг/кг венетоклакса, QD.

[0019] На **фиг. 5** показаны средние кривые изменения массы тела у мышей CB17 SCID при обработке различными дозами соединения 1 два раза в день в комбинации с венетоклаксом в дозе 30 мг/кг.

[0020] На **фиг. 6А** показаны кривые роста опухоли MOLM13 у мышей CB17 SCID, когда их не обрабатывали (носитель) или обрабатывали комбинациями соединения 1 (30 мг/кг или 100 мг/кг) и венетоклакса (30 мг/кг) с использованием различных схем введения дозы.

[0021] На **фиг. 6В** показаны средние кривые изменения массы тела у мышей CB17 SCID при обработке комбинациями соединения 1 (либо 30 мг/кг, либо 100 мг/кг) и венетоклакса (30 мг/кг) с использованием различных схем введения дозы.

[0022] На **фиг. 7** показаны кривые роста опухоли OCILY19 у мышей CB17 SCID, когда их не обрабатывали (носитель) или обрабатывали 0,3, 1 или 3 мг/кг венетоклакса, QD.

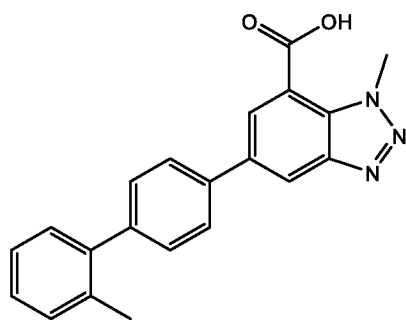
[0023] На **фиг. 8А** показаны кривые роста опухоли OCILY19 у мышей CB17 SCID, когда их не обрабатывали (носитель) или обрабатывали 30 мг/кг соединения 1, 1 мг/кг венетоклакса или комбинаций соединения 1 (либо 30 мг/кг, либо 100 мг/кг) и венетоклакса (1 мг/кг) с использованием различных схем введения дозы.

[0024] На **фиг. 8В** показаны средние кривые изменения массы тела у мышей CB17 SCID при обработке 30 мг/кг соединения 1, венетоклакса или комбинаций соединения 1 (либо 30 мг/кг, либо 100 мг) и венетоклакса (1 мг/кг) с использованием различных схем введения дозы.

[0025] На **фиг. 9** показаны средние кривые изменения массы тела у мышей CB17 SCID при обработке различными дозами соединения 1 два раза в день или по схеме перерыва в комбинации с 30 мг/кг венетоклакса и 5 мг/кг азацитидина.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0026] 1-метил-5-(2'-метил-[1,1'-бифенил]-ил)-1*H*-бензо[*d*][1,2,3]триазол-7-карбоновая кислота, далее также именуемая «соединение формулы (I)» или «соединение 1» имеет химическую структуру, показанную ниже, и характеризуется как ингибитор DHODH. См., например, публикации международных патентных заявок № WO 2014/128669 и WO 2019/164794 и патент США № 9630932, содержание которых включено в данный документ посредством ссылки.



(I).

Соединение формулы (I) было разработано для лечения состояний и нарушений, при которых может быть полезным ингибирование DHODH, таких как без ограничения солидные вид рака и гемобластозы.

[0027] В одном аспекте рассматриваемая заявка относится к способу лечения рака у субъекта путем введения эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с эффективным количеством миметика ВНЗ и средства деметилирования ДНК или их комбинации.

[0028] В одном аспекте рак, который подлежит лечению раскрытыми способами, чувствителен к ингибированию дигидрооротатдегидрогеназы.

[0029] В одном аспекте рак, который подлежит лечению раскрытыми способами, представляет собой гемобластоз. В некоторых вариантах осуществления гемобластоз выбран из миеломы, лимфомы и лейкоза. В некоторых вариантах осуществления гетобластоз представляет собой лимфому или лейкоз. В некоторых вариантах осуществления гемобластоз выбран из острого миелоидного лейкоза, множественной миеломы, В-пролимфоцитарного лейкоза, острого лимфобластного лейкоза, хронического лимфолейкоза, болезни Ходжкина, неходжкинской лимфомы, фолликулярной лимфомы, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы, анапластической крупноклеточной лимфомы, лимфомы из мантийных клеток, лимфоцитарной лимфомы, рака мочевого пузыря и Т-клеточной лимфомы. В одном варианте осуществления рак представляет собой миелодиспластические/миелопролиферативные новообразования. В некоторых вариантах осуществления гемобластоз выбран из устойчивого к химиотерапии острого миелоидного лейкоза, устойчивого к цитарабину острого миелоидного лейкоза, острого моноцитарного лейкоза, острого лимфобластного лейкоза, В-клеточной лимфомы, диффузной смешанноклеточной лимфомы, миелодиспластического синдрома, первичной выпотной лимфомы, эритролейкоза, хронического миелоидного лейкоза, хронического моноцитарного лейкоза, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы с двумя транслокациями и диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы с тремя транслокациями. В некоторых вариантах осуществления гемобластоз выбран из ангиоиммунобластной лимфомы, лимфомы Беркитта, лимфомы, подобной лимфоме

Беркитта, бластной NK-клеточной лимфомы, кожной Т-клеточной лимфомы, лимфобластной лимфомы, MALT-лимфомы, медиастинальной крупноклеточной В-клеточной лимфомы, узловой В-клеточной лимфомы маргинальной зоны, мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы, лимфомы щитовидной железы, фолликулярной лимфомы, макроглобулинемии Вальденстрема, эссенциальной тромбоцитемии, хронического идиопатического миелофиброза и истинной красной полицитемии. В некоторых вариантах осуществления гемобластоз представляет собой острый миелоидный лейкоз или диффузную В-крупноклеточную лимфому. В другом аспекте рак, который подлежит лечению раскрытыми способами, представляет собой солидную опухоль. В некоторых вариантах осуществления солидный рак выбран из рака легких, рака молочной железы (например, тройного негативного рака молочной железы), меланомы, глиобластомы, рака предстательной железы, рака толстой кишки, рака поджелудочной железы, рака костей, рака головы или шеи, рака кожи, кожного или внутриглазного злокачественного эндометрия, рака шейки матки, рака влагалища, рака вульвы, рака пищевода, рака тонкой кишки, рака эндокринной системы, рака щитовидной железы, рака паращитовидной железы, рака надпочечников, саркомы мягких тканей, рака уретры, рака полового члена, солидных опухолей детского возраста, рака почек или мочеточника, рака почечной лоханки, новообразования центральной нервной системы (ЦНС), ангиогенеза опухоли, опухоли оси позвоночника, глиомы ствола головного мозга, аденомы гипофиза, саркомы Капоши, эпидермоидного рака, плоскоклеточного рака, рака, индуцированного окружающей средой, и рака с мутантным PTEN. В некоторых вариантах осуществления рак выбран из рака желчевыводящих путей или рака фатеровой ампулы, немелкоклеточного рака легких, бронхоальвеолярной карциномы, рака печени, рака яичников, рака верхних дыхательных путей и рака, индуцированного асбестом. В некоторых вариантах осуществления рак выбран из рака желчевыводящих путей, рака фатеровой ампулы, немелкоклеточного рака легких, бронхоальвеолярной карциномы, рака печени, рака яичников и рака верхних дыхательных путей. В некоторых вариантах осуществления рак выбран из трижды негативного рака молочной железы, меланомы, рака предстательной железы и рака пищевода. В одном варианте осуществления рак представляет собой рак легких. В одном варианте осуществления рак представляет собой рак толстой кишки.

[0030] В одном варианте осуществления рак, который подлежит лечению раскрытыми способами, представляет собой неходжкинскую лимфому или лимфому Ходжкина. В одном конкретном варианте осуществления субъект, получающий лечение, принадлежит к субпопуляции пациентов с неходжкинской лимфомой или лимфомой Ходжкина, у которых неходжкинская лимфома или лимфома Ходжкина прогрессировала, несмотря на

предшествующее лечение, и для которых дополнительные эффективная (излечивающая или продлевающая жизнь) стандартное средство терапии недоступно. Другими словами, субъект, получающий лечение, принадлежит к субпопуляции с устойчивой или рефрактерной неходжкинской лимфомой или лимфомой Ходжкина. В одном варианте стандартная лечебная терапия представляет собой высокодозную химиотерапию и трансплантацию аутологичных стволовых клеток (HD-ASCT). В одном варианте осуществления неходжкинская лимфома или лимфома Ходжкина у субъекта рецидивировала после HD-ASCT. Другими словами, субъект, получающий лечение, принадлежит к субпопуляции с рецидивирующей неходжкинской лимфомой или лимфомой Ходжкина (например, HD-ASCT-рецидивирующей). В другом варианте осуществления субъект не подходит для лечения HD-ASCT. В другом варианте субъект отказался от лечения HD-ASCT.

[0031] В одном варианте осуществления лимфома, которую лечат раскрытыми способами, представляет собой новообразование зрелых В-клеток, новообразование зрелых Т-клеток и NK-клеток, лимфому Ходжкина или ассоциированное с иммунодефицитом лимфопролиферативное заболевание.

[0032] В одном аспекте рак, который подлежит лечению раскрытыми способами, выбран из острого миелоидного лейкоза (например, устойчивого к химиотерапии острого миелоидного лейкоза, устойчивого к цитарабину острого миелоидного лейкоза), множественной миеломы, В-пролимфоцитарного лейкоза, острого лимфобластного лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза, болезнь Ходжкина, неходжкинской лимфомы, фолликулярной лимфомы, диффузной В-крупноклеточной лимфомы (например, диффузной В-крупноклеточной лимфомы), анапластической крупноклеточной лимфомы, мантийноклеточной лимфомы, Т-клеточной лимфомы, острого моноцитарного лейкоза, В-клеточной лимфомы, диффузной смешанной лимфомы, миелодиспластического синдрома, первичной выпотной лимфомы, эритролейкоза, хронического миелоидного лейкоза, хронического моноцитарного лейкоза, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы с двумя транслокациями, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы с тремя транслокациями и малой лимфоцитарной лимфомы (SLL) у субъекта.

[0033] В одном аспекте рак, подлежащий лечению раскрытыми способами, выбран из острого миелоидного лейкоза, множественной миеломы, В-пролимфоцитарного лейкоза, острого лимфобластного лейкоза, хронического лимфолейкоза, болезни Ходжкина, неходжкинской лимфомы, фолликулярной лимфомы, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы, анапластической крупноклеточной лимфомы, мантийно-клеточной лимфомы и Т-клеточной лимфомы.

[0034] В одном аспекте рак, который подлежит лечению раскрытыми способами, выбран из острого миелоидного лейкоза, множественной миеломы, В-пролимфоцитарного лейкоза, неходжкинской лимфомы, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы, анапластической крупноклеточной лимфомы и мантийно-клеточной лимфомы.

[0035] В одном аспекте рак, который подлежит лечению раскрытыми способами, выбран из хронического лимфоцитарного лейкоза или мелколимфоцитарной лимфомы.

[0036] В одном варианте осуществления гематологические злокачественные новообразования, подлежащие лечению, выбраны из острого миелогенного лейкоза (AML), миелодиспластического синдрома (MDS), хронического миеломоноцитарного лейкоза (CMML), миелоидной саркомы, множественной миеломы, лимфомы (например, Т-клеточной лимфомы или В-клеточной лимфомы), ангиоиммуобластной Т-клеточной лимфомы (AITL) или бластного плазмцитойдного новообразования дендритных клеток. В некоторых вариантах осуществления гематологическое злокачественное новообразование, подлежащее лечению, представляет собой распространенное гематологическое злокачественное новообразование. В некоторых вариантах осуществления гематологическое злокачественное новообразование, подлежащее лечению, представляет собой недавно диагностированный AML. В некоторых вариантах осуществления гематологическое злокачественное новообразование представляет собой рецидивирующий и/или рефрактерный AML. В некоторых вариантах осуществления гематологическое злокачественное новообразование, подлежащее лечению, представляет собой MDS. В некоторых вариантах осуществления гематологическое злокачественное новообразование, подлежащее лечению, представляет собой MDS высокого риска. В некоторых вариантах осуществления гематологическое злокачественное новообразование, подлежащее лечению, представляет собой MDS. В одном варианте осуществления MDS выбран из следующих нарушений: рефрактерной анемии (RA); RA с кольцевидными сидеробластами (RARS); RA с избытком бластов (RAEB); рефрактерной цитопении с мультилинейной дисплазией (RCMD), рефрактерной цитопении с однолинейной дисплазией (RCUD); не поддающегося классификации миелодиспластического синдрома (MDS-U), миелодиспластического синдрома, связанного с выделенной хромосомной аномалией del(5q), связанных с терапией миелоидных новообразований и хронического миеломоноцитарного лейкоза (CMML). В одном варианте осуществления MDS выбран из MDS с более низким риском и MDS с более высоким риском. В определенных вариантах осуществления MDS с более низким риском и MDS с более высоким риском определяются с помощью прогностических систем, которые чаще всего основаны на проценте бластов, группах цитогенетического риска и цитопениях, но которые также могут включать возраст, состояние здоровья, потребности в переливании

и другие клинические (и все чаще молекулярные) факторы.

[0037] В определенных вариантах осуществления пациенты с MDS высокого риска попадают в категории Международной прогностической системы (IPSS) групп промежуточного риска-2 и высокого риска, в значительной степени соответствующим группам IPSS-R очень высокого, высокого и иногда промежуточного риска, и которые часто соответствуют к гистологическим подтипам рефрактерной анемии с избытком бластов (RAEB)-1 и RAEB-2 Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) с ожидаемой средней общей выживаемостью <2 лет. У пациентов с MDS высокого риска (INT-2/высокий балл IPSS или высокий/очень высокий балл IPSS-R) вероятность прогрессирования AML составляет от 33% до 45% соответственно, а медиана выживаемости составляет около 12 месяцев без вмешательства (Greenberg *et al.* Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. *Blood* 2006;108(2):419-25 1997).

В некоторых вариантах осуществления гематологическое злокачественное новообразование, подлежащее лечению, представляет собой MDS высокого риска.

[0038] В одном варианте осуществления рак, который подлежит лечению способами настоящего изобретения, представляет собой устойчивый к химиотерапии острый миелоидный лейкоз. В одном варианте осуществления рак, подлежащий лечению, представляет собой острый миелоидный лейкоз, устойчивый к цитарабину. В одном варианте осуществления рак, который подлежит лечению этим способом, представляет собой острый моноцитарный лейкоз. В одном варианте осуществления рак, который подлежит лечению этим способом, представляет собой острый лимфобластный лейкоз. В одном варианте осуществления рак, который подлежит лечению этим способом, представляет собой диффузную смешанноклеточную лимфому. В одном варианте осуществления рак, который подлежит лечению этим способом, представляет собой миелодиспластический синдром. В одном варианте осуществления рак, который подлежит лечению этим способом, представляет собой первичную выпотную лимфому. В одном варианте осуществления рак, который подлежит лечению этим способом, представляет собой эритролейкоз. В одном варианте осуществления рак, который подлежит лечению этим способом, представляет собой хронический миелоидный лейкоз. В одном варианте осуществления рак, который подлежит лечению этим способом, представляет собой хронический моноцитарный лейкоз. В одном варианте осуществления рак, который подлежит лечению этим способом, представляет собой В-клеточную лимфому.

[0039] В одном аспекте рак, подлежащий лечению, представляет собой диффузную В-крупноклеточную лимфому с двумя транслокациями или диффузную В-крупноклеточную

лимфому с тремя транслокациями.

[0040] В контексте данного документа термины «субъект» и «пациент» могут применяться взаимозаменяемо и означают млекопитающее, нуждающееся в лечении, *например*, домашние животные (*например*, собаки, кошки и т.п.), сельскохозяйственные животные (*например*, коровы, свиньи, лошади, овцы, козы и т.п.) и лабораторные животные (*например*, крысы, мыши, морские свинки и т.п.). Как правило, субъектом является человек, нуждающийся в лечении.

[0041] «Эффективное количество» соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли представляет собой количество, достаточное для обеспечения терапевтического эффекта при лечении рака или для задержки или минимизации одного или нескольких симптомов, ассоциированных с состоянием, при комбинации с вторым противораковым средством, таким как миметик ВНЗ или средство деметилирования ДНК, или их комбинацией. «Эффективное количество» второго противоракового средства, как описано в данном документе, представляет собой количество, достаточное для обеспечения терапевтического эффекта при лечении состояния или для задержки или минимизации одного или нескольких симптомов, ассоциированных с состоянием, в комбинации с соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью. Термины «терапевтически эффективное количество» и «эффективное количество» используются взаимозаменяемо. Термин «эффективное количество» может охватывать количество, которое улучшает общую терапию, уменьшает или устраняет симптомы, признаки или причины состояния и/или повышает терапевтическую эффективность другого терапевтического средства. В определенных вариантах осуществления эффективное количество представляет собой количество, достаточное для достижения терапевтических эффектов при лечении рака (включая солидные опухоли и гемобластозы, как дополнительно описано в данном документе).

[0042] Точное количество соединения формулы (I) (или его фармацевтически приемлемой соли), миметика ВНЗ или средства деметилирования ДНК, или их комбинации, вводимых субъекту, будет зависеть от различных факторов, таких как данное лекарство, фармацевтический состав, способ введения, тип заболевания или нарушения, личность субъекта, который подлежит лечению, и т.п., но, тем не менее, специалист в данной области техники может определить в обычном порядке. Например, определение эффективного количества будет также зависеть от степени, серьезности и типа клеточной пролиферации. Квалифицированный специалист сможет определить подходящие дозировки в зависимости от этих и других факторов. При совместном введении с другими терапевтическими средствами, например, при совместном введении с противораковым средством,

«эффективное количество» любого дополнительного терапевтического средства (средств) будет зависеть от типа применяемого лекарственного средства. Подходящие дозировки одобренных терапевтических средств известны и могут быть откорректированы специалистом в данной области техники в соответствии с состоянием субъекта, типом состояния (состояний), подлежащего (подлежащих) лечению, и количеством соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В тех случаях, когда количество явно не указано, следует исходить из фактического количества. Ниже приведены неограничивающие примеры эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

[0043] Эффективное количество соединения формулы (I), его фармацевтически приемлемой соли или второго противоракового средства обычно находится в диапазоне от 0,1 мкг до 100 мг/кг массы тела реципиента (млекопитающего) в день и, в частности, обычно в диапазоне от 1 до 10 мг/кг массы тела в день. Таким образом, фактическое количество в день для взрослого млекопитающего с весом 70 кг обычно составляет от 70 до 700 мг, где это количество можно вводить в виде индивидуальной дозы в день или обычно в виде серии частичных доз (таких как, например, два, три, четыре, пять или шесть) в день, чтобы общая суточная доза была одинаковой. Эффективная доза соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для субъекта может составлять от 10 мкг до 500 мг. Специалистам в данной области техники известны эффективные количества миметиков ВНЗ и средств деметилирования ДНК. Иллюстративные количества дополнительно обсуждаются ниже.

[0044] Термин «лечить» означает уменьшение, подавление, смягчение, ослабление, остановку или стабилизацию развития или прогрессирования заболевания/нарушения (например, прогрессирующего гематологического злокачественного новообразования, такого как острый миелогенный лейкоз (AML), миелодиспластический синдром (MDS), хронический миеломоноцитарный лейкоз (CMML), миелоидная саркома, множественная миелома или лимфома (например, Т-клеточная лимфома)), уменьшение тяжести заболевания/нарушения или нормализации симптомов, ассоциированных с заболеванием/нарушением. Лечение также можно продолжать после исчезновения симптомов, например, чтобы уменьшить вероятность или отсрочить их рецидив.

[0045] Положительные терапевтические эффекты при раке можно измерить несколькими способами. Введение терапевтически эффективного количества комбинаций, описанных в данном документе, имеет преимущество перед соединениями, входящими в состав отдельных компонентов. Используемый в данном документе термин «предпочтительные комбинации» означает такие комбинации, которые обеспечивают по меньшей мере одно из

следующих улучшенных свойств по сравнению с индивидуальным введением терапевтически эффективного количества компонента соединения: i) больший противораковый эффект, чем у наиболее активного отдельного средства в отдельности ; ii) синергетический противораковый эффект; или iii) аддитивная активность.

[0046] Термин «миелодиспластический синдром» относится к гематологическим состояниям, характеризующимся нарушениями продуцирования одного или нескольких клеточных компонентов крови (эритроцитов, лейкоцитов (кроме лимфоцитов) и тромбоцитов (или их клеток-предшественников, мегакариоцитов)).

[0047] Термин «рецидив» относится к ситуации, когда после терапии у пациентов, перенесших ремиссию рака, включая AML, происходит возвращение раковых клеток.

[0048] Термин «рефрактерный или устойчивый» относится к обстоятельству, при котором у пациентов даже после интенсивного лечения в организме остаются остаточные раковые клетки.

[0049] Используемый в данном документе термин «устойчивый к химиотерапии острый миелоидный лейкоз» относится к форме острого миелоидного лейкоза, которая устойчива или рефрактерна к стандартной химиотерапии острого миелоидного лейкоза. В одном варианте осуществления стандартная химиотерапия острого миелоидного лейкоза включает один или несколько одобренных химиотерапевтических средств, выбранных из цитарабина, доксорубина, даунорубина (дауномицина), идарубина, клардрина (Leustatin[®], 2-CdA), флударабина (Fludara[®]), топотекана, этопозиды (VP-16), 6-тиогуанина или 6-TG, гидроксимочевина (Hydrea[®]), кортикостероидов (например, преднизолона или дексаметазона (Decadron[®]), метотрексата или MTX, 6-меркаптопурина или 6-MP, азацитидина (Vidaza[®]), децитабина (Dacogen[®]).

[0050] Используемый в данном документе термин «устойчивый к цитарабину острый миелоидный лейкоз» относится к форме острого миелоидного лейкоза, который устойчив или рефрактерен к лечению заболевания цитарабином, отдельно или в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами.

[0051] Используемый в данном документе термин «диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома с двумя транслокациями» относится к форме лимфомы или диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфоме, при которой клетки лимфомы изменены в двух онкогенах, а именно *c-MYC* и *BCL2* или *BCL6*. В одном варианте осуществления данным способом лечат диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому с двумя транслокациями, которая характеризуется изменениями генов в *c-MYC* и *BCL2*. В другом варианте осуществления данным способом лечат диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому с двумя транслокациями, которая характеризуется изменениями генов

в *c-MYC* и *BCL6*.

[0052] Используемый в данном документе термин «диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома с тремя транслокациями» относится к форме лимфомы или диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфоме, при которой клетки лимфомы изменены в трех онкогенах, а именно *c-MYC*, *BCL2* и *BCL6*. В одном варианте осуществления способом лечат диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому с тремя транслокациями.

[0053] В данном описании «фармацевтически приемлемая соль» представляет собой фармацевтически приемлемую соль органической или неорганической кислоты или основания соединения, описанного в данном документе. Типичные фармацевтически приемлемые соли органических или неорганических оснований включают, например, соли щелочных металлов (например, натрия), соли щелочноземельных металлов (например, кальция) и соли аммония (например, соль трис(гидроксиметил)аминометана, гидрамина и N-метилглюкамин аммония). Типичные фармацевтически приемлемые органические или неорганические кислоты или соли оснований включают, например, ацетат, амсонат (4,4-диаминостильбен-2,2-дисульфат), бензолсульфонат, бензонат, бикарбонат, бисульфат, битартрат, борат, бромид, бутират, кальций эдетат, камзилат, карбонат, хлорид, цитрат, клавуларият, дигидрохлорид, эдетат, эдисилат, эстолат, эзилат, фунарат, глюцептат, глюконат, глутамат, гликоллиларсанилат, гексафторфосфат, гексилрезорцинат, гидробромид, гидрохлорид, гидроксинафтоат, йодид, изотионат, лактат, лактобионат, лаурат, малат, малеат, манделат, мезилат, метилбромид, метилнитрат, метилсульфат, слизь, напсилат, нитрат, 3-гидрокси-2-нафтоат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат (1,1-метен-бис-2-гидрокси-3-нафтоат, эинбонат), пантотенат, фосфат/дифосфат, пикрат, полигалактуронат, пропионат, п-толуолсульфонат, салицилат, стеарат, субацетат, сукцинат, сульфат, сульфосаликулат, сурамат, таннат, тартрат, теоклат, тозилат, триэтиодид и валерат. Фармацевтически приемлемая соль может иметь в своей структуре более одного заряженного атома. В этом случае фармацевтически приемлемая соль может иметь несколько противоионов. Таким образом, фармацевтически приемлемая соль может иметь один или несколько заряженных атомов и/или один или несколько противоионов.

[0054] В одном варианте осуществления способы, представленные в данном документе, включают введение или совместное введение одного или нескольких миметиков ВНЗ. Миметики ВНЗ представляют собой соединения, которые нацелены, уменьшают или ингибируют антиапоптотические белки из семейства BCL-2. Иллюстративные неограничивающие миметики ВНЗ включают венетоклакс, BGB-11417, навитоклакс (ABT-263), LP-108, S55746, S65487, AT-101, APG-1252, обатоклакс, APG2575 и BCL-201.

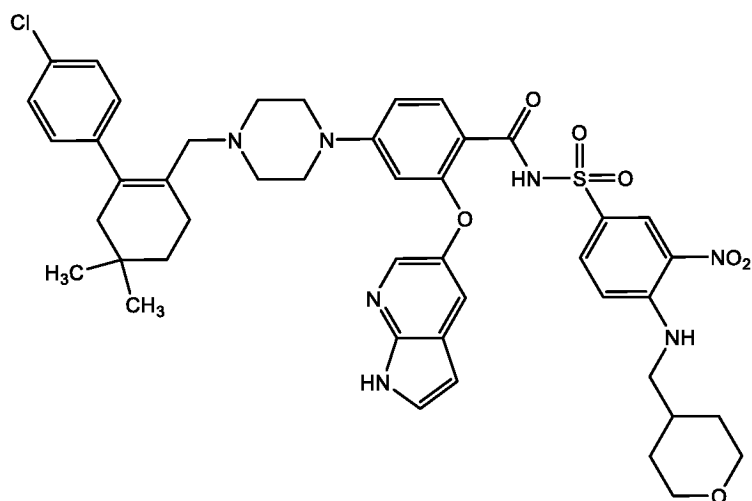
[0055] Термин «совместное введение», используемый в данном документе в отношении

по меньшей мере одного второго противоракового средства, означает, что по меньшей мере одно второе противораковое средство можно вводить вместе с соединением 1 или его фармацевтически приемлемой солью как часть одной лекарственной формы (такой как композиция, содержащая соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно второе противораковое средство) или в виде отдельных нескольких лекарственных форм. Альтернативно, по меньшей мере одно второе противораковое средство можно вводить до, последовательно с или после введения соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли. При такой комбинированной терапии как соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, так и по меньшей мере одно второе противораковое средство вводят обычными способами. Введение композиции, содержащей как соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, так и по меньшей мере одно второе противораковое средство, субъекту не исключает отдельного введения того же самого терапевтического средства, любого другого второго терапевтического средства или любого другого соединения, представленного в данном документе указанному субъекту в другое время во время курса лечения. Термин «совместное введение», используемый в данном документе в отношении дополнительного лечения рака, означает, что дополнительное лечение рака может происходить до, последовательно, одновременно или после введения соединения, представленного в данном документе.

[0056] В одном варианте осуществления миметиком ВНЗ, используемым в раскрытых способах и композициях, является венетоклакс.

[0057] Венетоклакс (VENCLEXTA®) одобрен для лечения (1) взрослых пациентов с хроническим лимфолейкозом (CLL) или мелколимфоцитарной лимфомой (SLL); и (2) в комбинации с азациитидином, или децитабином, или низкими дозами цитарабина для лечения впервые диагностированного острого миелоидного лейкоза (AML) у взрослых в возрасте 75 лет и старше или имеющих сопутствующие заболевания, препятствующие использованию интенсивной индукционной химиотерапии. Он поставляется в виде таблеток для приема внутрь, содержащих 10, 50 или 100 мг венетоклакса в качестве активного ингредиента.

[0058] Венетоклакс является селективным ингибитором белка BCL-2. Это твердое вещество от светло-желтого до темно-желтого цвета с эмпирической формулой $C_{45}H_{50}ClN_7O_7S$ и молекулярной массой 868,44. Венетоклакс химически описывается как 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид) и имеет следующую химическую структуру:



[0059] В одном варианте осуществления, в зависимости от заболевания, подлежащего лечению, и состояния субъекта, венетоклакс можно вводить перорально, парентерально (например, внутримышечными, внутривенными путями, CIV, в виде внутрикостозной инъекции или инфузии, подкожной инъекции или имплантата), в виде ингаляции, назальными, вагинальными, ректальными, сублингвальными или местными (например, трансдермальными или локальными) путями введения. Венетоклакс может быть составлен отдельно или вместе с соединением 1 и/или одним или несколькими активными средствами в подходящей дозированной форме с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, носителями, адъювантами и наполнителями, подходящими для каждого пути введения.

[0060] В одном варианте осуществления венетоклакс вводят, например, внутривенными (IV), подкожными (SC) или пероральными путями. Определенные варианты осуществления в данном документе представляют совместное введение венетоклакса с соединением 1 или его фармацевтически приемлемой солью и/или одним или несколькими дополнительными активными средствами для обеспечения терапевтического преимущества у субъектов, нуждающихся в этом. Определенные варианты осуществления в данном документе представляют совместное введение венетоклакса с соединением 1 или его фармацевтически приемлемой солью и/или одним или несколькими дополнительными активными средствами для обеспечения синергического терапевтического эффекта у субъектов, нуждающихся в этом. Совместно вводимые активные средства могут представлять собой дополнительные противораковые терапевтические средства, как описано в данном документе (например, другие средства деметилирования ДНК, миметики ВНЗ или стандарты лечения). В определенных вариантах осуществления совместно вводимым(и) активным средством(ами) является азациитидин. В определенных вариантах осуществления совместно вводимое(ые) средство(а) можно вводить дозированно, например,

перорально или путем инъекции (например, IV или SC).

[0061] В определенных вариантах осуществления циклы лечения включают многократные дозы венетоклакса, вводимые субъекту, нуждающемуся в этом, в течение нескольких дней (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или более 14 дней). В определенных вариантах осуществления циклы лечения включают введение нескольких доз венетоклакса субъекту, нуждающемуся в этом, в течение нескольких недель (например, 1, 2, 3, 4 или более 5 недель). Подходящие дозированные количества для способов, представленных в данном документе, включают, например, терапевтически эффективные количества и профилактически эффективные количества. Например, в определенных вариантах осуществления количество венетоклакса, вводимого способами, представленными в данном документе, может варьироваться, например, от приблизительно 5 мг/день до приблизительно 2000 мг/день. В одном варианте осуществления диапазон составляет от приблизительно 10 мг/день до приблизительно 2000 мг/день. В одном варианте осуществления диапазон составляет от приблизительно 20 мг/день до приблизительно 2000 мг/день. В одном варианте осуществления диапазон составляет от приблизительно 50 мг/день до приблизительно 1000 мг/день. В одном варианте осуществления диапазон составляет от приблизительно 100 мг/день до приблизительно 1000 мг/день. В одном варианте осуществления диапазон составляет от приблизительно 100 мг/день до приблизительно 500 мг/день. В одном варианте осуществления диапазон составляет от приблизительно 150 мг/день до приблизительно 500 мг/день. В одном варианте осуществления диапазон составляет от приблизительно 150 мг/день до приблизительно 250 мг/день. В одном варианте осуществления диапазон составляет от приблизительно 15 мг/день до приблизительно 425 мг/день. В определенных вариантах осуществления конкретная доза составляет приблизительно 10 мг/день. В одном варианте осуществления конкретная доза составляет приблизительно 20 мг/день. В одном варианте осуществления конкретная доза составляет приблизительно 50 мг/день. В одном варианте осуществления конкретная доза составляет приблизительно 75 мг/день. В одном варианте осуществления конкретная доза составляет приблизительно 100 мг/день. В одном варианте осуществления конкретная доза составляет приблизительно 120 мг/день. В одном варианте осуществления конкретная доза составляет приблизительно 150 мг/день. В одном варианте осуществления конкретная доза составляет приблизительно 200 мг/день. В одном варианте осуществления конкретная доза составляет приблизительно 250 мг/день. В одном варианте осуществления конкретная доза составляет приблизительно 300 мг/день. В одном варианте осуществления конкретная доза составляет приблизительно 350 мг/день. В одном варианте осуществления конкретная доза составляет приблизительно 400 мг/день. В одном варианте

[illegible]

[illegible]

количество составляет приблизительно 1 500 мг. В определенных вариантах осуществления конкретное количество составляет до приблизительно 10 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет до приблизительно 20 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет до приблизительно 50 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет до приблизительно 75 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет до приблизительно 100 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет до приблизительно 120 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет до приблизительно 150 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет до приблизительно 200 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет до приблизительно 250 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет до приблизительно 300 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет до приблизительно 350 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет до приблизительно 400 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет до приблизительно 450 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет до приблизительно 500 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет до приблизительно 600 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет до приблизительно 700 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет до приблизительно 800 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет до приблизительно 900 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет до приблизительно 1 000 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет до приблизительно 1 200 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет до приблизительно 1 500 мг.

[0063] В одном варианте осуществления венетоклакс может быть доставлен в виде однократной дозы, такой как, *например*, однократная болюсная инъекция или пероральные таблетки или пилюли; или с течением времени, такой как, *например*, непрерывная инфузия с течением времени или разделенные болюсные дозы с течением времени. В одном варианте осуществления венетоклакс можно вводить повторно, при необходимости, *например*, до стабилизации или регрессии заболевания у пациента или до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности у пациента. Стабильное заболевание или его отсутствие определяется методами, известными в данной области техники, такими как оценка симптомов пациента, физикальное обследование, визуализация опухоли, которая была визуализирована с помощью рентгеновского излучения, компьютерной томографии,

ПЭТ или МРТ, и других общепринятых методов оценки.

[0064] В одном варианте осуществления венетоклакс можно вводить один раз в день или разделять на несколько суточных доз, таких как два раза в день, три раза в день и четыре раза в день. В одном варианте осуществления введение может быть непрерывным (т.е. ежедневно в течение последовательных дней или каждый день), прерывистым, например, циклами (т.е. включая дни, недели или месяцы отдыха, когда лекарственное средство не вводится). В одном варианте осуществления венетоклакс вводят ежедневно, например, один или несколько раз в день в течение определенного периода времени. В одном варианте осуществления венетоклакс вводят ежедневно в течение непрерывного периода, составляющего по меньшей мере 7 дней. В некоторых вариантах осуществления венетоклакс вводят в течение периодов продолжительностью более 5 недель. В одном варианте осуществления венетоклакс вводят периодически, т.е. останавливаясь и начиная через регулярные или нерегулярные интервалы. В одном варианте осуществления венетоклакс вводят от одного до шести дней в неделю. В одном варианте осуществления венетоклакс вводят через день. В одном варианте осуществления венетоклакс вводят циклами (например, вводят ежедневно или непрерывно в течение определенного периода, прерываемого периодом отдыха). В одном варианте осуществления венетоклакс вводят ежедневно в течение двух-восьми недель подряд, затем период отдыха без введения до одной недели; или, например, ежедневное введение в течение одной недели, затем период отдыха без введения до трех недель).

[0065] В одном варианте осуществления частота введения составляет от приблизительно ежедневного до приблизительно ежемесячного. В одном варианте осуществления венетоклакс вводят один раз в день. В другом варианте осуществления венетоклакс вводят два раза в день. В еще одном варианте осуществления венетоклакс вводят три раза в день. В еще одном варианте осуществления венетоклакс вводят четыре раза в день. В одном варианте осуществления венетоклакс вводят через день. В одном варианте осуществления венетоклакс вводят два раза в неделю. В одном варианте осуществления венетоклакс вводят один раз в неделю. В одном варианте осуществления венетоклакс вводят один раз каждые две недели. В одном варианте осуществления венетоклакс вводят один раз каждые три недели. В одном варианте осуществления венетоклакс вводят один раз каждые четыре недели.

[0066] В одном варианте осуществления венетоклакс вводят перорально в течение 7 дней, после чего следует схема постепенного повышения дозы до рекомендуемой суточной дозы. В одном варианте осуществления 20 мг/день венетоклакса вводят в дни 1-7. В одном варианте осуществления рекомендуемая суточная доза составляет 400 мг. В одном варианте

осуществления венетоклакс вводят по следующему протоколу:

Неделя	Дозировка
1	20 мг
2	50 мг
3	100 мг
4	200 мг
5	400 мг

[0067] В одном варианте осуществления способы, представленные в данном документе, включают введение или совместное введение одного или нескольких средств деметилирования ДНК.

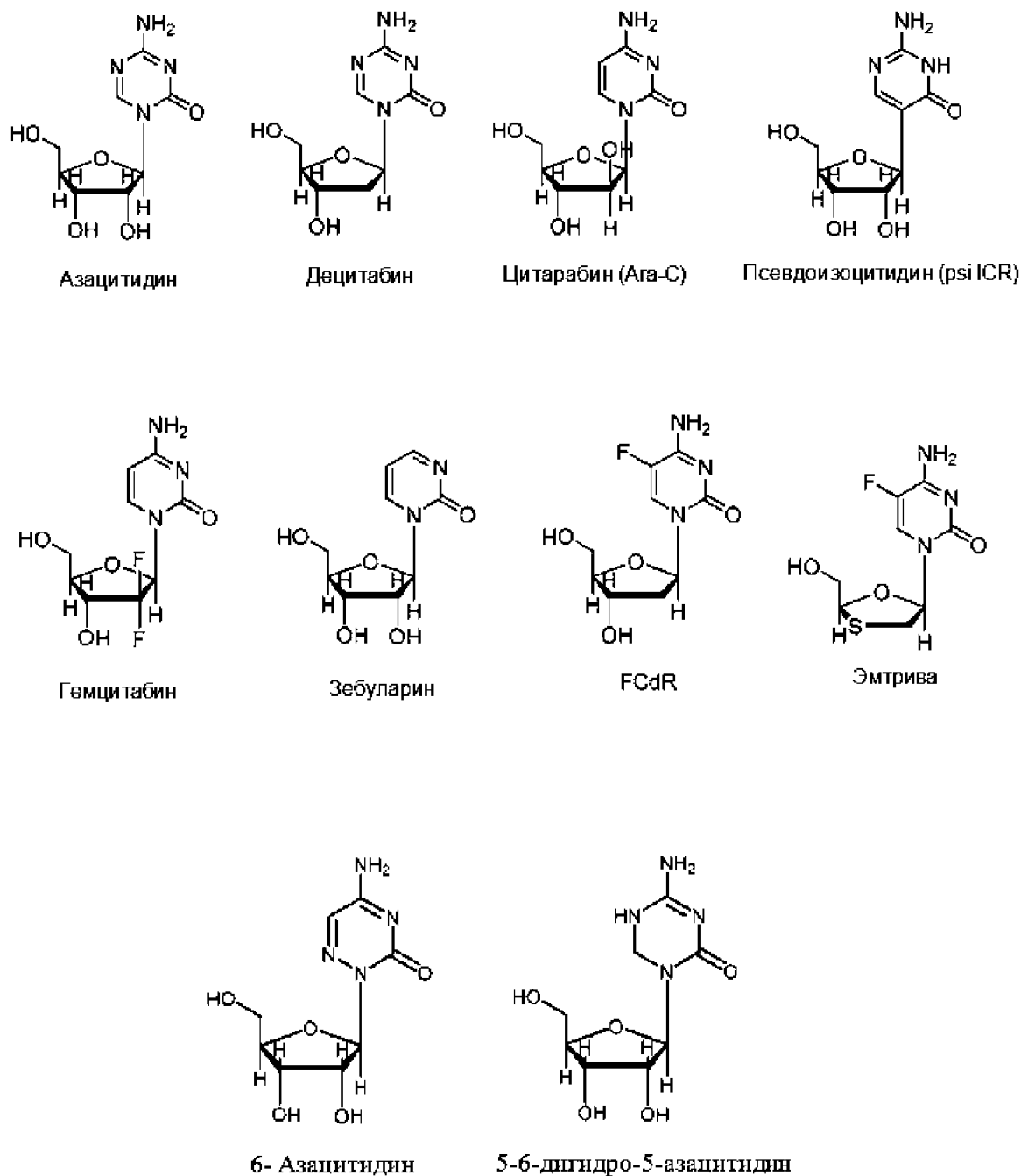
[0068] Термин «средство деметилирования ДНК» относится к средству, которое ингибирует перенос метильной группы к ДНК. В одном варианте осуществления средство деметилирования ДНК представляет собой аналог цитидина.

[0069] Термин «аналог цитидина», используемый в данном документе, включает свободное основание аналога цитидина или его соль, сольват, гидрат, сокристалл, комплекс, пролекарство, предшественник, метаболит и/или производное. В определенных вариантах осуществления аналог цитидина, упомянутый в данном документе, включает свободное основание аналога цитидина или его соль, сольват, гидрат, сокристалл или комплекс. В определенных вариантах осуществления аналог цитидина, упомянутый в данном документе, включает свободное основание аналога цитидина или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат.

[0070] В некоторых вариантах осуществления аналог цитидина представляет собой 5-азациитидин (азациитидин, азацитидин) или 5-аза-2'-дезоксцитидин (децитабин). В определенных вариантах осуществления аналог цитидина представляет собой, например: 1-β-D-арабинофуранозилцитозин (цитарабин или ara-C); псевдоизоцитидин (psi ICR); 5-фтор-2'-дезоксцитидин (FCdR); 2'-дезоксидифторцитидин (гемцитабин); 5-аза-2'-дезоксидифторцитидин; 5-аза-2'-дезоксидифторцитидин; 1-β-D-рибофуранозил-2(1*H*)-пиримидинон (зебуларин); 2',3'-дидезокси-5-фтор-3'-тиацитидин (эмтрива); 2'-циклоцитидин (анцитабин); 1-β-D-арабинофуранозил-5-азацитозин (фазарабин или ара-AC); 6-азациитидин (6-аза-CR); 5,6-дигидро-5-азациитидин (dH-аза-CR); N⁴-пентилоксикарбонил-5'-дезоксидифторцитидин (капецитабин); N⁴-октадецилцитарабин; или цитарабин элаидиновой кислоты. В определенных вариантах осуществления аналоги цитидина включают любое соединение, которое структурно связано с цитидином или дезоксцитидином и функционально имитирует и/или противодействует действию

цитидина или дезоксицитидина.

[0071] Иллюстративные аналоги цитидина имеют структуру, представленную ниже:



[0072] В определенных вариантах осуществления аналог цитидина представляет собой азациитидин.

[0073] Азациитидин представляет собой 4-амино-1-β-D-рибофуранозил-s-триазин-2(1H)-он, также известный как VIDAZA® (Celgene Corporation). Его эмпирическая формула представляет собой C₈H₁₂N₄O₅, молекулярная масса равна 244. Азациитидин представляет собой твердое вещество от белого до почти белого цвета, нерастворимое в ацетоне, этаноле

и метилкетоне; слабо растворим в этаноле/воде (50/50), пропиленгликоле и полиэтиленгликоле; умеренно растворим в воде, водонасыщенном октаноле, 5% декстрозе в воде, N-метил-2-пирролидоне, физиологическом растворе и 5% Tween 80 в воде и растворим в диметилсульфоксиде (DMSO).

[0074] VIDAZA® одобрен для лечения пациентов с MDS высокого риска. Поставляется в стерильной форме для разведения в виде суспензии для подкожного введения или разведения в виде раствора с дальнейшим разведением для внутривенной инфузии. Флаконы VIDAZA® содержат 100 мг азациитидина и 100 мг маннита в виде стерильного лиофилизированного порошка. Одобренный график дозирования представляет собой подкожную инъекцию два раза в день или однократную ежедневную внутривенную инфузию в течение семи последовательных дней 28-дневного цикла лечения.

[0075] Пероральный азациитидин эффективен и безопасен у пациентов с миелодиспластическим синдромом (MDS) и острым миелоидным лейкозом (AML) с низким риском. В одном варианте осуществления доза, применяемая у пациентов с MDS и AML, составляет 300 мг один раз в день в зависимости от продолжительного введения дозы (14 или 21 дней 28-дневного цикла лечения). В одном варианте осуществления начальная доза перорального азациитидина составляет 120 мг, а максимально переносимая доза составляет 480 мг.

[0076] В одном варианте осуществления, в зависимости от заболевания, подлежащего лечению, и состояния субъекта, азациитидин можно вводить перорально, парентерально (например, внутримышечными, внутривенными путями, CIV, в виде внутрикостной инъекции или инфузии, подкожной инъекции или имплантата), в виде ингаляции, назальными, вагинальными, ректальными, сублингвальными или местными (например, трансдермальными или локальными) путями введения. Азациитидин может быть составлен отдельно или вместе с соединением 1 и/или одним или несколькими активными средствами в подходящей дозированной форме с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, носителями, адъювантами и наполнителями, подходящими для каждого пути введения.

[0077] В одном варианте осуществления азациитидин вводят, например, внутривенными (IV), подкожными (SC) или пероральными путями. Определенные варианты осуществления в данном документе представляют совместное введение азациитидина с соединением 1 или его фармацевтически приемлемой солью и/или одним или несколькими дополнительными активными средствами для обеспечения терапевтического преимущества у субъектов, нуждающихся в этом. Определенные варианты осуществления в данном документе представляют совместное введение азациитидина с соединением 1 или

его фармацевтически приемлемой солью и/или одним или несколькими дополнительными активными средствами для обеспечения синергического терапевтического эффекта у субъектов, нуждающихся в этом. Совместно вводимые активные средства могут представлять собой дополнительные противораковые терапевтические средства, как описано в данном документе (например, другие средства деметилирования ДНК, миметики ВНЗ или стандарты лечения). В определенных вариантах осуществления совместно вводимым(и) активным средством(ами) является венетоклакс. В определенных вариантах осуществления совместно вводимое(ые) средство(а) можно вводить дозированно, например, перорально или путем инъекции (например, IV или SC).

[0078] В определенных вариантах осуществления циклы лечения включают многократные дозы азациитидина, вводимые субъекту, нуждающемуся в этом, в течение нескольких дней (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или более 14 дней), необязательно с последующими перерывами в приеме лекарственных средств (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 или более 28 дней). Подходящие дозированные количества для способов, представленных в данном документе, включают, например, терапевтически эффективные количества и профилактически эффективные количества. Например, в определенных вариантах осуществления количество азациитидина, вводимого способами, представленными в данном документе, может варьироваться, например, от приблизительно 50 мг/м²/день до приблизительно 2000 мг/м²/день. В определенных вариантах осуществления количество азациитидина составляет от приблизительно 100 мг/м²/день до приблизительно 1000 мг/м²/день. В определенных вариантах осуществления количество азациитидина составляет от приблизительно 100 мг/м²/день до приблизительно 500 мг/м²/день. В определенных вариантах осуществления количество азациитидина составляет от приблизительно 50 мг/м²/день до приблизительно 500 мг/м²/день. В определенных вариантах осуществления количество азациитидина составляет от приблизительно 50 мг/м²/день до приблизительно 200 мг/м²/день. В определенных вариантах осуществления количество азациитидина составляет от приблизительно 50 мг/м²/день до приблизительно 100 мг/м²/день. В определенных вариантах осуществления количество азациитидина составляет от приблизительно 50 мг/м²/день до приблизительно 75 мг/м²/день. В определенных вариантах осуществления количество азациитидина составляет от приблизительно 120 мг/м²/день до приблизительно 250 мг/м²/день. В определенных вариантах осуществления конкретная доза составляет приблизительно 50 мг/м²/день. В одном варианте осуществления конкретная доза составляет приблизительно 60 мг/м²/день. В одном варианте осуществления конкретная доза составляет приблизительно 75 мг/м²/день. В одном

[illegible]

[0080] В одном варианте осуществления количество азациитидина в фармацевтической композиции или лекарственной форме, представленной в данном документе, может находиться в диапазоне, например, от приблизительно 5 мг до приблизительно 2000 мг. В одном варианте осуществления диапазон составляет от приблизительно 10 мг до

[illegible]

осуществления конкретное количество составляет до приблизительно 50 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет до приблизительно 75 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет до приблизительно 100 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет до приблизительно 120 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет до приблизительно 150 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет до приблизительно 200 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет до приблизительно 250 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет до приблизительно 300 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет до приблизительно 350 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет до приблизительно 400 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет до приблизительно 450 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет до приблизительно 500 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет до приблизительно 600 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет до приблизительно 700 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет до приблизительно 800 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет до приблизительно 900 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет до приблизительно 1 000 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет до приблизительно 1 200 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет до приблизительно 1 500 мг.

[0081] В одном варианте осуществления азациитидин может быть доставлен в виде однократной дозы, такой как, *например*, однократная болюсная инъекция или пероральные таблетки или пилюли; или с течением времени, такой как, *например*, непрерывная инфузия с течением времени или разделенные болюсные дозы с течением времени. В одном варианте осуществления азациитидин можно вводить повторно, при необходимости, *например*, до стабилизации или регрессии заболевания у пациента или до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности у пациента. Стабильное заболевание или его отсутствие определяется методами, известными в данной области техники, такими как оценка симптомов пациента, физикальное обследование, визуализация опухоли, которая была визуализирована с помощью рентгеновского излучения, компьютерной томографии, ПЭТ или МРТ, и других общепринятых методов оценки.

[0082] В одном варианте осуществления азациитидин можно вводить один раз в день или разделять на несколько суточных доз, таких как два раза в день, три раза в день и четыре

раза в день. В одном варианте осуществления введение может быть непрерывным (т.е. ежедневно в течение последовательных дней или каждый день), прерывистым, например, циклами (т.е. вводить ежедневно или непрерывно в течение определенного периода, прерываемого периодом отдыха, когда лекарственное средство не вводится). В одном варианте осуществления азацитидин вводят ежедневно, например, один или несколько раз в день в течение определенного периода времени. В одном варианте осуществления азацитидин вводят ежедневно в течение непрерывного периода, составляющего по меньшей мере 7 дней. В некоторых вариантах осуществления азацитидин вводят до 52 недель. В одном варианте осуществления азацитидин вводят периодически, т.е. останавливаясь и начиная через регулярные или нерегулярные интервалы. В одном варианте осуществления азацитидин вводят от одного до шести дней в неделю. В одном варианте осуществления азацитидин вводят через день. В одном варианте осуществления азацитидин вводят ежедневно в течение двух-восьми недель подряд, затем период отдыха без введения до одной недели; или, например, ежедневное введение в течение одной недели, затем период отдыха без введения до трех недель).

[0083] В одном варианте осуществления частота введения составляет от приблизительно ежедневного до приблизительно ежемесячного. В одном варианте осуществления частота введения составляет от приблизительно ежедневного до приблизительно ежемесячного. В другом варианте осуществления азацитидин вводят два раза в день. В еще одном варианте осуществления азацитидин вводят три раза в день. В еще одном варианте осуществления азацитидин вводят четыре раза в день. В одном варианте осуществления азацитидин вводят через день. В одном варианте осуществления азацитидин вводят два раза в неделю. В одном варианте осуществления азацитидин вводят один раз в неделю. В одном варианте осуществления азацитидин вводят один раз каждые две недели. В одном варианте осуществления азацитидин вводят один раз каждые три недели. В одном варианте осуществления азацитидин вводят один раз каждые четыре недели.

[0084] В одном варианте осуществления азацитидин вводят один раз в день от одного дня до шести месяцев. В одном варианте осуществления азацитидин вводят от одной недели до трех месяцев. В одном варианте осуществления азацитидин вводят от одной недели до четырех недель. В одном варианте осуществления азацитидин вводят от одной недели до трех недель. В одном варианте осуществления азацитидин вводят от одной недели до двух недель. В одном варианте осуществления азацитидин вводят один раз в день в течение приблизительно одной недели. В одном варианте осуществления азацитидин вводят один раз в день в течение приблизительно двух недель. В одном варианте осуществления азацитидин вводят один раз в день в течение приблизительно трех недель. В одном варианте

осуществления азацитидин вводят один раз в день в течение приблизительно четырех недель. В одном варианте осуществления азацитидин вводят один раз в день в течение приблизительно 6 недель. В одном варианте осуществления азацитидин вводят один раз в день в течение приблизительно 9 недель. В одном варианте осуществления азацитидин вводят один раз в день в течение приблизительно 12 недель. В одном варианте осуществления азацитидин вводят один раз в день в течение приблизительно 15 недель. В одном варианте осуществления азацитидин вводят один раз в день в течение приблизительно 18 недель. В одном варианте осуществления азацитидин вводят один раз в день в течение приблизительно 21 недель. В одном варианте осуществления азацитидин вводят один раз в день в течение приблизительно 26 недель. В определенных вариантах осуществления азацитидин вводят периодически. В определенных вариантах осуществления азацитидин вводят периодически в количестве от приблизительно 50 мг/м²/день до приблизительно 2000 мг/м²/день. В определенных вариантах осуществления азацитидин вводят непрерывно. В некоторых вариантах осуществления азацитидин вводят непрерывно в количестве от приблизительно 50 мг/м²/день до приблизительно 1000 мг/м²/день.

[0085] В определенных вариантах осуществления азацитидин вводят пациенту циклами (например, ежедневное введение в течение одной недели, затем период отдыха без введения до трех недель). Циклически повторяющаяся терапия включает введение активного средства в течение некоторого периода времени с последующим периодом отдыха в течение некоторого времени и повторение данного последовательного введения. Циклическая терапия может уменьшить развитие устойчивости, избежать или уменьшить побочные эффекты и/или повысить эффективность лечения.

[0086] В одном варианте осуществления способ, представленный в данном документе, включает введение азацитидина в 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40 или более 40 циклах. В одном варианте осуществления среднее количество циклов, вводимых группе пациентов, составляет приблизительно 1. В одном варианте осуществления среднее количество циклов составляет приблизительно 2. В одном варианте осуществления среднее количество циклов составляет приблизительно 3. В одном варианте осуществления среднее количество циклов составляет приблизительно 4. В одном варианте осуществления среднее количество циклов составляет приблизительно 5. В одном варианте осуществления среднее количество циклов составляет приблизительно 6. В одном варианте осуществления среднее количество циклов составляет приблизительно 7. В одном варианте осуществления среднее количество циклов составляет приблизительно 8. В одном варианте осуществления среднее

количество циклов составляет приблизительно 9. В одном варианте осуществления среднее количество циклов составляет приблизительно 10. В одном варианте осуществления среднее количество циклов составляет приблизительно 11. В одном варианте осуществления среднее количество циклов составляет приблизительно 12. В одном варианте осуществления среднее количество циклов составляет приблизительно 13. В одном варианте осуществления среднее количество циклов составляет приблизительно 14. В одном варианте осуществления среднее количество циклов составляет приблизительно 15. В одном варианте осуществления среднее количество циклов составляет приблизительно 16. В одном варианте осуществления среднее количество циклов составляет приблизительно 17. В одном варианте осуществления среднее количество циклов составляет приблизительно 18. В одном варианте осуществления среднее количество циклов составляет приблизительно 19. В одном варианте осуществления среднее количество циклов составляет приблизительно 20. В одном варианте осуществления среднее количество циклов составляет приблизительно 21. В одном варианте осуществления среднее количество циклов составляет приблизительно 22. В одном варианте осуществления среднее количество циклов составляет приблизительно 23. В одном варианте осуществления среднее количество циклов составляет приблизительно 24. В одном варианте осуществления среднее количество циклов составляет приблизительно 25. В одном варианте осуществления среднее количество циклов составляет приблизительно 26. В одном варианте осуществления среднее количество циклов составляет приблизительно 27. В одном варианте осуществления среднее количество циклов составляет приблизительно 28. В одном варианте осуществления среднее количество циклов составляет приблизительно 29. В одном варианте осуществления среднее количество циклов составляет приблизительно 30. В одном варианте осуществления среднее количество циклов составляет более приблизительно 30 циклов.

[0087] В одном варианте осуществления азациитидин вводят пациенту в дозе, представленной в данном документе, в течение 28-дневного цикла, который состоит из 7-дневного периода лечения и 21-дневного периода отдыха. В одном варианте осуществления азациитидин вводят пациенту в дозе, представленной в данном документе, каждый день с дня 1 по день 7 с последующим периодом отдыха с дня 8 по день 28 без введения азациитидина. В одном варианте осуществления азациитидин вводят пациенту циклами, каждый цикл состоит из 7-дневного периода лечения, за которым следует 21-дневный период отдыха. В конкретных вариантах осуществления азациитидин вводят пациенту в дозе приблизительно 50, приблизительно 60, приблизительно 70,

приблизительно 75, приблизительно 80, приблизительно 90 или приблизительно 100 мг/м²/день в течение 7 дней с последующим периодом отдыха, составляющим 21 день. В одном варианте осуществления азацитидин вводят внутривенно. В одном варианте осуществления азацитидин вводят подкожно.

[0088] В других вариантах осуществления азацитидин вводят перорально циклами. В одном варианте осуществления азацитидин вводят ежедневно однократно или в несколько приемов в течение приблизительно одной недели. В одном варианте осуществления азацитидин вводят ежедневно в течение приблизительно двух недель. В одном варианте осуществления азацитидин вводят ежедневно в течение приблизительно трех недель. В одном варианте осуществления азацитидин вводят ежедневно в течение приблизительно четырех недель. В одном варианте осуществления азацитидин вводят ежедневно в течение приблизительно пяти недель. В одном варианте осуществления азацитидин вводят ежедневно в течение приблизительно шести недель. В одном варианте осуществления азацитидин вводят ежедневно в течение приблизительно восьми недель. В одном варианте осуществления азацитидин вводят ежедневно в течение приблизительно десяти недель. В одном варианте осуществления азацитидин вводят ежедневно в течение приблизительно пятнадцати недель. В одном варианте осуществления азацитидин вводят ежедневно в течение приблизительно двадцати недель. За введением следует период отдыха от приблизительно 1 дня до приблизительно десяти недель. В одном варианте осуществления способы, представленные в данном документе, представляют циклическое лечение продолжительностью, составляющей приблизительно одну неделю. В одном варианте осуществления способы, представленные в данном документе, представляют циклическое лечение продолжительностью, составляющей приблизительно двух недель. В одном варианте осуществления способы, представленные в данном документе, представляют циклическое лечение продолжительностью, составляющей приблизительно три недели. В одном варианте осуществления способы, представленные в данном документе, представляют циклическое лечение продолжительностью, составляющей приблизительно четыре недели. В одном варианте осуществления способы, представленные в данном документе, представляют циклическое лечение продолжительностью, составляющей приблизительно пяти недель. В одном варианте осуществления способы, представленные в данном документе, представляют циклическое лечение продолжительностью, составляющей приблизительно шести недель. В одном варианте осуществления способы, представленные в данном документе, представляют циклическое лечение продолжительностью, составляющей приблизительно восьми недель. В одном варианте осуществления способы, представленные в данном документе, представляют циклическое

лечение продолжительностью, составляющей приблизительно десяти недель. В одном варианте осуществления способы, представленные в данном документе, представляют циклическое лечение продолжительностью, составляющей приблизительно пятнадцати недель. В одном варианте осуществления способы, представленные в данном документе, представляют циклическое лечение продолжительностью, составляющей приблизительно двадцати недель. В некоторых вариантах осуществления азациитидин вводят ежедневно однократно или в несколько приемов в течение приблизительно одной недели. В одном варианте осуществления азациитидин вводят ежедневно в течение приблизительно двух недель. В одном варианте осуществления азациитидин вводят ежедневно в течение приблизительно трех недель. В одном варианте осуществления азациитидин вводят ежедневно в течение приблизительно четырех недель. В одном варианте осуществления азациитидин вводят ежедневно в течение приблизительно пяти недель. В одном варианте осуществления азациитидин вводят ежедневно в течение приблизительно шести недель. В одном варианте осуществления период отдыха составляет приблизительно 1, 3, 5, 7, 9, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 29 или 30 дней. В некоторых вариантах осуществления период отдыха составляет приблизительно 1 день. В некоторых вариантах осуществления период отдыха составляет приблизительно 3 дня. В некоторых вариантах осуществления период отдыха составляет приблизительно 7 дней. В некоторых вариантах осуществления период отдыха составляет приблизительно 14 дней. В некоторых вариантах осуществления период отдыха составляет приблизительно 28 дней. Частота, количество и продолжительность циклов введения дозы могут быть увеличены или уменьшены.

[0089] В одном варианте осуществления азациитидин вводят подкожно в течение 7 дней. В одном варианте осуществления азациитидин вводят в дни 1-7 каждого 28-дневного цикла. В одном варианте осуществления 75 мг/м²/день азациитидина вводят в дни 1-7 каждого 28-дневного цикла.

[0090] В некоторых вариантах осуществления аналог цитидина представляет собой 5-аза-2'-дезоксцитидин (децитабин).

[0091] Децитабин представляет собой 4-амино-1-(2-дезокс-β-D-эритропентофуранозил)-1,3,5-триазин-2(1*H*)он, также известный как DACOGEN[®]. Его эмпирическая формула представляет собой C₈H₁₂N₄O₄, молекулярная масса равна 228,21. Децитабин представляет собой мелкий порошок от белого до почти белого цвета, слабо растворимый в смеси этанол/вода (50/50), метанол/вода (50/50) и метанол; умеренно растворим в воде и растворим в диметилсульфоксиде (DMSO).

[0092] DACOGEN[™] одобрен для лечения пациентов с миелодиспластическими синдромами. Поставляется во флаконе из прозрачного бесцветного стекла в виде белого

стерильного лиофилизированного порошка для инъекций. Каждые 20 мл в виде однократной дозы в стеклянном флаконе содержат 50 мг децитабина, 68 мг одноосновного фосфата калия (дигидрофосфата калия) и 11,6 мг гидрохлорида натрия.

[0093] В одном варианте осуществления, в зависимости от заболевания, подлежащего лечению, и состояния субъекта, децитабин можно вводить перорально, парентерально (например, внутримышечными, внутрибрюшинными, внутривенными путями, CIV, в виде внутрикостной инъекции или инфузии, подкожной инъекции или имплантата), в виде ингаляции, назальными, вагинальными, ректальными, сублингвальными или местными (например, трансдермальными или локальными) путями введения. Децитабин может быть составлен отдельно или вместе с соединением 1 и/или одним или несколькими активными средствами в подходящей дозированной форме с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, носителями, адъювантами и наполнителями, подходящими для каждого пути введения.

[0094] В одном варианте осуществления децитабин вводят, например, внутривенными (IV), подкожными (SC) или пероральными путями. Определенные варианты осуществления в данном документе представляют совместное введение децитабин с соединением 1 или его фармацевтически приемлемой солью и/или одним или несколькими дополнительными активными средствами для обеспечения терапевтического преимущества у субъектов, нуждающихся в этом. Определенные варианты осуществления в данном документе представляют совместное введение децитабин с соединением 1 или его фармацевтически приемлемой солью и/или одним или несколькими дополнительными активными средствами для обеспечения синергического терапевтического эффекта у субъектов, нуждающихся в этом. Совместно вводимые активные средства могут представлять собой дополнительные противораковые терапевтические средства, как описано в данном документе (например, другие средства деметилирования ДНК, миметики ВНЗ или стандарты лечения).

[0095] В определенных вариантах осуществления циклы лечения включают многократные дозы децитабина, вводимые субъекту, нуждающемуся в этом, в течение нескольких дней (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или более 14 дней). Подходящие дозированные количества для способов, представленных в данном документе, включают, например, терапевтически эффективные количества и профилактически эффективные количества. Например, в определенных вариантах осуществления количество децитабина, вводимого способами, представленными в данном документе, может варьироваться, например, от приблизительно 5 мг/м²/день до приблизительно 500 мг/м²/день. В определенных вариантах осуществления количество децитабина составляет

[illegible]

[0096] В одном варианте осуществления количество децитабина в фармацевтической композиции или лекарственной форме, представленной в данном документе, может находиться в диапазоне, например, от приблизительно 5 мг/м²/день до приблизительно 500 мг/м²/день. В определенных вариантах осуществления количество децитабина составляет от приблизительно 5 мг/м²/день до приблизительно 300 мг/м²/день. В определенных вариантах осуществления количество децитабина составляет от приблизительно 5 мг/м²/день до приблизительно 100 мг/м²/день. В определенных вариантах осуществления количество децитабина составляет от приблизительно 5 мг/м²/день до приблизительно 50 мг/м²/день. В определенных вариантах осуществления количество децитабина составляет

от приблизительно 10 мг/м²/день до приблизительно 50 мг/м²/день. В определенных вариантах осуществления количество децитабина составляет от приблизительно 10 мг/м²/день до приблизительно 25 мг/м²/день. В определенных вариантах осуществления конкретная доза составляет приблизительно 5 мг/м²/день. В одном варианте осуществления конкретная доза составляет приблизительно 10 мг/м²/день. В одном варианте осуществления конкретная доза составляет приблизительно 15 мг/м²/день. В одном варианте осуществления конкретная доза составляет приблизительно 20 мг/м²/день. В одном варианте осуществления конкретная доза составляет приблизительно 25 мг/м²/день. В одном варианте осуществления конкретная доза составляет приблизительно 30 мг/м²/день. В одном варианте осуществления конкретная доза составляет приблизительно 35 мг/м²/день. В одном варианте осуществления конкретная доза составляет приблизительно 40 мг/м²/день. В одном варианте осуществления конкретная доза составляет приблизительно 45 мг/м²/день. В одном варианте осуществления конкретная доза составляет приблизительно 50 мг/м²/день. В одном варианте осуществления конкретная доза составляет приблизительно 55 мг/м²/день. В одном варианте осуществления конкретная доза составляет приблизительно 60 мг/м²/день. В одном варианте осуществления конкретная доза составляет приблизительно 70 мг/м²/день. В одном варианте осуществления конкретная доза составляет приблизительно 80 мг/м²/день. В одном варианте осуществления конкретная доза составляет приблизительно 90 мг/м²/день. В одном варианте осуществления конкретная доза составляет приблизительно 100 мг/м²/день. В одном варианте осуществления децитабин может быть доставлен в виде однократной дозы, такой как, *например*, однократная болюсная инъекция или пероральные таблетки или пилюли; или с течением времени, такой как, *например*, непрерывная инфузия с течением времени или разделенные болюсные дозы с течением времени. В одном варианте осуществления децитабин можно вводить повторно, при необходимости, *например*, до стабилизации или регрессии заболевания у пациента или до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности у пациента. Стабильное заболевание или его отсутствие определяется методами, известными в данной области техники, такими как оценка симптомов пациента, физикальное обследование, визуализация опухоли, которая была визуализирована с помощью рентгеновского излучения, компьютерной томографии, ПЭТ или МРТ, и других общепринятых методов оценки.

[0097] В одном варианте осуществления децитабин можно вводить один раз в день или разделять на несколько суточных доз, таких как два раза в день, три раза в день и четыре раза в день. В одном варианте осуществления введение может быть непрерывным (т.е. ежедневно в течение последовательных дней или каждый день), прерывистым, *например*,

циклами (т.е. включая дни, недели или месяцы отдыха, когда лекарственное средство не вводится). В одном варианте осуществления децитабин вводят ежедневно, например, один или несколько раз в день в течение определенного периода времени. В одном варианте осуществления децитабин вводят каждые 8 часов. В одном варианте осуществления децитабин вводят ежедневно в течение непрерывного периода, составляющего по меньшей мере 3 дня. В некоторых вариантах осуществления децитабин вводят до 5 дней. В одном варианте осуществления децитабин вводят периодически, т.е. останавливаясь и начиная через регулярные или нерегулярные интервалы. В одном варианте осуществления децитабин вводят через день. В одном варианте осуществления децитабин вводят циклами (например, вводят ежедневно или непрерывно в течение определенного периода, прерываемого периодом отдыха). В одном варианте осуществления децитабин вводят ежедневно в течение по меньшей мере 3 дней (например, в течение 3 дней или в течение 5 дней), затем период отдыха без введения до 6 недель; или, например, ежедневное введение в течение по меньшей мере трех дней, затем период отдыха без введения до 6 недель). Циклическая терапия может уменьшить развитие устойчивости, избежать или уменьшить побочные эффекты и/или повысить эффективность лечения.

[0098] В одном варианте осуществления способ, представленный в данном документе, включает введение децитабин в 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40 или более 40 циклах. В одном варианте осуществления среднее количество циклов, вводимых группе пациентов, составляет приблизительно 1. В одном варианте осуществления среднее количество циклов составляет приблизительно 2. В одном варианте осуществления среднее количество циклов составляет приблизительно 3. В одном варианте осуществления среднее количество циклов составляет приблизительно 4. В одном варианте осуществления среднее количество циклов составляет приблизительно 5. В одном варианте осуществления среднее количество циклов составляет приблизительно 6. В одном варианте осуществления среднее количество циклов составляет приблизительно 7. В одном варианте осуществления среднее количество циклов составляет приблизительно 8. В одном варианте осуществления среднее количество циклов составляет приблизительно 9. В одном варианте осуществления среднее количество циклов составляет приблизительно 10. В одном варианте осуществления среднее количество циклов составляет приблизительно 11. В одном варианте осуществления среднее количество циклов составляет приблизительно 12. В одном варианте осуществления среднее количество циклов составляет приблизительно 13. В одном варианте осуществления среднее количество циклов составляет приблизительно 14. В одном варианте осуществления среднее количество циклов составляет приблизительно 15. В

одном варианте осуществления среднее количество циклов составляет приблизительно 16. В одном варианте осуществления среднее количество циклов составляет приблизительно 17. В одном варианте осуществления среднее количество циклов составляет приблизительно 18. В одном варианте осуществления среднее количество циклов составляет приблизительно 19. В одном варианте осуществления среднее количество циклов составляет приблизительно 20. В одном варианте осуществления среднее количество циклов составляет приблизительно 21. В одном варианте осуществления среднее количество циклов составляет приблизительно 22. В одном варианте осуществления среднее количество циклов составляет приблизительно 23. В одном варианте осуществления среднее количество циклов составляет приблизительно 24. В одном варианте осуществления среднее количество циклов составляет приблизительно 25. В одном варианте осуществления среднее количество циклов составляет приблизительно 26. В одном варианте осуществления среднее количество циклов составляет приблизительно 27. В одном варианте осуществления среднее количество циклов составляет приблизительно 28. В одном варианте осуществления среднее количество циклов составляет приблизительно 29. В одном варианте осуществления среднее количество циклов составляет приблизительно 30. В одном варианте осуществления среднее количество циклов составляет более приблизительно 30 циклов.

[0099] В одном варианте осуществления децитабин вводят в дозе 15 мг/м² путем непрерывной внутривенной инфузии в течение 3 часов, повторяя каждые 8 часов в течение 3 дней. В одном варианте осуществления этот цикл повторяют каждые 6 недель.

[00100] В одном варианте осуществления децитабин вводят в дозе 20 мг/м² путем непрерывной внутривенной инфузии в течение 1 часа, повторяемой ежедневно в течение 5 дней. В одном варианте осуществления этот цикл повторяют каждые 4 недели.

[00101] В одном варианте осуществления первое противораковое средство и по меньшей мере одно второе противораковое средство можно вводить одновременно в одних и тех же или разных составах. В альтернативном варианте осуществления первое противораковое средство и по меньшей мере одно второе противораковое средство можно вводить последовательно, т.е. в разные временные точки.

[00102] В некоторых вариантах осуществления первое противораковое средство представляет собой фармацевтически приемлемую соль соединения формулы (I). В одном варианте осуществления первое противораковое средство представляет собой соль трис(гидроксиметил)аминометана («Tris») соединения формулы (I). В другом варианте осуществления первое противораковое средство представляет собой натриевую соль соединения формулы (I).

[00103] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой твердую или кристаллическую форму соединения формулы (I), как описано в PCT/US2019/067897, поданной 20 декабря 2019 г. Все идеи PCT/US 2019/067897 включены в данный документ посредством ссылки. В одном варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой форму A, B, C или D кристаллической формы соединения формулы (I). В одном варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой форму A, B или C кристаллической формы соли Tris соединения формулы (I). В одном варианте осуществления соединение формулы (I) или его соль Tris находится в аморфной форме.

[00104] В одном варианте осуществления схема введения дозы для способа лечения рака, описанного в предыдущих параграфах, включает введение эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли (например, соли Tris соединения формулы (I) и натриевую соль соединения формулы (I)) один раз в неделю в течение одного или нескольких 28-дневных или 4-недельных циклов.

[00105] В одном варианте осуществления схема введения дозы для способа лечения рака, описанного в предыдущих параграфах, включает введение эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли (например, соли Tris соединения формулы (I) и натриевую соль соединения формулы (I)) в течение периода от 2 до 5 дней каждую неделю, при этом 1 цикл терапии определяется как 4 последовательных недели лечения.

[00106] В одном варианте осуществления схема введения дозы для способа лечения рака, описанного в предыдущих параграфах, включает введение эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли (например, соли Tris соединения формулы (I) и натриевую соль соединения формулы (I)) в течение периода от 2 до 5 дней подряд с последующим перерывом от 2 до 5 дней каждую неделю в одном или нескольких 28-дневных или 4-недельных циклах.

[00107] В одном варианте осуществления схема введения дозы для способа лечения рака, описанного в предыдущих параграфах, включает введение эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли (например, соли Tris соединения формулы (I) и натриевую соль соединения формулы (I)) в течение 2 дней подряд с последующим 5-дневным перерывом каждую неделю в одном или нескольких 28-дневных или 4-недельных циклах.

[00108] В одном варианте осуществления схема введения дозы для способа лечения рака, описанного в предыдущих параграфах, включает введение эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли (например, соли Tris

соединения формулы (I) и натриевую соль соединения формулы (I)) в течение 3 дней подряд с последующим 4-дневным перерывом каждую неделю в одном или нескольких 28-дневных или 4-недельных циклах.

[00109] В одном варианте осуществления схема введения дозы для способа лечения рака, описанного в предыдущих параграфах, включает введение эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли (например, соли Tris соединения формулы (I) и натриевую соль соединения формулы (I)) в течение 4 дней подряд с последующим 3-дневным перерывом каждую неделю в одном или нескольких 28-дневных или 4-недельных циклах.

[00110] В одном варианте осуществления схема введения дозы для способа лечения рака, описанного в предыдущих параграфах, включает введение эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли (например, соли Tris соединения формулы (I) и натриевую соль соединения формулы (I)) в течение 5 дней подряд с последующим 2-дневным перерывом каждую неделю в одном или нескольких 28-дневных или 4-недельных циклах.

[00111] В одном варианте осуществления схема введения дозы для способа лечения рака, описанного в предыдущих параграфах, включает введение эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли (например, соли Tris соединения формулы (I) и натриевую соль соединения формулы (I)) в течение периода от 2 до 5 дней подряд с последующим перерывом от 2 до 5 дней каждую неделю в одном или нескольких 28-дневных или 4-недельных циклах, где количество последовательных дней лечения увеличивается на по меньшей мере одну из недель 28-дневного или 4-недельного цикла в одном или нескольких 28-дневных или 4-недельных циклах.

[00112] В другом варианте осуществления схема введения дозы для способа лечения рака, описанного в предыдущих параграфах, включает введение эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли (например, соли Tris соединения формулы (I) и натриевую соль соединения формулы (I)) в течение периода от 2 до 5 дней подряд с последующим перерывом от 2 до 5 дней каждую неделю в одном или нескольких 28-дневных или 4-недельных циклах, где количество последовательных дней лечения уменьшается на по меньшей мере одну из недель 28-дневного или 4-недельного цикла в одном или нескольких 28-дневных или 4-недельных циклах.

[00113] В другом варианте осуществления эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли (например, соли Tris соединения формулы (I) и натриевую соль соединения формулы (I)) вводят субъекту в течение 2 дней подряд с последующим 5-дневным перерывом в течение первой недели 28-дневного или 4-

недельного цикла, где количество последовательных дней лечения увеличивается на по меньшей мере одну из недель 28-дневного или 4-недельного цикла.

[00114] В другом варианте осуществления эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли (например, соли Tris соединения формулы (I) и натриевую соль соединения формулы (I)) вводят субъекту в течение 2 дней подряд с последующим 5-дневным перерывом в течение первой недели 28-дневного или 4-недельного цикла, где количество последовательных дней лечения снижается на по меньшей мере одну из недель 28-дневного или 4-недельного цикла.

[00115] В другом варианте осуществления эффективное количество соединения формулы (I) или фармацевтически приемлемой соли (например, соли Tris соединения формулы (I) и натриевую соль соединения формулы (I)) вводят субъекту в течение 3 дней подряд с последующим 4-дневным перерывом в течение первой недели 28-дневного или 4-недельного цикла, где количество последовательных дней лечения увеличивается на по меньшей мере одну из недель 28-дневного или 4-недельного цикла.

[00116] В другом варианте осуществления эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли (например, соли Tris соединения формулы (I) и натриевую соль соединения формулы (I)) вводят субъекту в течение 3 дней подряд с последующим 4-дневным перерывом в течение первой недели 28-дневного или 4-недельного цикла, где количество последовательных дней лечения снижается на по меньшей мере одну из недель 28-дневного или 4-недельного цикла.

[00117] В другом варианте осуществления эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли (например, соли Tris соединения формулы (I) и натриевую соль соединения формулы (I)) вводят субъекту в течение 4 дней подряд с последующим 3-дневным перерывом в течение первой недели 28-дневного или 4-недельного цикла, где количество последовательных дней лечения увеличивается на по меньшей мере одну из недель 28-дневного или 4-недельного цикла.

[00118] В другом варианте осуществления эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли (например, соли Tris соединения формулы (I) и натриевую соль соединения формулы (I)) вводят субъекту в течение 4 дней подряд с последующим 3-дневным перерывом в течение первой недели 28-дневного или 4-недельного цикла, где количество последовательных дней лечения снижается на по меньшей мере одну из недель 28-дневного или 4-недельного цикла.

[00119] В другом варианте осуществления эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли (например, соли Tris соединения формулы (I) и натриевую соль соединения формулы (I)) вводят субъекту в течение 5 дней подряд с

последующим 2-дневным перерывом в течение первой недели 28-дневного или 4-недельного цикла, где количество последовательных дней лечения увеличивается на по меньшей мере одну из недель 28-дневного или 4-недельного цикла.

[00120] В другом варианте осуществления эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли (например, соли Tris соединения формулы (I) и натриевую соль соединения формулы (I)) вводят субъекту в течение 5 дней подряд с последующим 2-дневным перерывом в течение первой недели 28-дневного или 4-недельного цикла, где количество последовательных дней лечения снижается на по меньшей мере одну из недель 28-дневного или 4-недельного цикла.

[00121] В одном варианте осуществления схема введения дозы для способа лечения рака, описанного в предыдущих параграфах, включает введение эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли (например, соли Tris соединения формулы (I) и натриевую соль соединения формулы (I)) перорально. В одном варианте осуществления эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли (например, соли Tris соединения формулы (I) и натриевую соль соединения формулы (I)) вводят в виде капсулы для перорального применения. В другом варианте осуществления эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли (например, соли Tris соединения формулы (I) и натриевую соль соединения формулы (I)) вводят в виде таблетки для перорального применения.

[00122] В одном варианте осуществления схема введения дозы для способа лечения рака, описанного в предыдущих параграфах, включает введение эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли (например, соли Tris соединения формулы (I) и натриевую соль соединения формулы (I)) один раз в день (QD). В другом варианте осуществления схема введения дозы для способа лечения рака, описанного в предыдущих параграфах, включает введение эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли (например, соли Tris соединения формулы (I) и натриевую соль соединения формулы (I)) два раза в день (BID).

[00123] Те же самые схемы введения дозы, описанные выше, также применимы к второму противораковому средству, если его вводят одновременно с первым противораковым средством (т.е. соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью) либо в одном и том же фармацевтическом составе, либо в отдельных фармацевтических составах. Если второе противораковое средство не вводят одновременно с первым противораковым средством, специалисты в данной области техники смогут определить подходящие схемы введения дозы с помощью рутинных экспериментов.

или его фармацевтически приемлемой солью; и при этом по меньшей мере одно второе противораковое средство выбрано из группы, состоящей из миметика ВНЗ и средства деметилирования ДНК или их комбинации. В другом варианте осуществления по меньшей мере одно второе противораковое средство представляет собой комбинацию миметика ВНЗ и средства деметилирования ДНК. В другом варианте осуществления по меньшей мере одно второе противораковое средство представляет собой миметик ВНЗ. В одном варианте осуществления миметик ВНЗ выбран из группы, состоящей из венетоклакса, BGB-11417, навитоклакса (ABT-263), LP-108, S55746, S65487, AT-101, APG-1252, обатоклакса, APG2575 и BCL-201. В другом варианте осуществления миметик ВНЗ представляет собой венетоклакс. В одном варианте осуществления по меньшей мере одно второе противораковое средство представляет собой средство деметилирования ДНК. В одном варианте осуществления средство деметилирования ДНК представляет собой аналог цитидина. В другом варианте осуществления средство деметилирования ДНК выбрано из группы, состоящей из 5-азацитидина (азацитидина), 5-аза-2'-дезоксцитидина (децитабина), 1-β-D-арабинофуранозилцитозина (цитарабина или ara-C), псевдоизоцитидина (psi ICR), 5-фтор-2'-дезоксцитидина (FCdR), 2'-дезокс-2',2'-дифторцитидина (гемцитабина), 5-аза-2'-дезокс-2',2'-дифторцитидина, 5-аза-2'-дезокс-2'-фторцитидина; 1-β-D-рибофуранозил-2(1H)-пиримидинона (зебуларина), 2',3'-дидезокси-5-фтор-3'-тиацитидин (эмтрива), 2'-циклоцитидин (анцитабин), 1-β-D-арабинофуранозил-5-азацитозина (фазарабина или ara-AC), 6-азацитидина (6-аза-CR), 5,6-дигидро-5-азацитидина (dH-аза-CR), N4-пентилоксикарбонил-5'-дезокс-5-фторцитидина (капецитабина), N4-октадецил-цитарабина и цитарабина элаидиновой кислоты. В другом

варианте осуществления средство деметилирования ДНК выбрано из группы, состоящей из азациитидина и цитарабина. В другом варианте осуществления средство деметилирования ДНК выбрано из группы, состоящей из азациитидина. В другом варианте осуществления средство деметилирования ДНК выбрано из группы, состоящей из децитабина.

[00125] В некоторых вариантах осуществления первое противораковое средство представляет собой фармацевтически приемлемую соль соединения формулы (I). В одном варианте осуществления первое противораковое средство представляет собой соль трис(гидроксиметил)аминометана соединения формулы (I). В другом варианте осуществления первое противораковое средство представляет собой натриевую соль соединения формулы (I).

[00126] Первое противораковое средство и/или второе противораковое средство могут быть включены вместе с фармацевтически приемлемым носителем, адъювантом или наполнителем в фармацевтические композиции перед введением субъекту.

[00127] Термин «фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или наполнитель» относится к носителю, адъюванту или наполнителю, которые можно вводить субъекту вместе с соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью и/или вторым противораковым средством, который не нарушает его фармакологическую активность и нетоксичен при введении в дозах, достаточных для доставки терапевтического количества соединения. Специалисты в данной области техники должны знать, как приготовить составы, подходящие для введения. Второе противораковое средство необязательно является частью того же состава, что и первое противораковое средство (т.е. соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль), если его вводят одновременно с первым противораковым средством, или альтернативно можно вводить отдельно.

[00128] Фармацевтически приемлемые носители, адъюванты и наполнители, которые можно использовать в фармацевтических композициях, включают без ограничения ионообменники, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, самоэмульгирующиеся системы доставки лекарственных средств (SEDDS), такие как d- α -токоферол, полиэтиленгликоль 1000 сукцинат, поверхностно-активные вещества, используемые в фармацевтических лекарственных формах, таких как Tween или другие подобные полимерные матрицы для доставки, белки сыворотки, такие как сывороточный альбумин человека, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновая кислота, сорбат калия, неполные глицеридные смеси насыщенных растительных жирных кислот, вода, соли или электролиты, такие как сульфат протамина, гидрофосфат динатрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный кремнезем, трисиликат магния,

поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, карбоксиметилцеллюлоза натрия, полиакрилаты, воски, блок-сополимеры полиэтилена и полиоксипропилена, полиэтиленгликоль и шерстяной жир. Циклодекстрины, такие как α -, β - и γ -циклодекстрины, или химически модифицированные производные, такие как гидроксилалкилциклодекстрины, включая 2- и 3-гидроксипропил- β -циклодекстрины, или другие солюбилизованные производные также могут быть успешно использованы для усиления доставки соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или второго противоракового средства.

[00129] Фармацевтические композиции можно вводить перорально, парентерально, в виде спрея для ингаляции, местно, ректально, назально, трансбуккально, вагинально или через имплантированный резервуар, предпочтительно перорально или путем инъекции. Фармацевтические композиции могут содержать любые обычные нетоксичные фармацевтически приемлемые носители, адъюванты или несущие среды. В некоторых случаях pH состава можно регулировать с помощью фармацевтически приемлемых кислот, оснований или буферов для повышения стабильности соединения в составе или его формы доставки. Используемый в данном документе термин парентеральный включает подкожную, внутрикожную, внутривенную, внутримышечную, внутрисуставную, внутриартериальную, интрасиновиальную, интрастернальную, подоболочечную, внутриочаговую и внутричерепную инъекцию или инфузию.

[00130] Фармацевтические композиции могут быть в форме стерильного препарата для инъекции, например, в виде стерильной инъекируемой водной или маслянистой суспензии. Суспензия может быть составлена в соответствии со способами, известными в данной области техники, с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих агентов (такие как, например, Tween 80) и суспендирующих средств. Стерильный препарат для инъекций может находиться в виде стерильного раствора для инъекций или суспензии в нетоксичном парентерально-приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых носителей и растворителей, которые можно применять, являются маннит, вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. В дополнение к этому, стерильные нелетучие масла обычно используют в качестве растворителя или суспендирующей среды. Для этой цели можно использовать любое мягкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Жирные кислоты, такие как олеиновая кислота и ее глицеридные производные, пригодны при приготовлении препаратов для инъекций, как и природные фармацевтически приемлемые масла, такие как оливковое масло или касторовое масло, особенно в их полиоксиэтилированных версиях. Эти масляные растворы или суспензии могут также содержать разбавитель или диспергатор

на основе длинноцепочечного спирта, или карбоксиметилцеллюлозу, или аналогичные диспергирующие средства, которые обычно используют в составе фармацевтически приемлемых лекарственных форм, таких как эмульсии и/или суспензии. Другие обычно используемые поверхностно-активные вещества, такие как Tween или Span, и/или другие подобные эмульгаторы или усилители биодоступности, которые обычно используются в производстве фармацевтически приемлемых твердых, жидких или других лекарственных форм, также могут быть использованы для целей составления состава.

[00131] Фармацевтические композиции можно вводить перорально в любой приемлемой для перорального применения лекарственной форме, включая без ограничения капсулы, таблетки, эмульсии и водные суспензии, дисперсии и растворы. В случае таблеток для перорального применения носители, которые обычно применяются, включают лактозу и кукурузный крахмал. Также обычно добавляют смазывающие вещества, такие как стеарат магния. Для перорального введения в форме капсулы полезные разбавители включают лактозу и сухой кукурузный крахмал. Когда водные суспензии и/или эмульсии вводят перорально, активный ингредиент может быть суспендирован или растворен в масляной фазе в комбинации с эмульгирующими и/или суспендирующими средствами. При желании могут быть добавлены определенные подсластители, и/или ароматизаторы, и/или красители.

[00132] Фармацевтические композиции можно также вводить в виде суппозиторий для ректального введения. Эти композиции могут быть приготовлены путем смешивания соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или второго противоракового средства с подходящим нераздражающим наполнителем, который является твердым при комнатной температуре, но жидким при ректальной температуре, и поэтому будет плавиться в прямой кишке с высвобождением активных компонентов. Такие материалы включают без ограничения масло какао, пчелиный воск и полиэтиленгликоли.

[00133] Фармацевтические композиции можно наносить местно на кожу. Фармацевтическая композиция должна быть составлена с подходящей мазью, содержащей активные компоненты, суспендированные или растворенные в носителе. Носители для местного введения соединений по одному аспекту настоящей заявки включают без ограничения минеральное масло, жидкий вазелин, вазелин, пропиленгликоль, полиоксиэтиленполиоксипропиленовое соединение, эмульгирующий воск и воду. Альтернативно, фармацевтическая композиция может быть составлена с подходящим лосьоном или кремом, содержащим активное соединение, суспендированное или растворенное в носителе с подходящими эмульгаторами. Подходящие носители включают без ограничения минеральное масло, моностеарат сорбитана, полисорбат 60, воск

цетиловых эфиров, цетеариловый спирт, 2-октилдодеканол, бензиловый спирт и воду. Фармацевтические композиции по одному аспекту настоящей заявки также можно наносить местно на нижний отдел кишечного тракта в виде ректальных суппозиторий или в подходящем составе для клизмы. Трансдермальные пластыри для местного применения также включены в один из аспектов настоящей заявки.

[00134] Фармацевтические композиции можно вводить с помощью назального аэрозоля или ингаляции. Такие композиции готовят в соответствии с методиками, хорошо известными в области создания фармацевтических составов, и могут быть приготовлены в виде растворов в солевом растворе с использованием бензилового спирта или других подходящих консервантов, усилителей абсорбции для повышения биодоступности, фторуглеродов и/или других известных солюбилизующих или диспергирующих средств, известных в данной области техники.

[00135] Количество активного ингредиента, которое может быть объединено с одним или несколькими фармацевтическими наполнителями для получения однократной лекарственной формы, будет варьироваться в зависимости от пациента, который подлежит лечению, и конкретного способа введения. Типичный препарат будет содержать от приблизительно 5% до приблизительно 95% активного соединения (масс./масс.). Альтернативно, такие препараты содержат от приблизительно 20% до приблизительно 80% активного соединения. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 10 мг до приблизительно 1500 мг соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли (в расчете на массу свободной формы соединения формулы (I), кроме массы любого конформера, солеобразователя, воды гидратации, растворителя сольватации и т.п.). В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 90 мг до приблизительно 240 мг; от приблизительно 100 мг до приблизительно 240 мг; от приблизительно 10 мг до приблизительно 500 мг; или от приблизительно 10 мг до приблизительно 1000 мг соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит приблизительно 10 мг, приблизительно 25 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 75 мг, приблизительно 90 мг, приблизительно 100 мг, приблизительно 110 мг, приблизительно 120 мг, приблизительно 125 мг, приблизительно 130 мг, приблизительно 140 мг, приблизительно 150 мг, приблизительно 160 мг, приблизительно 170 мг, приблизительно 175 мг, приблизительно 180 мг, приблизительно 190 мг, приблизительно 200 мг, приблизительно 210 мг, приблизительно 220 мг, приблизительно 225 мг, приблизительно 230 мг, приблизительно 240 мг, приблизительно 250 мг, приблизительно 260 мг, приблизительно

270 мг, приблизительно 275 мг, приблизительно 280 мг, приблизительно 290 мг или приблизительно 300 мг соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит приблизительно 350 мг, приблизительно 400 мг, приблизительно 450 мг, приблизительно 500 мг, приблизительно 550 мг, приблизительно 600 мг, приблизительно 650 мг, приблизительно 700 мг, приблизительно 750 мг, приблизительно 800 мг, приблизительно 850 мг, приблизительно 900 мг, приблизительно 950 мг, приблизительно 1000 мг, приблизительно 1050 мг, приблизительно 1100 мг, приблизительно 1150 мг, приблизительно 1200 мг, приблизительно 1250 мг, приблизительно 1300 мг, приблизительно 1350 мг, приблизительно 1400 мг, приблизительно 1450 мг или приблизительно 1500 мг. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция находится в форме лекарственной формы, приемлемой для перорального применения, такой как, например, капсула, и содержит приблизительно 50 мг, приблизительно 75 мг, приблизительно 90 мг, приблизительно 100 мг, приблизительно 110 мг, приблизительно 120 мг, приблизительно 125 мг, приблизительно 130 мг, приблизительно 140 мг, приблизительно 150 мг, приблизительно 160 мг, приблизительно 170 мг, приблизительно 175 мг, приблизительно 180 мг, приблизительно 190 мг, приблизительно 200 мг, приблизительно 210 мг, приблизительно 220 мг, приблизительно 225 мг, приблизительно 230 мг, приблизительно 240 мг, приблизительно 250 мг, приблизительно 260 мг, приблизительно 270 мг, приблизительно 275 мг, приблизительно 280 мг, приблизительно 290 мг или приблизительно 300 мг соли Tris соединения формулы (I).

[00136] Используемые в данном документе термины «приблизительно» и «примерно» при использовании в комбинации с числовым значением или диапазоном значений означают, что значение или диапазон значений могут отклоняться в пределах, которые считаются разумными для специалиста в данной области техники.

[00137] Соединение формулы (I) и его составы могут быть получены в соответствии со способами, описанными в WO 2014/128669, WO 2019/164794, PCT/US 2019/067897 и патенте США № 9630932, содержание которых включено в данный документ посредством ссылки.

ПРИМЕРЫ

Пример 1

[00138] Жизнеспособность клеток после инкубации только с соединением 1 и в комбинации с цитарабином, азациитидином или венетоклаксом.

[00139] Анализы роста клеток (формат без скрининга) выполняли с использованием CTG в качестве показателя жизнеспособных клеток. Для анализов CTG клетки высевали в 96-луночные планшеты для тканевых культур (Corning) по 10000 клеток/лунка в среде, содержащей 5 мкМ уридина. Клетки инкубировали с соединением 1 или контролем DMSO в комбинации с цитарабином, азациитидином или венетоклаксом в течение 96 часов в клеточных линиях AML и DLBCL (MOLM-13, THP-1, NOMO-1, SUDHL-2, SUDHL-4 и Pfeiffer). Считывание показателей CTG выполняли в T0 и T96 с использованием планшет-ридера Molecular Devices SpectraMAX Paradigm. Относительные скорости роста (мк/мкмакс.) рассчитывали с использованием измерений АТФ в CTG в момент 0 (T0) и через 96 часов (T96) по следующей формуле:

$$\frac{\text{мк}}{\text{мк}_{\text{макс.}}} = \frac{\frac{\ln \frac{T}{V_0}}{\text{Время}}}{\frac{\ln \frac{V}{V_0}}{\text{Время}}}$$

где T представляет собой показатель сигнала для группы, получавшей лекарственное средство, в момент T96, а V представляет собой показатель контроля, обработанного носителем DMSO, в момент T96. V0 представляет собой показатель контроля, обработанного носителем, в T0. Значение 1 указывает на отсутствие ингибирования роста, 0 указывает на полное ингибирование роста, а значение <0 указывает на гибель клеток.

[00140] Как показано на **фиг. 1**, обработка клеточных линий острого миелоидного лейкоза (AML) и диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL) соединением 1 и миметиком ВНЗ венетоклаксом приводило к синергетическому ингибированию роста при определенных концентрациях лекарственного средства в клеточных линиях MOLM-13 и Pfeiffer (CI = 0,44 в MOLM-13 и CI < 0,75 в Pfeiffer). В тех же самых клеточных линиях, как показано на **фиг. 2**, средство деметилирования ДНК азациитидин приводило к небольшому синергизму в ингибировании роста при комбинировании с соединением 1 в клеточной линии AML (MOLM-13; CI = 0,79), но не в клеточной линии DLBCL (Pfeiffer; CI = 0,96). Комбинация соединения 1 и венетоклакса или азациитидина не продемонстрировала явного синергетического ингибирования роста в клеточных линиях THP-1, NOMO-1, SUDHL2 и SUDHL4 (данные не показаны), хотя эти клеточные линии не обладали достаточной чувствительностью к одному средству соединению 1 в питательной среде, используемой для экспериментов с целью проведения синергетического анализа.

[00141] Стандарт лечения лейкоза, цитарабин, также тестировали в комбинации с соединением 1. Комбинация соединения 1 и цитарабина приводила к синергетическому ингибированию роста при определенных концентрациях лекарственного средства в

клеточной линии SUDHL2 (**фиг. 3**), но не в любой из других протестированных клеточных линиях (данные не показаны).

Пример 2

[00142] Соединение 1 с азацитидином приводит к синергетическому ингибированию роста в клеточных линиях AML и DLBCL.

[00143] Скрининг по матрице доза-ответ (формат 9x9) в 384-луночных планшетах проводили с соединением 1 в комбинации независимо с азацитидином. Анализы роста проводили в средах, рекомендованных поставщиком, с показателями CTG, считанными в T0 и T96. Для измерения комбинированных эффектов при избытке аддитивности, использовали скалярный показатель, полученный Horizon Discovery для характеристики силы синергетического взаимодействия (показатель синергии), как описано (Schaffer, *et al*). Считается, что показатели синергии >2,4 существенно превышают фоновый шум анализа. Показатели от 2,4 до 9,3 считаются слабой или умеренной синергией, а показатели >9,3 считаются сильной синергией. Изменение силы также оценивали с использованием комбинированного индекса (CI), который рассчитывается как

$$CI = \frac{C_X}{EC_X} + \frac{C_Y}{EC_Y}$$

где $\frac{C_X}{EC_X}$ для конкретной точки данных представляет собой отношение измеренной концентрации соединения X к его эффективной концентрации при выбранном уровне воздействия. CI представляет собой приблизительную оценку того, сколько лекарственного средства необходимо в комбинации по отношению к дозам одного средства, необходимым для достижения выбранного уровня эффекта. Значения CI 0,5-0,7 типичны для измерений текущих клинических комбинаций *in vitro*. Ошибка доверительного интервала (σCI) рассчитывается с использованием распространения стандартной ошибки посредством расчета доверительного интервала на основе ошибок изоболограммы. Лучший CI представляет собой CI с наибольшим уровнем отношения сигнал/шум $(1-CI)/\sigma CI$.

[00144] Комбинация соединения 1 с азацитидином приводила к синергетическому ингибированию роста в двух из трех клеточных линий AML и двух из четырех клеточных линий DLBCL. См. **таблицу 1**.

Таблица 1

		Азацитидин	
		Показатель синергии	Лучший CI
AML	HL-60	0,9	0,5

DLBCL	MOLM13	7,0	0,3
	MV-4-11	7,1	0,4
	DB	1,6	0,7
	DOHH-2	7,7	0,6
	Pfeiffer	2,4	1,1
	SU-DHL-5	3,4	0,8

Пример 3

[00145] Исследование переносимости и ингибирования роста соединения 1 с венетоклаксом у мышей, несущих опухоли.

[00146] Исследование реакции на дозу одного средства венетоклакса

[00147] Эффективность венетоклакса в модели ксенотрансплантата AML (MOLM-13) оценивали как часть экспериментов *in vivo* с соединением 1 и венетоклаксом. Мышей, несущих опухоли ($n = 15$ в группе) обрабатывали носителем или венетоклаксом в различных дозах, при этом венетоклакс вводили два раза в день (QD) перорально. На **фиг. 4А** и **4В** показаны кривые эффективности доза-эффект венетоклакса при 0,3, 1, 3, 10, 30 и 100 мг/кг.

[00148] Исследование переносимости (соединение 1 и венетоклакса)

[00149] Осуществимость комбинации соединения 1 и венетоклакса оценивали в исследованиях переносимости, проведенных при различных дозах соединения 1 в комбинации с венетоклаксом. Переносимость определяли путем оценки общего состояния организма, а также оценки массы тела каждого животного и каждой группы в целом. Комбинации считались переносимыми, если по меньшей мере одно животное в данной группе имело потерю массы тела более чем на 20% по сравнению с его массой в начале обработки, или когда в среднем по группе потеря массы тела превышала 15%. В одном исследовании соединение 1 не переносилось при введении BID в дозе 100 мг/кг в комбинации с 30 мг/кг венетоклакса у мышей CB17 SCID. В другом исследовании у мышей CB17 SCID переносимость 30 мг/кг соединения 1, вводившегося BID в комбинации с 30 мг/кг венетоклакса, была переносима, как показано на кривых изменения среднего процента массы тела на **фиг. 5**.

[00150] Исследование ингибирования роста (AML) (соединение 1 и венетоклакса):

[00151] Было показано, что комбинация соединения 1 с венетоклаксом полезна в модели ксенотрансплантата MOLM13 AML. 5×10^6 клеток MOLM13 имплантировали подкожно самкам мышей CB17 SCID в возрасте 5-6 недель в бессывороточной среде с матригелем 1:1. Объем опухоли и массу тела контролировали два раза в неделю, пока опухоль не достигала

~150 мм³. Как только опухолевая нагрузка была достигнута, мышей рандомизировали на шесть групп: (1) носитель (n = 15 мышей), (2) соединение 1 (n = 15 мышей), (3) венетоклакс (n = 15 мышей), (4) первая комбинация соединения 1 и венетоклакса (n = 15 мышей), (5) вторая комбинация соединения 1 и венетоклакса (n = 15 мышей) и (6) сателлитная группа (n = 10 мышей) – и дозировка, как указано в **таблице 7** ниже. В сателлитной группе объем опухоли и массу тела контролировали два раза в неделю, пока опухоль не достигла ~500 мм³. Как только эта опухолевая нагрузка была достигнута, мышей рандомизировали на две группы – несущая среда и соединение 1. Группам сателлитной группы вводили 2 дозы через пероральный желудочный зонд по 10 мл/кг. Для групп 4 и 5, в которых соединение 1 и венетоклакс вводили совместно в один и тот же день, дозу соединения 1 вводили в T=0 часов и T=12 часов, а дозу венетоклакса вводили в T=6 часов. В конце исследования ткани опухоли, плазма крови и ткани печени собирали в указанные временные точки после введения последней дозы для ФК анализа и анализа биомаркеров. Соединение 1 готовили с использованием 0,5% метилцеллюлозы/деионизированной воды. Венетоклакс составляли с 60% Phosal 50, 30% PEG 400 и 10% этанола и хранили при 4 °C.

Таблица 7

Группа	Доза соед. 1	Схема для соед. 1	Доза венетоклакса	Схема для венетоклакса	Конец исследования: временные точки для ФК
1	НЕСУЩАЯ СРЕДА - 60% Phosal 50 + 30% PEG 400+ 10% этанола				Конец исследования- до, 1, 4, 7 и 24 ч (N=3/TP)
2	30 мг/кг	BID	н.о.	н.о.	
3	н.о.	н.о.	30 мг/кг	QD	
4	30 мг/кг	BID	30 мг/кг	QD	
5	100 мг/кг	2 дня введение 1 день отдых (BID)	30 мг/кг	QD	
6*	100 мг/кг	BID	н.о.	н.о.	Конец исследования- 4 ч

[00152] Комбинация соединения 1, вводимого в дозе 30 мг/кг (QD), и венетоклакса

показала двукратное увеличение эффективности ингибирования роста опухоли по сравнению с каждым отдельным средством. (фиг. 6А; таблица 8.) Когда соединение 1 применяли в дозе 100 мг/кг, но вводили по схеме перерыва (2 дня введения, 1 день отдых), ингибирование роста опухоли возрастало примерно в три раза по сравнению с каждым отдельным средством (фиг. 6А; таблица 8.) Все комбинации соединения 1 и венетоклакса в исследовании хорошо переносились (фиг. 6В).

Таблица 8

Обработка	Ингибирование роста опухоли
Соединение 1 (30 мг/кг)	24%
Венетоклакс (30 мг/кг)	27%
Соединение 1 (30 мг/кг QD) + венетоклакс	54%
Соединение 1 (100 мг/кг, схема перерыва) + венетоклакс	74%

[00153] Исследование ингибирования роста (DLBCL) (соединение 1 и венетоклакс)

[00154] Было показано, что комбинация соединения 1 с венетоклаксом является полезной в модели ксенотрансплантата OCILY19 DLBCL. 5×10^6 клеток OCILY имплантировали подкожно самкам мышей CB17 SCID в возрасте 5-6 недель в бессывороточной среде с матригелем 1:1. Объем опухоли и массу тела контролировали два раза в неделю, пока опухоль не достигала $\sim 150 \text{ мм}^3$. Как только опухолевая нагрузка была достигнута, мышей рандомизировали на пять групп: (1) носитель (n = 15 мышей), (2) соединение 1 (n = 15 мышей), (3) венетоклакс (n = 15 мышей), (4) первая комбинация соединения 1 и венетоклакса (n = 15 мышей), и (5) вторая комбинация соединения 1 и венетоклакса (n = 15 мышей) – и дозировка, как указано в **таблице 9** ниже. Для групп 4 и 5, в которых соединение 1 и венетоклакс вводили совместно в один и тот же день, дозу соединения 1 вводили в T=0 ч и T=12 ч, а дозу венетоклакса вводили в T=6 ч. В конце исследования ткани опухоли, плазму крови и ткань печени собирали в указанные временные точки после введения последней дозы для фармакокинетического анализа и анализа биомаркеров. Соединение 1 готовили с использованием 0,5% метилцеллюлозы/деионизированной воды. Венетоклакс составляли с 60% Phosal 50, 30% PEG 400 и 10% этанола и хранили при 4 °C.

Таблица 9

Группа	Доза соед. 1	Схема для соед. 1	Доза венетокла кса	Схема для венетокла кса	Конец исследования: временные точки для ФК
1	НЕСУЩАЯ СРЕДА - 60% Phosal 50 + 30% PEG 400+ 10% этанола				Конец исследования- до, 1, 4, 7 и 24 ч (N=3/TP)
2	30 мг/кг	BID	н.о.	н.о.	
3	н.о.	н.о.	1 мг/кг	QD	
4	30 мг/кг	BID	1 мг/кг	QD	
5	100 мг/кг	2 дня введение 1 день отдых (BID)	1 мг/кг	QD	

[00155] Животные, обработанные только венетоклаксом в дозе 1 м/кг, эффекта не демонстрировали. (фиг. 7; таблица 10.) Разница в ингибировании роста опухоли между соединением 1, вводимым отдельно в дозе 30 мг/кг BID, и соединением 1, вводимым в дозе 30 мг/кг BID в комбинации с венетоклаксом, отсутствовала. (фиг. 8А; таблица 10.) Комбинация соединения 1, вводимая в дозе 100 мг/кг по схеме перерыва (2 дня введения, 1 день отдыха), с венетоклаксом показала повышение на более чем 30% ингибирования роста опухоли по сравнению с соединением 1 отдельно. (фиг. 8А; таблица 10.) Каждая комбинация хорошо переносилась (фиг. 8В.)

Таблица 10

Обработка	Ингибирование роста опухоли
Соединение 1 (30 мг/кг BID)	56%
Венетоклакс (1 мг/кг)	3,6%
Соединение 1 (30 мг/кг BID) + венетоклакс (1 мг/кг)	65%
Соединение 1 (100 мг/кг, схема перерыва) + венетоклакс (1 мг/кг)	88%

Пример 4

[00156] Исследование переносимости соединения 1 с азацитидином и венетоклаксом.

[00157] На основании противоопухолевых эффектов соединения 1 в комбинации с венетоклаксом и азацитидином предполагалось, что добавление азацитидина к комбинации соединения 1 и венетоклакса будет усиливать ингибирование роста опухоли, если тройная комбинация будет переносимой. Как показано на **фиг. 9** (процентное изменение массы тела), комбинации соединения 1 и азацитидина переносились при всех уровнях доз. Комбинации соединения 1, вводимого в дозе 30 мг/кг, с венетоклаксом, вводимым QD в дозе 30 мг/кг, или азацитидином, вводимым каждые 3 дня в дозе 5 мг/кг, переносились, как и комбинации всех трех средств. Комбинации с соединением 1, вводимые в дозе 100 мг/кг BID, не переносились. Эти данные демонстрируют, что соединение 1, венетоклакс и азацитидин можно комбинировать в дозах, которые, как было показано, эффективны для демонстрации активности противоопухолевого роста.

[00158] Максимально переносимая доза соединения 1 в комбинации с 5-азацитидином и венетоклаксом с использованием различных дозировок или концентраций соединения 1 можно дополнительно оценивать на самках мышей CB17 SCID путем введения в общей сложности в течение 10 дней венетоклакса (QD) в одной концентрации в комбинации с азацитидином (Q3D) и соединением 1 в течение 10 дней, вводимых непрерывно или по схеме введения дозы, состоящей из 3 дней введения и 4 дней отдыха в течение всего периода времени 10 дней (заканчивающегося в конце периода «введения»). (таблица **таблица 11**; схема введения дозы.) Как соединение 1, так и венетоклакс вводят перорально, а азацитидин вводят I.P., все в концентрации 10 мл/кг наивным мышам CB17 SCID. Массу тела и клинические признаки наблюдали ежедневно.

Таблица 11

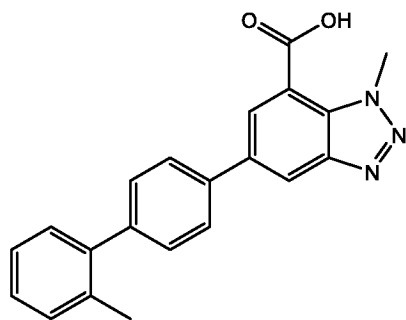
Гр. №	Доза соед. 1	Схема для соед. 1	Доза венетокла кса	Схема для венетокла кса	Доза 5- азациитидин а	Схема для 5- азациитидина
1	100 мг/кг	3 дня введения, 4 дня отдых (BID)	30 мг/кг	QD	5 мг/кг	Q3D
2	30 мг/кг	BID	30 мг/кг	QD	5 мг/кг	Q3D
3	100 мг/кг	3 дня введения и 4 дня отдых (BID)	н.о.	н.о.	5 мг/кг	Q3D
4	30 мг/кг	BID	н.о.	н.о.	5 мг/кг	Q3D
5	100 мг/кг	3 дня введения и 4 дня отдых (BID)	30 мг/кг	QD	н.о.	н.о.
6	30 мг/кг	BID	30 мг/кг	QD	н.о.	н.о.
7	н.о.	н.о.	30 мг/кг	QD	5 мг/кг	Q3D
8	н.о.	н.о.	30 мг/кг	QD	5 мг/кг	Q3D

Схема введения дозы:

Тх	Группа	День 1	День 2	День 3	День 4	День 5	День 6	День 7	День 8	День 9	День 10
Соединение 1 100 мг/кг (3:4)	1, 3, 5	XX	XX	XX					XX	XX	XX
Соединение 1 30 мг/кг 2 р/д	2, 4, 6	XX	XX	XX	XX	XX	XX	XX	XX	XX	XX
Венетоклакса 30 мг/кг 1 р/д	1, 2, 5, 6, 7, 8	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
5- азациитидин 5 мг/кг каждые 3 дня	1, 2, 3, 4, 7, 8			X				X			X

Формула изобретения

1. Способ лечения рака у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества первого противоракового средства и эффективного количества по меньшей мере одного второго противоракового средства, при этом первое противораковое средство представлено формулой (I):



(I),

или его фармацевтически приемлемой солью; и при этом по меньшей мере одно второе противораковое средство выбрано из группы, состоящей из миметика ВНЗ и средства деметилирования ДНК или их комбинации.

2. Способ по п. 1, в котором рак представляет собой гематологическое новообразование.

3. Способ по п. 1 или п. 2, в котором рак выбран из группы, состоящей из лейкоза и лимфомы.

4. Способ по любому из пп. 1-3, в котором рак выбран из группы, состоящей из острого миелоидного лейкоза (AML), множественной миеломы, В-пролимфоцитарного лейкоза, острого лимфобластного лейкоза, хронического лимфолейкоза, болезни Ходжкина, неходжскинской лимфомы, фолликулярной лимфомы, анапластической крупноклеточной лимфомы, мантийноклеточной лимфомы, Т-клеточной лимфомы, острого моноцитарного лейкоза, В-клеточной лимфомы, диффузной смешанноклеточной лимфомы, миелодиспластического синдрома, первичной выпотной лимфомы, эритролейкоза, хронического миелоидного лейкоза (CML) хронического миеломоноцитарного лейкоза (CMML), диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы с двумя транслокациями, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы с тремя транслокациями, бластной плазмцитоидной дендритно-клеточной опухоли и малой лимфоцитарной лимфомы (SLL).

5. Способ по любому из пп. 1-4, в котором рак выбран из группы, состоящей из диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы, устойчивого к химиотерапии острого миелоидного лейкоза и устойчивого к цитарабину острого миелоидного лейкоза.
6. Способ по любому из пп. 1-4, в котором рак выбран из острого миелоидного лейкоза, множественной миеломы, В-пролимфоцитарного лейкоза, острого лимфобластного лейкоза, хронического лимфолейкоза, болезни Ходжкина, неходжкинской лимфомы, фолликулярной лимфомы, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы, анапластической крупноклеточной лимфомы, мантийно-клеточной лимфомы и Т-клеточной лимфомы.
7. Способ по любому из пп. 1-4, в котором рак выбран из острого миелоидного лейкоза, множественной миеломы, В-пролимфоцитарного лейкоза, неходжкинской лимфомы, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы, анапластической крупноклеточной лимфомы и мантийно-клеточной лимфомы.
8. Способ по любому из пп. 1-4, в котором рак выбран из острого миелоидного лейкоза и диффузной В-крупноклеточной лимфомы.
9. Способ по любому из пп. 1-8, в котором по меньшей мере одно второе противораковое средство представляет собой комбинацию миметика ВНЗ и средства деметилирования ДНК.
10. Способ по любому из пп. 1-8, в котором по меньшей мере одно второе противораковое средство представляет собой миметик ВНЗ.
11. Способ по п. 9 или п. 10, в котором миметик ВНЗ выбран из группы, состоящей из венетоклакса, BGB-11417, навитоклакса (ABT-263), LP-108, S55746, S65487, AT-101, APG-1252, обатоклакса, APG2575 и BCL-201.
12. Способ по любому из пп. 9-11, в котором миметик ВНЗ представляет собой венетоклакс.
13. Способ по любому из пп. 1-8, в котором по меньшей мере одно второе противораковое средство представляет собой средство деметилирования ДНК.

14. Способ по п. 9 или п. 13, в котором средство деметилирования ДНК представляет собой аналог цитидина.

15. Способ по любому из пп. 9, 13 и 14, в котором средство деметилирования ДНК выбрано из группы, состоящей из 5-азацитидина (азацитидина), 5-аза-2'-дезоксцитидина (децитабина), 1-β-D-арабинофуранозилцитозина (цитарабина или ага-С), псевдоизоцитидина (psi ICR), 5-фтор-2'-дезоксцитидина (FCdR), 2'-дезокс-2',2'-дифторцитидина (гемцитабина), 5-аза-2'-дезокс-2',2'-дифторцитидина; 5-аза-2'-дезокс-2'-фторцитидина; 1-β-D-рибофуранозил-2(1H)-пиримидинона (зебуларина), 2',3'-дидезокси-5-фтор-3'-тиацитидин (эмтрива), 2'-циклоцитидин (анцитабин), 1-β-D-арабинофуранозил-5-азацитозина (фазарабина или ага-АС), 6-азацитидина (6-аза-СR), 5,6-дигидро-5-азацитидина (dH-аза-СR), N4-пентилоксикарбонил-5'-дезокс-5-фторцитидина (капецитабина), N4-октадецил-цитарабина и цитарабина элаидиновой кислоты.

16. Способ по любому из пп. 9 и 13-15, в котором средство деметилирования ДНК выбрано из группы, состоящей из азацитидина и цитарабина.

17. Способ по любому из пп. 9 и 13-16, в котором средство деметилирования ДНК представляет собой азацитидин.

18. Способ по любому из пп. 1-17, в котором первое противораковое средство и по меньшей мере одно второе противораковое средство вводят одновременно в одних и тех же или разных составах.

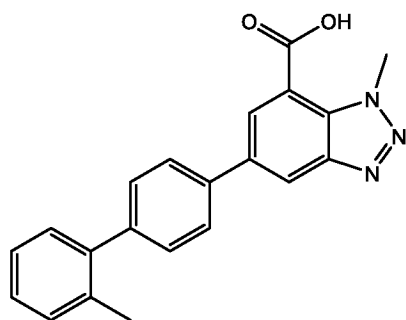
19. Способ по любому из пп. 1-18, в котором первое противораковое средство и по меньшей мере одно второе противораковое средство вводят последовательно.

20. Способ по любому из пп. 1-19, в котором первое противораковое средство представляет собой трис(гидроксиметил)аминометановую соль соединения формулы (I).

21. Способ по любому из пп. 1-19, в котором первое противораковое средство представляет собой натриевую соль соединения формулы (I).

22. Фармацевтическая композиция, содержащая первое противораковое средство и по

меньшей мере одно второе противораковое средство, при этом фармацевтическая композиция дополнительно содержит вспомогательное вещество, причем первое противораковое средство представлено формулой (I):



(I),

или его фармацевтически приемлемой солью; и при этом по меньшей мере одно второе противораковое средство выбрано из группы, состоящей из миметика ВНЗ и средства деметилирования ДНК или их комбинации.

23. Фармацевтическая композиция по п. 22, в которой по меньшей мере одно второе противораковое средство представляет собой комбинацию миметика ВНЗ и средства деметилирования ДНК.

24. Фармацевтическая композиция по п. 22, в которой по меньшей мере одно второе противораковое средство представляет собой миметик ВНЗ.

25. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 22-24, в которой миметик ВНЗ выбран из группы, состоящей из венетоклакса, BGB-11417, навитоклакса (ABT-263), LP-108, S55746, S65487, AT-101, APG-1252, обатоклакса, APG2575 и BCL-201.

26. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 22-25, в которой миметик ВНЗ представляет собой венетоклакс.

27. Фармацевтическая композиция по п. 22, в которой по меньшей мере одно второе противораковое средство представляет собой средство деметилирования ДНК.

28. Фармацевтическая композиция по пп. 22 и 27, в которой средство деметилирования ДНК представляет собой аналог цитидина.

29. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 22, 27 и 28, в которой средство

деметилирования ДНК выбрано из группы, состоящей из 5-азацитидина (азацитидина), 5-аза-2'-дезоксцитидина (децитабина), 1-β-D-арабинофуранозилцитозина (цитарабина или ага-С), псевдоизоцитидина (psi ICR), 5-фтор-2'-дезоксцитидина (FCdR), 2'-дезокс-2',2'-дифторцитидина (гемцитабина), 5-аза-2'-дезокс-2',2'-дифторцитидина; 5-аза-2'-дезокс-2'-фторцитидина; 1-β-D-рибофуранозил-2(1H)-пиримидинона (зебуларина), 2',3'-дидезокси-5-фтор-3'-тиацитидин (эмтрива), 2'-циклоцитидин (анцитабин), 1-β-D-арабинофуранозил-5-азацитозина (фазарабина или ага-АС), 6-азацитидина (6-аза-СR), 5,6-дигидро-5-азацитидина (dH-аза-СR), N4-пентилоксикарбонил-5'-дезокс-5-фторцитидина (капецитабина), N4-октадецил-цитарабина и цитарабина элаидиновой кислоты.

30. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 22 и 27-29, в которой средство деметилирования ДНК выбрано из группы, состоящей из азацитидина и цитарабина.

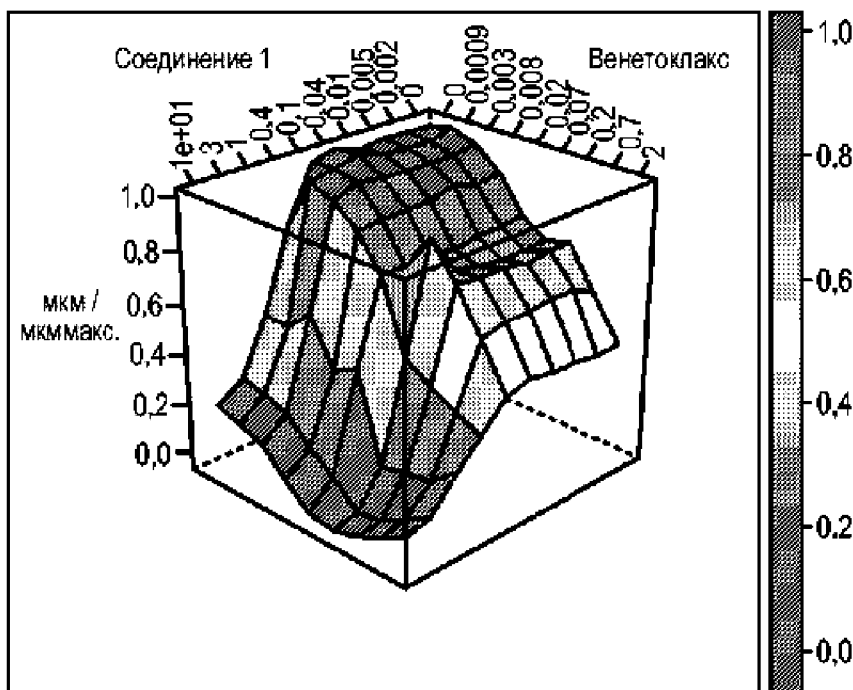
31. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 22 и 27-30, в которой средство деметилирования ДНК представляет собой азацитидин.

32. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 22-31, в которой первое противораковое средство представляет собой трис(гидроксиметил)аминометановую соль соединения формулы (I).

33. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 22-31, в которой первое противораковое средство представляет собой натриевую соль соединения формулы (I).

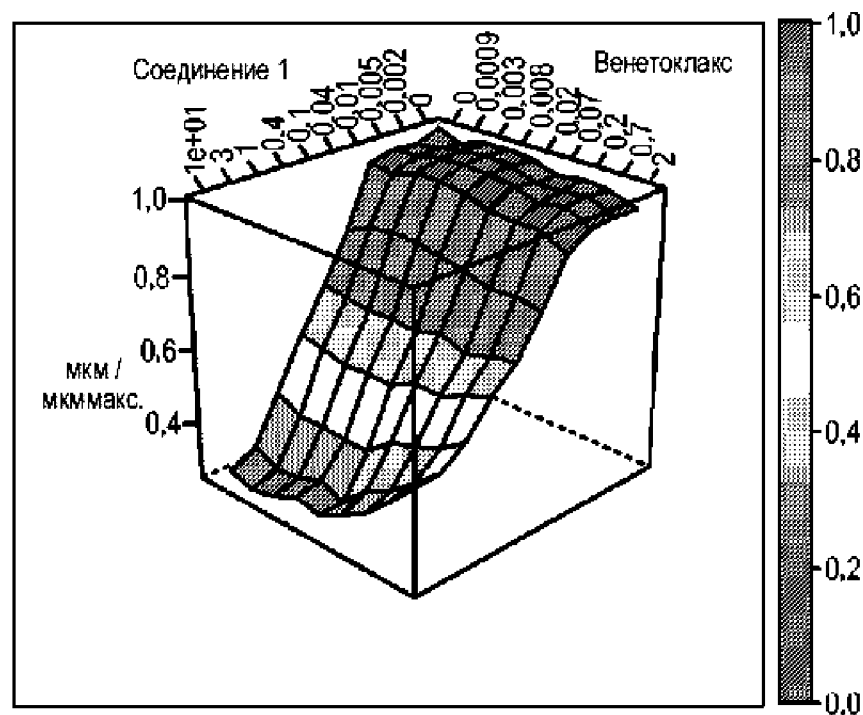
Фиг. 1

Венетоклакс + соединение 1
(MOLM-13)



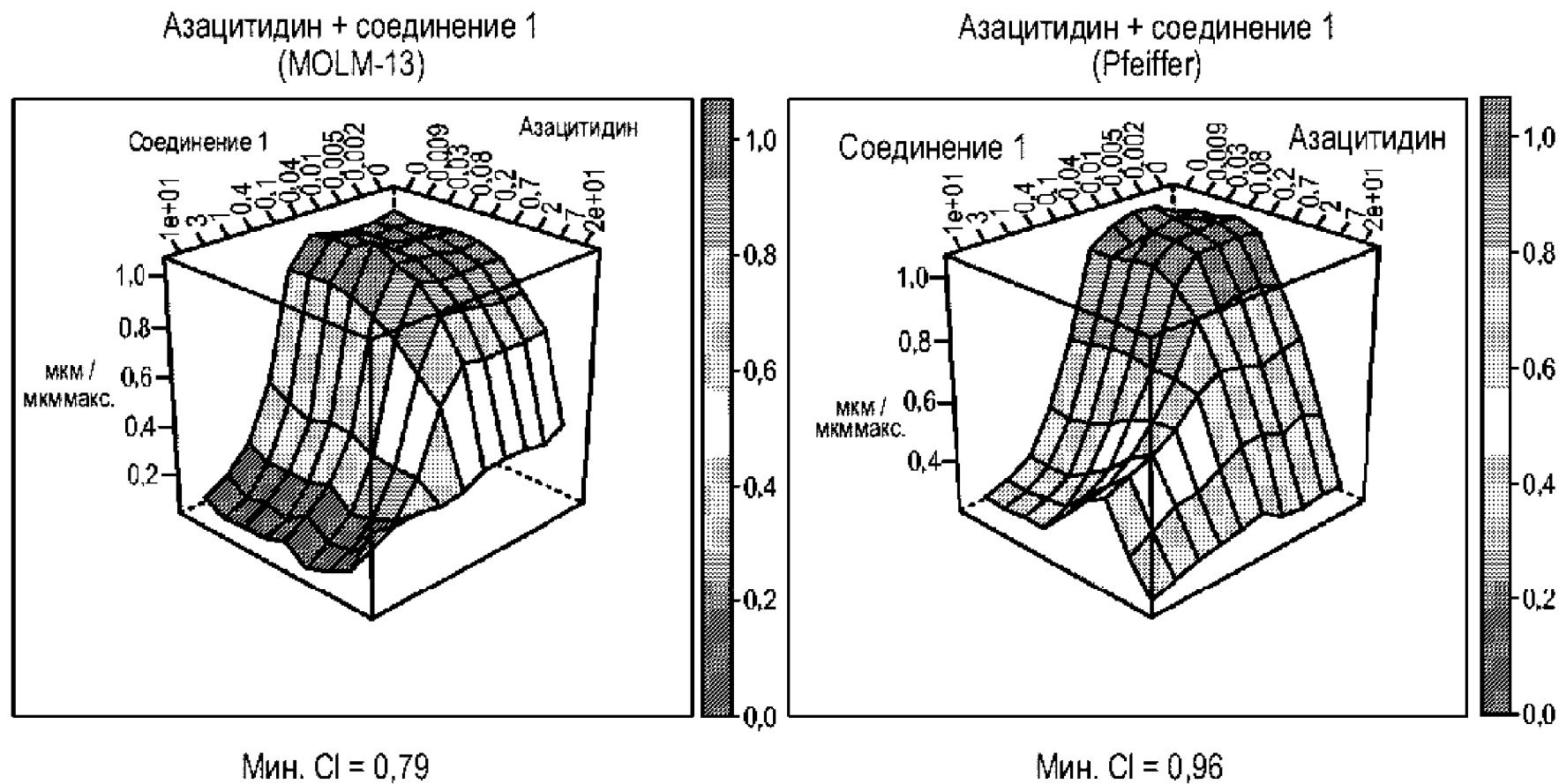
Мин. CI = 0,44

Венетоклакс + соединение 1
(Pfeiffer)



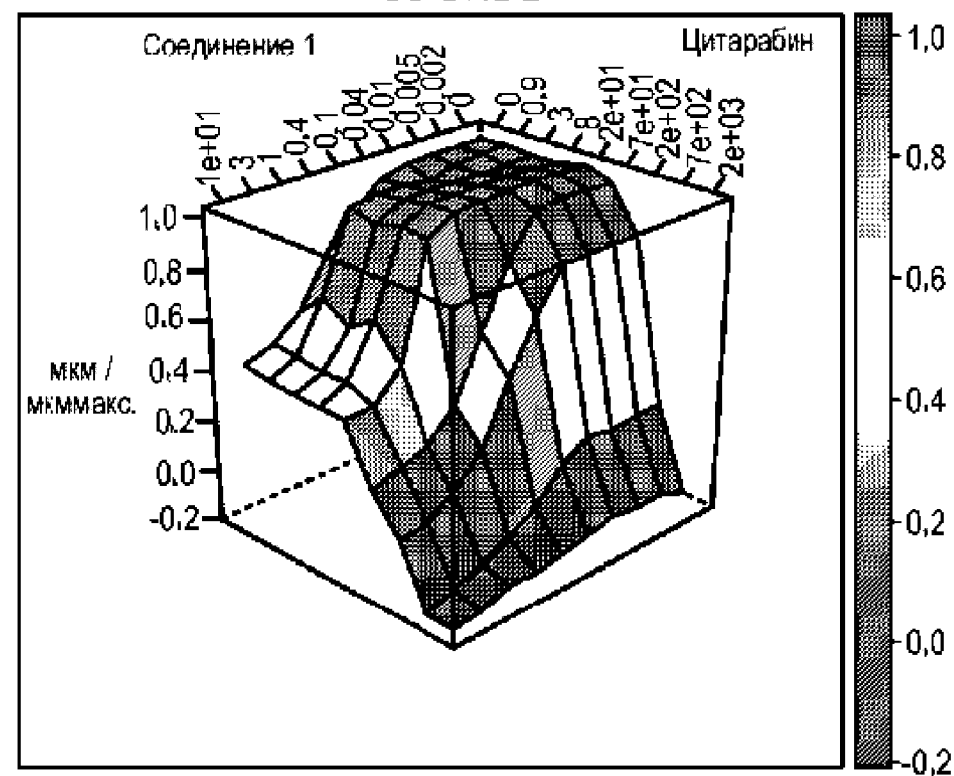
Мин. CI < 0,75, антагонизм
при более высоких дозах
венетоклакса

Фиг. 2



Фиг. 3

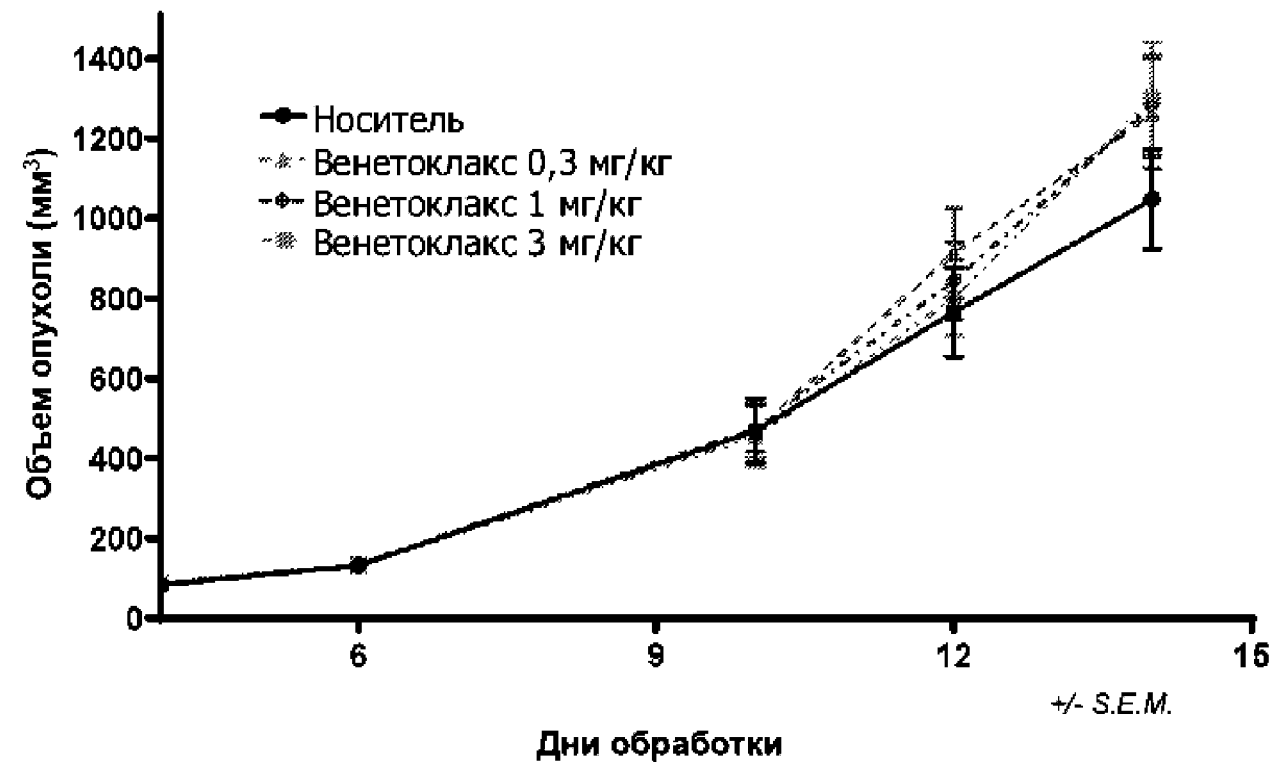
Цитарабин + соединение 1
SU-DHL-2



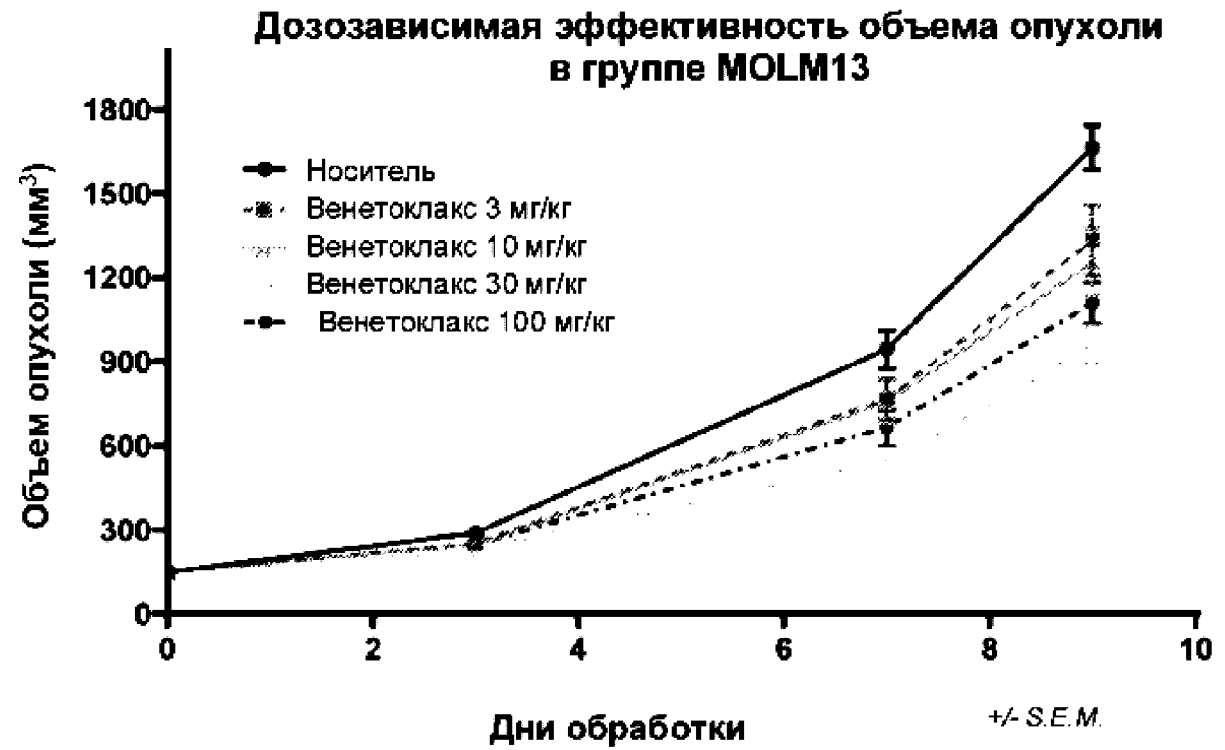
Мин. CI: 0,27

Фиг. 4А

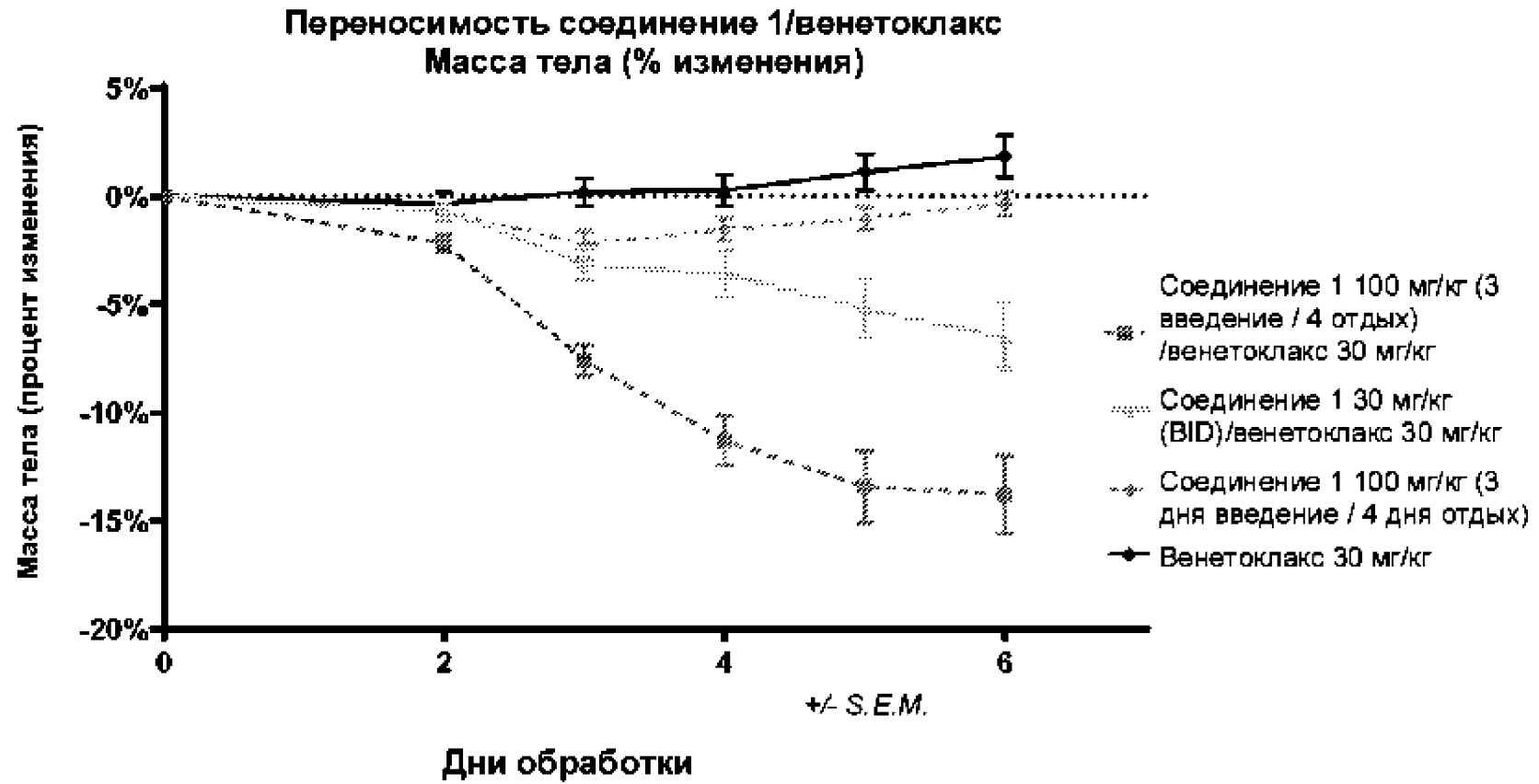
Дозозависимая эффективность объема опухоли
в группе MOLM13



Фиг. 4В

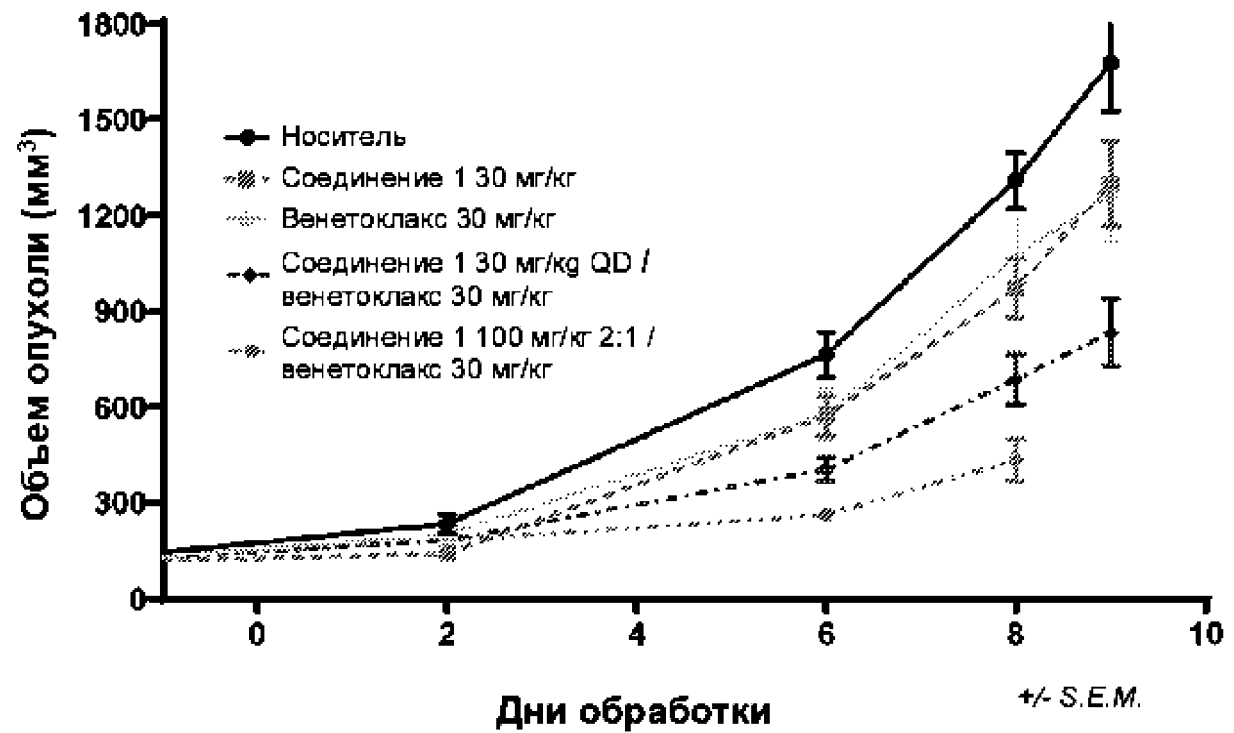


Фиг. 5

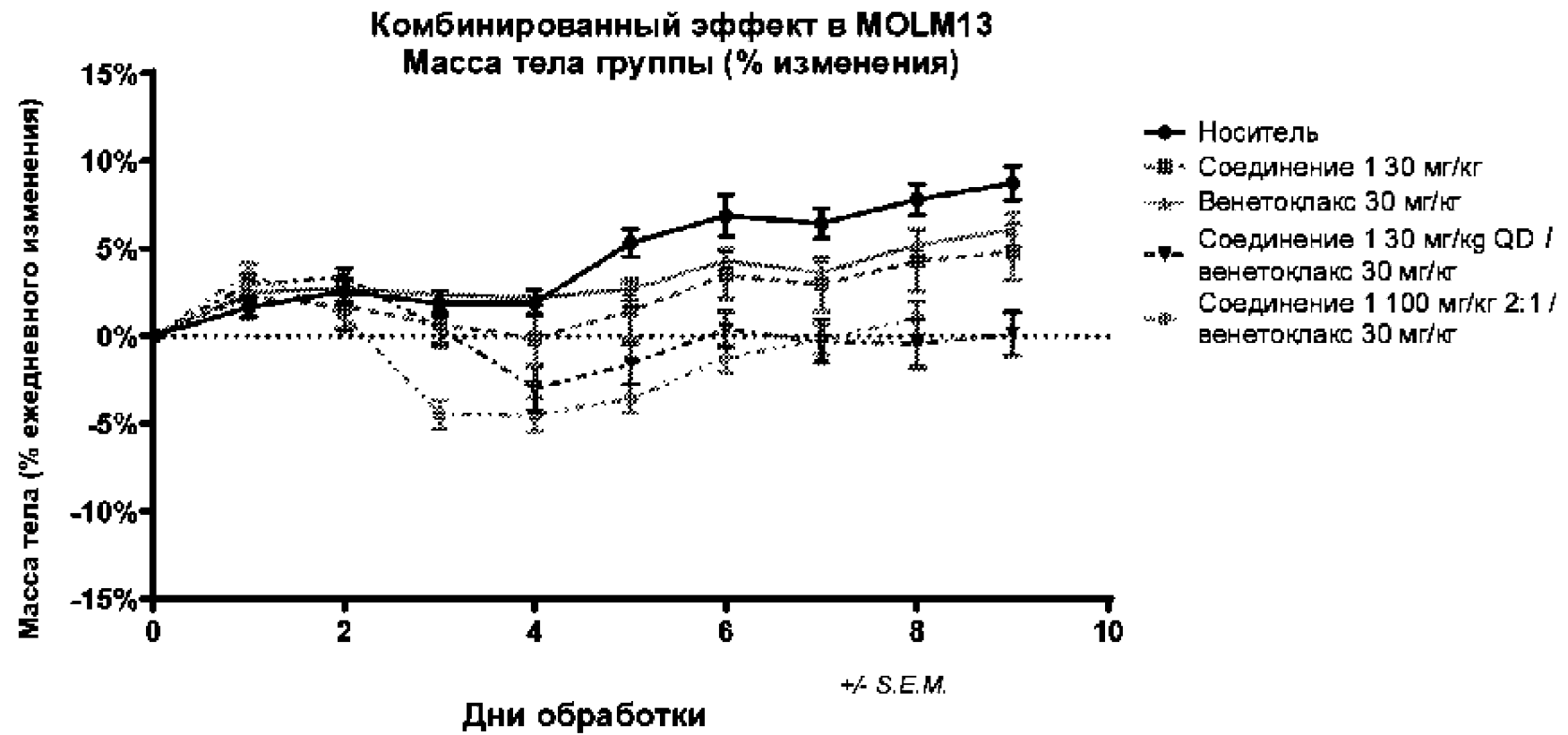


Фиг. 6А

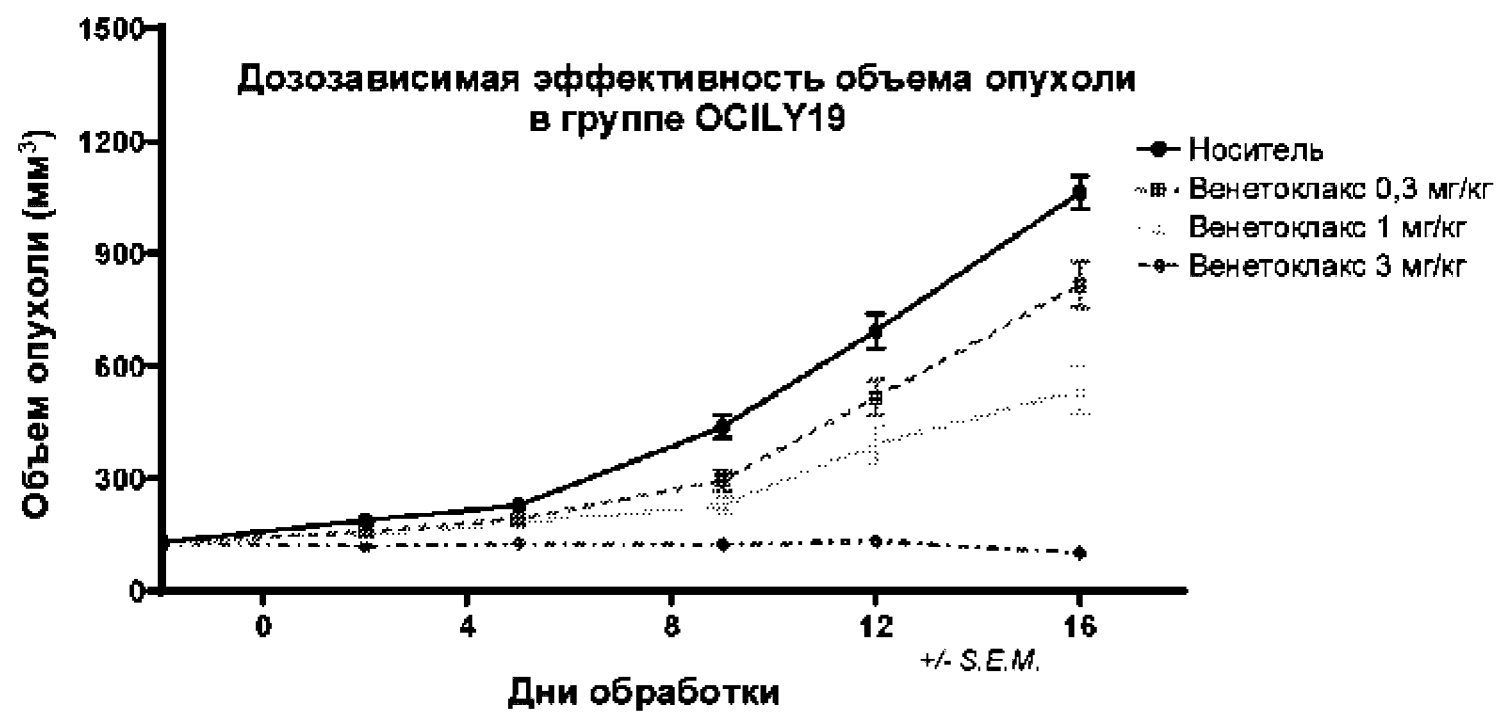
Комбинированный эффект
в группе MOLM13



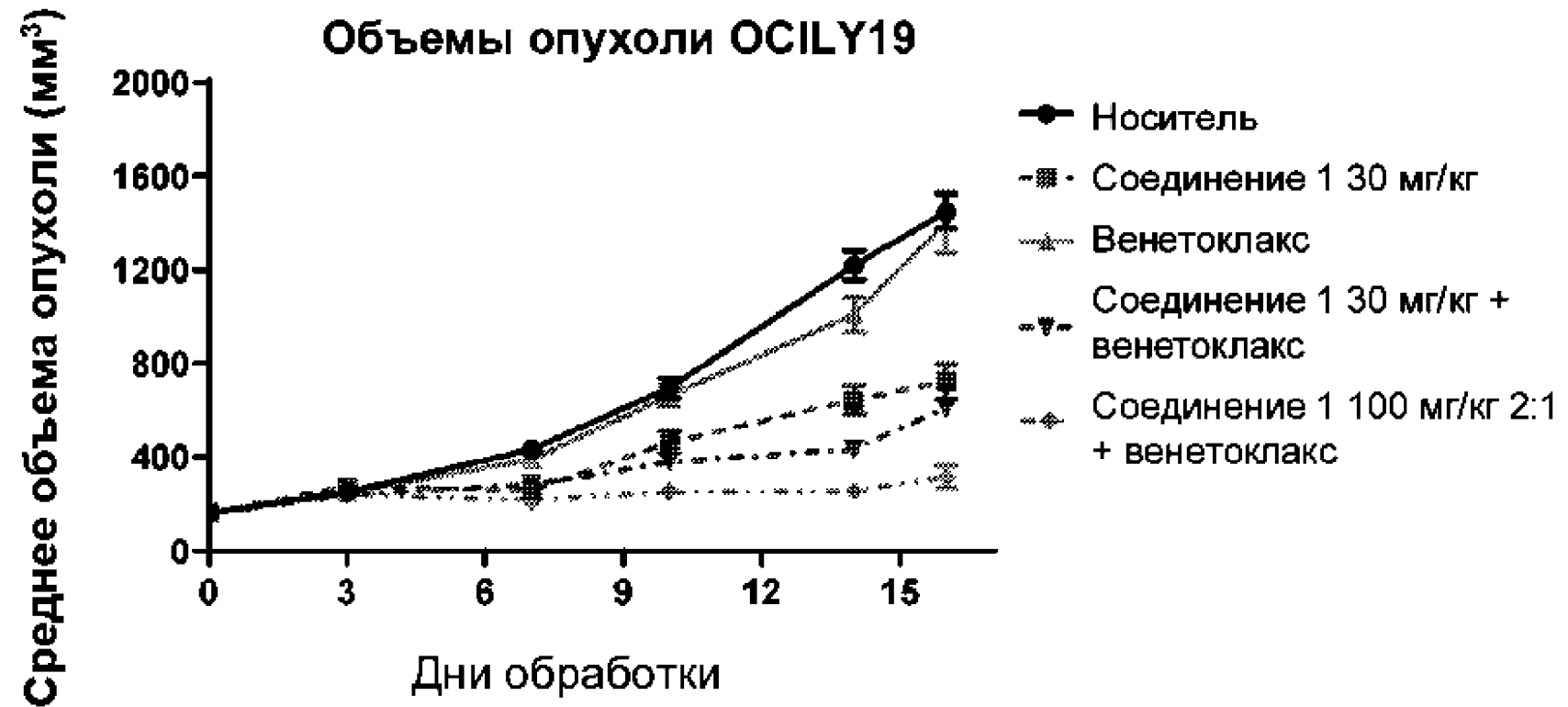
Фиг. 6В



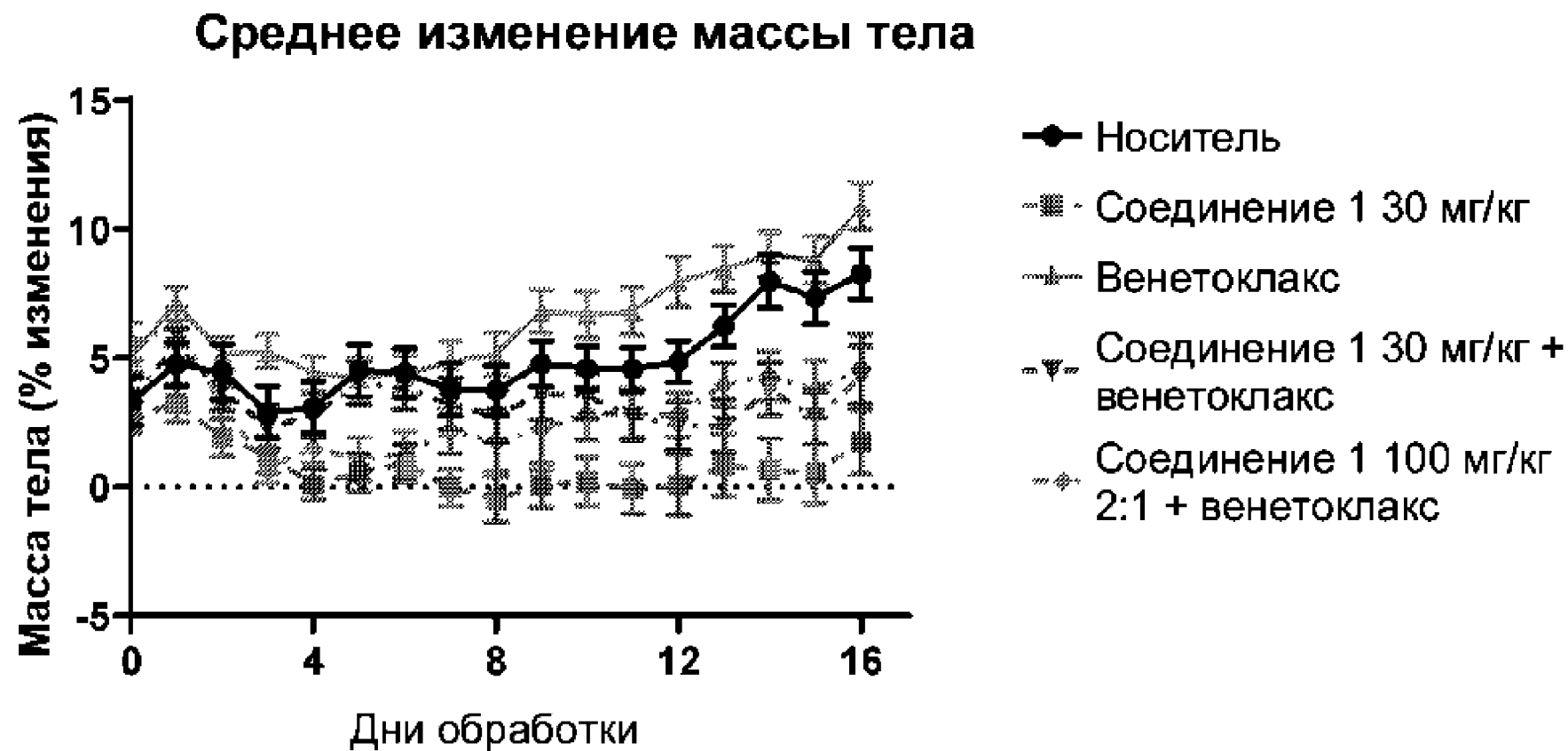
Фиг. 7



Фиг. 8А



Фиг. 8В



Фиг. 9

Переносимость 1/Ven/5-Aza
Масса тела (% изменения)

