

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202390465** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2023.05.26

(22) Дата подачи заявки
2021.04.30

(51) Int. Cl. *A61K 31/437* (2006.01)
A61K 31/424 (2006.01)
A61K 31/4355 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61K 31/4162 (2006.01)
A61K 31/4025 (2006.01)
A61K 31/52 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

(54) **КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ И РАССТРОЙСТВ**

(31) **63/060,413; 63/115,312**

(32) **2020.08.03; 2020.11.18**

(33) **US**

(86) **PCT/US2021/030192**

(87) **WO 2022/031330 2022.02.10**

(71) Заявитель:
КБЮРИС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

**Фон Рёмелинг Райнхард, Мартинес
Элизабет, Мартель Роберт (US)**

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к способам лечения определенных заболеваний и расстройств (например, ассоциированных с IRAK4 заболеваний и расстройств). Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединения для лечения вышеупомянутых заболеваний и расстройств.

A1

202390465

202390465

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-577136EA/055

КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ И РАССТРОЙСТВ

РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Настоящая заявка испрашивает преимущество по предварительной заявке на патент США №: 63/115,312, поданной 18 ноября 2020 г., и предварительной заявке на патент США №: 63/060,413, поданной 3 августа 2020 г., содержание каждой из которых настоящим полностью включено путем ссылки.

Предпосылки создания изобретения

Ассоциированная с рецептором интерлейкина-1 (IL-1) киназа 4 (IRAK4) представляет собой фермент серининовую/треониновую киназу, который играет важную роль в сигнальной трансдукции через рецепторы Toll/IL-1 (TIR). Разнообразные ферменты IRAK являются ключевыми компонентами путей сигнальной трансдукции, опосредованных рецептором интерлейкина-1 (IL-1R) и Toll-подобными рецепторами (TLR) (Janssens, S, et al. *Mol. Cell.* 11, 2003, 293-302). В семейство IRAK млекопитающих входят четыре члена: IRAK-1, IRAK-2, IRAK-M и IRAK4. Эти белки характеризуются типичным N-концевым доменом смерти, который опосредует взаимодействие с адаптерными белками семейства MyD88, и расположенным в центре киназным доменом. Было показано, что белки IRAK, а также MyD88 играют роль в трансдукции сигналов, отличных от сигналов рецепторов IL-1R, включая сигналы, инициированные активацией рецепторов IL-18 (Kanakaraj, et al. *J. Exp. Med.* 189(7):1999, 1129-38) и рецепторов LPS (Yang, et al., *J. Immunol.* 163, 1999, 639-643). Из четырех членов семейства IRAK млекопитающих IRAK4 считается «главным IRAK». В условиях сверхэкспрессии все IRAK могут опосредовать активацию каскадов ядерного фактора каппаВ (NF-κB) и стресс-индуцированных митоген-активированных протеинкиназ (MAPK). Однако было показано, что только IRAK-1 и IRAK4 обладают активной киназной активностью. Несмотря на то что киназная активность IRAK-1 не является обязательной для ее функции в IL-1-индуцированной активации NF-κB (Kanakaraj et al, *J. Exp. Med.* 187(12), 1998, 2073-2079) и (Xiaoxia Li, et al. *Mol. Cell. Biol.* 19(7), 1999, 4643-4652), для IRAK4 ее киназная активность необходима для трансдукции сигнала (Li S, et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99(8), 2002, 5567-5572) и (Lye, E et al, *J. Biol. Chem.* 279(39); 2004, 40653-8). Учитывая центральную роль IRAK4 в сигнализации Toll-подобных рецепторов/IL-1R и иммунологической защите, ингибиторы IRAK4 применяют в качестве ценных терапевтических средств при воспалительных заболеваниях, сепсисе и аутоиммунных расстройствах (Wietek C, et al, *Mol. Interv.* 2: 2002, 212-215).

Мыши без IRAK4 являются жизнеспособными и демонстрируют полное подавление продукции воспалительных цитокинов в ответ на IL-1, IL-18 или LPS (Suzuki et al. *Nature*, 416(6882), 2002, 750-756). Аналогичным образом, пациенты с отсутствием IRAK4 страдают от тяжелого нарушения иммунитета и не реагируют на эти цитокины (Medvedev et al. *J. Exp. Med.*, 198(4), 2003, 521-531 и Picard et al. *Science* 299(5615), 2003, 2076-2079). Мыши с нокином, содержащим неактивный IRAK4, были полностью резистентны к шоку,

индуцированному липополисахаридом и CpG (Kim TW, et al. J Exp Med 204: 2007, 1025-36) и (Kawagoe T, et al. J Exp Med 204(5): 2007, 1013-1024), и было показано, что киназная активность IRAK4 необходима для продукции цитокинов, активации MAPK и индукции генов, регулируемых NF-κB в ответ на лиганды TLR (Koziczak-Holbro M, et al. J Biol Chem; 282(18): 2007;13552-13560). Инактивация киназы IRAK4 (нокин (KI) IRAK4) у мышей приводит к резистентности к ЕАЕ вследствие уменьшения инфильтрации воспалительных клеток в центральной нервной системе (ЦНС) и снижения опосредованной антигенспецифическими CD4⁺ Т-клетками продукции IL-17 (Kirk A et al. The Journal of Immunology, 183(1), 2009, 568-577).

Неходжкинская лимфома (НХЛ) является самым распространенным гематологическим злокачественным новообразованием у взрослых, и, по оценкам, в Соединенных Штатах Америки в 2020 г. было отмечено 78 тысяч новых случаев и 20 тысяч летальных исходов этого заболевания. Молекулярная патология НХЛ различная, хотя общим местом является чрезмерная активность сигнального пути NF-κB. Были выявлены конкретные молекулярные изменения, которые стимулируют этот путь в некоторых подвариантах НХЛ. Например, диффузная В-крупноклеточная лимфома (далее также называемая «DLBCL») представляет собой агрессивную лимфому, которая может развиваться в лимфатических узлах или за пределами лимфатической системы, в желудочно-кишечном тракте, яичках, щитовидной железе, коже, молочной железе, кости или мозге. DLBCL представляет собой рак В-клеток, т. е. белых кровяных телец, ответственных за продукцию антител. Это самый распространенный тип неходжкинской лимфомы среди взрослых, при этом частота появления составляет 7-8 случаев на 100 000 человек в год. Этот вид рака развивается в основном у пожилых индивидов с медианным возрастом постановки диагноза приблизительно 70 лет, хотя в редких случаях он может также возникать у детей и молодых взрослых. DLBCL представляет собой агрессивную опухоль, и первым признаком этого заболевания обычно является наличие быстрорастущей массы. Процент выживаемости через 5 лет составляет всего 58%. DLBCL имеет подтипы, которые получили названия в зависимости от происхождения клеток и включают в себя клетки, подобные В-клеткам зародышевого центра (GCB) и подобные активированным В-клеткам (ABC). Они отличаются наихудшим прогнозом и в некоторых случаях требуют конкретизированных подходов к лечению.

Другим примером НХЛ является макроглобулинемия Вальденстрема (WM). WM представляет собой неходжкинскую лимфому, которая поражает два типа В-клеток, лимфоплазматоидные клетки и плазматические клетки. WM характеризуется высокими уровнями циркулирующего антитела - иммуноглобулина М (IgM), который продуцируют и секретируют клетки, вовлеченные в заболевание. WM представляет собой редкое заболевание, всего примерно 1500 случаев в год в Соединенных Штатах Америки. Для WM не существует одного общепринятого лечения, и в связи с недостатками знаний о молекулярной основе заболевания наблюдается выраженная вариация в клинических исходах. Частота объективных ответов является высокой (>80%), а частота полных ответов

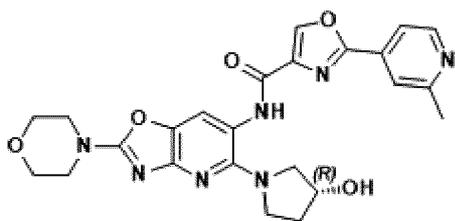
- низкой (0-15%).

Другие типы неходжкинской лимфомы включают в себя мантийноклеточную лимфому (MCL), лимфому маргинальной зоны (MZL), фолликулярную лимфому (FL), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (SLL), лимфому ЦНС и лимфому яичек. Неходжкинская лимфома может быть вызвана различными факторами, такими как инфекционные агенты (вирус Эпштейна - Барр, вирус гепатита С и вирус Т-клеточного лейкоза человека), лечение радиационной и химиотерапией и аутоиммунные заболевания. Как группа заболеваний неходжкинская лимфома в течение жизни поражает 2,1% населения США. Процентная доля людей, которые выживают более пяти лет после постановки диагноза, составляет 71%.

С учетом вышеизложенного, существует очевидная и неудовлетворенная потребность в дополнительных способах терапии рака и других заболеваний, ассоциированных с IRAK4.

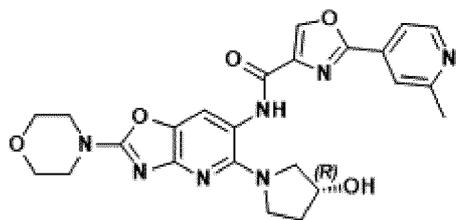
Изложение сущности изобретения

В одном аспекте в настоящем изобретении предложены способы лечения заболевания или расстройства у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту 50-500 мг соединения, причем соединение представляет собой



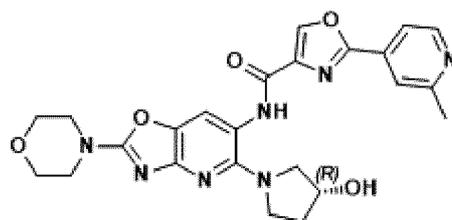
(т. е. соединение 1) или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложены способы лечения заболеваний или расстройств, ассоциированных с IRAK4, у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту 50-500 мг соединения, причем соединение представляет



собой (т. е. соединение 1) или его фармацевтически приемлемую соль.

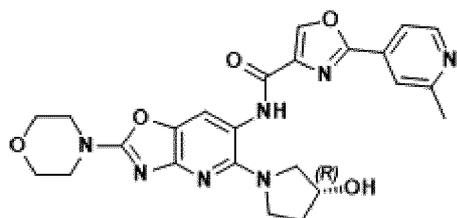
В еще одном аспекте в настоящем изобретении предложены способы лечения заболевания или расстройства у нуждающегося в этом субъекта, включающие совместное введение субъекту 25-500 мг соединения и ингибитора ВТК или ингибитора BCL-2, причем



соединение представляет собой его фармацевтически приемлемую соль.

(т. е. соединение 1) или

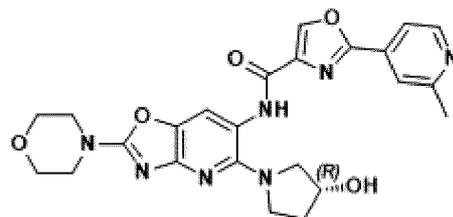
В другом аспекте в настоящем изобретении предложены способы лечения заболевания или расстройства, ассоциированного с IRAK4, у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту 25-500 мг соединения и ингибитора ВТК или ингибитора BCL-2, причем соединение представляет собой



(т. е. соединение 1) или его фармацевтически

приемлемую соль.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложены фармацевтические композиции, содержащие 50-500 мг соединения и фармацевтически приемлемый



экспциент, причем соединение представляет собой

(т. е.

соединение 1) или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложена единичная дозированная форма, содержащая фармацевтическую композицию по изобретению.

Краткое описание графических материалов

На **ФИГ. 1** показан дозозависимый объективный ответ у пациента-человека, получающего соединение 1 в некоторых дозировках.

На **ФИГ. 2** представлено схематическое изображение комплекса IRAK1/4 с адаптерным белком MYD88. После связывания субстрата с IL-R1 или TLR активация MYD88 рекрутирует комплекс IRAK4/1, обеспечивающий фосфорилирование IRAK-1. Затем фосфорилированный IRAK-1 связывается с TRAF-6, активируя сигнализацию НК-kB, что приводит к воспалению и стимуляции опухоли. Мутация MYD88-L265P приводит к устойчивой повышенной активации этого пути. Соединение 1 ингибирует IRAK4.

На **ФИГ. 3** показан дозозависимый объективный ответ у пациента-человека, получающего соединение 1 в некоторых дозировках.

На **ФИГ. 4** показан ответ у некоторых пациентов-людей, которые получали

соединение 1.

На **ФИГ. 5А-С** показана эффективность соединения 1 в отношении некоторых моделей неходжкинской лимфомы *in vivo*. В каждом случае введение соединения 1 уменьшало рост опухоли.

На **ФИГ. 6** показана эффективность соединения 1 в комбинации с ибрутинибом. Комбинация соединения 1 и ибрутиниба продемонстрировала синергическое снижение роста опухоли по сравнению с одним соединением 1 или одним ибрутинибом.

На **ФИГ. 7** показан пероральный фармакологический профиль примеров дозировок соединения 1. После перорального введения соединение 1 быстро поглощается, при этом максимальная концентрация в плазме наблюдается через 0,5-8 часов после введения дозы. Соединение 1 демонстрирует пропорциональное дозе увеличение уровня воздействия и имеет период полувыведения приблизительно 6 часов. Наблюдалось минимальное накопление или отсутствие накопления после многократного ежедневного введения дозы. Умеренное накопление наблюдается при равновесном состоянии после многократного введения дозы дважды в день. Таким образом, пероральная фармакокинетика соединения 1 является желательной.

На **ФИГ. 8** показано снижение опухолевой нагрузки в процентах у субъектов, получавших 300 мг 2 раза в день. Соединение 1 имеет приемлемый профиль безопасности и переносимости при рекомендованной дозе 2 фазы (RP2D), включая 3 пациентов, которые участвуют в исследовании 1-2 года.

На **ФИГ. 9А** показано влияние примеров концентраций соединения 1 на эритроидную дифференциацию из первичных гематопозитических стволовых клеток и клеток-предшественников (HSCP) MDS/AML.

На **ФИГ. 9В** показано влияние примеров концентраций соединения 1 на нейтрофильную дифференциацию из первичных гематопозитических стволовых клеток и клеток-предшественников (HSCP) MDS/AML.

На **ФИГ. 10А** показано влияние соединения 1 на массу селезенки при ксенотрансплантации лейкоза через 6 недель лечения при дозе 12,5 мг/кг.

На **ФИГ. 10В** показано влияние соединения 1 на массу печени при ксенотрансплантации лейкоза через 6 недель лечения при дозе 12,5 мг/кг.

На **ФИГ. 10С** показано влияние соединения 1 на процентное значение доли лейкозных клеток в костном мозге при ксенотрансплантации лейкоза через 6 недель лечения при дозе 12,5 мг/кг. Соединение 1 снижало нагрузку заболевания при ксенотрансплантации клеток ТНР-1.

На **ФИГ. 11** представлена схема исследования, описанного в примере 4.

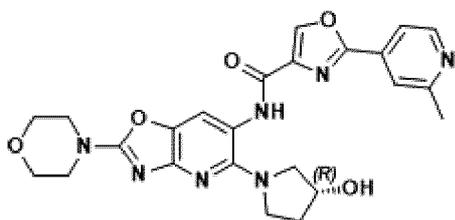
Подробное описание

IL-1R-ассоциированная киназа 4 (IRAK4) представляет собой сериновую/треониновую киназу, которая является ключевым компонентом миддосомного комплекса. Миддосома, ключевой компонент системы врожденного иммунитета, передает внутриклеточные сигналы от IL-1R и Toll-подобных рецепторов (TLR), что приводит к

активации NFκB. Этот путь также является онкогенным при ряде злокачественных новообразований. Более чем в 90% случаев WM происходит типичная активирующая миссенс-мутация в адаптерном белке 88 первичного ответа миелоидной дифференциации (MYD88), при которой лейцин замещается на пролин в положении 265 (L265P), что приводит к неконтролируемой пролиферации. MYD88 состоит из домена смерти на N-конце, промежуточного линкерного домена и домена Toll-подобного рецептора/рецептора интерлейкина-1 на C-конце (ФИГ. 2). Сигнализация Toll-подобного рецептора (TLR) и семейства рецепторов интерлейкина 1 (IL-1R) проходит через MYD88. MYD88 участвует в сборке и активации ассоциированной с IL-1R киназы 4 (IRAK4), которая стимулирует опосредованные NF-κB антиапоптозные сигнальные каскады. IL-1R-ассоциированная киназа 1 (IRAK1) рекрутируется MYD88 посредством прямого взаимодействия с IRAK4, самой проксимальной IRAK. Активация IRAK1 в конечном итоге приводит к образованию комплекса TRAF6-TAK1-IKK (ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли фактор 6 - активируемая трансформирующим фактором роста-бета киназа 1, киназа IκB), который активирует путь NF-κB и способствует выживанию клеток.

Онкогенная сигнализация передается миддосомой, для активации которой требуется IRAK4. TLR-рецепторы широко экспрессируются на опухолевых клетках, регулируя рост и другие функции опухоли. MYD88 представляет собой известный онкоген, который мутирует при ряде злокачественных новообразований, и для него требуется IRAK4. Длинная форма IRAK4 (IRAK4-L) сама по себе является онкогенной при AML и MDS, причем в половине случаев наблюдается сверхэкспрессия IRAK4-L. Соединение 1 является первым клиническим кандидатом, нацеленным на IRAK4, который подлежит оценке у пациентов с раком, и в настоящем документе представлены доказательства того, что нацеливание на IRAK4 приводит к противораковой активности у пациента.

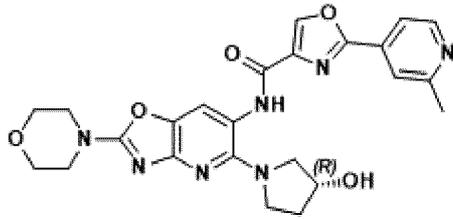
В одном аспекте в настоящем изобретении предложены способы лечения заболевания или расстройства у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту 50-500 мг соединения, причем соединение представляет собой



(т. е. соединение 1) или его фармацевтически

приемлемую соль.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложены способы лечения заболеваний или расстройств, ассоциированных с IRAK4, у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту 50-500 мг соединения, причем соединение представляет

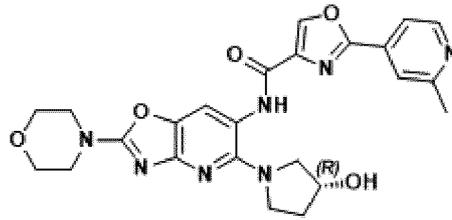


собой

(т. е. соединение 1) или его фармацевтически

приемлемую соль.

В еще одном аспекте в настоящем изобретении предложены способы лечения заболевания или расстройства у нуждающегося в этом субъекта, включающие совместное введение субъекту 25-500 мг соединения и ингибитора ВТК или ингибитора BCL-2, причем

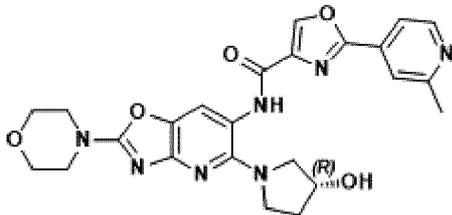


соединение представляет собой

(т. е. соединение 1) или

его фармацевтически приемлемую соль.

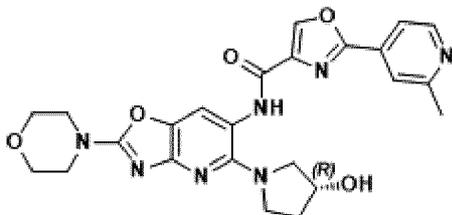
В другом аспекте в настоящем изобретении предложены способы лечения заболевания или расстройства, ассоциированного с IRAK4, у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту 25-500 мг соединения и ингибитора ВТК или ингибитора BCL-2, причем соединение представляет собой



(т. е. соединение 1) или его фармацевтически

приемлемую соль.

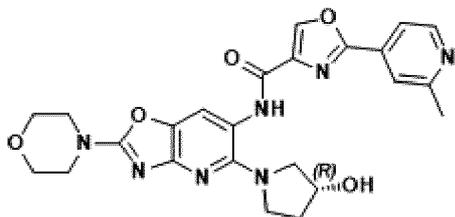
В некоторых вариантах осуществления способов, описанных в настоящем документе, способ включает совместное введение субъекту 25-500 мг соединения и ингибитора BCL-2, причем соединение представляет собой



(т. е. соединение 1) или его фармацевтически

приемлемую соль. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение 400 мг венетоклакса ежедневно. В некоторых вариантах осуществления венетоклакс вводят перорально. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления

способ включает пероральное введение 400 мг венетоклакса ежедневно. В других вариантах осуществления способов включает совместное введение субъекту 25-500 мг соединения и ингибитора ВТК, причем соединение представляет собой



(т. е. соединение 1) или его фармацевтически

приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ВТК представляет собой ибрутиниб, акалабрутиниб, занубрутиниб, эвобрутиниб, ONO-4059, спебрутиниб или NM7 1224. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ВТК представляет собой акалабрутиниб. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение 200 мг акалабрутиниба ежедневно. В некоторых вариантах осуществления акалабрутиниб вводят перорально. В некоторых вариантах осуществления способ включает пероральное введение 200 мг акалабрутиниба ежедневно. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления ингибитор ВТК представляет собой ибрутиниб. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение 420 мг ибрутиниба ежедневно. В других вариантах осуществления способ включает введение 420 мг ибрутиниба ежедневно. В некоторых вариантах осуществления ибрутиниб вводят перорально. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления перорально вводят 420 мг ибрутиниба ежедневно. В других предпочтительных вариантах осуществления способ включает введение 560 мг ибрутиниба ежедневно. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ВТК представляет собой занубрутиниб. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение 160 мг занубрутиниба два раза в день. В других вариантах осуществления способ включает введение 320 мг занубрутиниба один раз в день. В некоторых вариантах осуществления занубрутиниб вводят перорально. В некоторых вариантах осуществления способ включает пероральное введение 160 мг занубрутиниба два раза в день. В других вариантах осуществления способ включает пероральное введение 320 мг занубрутиниба один раз в день.

Соединение 1 можно вводить в любом количестве или любым способом, который вызывает желаемый ответ у субъекта. Например, 100-400 мг соединения можно вводить субъекту два раза в день или 200-1000 мг соединения можно вводить субъекту один раз в день. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят 100-400 мг соединения два раза в день. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят 200-400 мг соединения два раза в день. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления субъекту вводят 250-350 мг соединения два раза в день. В некоторых вариантах осуществления субъекту

примерно 350 мг соединения вводят субъекту перорально два раза в день. В других вариантах осуществления примерно 375 мг соединения вводят субъекту перорально два раза в день. В других вариантах осуществления примерно 400 мг соединения вводят субъекту перорально два раза в день. В других вариантах осуществления примерно 50 мг соединения вводят субъекту один раз в день. В других вариантах осуществления примерно 75 мг соединения вводят субъекту один раз в день. В других вариантах осуществления примерно 100 мг соединения вводят субъекту один раз в день. В других вариантах осуществления примерно 125 мг соединения вводят субъекту один раз в день. В других вариантах осуществления примерно 150 мг соединения вводят субъекту один раз в день.

В некоторых вариантах осуществления соединение 1 вводят непрерывно (*например*, соединение 1 вводят без «лекарственных каникул»). В других вариантах осуществления соединение 1 вводят периодически (*например*, соединение 1 вводят непрерывно с перерывом в один или более дней «лекарственных каникул»). В некоторых вариантах осуществления каждые «лекарственные каникулы» длятся период 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 или 14 дней. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления «лекарственные каникулы» длятся 7 дней. В дополнительных предпочтительных вариантах осуществления соединение 1 вводят ежедневно в течение трех недель с последующими недельными «лекарственными каникулами», необязательно с последующим трехнедельным ежедневным введением и недельными «лекарственными каникулами», при этом цикл может дополнительно повторяться. В некоторых вариантах осуществления вышеупомянутая схема введения доз продолжается с чередованием периодов введения с «каникулами» до тех пор, пока не будет отмечено изменение состояния заболевания (*например*, до достижения полного ответа, частичного ответа или развития неприемлемой токсичности). Соединение 1 можно вводить для лечения многих заболеваний и расстройств. *Например*, соединение 1 можно вводить для лечения заболеваний и расстройств, связанных с IRAK4. В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой рак, предпочтительно гематологическую злокачественную опухоль, такую как лейкоз или лимфома, *например*, неходжкинскую лимфому. В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой миелогенный лейкоз, миелоидный лейкоз (*например*, острый миелоидный лейкоз), миелодиспластический синдром, лимфобластный лейкоз (*например*, острый лимфобластный лейкоз), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (SLL), CLL с высоким риском, фолликулярную лимфому, диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL) (*например*, DLBCL или ABC-DLBCL), мантийноклеточную лимфому (MCL), макроглобулинемию Вальденстрема (WM), множественную миелому, лимфому маргинальной зоны (MZL), лимфому Беркитта, неберкиттовскую В-клеточную лимфому высокой степени злокачественности, внеузловую В-клеточную лимфому маргинальной зоны, трансформированную В-клеточную лимфому высокой степени злокачественности (HGBL), лимфоплазматическую лимфому (LPL), лимфому центральной нервной системы (CNSL) или лимфому MALT. В некоторых

вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой миелогенный лейкоз. В других вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой миелоидный лейкоз (например, острый миелоидный лейкоз). В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой острый миелоидный лейкоз (например, AML). В некоторых вариантах осуществления AML представляет собой первичный AML. В других вариантах осуществления AML представляет собой вторичный AML. В других вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой миелодиспластический синдром. В некоторых вариантах осуществления миелодиспластический синдром имеет высокую степень злокачественности. В других вариантах осуществления миелодиспластический синдром имеет низкую степень злокачественности. В некоторых вариантах осуществления миелодиспластический синдром имеет высокую степень риска. В других вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой лимфобластный лейкоз (например, острый лимфобластный лейкоз). В других вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL). В некоторых вариантах осуществления CLL представляет собой CLL с высокой степенью риска. В других вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (SLL). В других вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой фолликулярную лимфому. В других вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL). В других вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой DLBCL из клеток, подобных активированным В-клеткам (ABC). В других вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой DLBCL из клеток, подобных В-клеткам зародышевого центра (GCB). В некоторых вариантах осуществления DLBCL является внеузловым. В некоторых вариантах осуществления DLBCL представляет собой внеузловую лимфому ноги, внеузловую лимфому яичка или внеузловую лимфому неуточненного типа (NOS). В других вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой мантийноклеточную лимфому. В дополнительных вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой макроглобулинемию Вальденстрема. В других вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой множественную миелому. В других вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой лимфому маргинальной зоны. В других вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой лимфому Беркитта. В других вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой неберкиттовскую В-клеточную лимфому высокой степени злокачественности. В других вариантах осуществления гематологическая злокачественная

опухоль представляет собой внеузловую В-клеточную лимфому маргинальной зоны. В других вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой трансформированную В-клеточную лимфому высокой степени злокачественности (HGBL). В других вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой лимфоплазмочитарную лимфому (LPL). В других вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой лимфому ЦНС. В других вариантах осуществления лимфома ЦНС представляет собой первичную лимфому ЦНС (PCNSL). В других вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой лимфому MALT. В некоторых вариантах осуществления гематологические злокачественные опухоли, описанные выше, могут быть рецидивирующими или рефрактерными. В некоторых вариантах осуществления гематологические злокачественные опухоли, описанные выше, резистентны к лечению ингибитором ВТК. В некоторых вариантах осуществления гематологические злокачественные опухоли, описанные выше, резистентны к лечению ингибитором ВТК в качестве монотерапии. В некоторых вариантах осуществления гематологические злокачественные опухоли резистентны к лечению ибрутинибом, акалабрутинибом, занубрутинибом, эвобрутинибом, ONO-4059, спебрутинибом или HM7 1224. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль резистентна к лечению ибрутинибом.

В некоторых вариантах осуществления рак выбран из рака головного мозга, рака почек, рака печени, рака желудка, рака пениса, рака влагалища, рака яичников, рака ЖКТ, рака молочной железы, рака мочевого пузыря, рака толстой кишки, рака предстательной железы, рака поджелудочной железы, рака легкого, рака шейки матки, эпидермального рака, рака предстательной железы, рака головы или шеи. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления рак представляет собой рак поджелудочной железы. В других вариантах осуществления рак представляет собой рак толстой кишки. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой солидную опухоль. В различных таких вариантах осуществления рак может быть рецидивирующим или резистентным. В некоторых вариантах осуществления виды рака, описанные выше, резистентны к лечению ингибитором ВТК. В некоторых вариантах осуществления виды рака, описанные выше, резистентны к лечению ингибитором ВТК в качестве монотерапии. В некоторых вариантах осуществления виды рака резистентны к лечению ибрутинибом, акалабрутинибом, занубрутинибом, эвобрутинибом, ONO-4059, спебрутинибом или HM7 1224. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления рак резистентен к лечению ибрутинибом.

В других вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой воспалительное заболевание или расстройство. В некоторых вариантах осуществления воспалительное заболевание или расстройство представляет собой аутоиммунное заболевание или расстройство. В некоторых вариантах осуществления воспалительное заболевание или расстройство представляет собой аллергическое заболевание глаз, конъюнктивит, сухой кератоконъюнктивит, весенний конъюнктивит,

аллергический ринит, аутоиммунные гематологические расстройства, гемолитическую анемию, апластическую анемию, врожденную апластическую анемию, идиопатическую тромбоцитопению, системную красную волчанку, ревматоидный артрит, полихондрит, склеродермию, гранулематоз Вегенера, дерматомиозит, хронический активный гепатит, миастению гравис, синдром Стивена - Джонсона, идиопатический синдром мальабсорбции, аутоиммунное воспалительное заболевание кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, синдром раздраженного кишечника, целиакию, периодонтит, синдром гиалиновых мембран, болезнь почек, гломерулярную болезнь, алкогольную болезнь печени, рассеянный склероз, эндокринную офтальмопатию, болезнь Грейвса, саркоидоз, альвеолит, хронический гиперчувствительный пневмонит, первичный билиарный цирроз, увеит (передний или задний), синдром Шегрена, интерстициальный легочный фиброз, псориатический артрит, системный ювенильный идиопатический артрит, нефрит, васкулит, дивертикулит, интерстициальный цистит, гломерулонефрит, идиопатический нефротический синдром, нефропатию минимальных изменений, хроническую гранулематозную болезнь, эндометриоз, лептоспирозную болезнь почек, глаукому, заболевание сетчатки, головную боль, боль, комплексный регионарный болевой синдром, гипертрофию сердца, атрофию мышц, катаболические нарушения, ожирение, задержку роста плода, гиперхолестеринемию, болезнь сердца, хроническую сердечную недостаточность, мезотелиому, ангиодротическую

уртикарную дисплазию, болезнь Бехчета, синдром недержания пигмента, болезнь Педжета, панкреатит, синдром наследственной периодической лихорадки, астму, острое повреждение легких, острый респираторный дистресс-синдром, эозинофилию, реакции гиперчувствительности, анафилаксию, фиброзит, гастрит, гастроэнтерит, назальный синусит, аллергическое заболевание глаз, силикозные заболевания, хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), муковисцидоз, кислото-индуцированное поражение легких, легочную гипертензию, полинейропатию, катаракту, воспаление мышц в сочетании с системным склерозом, миозит с включениями, миастению гравис, тиреоидит, болезнь Аддисона, красный плоский лишай, аппендицит, атопический дерматит, астму, аллергию, блефарит, бронхиолит, бронхит, бурсит, цервицит, холангит, холецистит, хроническое отторжение трансплантата, колит, конъюнктивит, цистит, дакриoadенит, дерматит, ювенильный ревматоидный артрит, дерматомиозит, энцефалит, эндокардит, эндометрит, энтерит, энтероколит, эпикондилит, эпидидимит, фасциит, болезнь Шенлейна - Геноха, гепатит, гнойный гидраденит, нефропатию с накоплением иммуноглобулина А, интерстициальное заболевание легких, ларингит, мастит, менингит, миелит, миокардит, миозит, нефрит, оофорит, орхит, остеит, отит, панкреатит, паротит, перикардит, перитонит, фарингит,

крапивницу, флебит, пневмонит, пневмонию, полимиозит, проктит, простатит, пиелонефрит, ринит, сальпингит, синусит, стоматит, синовит, тендинит, тонзиллит, язвенный колит, васкулит, вульвит, очаговую алопецию, мультиформную эритему, герпетиформный дерматит, склеродермию, витилиго, аллергический васкулит,

крапивницу, буллезный пемфигоид, вульгарную пузырчатку, листовидную пузырчатку, паранеопластическую пузырчатку, приобретенный буллезный эпидермолиз, острую или хроническую подагру, хронический подагрический артрит, псориаз, псориазический артрит, ревматоидный артрит, криопирин-ассоциированный периодический синдром (CAPS) и остеоартрит. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления воспалительное заболевание или расстройство представляет собой гиперцитокинемию. В некоторых вариантах осуществления гиперцитокинемия индуцируется инфекционным агентом. В некоторых вариантах осуществления инфекционный агент представляет собой вирус. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления вирус представляет собой коронавирус (например, COVID-19). В других вариантах осуществления инфекционный агент представляет собой бактерию. В некоторых вариантах осуществления воспалительное заболевание или расстройство представляет собой реакцию «трансплантат против хозяина» (GVHD). В некоторых вариантах осуществления GVHD представляет собой хроническую реакцию «трансплантат против хозяина» (сGVHD). В некоторых вариантах осуществления GVHD представляет собой склеродерматозную GVHD, резистентную к стероидам GVHD, резистентную к циклоспорину GVHD, GVHD, оральную GVHD, ретикулярную оральную GVHD, эрозивную GVHD или язвенную оральную GVHD. В некоторых вариантах осуществления GVHD представляет собой склеродерматозную GVHD. В некоторых вариантах осуществления GVHD представляет собой оральную GVHD. В некоторых вариантах осуществления GVHD представляет собой ретикулярную оральную GVHD. В некоторых вариантах осуществления GVHD представляет собой эрозивную GVHD. В некоторых вариантах осуществления GVHD представляет собой язвенную оральную GVHD. В некоторых вариантах осуществления GVHD представляет собой перекрывающуюся хроническую GVHD. В некоторых вариантах осуществления GVHD представляет собой классическую хроническую GVHD. В некоторых вариантах осуществления GVHD представляет собой резистентную к стероидам GVHD. В некоторых вариантах осуществления GVHD представляет собой резистентную к циклоспорину GVHD. В некоторых вариантах осуществления GVHD является рефрактерной. В некоторых вариантах осуществления GVHD является рецидивирующей.

В некоторых вариантах осуществления заболевания или расстройства, описанные выше, резистентны к лечению одним ингибитором ВТК. В некоторых вариантах осуществления заболевания или расстройства, описанные выше, резистентны к лечению ингибитором ВТК в качестве монотерапии. В некоторых вариантах осуществления заболевания или расстройства резистентны к лечению ибрутинибом, акалбрутинибом, занубрутинибом, эвобрутинибом, ONO-4059, спебрутинибом или HM7 1224. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления заболевание или расстройство резистентно к лечению ибрутинибом.

В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство ассоциировано с хронической анемией. В некоторых вариантах осуществления заболевание

или расстройство представляет собой хроническую анемию. В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство ассоциировано с трансфузионной зависимостью.

В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой взрослого человека.

Соединение 1 можно использовать в качестве терапии первой линии, или его можно вводить пациентам, которые не смогли достичь ответа, частичного или полного, при использовании одной или более предыдущих противораковых терапий или противовоспалительных терапий. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал по меньшей мере одну противораковую терапию. В некоторых вариантах осуществления пациент ранее получал одну противораковую терапию. В других вариантах осуществления пациент ранее получал две противораковые терапии. В других еще вариантах осуществления пациент ранее получал три противораковые терапии. В других еще вариантах осуществления пациент ранее получал четыре противораковые терапии. В других еще вариантах осуществления пациент ранее получал пять противораковых терапий. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна противораковая терапия выбрана из антитела к CD20, азотистого иприта, стероида, аналога пурина, ингибитора ДНК-топоизомеразы, интеркалятора ДНК, ингибитора тубулина, ингибитора BCL-2, ингибитора протеасом, ингибитора toll-подобного рецептора, ингибитора киназы, ингибитора киназы SRC, ингибитора киназы PI3K, ингибитора ВТК, ингибитора глутаминазы, ингибитора PD-1, ингибитора PD-L1 и метилирующего агента; или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления противораковая терапия выбрана из ибрутиниба, ритуксимаба, бендамустина, бортезомиба, дексаметазона, хлорамбуцила, кладрибина, циклофосфамида, доксорубицина, винкристина, венетоклакса, ифосфамида, преднизона, опророзомиба, иксазомиба, акалабрутиниба, зазанубрутиниба, IMO-08400, идегалисиба, умбреласиба, СВ-839, флударабина и талидомида; или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления противораковая терапия представляет собой ибрутиниб. В некоторых вариантах осуществления противораковая терапия представляет собой ибрутиниб и ритуксимаб. В некоторых вариантах осуществления противораковая терапия представляет собой бендамустин. В некоторых вариантах осуществления противораковая терапия представляет собой бендамустин и ритуксимаб. В некоторых вариантах осуществления противораковая терапия представляет собой бортезомиб. В некоторых вариантах осуществления противораковая терапия представляет собой бортезомиб и дексаметазон. В некоторых вариантах осуществления противораковая терапия представляет собой бортезомиб и ритуксимаб. В некоторых вариантах осуществления противораковая терапия представляет собой бортезомиб, ритуксимаб и дексаметазон. В некоторых вариантах осуществления - хлорамбуцил. В некоторых вариантах осуществления противораковая терапия представляет собой кладрибин. В некоторых вариантах осуществления противораковая терапия представляет собой кладрибин и ритуксимаб. В некоторых вариантах осуществления противораковая терапия

представляет собой циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизон и ритуксимаб (т. е. CNOP-R). В некоторых вариантах осуществления противораковая терапия представляет собой циклофосфамид, преднизон и ритуксимаб (т. е. CPR). В некоторых вариантах осуществления противораковая терапия представляет собой флударабин. В некоторых вариантах осуществления противораковая терапия представляет собой флударабин и ритуксимаб. В некоторых вариантах осуществления противораковая терапия представляет собой флударабин, циклофосфамид и ритуксимаб. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления противораковая терапия представляет собой ритуксимаб. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления противораковая терапия содержит ритуксимаб. В некоторых вариантах осуществления противораковая терапия представляет собой ритуксимаб, циклофосфамид и дексаметазон (т. е. RCD). В некоторых вариантах осуществления противораковая терапия представляет собой талидомид. В некоторых вариантах осуществления противораковая терапия представляет собой талидомид и ритуксимаб. В некоторых вариантах осуществления противораковая терапия представляет собой венетоклакс. В некоторых вариантах осуществления противораковая терапия представляет собой циклофосфамид, бортезомиб и дексаметазон (т. е. R-CyBozD). В некоторых вариантах осуществления противораковая терапия представляет собой гипометилирующий агент. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получил по меньшей мере 6 циклов введения гипометилирующего агента. В некоторых вариантах осуществления противораковая терапия представляет собой комбинацию любых из вышеперечисленных, например, субъект может сначала получать ритуксимаб, а затем, позднее, комбинацию ритуксимаба, циклофосфамида и дексаметазона (т. е. RCD).

В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получил по меньшей мере одну противовоспалительную терапию. В некоторых вариантах осуществления пациент ранее получил одну противовоспалительную терапию. В других вариантах осуществления пациент ранее получил два вида противовоспалительной терапии. В других вариантах осуществления пациент ранее получил три вида противовоспалительной терапии. В других вариантах осуществления пациент ранее получил четыре вида противовоспалительной терапии. В некоторых вариантах осуществления противовоспалительное средство представляет собой стероид (например, кортикостероид). В некоторых вариантах осуществления противовоспалительная терапия представляет собой гидрокортизон, кортизон, этаметазон, преднизон, преднизолон, триамцинолон, дексаметазон или флудрокортизон; или их комбинации.

Субъект также, возможно, получил или готовился к получению других нехимиотерапевтических видов лечения, таких как хирургическое вмешательство, облучение или трансплантация костного мозга. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получил этопозидную химиомобилизационную терапию. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получил трансплантат костного мозга. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получил трансплантат стволовых

клеток. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получил трансплантат аутологичных клеток. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получил аллогенный трансплантат стволовых клеток. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получил трансплантацию гематопозитических стволовых клеток. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получил кармустин, этопозид, цитарабин и мелфалан (т. е. BEAM-подготовку). В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получил повторную индукционную терапию.

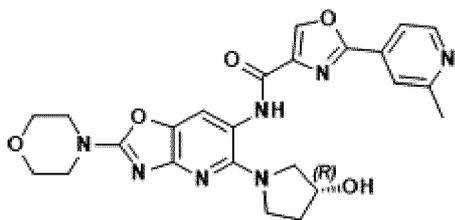
Субъект, возможно, также ранее демонстрировал благоприятный исход предшествующей терапии, что потребовало дополнительного лечения позднее. В некоторых вариантах осуществления у субъекта ранее был достигнут частичный ответ. В некоторых вариантах осуществления у субъекта ранее был достигнут хороший частичный ответ. В некоторых вариантах осуществления у субъекта ранее был достигнут полный ответ. В некоторых вариантах осуществления рак является рецидивирующим. В некоторых вариантах осуществления рак является рефрактерным.

У субъекта, возможно, также имелись ранее существовавшие или развившиеся одна или более генетических мутаций, которые делают рак субъекта более или менее резистентным к терапии. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет мутацию в RICTOR. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет мутацию N1065S в RICTOR. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления субъект имеет мутацию в MYD88. В некоторых дополнительных предпочтительных вариантах осуществления субъект имеет мутацию L265P в MYD88. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет мутацию в TET2. В некоторых вариантах осуществления субъекта не имеет мутации в CXCR4. В других вариантах осуществления субъект имеет мутацию в CXCR4. В некоторых вариантах осуществления субъект демонстрирует ранее прогрессирование. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее не получал ингибитора ВТК.

В некоторых вариантах осуществления после введения соединения у субъекта достигается частичный ответ. В некоторых вариантах осуществления после введения соединения у субъекта достигается хороший частичный ответ. В других вариантах осуществления после введения соединения у субъекта достигается полный ответ. В некоторых вариантах осуществления у субъекта достигается частичный ответ в течение 7 дней приема соединения. В некоторых вариантах осуществления у субъекта достигается хороший частичный ответ в течение 7 дней приема соединения. В некоторых вариантах осуществления у субъекта достигается полный ответ в течение 7 дней приема соединения. В некоторых вариантах осуществления объем опухоли у субъекта уменьшается на примерно 5%, примерно 10%, примерно 15%, примерно 20%, примерно 25%, примерно 30%, примерно 35%, примерно 40%, примерно 45%, примерно 50%, примерно 55%, примерно 60%, примерно 65%, примерно 70%, примерно 75%, примерно 80%, примерно 85%, примерно 90% или примерно 95%. В некоторых вариантах осуществления объем опухоли у субъекта уменьшается на 5%. В некоторых вариантах осуществления объем

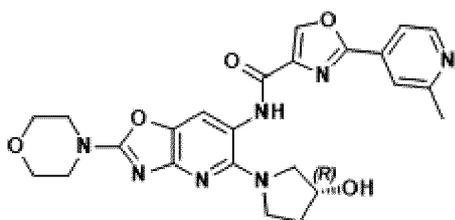
опухоли у субъекта уменьшается на 10%. В некоторых вариантах осуществления объем опухоли у субъекта уменьшается на 15%. В некоторых вариантах осуществления объем опухоли у субъекта уменьшается на 20%. В некоторых вариантах осуществления объем опухоли у субъекта уменьшается на 25%. В некоторых вариантах осуществления объем опухоли у субъекта уменьшается на 30%. В некоторых вариантах осуществления объем опухоли у субъекта уменьшается на 35%. В некоторых вариантах осуществления объем опухоли у субъекта уменьшается на 40%. В некоторых вариантах осуществления объем опухоли у субъекта уменьшается на 45%. В некоторых вариантах осуществления объем опухоли у субъекта уменьшается на 50%. В некоторых вариантах осуществления объем опухоли у субъекта уменьшается на 55%. В некоторых вариантах осуществления объем опухоли у субъекта уменьшается на 60%. В некоторых вариантах осуществления объем опухоли у субъекта уменьшается на 65%. В некоторых вариантах осуществления объем опухоли у субъекта уменьшается на 70%. В некоторых вариантах осуществления объем опухоли у субъекта уменьшается на 80%. В некоторых вариантах осуществления объем опухоли у субъекта уменьшается на 85%. В некоторых вариантах осуществления объем опухоли у субъекта уменьшается на 90%. В некоторых вариантах осуществления объем опухоли у субъекта уменьшается на 95%.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложены способы лечения DLBCL у нуждающегося в этом субъекта, включающие пероральное введение примерно 50 мг соединения субъекту перорально один раз в день, причем соединение представляет собой



(т. е. соединение 1) или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления DLBCL является рецидивирующей или рефрактерной.

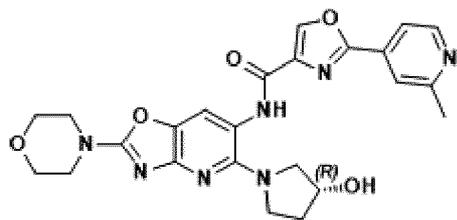
В другом в настоящем изобретении предложены способы лечения FL у нуждающегося в этом субъекта, включающие пероральное введение субъекту примерно 50 мг соединения перорально один раз в день, причем соединение представляет собой



(т. е. соединение 1) или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления FL является рецидивирующей или рефрактерной.

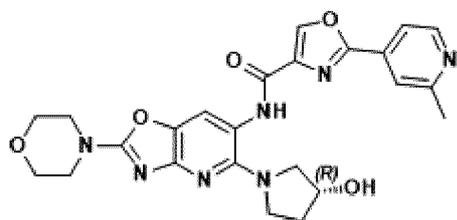
В другом аспекте в настоящем изобретении предложены способы лечения WM у

нуждающегося в этом субъекта, включающие пероральное введение примерно 300 мг соединения субъекту перорально два раза в день, причем соединение представляет собой



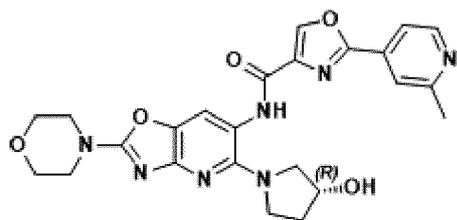
(т. е. соединение 1) или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления WM является рецидивирующей или рефрактерной.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложены способы лечения DLBCL у нуждающегося в этом субъекта, включающие пероральное введение примерно 50 мг соединения субъекту перорально два раза в день, причем соединение представляет собой



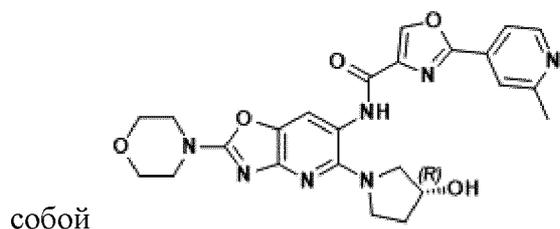
(т. е. соединение 1) или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления DLBCL является рецидивирующей или рефрактерной.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложены способы лечения LPL у нуждающегося в этом субъекта, включающие пероральное введение примерно 300 мг соединения субъекту перорально два раза в день, причем соединение представляет собой



(т. е. соединение 1) или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления LPL является рецидивирующей или рефрактерной.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложены способы лечения GCB DLBCL у нуждающегося в этом субъекта, включающие пероральное введение примерно 300 мг соединения субъекту перорально два раза в день, причем соединение представляет

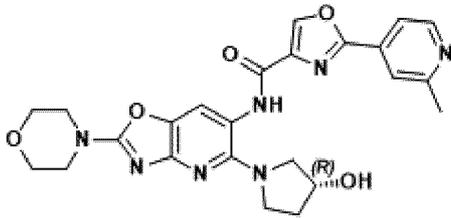


собой

(т. е. соединение 1) или его фармацевтически

приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления GCB DLBCL является рецидивирующей или рефрактерной.

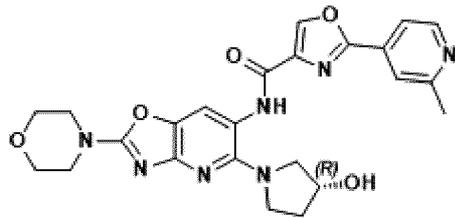
В другом аспекте в настоящем изобретении предложены способы лечения ABC DLBCL у нуждающегося в этом субъекта, включающие пероральное введение примерно 400 мг соединения субъекту перорально два раза в день, причем соединение представляет собой



собой

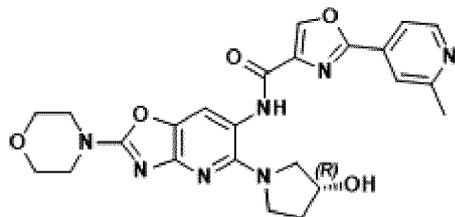
(т. е. соединение 1) или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления ABC DLBCL является рецидивирующей или рефрактерной.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложены способы лечения MZL у нуждающегося в этом субъекта, включающие пероральное введение примерно 400 мг соединения субъекту перорально два раза в день, причем соединение представляет собой



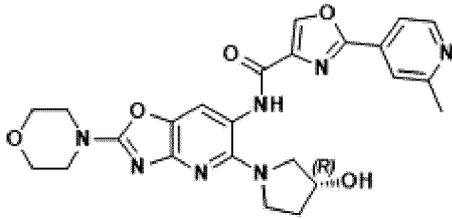
(т. е. соединение 1) или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления MZL является рецидивирующей или рефрактерной.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложены способы лечения MZL у нуждающегося в этом субъекта, включающие пероральное введение примерно 300 мг соединения субъекту перорально два раза в день, причем соединение представляет собой



(т. е. соединение 1) или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления MZL является рецидивирующей или рефрактерной.

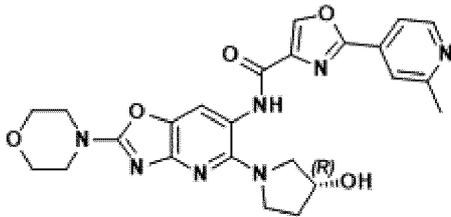
В другом аспекте в настоящем изобретении предложены способы лечения лимфомы MALT у нуждающегося в этом субъекта, включающие пероральное введение примерно 300 мг соединения субъекту перорально два раза в день, причем соединение представляет собой



(т. е. соединение 1) или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления лимфома MALT является рецидивирующей или рефрактерной.

После приема соединения 1 субъект может получить один или более дополнительных полезных эффектов, не связанных непосредственно с лечением рака у субъекта. Например, субъект может получить противоопухолевый, иммуномодулирующий и противовоспалительный эффекты. В некоторых вариантах осуществления после введения соединения у субъектов уменьшается индуцированная IL-1 сигнализация. В некоторых вариантах осуществления после введения соединения у субъектов уменьшается продукция цитокинов. В некоторых вариантах осуществления субъект страдает от вторичного состояния, и симптомы вторичного состояния облегчаются. В некоторых вариантах осуществления субъект страдает от аутоиммунного состояния. В некоторых вариантах осуществления после введения соединения симптомы аутоиммунного состояния у субъектов облегчаются.

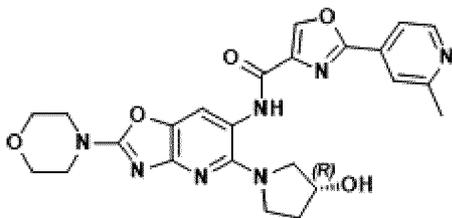
В другом аспекте в настоящем изобретении предложены твердые фармацевтические композиции, содержащие соединение изобретения или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент, такой как разбавитель. Например, в некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит 50-500 мг соединения и фармацевтически приемлемый эксципиент, причем соединение представляет



собой

(т. е. соединение 1) или его фармацевтически

приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой



. В других вариантах осуществления соединение

соединение составляет примерно 10% общей массы фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемый эксципиент представляет собой разбавитель. В некоторых вариантах осуществления разбавитель содержит моногидрат лактозы или микрокристаллическую целлюлозу; или их комбинации. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления разбавитель содержит моногидрат лактозы и микрокристаллическую целлюлозу. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления разбавитель составляет примерно 75%, примерно 80% или примерно 85% общей массы фармацевтической композиции, наиболее предпочтительно примерно 80% общей массы фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит связующее вещество. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления связующее вещество представляет собой гипромеллозу. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления связующее вещество составляет примерно 2,5%, примерно 5% или примерно 7,5% общей массы фармацевтической композиции, наиболее предпочтительно примерно 5% общей массы фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит поверхностно-активное вещество. В некоторых вариантах осуществления поверхностно-активное вещество представляет собой лаурилсульфат, предпочтительно лаурилсульфат натрия. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления поверхностно-активное вещество составляет примерно 0,5%, примерно 1% или примерно 1,5% общей массы фармацевтической композиции, наиболее предпочтительно примерно 1% общей массы фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит вещество для улучшения распадаемости таблеток. В некоторых вариантах осуществления вещество для улучшения распадаемости таблеток представляет собой кроскармеллозу, предпочтительно кроскармеллозу натрия. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления вещество для улучшения распадаемости таблеток составляет примерно 1,5%, примерно 2% или примерно 2,5% общей массы фармацевтической композиции, наиболее предпочтительно примерно 1% общей массы фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит смазочное средство. В некоторых вариантах осуществления смазочное средство представляет собой стеарат, предпочтительно стеарат магния. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления смазочное средство составляет примерно 0,5%, примерно 1% или примерно 1,5% общей массы фармацевтической композиции, наиболее предпочтительно примерно 1% общей массы фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит растворитель. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления растворитель представляет собой воду. В некоторых предпочтительных

вариантах осуществления растворитель составляет менее 1% общей массы фармацевтической композиции, предпочтительно менее 0,5% или 0,1% фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция представлена в форме таблетки или капсулы. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция представлена в форме таблетки. В некоторых вариантах осуществления таблетка покрыта поливиниловым спиртом, тальком, диоксидом титана, необлученным желтым оксидом железа, глицерилмонокаприлокапратом или лаурилсульфатом натрия; или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления таблетка покрыта поливиниловым спиртом, тальком, диоксидом титана, необлученным желтым оксидом железа, глицерилмонокаприлокапратом и лаурилсульфатом натрия;

В еще одном аспекте в настоящем изобретении предложена единичная дозированная форма, содержащая фармацевтическую композицию изобретения, так что целое число единичных дозированных форм обеспечивает соответствующую дозу активного ингредиента (например, соединения 1), описанного в других разделах в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления дозу обеспечивают 1, 2, 3, 4, 5 или 6 единичных дозированных форм. В некоторых вариантах осуществления всю дозу обеспечивает одна единичная дозированная форма. В других вариантах осуществления всю дозу обеспечивают две единичные дозированные формы. В других вариантах осуществления всю дозу обеспечивают три единичных дозированных формы. В других вариантах осуществления всю дозу обеспечивают четыре единичных дозированных формы. В других вариантах осуществления всю дозу обеспечивают пять единичных дозированных форм. В шести вариантах осуществления всю дозу обеспечивают две единичных дозированных формы.

Фармацевтические композиции

Композиции и способы настоящего изобретения могут использоваться для лечения нуждающегося в этом индивида. В некоторых вариантах осуществления индивид представляет собой млекопитающее, такое как человек, или млекопитающее, не являющееся человеком. При введении животному, такому как человек, композицию или соединение предпочтительно вводят в виде фармацевтической композиции, содержащей, например, соединение изобретения и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтически приемлемые носители хорошо известны в данной области и включают в себя, например, водные растворы, такие как вода или физиологический буферный раствор, или другие растворители или носители, такие как гликоли, глицерин, масла, такие как оливковое масло, или пригодные для инъекции органические сложные эфиры. В предпочтительных вариантах осуществления, когда такие фармацевтические композиции предназначены для введения человеку, в особенности при инвазивных способах введения (т. е. таких способах, как инъекция или имплантация, которые обходят транспорт или диффузию через эпителиальный барьер), водный раствор не содержит пирогенов или по существу не содержит пирогенов. Эксципиенты могут быть выбраны, например, для

обеспечения отсроченного высвобождения агента или для избирательного нацеливания на одну или более клеток, тканей или органов. Фармацевтическая композиция может быть в единичной дозированной форме, такой как таблетка, капсула (включая капсулу с покрытыми частицами и желатиновую капсулу), гранула, лиофильное вещество для разведения, порошок, раствор, сироп, суппозиторий, инъекция или т. п. Композиция может также присутствовать в системе трансдермальной доставки, например, в нательном пластыре. Композиция может также присутствовать в растворе, приемлемом для местного нанесения, таком как лосьон, крем или мазь.

Фармацевтически приемлемый носитель может содержать физиологически приемлемые агенты, действие которых заключается, например, в стабилизации, повышении растворимости или увеличении абсорбции соединения, такого как соединение изобретения. Такие физиологически приемлемые агенты включают в себя, например, углеводы, такие как глюкоза, сахароза или декстраны, антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или глутатион, хелатирующие агенты, низкомолекулярные белки или другие стабилизаторы или эксципиенты. Выбор фармацевтически приемлемого носителя, включая физиологически приемлемый агент, зависит, например, от способа введения композиции. Препарат или фармацевтическая композиция может представлять собой самоэмульгирующуюся систему доставки лекарственного средства или самомикрoэмульгирующуюся систему доставки лекарственного средства. Фармацевтическая композиция (препарат) также может представлять собой липосому или другую полимерную матрицу, которая может содержать, например, соединение изобретения. Липосомы, например, содержащие фосфолипиды или другие липиды, представляют собой нетоксичные, физиологически приемлемые и метаболизируемые носители, которые являются относительно простыми в получении и введении.

Фраза «фармацевтически приемлемый» используется в настоящем документе для обозначения тех соединений, материалов, композиций и/или дозированных форм, которые в соответствии с обоснованным медицинским мнением приемлемы для применения в контакте с тканями человека и животных, не вызывая излишнего токсического, раздражающего, аллергического ответа или другой проблемы либо осложнения, соизмеримого с разумным соотношением пользы/риска.

Фраза «фармацевтически приемлемый носитель» в настоящем документе означает фармацевтически приемлемый материал, композицию или несущую среду, такие как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, эксципиент, растворитель или инкапсулирующий материал. Каждый носитель должен быть «приемлемым» с точки зрения совместимости с другими ингредиентами состава и безвредным для пациента. К некоторым примерам материалов, которые могут служить фармацевтически приемлемыми носителями, относятся: (1) сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; (2) крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; (3) целлюлоза и ее производные, такие как натрийкарбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и ацетатцеллюлоза; (4) порошковая трагакантовая камедь; (5) солод; (6) желатин; (7) тальк; (8) эксципиенты, такие

как масло какао и свечные воски; (9) масла, такие как растительное арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; (10) гликоли, такие как пропиленгликоль; (11) многоатомные спирты, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; (12) сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; (13) агар; (14) буферные агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; (15) альгиновая кислота; (16) апирогенная вода; (17) изотонический солевой раствор; (18) раствор Рингера; (19) этиловый спирт; (20) фосфатные буферные растворы; и (21) другие нетоксичные совместимые вещества, используемые в фармацевтических составах.

Фармацевтическая композиция (препарат) может быть введена субъекту любым из ряда способов введения, включая, например, пероральный (например, жидкая форма в водных или неводных растворах или суспензиях, таблетки, капсулы (включая капсулы с покрытыми частицами и желатиновые капсулы), болюсы, порошки, гранулы, пасты для нанесения на язык); путем всасывания через слизистую оболочку ротовой полости (например, сублингвально); подкожно; трансдермально (например, в виде пластыря, наносимого на кожу) и местно (например, в виде крема, мази или спрея, наносимого на кожу). Соединение также может быть составлено как препарат для ингаляции. В некоторых вариантах осуществления соединение может быть просто растворено или суспендировано в стерильной воде. Подробное описание соответствующих способов введения и приемлемых для этого композиций можно найти, например, в патентах США №№ 6,110,973, 5,763,493, 5,731,000, 5,541,231, 5,427,798, 5,358,970 и 4,172,896, а также в указанных в них патентах.

Составы могут быть представлены в виде единичной дозированной формы и могут быть получены любым способом, хорошо известным в фармацевтической отрасли. Количество активного ингредиента, которое можно комбинировать с материалом-носителем для получения единичной дозированной формы, может различаться в зависимости от организма-хозяина, подлежащего лечению, и конкретного способа введения. Количество активного ингредиента, которое можно комбинировать с материалом-носителем для получения единичной дозированной формы, обычно будет представлять собой такое количество соединения, которое обеспечивает терапевтический эффект. Как правило, из ста процентов эта величина будет составлять от примерно 1 процента до примерно девяносто девяти процентов активного ингредиента, предпочтительно от примерно 5 процентов до примерно 70 процентов, наиболее предпочтительно от примерно 10 процентов до примерно 30 процентов.

Способы получения этих составов или композиций включают этап приведения активного соединения, такого как соединение изобретения, в связь с носителем и необязательно одним или более вспомогательными ингредиентами. В целом, составы получают посредством равномерного и тщательного приведения соединения настоящего изобретения в связь с жидкими носителями, или мелкодисперсными твердыми носителями, или обоими типами носителей с последующим (при необходимости) формованием

продукта.

Составы изобретения, приемлемые для перорального введения, могут иметь форму капсул (включая капсулы с покрытыми частицами и желатиновые капсулы), облаток, пилюль, таблеток, леденцов (с использованием вкусоароматической основы, обычно сахарозы и акацииевой или трагакантовой камеди), лиофильных препаратов, порошков, гранул или форму раствора или суспензии в водной или неводной жидкости, или форму эмульсии типа «масло в воде» или «вода в масле», или форму эликсира или сиропа, или форму пастилок (с использованием инертной основы, такой как желатин и глицерин, или сахарозы и акацииевой камеди), и/или форму полоскания для полости рта и т. п., причем каждая из форм содержит заданное количество соединения настоящего изобретения в качестве активного ингредиента. Композиции или соединения также можно вводить в виде болюса, электуария или пасты.

Для получения твердых дозированных форм для перорального введения (капсул (включая капсулы с покрытыми частицами и желатиновые капсулы), таблеток, пилюль, драже, порошков, гранул и т. п.) активный ингредиент смешивают с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, такими как цитрат натрия или фосфат дикальция, и/или любое из следующего: (1) наполнители или добавки, такие как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и/или кремниевая кислота; (2) связующие вещества, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и/или акацииевая камедь; (3) увлажнители, такие как глицерин; (4) вещества для улучшения распадаемости таблеток, такие как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия; (5) замедляющие растворение агенты, такие как парафин; (6) ускорители всасывания, такие как четвертичные аммониевые соединения; (7) смачивающие агенты, такие как, например, цетиловый спирт и моностеарат глицерина; (8) поглотители, такие как каолин и бентонитовая глина; (9) смазочные средства, такие как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси; (10) комплексообразующие агенты, такие как модифицированные и немодифицированные циклодекстрины; и (11) красители. В случае капсул (включая капсулы с покрытыми частицами и желатиновые капсулы), таблеток и пилюль фармацевтические композиции также могут содержать буферные агенты. Твердые композиции аналогичного типа также можно использовать в качестве наполнителей в мягко- и твердонаполненных желатиновых капсулах с применением таких эксципиентов, как лактоза или молочные сахара, а также высокомолекулярных полиэтиленгликолей и т. п.

Таблетка может быть изготовлена путем прессования или формования, необязательно с одним или более вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки могут быть получены с использованием связующего вещества (например, желатина или гидроксипропилметилцеллюлозы), смазочного средства, инертного разбавителя, консерванта, вещества для улучшения распадаемости таблеток (например, натрийкрахмалгликолята или поперечно сшитой натрий-карбоксиметилцеллюлозы),

поверхностно-активного или диспергирующего средства. Формованные таблетки можно изготавливать путем формования в приемлемой машине смеси порошкообразного соединения, смоченной инертным жидким разбавителем.

Таблетки и другие твердые дозированные формы фармацевтических композиций, такие как драже, капсулы (включая капсулы с покрытыми частицами и желатиновые капсулы), пилюли и гранулы, могут необязательно иметь насечку или могут быть получены с покрытиями и оболочками, такими как кишечнорастворимые оболочки и другие покрытия, хорошо известные в области приготовления фармацевтических составов. Они также могут быть составлены так, чтобы обеспечить медленное или контролируемое высвобождение содержащегося в нем активного ингредиента, используя, например, гидроксипропилметилцеллюлозу в различных пропорциях, чтобы обеспечить желаемый профиль высвобождения, другие полимерные матрицы, липосомы и/или микросферы. Они могут быть стерилизованы, например, путем фильтрования через задерживающий бактерии фильтр или путем включения стерилизующих агентов в форме стерильных твердых композиций, которые перед применением можно растворять в стерильной воде или какой-либо другой стерильной среде для инъекций непосредственно перед применением. Эти композиции могут также необязательно содержать рентгеноконтрастные агенты и могут представлять собой композицию, обеспечивающую высвобождение активного (-ых) ингредиента (-ов) только или предпочтительно в определенной части пищеварительного тракта, необязательно замедленным образом. Примеры возможных для применения инкапсулирующих композиций включают в себя полимерные вещества и воски. Активный ингредиент может также при необходимости находиться в микроинкапсулированной форме с одним или более вышеописанными эксципиентами.

Жидкие дозированные формы, используемые для перорального введения, включают в себя фармацевтически приемлемые эмульсии, лиофильные вещества для растворения, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. Помимо активного ингредиента жидкие дозированные формы могут содержать инертные разбавители, которые обычно используются в данной области, такие как, например, вода или другие растворители, циклодекстрины и их производные, солюбилизующие агенты и эмульгаторы, такие как, например, этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, масла (в частности хлопковое, арахисовое, кукурузное масла, масло зародышей пшеницы, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот сорбитана, а также их смеси.

В дополнение к инертным разбавителям композиции для перорального введения могут также включать в себя адьюванты, такие как смачивающие агенты, эмульгаторы и суспендирующие агенты, подсластители, ароматизаторы, красители, отдушки и консерванты.

В дополнение к активным соединениям суспензии могут содержать суспендирующие агенты, такие как, например, этоксилированные изостеариловые спирты,

полиоксиэтиленсорбит и сложные эфиры сорбитана, микрокристаллическую целлюлозу, метагидроксид алюминия, бентонит, агар и трагакантовую камедь и их смеси.

Дозированные формы для местного или трансдермального введения включают в себя порошки, спреи, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы, пластыри и ингаляции. Активное соединение может быть смешано в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и с любыми консервантами, буферами или газами-вытеснителями, которые могут потребоваться.

Мази, пасты, кремы и гели могут содержать, в дополнение к активному соединению, эксципиенты, такие как животные и растительные жиры, масла, воски, парафины, крахмал, трагакантовую камедь, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, силиконы, бентониты, кремниевую кислоту, тальк и оксид цинка или их смеси.

Порошки и спреи могут содержать, в дополнение к активному соединению, эксципиенты, такие как лактоза, тальк, кремниевая кислота, гидроксид алюминия, силикаты кальция и порошок полиамида, или смеси этих веществ. Спреи могут дополнительно содержать обычные газы-вытеснители, такие как хлорфторуглеводороды, и летучие незамещенные углеводороды, такие как бутан и пропан.

Трансдермальные пластыри имеют дополнительное преимущество, которое заключается в обеспечении контролируемой доставки соединения настоящего изобретения в организм. Такие дозированные формы могут быть получены путем растворения или диспергирования активного соединения в соответствующей среде. Также могут использоваться усилители всасывания для увеличения потока соединения через кожу. Скоростью такого потока можно управлять либо путем обеспечения регулирующей скорости мембраны, либо путем диспергирования соединения в полимерной матрице или геле.

Фразы «парентеральное введение» и «вводимый парентерально» в настоящем документе означает способы введения, отличные от энтерального и местного введения, обычно путем инъекции, и включают в себя, без ограничений, внутривенное, внутримышечное, внутриартериальное, интратекальное, внутрикапсулярное, интраорбитальное, внутрибрюшинное, транстрахеальное, подкожное, подкутикулярное, внутрисуставное, субкапсулярное, субарахноидальное, интраспинальное и интрастернальное инъекционные и инфузионные введения. Фармацевтические композиции, приемлемые для парентерального введения, содержат одно или более активных соединений в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми стерильными изотоническими водными или неводными растворами, дисперсиями, суспензиями или эмульсиями, или стерильными порошками, которые могут быть разведены до получения стерильных растворов или дисперсий для инъекций непосредственно перед применением, которые могут содержать антиоксиданты, буферные вещества, бактериостатические вещества, растворимые вещества, которые обеспечивают изотоничность состава по отношению к крови предполагаемого реципиента, или суспендирующие агенты или загустители.

Примеры приемлемых водных и неводных носителей, которые могут быть использованы в фармацевтических композициях изобретения, включают в себя воду, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и т. п.) и их приемлемые смеси, растительные масла, такие как оливковое масло, и инъекционные органические эфиры, такие как этилолеат. Надлежащая текучесть может быть обеспечена, например, посредством применения материалов для покрытия, таких как лецитин, посредством поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсий и посредством применения поверхностно-активных веществ.

Эти композиции могут также содержать вспомогательные вещества, такие как консерванты, смачивающие агенты, эмульгирующие агенты и диспергирующие агенты. Предотвращение воздействия микроорганизмов может быть обеспечено посредством включения различных антибактериальных и противогрибковых агентов, например парабена, хлорбутанола, фенола, сорбиновой кислоты и т. п. Также может быть желательно включать в композиции изотонические агенты, такие как сахара, хлорид натрия и т. п. Кроме того, длительное всасывание инъекционной фармацевтической формы может быть достигнуто посредством включения агентов, которые замедляют всасывание, такие как моностеарат алюминия и желатин.

В некоторых случаях для продления действия лекарственного средства желательно замедлить всасывание лекарственного средства при подкожной или внутримышечной инъекции. Этого можно добиться посредством применения жидкой суспензии кристаллического или аморфного материала, имеющего низкую растворимость в воде. При этом скорость всасывания лекарственного средства зависит от скорости его растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размеров кристаллов и кристаллической формы. Альтернативно пролонгированное всасывание парентерально введенной формы лекарственного средства обеспечивается растворением или суспендированием лекарственного средства в масляной несущей среде.

Формы депо для инъекций получают посредством формирования микроинкапсулированных матриц рассматриваемых соединений в биоразлагаемых полимерах, таких как полилактид-полигликоlid. Изменяя соотношение количеств лекарственного средства и полимера и свойства конкретного использованного полимера, можно контролировать скорость высвобождения лекарственного средства. Примеры других биоразлагаемых полимеров включают в себя сложные поли(ортоэфиры) и поли(ангидриды). Составы депо для инъекций также готовят посредством захвата лекарственного средства в липосомы или микроэмульсии, совместимые с тканью организма.

Для применения в способах настоящего изобретения активные соединения можно давать *per se* или в виде фармацевтической композиции, содержащей, например, от 0,1 до 99,5% (более предпочтительно от 0,5 до 90%) активного ингредиента в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем.

В способах введения можно также применять перезаряжаемые или биоразлагаемые

устройства. В последние годы были разработаны и протестированы *in vivo* различные полимерные устройства с замедленным высвобождением для контролируемой доставки лекарственных средств, включая белковые биофармацевтические препараты. Различные биосовместимые полимеры (включая гидрогели), в том числе как биоразлагаемые, так и неразлагаемые полимеры, можно использовать для формирования имплантата для замедленного высвобождения соединения в конкретном целевом месте.

Фактические уровни доз активных ингредиентов в фармацевтических композициях можно изменять так, чтобы получать количество активного ингредиента, которое позволяет достигать требуемой терапевтической реакции у конкретного пациента, композиции или способа введения без токсичности для пациента.

Выборный уровень дозы будет зависеть от различных факторов, включая активность конкретного используемого соединения или комбинации соединений или его сложного эфира, соли или амида, способа введения, времени введения, скорости выведения конкретного (-ых) используемого (-ых) соединения (-ий), продолжительности лечения, других лекарственных средств, соединений и/или материалов, применяемых вместе с конкретным (-и) используемым (-и) соединением (-ями), возраста, пола, веса, состояния, общего состояния здоровья и предшествующего медицинского анамнеза пациента, лечение которого выполняется, и других факторов, хорошо известных в медицине.

Врач или ветеринар, являющийся рядовым специалистом в данной области, может легко определять и прописывать требуемое терапевтически эффективное количество фармацевтической композиции. Например, врач или ветеринар может задать начальную дозу с более низких уровней фармацевтической композиции или соединения, чем необходимо для достижения желаемого терапевтического эффекта, и постепенно увеличивать дозировку до достижения желаемого эффекта. Под фразой «терапевтически эффективным количеством» понимается концентрация соединения, достаточная для получения желаемого терапевтического эффекта. Как правило, понятно, что эффективное количество соединения будет различаться в зависимости от массы, пола, возраста и истории болезни субъекта. Другие факторы, влияющие на эффективное количество, могут включать в себя, без ограничений, степень тяжести состояния пациента, подлежащее лечению расстройство, стабильность соединения и, при необходимости, другой тип терапевтического агента, вводимого вместе с соединением изобретения. Более высокая общая доза может быть обеспечена посредством многократных введений агента. Способы определения эффективности и дозировки известны специалистам в данной области (Isselbacher et al. (1996) Harrison's Principles of Internal Medicine 13 ed., 1814-1882, которая включена в настоящий документ путем ссылки).

В целом, приемлемой суточной дозой активного соединения, используемого в композициях и способах изобретения, будет такое количество соединения, которое является наименьшей дозой, вызывающей терапевтический эффект. Такая эффективная доза, как правило, будет зависеть от факторов, описанных выше.

При необходимости эффективная суточная доза активного соединения может быть

введена в виде одной, двух, трех, четырех, пяти, шести или более поддоз, вводимых по отдельности с соответствующими интервалами в течение дня, необязательно в единичных дозированных формах. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения активное соединение можно вводить два или три раза в день. В предпочтительных вариантах осуществления активное соединение будут вводить один раз в день.

Пациент, получающий такое лечение, представляет собой любое нуждающееся в этом животное, включая приматов, в частности людей; и других млекопитающих, таких как лошади, коровы, свиньи, овцы, кошки и собаки; домашняя птица и домашние животные в целом.

В некоторых вариантах осуществления соединения изобретения можно использовать отдельно или вводить совместно с терапевтическим агентом другого типа.

Настоящее изобретение включает в себя применение фармацевтически приемлемых солей соединений изобретения в композициях и способах настоящего изобретения. В некоторых вариантах осуществления рассматриваемые соли изобретения включают в себя, без ограничений, соли алкил-, диалкил-, триалкил- или тетраалкиламмония. В некоторых вариантах осуществления рассматриваемые соли изобретения включают в себя, без ограничений, соли L-аргинина, бенентамина, бензатина, бетаина, гидроксид кальция, холина, деанола, диэтаноламина, диэтиламина, 2-(диэтиламино)этанол, этаноламина, этилендиамина, N-метилглюкамина, гидрабамина, 1H-имидазола, лития, L-лизина, магния, 4-(2-гидроксиэтил)морфолина, пиперазина, калия, 1-(2-гидроксиэтил)пирролидина, натрия, триэтаноламина, трометамина и цинка. В некоторых вариантах осуществления рассматриваемые соли изобретения включают в себя, без ограничений, соли Na, Ca, K, Mg, Zn или других металлов. В некоторых вариантах осуществления рассматриваемые соли изобретения включают в себя, без ограничений, соли 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты, 2,2-дихлоруксусной кислоты, 2-гидроксиэтансульфоновой кислоты, 2-оксоглутаровой кислоты, 4-ацетамидобензойной кислоты, 4-аминосалициловой кислоты, уксусной кислоты, адипиновой кислоты, L-аскорбиновой кислоты, L-аспарагиновой кислоты, бензолсульфоновой кислоты, бензойной кислоты, (+)-камфорной кислоты, (+)-камфор-10-сульфоновой кислоты, каприновой кислоты (декановой кислоты), капроновой кислоты (гексановой кислоты), каприловой кислоты (октановой кислоты), угольной кислоты, коричной кислоты, лимонной кислоты, цикламовой кислоты, додецилсерной кислоты, этан-1,2-дисульфоновой кислоты, этансульфоновой кислоты, муравьиной кислоты, фумаровой кислоты, галактаровой кислоты, гентизиновой кислоты, d-глюкогептоновой кислоты, d-глюконовой кислоты, d-глюкуроновой кислоты, глутаминовой кислоты, глутаровой кислоты, глицерофосфорной кислоты, гликолевой кислоты, гиппуровой кислоты, бромистоводородной кислоты, соляной кислоты, изомасляной кислоты, молочной кислоты, лактобионовой кислоты, лауриновой кислоты, малеиновой кислоты, 1-яблочной кислоты, малоновой кислоты, миндальной кислоты, метансульфоновой кислоты, нафталин-1,5-дисульфоновой кислоты, нафталин-2-сульфоновой кислоты, никотиновой кислоты, азотной кислоты, олеиновой кислоты, щавелевой кислоты, пальмитиновой кислоты, памовой

кислоты, фосфорной кислоты, пропионовой кислоты, 1-пироглутаминовой кислоты, салициловой кислоты, себациновой кислоты, стеариновой кислоты, янтарной кислоты, серной кислоты, 1-винной кислоты, тиоциановой кислоты, п-толуолсульфоновой кислоты, трифторуксусной кислоты и кислые соли ундециленовой кислоты.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты могут также существовать в виде различных сольватов, таких как водные, метаноловые, этаноловые, диметилформамидные и т. п. Также можно получать смеси таких сольватов. Источник такого сольвата может быть получен из растворителя кристаллизации, может быть присущ растворителю препарата или кристаллизации или может быть дополнением к такому растворителю.

В композициях также могут присутствовать смачивающие агенты, эмульгаторы и смазочные средства, такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния, а также красители, высвобождающие агенты, покрывающие агенты, подсластители, вкусоароматические вещества и отдушки, консерванты и антиоксиданты.

Примеры фармацевтически приемлемых антиоксидантов включают в себя: (1) водорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, гидрохлорид цистеина, бисульфат натрия, метабисульфит натрия, сульфит натрия и т. п.; (2) маслорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбилпальмитат, бутилированный гидроксианизол (ВНА), бутилированный гидрокситолуол (ВНТ), лецитин, пропилгаллат, альфа-токоферол и т. п.; и (3) металл-хелатирующие агенты, такие как лимонная кислота, этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА), сорбит, винная кислота, фосфорная кислота и т. п.

Определения

Если в настоящем документе не определено иное, научные и технические термины, используемые в настоящей заявке, имеют значения, обычно понимаемые специалистами в данной области. По существу, использованная номенклатура и методики, относящиеся к химии, культивированию клеток и тканей, молекулярной биологии, биологии клеток и рака, нейробиологии, нейрехимии, вирусологии, иммунологии, микробиологии, фармакологии, генетики и химии белков и нуклеиновых кислот, описанные в настоящем документе, хорошо известны и обычно применяются в данной области.

Способы и методики настоящего описания, по существу, осуществляют, в отсутствие особых указаний, традиционными способами, хорошо известными в данной области и описанными в различных общих и более конкретных ссылках, которые цитируются и обсуждаются в настоящем описании. См., например, «Principles of Neural Science», McGraw-Hill Medical, New York, N.Y. (2000); Motulsky, «Intuitive Biostatistics», Oxford University Press, Inc. (1995); Lodish et al., «Molecular Cell Biology, 4th ed.», W. H. Freeman & Co., New York (2000); Griffiths et al., «Introduction to Genetic Analysis, 7th ed.», W. H. Freeman & Co., N.Y. (1999); и Gilbert et al., «Developmental Biology, 6th ed.», Sinauer Associates, Inc., Sunderland, MA (2000).

Все вышеописанные и любые другие публикации, патенты и опубликованные заявки на патенты, упомянутые в настоящей заявке, конкретно включены в настоящий документ

путем ссылки. В случае противоречий настоящее описание, включая конкретные определения, будет иметь приоритет.

Термин «агент» используется в настоящем документе для обозначения химического соединения (такого как органическое или неорганическое соединение, смесь химических соединений), биологической макромолекулы (такой как нуклеиновая кислота, антитело, включая их части, а также гуманизированные, химерные и человеческие антитела и моноклональные антитела, белок или его часть, например пептид, липид, углевод) или экстракта, полученного из биологических материалов, таких как бактерии, растения, грибы или клетки или ткани животных (в частности, млекопитающих). Агенты включают в себя, например, агенты, структура которых известна, и агенты, структура которых неизвестна. Способность таких агентов ингибировать AR или способствовать разложению AR может сделать их приемлемыми для использования в качестве «терапевтических агентов» в способах и композициях настоящего описания.

Термины «пациент», «субъект» или «индивид» используются взаимозаменяемо и относятся к человеку или животному, не являющимся человеком. Эти термины включают в себя млекопитающих, например людей, приматов, домашний скот (включая коров, свиней и т. д.), животных-компаньонов (например, собак, кошек и т. д.) и грызунов (например, мышей и крыс).

«Лечением» состояния или пациента называется принятие мер для достижения благоприятных или желаемых результатов, включая клинические результаты. Благоприятные или желательные клинические результаты могут включать в себя, без ограничений, ослабление или облегчение одного или более симптомов или состояний, уменьшение распространенности заболевания, стабилизацию (т. е. отсутствие ухудшения) состояния заболевания, предотвращение распространения заболевания, задержку или замедление прогрессирования заболевания, облегчение или временное улучшение состояния заболевания и ремиссию (частичную или полную), как обнаруживаемые, так и не обнаруживаемые. Термин «лечение» также может обозначать продление выживаемости по сравнению с ожидаемым сроком жизни при отсутствии лечения.

Термин «предотвращение» является признанным в данной области и при использовании в отношении состояния, такого как местный рецидив (например, боли), заболевания, такого как рак, синдромокомплекса, такого как сердечная недостаточность, или любого другого медицинского состояния, хорошо понятно специалисту в данной области и включает в себя введение композиции, которая снижает частоту или задерживает появление симптомов медицинского состояния у субъекта по сравнению с субъектом, который не получает композицию. Таким образом, предотвращение рака включает в себя, например, уменьшение количества обнаруживаемых онкологических новообразований в популяции пациентов, получающих профилактическое лечение, относительно не получавшей лечение контрольной популяции и/или отсрочку появления обнаруживаемых раковых новообразований в получавшей лечение популяции по сравнению с не получавшей лечения контрольной популяцией, например, на статистически и/или клинически значимую

величину.

«Введение» вещества, соединения или агента субъекту может осуществляться с использованием одного из различных способов, известных специалистам в данной области. Например, соединение или агент можно вводить внутривенно, внутриартериально, внутривенно, внутримышечно, внутривенно, подкожно, окулярно, сублингвально, перорально (путем проглатывания), интраназально (путем ингаляции), спинально, интрацеребрально и трансдермально (путем всасывания, например, через кожные поры). Соединение или агент можно также соответствующим образом вводить при помощи перезаряжаемых или биоразлагаемых полимерных устройств или иных устройств, например, пластырей и помп, или составов, которые обеспечивают пролонгированное, медленное или контролируемое высвобождение соединения или агента. Введение также можно осуществлять, например, один раз, множество раз и/или в течение одного или более продолжительных периодов.

Подходящие способы введения вещества, соединения или агента субъекту также будут зависеть, например, от возраста и/или физического состояния субъекта и химических и биологических свойств соединения или агента (например, растворимости, усвояемости, биодоступности, стабильности и токсичности). В некоторых вариантах осуществления соединения или агент вводят субъекту перорально, например, путем проглатывания. В некоторых вариантах осуществления перорально вводимое соединение или агент находится в форме с пролонгированным высвобождением или медленным высвобождением или его вводят с использованием устройства для такого медленного или пролонгированного высвобождения. Более того, если указаны определенные количества соединения (например, 500 мг соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли), количество соединения рассчитывают на основе свободного основания соединения без учета дополнительной массы солевого противоиона (например, присоединяемой кислоты), которая будет увеличивать массу солевой формы соединения. Таким образом, указано одно и то же молярное количество соединения, независимо от того, используется ли соединение в качестве свободного основания или солевой формы.

В настоящем документе термин «совместное введение» относится к любой форме введения двух или более разных терапевтических агентов, так что второй агент вводят, пока ранее введенный терапевтический агент все еще эффективен в организме (например, два агента одновременно эффективны у пациента, что может включать в себя синергетические эффекты двух агентов). Например, разные терапевтические соединения можно вводить либо в одном составе, либо в отдельных составах, одновременно или последовательно. Таким образом, индивид, который получает указанное лечение, может получать преимущество в виде комбинированного эффекта разных терапевтических агентов.

«Терапевтически эффективное количество» или «терапевтически эффективная доза» лекарственного средства или агента представляет собой количество лекарственного средства или агента, которое при введении субъекту будет оказывать предполагаемый терапевтический эффект. Полный терапевтический эффект не обязательно возникает после

введения одной дозы и может достигаться только после введения серии доз. Таким образом, терапевтически эффективное количество можно вводить за одно или более введений. Точное эффективное количество, необходимое для субъекта, будет зависеть, например, от размера, состояния здоровья и возраста субъекта, а также от характера и распространенности подлежащего лечению состояния, такого как рак или MDS. Опытный работник может легко определить эффективное для данной ситуации количество посредством обычных экспериментов.

В настоящем документе термины «необязательный» или «необязательно» означает, что описанное ниже событие или обстоятельство может произойти или не произойти и что описание включает в себя случаи, когда событие или обстоятельство происходит, а также случаи, когда этого не происходит. Например, «необязательно замещенный алкил» относится к ситуации, когда алкил замещен, а также к ситуации, когда алкил не замещен.

В настоящем документе термин «модулировать» включает в себя ингибирование или подавление функции или активности (такой как пролиферация клеток), а также усиление функции или активности.

Фраза «фармацевтически приемлемый» является признанной в данной области. В некоторых вариантах осуществления термин включает в себя композиции, эксципиенты, вспомогательные вещества, полимеры и другие материалы и/или дозированные формы, которые в соответствии с обоснованным медицинским мнением приемлемы для применения в контакте с тканями человека и животных, не вызывая излишнего токсического, раздражающего, аллергического ответа или другой проблемы или осложнения, соизмеримого с разумным соотношением польза/риск.

В настоящем документе термин «фармацевтически приемлемая соль» или «соль» относится к соли присоединения кислоты или к соли присоединения основания, которая приемлема для лечения пациентов или совместима с лечением.

В настоящем документе термин «фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты» означает любую нетоксичную органическую или неорганическую соль любых соединений-оснований, представленных соединением 1. К иллюстративным неорганическим кислотам, которые образуют приемлемые соли, относятся соляная, бромоводородная, серная и фосфорная кислоты, а также соли металлов, такие как моногидроортофосфат натрия и гидросульфат калия. К иллюстративным органическим кислотам, которые образуют приемлемые соли, относятся моно-, ди- и трикарбоновые кислоты, такие как гликолевая, молочная, пировиноградная, малоновая, янтарная, глутаровая, фумаровая, яблочная, винная, лимонная, аскорбиновая, малеиновая, бензойная, фенилуксусная, коричная и салициловые кислоты, а также сульфоновые кислоты, такие как п-толуолсульфоновая и метансульфоновая кислоты. Могут быть получены соли либо одноосновных, либо двухосновных кислот, и такие соли могут существовать в гидратированной, сольватированной либо по существу безводной форме. Как правило, соли присоединения кислоты для соединений 1 лучше растворимы в воде и различных гидрофильных органических растворителях и, по существу, демонстрируют более высокие

температуры плавления по сравнению с их свободными основаниями. Подбор соответствующей соли известен специалистам в данной области. Другие нефармацевтически приемлемые соли, например, оксалаты, могут использоваться, например, при выделении соединений, относящихся к соединению 1, для лабораторного применения, или для последующего превращения в фармацевтически приемлемую соль присоединения кислоты.

В настоящем документе термин «фармацевтически приемлемая соль присоединения основания» означает любую нетоксичную органическую или неорганическую соль присоединения основания любых соединений-кислот, представленных соединением 1, или любых их промежуточных соединений. К иллюстративным неорганическим основаниям, которые образуют приемлемые соли, относятся гидроксиды лития, натрия, калия, кальция, магния или бария. К иллюстративным органическим основаниям, которые образуют приемлемые соли, относятся алифатические, алициклические или ароматические органические амины, такие как метиламин, триметиламин и пиколин или аммиак. Подбор подходящей соли будет известен специалисту в данной области.

Некоторые из соединений могут также существовать в таутомерных формах. Предполагается, что такие формы, хотя они явно не указаны в формулах, описанных в настоящем документе, включены в объем настоящего описания.

Фраза «фармацевтически приемлемый носитель» в настоящем документе означает фармацевтически приемлемый материал, композицию или несущую среду, такие как жидкий или твердый фильтр, разбавитель, эксципиент, растворитель или инкапсулирующий материал, который можно использовать для приготовления состава лекарственного средства для медицинского или терапевтического применения.

В настоящем документе термин «логарифм растворимости», «LogS» или «logS» используется в данной области для количественного определения растворимости соединения в воде. Растворимость соединения в воде значительно влияет на его характеристики всасывания и распределения. Низкая растворимость часто сопровождается плохим всасыванием. Значение LogS представляет собой лишенный единиц логарифм (с основанием 10) растворимости; измеряется в моль/литр.

В настоящем документе термин «частичный ответ» означает объективный ответ в по меньшей мере одном органе или ткани у субъекта без признаков прогрессирования в каком-либо другом месте. Например, частичный ответ может относиться к 50%-му или большему уменьшению состояния заболевания (например, объема опухоли).

В настоящем документе термин «полный ответ» означает полное исчезновение поддающихся измерению признаков заболевания у субъекта. Например, в некоторых вариантах осуществления полный ответ может относиться к полному измеримому исчезновению рака у субъекта. В других вариантах осуществления полный ответ может относиться к полному измеримому исчезновению симптомов у субъекта (например, количество цитокинов у субъекта может вернуться к норме).

Примеры

Теперь изобретение, которое по существу описывается в настоящем документе, будет легче понять со ссылкой на следующие примеры, которые включены только в целях иллюстрации некоторых аспектов и вариантов осуществления настоящего изобретения и не предназначены для ограничения изобретения.

Пример 1. Характеристики соединения 1 при WM

Пациент представляет собой здорового в других отношениях мужчину в возрасте 49 лет с жалобами на сильную утомляемость. В результатах обычных лабораторных анализов были отмечены повышенная скорость оседания эритроцитов и анемия, поэтому пациент был направлен к гематологу/онкологу. Дальнейшее исследование позволило выявить лямбда-м-белок IgM на электрофорезе сывороточных белков и гиперклеточный костный мозг с трехлинейным гемопоэзом и атипическим лимфоплазмочитарным инфильтратом, соответствующим WM. КТ-сканирования не выявили лимфаденопатии или гепатоспленомегалии.

Было рекомендовано лечение в связи с симптоматической цитопенией и сильной утомляемостью. Пациент получал индукционное лечение ритуксимабом 375 мг/м² в/в еженедельно в течение 8 недель, а затем поддерживающую дозу ритуксимаба каждые 3 месяца, 8 доз в период с 2005 по 2007 г., что позволило достичь очень хорошей частичной ремиссии. В течение приблизительно 4 лет состояние было хорошим, после чего заболевание прогрессировало и у пациента развился рецидив симптоматической анемии, а также была впервые диагностирована сенсорная периферическая нейропатия 1-й степени, затрагивающая руки и стопы. Пациенту было проведено повторное лечение ритуксимабом в период с июня по сентябрь 2011 г. и было достигнуто стабильное состояние заболевания с численным увеличением IgM с 1476 до 2042 мг/дл в течение этого времени и без улучшения симптомов. Повторная биопсия костного мозга в ноябре 2011 г. показала 90% клеточности костного мозга, причем WM составляла 20% клеточности, а плазматические клетки IgM-лямбда - 5-10% клеточности, нормальная цитогенетика, отсутствие увеличения окрашивания на ретикулин и следы окрашивания на железо. КТ-сканирования в это время не выявили лимфаденопатии или органомегалии. К декабрю 2012 г. сывороточный уровень IgM у пациента увеличился до 3380 мг/дл, а уровень лямбда-м-белка IgM составлял 2,37 г/дл. Пациент был переведен в центр высокоспециализированной помощи для дальнейшего ведения, в котором была рекомендована индукционная химиотерапия с последующей трансплантацией аутологичных стволовых клеток. В начале 2013 г. пациент получил 2 цикла лечения ритуксимабом, циклофосфамидом, бортезомибом и дексаметазоном (R-SuVorD), достигнув частичной ремиссии (PR) с уменьшением IgM до 1285 мг/дл и м-белка до 0,88 г/дл. Затем пациент получал ритуксимаб, ифосфамид, этопозидную химиомобилизацию и забор стволовых клеток в июне 2013 г., после чего IgM и м-белок у него оставались неизменными. Перед трансплантацией применяли дополнительную циторедукцию с 2 циклами лечения бендамустином и ритуксимабом (BR), что усилило частичный ответ у пациента (IgM 454 мг/дл, м-белок 0,30 г/дл). Затем проводили трансплантацию аутологичных стволовых клеток с использованием BEAM-подготовки

(кармустин, этопозид, цитарабин, мелфалан) в октябре 2013 г., без осложнений, и добились очень хорошего частичного ответа (VGPR) в январе 2014 г. с максимальным снижением IgM после трансплантации до 135 мг/дл и м-белком, обнаруживаемым только посредством иммунофиксации.

Пациент оставался бессимптомным в течение периода более 4 лет с медленным увеличением м-белка и IgM в течение этого времени. В середине 2017 г. пациент начал испытывать повышенную утомляемость. Обследование костного мозга в ноябре 2017 г. показало нормоцеллюлярный мозг с 30% WM и нормальной цитогенетикой. Секвенирование следующего поколения выявило мутацию RICTOR N1065S, а также мутацию MYD88 L265P и мутацию TET2 в субклональной популяции. Не было отмечено никаких признаков геномных изменений в CXCR4. В конце 2018 г. утомляемость начала мешать пациенту вести нормальную жизнь, поэтому снова было рекомендовано лечение. Обсуждались несколько вариантов, включая клинические исследования и стандартную терапию ингибитором тирозинкиназы Брутона (ВТКи). Принимая во внимание клиническую историю, текущие симптомы, известный мутационный фон и личные предпочтения, пациент принял участие в исследовании фазы 1 с повышением дозы нового перорального ингибитора IRAK4, соединения 1, у пациентов с рецидивирующими или рефрактерными злокачественными В-клеточными опухолями (NCT03328078).

Анализы, проведенные на исходном уровне в декабре 2018 г., включали биопсию костного мозга, которая показала 5-10% вовлечение WM, м-белок 1,66 г/дл, IgM 2801 мг/дл и компьютерную томографию без патологической лимфаденопатии или гепатоспленомегалии. Количественные анализы на иммуноглобулины и электрофорез белков сыворотки проводили в каждом цикле для определения ответа на лечение (ФИГ. 1).

Лечение пациента начинали с первого уровня дозы 50 мг. Пациент хорошо переносил терапию, без нежелательных явлений. В течение первых шести 21-дневных циклов м-белок у пациента медленно, но устойчиво снижался до 1,55 г/дл, а IgM, изначально повысившийся с 2801 до 2866 мг/дл в течение первых 2 циклов, затем снизился до 2639 к 1-му дню цикла 6 (ФИГ. 1). При использовании стандартной схемы 3+3 по протоколу давалось разрешение на следующий уровень дозы, 100 мг п/о два раза в день. Учитывая доказательства о наличии ответа без наблюдаемой токсичности, пациент был кандидатом на повышение дозы до 100 мг п/о два раза в день, начиная с 1-го дня цикла 7 в апреле 2019 г. Заболевание продолжало оставаться стабильным (SD) с тенденцией к снижению IgM и м-белка в течение циклов 7 и 8 без признаков токсичности, и, следовательно, пациент стал кандидатом на повышение уровня до следующей разрешенной дозы 200 мг п/о два раза в день, начиная с 1-го дня цикла 9 в мае 2019 г. Перед повышением дозы до 200 мг два раза в день исходный уровень IgM составил 2245 мг/дл, а м-белка - 1,37 г/дл. Исходный симптом, утомляемость, немного улучшился, но был устойчивым. Пациент продолжил пользоваться преимуществами дозозависимого снижения уровня опухолевых маркеров при уровне дозы 200 мг п/о два раза в день, и к лету 2019 г. утомляемость полностью исчезла. Пациент сообщил о значительном повышении качества жизни с

устранением утомляемости и вернулся к интенсивной программе ежедневных физических упражнений, которую он не мог выполнять в течение последних 2 лет из-за симптомов, связанных с WM. В августе 2019 г. было отмечено бессимптомное повышение креатинфосфокиназы (СРК) 2-й степени, обширные анализы и врачебный осмотр ничего не показали. Пациент снизил интенсивность своей программы физической нагрузки и бессимптомный подъем СРК полностью разрешился без необходимости в отсрочке или уменьшении дозы соединения 1. Во время циклов 15-20, при получении дозы 200 мг п/о два раза в день, IgM у пациента вышел на плато около 1500 мг/дл, а м-белок вышел на плато около 0,9 г/дл. На основании появляющихся данных по безопасности более высоких уровней дозы пациенту повысили дозу до 300 г п/о два раза в день, начиная с цикла 20 в январе 2020 г. Пациент снова испытал, по-видимому, дозозависимое ускорение ответа без наблюдаемой токсичности и достигал PR к 1-му дню цикла 22 (м-белок 0,68 г/дл, IgM 1241 мг/дл). Он по-прежнему принимает соединение 1 в дозе 300 мг п/о два раза в день.

Виды терапии WM включают в себя нацеливание на пути, связанные с известными мутациями MYD88 и CXCR-4. Предыдущие исследования продемонстрировали роль IRAK4 в сигнальном каскаде, участвующем в стимулирующих эффектах провоспалительных цитокинов, посредством образования комплекса с MYD88. Таким образом, IRAK4 является важным компонентом в регуляции иммунных ответов, и ответы, включающие в себя дисфункции в любой части комплекса, могут приводить к иммунным дефицитам или иммунной дисрегуляции. При добавлении ингибитора IRAK4 между IRAK4 и MYD88 образуется сильная связь, а с IRAK-1 образуется слабая связь, в результате чего уменьшается убиквитинирование IRAK1, что, в конечном итоге, приводит к снижению индуцированной IL-1 передачи сигналов и продукции цитокинов.

Посредством ингибирования IRAK4 соединение 1 предотвращает активацию NF-kB, что приводит к снижению продукции воспалительных цитокинов и к потенциальным противоопухолевым, иммуномодулирующим и противовоспалительным эффектам. В доклинических исследованиях также предполагается, что соединение 1 влияет на сигнализацию TLR/IL1R, что может предотвращать воспалительный процесс при аутоиммунных состояниях.

Данный пациент хорошо переносит непрерывное пероральное лечение соединением 1 в течение практически 18 месяцев. Его опухолевая нагрузка снижается дозозависимым образом, достигая статуса частичного статуса ответа (PR) в соответствии с критериями ответа, определенными на 6-м Международном семинаре по критериям ответа WM (ФИГ. 1). Качество жизни пациента улучшилось по сравнению с исходным уровнем, а утомляемость исчезла, что даже позволило ему заниматься интенсивными физическими нагрузками, которыми он занимался до начала заболевания. Однако это приводило к перемежающемуся бессимптомному подъему уровня СК 2-й степени, который устранялся при корректировке физической нагрузки без необходимости задержки или уменьшения уровня воздействия соединения 1.

Пример 2. Эффективность соединения 1 при DLBCL, FL, HGBL, WM, LPL, MZL и

MCL

Схема и способы исследования

Исследование фазы I соединения 1 представляет собой исследование с повышением по схеме 3+3. Семь дозовых когорт включали в себя 50 и 100 мг один раз в день и 50, 100, 200, 300 или 400 мг два раза в день в виде непрерывной пероральной монотерапии 21-дневными циклами. Цели включали в себя следующие: исследование безопасности и переносимости (первичная цель), исследование ФК/ФД и ранней эффективности (вторичная цель) и корреляций с биомаркерами (поисковая цель). В исследование был включен 31 пациент с резистентной или рефрактерной распространенной неходжкинской лимфомой (НХЛ). Информация о популяции пациентов представлена ниже в таблице 1.

Таблица 1. Сводная информация по нежелательным эффектам

Характеристики и тенденции	Всего (N=31)
Мужчины, n (%)	26 (80)
Женский пол, n (%)	5 (16)
Возраст, медианный, годы (диапазон)	69 (40-75)
Гистология, n (%)	
Диффузная В-крупноклеточная лимфома (DLBCL)	14 (45)
Трансформированная фолликулярная лимфома (t-FL/DLBCL)*	6 (19)
Макроглобулинемия Вальденстрема (WM)	4 (13)
Другая лимфома**	4 (13)
Предшествующие виды терапии	
Число предшествующих схем [медиана (диапазон)]	4 (1-8)
Ингибитор ибрутиниб, n (%)	6 (19)
CAR-T, n (%)	5 (16)
ASCT	7 (23)

* В высокой степени композитное заболевание от низкой до высокой степени злокачественности согласно местному гистопатологическому заключению.

** Включает лимфоплазмочитарную (n=2), мантийноклеточную (n=2), маргинально-зонную (n=2), MYC-BCL₆ (n=1 высокой степени злокачественности).

Результаты

Соединение 1 переносилось хорошо. Восемь пациентов подвергали воздействию наивысшего уровня дозы 400 мг два раза в день: у 2 из 5 пациентов, получавших оценку дозолимитирующей токсичности (DLT), наблюдался рабдомиолиз 3-й степени (DLT), без осложнений, обратимый после прерывания лечения и гидратационного/анальгезирующего лечения, и оба пациента впоследствии продолжили лечение более низкими дозами 200 или 300 мг два раза в день соответственно. Шесть пациентов переносили дозу 300 мг два раза в

день без DLT. Большинство негематологических возникающих при лечении нежелательных явлений (TEAE) были 1-й или 2-й степени, поддавались контролю и включали в себя диарею, рвоту, утомляемость, одышку и миалгию. Слабая/умеренная нейтропения, анемия, тромбоцитопения; в совокупности лишь 4 эпизода 3-й степени у 18 пациентов при уровнях дозы в диапазоне от 200 до 400 мг два раза в день, без осложнений (таблица 2). Летальных исходов из-за токсичности отмечено не было. Фармакокинетика продемонстрировала благоприятные характеристики с пропорциональным дозе увеличением уровня воздействия. Аналогичные фармакодинамические изменения были продемонстрированы в отношении снижения уровня цитокинов. Продолжительность лечения варьировалась в диапазоне от < 1 до 18+ месяцев с устойчивым контролем заболевания. Восемь из 28 пригодных для оценки пациентов имели общее снижение опухолевой нагрузки $\geq 20\%$ относительно исходного уровня; больше при более высоких дозах (таблица 4). Пациенту с WM с устойчивым PR провели повышение вводимой этому пациенту дозы, и он имел соотношение доза/ответ и очень хорошую переносимость лечения (ФИГ. 3). Будут представлены фармакодинамические маркеры ниже по сигнальному пути от IRAK4 и молекулярные характеристики, включая клетку-источник.

Таблица 2. Сводная информация по нежелательным эффектам

Нежелательная реакция	200 мг два раза в день (n=5)		300 мг два раза в день (n=6) (%)		400 мг два раза в день (n=8) (%)	
	Все степени (%)	3-я или 4-я степень (%)	Все степени (%)	3-я или 4-я степень (%)	Все степени (%)	3-я или 4-я степень (%)
Диарея	20	0	40	0	25	0
Тошнота	20	0	17	0	50	0
Рвота	20	0	20	20	25	0
Запор	20	0	0	0	20	0
Инфекция верхних дыхательных путей	40	20	0	0	12,5	0
Кашель	40	0	0	0	0	0
Миалгия	40	0	0	0	37,5	0
Утомляемость	40	0	0	0	50	0
Отек	25	0	0	0	0	0
Головная боль	20	0	0	0	12,5	0
Головокружение	0	0	0	0	25	0
Бессонница	20	0	0	0	12,5	0

Одышка	20	0	0	0	12,5	12,5
Периферическая сенсорная нейропатия	0	0	0	0	25	0
Боль в спине	20	0	0	0	12,5	0
Мышечная слабость	20	20	0	0	12,5	0
Рабдомиолиз	0	0	0	0	25	25
Дегидратация	20	0	0	0	12,5	0

Таблица 3. Сводная информация по нежелательным гематологическим эффектам

	Соединение 1 200 мг два раза в день N=5		Соединение 1 300 мг два раза в день N=6		Соединение 1 400 мг два раза в день N=8	
	Все степени n (%) [E]	3-я степень или выше n (%) [E]	Все степени n (%) [E]	3-я степень или выше n (%) [E]	Все степени n (%) [E]	3-я степень или выше n (%) [E]
Нейтропения	2 (40,0) [3]	2 (40,0) [2]	1 (16,7) [5]	1 (16,7) [1]	2 (25,0) [3]	0
Анемия	1 (20,0) [1]	0	2 (33,3) [3]	0	1 (12,5) [1]	1 (12,5) [1]
Тромбоцитопения	0	0	0	0	1 (12,5) [2]	1 (12,5) [2]

Таблица 4. Сводная информация по ответу

НХЛ	Исходный уровень дозы	Конечный уровень дозы	Уменьшение опухоли
DLBCL (трансформированная MZL)	50 мг один раз в день	50 мг один раз в день	24%
FL	50 мг один раз в день	50 мг один раз в день	35%
FL	100 мг один раз в день	50 мг один раз в день	49%
WM	50 мг два раза в день	300 мг два раза в день*	66% (PR)
DLBCL	50 мг два раза в день	50 мг два раза в день	11%
LPL	200 мг два раза	300 мг два раза	20%

	в день	в день*	
DLBCL-GCB	200 мг два раза в день	300 мг два раза в день	35%
DLBCL-ABC	400 мг два раза в день	400 мг два раза в день	42%
MZL	400 мг два раза в день	400 мг два раза в день	5%
MALT/MZL	400 мг два раза в день	300 мг два раза в день*	25%

Таким образом, соединение 1 продемонстрировало хорошую безопасность и переносимость, желательные фармакокинетические свойства и предварительную клиническую активность.

Пример 3. Эффективность соединения 1 при AML и MDS

Схема и способы исследования

Это несравнительное исследование фазы 1 монотерапии перорально вводимым соединением 1 с повышением доз у взрослых пациентов с AML или MDS высокого риска (NCT04278768). Это исследование будет проводиться в 2 частях: исходная фаза с повышением доз и фаза с расширением дозы. Исходный уровень дозы составляет 200 мг два раза в день, который был определен как безопасный, способный обеспечить релевантные уровни воздействия лекарственного средства, а также демонстрирующий признаки биологической активности и клинической эффективности в исследовании НХЛ. К исследованию обозначенной дозы будут привлечены три пациента с AML или MDS. Если ни один из первых 3 пациентов не испытает DLT в течение первого цикла, пациенты могут быть привлечены к лечению следующим, более высоким уровнем дозы 300 мг два раза в день, пока не будет установлена безопасная и эффективная рекомендуемая доза фазы 2 (RP2D).

Ожидается, что к этому исследованию будут привлечены приблизительно 18 пациентов для установления исходной RP2D. Популяция для изучения безопасности будет включать в себя всех пациентов в исследовании, которые получали любую дозу соединения 1, а популяция для изучения эффективности будет включать в себя пациентов, имеющих пригодную исходную и постисходную оценку заболевания и получивших по меньшей мере одну дозу исследуемого лекарственного средства. Каждый цикл лечения соединением 1 будет длиться 28 дней и будет повторяться при отсутствии токсичности или прогрессирования заболевания.

Основные критерии включения в исследование и исключения из него следующие: Рецидивирующий или рефрактерный AML (первичный или вторичный, включая связанный с лечением) после по меньшей мере одного стандартного лечения (включая химиотерапию, терапию для повторной индукции ремиссии или трансплантацию стволовых клеток) на

основании оценки исследователя или рецидивирующий/рефрактерный MDS высокого/очень высокого риска (критерии IPSS-R), после по меньшей мере 6 циклов гипометилирующих агентов [HMA] или наличие признаков раннего прогрессирования. Исключаются пациенты, у которых диагностирован острый промиелоцитарный лейкоз (APL, M3), бласт-фаза CML, проведена трансплантация аллогенных гематопозитических стволовых клеток (Allo-HSCT) менее чем за 60 дней до первой дозы соединения 1 или имеется клинически значимая реакция «трансплантат против хозяина» (GVHD), требующая постоянного повышения дозы иммуносупрессивных лекарственных средств до начала введения соединения 1.

Основная цель заключается в определении максимальной переносимой дозы (MTD) и рекомендованной дозы фазы 2 (RP2D) для соединения 1 у пациентов с AML и MDS высокого риска на основании данных о безопасности и переносимости, DLT и ФК/ФД.

Результаты

Все исходные пациенты завершили цикл 1 уменьшением количества бластов в костном мозге, в том числе с несколькими полными ответами со стороны костного мозга.

Когорта 1 (200 мг два раза в день; длительность цикла - 4 недели)

3 пациента с hr-MDS; все продолжают лечение (в настоящее время 2-4 цикла). 1-й цикл без DLT.

1 снижение дозы C2 из-за головокружения 3-й степени.

Когорта 2 (300 мг два раза в день)

4 пациента (3 AML, 1 hr-MDS), все продолжают лечение (в настоящее время 1-2 цикла). Без DLT у первых 3 пациентов).

Когорта 3 открыта (400 мг два раза в день)

Открыта для включения пациентов.

Пример 4. Эффективность соединения 1 при рецидивирующих или рефрактерных гематологических злокачественных опухолях

Схема и способы исследования

Это исследование перорально вводимого соединения 1 в комбинации с ибрутинибом у взрослых пациентов с рецидивирующими или рефрактерными гематологическими злокачественными опухолями (NCT03328078). Исследование состоит из 2 частей: исходная фаза с повышением доз (часть A2) и фаза с расширением дозы для 4 когорт. При схеме с повышением доз 3×3 исходная пероральная доза соединения 1 будет составлять 200 мг два раза в день с ежедневным введением. Одновременно пациенты получают ибрутиниб ежедневно в дозе, указанной в инструкции для соответствующего подтипа НХЛ (560 мг или 420 мг). При хорошей переносимости дозу соединения 1 будут повышать до 300 мг два раза в день. Цели включают в себя исследование безопасности/переносимости, фармакокинетики, предварительную оценку эффективности и поисковые исследования корреляций с биомаркерами. После определения для случая комбинированной дозы рекомендованной дозы фазы 2 (RP2D) в фазу с расширением (часть B), будут оценивать эффективность (частота/продолжительность CR/ORR), безопасность/переносимость,

популяционную ФК и корреляцию биомаркеров для комбинации соединения 1 и ибрутиниба. Часть В будет включать в себя четыре когорты: 1 - MZL, 2 - DLBCL, 3 - CNSL и 4 - НХЛ с адаптивной резистентностью к ибрутинибу (схема «корзинного» исследования).

Когорты 1-3 ранее не должны были получать лечение ингибитором ВТК. Последняя популяция будет включать в себя пациентов, получавших монотерапию ибрутинибом и имевших ответ на нее (без первичной резистентности). После развития у них адаптивной, вторичной резистентности и наблюдения прогрессирования опухоли будут давать комбинации ибрутиниба и соединения 1. (Допустим небольшой перерыв в начале терапии ибрутинибом < 3 недели). Эта когорта будет включать в себя пациентов с утвержденной терапией ибрутинибом или рекомендуемыми Национальной онкологической сетью США (NCCN) показаниями: MCL, MZL, CLL/SLL, WM/LPL, PCNSL (входят в список NCCN).

Главная цель: Предварительная идентификация сигналов эффективности для улучшения объективных ответов в когортах 1-3 по сравнению с архивными данными и демонстрация обращения резистентности в когорте 4 путем получения объективных ответов после предшествующего прогрессирования.

Оценочный размер выборки до приблизительно 18 пациентов в части А2 основан на стандартной схеме исследования с повышением доз 3+3. Точное количество пациентов будет определяться числом когорт, необходимых для установления максимальной переносимой дозы (MTD) и рекомендуемой дозы фазы 2 (RP2D) для соединения 1 при введении в комбинации с ибрутинибом. В части В с расширением дозы в каждую из 4 когорт НХЛ будут включены до 46 пациентов. Популяция для изучения безопасности будет включать в себя всех пациентов в исследовании, которые получали любую дозу соединения 1 в комбинации с ибрутинибом, а популяция изучения эффективности будет включать в себя пациентов, имеющих пригодную исходную и постисходную оценку заболевания и получивших по меньшей мере одну дозу исследуемой комбинации лекарственных средств. Наблюдения и измерения безопасности включают в себя уровень воздействия лекарственного средства, нежелательные явления (АЕ), лабораторные анализы безопасности, показатели жизнедеятельности, врачебные осмотры, ЭКГ и статус эффективности по данным Восточной объединенной онкологической группы (ECOG). Каждый цикл лечения соединением 1 будет иметь продолжительность 21 день и будет повторяться при отсутствии токсичности или прогрессирования опухоли, и введение доз ибрутиниба будет осуществляться в соответствии с инструкцией по применению.

Основные критерии включения в исследование и исключения из него для части А2 комбинированной терапии с повышением доз приведены ниже: Диагноз гистопатологически подтвержденной В-клеточной НХЛ по классификации ВОЗ 2016 г. Допустимые подтипы НХЛ включают в себя фолликулярную лимфому, MZL, мантийноклеточную лимфому, DLBCL (включая внеузловые лимфомы нижних конечностей, яичек или NOS-типа), CLL/SLL, первичную или вторичную лимфому ЦНС и макроглобулинемию Вальденстрема/LPL. Пациенты с мантийноклеточной лимфомой, MZL, WM/LPL или CLL/SLL должны соответствовать клиническим критериям

необходимости лечения их заболевания. Будут исключаться пациенты, у которых присутствует острая или хроническая токсичность в результате предшествующей противораковой терапии, за исключением алопеции, не разрешившаяся до \leq 1-й степени согласно определению NCI CTCAE v 4.03 в течение 7 дней до начала исследования.

Конечные критерии для исследуемого лечения предназначены для определения безопасности и переносимости, DLT, MTD и RP2D перорально вводимого соединения 1 в комбинации с ибрутинибом, а вторичные конечные критерии - для оценки частоты объективных ответов (ORR), продолжительности ответа (DOR), DCR, PFS и OS после лечения соединением 1 в комбинации с ибрутинибом.

Способы

Часть А. Монотерапия с повышением доз; результаты исследования фазы 1 были представлены в Американском гематологическом обществе American Society of Hematology (ASH) 2020.

Комбинация части А2: Повышение доз, усеченная схема 3+3. Основные цели: Безопасность/переносимость, максимальная переносимая доза (MTD), рекомендованная доза фазы 2 (RP2D). Вторичные цели: фармакокинетика (ФК) и предварительная эффективность. Поисковые цели: Корреляции сигнализации мутантного пути MYD88-L265P и активности NFκB.

Комбинация части В: «Корзинная» схема из 4 когорт расширения с двухстадийным подходом Саймона, применяемым к каждой когорте.

Главная цель: эффективность; полный ответ (CR), частота объективных ответов (ORR) и продолжительность ответа (DOR). Вторичные цели: безопасность и переносимость, выживаемость без прогрессирования (PFS) и популяционная ФК. Поисковая цель: корреляции с биомаркерами.

Критерии включения для части А2, подтипы НХЛ (ВОЗ 2016 г.): **Фолликулярная лимфома**, лимфома маргинальной зоны (MZL), мантийноклеточная лимфома (MCL), диффузная В-крупноклеточная лимфома (DLBCL), **хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL)** и/или мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома (SLL), первичная или вторичная лимфома центральной нервной системы (ЦНС), макроглобулинемия Вальденстрема (WM) и лимфоплазмоцитарная лимфома (LPL). В когорты 1-3 части В включают пациентов с аналогичными гистологическими показателями, но все должны не получать ранее ингибиторы ВТК, а в 4-ю когорту включают пациентов с адаптивной резистентностью к ибрутинибу.

Исключения для обеих частей А2 и В: значимая острая или хроническая неразрешившаяся токсичность из-за предшествующей терапии; серьезные сопутствующие заболевания.

Пример 5. Характеристики соединения 1 при аутоиммунных заболеваниях

Субъекту, страдающему аутоиммунным состоянием (например, реакцией «трансплантат против хозяина»), будут вводить соединение 1 в исследовании с повышением доз, начиная с 50 мг. Эффективность соединения 1 будет определяться

способами, известными среднему специалисту в данной области.

Пример 6. Примеры составов с соединением 1

Компонент	Количество на таблетку 50 мг (мг)	Функция
Внутригранулярный компонент		
Соединение 1	50,00	Активный ингредиент
Моногидрат лактозы (Pharmatose 200M)	190,00	Разбавитель
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 101)	158,20	Разбавитель
Кроскармеллоза натрия (Ac-Di-Sol)	10,40	Вещество для улучшения распадаемости таблеток
Гипромеллоза (HPMC E5 LV Premium)	20,80	Связующее вещество
Лаурилсульфат натрия (Kolliphor SLS Fine)	5,00	Поверхностно-активное вещество/усилитель растворимости
Очищенная вода	дост. кол-во	Растворитель
Внегранулярный компонент		
Кроскармеллоза натрия (Ac-Di-Sol)	10,40	Вещество для улучшения распадаемости таблеток
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 102)	50,00	Разбавитель
Стеарат магния (растительного типа)	5,20	Смазочное средство
Масса сердцевинки таблетки	500,00	
Opadry AMB II 88A520004 Yellow Качественный состав (поливиниловый спирт, тальк, диоксид титана, необлученный желтый оксид железа, глицерилмонокаприлокапрат, лаурилсульфат натрия)	20,00	Материал покрытия
Очищенная вода	дост. кол-во	Растворитель
Масса таблетки с покрытием	520,00	
Компонент	Таблетки с 25 мг соединения 1 с пленочным покрытием	

	Количество на таблетку (мг)	Количество на таблетку (%)
Внутригранулярный компонент		
Лекарственное вещество соединения 1	25,00*	10%*
Моногидрат лактозы (Pharmatose 200M)	95,00	38%
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 101)	79,10 [#]	32% [#]
Кроскармеллоза натрия (Ac-Di-Sol)	5,20	2%
Гипромеллоза (HPMC E5 LV Premium)	10,40	4%
Лаурилсульфат натрия (Kolliphor SLS Fine)	2,50	1%
Очищенная вода	Н/П ^{\$}	Н/П ^{\$}
Внегранулярный компонент		
Кроскармеллоза натрия (Ac-Di-Sol)	5,20	2%
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 102)	25,00	10%
Стеарат магния (растительного типа)	2,60	1%
Масса сердцевинки таблетки	250,00	
Opadry AMB II 88A180040 White	10,00	4%
Очищенная вода	Н/П ^{\$}	Н/П ^{\$}
Масса таблетки с покрытием	260,00	

Включение путем ссылки

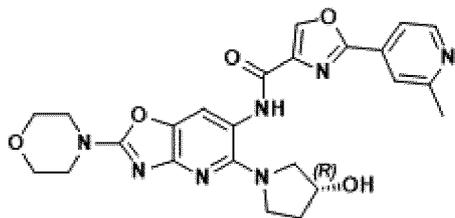
Все публикации и патенты, упомянутые в настоящем документе, полностью включены в него путем ссылки, как если бы было специально и отдельно указано, что каждая отдельная публикация или патент включена путем ссылки. В случае противоречий настоящая заявка, включая все определения, содержащиеся в настоящем документе, будет иметь приоритет.

Эквиваленты

Хотя рассматриваются конкретные варианты осуществления настоящего изобретения, приведенное выше описание является иллюстративным и не имеющим ограничительного характера. Многие вариации изобретения станут очевидными для специалистов в данной области после изучения настоящего описания и приведенной ниже формулы изобретения. Полный объем изобретения следует определять путем ссылки на пункты формулы изобретения вместе с их полным объемом эквивалентов, и по описанию в сочетании с такими вариациями.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

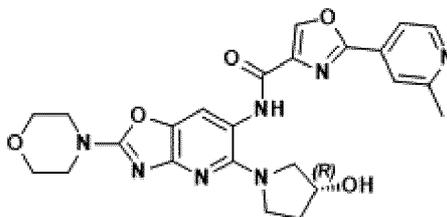
1. Способ лечения заболевания или расстройства у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту 25-500 мг соединения, причем соединение представляет собой



с собой

(т. е. соединение 1) или его фармацевтически приемлемую соль.

2. Способ лечения заболевания или расстройства, ассоциированного с IRAK4, у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту 50-500 мг соединения, причем соединение представляет собой



причем соединение представляет собой

(т. е. соединение

1) или его фармацевтически приемлемую соль.

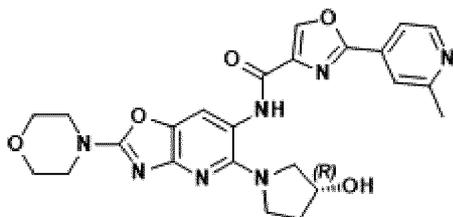
3. Способ лечения заболевания или расстройства у нуждающегося в этом субъекта, включающий совместное введение субъекту 25-500 мг соединения и ингибитора ВТК или ингибитора BCL-2, причем соединение представляет собой



(т. е. соединение 1) или его фармацевтически приемлемую соль.

приемлемую соль.

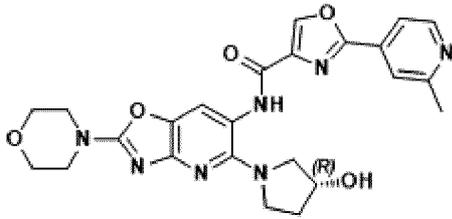
4. Способ лечения заболевания или расстройства, ассоциированного с IRAK4, у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту 25-500 мг соединения и ингибитора ВТК или ингибитора BCL-2, причем соединение представляет собой



(т. е. соединение 1) или его фармацевтически приемлемую соль.

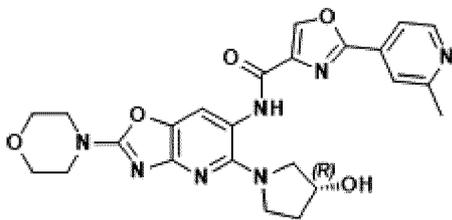
приемлемую соль.

5. Способ по п. 3 или 4, включающий совместное введение субъекту 25-500 мг соединения и ингибитора BCL-2, причем соединение представляет собой



(т. е. соединение 1) или его фармацевтически приемлемую соль.

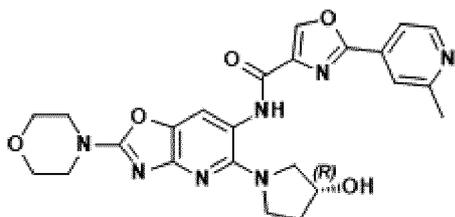
6. Способ по п. 5, в котором ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс.
7. Способ по п. 5, включающий введение 400 мг венетоклакса ежедневно.
8. Способ по п. 6 или 7, в котором венетоклакс вводят перорально.
9. Способ по п. 5, включающий пероральное введение 400 мг венетоклакса ежедневно.
10. Способ по п. 2 или 3, включающий совместное введение субъекту 25-500 мг соединения и ингибитора ВТК, причем соединение представляет собой



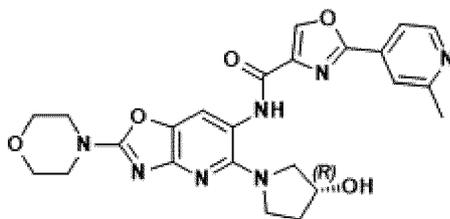
(т. е. соединение 1) или его фармацевтически приемлемую соль.

11. Способ по п. 10, в котором ингибитор ВТК представляет собой ибрутиниб, акалабрутиниб, занубрутиниб, эвобрутиниб, ONO-4059, спебрутиниб или НМ7 1224.
12. Способ по п. 10, в котором ингибитор ВТК представляет собой ибрутиниб или акалабрутиниб.
13. Способ по п. 10 или 11, в котором ингибитор ВТК представляет собой акалабрутиниб.
14. Способ по п. 13, включающий введение 200 мг акалабрутиниба ежедневно.
15. Способ по п. 13 или 14, в котором акалабрутиниб вводят перорально.
16. Способ по п. 13, включающий пероральное введение 200 мг акалабрутиниба ежедневно.
17. Способ по п. 10 или 11, в котором ингибитор ВТК представляет собой ибрутиниб.
18. Способ по п. 17, включающий введение 420 мг ибрутиниба ежедневно.
19. Способ по п. 17, включающий введение 560 мг ибрутиниба ежедневно.
20. Способ по любому из пп. 17-19, в котором ибрутиниб вводят перорально.
21. Способ по п. 17, включающий пероральное введение 420 мг ибрутиниба ежедневно.
22. Способ по п. 17, включающий пероральное введение 560 мг ибрутиниба ежедневно.
23. Способ по п. 10 или 11, в котором ингибитор ВТК представляет собой занубрутиниб.

24. Способ по п. 23, включающий введение 160 мг занубрутиниба два раза в день.
25. Способ по п. 23, включающий введение 320 мг занубрутиниба один раз в день.
26. Способ по п. любому из пп. 21-25, в котором занубрутиниб вводят перорально.
27. Способ по п. 23, включающий пероральное введение 160 мг занубрутиниба два раза в день.
28. Способ по п. 23, включающий пероральное введение 320 мг занубрутиниба один раз в день.
29. Способ по любому из пп. 1-28, в котором соединение представляет собой



30. Способ по любому из пп. 1-28, в котором соединение представляет собой



фармацевтически приемлемую соль

31. Способ по любому из пп. 1-30, включающий введение субъекту 100-400 мг соединения два раза в день.
32. Способ по любому из пп. 1-30, включающий введение субъекту 200-400 мг соединения два раза в день.
33. Способ по любому из пп. 1-30, включающий введение субъекту 250-350 мг соединения два раза в день.
34. Способ по любому из пп. 1-30, включающий введение субъекту примерно 50 мг, примерно 75 мг, примерно 100 мг, примерно 125 мг, примерно 150 мг, примерно 175 мг, примерно 200 мг, примерно 225 мг, примерно 250 мг, примерно 275 мг, примерно 300 мг, примерно 325 мг, примерно 350 мг, примерно 375 мг, примерно 400 мг, примерно 425 мг, примерно 450 мг, примерно 475 мг или примерно 500 мг соединения два раза в день.
35. Способ по любому из пп. 1-30, включающий введение субъекту примерно 50 мг, примерно 75 мг, примерно 100 мг, примерно 200 мг, примерно 225 мг, примерно 250 мг, примерно 275 мг, примерно 300 мг, примерно 325 мг, примерно 350 мг, примерно 375 мг или примерно 400 мг соединения два раза в день.
36. Способ по любому из пп. 1-30, включающий введение субъекту примерно 50 мг, примерно 100 мг, примерно 200 мг или примерно 300 мг соединения два раза в день.
37. Способ по любому из пп. 1-30, включающий введение субъекту примерно 200 мг соединения два раза в день.
38. Способ по любому из пп. 1-30, включающий введение субъекту примерно 225 мг

соединения два раза в день.

39. Способ по любому из пп. 1-30, включающий введение субъекту примерно 250 мг соединения два раза в день.

40. Способ по любому из пп. 1-30, включающий введение субъекту примерно 275 мг соединения два раза в день.

41. Способ по любому из пп. 1-30, включающий введение субъекту примерно 300 мг соединения два раза в день.

42. Способ по любому из пп. 1-30, включающий введение субъекту примерно 325 мг соединения два раза в день.

43. Способ по любому из пп. 1-30, включающий введение субъекту примерно 350 мг соединения два раза в день.

44. Способ по любому из пп. 1-30, включающий введение субъекту примерно 375 мг соединения два раза в день.

45. Способ по любому из пп. 1-30, включающий введение субъекту примерно 400 мг соединения два раза в день.

46. Способ по любому из пп. 1-30, включающий введение субъекту примерно 25 мг, примерно 50 мг, примерно 75 мг, примерно 100 мг, примерно 125 мг, примерно 150 мг, примерно 175 мг, примерно 200 мг, примерно 225 мг, примерно 250 мг, примерно 275 мг, примерно 300 мг, примерно 325 мг, примерно 350 мг, примерно 375 мг, примерно 400 мг, примерно 425 мг, примерно 450 мг, примерно 475 мг или примерно 500 мг соединения один раз в день.

47. Способ по любому из пп. 1-30, включающий введение субъекту примерно 50 мг соединения один раз в день.

48. Способ по любому из пп. 1-30, включающий введение субъекту примерно 75 мг соединения один раз в день.

49. Способ по любому из пп. 1-30, включающий введение субъекту примерно 100 мг соединения один раз в день.

50. Способ по любому из пп. 1-30, включающий введение субъекту примерно 125 мг соединения один раз в день.

51. Способ по любому из пп. 1-30, включающий введение субъекту примерно 150 мг соединения один раз в день.

52. Способ по любому из пп. 1-51, в котором соединение вводят субъекту перорально.

53. Способ по любому из пп. 1-30, включающий пероральное введение субъекту примерно 200 мг соединения два раза в день.

54. Способ по любому из пп. 1-30, включающий пероральное введение субъекту примерно 225 мг соединения два раза в день.

55. Способ по любому из пп. 1-30, включающий пероральное введение субъекту примерно 250 мг соединения два раза в день.

56. Способ по любому из пп. 1-30, включающий пероральное введение субъекту

примерно 275 мг соединения два раза в день.

57. Способ по любому из пп. 1-30, включающий пероральное введение субъекту примерно 300 мг соединения два раза в день.

58. Способ по любому из пп. 1-30, включающий пероральное введение субъекту примерно 325 мг соединения два раза в день.

59. Способ по любому из пп. 1-30, включающий пероральное введение субъекту примерно 350 мг соединения два раза в день.

60. Способ по любому из пп. 1-30, включающий пероральное введение субъекту примерно 375 мг соединения два раза в день.

61. Способ по любому из пп. 1-30, включающий пероральное введение субъекту примерно 400 мг соединения два раза в день.

62. Способ по любому из пп. 1-30, включающий введение субъекту примерно 50 мг соединения один раз в день.

63. Способ по любому из пп. 1-30, включающий введение субъекту примерно 75 мг соединения один раз в день.

64. Способ по любому из пп. 1-30, включающий введение субъекту примерно 100 мг соединения один раз в день.

65. Способ по любому из пп. 1-30, включающий введение субъекту примерно 125 мг соединения один раз в день.

66. Способ по любому из пп. 1-30, включающий введение субъекту примерно 150 мг соединения один раз в день.

67. Способ по любому из пп. 1-66, в котором заболевание или расстройство представляет собой рак.

68. Способ по любому из пп. 1-66, в котором заболевание или расстройство представляет собой гематологическую злокачественную опухоль.

69. Способ по п. 68, в котором гематологическая злокачественная опухоль представляет собой неходжкинскую лимфому.

70. Способ по п. 68, в котором гематологическая злокачественная опухоль представляет собой лейкоз или лимфому.

71. Способ по любому из пп. 68-70, в котором представляет собой гематологическая злокачественная опухоль представляет собой миелогенный лейкоз, миелоидный лейкоз (например, острый миелоидный лейкоз), миелодиспластический синдром, лимфобластный лейкоз (например, острый лимфобластный лейкоз), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (SLL), CLL с высоким риском, фолликулярную лимфому, диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL) (например, DLBCL или ABC-DLBCL), мантийноклеточную лимфому (MCL), макроглобулинемию Вальденстрема (WM), множественную миелому, лимфому маргинальной зоны (MZL), лимфому Беркитта, неберкиттовскую В-клеточную лимфому высокой степени злокачественности, внеузловую В-клеточную лимфому маргинальной зоны, трансформированную В-клеточную лимфому высокой степени злокачественности (HGBL),

лимфоплазматическую лимфому (LPL), лимфому центральной нервной системы (CNSL) или лимфому MALT.

72. Способ по п. 68, в котором гематологическая злокачественная опухоль представляет собой миелогенный лейкоз.

73. Способ по п. 68, в котором гематологическая злокачественная опухоль представляет собой миелоидный лейкоз (например, острый миелоидный лейкоз).

74. Способ по п. 68, в котором гематологическая злокачественная опухоль представляет собой острый миелоидный лейкоз (например, AML).

75. Способ по п. 74, в котором AML представляет собой первичный AML.

76. Способ по п. 74, в котором AML представляет собой вторичный AML.

77. Способ по любому из пп. 74-76, в котором AML представляет собой AML, связанный с лечением.

78. Способ по п. 68, в котором гематологическая злокачественная опухоль представляет собой миелодиспластический синдром.

79. Способ по п. 78, в котором миелодиспластический синдром имеет высокую степень злокачественности.

80. Способ по п. 78, в котором миелодиспластический синдром имеет низкую степень злокачественности.

81. Способ по любому из пп. 78-80, в котором миелодиспластический синдром имеет высокий риск.

82. Способ по п. 68, в котором гематологическая злокачественная опухоль представляет собой лимфобластный лейкоз (например, острый лимфобластный лейкоз).

83. Способ по п. 68, в котором гематологическая злокачественная опухоль представляет собой хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL).

84. Способ по п. 83, в котором CLL представляет собой CLL высокого риска.

85. Способ по п. 68, в котором гематологическая злокачественная опухоль представляет собой мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (SLL).

86. Способ по п. 68, в котором гематологическая злокачественная опухоль представляет собой фолликулярную лимфому.

87. Способ по п. 68, в котором гематологическая злокачественная опухоль представляет собой диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL).

88. Способ по п. 68, в котором гематологическая злокачественная опухоль представляет собой DLBCL из клеток, подобных активированным В-клеткам (ABC).

89. Способ по п. 68, в котором гематологическая злокачественная опухоль представляет собой DLBCL из клеток, подобных В-клеткам зародышевого центра (GCB).

90. Способ по любому из пп. 87-89, в котором DLBCL является внеузловой.

91. Способ по любому из пп. 87-90, в котором DLBCL представляет собой внеузловую лимфому ноги, внеузловую лимфому яичка или внеузловую лимфому неутонченного типа (NOS).

92. Способ по п. 68, в котором гематологическая злокачественная опухоль

представляет собой мантийноклеточную лимфому.

93. Способ по п. 68, в котором гематологическая злокачественная опухоль представляет собой макроглобулинемию Вальденстрема.

94. Способ по п. 68, в котором гематологическая злокачественная опухоль представляет собой множественную миелому.

95. Способ по п. 68, в котором гематологическая злокачественная опухоль представляет собой лимфому маргинальной зоны.

96. Способ по п. 68, в котором гематологическая злокачественная опухоль представляет собой лимфому Беркитта.

97. Способ по п. 68, в котором гематологическая злокачественная опухоль представляет собой неберкиттовскую В-клеточную лимфому высокой степени злокачественности.

98. Способ по п. 68, в котором гематологическая злокачественная опухоль представляет собой внеузловую В-клеточную лимфому маргинальной зоны.

99. Способ по п. 68, в котором гематологическая злокачественная опухоль представляет собой трансформированную В-клеточную лимфому высокой степени злокачественности (HGBL).

100. Способ по п. 68, в котором гематологическая злокачественная опухоль представляет собой лимфоплазмочитарную лимфому (LPL).

101. Способ по п. 68, в котором гематологическая злокачественная опухоль представляет собой лимфому центральной нервной системы (ЦНС).

102. Способ по п. 101, в котором лимфома ЦНС представляет собой первичную лимфому ЦНС (PCNSL).

103. Способ по п. 68, в котором гематологическая злокачественная опухоль представляет собой лимфому MALT.

104. Способ по любому из пп. 68-103, в котором гематологическая злокачественная опухоль является рецидивирующей.

105. Способ по любому из пп. 68-103, в котором гематологическая злокачественная опухоль является рефрактерной.

106. Способ по п. 67, в котором рак выбран из рака головного мозга, рака почек, рака печени, рака желудка, рака пениса, рака влагалища, рака яичников, рака желудочно-кишечного тракта, рака молочной железы, рака мочевого пузыря, рака толстой кишки, рака предстательной железы, рака поджелудочной железы, рака легкого, рака шейки матки, эпидермального рака, рака предстательной железы, рака головы или шеи.

107. Способ по п. 106, в котором рак представляет собой рак поджелудочной железы.

108. Способ по п. 106, в котором рак представляет собой рак толстой кишки.

109. Способ по любому из пп. 106-108, в котором рак представляет собой солидную опухоль.

110. Способ по любому из пп. 106-108, в котором рак является рецидивирующим.

111. Способ по любому из пп. 106-108, в котором рак является рефрактерным.

112. Способ по любому из пп. 1-111, в котором заболевание или расстройство резистентно к лечению ингибитором ВТК.

113. Способ по п. 112, в котором заболевание или расстройство резистентно к лечению ибрутинибом, акалабрутинибом, занубрутинибом, эвобрутинибом, ONO-4059, спебрутинибом или НМ7 1224.

114. Способ по п. 112, в котором заболевание или расстройство резистентно к лечению ибрутинибом.

115. Способ по п. 112, в котором заболевание или расстройство резистентно к лечению акалабрутинибом.

116. Способ по любому из пп. 1-66, в котором заболевание или расстройство представляет собой воспалительное заболевание или расстройство.

117. Способ по п. 116, в котором воспалительное заболевание или расстройство представляет собой аутоиммунное заболевание или расстройство.

118. Способ по п. 116, в котором воспалительное заболевание или расстройство представляет собой аллергическое заболевание глаз, конъюнктивит, сухой кератоконъюнктивит, весенний конъюнктивит, аллергический ринит, аутоиммунные гематологические расстройства, гемолитическую анемию, апластическую анемию, врожденную апластическую анемию, идиопатическую тромбоцитопению, системную красную волчанку, ревматоидный артрит, полихондрит, склеродермию, гранулематоз Вегенера, дерматомиозит, хронический активный гепатит, миастению гравис, синдром Стивена - Джонсона, идиопатический синдром мальабсорбции, аутоиммунное воспалительное заболевание кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, синдром раздраженного кишечника, целиакию, периодонтит, синдром гиалиновых мембран, болезнь почек, гломерулярную болезнь, алкогольную болезнь печени, рассеянный склероз, эндокринную офтальмопатию, болезнь Грейвса, саркоидоз, альвеолит, хронический гиперчувствительный пневмонит, первичный билиарный цирроз, увеит (передний или задний), синдром Шегрена, интерстициальный легочный фиброз, псориаз, псориатический артрит, системный ювенильный идиопатический артрит, нефрит, васкулит, дивертикулит, интерстициальный цистит, гломерулонефрит, идиопатический нефротический синдром, нефропатию минимальных изменений, хроническую гранулематозную болезнь, эндометриоз, лептоспирозную болезнь почек, глаукому, заболевание сетчатки, головную боль, боль, комплексный регионарный болевой синдром, гипертрофию сердца, атрофию мышц, катаболические нарушения, ожирение, задержку роста плода, гиперхолестеринемию, болезнь сердца, хроническую сердечную недостаточность, мезотелиому, ангидротическую уртикариальную дисплазию, болезнь Бехчета, синдром недержания пигмента, болезнь Педжета, панкреатит, синдром наследственной периодической лихорадки, астму, острое повреждение легких, острый респираторный дистресс-синдром, эозинофилию, гиперчувствительности, анафилаксию, фиброзит, гастрит, гастроэнтерит, назальный синусит, аллергическое заболевание глаз, силикозные заболевания, хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), муковисцидоз,

кислото-индуцированное поражение легких, легочную гипертензию, полинейропатию, катаракту, воспаление мышц в сочетании с системным склерозом, миозит с включениями, миастению гравис, тиреоидит, болезнь Аддисона, красный плоский лишай, аппендицит, atopический дерматит, астму, аллергию, блефарит, бронхиолит, бронхит, бурсит, цервицит, холангит, холецистит, хроническое отторжение трансплантата, колит, конъюнктивит, цистит, дакриoadенит, дерматит, ювенильный ревматоидный артрит, дерматомиозит, энцефалит, эндокардит, эндометрит, энтерит, энтероколит, эпикондилит, эпидидимит, фасциит, болезнь Шенлейна - Геноха, гепатит, гнойный гидраденит, нефропатию с накоплением иммуноглобулина А, интерстициальное заболевание легких, ларингит, мастит, менингит, миелит, миокардит, миозит, нефрит, оофорит, орхит, остеоит, отит, панкреатит, паротит, перикардит, перитонит, фарингит, крапивницу, флебит, пневмонит, пневмонию, полимиозит, проктит, простатит, пиелонефрит, ринит, сальпингит, синусит, стоматит, синовит, тендинит, тонзиллит, язвенный колит, васкулит, вульвит, очаговую алопецию, мультиформную эритему, герпетиформный дерматит, склеродермию, витилиго, аллергический васкулит, крапивницу, буллезный пемфигоид, вульгарную пузырчатку, листовидную пузырчатку, паранеопластическую пузырчатку, приобретенный буллезный эпидермолиз, острую или хроническую подагру, хронический подагрический артрит, псориаз, псориатический артрит, ревматоидный артрит, криопирин-ассоциированный периодический синдром (CAPS) и остеоартрит.

119. Способ по п. 116 или 117, в котором воспалительное заболевание или расстройство представляет собой гиперцитокинемию.

120. Способ по п. 119, в котором гиперцитокинемия индуцирована инфекционным агентом.

121. Способ по п. 120, в котором инфекционный агент представляет собой вирус.

122. Способ по п. 121, в котором вирус представляет собой коронавирус (например, COVID-19).

123. Способ по п. 120, в котором инфекционный агент представляет собой бактерию.

124. Способ по п. 116 или 117, в котором воспалительное заболевание или расстройство представляет собой реакцию «трансплантат против хозяина» (GVHD).

125. Способ по п. 116 или 117, в котором GVHD представляет собой хроническую реакцию «трансплантат против хозяина» (сGVHD).

126. Способ по п. 116 или 117, в котором GVHD представляет собой склеродерматозную GVHD, резистентную к стероидам GVHD, резистентную к циклоспориноу GVHD, GVHD, оральную GVHD, ретикулярную оральную GVHD, эрозивную GVHD или язвенную оральную GVHD.

127. Способ по п. 124 или 125, в котором GVHD представляет собой склеродерматозную GVHD.

128. Способ по п. 124 или 125, в котором GVHD представляет собой оральную GVHD.

129. Способ по п. 124 или 125, в котором GVHD представляет собой ретикулярную

оральную GVHD.

130. Способ по п. 124 или 125, в котором GVHD представляет собой эрозивную GVHD.

131. Способ по п. 124 или 125, в котором GVHD представляет собой язвенную оральную GVHD.

132. Способ по любому из пп. 124-131, в котором GVHD представляет собой перекрывающуюся хроническую GVHD.

133. Способ по любому из пп. 124-132, в котором GVHD представляет собой классическую хроническую GVHD.

134. Способ по любому из пп. 124-133, в котором GVHD представляет собой резистентную к стероидам GVHD.

135. Способ по любому из пп. 124-134, в котором GVHD представляет собой резистентную к циклоsporину GVHD.

136. Способ по любому из пп. 124-135, в котором GVHD является рефрактерной.

137. Способ по любому из пп. 124-136, в котором GVHD является рецидивирующей.

138. Способ по любому из пп. 1-137, в котором заболевание или расстройство ассоциировано с хронической анемией.

139. Способ по любому из пп. 1-66, в котором заболевание или расстройство представляет собой хроническую анемию.

140. Способ по любому из пп. 1-139, в котором заболевание или расстройство ассоциировано с трансфузионной зависимостью.

141. Способ по любому из пп. 1-140, в котором субъект представляет собой взрослого человека.

142. Способ по любому из пп. 1-141, в котором субъект ранее получал по меньшей мере одну противораковую терапию (например, противораковую терапию или противовоспалительную терапию).

143. Способ по п. 142, в котором субъект ранее получал одну противораковую терапию.

144. Способ по п. 142, в котором субъект ранее получал две противораковые терапии.

145. Способ по п. 142, в котором субъект ранее получал три противораковые терапии.

146. Способ по п. 142, в котором субъект ранее получал четыре противораковые терапии.

147. Способ по п. 142, в котором субъект ранее получал пять противораковых терапий.

148. Способ по любому из пп. 142-147, в котором по меньшей мере один противораковая терапия выбрана из антитела к CD20, азотистого иприта, стероида, аналога пурина, ингибитора ДНК-топоизомеразы, интеркалятора ДНК, ингибитора тубулина, ингибитора BCL-2, ингибитора протеасом, ингибитора toll-подобного рецептора,

ингибитора киназы, ингибитора киназы SRC, ингибитора киназы PI3K, ингибитора ВТК, ингибитора глутаминазы, стероида, ингибитора PD-1, ингибитора PD-L1 и метилирующего агента или их комбинации.

149. Способ по любому из пп. 142-147, в котором противораковая терапия выбрана из ибрутиниба, ритуксимаба, бендамустина, бортезомиба, дексаметазона, хлорамбуцила, кладрибина, циклофосфамида, доксорубицина, винкристина, венетоклакса, ифосфамида, преднизона, опрозомеиба, иксазомиба, акалабрутиниба, зазанубрутиниба, IMO-08400, идедалисиба, умбреласиба, СВ-839, флударабина и талидомида или их комбинации.

150. Способ по любому из пп. 142-147, в котором терапия представляет собой дексаметазон.

151. Способ по любому из пп. 142-147, в котором противораковая терапия представляет собой ибрутиниб.

152. Способ по любому из пп. 142-147, в котором противораковая терапия представляет собой ибрутиниб и ритуксимаб.

153. Способ по любому из пп. 142-147, в котором противораковая терапия представляет собой бендамустин.

154. Способ по любому из пп. 142-147, в котором противораковая терапия представляет собой бендамустин и ритуксимаб.

155. Способ по любому из пп. 142-147, в котором противораковая терапия представляет собой бортезомиб.

156. Способ по любому из пп. 142-147, в котором противораковая терапия представляет собой бортезомиб и дексаметазон.

157. Способ по любому из пп. 142-147, в котором противораковая терапия представляет собой бортезомиб и ритуксимаб.

158. Способ по любому из пп. 142-147, в котором противораковая терапия представляет собой бортезомиб, ритуксимаб и дексаметазон.

159. Способ по любому из пп. 142-147, в котором противораковая терапия представляет собой хлорамбуцил.

160. Способ по любому из пп. 142-147, в котором противораковая терапия представляет собой кладрибин.

161. Способ по любому из пп. 142-147, в котором противораковая терапия представляет собой кладрибин и ритуксимаб.

162. Способ по любому из пп. 142-147, в котором противораковая терапия представляет собой циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизон и ритуксимаб (т. е. CNOP-R).

163. Способ по любому из пп. 142-147, в котором противораковая терапия представляет собой циклофосфамид, преднизон и ритуксимаб (т. е. CPR).

164. Способ по любому из пп. 142-147, в котором противораковая терапия представляет собой флударабин.

165. Способ по любому из пп. 142-147, в котором противораковая терапия

представляет собой флударабин и ритуксимаб.

166. Способ по любому из пп. 142-147, в котором противораковая терапия представляет собой флударабин, циклофосфамид и ритуксимаб.

167. Способ по любому из пп. 142-147, в котором противораковая терапия представляет собой ритуксимаб.

168. Способ по любому из пп. 142-141, в котором противораковая терапия представляет собой ритуксимаб, циклофосфамид и дексаметазон (т. е. RCD).

169. Способ по любому из пп. 142-147, в котором противораковая терапия представляет собой талидомид.

170. Способ по любому из пп. 142-147, в котором противораковая терапия представляет собой талидомид и ритуксимаб.

171. Способ по любому из пп. 142-147, в котором противораковая терапия представляет собой венетоклакс.

172. Способ по любому из пп. 142-147, в котором противораковая терапия представляет собой циклофосфамид, бортезомиб и дексаметазон (т. е. R-CyBorD).

173. Способ по любому из пп. 142-147, в котором противораковая терапия представляет собой гипометилирующий агент.

174. Способ по любому из пп. 142-147, в котором субъект ранее получил по меньшей мере 6 циклов гипометилирующего агента.

175. Способ по любому из пп. 1-174, в котором субъект ранее получил химиомобилизационную терапию этопозидом.

176. Способ по любому из пп. 1-175, в котором субъект ранее получил трансплантат костного мозга.

177. Способ по любому из пп. 1-176, в котором субъект ранее получил трансплантацию гематопозитических клеток.

178. Способ по любому из пп. 1-177, в котором субъект ранее получил трансплантат стволовых клеток.

179. Способ по любому из пп. 1-178, в котором субъект ранее получил трансплантат аутологичных стволовых клеток.

180. Способ по любому из пп. 1-179, в котором субъект ранее получил трансплантат аллогенных стволовых клеток.

181. Способ по любому из пп. 1-180, в котором субъект ранее получил кармустин, этопозид, цитарабин и мелфалан (т. е. BEAM-подготовку).

182. Способ по любому из пп. 1-181, в котором субъект ранее получил повторную индукционную терапию.

183. Способ по любому из пп. 142-182, в котором у субъекта ранее достигнут частичный ответ.

184. Способ по любому из пп. 142-182, в котором у субъекта ранее достигнут хороший частичный ответ.

185. Способ по любому из пп. 142-182, в котором у субъекта ранее достигнут полный

ответ.

186. Способ по любому из пп. 1-185, в котором у субъекта имеется мутация в RICTOR.

187. Способ по любому из пп. 1-186, в котором у субъекта имеется мутация N1065S в RICTOR.

188. Способ по любому из пп. 1-187, в котором у субъекта имеется мутация в MYD88.

189. Способ по любому из пп. 1-188, в котором у субъекта имеется мутация L265P в MYD88.

190. Способ по любому из пп. 1-189, в котором у субъекта имеется мутация в TET2.

191. Способ по любому из пп. 1-190, в котором у субъекта отсутствует мутация в CXCR4.

192. Способ по любому из пп. 1-191, в котором у субъекта имеется мутация в CXCR4.

193. Способ по любому из пп. 1-192, в котором субъект демонстрирует ранее прогрессирование.

194. Способ по любому из пп. 1-193, в котором субъект ранее не получал ингибитора ВТК.

195. Способ по любому из пп. 1-194, в котором после введения соединения у субъекта достигнут частичный ответ.

196. Способ по любому из пп. 1-195, в котором после введения соединения у субъекта достигнут хороший частичный ответ.

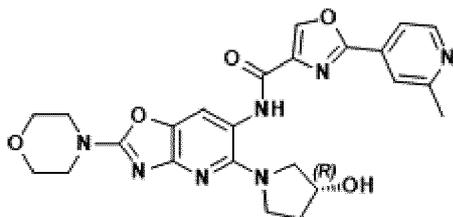
197. Способ по любому из пп. 1-196, в котором после введения соединения у субъекта достигнут полный ответ.

198. Способ по любому из пп. 1-197, в котором после введения соединения индуцированная IL-1 сигнализация у пациента уменьшается.

199. Способ по любому из пп. 1-198, в котором после введения соединения продукция цитокинов у субъекта уменьшается.

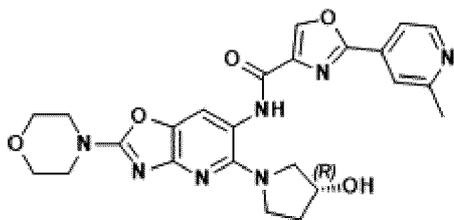
200. Способ по любому из пп. 1-199, в котором соединение вводят до тех пор, пока не произойдет прогрессирование заболевания или развитие неприемлемой токсичности.

201. Фармацевтическая композиция, содержащая 50-500 мг соединения и фармацевтически приемлемый эксципиент, причем соединение представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

202. Фармацевтическая композиция по п. 201, в которой соединение представляет



собой

203. Фармацевтическая композиция по п. 201, в которой соединение представляет



собой фармацевтически приемлемую соль

204. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 201-203, содержащая 50-400 мг соединения.

205. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 201-204, содержащая 100-400 мг соединения.

206. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 201-204, содержащая 200-400 мг соединения.

207. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 201-204, содержащая 250-350 мг соединения.

208. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 201-204, содержащая примерно 50 мг, примерно 75 мг, примерно 100 мг, примерно 125 мг, примерно 150 мг, примерно 175 мг, примерно 200 мг, примерно 225 мг, примерно 250 мг, примерно 275 мг, примерно 300 мг, примерно 325 мг, примерно 350 мг, примерно 375 мг, примерно 400 мг, примерно 425 мг, примерно 450 мг, примерно 475 мг или примерно 500 мг соединения.

209. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 201-204, содержащая примерно 50 мг, примерно 75 мг, примерно 100 мг, примерно 200 мг, примерно 225 мг, примерно 250 мг, примерно 275 мг, примерно 300 мг, примерно 325 мг, примерно 350 мг, примерно 375 мг или примерно 400 мг соединения.

210. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 201-204, содержащая примерно 50 мг, примерно 100 мг, примерно 200 мг или примерно 300 мг соединения.

211. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 201-204, содержащая примерно 50 мг соединения.

212. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 201-204, содержащая примерно 200 мг соединения.

213. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 201-204, содержащая примерно 225 мг соединения.

214. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 201-204, содержащая примерно 250 мг соединения.

215. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 201-204, содержащая

примерно 275 мг соединения.

216. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 201-204, содержащая примерно 300 мг соединения.

217. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 201-204, содержащая примерно 325 мг соединения.

218. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 201-204, содержащая примерно 350 мг соединения.

219. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 201-204, содержащая примерно 375 мг соединения.

220. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 201-204, содержащая примерно 400 мг соединения.

221. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 201-220, причем соединение составляет примерно 5%, примерно 10% или примерно 15% общей массы фармацевтической композиции.

222. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 201-221, причем соединение составляет примерно 10% общей массы фармацевтической композиции.

223. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 201-222, дополнительно содержащая разбавитель.

224. Фармацевтическая композиция по п. 223, причем разбавитель содержит моногидрат лактозы или микрокристаллическую целлюлозу или их комбинацию.

225. Фармацевтическая композиция по п. 223 или 224, причем разбавитель содержит моногидрат лактозы и микрокристаллическую целлюлозу.

226. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 223-225, причем разбавитель составляет примерно 75%, примерно 80% или примерно 85% общей массы фармацевтической композиции.

227. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 224-226, причем разбавитель составляет примерно 80% общей массы фармацевтической композиции.

228. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 201-227, дополнительно содержащая связующее вещество.

229. Фармацевтическая композиция по п. 228, причем связующее вещество представляет собой гипромеллозу.

230. Фармацевтическая композиция по п. 228 или 229, причем связующее вещество составляет примерно 2,5%, примерно 5% или примерно 7,5% общей массы фармацевтической композиции.

231. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 228-230, причем связующее вещество составляет примерно 5% общей массы фармацевтической композиции.

232. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 201-231, дополнительно содержащая поверхностно-активное вещество.

233. Фармацевтическая композиция по п. 232, причем поверхностно-активное вещество представляет собой лаурилсульфат (например, лаурилсульфат натрия).

234. Фармацевтическая композиция по п. 232 или 233, причем поверхностно-активное вещество составляет примерно 0,5%, примерно 1% или примерно 1,5% общей массы фармацевтической композиции.

235. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 232-234, причем поверхностно активное вещество составляет примерно 1% общей массы фармацевтической композиции.

236. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 201-235, дополнительно содержащая вещество для улучшения распадаемости таблеток.

237. Фармацевтическая композиция по п. 236, причем вещество для улучшения распадаемости таблеток представляет собой кроскармеллозу (например, кроскармеллозу натрия).

238. Фармацевтическая композиция по п. 236 или 237, причем вещество для улучшения распадаемости таблеток составляет примерно 1,5%, примерно 2% или примерно 2,5% общей массы фармацевтической композиции.

239. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 236-238, причем вещество для улучшения распадаемости таблеток составляет примерно 1% общей массы фармацевтической композиции.

240. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 201-239, дополнительно содержащая смазочное средство.

241. Фармацевтическая композиция по п. 240, причем смазочное средство представляет собой стеарат (например, стеарат магния).

242. Фармацевтическая композиция по п. 240 или 241, причем смазочное средство составляет примерно 0,5%, примерно 1% или примерно 1,5% общей массы фармацевтической композиции.

243. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 240-242, причем смазочное средство составляет примерно 1% общей массы фармацевтической композиции.

244. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 201-243, в которой фармацевтически приемлемый эксципиент представляет собой воду.

245. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 201-244, которая имеет форму таблетки или капсулы.

246. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 201-245, которая имеет форму таблетки.

247. Фармацевтическая композиция по п. 246, причем таблетка покрыта поливиниловым спиртом, тальком, диоксидом титана, необлученным желтым оксидом железа, глицерилмонокаприлокапратом или лаурилсульфатом натрия или их комбинацией.

248. Фармацевтическая композиция по п. 246 или 247, причем таблетка покрыта поливиниловым спиртом, тальком, диоксидом титана, необлученным желтым оксидом железа, глицерилмонокаприлокапратом и лаурилсульфатом натрия.

249. Целочисленное количество единичных дозированных форм, содержащих фармацевтическую композицию по любому из пп. 201-248, обеспечивающее всю дозу по любому из пп. 1-200.

250. Единичные дозированные формы по п. 249, причем всю дозу обеспечивают 1, 2, 3, 4, 5 или 6 единичных дозированных форм.

251. Единичные дозированные формы по п. 249, причем всю дозу обеспечивает одна единичная дозированная форма.

252. Единичные дозированные формы по п. 249, причем всю дозу обеспечивают две единичные дозированные формы.

253. Единичные дозированные формы по п. 249, причем всю дозу обеспечивают три единичные дозированные формы.

254. Единичные дозированные формы по п. 249, причем всю дозу обеспечивают четыре единичные дозированные формы.

255. Единичные дозированные формы по п. 249, причем всю дозу обеспечивают пять единичных дозированных форм.

256. Единичные дозированные формы по п. 249, причем всю дозу обеспечивают шесть единичных дозированных форм.

257. Способ по любому из пп. 1-200, в котором соединение 1 вводят субъекту непрерывно.

258. Способ по любому из пп. 1-200, в котором соединение 1 вводят субъекту периодически.

259. Способ по п. 258, включающий непрерывное введение, прерываемое одним или более периодами «лекарственных каникул».

260. Способ по п. 259, в котором каждый период «лекарственных каникул» длится 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 или 14 дней.

261. Способ по п. 259 или 260, в котором каждый период «лекарственных каникул» длится 7 дней.

262. Способ по любому из пп. 258-261, в котором соединение 1 вводят ежедневно в течение трех недель с последующим недельным периодом «лекарственных каникул».

263. Способ по любому из пп. 257-262, в котором циклическое повторение трехнедельных периодов введения и недельных периодов «лекарственных каникул» продолжают до тех пор, пока не будет отмечено изменение состояния заболевания.

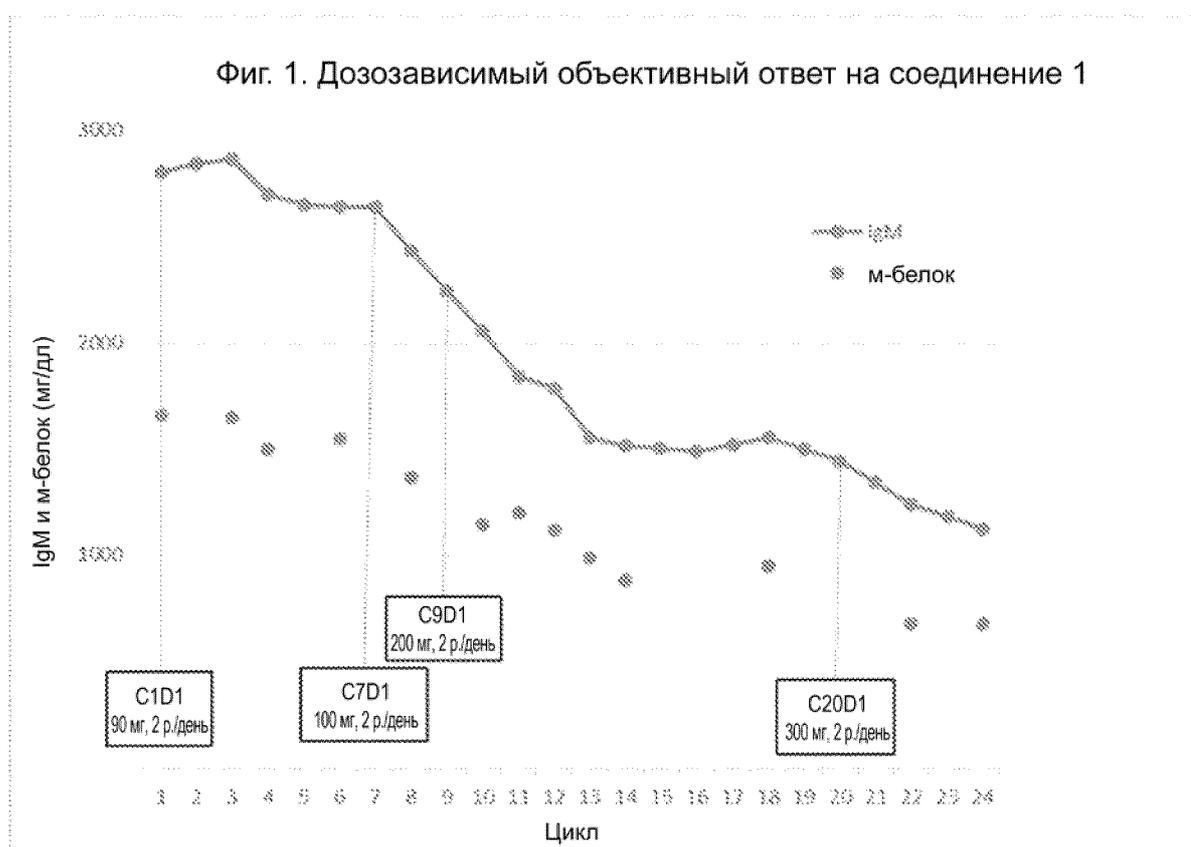
264. Способ по п. 263, причем изменение состояния заболевания представляет собой полный ответ.

265. Способ по п. 263, причем изменение состояния заболевания представляет собой частичный ответ.

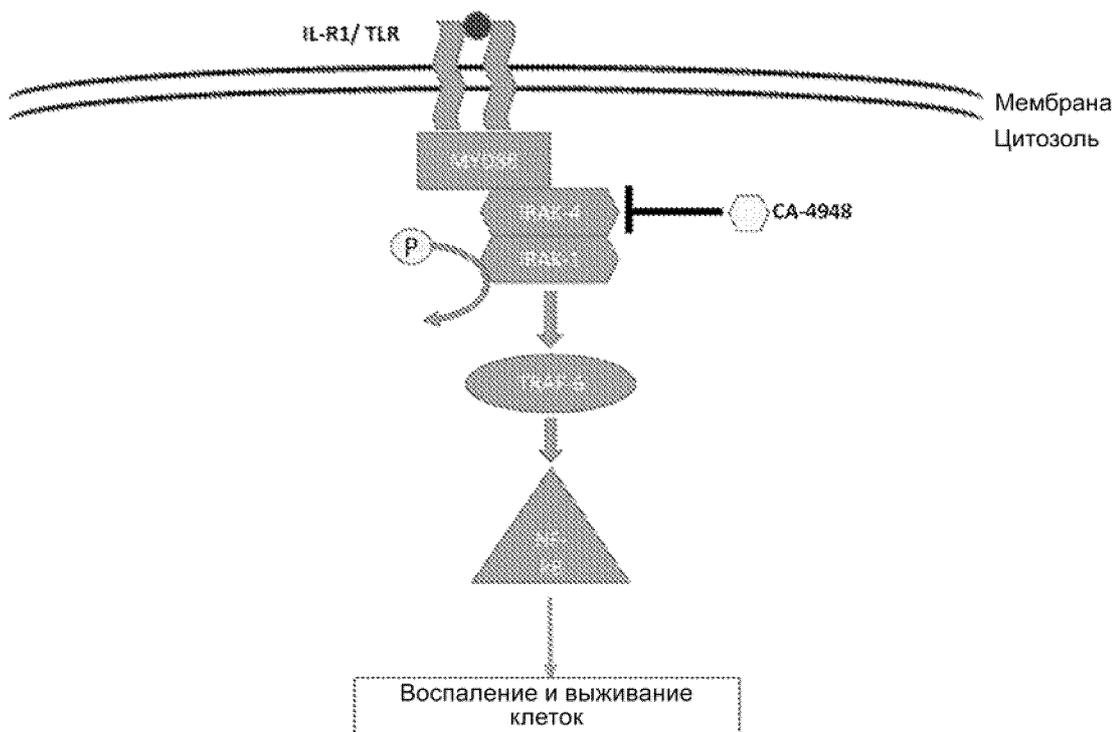
266. Способ по п. 263, причем изменение состояния заболевания представляет собой неприемлемую токсичность.

По доверенности

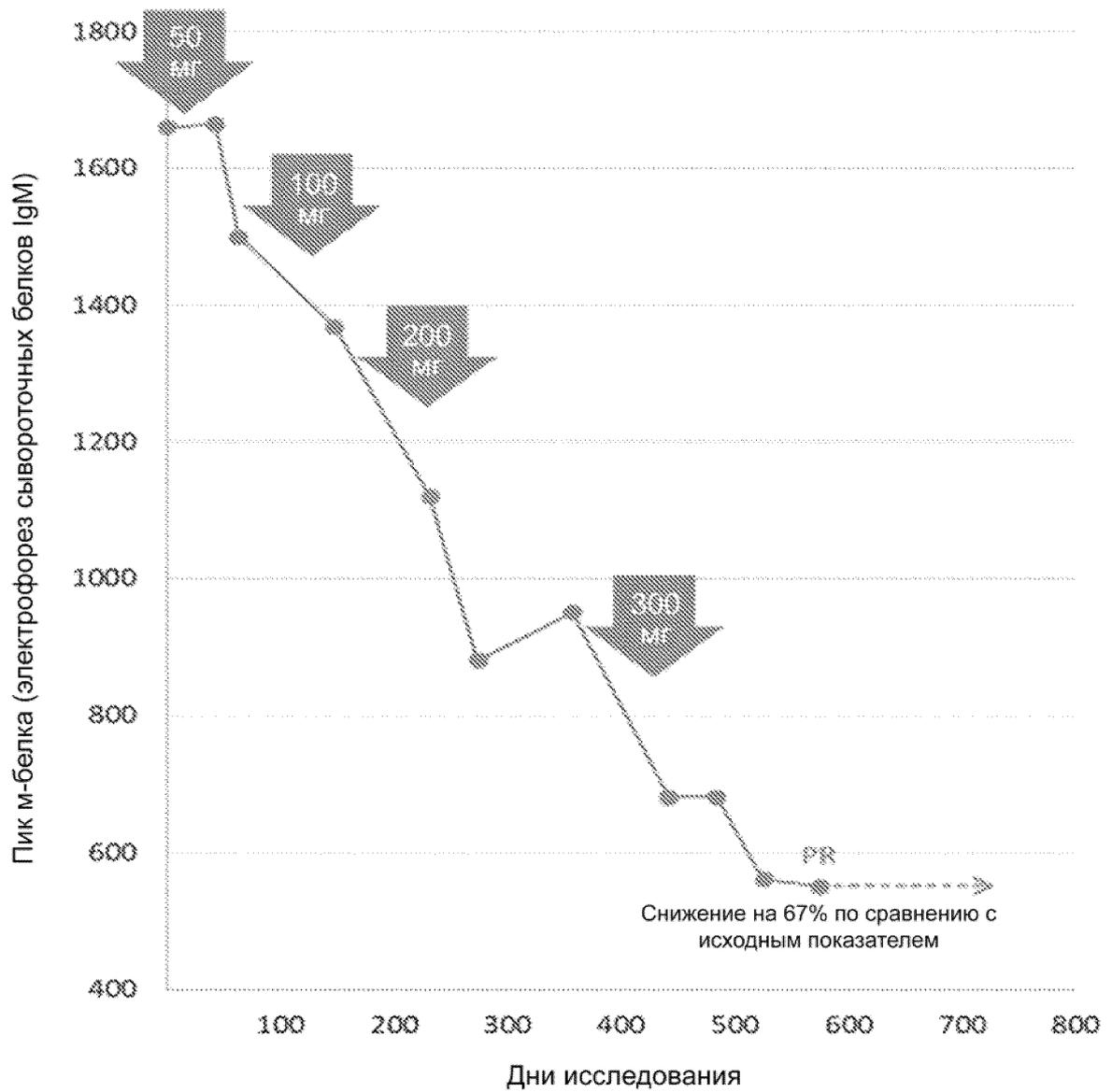
ФИГ. 1



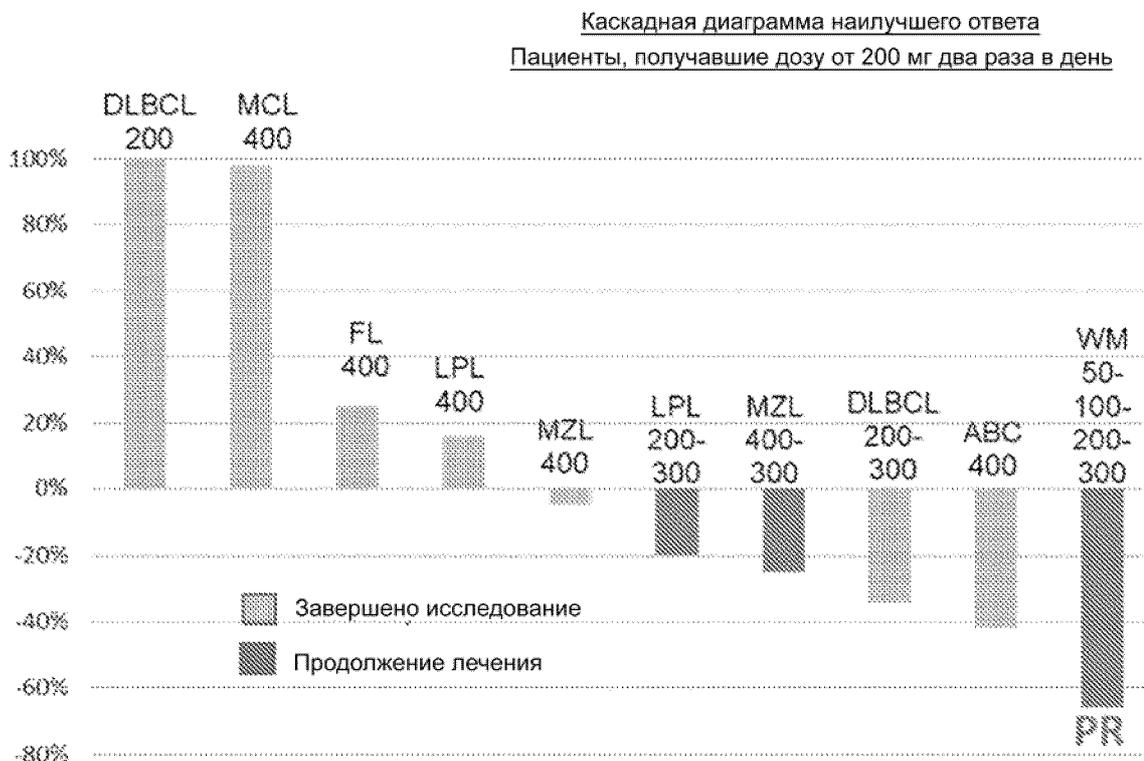
ФИГ. 2



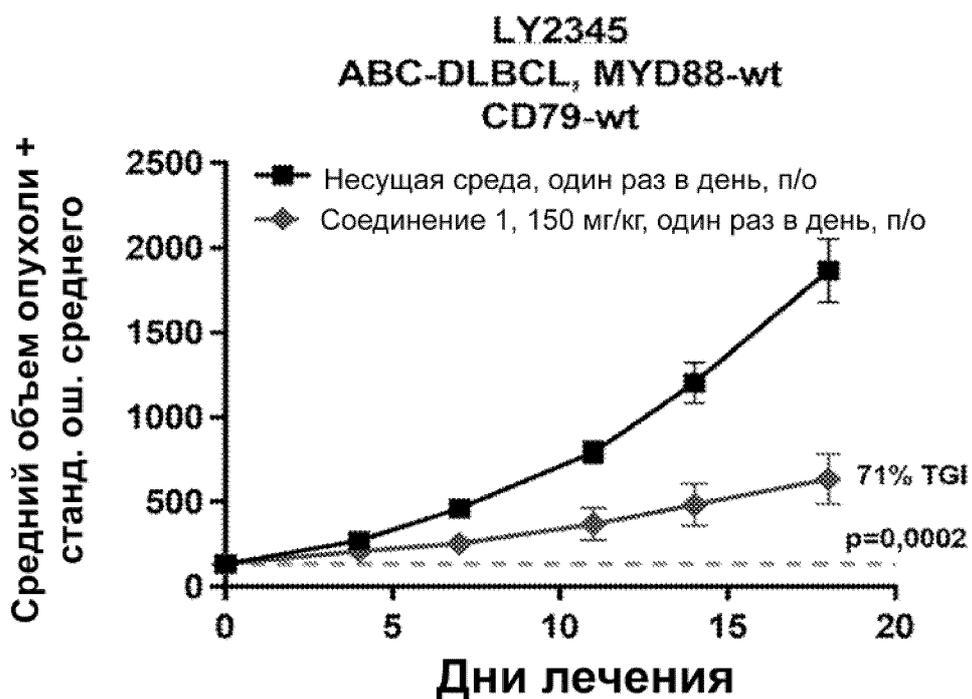
ФИГ. 3



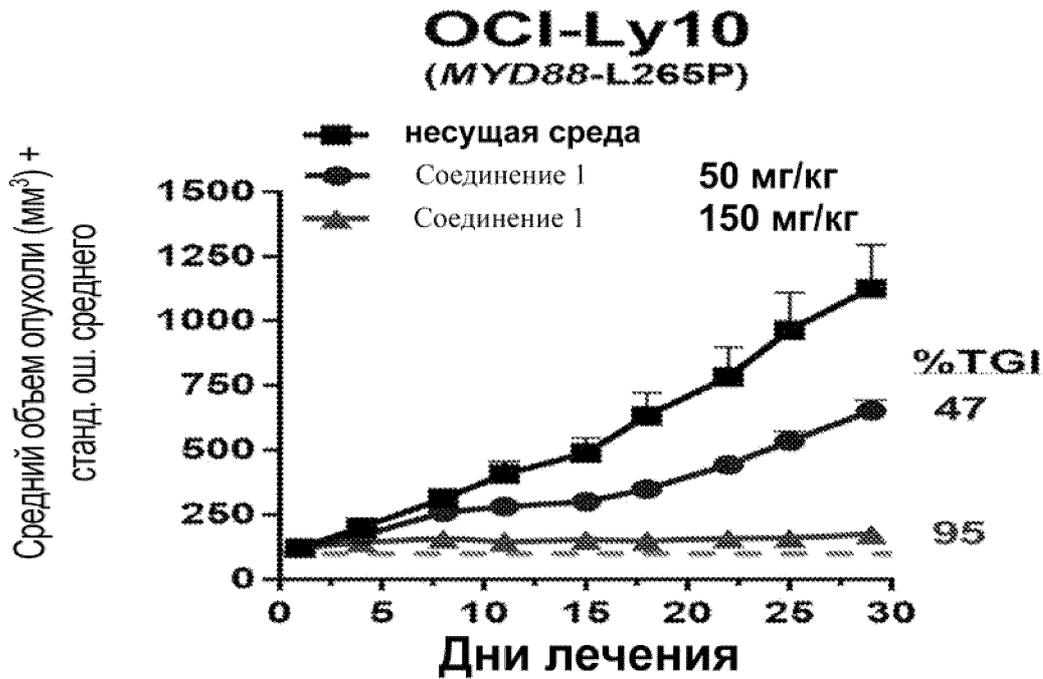
ФИГ. 4



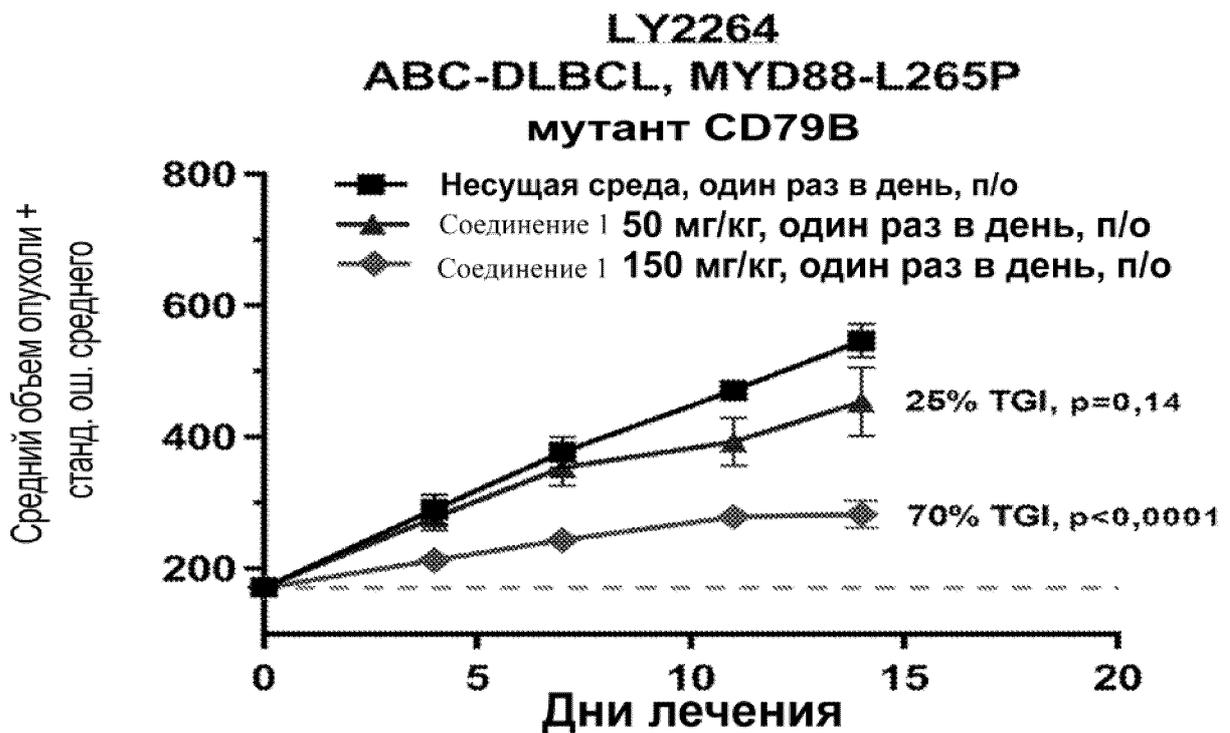
ФИГ. 5А



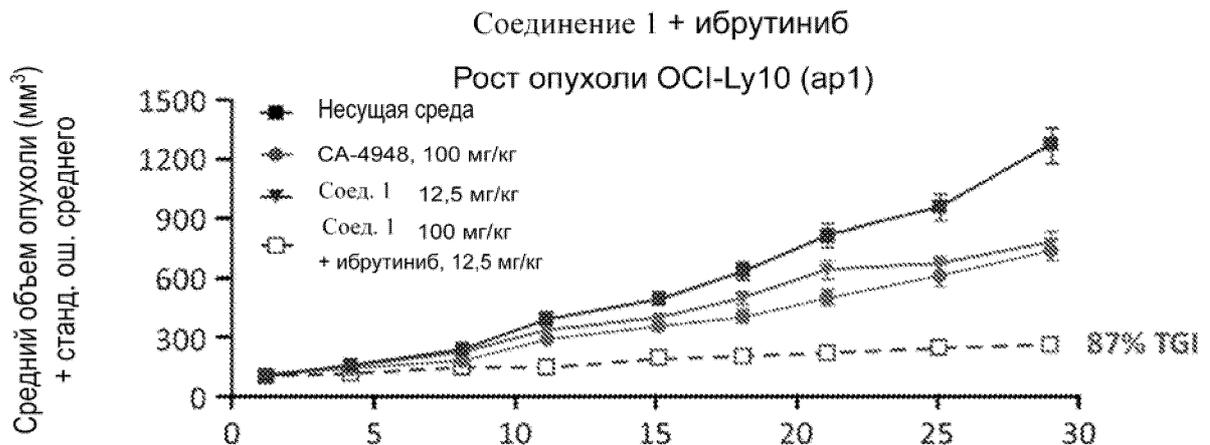
ФИГ. 5В



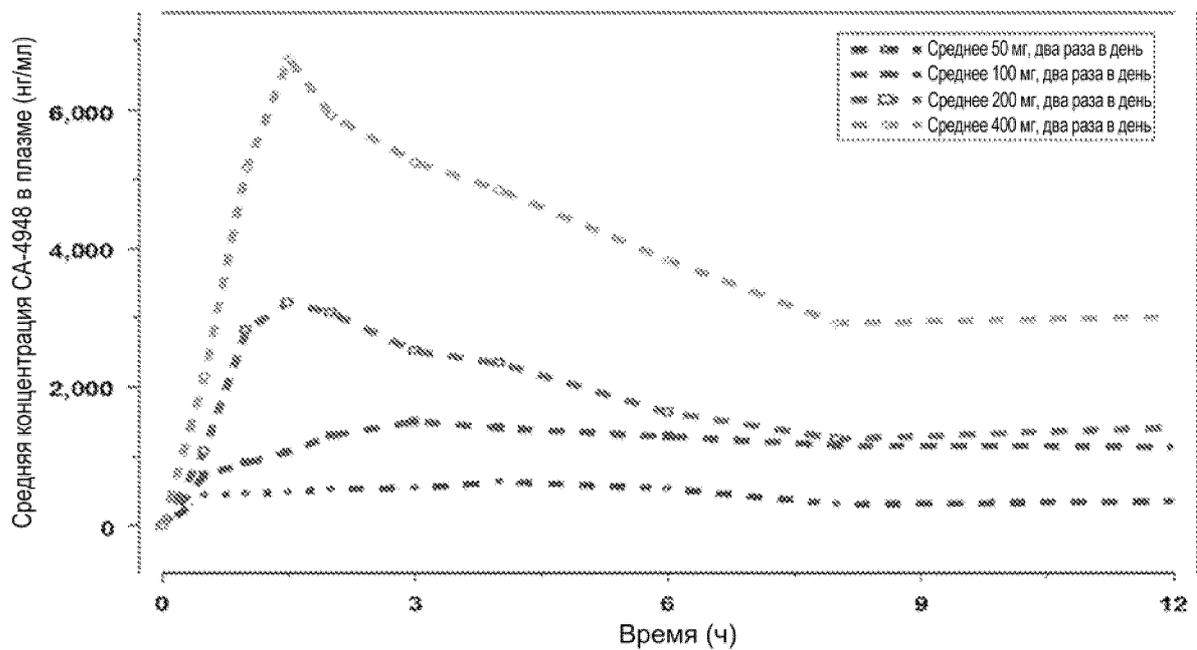
ФИГ. 5С



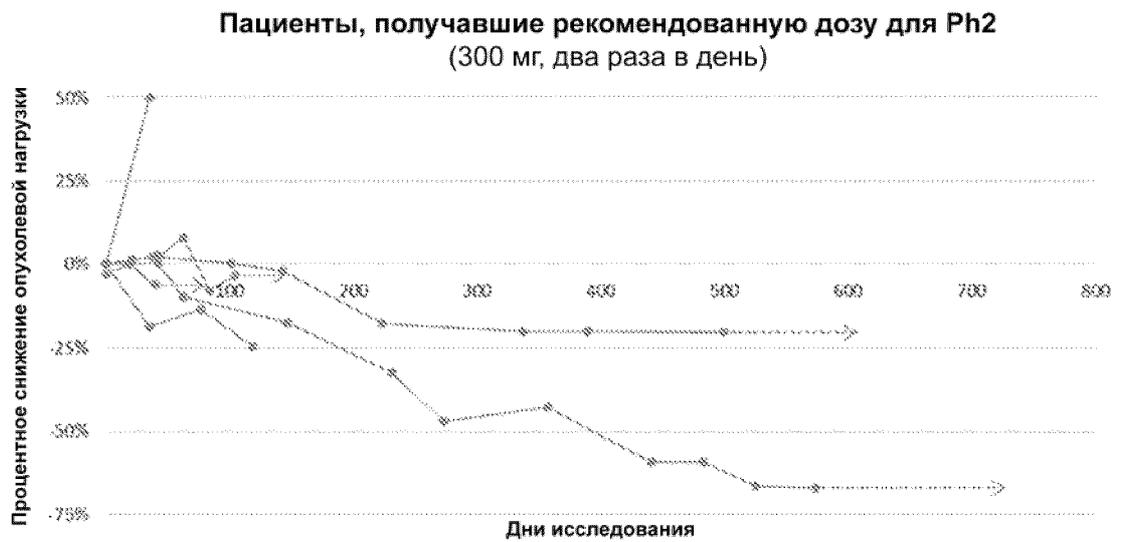
ФИГ. 6



ФИГ. 7



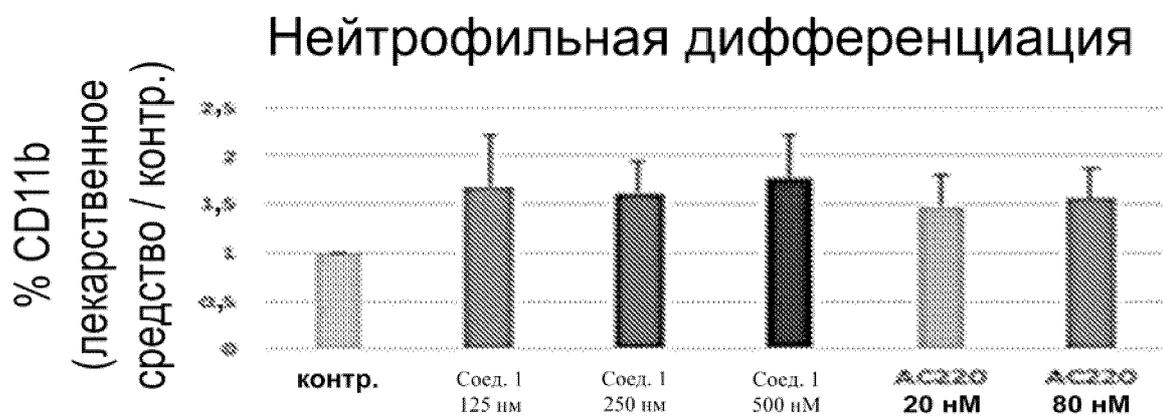
ФИГ. 8



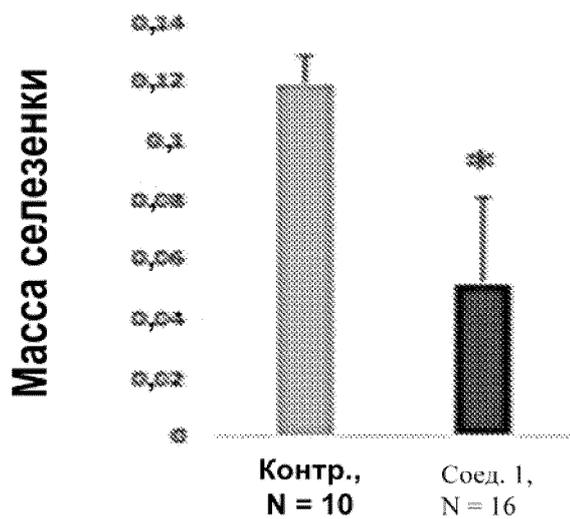
ФИГ. 9А



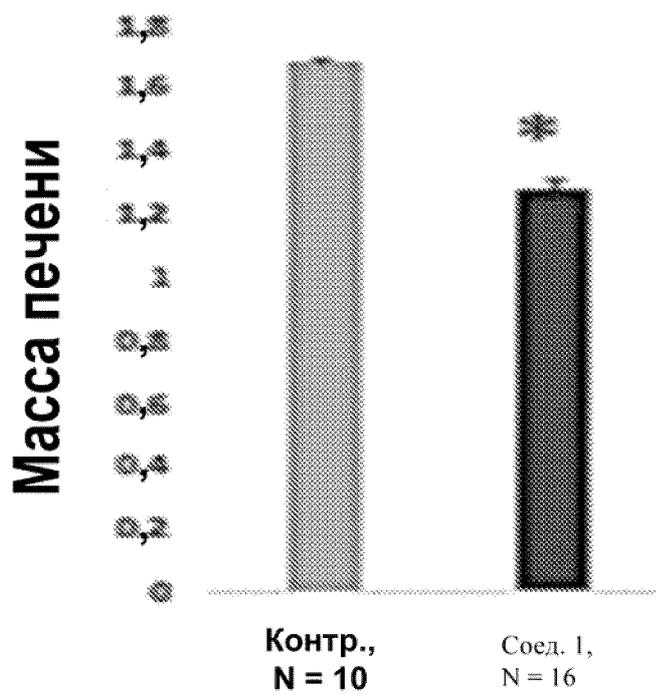
ФИГ. 9В



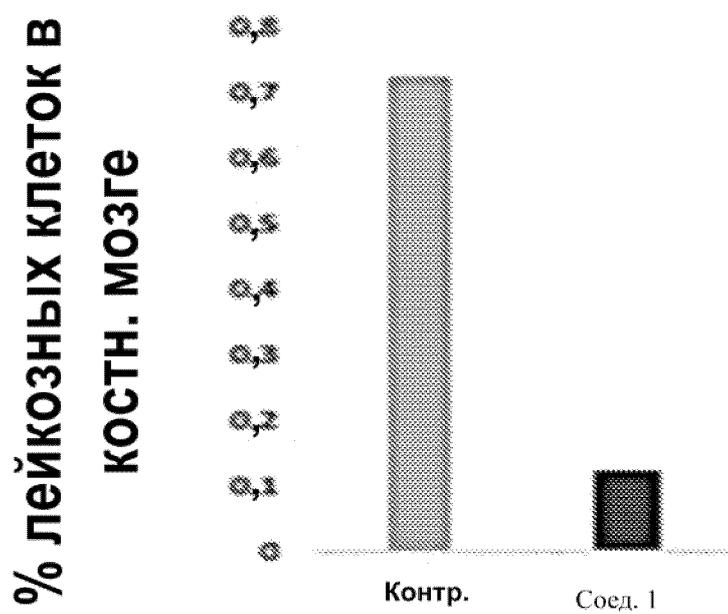
ФИГ. 10А



ФИГ. 10В



ФИГ. 10С



ФИГ. 11

