



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 31/444 (2021.02); A61P 35/00 (2021.02)

(21)(22) Заявка: 2018138627, 05.04.2017

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
05.04.2017

Дата регистрации:  
14.05.2021

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
12.04.2016 US 62/321,311

(43) Дата публикации заявки: 12.05.2020 Бюл. № 14

(45) Опубликовано: 14.05.2021 Бюл. № 14

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 12.11.2018

(86) Заявка РСТ:  
US 2017/026134 (05.04.2017)

(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2017/180389 (19.10.2017)

Адрес для переписки:  
119019, Москва, б-р Гоголевский, 11, "Гоулинг  
ВЛГ (Интернэшнл) Инк.", Парамоновой К.В.

(72) Автор(ы):

БЕКМАНН Ричард Пол (US),  
ПАТЕЛЬ Бхарвин Кумар (US)

(73) Патентообладатель(и):

ЭЛИ ЛИЛЛИ ЭНД КОМПАНИ (US)

(56) Список документов, цитированных в отчете  
о поиске: WO/2013/016081, 31.01.2013. WO/  
2010/075074, 01.07.2010. WO/2012/097039,  
19.07.2012. BENDER M. et al. Novel inhibitor of  
Notch signaling for the treatment of cancer. // In:  
Proceedings of the 104th Annual Meeting of the  
American Association for Cancer Research; 2013  
Apr 6-10; Washington, DC. Philadelphia (PA):  
AACR; Cancer Res 2013;73(8 (см. прод.)

(54) КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ИНГИБИТОРАМИ NOTCH И CDK4/6 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ  
РАКА

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к медицине, а  
именно к онкологии, и может быть использована  
для лечения рака. Предложены комбинация 4,4,4-  
трифтор-N-[(1S)-2-[[[(7S)-5-(2-гидроксиэтил)-6-  
оксо-7Н-пиридо[2,3-d][3]бензазепин-7-ил]амино]-  
1-метил-2-оксо-этил]бутанамида или его  
фармацевтически приемлемой соли или гидрата  
и N-[5-(4-этил-пиперазин-1-илметил)-пиридин-2-  
ил]-[5-фтор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-3Н-  
бензоимидазол-5-ил)-пиримидин-2-ил]-амин или  
его фармацевтически приемлемой соли, способ и  
применения для лечения острого миелогенного

лейкоза, хронического миелогенного лейкоза,  
рака молочной железы, рака яичника,  
злокачественной меланомы, рака легкого, рака  
поджелудочной железы, глиобластомы, саркомы,  
десмоидных опухолей, аденокистозной  
карциномы (АСС), рака толстой и прямой кишки,  
рака предстательной железы или  
медуллобластомы. Также изобретение касается  
коммерческой упаковки. Использование  
изобретений позволяет ингибировать рост  
опухоли за счет синергетического действия  
комбинации. 5 н. и 39 з.п. ф-лы, 3 табл., 2 пр.

(56) (продолжение):

Suppl):Abstract nr 1131. doi:10.1158/1538-7445.AM2013-1131, реферат.

R U 2 7 4 7 7 8 8 C 2

R U 2 7 4 7 7 8 8 C 2



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.  
*A61K 31/444* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

*A61K 31/444* (2021.02); *A61P 35/00* (2021.02)(21)(22) Application: **2018138627, 05.04.2017**(24) Effective date for property rights:  
**05.04.2017**Registration date:  
**14.05.2021**

Priority:

(30) Convention priority:  
**12.04.2016 US 62/321,311**(43) Application published: **12.05.2020 Bull. № 14**(45) Date of publication: **14.05.2021 Bull. № 14**(85) Commencement of national phase: **12.11.2018**(86) PCT application:  
**US 2017/026134 (05.04.2017)**(87) PCT publication:  
**WO 2017/180389 (19.10.2017)**Mail address:  
**119019, Moskva, b-r Gogolevskij, 11, "Gouling  
VLG (Interneshnl) Ink.", Paramonovoj K.V.**

(72) Inventor(s):

**BECKMANN, Richard Paul (US),  
PATEL, Bharvin Kumar (US)**

(73) Proprietor(s):

**ELI LILLY AND COMPANY (US)**(54) **COMBINATION THERAPY WITH NOTCH AND CDK4/6 INHIBITORS FOR CANCER TREATMENT**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: group of inventions relates to medicine, namely to oncology, and can be used to treat cancer. A combination of 4,4,4-trifluoro-N - [(1S) -2 - [[[(7S) -5- (2-hydroxyethyl) -6-oxo-7H-pyrido [2,3-d] [3] benzazepin-7-yl] amino] -1-methyl-2-oxo-ethyl] butanamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or hydrate and N- [5- (4-ethyl-piperazin-1-ylmethyl) -pyridin-2-yl] - [5-fluoro-4- (7-fluoro-3-isopropyl-2-methyl-3H-benzimidazole-5-yl) -pyrimidin-2-yl] -amine or a pharmaceutically acceptable salt thereof, method and application for the

treatment of acute myelogenous leukemia, chronic myelogenous leukemia, breast cancer, ovarian cancer, malignant melanoma, lung cancer, pancreatic cancer, glioblastoma, sarcoma, desmoid tumors, adenocystic carcinoma (ACC), colon and rectal cancer, prostate cancer or medulloblastoma. Also, the invention relates to commercial packaging.

EFFECT: use of inventions makes it possible to inhibit tumor growth due to the synergistic action of the combination.

44 cl, 3 tbl, 2 ex

Настоящее изобретение относится к комбинированной терапии рака с использованием 4,4,4-трифтор-N-[(1S)-2-[[[(7S)-5-(2-гидроксиэтил)-6-оксо-7Н-пиридо[2,3-d][3]бензазепин-7-ил]амино]-1-метил-2-оксо-этил]бутанамида или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата (соединение А) и N-[5-(4-этил-пиперазин-1-илметил)-пиридин-2-ил]-[5-фтор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-3Н-бензоимидазол-5-ил)-пиримидин-2-ил]-амина или его фармацевтически приемлемой соли (соединение В) и к способам применения комбинаций для лечения острого миелогенного лейкоза, хронического миелогенного лейкоза, рака молочной железы, рака яичника, злокачественной меланомы, рака легкого, рака поджелудочной железы, глиобластомы, саркомы, десмоидных опухолей, аденокистозной карциномы (АСС), рака толстой и прямой кишки, рака предстательной железы или медуллобластомы.

4,4,4-Трифтор-N-[(1S)-2-[[[(7S)-5-(2-гидроксиэтил)-6-оксо-7Н-пиридо[2,3-d][3]бензазепин-7-ил]амино]-1-метил-2-оксо-этил]бутанамида или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат представляет собой соединение-ингибитор передачи сигнала по пути с участием Notch. Передача сигнала с участием Notch играет важную роль во время развития и в тканевом гомеостазе. Дисрегуляция передачи сигнала с участием Notch вследствие мутации, амплификации или сверхэкспрессии лигандов и/или рецепторов вовлечена в развитие ряда злокачественных новообразований. Ингибирование передачи сигнала с участием Notch является потенциальной целью для разработки противораковых терапевтических средств. Соединение А и способы получения и применения этого соединения, в том числе для лечения Т-клеточного острого лимфобластного лейкоза, острого лимфобластного лейкоза, острого миелогенного лейкоза, хронического миелогенного лейкоза, эритролейкоза, рака молочной железы, рака яичника, меланомы, рака легкого, рака поджелудочной железы, глиобластомы, рака толстой и прямой кишки, рака головы и шеи, рака шейки матки, рака предстательной железы, рака печени, плоскоклеточной карциномы (ротовой полости), рака кожи и медуллобластомы, раскрыты в международной заявке WO 2013/016081. Соединение А подвергается изучению в клиническом испытании в фазе 1 и в развернутых когортах, имеющих определенное изменение молекулярного пути или рак, имеющий в основе ткань, и в клиническом испытании у пациентов с Т-клеточным острым лимфобластным лейкозом или Т-клеточной лимфобластной лимфомой (Т-ALL/Т-LBL).

N-[5-(4-этил-пиперазин-1-илметил)-пиридин-2-ил]-[5-фтор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-3Н-бензоимидазол-5-ил)-пиримидин-2-ил]-амин (абемациклиб) представляет собой ингибитор циклин-зависимых киназ 4 и 6 (CDK4/6). Многие опухоли млекопитающих, в том числе человеческие опухоли, приобретают изменения, которые могут приводить к активации циклин-зависимых киназ (CDK) CDK4 и CDK6. Эти изменения включают в себя мутации, которые непосредственно активируют CDK4 и CDK6, амплификации генов, которые повышают экспрессию различных белков-активаторов, таких как циклин D, а также генетические потери, которые снижают экспрессию белков-ингибиторов, таких как p16. Эти разнообразные механизмы, а также потеря гена ретинобластомы (Rb) может приводить к повышенному пролиферативному потенциалу посредством снижения зависимости от внешних факторов роста и путей митогензависимой передачи сигнала, которые требуются для стимуляции роста в нормальных условиях. Абемациклиб и способы получения и применения этого соединения, в том числе для лечения рака толстой и прямой кишки, рака молочной железы, рака яичника, рака легкого, в особенности, немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), рака предстательной железы, меланомы, в том числе злокачественной меланомы и метастатической злокачественной меланомы, рака поджелудочной железы,

глиобластомы, медуллобластомы, лимфомы из клеток мантийной зоны, хронического миелоидного лейкоза (CML) и острого миелоидного лейкоза (AML), раскрыты в международной заявке WO 2010/075074. Соединение В изучают в клинических испытаниях для лечения метастатического рака молочной железы, метастатического  
 5 рака молочной железы в комбинации с фулвестрантом, немелкоклеточного рака легкого (NSCLC) с мутацией KRAS, метастатического рака молочной железы в комбинации с летрозолом или анастрозолом и лимфомы из клеток мантийной зоны.

Комбинации ингибитора CDK4 и CDK6 и ингибитора пути передачи сигнала с участием Notch рассматривались в предшествующем уровне техники в Joshi et al., *Blood*,  
 10 2009, 113(8): 1689-1698; Rao et al., *Cancer Res.*, 2009, 69(7): 3060-3068.

Несмотря на существующие варианты лечения для пациентов с раком, продолжает существовать потребность в новых и отличающихся методах терапии, предоставляющих или усиленную эффективность, или пониженную токсичность, или оба из них в схемах  
 15 лечения.

Полагают, что настоящим изобретением предполагаются благоприятные терапевтические эффекты от объединенной активности соединения А и соединения В по сравнению с терапевтическими эффектами, обеспечиваемыми одним из средств по  
 20 отдельности.

Одним аспектом настоящего изобретения предполагается способ лечения острого  
 20 миелогенного лейкоза, хронического миелогенного лейкоза, рака молочной железы, рака яичника, злокачественной меланомы, рака легкого, рака поджелудочной железы, глиобластомы, саркомы, десмоидных опухолей, аденокистозной карциномы (ACC), рака толстой и прямой кишки, рака предстательной железы или медуллобластомы у пациента, предусматривающий введение пациенту, нуждающемуся в лечении,  
 25 эффективного количества 4,4,4-трифтор-N-[(1S)-2-[[[(7S)-5-(2-гидроксиэтил)-6-оксо-7Н-пиридо[2,3-d][3]бензазепин-7-ил]амино]-1-метил-2-оксо-этил]бутанамида или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата и эффективного количества N-[5-(4-этил-пиперазин-1-илметил)-пиридин-2-ил]-[5-фтор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-3Н-бензоимидазол-5-ил)-пиримидин-2-ил]-амина или его фармацевтически приемлемой  
 30 соли.

Дополнительным аспектом настоящего изобретения предполагается способ лечения рака легкого у пациента, предусматривающий введение пациенту, нуждающемуся в  
 35 лечении, эффективного количества 4,4,4-трифтор-N-[(1S)-2-[[[(7S)-5-(2-гидроксиэтил)-6-оксо-7Н-пиридо[2,3-d][3]бензазепин-7-ил]амино]-1-метил-2-оксо-этил]бутанамида или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата и эффективного количества N-[5-(4-этил-пиперазин-1-илметил)-пиридин-2-ил]-[5-фтор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-3Н-бензоимидазол-5-ил)-пиримидин-2-ил]-амина или его фармацевтически приемлемой  
 40 соли.

Другим аспектом настоящего изобретения предполагается способ лечения острого  
 40 миелогенного лейкоза, хронического миелогенного лейкоза, рака молочной железы, рака яичника, злокачественной меланомы, рака легкого, рака поджелудочной железы, глиобластомы, саркомы, десмоидных опухолей, аденокистозной карциномы (ACC), рака толстой и прямой кишки, рака предстательной железы или медуллобластомы у пациента, предусматривающий одновременное, отдельное или последовательное  
 45 введение пациенту, нуждающемуся в лечении, эффективного количества 4,4,4-трифтор-N-[(1S)-2-[[[(7S)-5-(2-гидроксиэтил)-6-оксо-7Н-пиридо[2,3-d][3]бензазепин-7-ил]амино]-1-метил-2-оксо-этил]бутанамида или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата и эффективного количества N-[5-(4-этил-пиперазин-1-илметил)-пиридин-2-ил]-[5-фтор-

4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-3Н-бензоимидазол-5-ил)-пиримидин-2-ил]-амин или его фармацевтически приемлемой соли.

Дополнительным аспектом настоящего изобретения предполагается способ лечения рака легкого у пациента, предусматривающий одновременное, отдельное или последовательное введение пациенту, нуждающемуся в лечении, эффективного количества 4,4,4-трифтор-N-[(1S)-2-[[[(7S)-5-(2-гидроксиэтил)-6-оксо-7Н-пиридо[2,3-d][3]бензазепин-7-ил]амино]-1-метил-2-оксо-этил]бутанамида или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата и эффективного количества N-[5-(4-этил-пиперазин-1-илметил)-пиридин-2-ил]-[5-фтор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-3Н-бензоимидазол-5-ил)-пиримидин-2-ил]-амин или его фармацевтически приемлемой соли.

Другим аспектом настоящего изобретения предполагается соединение 4,4,4-трифтор-N-[(1S)-2-[[[(7S)-5-(2-гидроксиэтил)-6-оксо-7Н-пиридо[2,3-d][3]бензазепин-7-ил]амино]-1-метил-2-оксо-этил]бутанамида или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат и соединение N-[5-(4-этил-пиперазин-1-илметил)-пиридин-2-ил]-[5-фтор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-3Н-бензоимидазол-5-ил)-пиримидин-2-ил]-амин или его фармацевтически приемлемая соль для одновременного, отдельного или последовательного применения в лечении острого миелогенного лейкоза, хронического миелогенного лейкоза, рака молочной железы, рака яичника, злокачественной меланомы, рака легкого, рака поджелудочной железы, глиобластомы, саркомы, десмоидных опухолей, аденокистозной карциномы (АСС), рака толстой и прямой кишки, рака предстательной железы или медуллобластомы.

Дополнительным аспектом настоящего изобретения предполагается соединение 4,4,4-трифтор-N-[(1S)-2-[[[(7S)-5-(2-гидроксиэтил)-6-оксо-7Н-пиридо[2,3-d][3]бензазепин-7-ил]амино]-1-метил-2-оксо-этил]бутанамида или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат и соединение N-[5-(4-этил-пиперазин-1-илметил)-пиридин-2-ил]-[5-фтор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-3Н-бензоимидазол-5-ил)-пиримидин-2-ил]-амин или его фармацевтически приемлемая соль для одновременного, отдельного или последовательного применения в лечении рака легкого.

Дополнительным аспектом настоящего изобретения предполагается: применение 4,4,4-трифтор-N-[(1S)-2-[[[(7S)-5-(2-гидроксиэтил)-6-оксо-7Н-пиридо[2,3-d][3]бензазепин-7-ил]амино]-1-метил-2-оксо-этил]бутанамида или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата для производства лекарственного препарата и применение N-[5-(4-этил-пиперазин-1-илметил)-пиридин-2-ил]-[5-фтор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-3Н-бензоимидазол-5-ил)-пиримидин-2-ил]-амин или его фармацевтически приемлемой соли для производства лекарственного препарата

для одновременного, отдельного или последовательного лечения острого миелогенного лейкоза, хронического миелогенного лейкоза, рака молочной железы, рака яичника, злокачественной меланомы, рака легкого, рака поджелудочной железы, глиобластомы, саркомы, десмоидных опухолей, аденокистозной карциномы (АСС), рака толстой и прямой кишки, рака предстательной железы или медуллобластомы.

Еще одним аспектом настоящего изобретения предполагается: применение 4,4,4-трифтор-N-[(1S)-2-[[[(7S)-5-(2-гидроксиэтил)-6-оксо-7Н-пиридо[2,3-d][3]бензазепин-7-ил]амино]-1-метил-2-оксо-этил]бутанамида или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата для производства лекарственного препарата и применение N-[5-(4-этил-пиперазин-1-илметил)-пиридин-2-ил]-[5-фтор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-3Н-бензоимидазол-5-ил)-пиримидин-2-ил]-амин или его фармацевтически приемлемой соли для производства лекарственного препарата для одновременного, отдельного или последовательного лечения рака легкого.

Дополнительный аспект настоящего изобретения представляет собой коммерческую упаковку, содержащую отдельную композицию каждого терапевтического средства или комбинацию терапевтических средств согласно настоящему изобретению вместе с инструкциями по одновременному, отдельному или последовательному введению для применения в лечении острого миелогенного лейкоза, хронического миелогенного лейкоза, рака молочной железы, рака яичника, злокачественной меланомы, рака легкого, рака поджелудочной железы, глиобластомы, саркомы, десмоидных опухолей, аденокистозной карциномы (АКС), рака толстой и прямой кишки, рака предстательной железы или медуллобластомы.

Еще один дополнительный аспект настоящего изобретения представляет собой коммерческую упаковку, содержащую отдельную композицию каждого терапевтического средства или комбинацию терапевтических средств согласно настоящему изобретению вместе с инструкциями по одновременному, отдельному или последовательному введению для применения в лечении рака легкого.

Соединение 4,4,4-трифтор-N-[(1S)-2-[[[(7S)-5-(2-гидроксиэтил)-6-оксо-7Н-пиридо[2,3-d][3]бензазепин-7-ил]амино]-1-метил-2-оксо-этил]бутанамид или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат (соединение А) имеет регистрационный номер CAS 142138-81-4. В качестве альтернативы, соединение может иметь название: N-[(1S)-2-[[[(7S)-6,7-дигидро-5-(2-гидроксиэтил)-6-оксо-5Н-пиридо[3,2-a][3]бензазепин-7-ил]амино]-1-метил-2-оксоэтил]-4,4,4-трифторбутанамид. Другие названия можно применять для однозначной идентификации соединения А.

Соединение N-[5-(4-этил-пиперазин-1-илметил)-пиридин-2-ил]-[5-фтор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-3Н-бензоимидазол-5-ил)-пиримидин-2-ил]-амин или его фармацевтически приемлемая соль (соединение В) имеет регистрационный номер CAS 1231929-97-7. Непатентованным наименованием для соединения является абемациклиз. Альтернативные названия соединения включают в себя 2-пиримидинамин, N-[5-[(4-этил-1-пиперазинил)метил]-2-пиридинил]-5-фтор-4-[4-фтор-2-метил-1-(1-метилэтил)-1Н-бензоимидазол-6-ил]-, 1-[5-(4-этил-пиперазин-1-илметил)-пиридин-2-ил]-[5-фтор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-3Н-бензоимидазол-5-ил)-пиримидин-2-ил]-амин и [5-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)пиридин-2-ил]-5-фтор-4-(4-фтор-1-изопропил-2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)пиримидин-2-амин. Другие названия можно применять для однозначной идентификации соединения В.

В контексте данного документа термин «пациент» относится к млекопитающему, предпочтительно, к человеку.

«Терапевтически эффективное количество» или «эффективное количество» означает дозу соединения А или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата или фармацевтической композиции, содержащей соединение А или его фармацевтически приемлемую соль или гидрат, и дозу соединения В или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, содержащей соединение В или его фармацевтически приемлемую соль, необходимую для ингибирования роста опухолевых клеток и устранения, или замедления, или задержки прогрессирования рака у пациента. Ожидаемые дозы соединения А или его фармацевтически приемлемой соли находятся в диапазоне от 2,5 мг/пациент до 75 мг/пациент Т.И.В. Ожидаемые дозы соединения В или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата находятся в диапазоне от 75 мг до 200 мг с введением дозы два раза в сутки (В.И.Д.). Предпочтительные дозы соединения А или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата, как ожидается, находятся в диапазоне от 5 мг до 50 мг Т.И.В., а для соединения В или его фармацевтически приемлемой соли - в диапазоне от 100 мг до 150 мг два раза в сутки.

Точная доза, требующаяся для лечения пациента, и продолжительность периода лечения будут определяться врачом, принимая во внимание стадию и тяжесть заболевания, а также конкретные потребности и ответ отдельного пациента. Введение доз может быть скорректировано для обеспечения более оптимального благоприятного

терапевтического эффекта для пациента и для контроля или ослабления любых токсических явлений, связанных с лекарственным средством. Альтернативные режимы дозирования, как например, один раз в сутки (QD), два раза в сутки (B.I.D.), три раза в сутки (T.I.D.); дозирование один раз в двое суток (Q2D); один раз в двое суток в течение периода пяти суток с последующими двумя сутками без введения дозы (T.I.W.) или один раз в трое суток (Q3D), могут быть подходящими для каждого из соединения А и соединения В.

Комбинированную терапию согласно настоящему изобретению осуществляют посредством введения пациенту с раком легкого или пациенту с раком с другим названием, требующей лечения, эффективного количества соединения А или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата один раз в двое суток в течение пяти суток с двумя сутками без введения дозы каждую неделю (7 суток) в течение 14-28-суточного цикла и соединения В или его фармацевтически приемлемой соли два раза в сутки в течение 14-28-суточного цикла.

Термины «лечение», «лечить» и «осуществление лечения», как предполагается, включают в себя полный спектр вмешательств в случае рака, от которого страдает пациент, как например, введение соединений А и В для облегчения, замедления, прекращения или обращения одного или нескольких из симптомов и для задержки, прекращения или обращения прогрессирования рака, даже если рак фактически не удаляется.

Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль или гидрат предпочтительно составляют в виде фармацевтической композиции с применением фармацевтически приемлемого носителя и вводят различными путями. Предпочтительно, такие композиции предназначены для перорального введения. Соединение В или его фармацевтически приемлемую соль предпочтительно составляют в виде фармацевтической композиции с применением фармацевтически приемлемого носителя и вводят различными путями. Предпочтительно, такие композиции предназначены для перорального введения. Такие фармацевтические композиции и способы их получения являются хорошо известными в уровне техники. См., например, HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS, 5<sup>th</sup> edition, Rowe et al., Eds., Pharmaceutical Press (2006); и REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY (Troy, et al., Eds., 21<sup>st</sup> edition, Lippincott Williams & Wilkins (2006).

Каждое из соединения А и соединения В является способным к реакции с рядом неорганических и органических противоионов с образованием фармацевтически приемлемых солей. Такие фармацевтически приемлемые соли и общие методы их получения являются хорошо известными в уровне техники. См., например, P. Stahl, et al., HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL SALTS: PROPERTIES, SELECTION AND USE, (VCHA/Wiley-VCH, 2002); S.M. Berge, et al., «Pharmaceutical Salts» *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 66, No. 1, January 1977.

Эффективность комбинированного лечения согласно настоящему изобретению можно измерить с помощью различных конечных показателей, применяемых при оценке способов лечения рака, в том числе, без ограничения, регрессии опухоли, сокращения массы или размера опухоли, времени на прогрессирование, общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования, суммарной эффективности терапии,

продолжительности ответа и ингибирования распространения метастаз без регрессии опухоли.

Термины «комбинация» и «фармацевтическая комбинация» относятся к одному из следующего: 1) комбинированный препарат с фиксированными дозами в одной  
 5 единичной лекарственной форме; или 2) комбинированный препарат с нефиксированными дозами, необязательно, упакованный вместе для комбинированного введения.

Термин «одновременное» введение означает введение каждого из соединения А и соединения В пациенту в одно действие, как например, в случае, когда два средства  
 10 включены в единую лекарственную форму для введения (комбинированный препарат с фиксированными дозами), и когда каждое из соединения А и соединения В вводят независимо практически одновременно или отдельно в течение временных интервалов, которые позволяют соединениям А и В проявлять кооперативный терапевтический эффект.

Термин «отдельное» введение означает введение каждого из соединения А и соединения В пациенту из лекарственных форм комбинированного препарата с нефиксированными дозами одновременно, практически параллельно или  
 15 последовательно в любом порядке. Для введения каждого соединения может существовать определенный временной интервал.

Термин «последовательное» введение означает введение каждого из соединения А и соединения В пациенту из лекарственных форм с нефиксированными дозами (отдельных) в отдельных действиях. Два действия введения могут быть связаны  
 20 определенным временным интервалом. Например, введение соединения А один раз в сутки и введение соединения В один раз в двое суток.

Фраза «в комбинации с» включает в себя одновременное, отдельное и последовательное введение каждого из соединения А и соединения В пациенту с раком,  
 25 нуждающемуся в лечении.

Термины «совместное введение» или «комбинированное введение» охватывают введение терапевтических средств одному пациенту и включают в себя схемы лечения,  
 30 в которых средства можно вводить посредством разных путей введения или в разные моменты времени.

Благоприятное действие двух терапевтических средств, проявляющих эффект у одного пациента, который является большим, чем простое суммирование эффектов  
 35 каждого средства, вводимого отдельно, может быть рассчитано, например, с применением подходящих способов, известных в уровне техники, таких как уравнение сигмоидальной функции для расчета максимальной эффективности (Holford and Scheiner, *Clin. Pharmacokinet.*, 1981, 6: 429-453), уравнения аддитивной модели Леве (Loewe and Muischenk, *Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.*, 1926, 114: 313-326), уравнения медианного  
 40 эффекта (Chou and Talalay, *Adv. Enzyme Regul.*, 1984, 22: 27-55) или анализа независимости взаимодействий между лекарственными средствами методом Блисса. Каждое уравнение или анализ можно применять к экспериментальным данным для построения соответствующего графика для помощи в оценке эффектов комбинации лекарственных  
 45 средств. Соответствующие графики, связанные с уравнениями, включают в себя кривую концентрация-эффект, кривую изоболограммы и кривую для определения показателя аддитивности.

Рак все чаще рассматривается как неоднородная группа заболеваний, чье начало и прогрессирование индуцируются аберрантным функционированием одного или  
 нескольких генов, которые регулируют репарацию ДНК, стабильность генома,

клеточную пролиферацию, клеточную гибель, адгезию, ангиогенез, прорастание и метастазирование в клеточных и тканевых микроокружениях. Вариантное или аберрантное функционирование «раковых» генов может являться результатом встречающегося в естественных условиях полиморфизма ДНК, изменений количества копий в геноме (вследствие амплификации, делеции, потери или дупликации хромосомы), изменений структуры гена и хромосомы (вследствие хромосомной транслокации, инверсии или другой перестановки, которая приводит к дерегулированной экспрессии генов) и точковых мутаций. Злокачественные новообразования могут индуцироваться одной аберрантной функцией гена и поддерживаются той же аберрантной функцией гена, или поддержание и прогрессирование могут усиливаться под действием дополнительных аберрантных функций генов.

Помимо генетических хромосомных aberrаций, упомянутых выше, каждый из раков также может включать в себя эпигенетические модификации генома, в том числе метилирование ДНК, геномный импринтинг и модификацию гистонов под действием ацетилирования, метилирования или фосфорилирования. Эпигенетическая модификация может играть роль в индукции и/или поддержании злокачественного новообразования.

Природа рака, как отмечается, является многофакторной. В подходящих обстоятельствах терапевтические средства с различными механизмами действия могут быть объединены. Тем не менее, рассмотрение только комбинации терапевтических средств с различными способами действия не обязательно приводит к комбинациям с преимущественными эффектами. Предпочтительными являются конкретные терапевтические средства, обеспечивающие продемонстрированные благоприятные эффекты (терапевтический эффект, такой как повышенная эффективность и/или пониженная токсичность) по сравнению с монотерапией каждым из терапевтических средств независимо.

Комбинация согласно настоящему изобретению является особенно подходящей для лечения пациентов с раком легкого, у которых потерпела неудачу стандартная терапия. Они включают в себя пациентов, имеющих рак легкого, проявляющий устойчивость к монотерапии или проявляющий устойчивость к комбинациям, отличным от комбинаций согласно настоящему изобретению.

Термины «полный ответ» (CR), «частичный ответ» (PR), «прогрессирующее заболевание» (PD), «стабильное заболевание» (SD), «объективный ответ» (OR) используются согласно определениям в соответствии с RECIST v1.1, Eisenhauer *et al.*, *European Journal of Cancer*, 2009, 45, 228-247.

Термин «время на прогрессирование заболевания» (TTP) относится к периоду времени, обычно измеряемому неделями или месяцами, с момента начала лечения до тех пор, пока рак прогрессирует (см. определение для прогрессирующего заболевания в RECIST v1.1), что означает по меньшей мере 20% увеличение суммы диаметров очагов-мишеней, принимая за стандарт наименьшую сумму в период исследования (она включает в себя исходную сумму, если она является наименьшей в период исследования). Дополнительно к относительному увеличению на 20% сумма также должна демонстрировать абсолютное значение увеличения, составляющее по меньшей мере 5 мм. Возникновение одного или нескольких новых очагов также считается прогрессированием. Такое прогрессирование оценивается врачом-клиницистом.

Термин «продление TTP» относится к увеличению периода времени на прогрессирование заболевания у получающего лечение пациента относительно i) не получающего лечение пациента или ii) пациента, получающего лечение менее чем обоими из соединения А и соединения В.

Термин «выживаемость» относится к пациенту, остающемуся в живых, и включает в себя общую выживаемость, а также выживаемость без прогрессирования.

Термин «общая выживаемость» относится к пациенту, остающемуся в живых в течение определенного периода времени, такого как 1 год, 5 лет и т.д., начиная с момента постановки диагноза или начала лечения.

Термин «выживаемость без прогрессирования» относится к пациенту, остающемуся в живых без прогрессирования рака.

В контексте данного документа термин «продление жизни» означает повышение общей выживаемости или выживаемости без прогрессирования у получающего лечение пациента относительно i) не получающего лечение пациента, ii) пациента, получающего лечение менее чем обоими из соединения А и соединения В, или iii) контрольного протокола лечения. Выживаемость отслеживают в течение определенного периода времени, такого как один месяц, шесть месяцев, 1 год, 5 лет или 10 лет и т.д., после начала лечения или после первоначального диагностирования рака.

Термин «первичная опухоль» или «первичный очаг» означает исходный рак, а не метастатическую опухоль или очаг, располагающийся в другой ткани, органе или месте в организме пациента.

В соответствии с одним вариантом осуществления дозу соединения А увеличивают до достижения максимальной переносимой дозы, а соединение В согласно настоящему изобретению вводят в фиксированной дозе. В качестве альтернативы, соединение А можно вводить в фиксированной дозе, а дозу соединения В можно увеличивать. Каждый пациент может получать дозы соединения А и/или соединения В либо раз в сутки, либо с перерывами. Эффективность лечения можно определять в таких исследованиях, например, после 12, 18 или 24 недель с использованием выраженной в баллах оценки симптомов каждые 6 недель.

4,4,4-Трифтор-N-[(1S)-2-[[[(7S)-5-(2-гидроксиэтил)-6-оксо-7Н-пиридо[2,3-d][3] бензазепин-7-ил]амино]-1-метил-2-оксо-этил]бутанамид или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат могут быть получены с помощью процедур, описанных в международной заявке WO 2013/016081.

N-[5-(4-этил-пиперазин-1-илметил)-пиридин-2-ил]-[5-фтор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-3Н-бензоимидазол-5-ил)-пиримидин-2-ил]-амин или его фармацевтически приемлемая соль могут быть получены с помощью процедур, раскрытых в международной заявке WO 2010/075074.

Следующие биологические примеры иллюстрируют активность каждого из соединения А отдельно, соединения В отдельно и комбинации соединения А и соединения В.

#### *Биологический пример 1*

Линии клеток немелкоклеточного рака легкого (NSCLC) NCI-H441 (обозначение НТВ-174 в ATCC®) и NCI-H2122 (обозначение CRL-5985 в ATCC®) выращивают в среде RPMI-1640, дополненной 2 mM L-глутамином, 10 mM HEPES, 1 mM пируватом натрия, 4500 мг/л глюкозы, 1500 мг/л бикарбоната натрия и 10% фетальной бычьей сыворотки (FBS), при температуре 37°C во влажной атмосфере с 5% CO<sub>2</sub>. Клетки субкультивируют в соответствии с процедурами ATCC и обрабатывают повышающимися концентрациями абемациклиба мезилата (соединения В) либо в присутствии, либо в отсутствие 1 мкМ соединения А. Рост клеток количественно определяют спустя 48 часов с помощью анализа CellTiter-Glo (Promega). Рассчитывают ингибирование роста при каждой концентрации и значения IC<sub>50</sub> определяют из кривых концентрация-эффект для 4 параметров. Кривые роста указывают на то, что комбинация незначительно усиливала

ингибирование роста у одной (H2122), но не обеих линий клеток. NCI-H4441: IC<sub>50</sub> для соединения В = 0,97 мкМ; IC<sub>50</sub> для соединения В + соединение А = 0,78 мкМ. NCI-H2122: IC<sub>50</sub> для соединения В = 0,45 мкМ; IC<sub>50</sub> для соединения В + соединение А = 0,14 мкМ.

Исследование в динамике: Линии клеток NCI-H441 и NCI-H2122 NSCLC обрабатывают в течение 4 или 24 часов 1 мкМ соединения А и собирают их для оценки эффектов в отношении экспрессии биологических маркеров стадии клеточного цикла, которые включают в себя ингибиторы клеточного цикла p21 и p27, а также маркеры для продвижения по клеточному циклу, включающие в себя фосфо-гистон H3 (pHH3) (маркер для М-фазы), Торо 2А (маркер для S-фазы), фосфо\_ser780-RB (маркер для G1, а также для ингибирования CDK4/6) и циклин D1. Незначительные снижения экспрессии pHH3, Торо2А, pRB и общего RB наблюдаются в H2122 клетках после 24 часов обработки, что указывает на возможное ингибирование клеточного цикла. Эти данные коррелируют с наблюдениями в H2122 клетках для ингибирования роста, где комбинация оказывала незначительное воздействие на рост клеток.

Исследование зависимости концентрация-эффект: H2122 клетки обрабатывают различными концентрациями (0,05, 0,1, 0,2, 0,4 и 0,8 мкМ) соединения В в присутствии или в отсутствие 1 мкМ соединения А, при этом оба соединения добавляют к культурам одновременно. Клетки собирают после 24 часов обработки и оценивают в отношении экспрессии различных биологических маркеров клеточного цикла с помощью иммуноблотинга. Как селективный ингибитор CDK4/6 соединение В проявляет зависимое от концентрации ингибирование pRB (фосфо-ser780-Rb), общего RB, Торо Па и pHH3. RB является непосредственной мишенью киназы CDK4/6, следовательно, ингибирование pRB обеспечивает прямой измеряемый показатель для ингибирования CDK4/6.

Ингибирование Торо Па и pHH3 являются показателями ингибирования продвижения по клеточному циклу через S- и М-фазы клеточного цикла, соответственно. Результаты указывают на то, что соединение А незначительно повышает чувствительность этих биологических маркеров к ингибированию соединением В. Соединение А отдельно в концентрации 1 мкМ не оказывает воздействия на экспрессию этих биологических маркеров. Такое же исследование осуществляют на линии клеток H441. В этой клеточной линии не присутствуют изменения в экспрессии биологических маркеров клеточного цикла, когда монотерапию соединением В сравнивают с комбинированной обработкой с соединением А. Это согласуется с исследованиями клеточного роста, которые показали, что комбинация с соединением А не усиливает ингибирование роста соединением В.

Исследование зависимости концентрация-эффект: Клетки H2122 обрабатывают различными концентрациями (0,05, 0,1, 0,2, 0,4 и 0,8 мкМ) соединения В в присутствии или в отсутствие 1 мкМ соединения А, где соединение А добавляют к культурам за 1 сутки до соединения В. Клетки собирают через 24 часа после добавления и оценивают в отношении экспрессии различных биологических маркеров клеточного цикла с помощью иммуноблотинга. Как селективный ингибитор CDK4/6 соединение В проявляет зависимое от концентрации ингибирование pRB (фосфо-ser780-Rb), общего RB, Торо Па и pHH3. RB является непосредственной мишенью киназы CDK4/6, следовательно, ингибирование pRB обеспечивает прямой измеряемый показатель для ингибирования CDK4/6. Ингибирование Торо Па и pHH3 являются показателями ингибирования продвижения по клеточному циклу через S- и М-фазы клеточного цикла, соответственно. Результаты указывают на то, что соединение А незначительно повышает чувствительность этих биологических маркеров к ингибированию соединением В. Соединение А отдельно в концентрации 1 мкМ не оказывает воздействия на экспрессию

этих биологических маркеров. Эти данные не отличаются от исследований, в которых оба соединения добавляли одновременно.

### Биологический пример 2

NCI-H2122 представляет собой линию клеток немелкоклеточной аденокарциномы легкого человека (обозначение CRL-5985 в ATCC®). Клетки выращивают в среде культивирования при температуре 37°C в атмосфере с 5% CO<sub>2</sub> и влажностью. Среда культивирования клеток для NCI-H2122 представляет собой RPMI-1640 с 2 мМ L-глутамином, 10 мМ 2-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]этансульфоновой кислотой (HEPES), 1 мМ пируватом натрия, 4500 мг/л глюкозы, 1500 мг/л бикарбоната натрия и 10% фетальной бычьей сыворотки (FBS).

Для оценки *in vivo* эффективности 5×10<sup>6</sup> NCI-H2122 клеток в смеси Matrigel® в соотношении 1:1 (объем 0,2 мл) имплантируют посредством подкожной инъекции в заднюю лапу самок бестимусных «голых» мышей (Harlan Laboratories) возрастом 6-8 недель. Непосредственно перед имплантацией животных облучают (450 доз для тотального облучения всего организма). Мышей кормят *ad libitum* нормальным кормом. Обработку начинают с перорального введения (скармливания) соединения А в 1% карбоксиметилцеллюлозе натрия (Na-СМС) в 0,25% Tween®-80 или соединения В в 1% гидроксиэтилцеллюлозе (НЕС) в фосфатном буфере с pH 2,0 или их соответствующей среды в объеме 0,2 мл, когда размер опухоли достигал 150±50 мм<sup>3</sup>. Соединение А вводят в дозе 5 или 8 мг/кг по схеме с введением в среду, пятницу и понедельник (TIW) в течение 2 недель, а соединение В вводят в дозе 25 или 50 мг/кг ежедневно в течение 14 суток.

Опухолевый рост и массу тела отслеживали со временем для оценки эффективности и признаков токсичности. Двухкоординатные измерения опухолей осуществляют дважды в неделю и объемы опухолей рассчитывают на основании следующей формулы: (Объем опухоли) = [(L) × (W<sup>2</sup>) × (Π/6)], где L представляет собой длину по средней оси, и W представляет собой ширину по средней оси. Данные объема опухоли трансформируют в логарифмическую шкалу для уравнивания дисперсии со временем и по группам обработки. Выраженные через логарифмическое значение данные объема анализируют с использованием двухстороннего дисперсионного анализа повторных измерений в зависимости от времени и обработки с использованием процедур MIXED™ в программном обеспечении SAS™ (версия 8.2). Корреляционная модель для повторных измерений представляет собой ковариационную структуру по типу «пространственная мощность». Средние значения, полученные методом наименьших квадратов, в результате анализа повторных измерений, обратно преобразованных из логарифмических значений в шкалу объема опухоли, приведены в таблице 1. Р-значения для сравнения каждой пары групп в День 27 исследования приведены в таблице 2. Исследуемые группы представляют собой:

1: 1% НЕС в 25 мМ фосфатном буфере, pH 2, QD × 14, PO / 1% СМС/0,25% Tween 80/0,05% противовспенивающего средства, / W-F-M × 2, PO

3: соединение В, 50 мг/кг, QD × 14, PO

4: соединение А, 5 мг/кг, W-F-M × 2, PO

5: соединение А, 8 мг/кг, W-F-M × 2, PO

7: соединение В, 50 мг/кг, QD × 14, PO / соединение А, 5 мг/кг, W-F-M × 2, PO

8: соединение В, 50 мг/кг, QD × 14, PO / соединение А, 8 мг/кг, W-F-M × 2, PO

Группу 7 и группу 9 объединяли и обозначили как группа 7, поскольку они получали обработку по одинаковой схеме в отличие от процедур анализа. Группа 6 завершила участие в исследовании рано вследствие инфекции и не обеспечила поддающиеся оценке

результаты. Группа 2 не показана, поскольку она представляла собой обработку только соединением В по той же схеме обработки, что и для соединения В при комбинированной обработке в группе 6.

**Таблица 1**

|        | Среднее геометрическое значение |        |        |        |        |        |        |
|--------|---------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
|        | Сутки исследования              |        |        |        |        |        |        |
|        | 6                               | 9      | 13     | 16     | 20     | 23     | 27     |
| Группа |                                 |        |        |        |        |        |        |
| 01     | 86,43                           | 129,64 | 203,02 | 402,98 | 755,22 | 800,27 | 955,37 |
| 03     | 136,94                          | 188,32 | 191,75 | 321,32 | 376,59 | 489,72 | 491,92 |
| 04     | 110,18                          | 129,04 | 189,14 | 289,03 | 447,05 | 585,69 | 761,24 |
| 05     | 127,60                          | 165,23 | 199,00 | 301,93 | 492,37 | 481,31 | 570,39 |
| 07     | 102,19                          | 138,73 | 196,00 | 246,20 | 254,14 | 266,66 | 211,81 |
| 08     | 124,82                          | 173,30 | 191,98 | 256,87 | 306,45 | 276,42 | 293,62 |

#### Ксенотрансплантат человеческих NCI-H2122 клеток

**Таблица 2**

| Группа | 3      | 4     | 5     | 7      | 8      | Сутки исследования |
|--------|--------|-------|-------|--------|--------|--------------------|
| 1      | <0,001 | 0,212 | 0,005 | <0,001 | <0,001 | 27                 |
| 3      |        | 0,017 | 0,415 | <0,001 | 0,006  | 27                 |
| 4      |        |       | 0,113 | <0,001 | <0,001 | 27                 |
| 5      |        |       |       | <0,001 | <0,001 | 27                 |
| 7      |        |       |       |        | 0,141  | 27                 |

#### Р-значения для сравнения между группами (ANOVA для повторных измерений)

В таблице 2 приведена комбинация соединения В в дозе 50 мг/кг и соединения А в дозе 5 мг/кг (группа 7), используемая в этом исследовании, демонстрировавшая статистически значимые результаты ингибирования опухолевого роста по сравнению с каждым из соединения В в дозе 50 мг/кг (группа 3) и соединения А в дозе 5 мг/кг (группа 4) по отдельности. В таблице 5 также приведена комбинация соединения В в дозе 50 мг/кг и соединения А в дозе 8 мг/кг (группа 8), используемая в этом исследовании, демонстрировавшая статистически значимые результаты ингибирования опухолевого роста по сравнению с каждым из соединения В в дозе 50 мг/кг (группа 3) и соединения А в дозе 8 мг/кг (группа 5) по отдельности.

#### Анализ комбинации

При использовании ранее описанного анализа повторных измерений контрастное утверждение используют для исследования эффекта взаимодействия в День 27 исследования при использовании двух конкретных обработок, которые объединяли (группа 7). Это исследование является статистически значимым для группы 7 с  $p=0,026$ , демонстрируя активность, лучшую чем аддитивную, или синергичную активность, поскольку оцениваемый средний объем опухоли в группе обработки комбинацией ( $212 \text{ мм}^3$ ) является меньшим, чем ожидаемый объем опухоли вследствие аддитивного эффекта на основании анализа независимости взаимодействий между лекарственными средствами методом Блисса ( $492 \times 761 / 955 = 392 \text{ мм}^3$ ).

#### Клиническая оценка

Исследование гидрата 4,4,4-трифтор-N-[(1S)-2-[[[(7S)-5-(2-гидроксиэтил)-6-оксо-7Н-пиридо[2,3-d][3]бензазепин-7-ил]амино]-1-метил-2-оксо-этил]бутанамида в комбинации с N-[5-(4-этил-пиперазин-1-илметил)-пиридин-2-ил]-[5-фтор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-3Н-бензоимидазол-5-ил)-пиримидин-2-ил]-амином у пациентов с запущенными или метастатическими солидными злокачественными опухолями.

### План исследования

Это исследование представляет собой многоцентровое, нерандомизированное, открытое исследование, состоящее из фазы увеличения дозы у пациентов с запущенным/метастатическим раком из ряда солидных опухолей с последующей фазой подтверждения дозы в конкретных типах опухолей. В фазе увеличения дозы соответствующие критериям пациенты будут получать соединение А, которое дают перорально Т.И.В., в комбинации с ингибитором циклин-зависимой киназы 4 и 6 (CDK4/6) (абемациклиб; соединение В), которое дают перорально каждые 12 часов в течение 28-суточного цикла. Одну дозу абемациклиба также будут давать в День 1 в течение 3-суточного вступительного периода (только фаза увеличения дозы) для оценки РК (фармакокинетических) характеристик. В фазе подтверждения дозы обработку будут получать примерно 15 пациентов с метастатическим раком молочной железы, которые имеют мутации, амплификацию или изменения экспрессии генов, связанные с путем передачи сигнала с участием Notch.

### Цели исследования

Главная цель этого исследования заключается в определении рекомендованной дозы соединения А в фазе 2 в комбинации с противоопухолевым средством абемациклибом (соединением В).

Вторичные цели исследования заключаются в том, чтобы охарактеризовать безопасность и профиль токсичности соединения А в комбинации с соединением В, которые оцениваются с использованием критериев оценки степени тяжести наиболее частых нежелательных явлений (СТСАС) Национального института онкологии (NCI) v4.0; в том, чтобы оценить РК параметры абемациклиба и его основных активных метаболитов, 5-фтор-4-[4-фтор-2-метил-1-(1-метилэтил)-1Н-бензимидазол-6-ил]-N-[5-(пиперазин-1-илметил)пиридин-2-ил]пиримидин-2-амин и {6-[2-({5-[(4-этилпиперазин-1-ил)метил]пиридин-2-ил}амино)-5-фторпиримидин-4-ил]-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1Н-бензимидазол-2-ил}метанола, в комбинации с соединением А; в том, чтобы документально подтвердить любую противоопухолевую активность, наблюдаемую при использовании соединения А в комбинации с абемациклибом; и в том, чтобы оценить продолжительность ответа и выживаемость без прогрессирования (PFS).

Исследовательские цели заключаются в изучении фармакодинамических (PD) эффектов соединения А в отношении биологических маркеров, указывающих на активность Notch, или абемациклиба для изучения пригодности сканирования методом позитронно-эмиссионной томографии (PET) с целью оценки эффекта обработки с использованием соединения А в комбинации с абемациклибом; в изучении прогностических биологических маркеров, связанных с индукцией ферментов цитохрома Р450 (СYP), таких как кортизол и 6β-гидроксикортизол; и в оценке опухолевой ткани и крови в отношении биологических маркеров, связанных с путем передачи сигнала с участием Notch и путями, являющимися целью лекарственных средств, функционированием иммунной системы, механизмом действия исследуемого (исследуемых) лекарственного (лекарственных) средства (средств) или болезненным состоянием, а также их потенциальной связи с целями исследования.

### Исследуемое лекарственное средство

Гидрат 4,4,4-трифтор-N-[(1S)-2-[[[(7S)-5-(2-гидроксиэтил)-6-оксо-7Н-пиридо[2,3-d][3]бензазепин-7-ил]амино]-1-метил-2-оксо-этил]бутанамида в дозе в диапазоне 25-50 мг, который давали перорально в виде капсул 3 раза в неделю (7-дневная неделя) в течение 28-суточного цикла.

N-[5-(4-этил-пиперазин-1-илметил)-пиридин-2-ил]-[5-фтор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-

метил-3Н-бензоимидазол-5-ил)-пиримидин-2-ил]-амин в дозе 50 мг, который дают перорально в виде капсул QD в течение 28-суточного цикла.

Гидрат 4,4,4-трифтор-N-[(1S)-2-[[[(7S)-5-(2-гидроксиэтил)-6-оксо-7Н-пиридо[2,3-d][3] бензазепин-7-ил]амино]-1-метил-2-оксо-этил]бутанамида поставляют в виде капсул в банка для перорального потребления. Эти капсулы следует хранить при комнатной температуре в пределах температурного диапазона, указанного на этикетке.

N-[5-(4-этил-пиперазин-1-илметил)-пиридин-2-ил]-[5-фтор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-3Н-бензоимидазол-5-ил)-пиримидин-2-ил]-амин поставляют в виде 50 мг капсул из гипромеллозы. Эти капсулы следует хранить при комнатной температуре в пределах температурного диапазона, указанного на этикетке.

#### Планируемая длительность обработки/введения доз

Вследствие природы исследования с увеличением дозы данные будут оцениваться на непрерывной основе до тех пор, пока не будет определена максимальная переносимая доза (MTD) комбинации. Увеличение дозы будет производиться посредством метода 3+3.

Для каждого нового уровня дозы будут присутствовать минимум 3 пациента, включенных в исследование с таким уровнем дозы. Если 1 пациент при любом уровне дозы испытывает ограничивающую дозу токсичность (DLT) в течение первого цикла введения соединения А, то до 3 дополнительных пациентов будут включены в исследование при таком уровне дозы. Если DLT наблюдается у 2 или более пациентов при любом уровне дозы, увеличение дозы будет прекращено, и либо предшествующий уровень дозы будет признан как максимальная переносимая доза (MTD), либо после обсуждений между спонсором и исследователями дополнительные пациенты могут получать обработку промежуточными дозами между предшествующим и текущим уровнями дозы.

Во время увеличения дозы начальная доза соединения А будет составлять 25 мг TIW, и начальная доза соединения В будет составлять 100 мг BID. Увеличение дозы проводят по схеме в соответствии с таблицей 3.

#### **Таблица 3**

##### **Схема увеличения дозы**

| Уровень дозы | Доза соединения А (мг) | Доза соединения В (мг) |
|--------------|------------------------|------------------------|
| 1            | 25                     | 100 BID                |
| 2            | 50                     | 100 BID                |
| 3            | 50                     | 150 BID                |

Сокращение: BID = два раза в сутки.

#### Критерии для оценки

Безопасность: NCI CTCAE, версии 4.0, ограничивающие дозу токсичности (DLT).

Эффективность: каждый пациент будет оцениваться с помощью одного или нескольких из следующих радиологических анализов для измерения опухоли: сканирование методом компьютерной томографии (КТ); магнитно-резонансная томография (МРТ) и сканирование методом ПЭТ (до и после введения дозы). Полная степень развития заболевания у каждого пациента также будет оцениваться с использованием:

измерения опухоли с помощью RECIST 1.1 (Eisenhauer et al., *Eur. J. Cancer*, 2009; 45(2): 228-247). Для оценок измерения опухолей у пациентов с саркомами мягких тканей, Choi et al., *J. Clin. Oncol.*, 2007; 25(13): 1753-1759, будут использоваться критерии ответа дополнительно к RECIST 1.1. Критерии оценки ответа в нейроонкологии (RANO) будут

использоваться для пациентов с глиобластомой (Wen et al., *J. Clin. Oncol.*, 2010; 28(11): 1963-1972);

оценки опухолевых маркеров, если они указаны;

оценки общего состояния (согласно критериям Восточной кооперативной онкологической группы (ECOG); Oken et al., *Am. J. Clin. Oncol.*, 1982; 5: 649-655).

Для подтверждения объективных ответов все очаги должны подвергаться радиологической оценке, и тот же радиологический метод, используемый для первоначального определения ответа, должен быть повторен по меньшей мере через 4 недели после первоначального наблюдения объективного ответа с использованием выборочного метода, который использовался в исходный момент времени. Если пациент досрочно выбывает из исследования, повторные радиологические оценки могут быть пропущены, если присутствуют явные клинические признаки прогрессирующего заболевания.

#### (57) Формула изобретения

1. Способ лечения рака, предусматривающий введение пациенту, нуждающемуся в лечении, эффективного количества 4,4,4-трифтор-N-[(1S)-2-[[[(7S)-5-(2-гидроксиэтил)-6-оксо-7Н-пиридо[2,3-d][3]бензазепин-7-ил]амино]-1-метил-2-оксо-этил]бутанамида или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата и эффективного количества N-[5-(4-этил-пиперазин-1-илметил)-пиридин-2-ил]-[5-фтор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-3Н-бензоимидазол-5-ил)-пиримидин-2-ил]-амина или его фармацевтически приемлемой соли, где рак выбран из группы, состоящей из острого миелогенного лейкоза, хронического миелогенного лейкоза, рака молочной железы, рака яичника, злокачественной меланомы, рака легкого, рака поджелудочной железы, глиобластомы, саркомы, десмоидных опухолей, аденокистозной карциномы, рака толстой и прямой кишки, рака предстательной железы и медуллобластомы.

2. Способ по п. 1, при этом рак представляет собой рак легкого.

3. Способ по п. 1, где введение осуществляют путем одновременного, отдельного или последовательного введения 4,4,4-трифтор-N-[(1S)-2-[[[(7S)-5-(2-гидроксиэтил)-6-оксо-7Н-пиридо[2,3-d][3]бензазепин-7-ил]амино]-1-метил-2-оксо-этил]бутанамида или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата и N-[5-(4-этил-пиперазин-1-илметил)-пиридин-2-ил]-[5-фтор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-3Н-бензоимидазол-5-ил)-пиримидин-2-ил]-амина или его фармацевтически приемлемой соли.

4. Способ по п. 1, где количество 4,4,4-трифтор-N-[(1S)-2-[[[(7S)-5-(2-гидроксиэтил)-6-оксо-7Н-пиридо[2,3-d][3]бензазепин-7-ил]амино]-1-метил-2-оксо-этил]бутанамида или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата составляет между 2,5 мг и 75 мг.

5. Способ по п. 4, где количество 4,4,4-трифтор-N-[(1S)-2-[[[(7S)-5-(2-гидроксиэтил)-6-оксо-7Н-пиридо[2,3-d][3]бензазепин-7-ил]амино]-1-метил-2-оксо-этил]бутанамида или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата составляет между 5 мг и 50 мг.

6. Способ по п. 4, где количество 4,4,4-трифтор-N-[(1S)-2-[[[(7S)-5-(2-гидроксиэтил)-6-оксо-7Н-пиридо[2,3-d][3]бензазепин-7-ил]амино]-1-метил-2-оксо-этил]бутанамида или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата составляет 25 мг.

7. Способ по п. 4, количество 4,4,4-трифтор-N-[(1S)-2-[[[(7S)-5-(2-гидроксиэтил)-6-оксо-7Н-пиридо[2,3-d][3]бензазепин-7-ил]амино]-1-метил-2-оксо-этил]бутанамида или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата составляет 50 мг.

8. Способ по п. 4, где 4,4,4-трифтор-N-[(1S)-2-[[[(7S)-5-(2-гидроксиэтил)-6-оксо-7Н-пиридо[2,3-d][3]бензазепин-7-ил]амино]-1-метил-2-оксо-этил]бутанамид или его

фармацевтически приемлемая соль или гидрат предназначены для использования один раз в двое суток в течение периода пяти суток с последующими двумя сутками без введения дозы (T.I.W.).

9. Способ по п. 1, где количество N-[5-(4-этил-пиперазин-1-илметил)-пиридин-2-ил]-[5-фтор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-3Н-бензоимидазол-5-ил)-пиримидин-2-ил]-амина или его фармацевтически приемлемой соли составляет между 75 мг и 200 мг.

10. Способ по п. 9, где количество N-[5-(4-этил-пиперазин-1-илметил)-пиридин-2-ил]-[5-фтор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-3Н-бензоимидазол-5-ил)-пиримидин-2-ил]-амина или его фармацевтически приемлемой соли составляет между 100 мг и 150 мг.

11. Способ по п. 9, где количество N-[5-(4-этил-пиперазин-1-илметил)-пиридин-2-ил]-[5-фтор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-3Н-бензоимидазол-5-ил)-пиримидин-2-ил]-амина или его фармацевтически приемлемой соли составляет 100 мг.

12. Способ по п. 9, где количество N-[5-(4-этил-пиперазин-1-илметил)-пиридин-2-ил]-[5-фтор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-3Н-бензоимидазол-5-ил)-пиримидин-2-ил]-амина или его фармацевтически приемлемой соли составляет 150 мг.

13. Способ по п. 9, где N-[5-(4-этил-пиперазин-1-илметил)-пиридин-2-ил]-[5-фтор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-3Н-бензоимидазол-5-ил)-пиримидин-2-ил]-амин или его фармацевтически приемлемая соль предназначены для использования два раза в сутки (B.I.D.).

14. Способ по п. 1, в котором 4,4,4-трифтор-N-[(1S)-2-[[[(7S)-5-(2-гидроксиэтил)-6-оксо-7Н-пиридо[2,3-d][3]бензазепин-7-ил]амино]-1-метил-2-оксо-этил]бутанамид или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат и N-[5-(4-этил-пиперазин-1-илметил)-пиридин-2-ил]-[5-фтор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-3Н-бензоимидазол-5-ил)-пиримидин-2-ил]-амин или его фармацевтически приемлемая соль составлены для перорального введения.

15. Применение 4,4,4-Трифтор-N-[(1S)-2-[[[(7S)-5-(2-гидроксиэтил)-6-оксо-7Н-пиридо[2,3-d][3]бензазепин-7-ил]амино]-1-метил-2-оксо-этил]бутанамида или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата в комбинации с N-[5-(4-этил-пиперазин-1-илметил)-пиридин-2-ил]-[5-фтор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-3Н-бензоимидазол-5-ил)-пиримидин-2-ил]-амином или его фармацевтически приемлемой солью для лечения рака, выбранного из группы, состоящей из острого миелогенного лейкоза, хронического миелогенного лейкоза, рака молочной железы, рака яичника, злокачественной меланомы, рака легкого, рака поджелудочной железы, глиобластомы, саркомы, десмоидных опухолей, аденокистозной карциномы, рака толстой и прямой кишки, рака предстательной железы и медуллобластомы.

16. Применение по п. 15, при этом рак представляет собой рак легкого.

17. Применение по п. 15, где применение предназначено для лечения рака посредством одновременного, отдельного или последовательного введения 4,4,4-трифтор-N-[(1S)-2-[[[(7S)-5-(2-гидроксиэтил)-6-оксо-7Н-пиридо[2,3-d][3]бензазепин-7-ил]амино]-1-метил-2-оксо-этил]бутанамида или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата и N-[5-(4-этил-пиперазин-1-илметил)-пиридин-2-ил]-[5-фтор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-3Н-бензоимидазол-5-ил)-пиримидин-2-ил]-амина или его фармацевтически приемлемой соли.

18. Применение по п. 15, где количество 4,4,4-трифтор-N-[(1S)-2-[[[(7S)-5-(2-гидроксиэтил)-6-оксо-7Н-пиридо[2,3-d][3]бензазепин-7-ил]амино]-1-метил-2-оксо-этил]бутанамида или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата составляет между 2,5 мг и 75 мг.

19. Применение по п. 18, где количество 4,4,4-трифтор-N-[(1S)-2-[[[(7S)-5-(2-

гидроксиэтил)-6-оксо-7Н-пиридо[2,3-d][3]бензазепин-7-ил]амино]-1-метил-2-оксо-этил]бутанамида или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата составляет между 5 мг и 50 мг.

20. Применение по п. 18, где количество 4,4,4-трифтор-N-[(1S)-2-[[[(7S)-5-(2-гидроксиэтил)-6-оксо-7Н-пиридо[2,3-d][3]бензазепин-7-ил]амино]-1-метил-2-оксо-этил]бутанамида или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата составляет 25 мг.

21. Применение по п. 18, где количество 4,4,4-трифтор-N-[(1S)-2-[[[(7S)-5-(2-гидроксиэтил)-6-оксо-7Н-пиридо[2,3-d][3]бензазепин-7-ил]амино]-1-метил-2-оксо-этил]бутанамида или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата составляет 50 мг.

22. Применение по п. 18, где 4,4,4-трифтор-N-[(1S)-2-[[[(7S)-5-(2-гидроксиэтил)-6-оксо-7Н-пиридо[2,3-d][3]бензазепин-7-ил]амино]-1-метил-2-оксо-этил]бутанамид или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат предназначены для использования один раз в двое суток в течение периода пяти суток с последующими двумя сутками без введения дозы (T.I.W.).

23. Применение по п. 15, где количество N-[5-(4-этил-пиперазин-1-илметил)-пиридин-2-ил]-[5-фтор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-3Н-бензоимидазол-5-ил)-пиримидин-2-ил]-амина или его фармацевтически приемлемой соли составляет между 75 мг и 200 мг.

24. Применение по п. 23, где количество N-[5-(4-этил-пиперазин-1-илметил)-пиридин-2-ил]-[5-фтор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-3Н-бензоимидазол-5-ил)-пиримидин-2-ил]-амина или его фармацевтически приемлемой соли составляет между 100 мг и 150 мг.

25. Применение по п. 23, где количество N-[5-(4-этил-пиперазин-1-илметил)-пиридин-2-ил]-[5-фтор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-3Н-бензоимидазол-5-ил)-пиримидин-2-ил]-амина или его фармацевтически приемлемой соли составляет 100 мг.

26. Применение по п. 23, где количество N-[5-(4-этил-пиперазин-1-илметил)-пиридин-2-ил]-[5-фтор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-3Н-бензоимидазол-5-ил)-пиримидин-2-ил]-амина или его фармацевтически приемлемой соли составляет 150 мг.

27. Применение по п. 23, где N-[5-(4-этил-пиперазин-1-илметил)-пиридин-2-ил]-[5-фтор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-3Н-бензоимидазол-5-ил)-пиримидин-2-ил]-амин или его фармацевтически приемлемая соль предназначены для использования два раза в сутки (B.I.D.).

28. Применение по п. 15, в котором 4,4,4-трифтор-N-[(1S)-2-[[[(7S)-5-(2-гидроксиэтил)-6-оксо-7Н-пиридо[2,3-d][3]бензазепин-7-ил]амино]-1-метил-2-оксо-этил]бутанамид или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат и N-[5-(4-этил-пиперазин-1-илметил)-пиридин-2-ил]-[5-фтор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-3Н-бензоимидазол-5-ил)-пиримидин-2-ил]-амин или его фармацевтически приемлемая соль составлены для перорального введения.

29. Применение 4,4,4-трифтор-N-[(1S)-2-[[[(7S)-5-(2-гидроксиэтил)-6-оксо-7Н-пиридо[2,3-d][3]бензазепин-7-ил]амино]-1-метил-2-оксо-этил]бутанамида или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата для производства первого лекарственного препарата, и N-[5-(4-этил-пиперазин-1-илметил)-пиридин-2-ил]-[5-фтор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-3Н-бензоимидазол-5-ил)-пиримидин-2-ил]-амина или его фармацевтически приемлемой соли для производства второго лекарственного средства, для использования в комбинации для лечения рака, выбранного из группы, состоящей из острого миелогенного лейкоза, хронического миелогенного лейкоза, рака молочной железы, рака яичника, злокачественной меланомы, рака легкого, рака поджелудочной железы, глиобластомы, саркомы, десмоидных опухолей, аденокистозной карциномы, рака толстой и прямой кишки, рака предстательной железы и

медуллобластомы.

30. Применение по п. 29, при этом рак представляет собой рак легкого.

31. Применение по п. 29, где применение предназначено для лечения рака посредством одновременного, отдельного или последовательного введения 4,4,4-трифтор-N-[(1S)-2-[[[(7S)-5-(2-гидроксиэтил)-6-оксо-7Н-пиридо[2,3-d][3]бензазепин-7-ил]амино]-1-метил-2-оксо-этил]бутанамида или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата и N-[5-(4-этил-пиперазин-1-илметил)-пиридин-2-ил]-[5-фтор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-3Н-бензоимидазол-5-ил)-пиримидин-2-ил]-амин или его фармацевтически приемлемой соли.

32. Применение по п. 29, где первое лекарственное средство содержит между 2,5 мг и 75 мг 4,4,4-трифтор-N-[(1S)-2-[[[(7S)-5-(2-гидроксиэтил)-6-оксо-7Н-пиридо[2,3-d][3]бензазепин-7-ил]амино]-1-метил-2-оксо-этил]бутанамида или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата.

33. Применение по п. 32, где первое лекарственное средство содержит между 5 мг и 50 мг 4,4,4-трифтор-N-[(1S)-2-[[[(7S)-5-(2-гидроксиэтил)-6-оксо-7Н-пиридо[2,3-d][3]бензазепин-7-ил]амино]-1-метил-2-оксо-этил]бутанамида или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата.

34. Применение по п. 32, где первое лекарственное средство содержит 25 мг 4,4,4-трифтор-N-[(1S)-2-[[[(7S)-5-(2-гидроксиэтил)-6-оксо-7Н-пиридо[2,3-d][3]бензазепин-7-ил]амино]-1-метил-2-оксо-этил]бутанамида или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата.

35. Применение по п. 32, где первое лекарственное средство содержит 50 мг 4,4,4-трифтор-N-[(1S)-2-[[[(7S)-5-(2-гидроксиэтил)-6-оксо-7Н-пиридо[2,3-d][3]бензазепин-7-ил]амино]-1-метил-2-оксо-этил]бутанамида или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата.

36. Применение по п. 32, где первое лекарственное средство составлено для использования один раз в двое суток в течение периода пяти суток с последующими двумя сутками без введения дозы (T.I.W.).

37. Применение по п. 29, где второе лекарственное средство содержит между 75 мг и 200 мг N-[5-(4-этил-пиперазин-1-илметил)-пиридин-2-ил]-[5-фтор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-3Н-бензоимидазол-5-ил)-пиримидин-2-ил]-амин или его фармацевтически приемлемой соли.

38. Применение по п. 37, где второе лекарственное средство содержит между 100 мг и 150 мг N-[5-(4-этил-пиперазин-1-илметил)-пиридин-2-ил]-[5-фтор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-3Н-бензоимидазол-5-ил)-пиримидин-2-ил]-амин или его фармацевтически приемлемой соли.

39. Применение по п. 38, где второе лекарственное средство содержит 100 мг N-[5-(4-этил-пиперазин-1-илметил)-пиридин-2-ил]-[5-фтор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-3Н-бензоимидазол-5-ил)-пиримидин-2-ил]-амин или его фармацевтически приемлемой соли.

40. Применение по п. 38, где второе лекарственное средство содержит 150 мг N-[5-(4-этил-пиперазин-1-илметил)-пиридин-2-ил]-[5-фтор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-3Н-бензоимидазол-5-ил)-пиримидин-2-ил]-амин или его фармацевтически приемлемой соли.

41. Применение по п. 37, где второе лекарственное средство составлено для использования два раза в сутки (B.I.D.).

42. Применение по п. 29, в котором первое лекарственное средство и второе лекарственное средство производят для перорального введения.

43. Коммерческая упаковка для применения в лечении рака, содержащая:

две отдельные композиции, где одна композиция содержит 4,4,4-трифтор-N-[(1S)-2-  
[[[(7S)-5-(2-гидроксиэтил)-6-оксо-7Н-пиридо[2,3-d][3]бензазепин-7-ил]амино]-1-метил-  
2-оксо-этил]бутанамид или его фармацевтически приемлемую соль или гидрат, а другая  
5 композиция содержит N-[5-(4-этил-пиперазин-1-илметил)-пиридин-2-ил]-[5-фтор-4-(7-  
фтор-3-изопропил-2-метил-3Н-бензоимидазол-5-ил)-пиримидин-2-ил]-амин или его  
фармацевтически приемлемую соль, и инструкции по применению в лечении рака, где  
рак выбран из группы, состоящей из острого миелогенного лейкоза, хронического  
10 миелогенного лейкоза, рака молочной железы, рака яичника, злокачественной  
меланомы, рака легкого, рака поджелудочной железы, глиобластомы, саркомы,  
десмоидных опухолей, аденокистозной карциномы, рака толстой и прямой кишки, рака  
предстательной железы и медуллобластомы.

44. Комбинация для лечения рака, выбранного из группы, состоящей из острого  
миелогенного лейкоза, хронического миелогенного лейкоза, рака молочной железы,  
15 рака яичника, злокачественной меланомы, рака легкого, рака поджелудочной железы,  
глиобластомы, саркомы, десмоидных опухолей, аденокистозной карциномы, рака  
толстой и прямой кишки, рака предстательной железы и медуллобластомы, где  
комбинация содержит 4,4,4-трифтор-N-[(1S)-2-[[[(7S)-5-(2-гидроксиэтил)-6-оксо-7Н-  
пиридо[2,3-d][3]бензазепин-7-ил]амино]-1-метил-2-оксо-этил]бутанамид или его  
20 фармацевтически приемлемую соль или гидрат и N-[5-(4-этил-пиперазин-1-илметил)-  
пиридин-2-ил]-[5-фтор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-3Н-бензоимидазол-5-ил)-  
пиримидин-2-ил]-амин или его фармацевтически приемлемую соль.

25

30

35

40

45