

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202191170** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2021.07.27

(22) Дата подачи заявки
2019.10.31

(51) Int. Cl. *A61K 9/00* (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/4365 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61K 31/56 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)
A61K 31/573 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)

(54) **КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

(31) **62/753,409**

(32) **2018.10.31**

(33) **US**

(86) **PCT/US2019/059099**

(87) **WO 2020/092726 2020.05.07**

(71) Заявитель:

ИНСАЙТ КОРПОРЕЙШН (US)

(72) Изобретатель:

Ассад Альберт (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Данная заявка относится к лечению гематологического заболевания, выбранного из лейкемии, лимфомы и множественной миеломы, у пациента, нуждающегося в этом, включающему введение пациенту (a) терапевтически эффективного количества селективного ингибитора JAK1; (b) терапевтически эффективного количества иммуномодулирующего агента и (c) терапевтически эффективного количества стероида.

A1

202191170

202191170

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-568585EA/061

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

В данной заявке испрашивается преимущество предварительной заявки США с серийным номером 62/753409, поданной 31 октября 2018 г., раскрытие которой полностью включено в данный документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Данная заявка относится к лечению гематологического заболевания, выбранного из лейкемии, лимфомы и множественной миеломы, у пациента, нуждающегося в этом, включающему введение пациенту: (а) терапевтически эффективного количества селективного ингибитора JAK1; (b) терапевтически эффективного количества иммуномодулирующего агента и (с) терапевтически эффективного количества стероида.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Янус-киназа (JAK) - сигнальный преобразователь и активатор пути транскрипции (STAT) был идентифицирован как критический игрок в формировании крови и иммунном ответе благодаря его роли в передаче сигналов рецепторами цитокинов, суперсемейством из более чем 30 трансмембранных белков, которые распознают специфические цитокины. (Vainchenker et al. *Oncogene*, 2013, 32, 2601-2613). Таким образом, нарушение регуляции пути JAK/STAT связано с гематологическими злокачественными новообразованиями. (Vainchenker et al. *Oncogene*, 2013, 32, 2601-2613).

Современные методы лечения гематологических заболеваний, таких как множественная миелома, часто не излечивают заболевание, и почти у всех пациентов в конечном итоге развивается устойчивость к этим методам лечения. Таким образом, существует потребность в новых вариантах терапии для улучшения результатов лечения пациентов. Данная заявка направлена на эту потребность и другие.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На Фигурах 1-5 показаны результаты *in vitro* анализа комбинированной терапии итацитинибом/леналидомидом/дексаметазоном на жизнеспособность клеточных линий множественной миеломы человека OPM2 (Фиг.1), KMS11 (Фиг.2), KMS12BM (Фиг.3), MM1.R (Фиг.4) и MM1.S (Фиг. 5).

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В данной заявке представлены, *среди прочего*, способы лечения гематологического заболевания, выбранного из лейкемии, лимфомы и множественной миеломы, у пациента, нуждающегося в этом, включающие введение пациенту: (а) терапевтически эффективного количества селективного ингибитора JAK1; (b) терапевтически эффективного количества иммуномодулирующего агента и (с) терапевтически эффективного количества стероида.

Данная заявка дополнительно предусматривает применение соединений в указанных в данном документе дозах для использования в производстве лекарственных

средств для лечения гематологического заболевания, выбранного из лейкемии, лимфомы и множественной миеломы.

Данная заявка также предоставляет соединения в указанных в данном документе дозах для применения при лечении гематологического заболевания, выбранного из лейкемии, лимфомы и множественной миеломы.

Подробности одного или нескольких вариантов реализации изложены в описании ниже. Другие признаки, объекты и преимущества данного изобретения станут очевидны из описания и из формулы изобретения.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Для терминов «например» и «такой как» и их грамматических эквивалентов, фраза «и без ограничений» понимается, чтобы следовать, если явно не указано иное.

Используемые в данном документе формы единственного числа включают в себя множественное число, если контекст явно не диктует иное.

Используемый в данном документе термин «около» означает «приблизительно» (например, плюс или минус приблизительно 10% от указанного значения).

Данное изобретение открывает дополнительные терапевтические возможности, которые способны преодолеть лекарственную устойчивость к гематологическим злокачественным новообразованиям и улучшить исход для этих пациентов. В частности, данное изобретение относится к применению селективного ингибитора JAK1 в комбинации с иммуномодулирующим агентом и стероидом для лечения гематологического заболевания.

Соответственно, в данном документе представлены способы лечения гематологического заболевания, выбранного из лейкемии, лимфомы и множественной миеломы, у пациента, нуждающегося в этом, включающие введение пациенту: (a) терапевтически эффективного количества селективного ингибитора JAK1; (b) терапевтически эффективного количества иммуномодулирующего агента и (c) терапевтически эффективного количества стероида.

В некоторых вариантах реализации гематологическое заболевание представляет собой хронический лимфолейкоз.

В некоторых вариантах реализации гематологическое заболевание представляет собой неходжкинскую лимфому. В дополнительных вариантах реализации неходжкинская лимфома связана с В-клетками.

В некоторых вариантах реализации гематологическое заболевание представляет собой множественную миелому. В дополнительных вариантах реализации множественная миелома представляет собой рецидивирующую, рефрактерную или рецидивирующую и рефрактерную множественную миелому. В некоторых вариантах реализации множественная миелома является рефрактерной, когда заболевание прогрессирует во время лечения (т.е. когда пациент с множественной миеломой получает лечение) и/или в течение восьми недель после завершения лечения (т.е. в течение восьми недель после того, как пациент с множественной миеломой получил последнюю дозу лечения). В

некоторых вариантах реализации изобретения множественная миелома рецидивирует, когда заболевание прогрессирует в течение периода времени по истечении восьми недель после завершения лечения (т.е. более восьми недель после того, как пациент с множественной миеломой получил последнюю дозу лечения).

В некоторых вариантах реализации селективный ингибитор JAK1; иммуномодулирующий агент и стероид можно вводить одновременно, последовательно, как часть схемы циклического дозирования (циклическое введение) или любой их комбинации.

В некоторых вариантах реализации каждый из селективного ингибитора JAK1; иммуномодулирующего агента и стероида вводят как часть цикла циклического дозирования, что означает, что в течение цикла (например, 28 дней) вводят каждый из селективного ингибитора JAK1; иммуномодулирующего агента и стероида, но есть один или несколько дней в пределах указанного периода, когда вводят только один или два из селективного ингибитора JAK1; иммуномодулирующего агента и стероида. Например, в 28-дневном цикле лечения; селективный ингибитор JAK1 вводят в дни 1-28, иммуномодулирующий препарат вводят в дни 1-21; и стероид вводят в дни 1-28. В некоторых вариантах реализации одно или несколько соединений можно вводить либо каждый день, либо через день в течение всего цикла.

I. Селективные ингибиторы JAK1

В описанных в данном документе способах используются селективные ингибиторы JAK1. Селективный ингибитор JAK1 представляет собой соединение, которое ингибирует активность JAK1 предпочтительно по сравнению с другими киназами Janus. JAK1 играет центральную роль в ряде сигнальных путей цитокинов и факторов роста, нарушение регуляции которых может приводить к болезненным состояниям или способствовать их возникновению. Например, уровни IL-6 повышаются при ревматоидном артрите, заболевании, при котором предполагается, что он оказывает пагубное воздействие (Fonesca, et al., *Autoimmunity Reviews*, 8: 538-42, 2009). Поскольку сигналы IL-6, по крайней мере частично, через JAK1, IL-6 могут передаваться косвенно через ингибирование JAK1, что приводит к потенциальной клинической пользе (Guschin, et al. *Embo J* 14:1421, 1995; Smolen, et al. *Lancet* 371:987, 2008). Более того, при некоторых формах рака JAK1 мутирует, что приводит к нежелательному росту и выживанию конститутивных опухолевых клеток (Mullighan, *Proc Natl Acad Sci U S A*.106:9414-8, 2009; Flex, *J Exp Med*. 205:751-8, 2008) При других аутоиммунных заболеваниях и формах рака повышенные системные уровни воспалительных цитокинов, которые активируют JAK1, также могут способствовать заболеванию и/или связанным с ним симптомам. Следовательно, пациентам с такими заболеваниями может быть полезно ингибирование JAK1. Селективные ингибиторы JAK1 могут быть эффективными, избегая при этом ненужных и потенциально нежелательных эффектов ингибирования других киназ JAK.

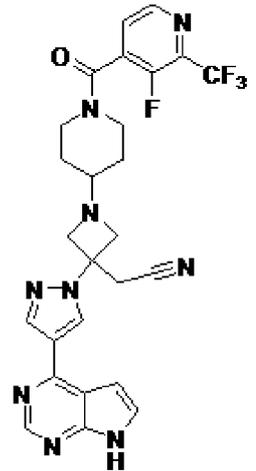
Использование селективных ингибиторов JAK1 в сочетании с другими лекарствами, такими как талидомид или его производные, например, леналидомид и

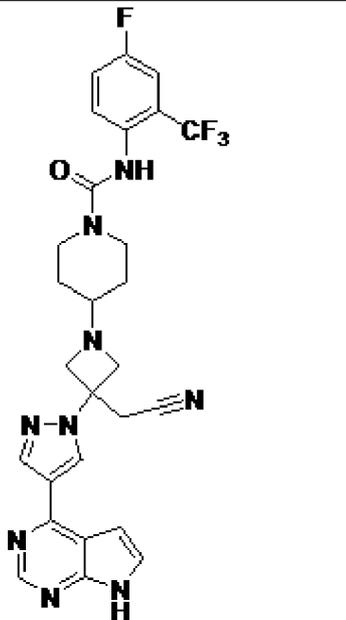
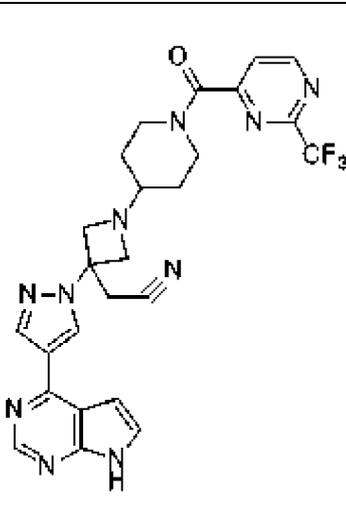
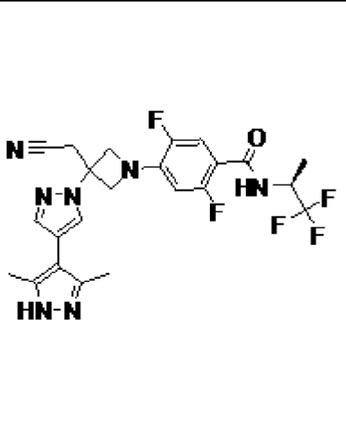
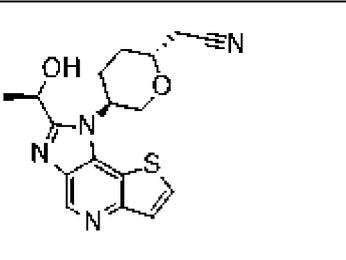
стероид, может обеспечить синергетический противораковый эффект.

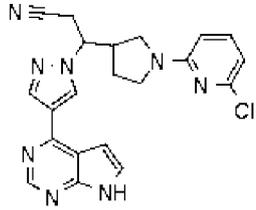
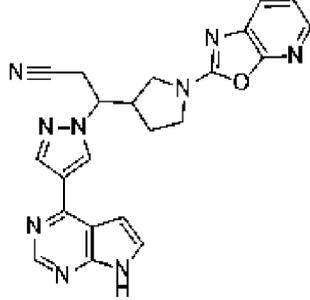
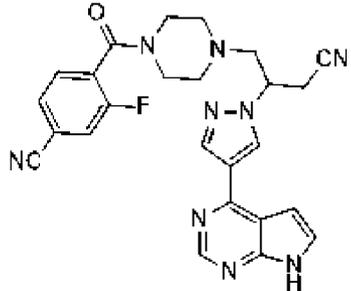
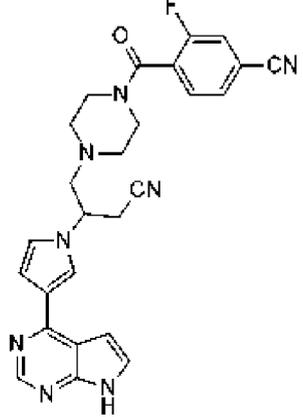
Описанные в данном документе селективные ингибиторы JAK1 или их фармацевтически приемлемые соли предпочтительно ингибируют JAK1 по сравнению с одной или несколькими из JAK2, JAK3 и TYK2. В некоторых вариантах реализации селективные ингибиторы JAK1 ингибируют JAK1 предпочтительно по сравнению с JAK2 (например, имеют соотношение $IC_{50} \text{ JAK2/JAK1} > 1$). В некоторых вариантах реализации селективные ингибиторы или соли JAK1 в около 10 раз более селективны в отношении JAK1 по сравнению с JAK2. В некоторых вариантах реализации селективные ингибиторы или соли JAK1 в около 3, в около 5, в около 10, в около 15 или в около 20 раз более селективны в отношении JAK1 по сравнению с JAK2, как рассчитано путем измерения IC_{50} при 1 мМ АТФ (например, см. Пример А).

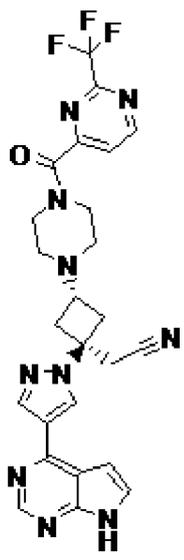
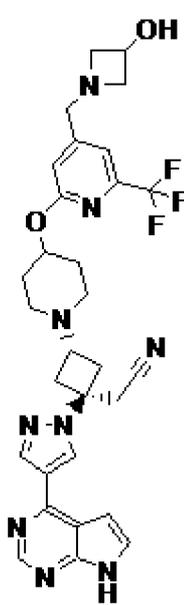
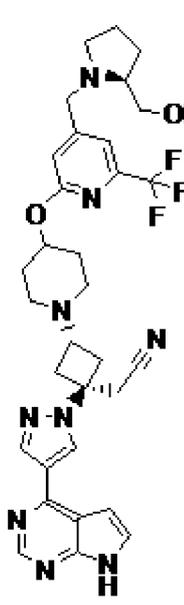
В некоторых вариантах реализации селективный ингибитор JAK1 представляет собой соединение из Таблицы 1 или его фармацевтически приемлемую соль. Значения IC_{50} , полученные по способу Примера А при 1 мМ АТФ, показаны в Таблице 1.

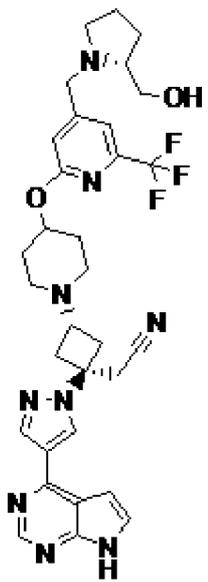
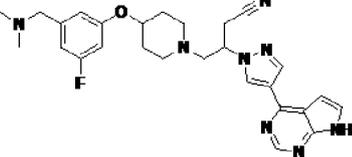
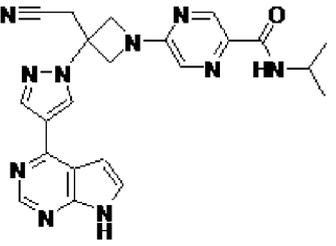
Таблица 1

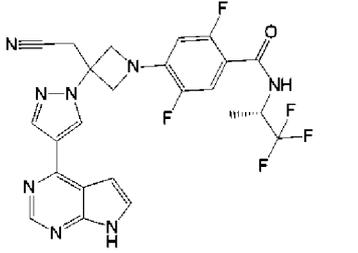
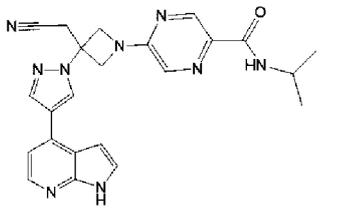
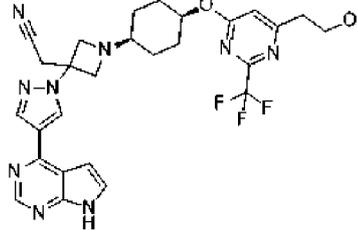
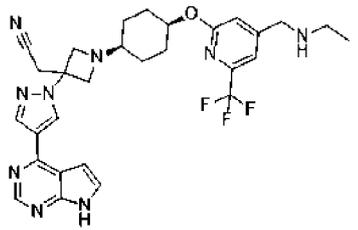
Соед. №	Преп.	Название	Структура	JAK1 IC_{50} (нМ)	JAK2/JAK1
1	US 2011/0224190 (Пример 1)	{1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил		+	>10

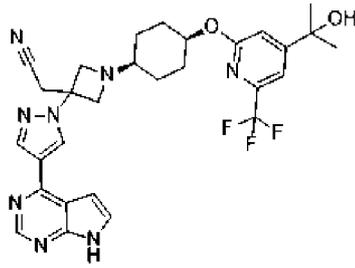
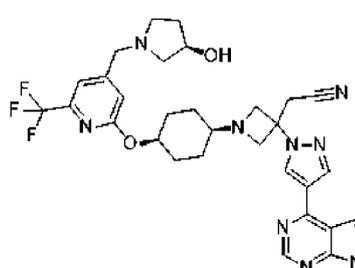
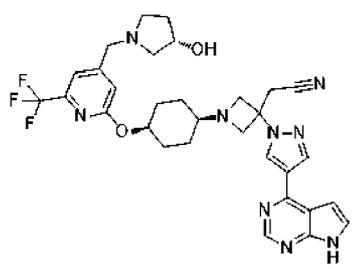
2	US 2011/0224190 (Пример 154)	4-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}-N-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]пиперидин-1-карбоксамид		+	>10
3	US 2011/0224190 (Пример 85)	[3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]-1-(1-{2-(трифторметил)пиримидин-4-ил}карбонил)пиперидин-4-ил]азетидин-3-ил]ацетонитрил		+	>10
4	US 2014/0343030 (Пример 7)	4-[3-(цианометил)-3-(3',5'-диметил-1Н,1'Н-4,4'-бипиразол-1-ил)азетидин-1-ил]-2,5-дифтор-N-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]бензамид		+++	>10
5	US 2014/0121198 (Пример 20)	((2R,5S)-5-{2-[(1R)-1-гидроксиэтил]-1Н-имидаз[4,5-d]тиен[3,2-b]пиридин-1-ил}		++	>10

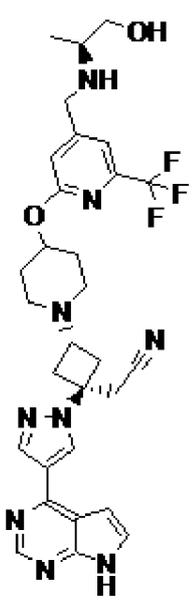
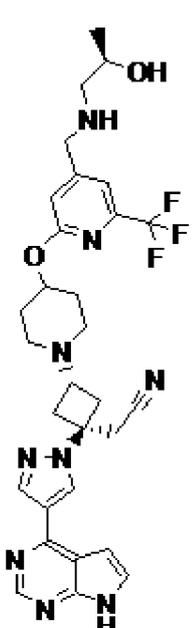
		тетрагидро-2H-пиран-2-ил)ацетонитрил			
6	US 2010/0298334 (Пример 2) ^a	3-[1-(6-хлорпиридин-2-ил)пирролидин-3-ил]-3-[4-(7H-пиррол[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрил		+	>10
7	US 2010/0298334 (Пример 13с)	3-(1-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-2-илпирролидин-3-ил)-3-[4-(7H-пиррол[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрил		+	>10
8	US 2011/0059951 (Пример 12)	4-[(4-{3-циано-2-[4-(7H-пиррол[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропил}пиперазин-1-ил)карбонил]-3-фторбензонитрил		+	>10
9	US 2011/0059951 (Пример 13)	4-[(4-{3-циано-2-[3-(7H-пиррол[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиррол-1-ил]пропил}пиперазин-1-ил)карбонил]-3-фторбензонитрил		+	>10

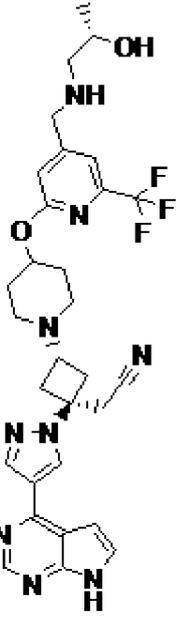
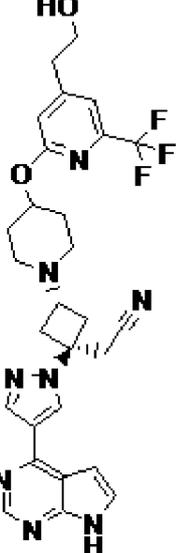
10	US 2012/ 0149681(П ример 7b)	[<i>транс</i> -1-[4-(7H- пирроло[2,3- d]пиримидин-4-ил)- 1H-пиразол-1-ил]-3- (4-{{2- (трифторметил)пири мидин-4- ил}карбонил}пипера зин-1- ил)циклобутил]ацето нитрил		+	>10
11	US 2012/ 0149681 (Пример 157)	{ <i>транс</i> -3-(4-{{4-[(3- гидроксиазетидин-1- ил)метил]-6- (трифторметил)пири дин-2- ил}окси}пиперидин- 1-ил)-1-[4-(7H- пиррол[2,3- d]пиримидин-4-ил)- 1H-пиразол-1- ил]циклобутил}ацет онитрил		+	>10
12	US 2012/ 0149681 (Пример 161)	{ <i>транс</i> -3-(4-{{4- {{(2S)-2- (гидроксиметил)пир ролидин-1- ил}метил}-6- (трифторметил)пири дин-2- ил}окси}пиперидин- 1-ил)-1-[4-(7H- пиррол[2,3- d]пиримидин-4-ил)- 1H-пиразол-1-		+	>10

		ил]циклобутил}ацетонитрил			
13	US 2012/0149681 (Пример 162)	{ <i>транс</i> -3-(4-{[4- {(2R)- (гидроксиметил)пирролидин-1-ил]метил}-6-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси}пиперидин-1-ил)-1-[4-(7H-пиррол[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил		+	>10
14	US 2012/0149682 (Пример 20) ^b	4-(4-{3-[(диметиламино)метил]-5-фторфенокси}пиперидин-1-ил)-3-[4-(7H-пиррол[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]бутаннитрил		+	>10
15	US 2013/0018034 (Пример 18)	5-{3-(цианометил)-3-[4-(7H-пиррол[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}-N-изопропилпиразин-2-карбоксамид		+	>10

16	US 2013/0018034 (Пример 28)	4-{3-(цианометил)-3-[4-(7H-пиррол[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}-2,5-дифтор-N-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]бензамид		+	>10
17	US 2013/0018034 (Пример 34)	5-{3-(цианометил)-3-[4-(1H-пиррол[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}-N-изопропилпиразин-2-карбоксамид		+	>10
18	US 2013/0045963 (Пример 45)	{1-(<i>цис</i> -4-{[6-(2-гидроксиэтил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]окси}циклогексил)-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил		+	>10
19	US 2013/0045963 (Пример 65)	{1-(<i>цис</i> -4-{[4-[(этиламино)метил]-6-(трифторметил)пиримидин-2-ил]окси}циклогексил)-3-[4-(7H-пирроло[2,3-		+	>10

		d]пиримидин-4-ил)- 1H-пиразол-1- ил]азетидин-3- ил}ацетонитрил			
20	US 2013/ 0045963 (Пример 69)	{1-(<i>цис</i> -4-{{4-(1-- гидрокси-1- метилэтил)-6- (трифторметил)пири дин-2- ил]окси} циклогекси л)-3-[4-(7H- пирроло[2,3- d]пиримидин-4-ил)- 1H-пиразол-1- ил]азетидин-3- ил}ацетонитрил		+	>10
21	US 2013/ 0045963 (Пример 95)	{1-(<i>цис</i> -4-{{4-{{(3R)- 3- гидроксипирролидин -1-ил]метил}-6- (трифторметил)пири дин-2- ил]окси} циклогекси л)-3-[4-(7H- пирроло[2,3- d]пиримидин-4-ил)- 1H-пиразол-1- ил]азетидин-3- ил}ацетонитрил		+	>10
22	US 2013/ 0045963 (Пример 95)	{1-(<i>цис</i> -4-{{4-{{(3S)- 3- гидроксипирролидин -1-ил]метил}-6- (трифторметил)пири дин-2-		+	>10

		ил]окси} циклогекси л)-3-[4-(7Н- пирроло[2,3- d]пиримидин-4-ил)- 1Н-пиразол-1- ил]азетидин-3- ил}ацетонитрил			
23	US 2014/ 0005166 (Пример 1)	{ <i>транс</i> -3-(4-{[4- ({(1S)-2-гидрокси-1- метилэтил]амино} ме- тил)-6- (трифторметил)пири- дин-2- ил]окси} пиперидин- 1-ил)-1-[4-(7Н- пирроло[2,3- d]пиримидин-4-ил)- 1Н-пиразол-1- ил]циклобутил}ацет- онитрил		+	>10
24	US 2014/ 0005166 (Пример 14)	{ <i>транс</i> -3-(4-{[4- ({(2R)-2- гидроксипропил]ами- но} метил)-6- (трифторметил)пири- дин-2- ил]окси} пиперидин- 1-ил)-1-[4-(7Н- пирроло[2,3- d]пиримидин-4-ил)- 1Н-пиразол-1- ил]циклобутил}ацет- онитрил		+	>10

25	US 2014/0005166 (Пример 15)	{ <i>транс</i> -3-(4-{[4- ({[(2S)-2- гидроксипропил]ами но}метил)-6- (трифторметил)пири дин-2- ил]окси} пиперидин- 1-ил)-1-[4-(7Н- пирроло[2,3- d]пиримидин-4-ил)- 1Н-пиразол-1- ил]циклобутил}ацет онитрил		+	>10
26	US 2014/0005166 (Пример 20)	{ <i>транс</i> -3-(4-{[4-(2- гидроксиэтил)-6- (трифторметил)пири дин-2- ил]окси} пиперидин- 1-ил)-1-[4-(7Н- пирроло[2,3- d]пиримидин-4-ил)- 1Н-пиразол-1- ил]циклобутил}ацет онитрил		+	>10

+ означает <10 нМ (условия анализа см. в примере А)

++ означает ≤ 100 нМ (условия анализа см. в примере А)

+++ означает ≤ 300 нМ (условия анализа см. в примере А)

^aДанные для энантиомера 1

^bДанные для энантиомера 2

В некоторых вариантах реализации селективный ингибитор JAK1 представляет собой {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах реализации селективный ингибитор JAK1 представляет собой соль адипиновой кислоты {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-

1H-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила.

Синтез и получение {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила и его соли адипиновой кислоты можно найти, например, в патентной публикации US № 2011/0224190, поданной 9 марта 2011 г., патентной публикации US № 2013/0060026, поданной 6 сентября 2012 г., и патентной публикации US № 2014/0256941, поданной 5 марта 2014 г., каждая из которых включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

В некоторых вариантах реализации селективный ингибитор JAK1 представляет собой 4-[3-(цианометил)-3-(3',5'-диметил-1H, 1'H-4,4'-бипиразол-1-ил)азетидин-1-ил]-2,5-дифтор-N-[(1S) -2,2,2-трифтор-1-метилэтил]бензамид или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах реализации селективный ингибитор JAK1 представляет собой соль фосфорной кислоты 4-[3-(цианометил)-3-(3',5'-диметил-1H, 1'H-4,4'-бипиразол-1-ил)азетидин-1-ил]-2,5-дифтор-N-[(1S) -2,2,2-трифтор-1-метилэтил]бензамида.

Синтез и получение 4-[3-(цианометил)-3-(3',5'-диметил-1H, 1'H-4,4'-бипиразол-1-ил)азетидин-1-ил]-2,5-дифтор-N-[(1S) -2,2,2-трифтор-1-метилэтил]бензамида и его соли фосфорной кислоты можно найти, например, в патентной публикации США № US 2014/0343030, поданной 16 мая 2014 г., которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

В некоторых вариантах реализации селективный ингибитор JAK1 представляет собой ((2R,5S)-5-{2-[(1R)-1-гидроксиэтил]-1H-имидазо[4,5-d]тиено[3,2-b]пиридин-1-ил}тетрагидро-2H-пиран-2-ил)ацетонитрил или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах реализации селективный ингибитор JAK1 представляет собой моногидрат ((2R,5S)-5-{2-[(1R)-1-гидроксиэтил]-1H-имидазо[4,5-d]тиено[3,2-b]пиридин-1-ил}тетрагидро-2H-пиран-2-ил)ацетонитрила моногидрат.

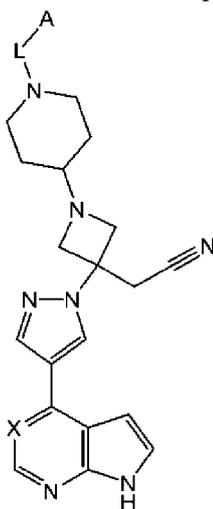
Синтез ((2R,5S)-5-{2-[(1R)-1-гидроксиэтил]-1H-имидазо[4,5-d]тиено[3,2-b]пиридин-1-ил}тетрагидро-2H-пиран-2-ил)ацетонитрила и характеристики его безводной и моногидратной форм описаны в патентной публикации US № 2014/0121198, поданной 31 октября 2013 г. и патентной публикации US № 2015/0344497, поданной 29 апреля 2015 г., каждая из которых включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

В некоторых вариантах реализации соединения Таблицы 1 получают способами синтеза, описанными в патентной публикации US № 2011/0224190, поданной 9 марта 2011 г., патентной публикации US № 2014/0343030, поданной 16 мая 2014 г., патентной публикации US № 2014/0121198, поданной 31 октября 2013 г., патентной публикации US № 2010/0298334, поданной 21 мая 2010 г., патентной публикации US № 2011/0059951, поданной 31 августа 2010 г., патентной публикации US № 2012/0149681, поданной 18 ноября 2011 г., патентной публикации US № 2012/0149682, поданной 18 ноября 2011 г., патентной публикации US 2013/0018034, поданной 19 июня 2012 г., патентной

публикации US № 2013/0045963, поданной 17 августа 2012 г., и патентной публикации US № 2014/0005166, поданной 17 мая 2013 г., каждая из которых включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

В некоторых вариантах реализации селективный ингибитор JAK1 выбран из соединений или их фармацевтически приемлемых солей, опубликованных в патентной публикации US № 2011/0224190, поданной 9 марта 2011 г., патентной публикации US № 2014/0343030, поданной 16 мая 2014 г., патентной публикации US № 2014/0121198, поданной 31 октября 2013 г., патентной публикации US № 2010/0298334, поданной 21 мая 2010 г., патентной публикации US № 2011/0059951, поданной 31 августа 2010 г., патентной публикации US № 2012/0149681, поданной 18 ноября 2011 г., патентной публикации US № 2012/0149682, поданной 18 ноября 2011 г., патентной публикации US 2013/0018034, подана 19 июня 2012 г., патентной публикации US № 2013/0045963, поданной 17 августа 2012 г., и патентной публикации US № 2014/0005166, поданной 17 мая 2013 г., каждая из которых включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

В некоторых вариантах реализации селективный ингибитор JAK1 представляет собой соединение Формулы I



I

или его фармацевтически приемлемую соль, где:

X представляет собой N или CH;

L представляет собой C(=O) или C(=O)NH;

A представляет собой фенил, пиридинил или пиримидинил, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными группами R¹; и каждая R¹ независимо представляет собой фтор или трифторметил.

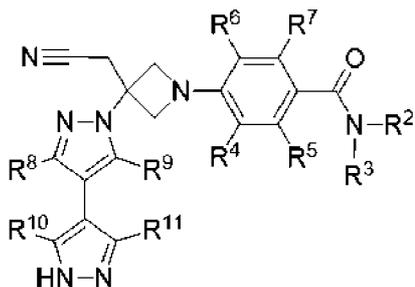
В некоторых вариантах реализации соединение Формулы I представляет собой {1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах реализации соединение Формулы I представляет собой 4-

{3-(Цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}-N-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]пиперидин-1-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах реализации соединения Формулы I представляет собой [3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]-1-(1-{2-(трифторметил)пиримидин-4-ил}карбонил)пиперидин-4-ил)азетидин-3-ил]ацетонитрил или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах реализации селективный ингибитор JAK1 представляет собой соединение Формулы II



II

или его фармацевтически приемлемую соль, где:

R^2 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-6} циклоалкил или C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} алкил, где указанный C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил и C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} алкил, каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из фтора, $-CF_3$ и метила;

R^3 представляет собой H или метил;

R^4 представляет собой H, F или Cl;

R^5 представляет собой H или F;

R^6 представляет собой H или F;

R^7 представляет собой H или F;

R^8 представляет собой H или метил;

R^9 представляет собой H или метил;

R^{10} представляет собой H или метил; и

R^{11} представляет собой H или метил.

В некоторых вариантах реализации соединения Формулы II представляет собой 4-[3-(цианометил)-3-(3',5'-диметил-1Н, 1'Н-4,4'-бипиразол-1-ил)азетидин-1-ил]-2,5-дифтор-N-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]бензамид или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах реализации селективный ингибитор JAK1 представляет собой соединение Формулы III



III

или его фармацевтически приемлемую соль, где:

Cy⁴ представляет собой тетрагидро-2H-пирановое кольцо, которое необязательно замещено 1 или 2 группами, независимо выбранными из CN, OH, F, Cl, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, циано-C₁₋₃ алкила, HO-C₁₋₃ алкила, amino, C₁₋₃ алкиламино и ди(C₁₋₃ алкил)амино, где указанный C₁₋₃ алкил и ди(C₁₋₃ алкил)амино необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, C₁₋₃ алкиламиносульфонила и C₁₋₃ алкилсульфонила; и

R¹² представляет собой -CH₂-OH, -CH(CH₃)-OH, или -CH₂-NHSO₂CH₃.

В некоторых вариантах реализации соединение Формулы III представляет собой ((2R,5S)-5-{2-[(1R)-1-гидроксиэтил]-1H-имидазо[4,5-d]тиено[3,2-b]пиридин-1-ил}тетрагидро-2H-пиран-2-ил)ацетонитрил или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах реализации селективный ингибитор JAK1 вводят в суточном количестве от около 1 мг до около 2000 мг, от около 10 мг до около 2000 мг или от около 100 мг до около 2000 мг.

В некоторых вариантах реализации селективный ингибитор JAK1 вводят в суточном количестве от около 100 мг до около 1200 мг в пересчете на свободное основание. Соответственно, в некоторых вариантах реализации селективный ингибитор JAK1 вводят в суточном количестве около 100 мг, около 125 мг, около 150 мг, около 175 мг, около 200 мг, около 225 мг, около 250 мг, около 275 мг, около 300 мг, около 325 мг, около 350 мг, около 375 мг, около 400 мг, около 425 мг, около 450 мг, около 475 мг, около 500 мг, около 525 мг, около 550 мг, около 575 мг, около 600 мг, около 625 мг, около 650 мг, около 675 мг, около 700 мг, около 725 мг, около 750 мг, около 775 мг, около 800 мг, около 825 мг, около 850 мг, около 875 мг, около 900 мг, около 925 мг, около 950 мг, около 975 мг, около 1000 мг, около 1025 мг, около 1050 мг, около 1075 мг, около 1100 мг, около 1125 мг, около 1150 мг, около 1175 мг или около 1200 мг в пересчете на свободное основание.

В некоторых вариантах реализации селективный ингибитор JAK1 вводят в суточном количестве от около 200 мг до около 1200 мг в пересчете на свободное основание. В некоторых вариантах реализации селективный ингибитор JAK1 вводят в суточном количестве от около 200 мг до около 1200 мг в пересчете на свободное основание в дни 1-28 в 28-дневном цикле лечения. Суточное количество от около 200 до около 1200 мг можно вводить два раза в день, например, отдельными дозами от около 100 до около 600 мг.

В некоторых вариантах реализации селективный ингибитор JAK1 вводят в

суточном количестве от около 100 мг до около 600 мг в пересчете на свободное основание.

В некоторых вариантах реализации селективный ингибитор JAK1 вводят в суточном количестве от около 100 мг до около 600 мг в пересчете на свободное основание в дни 1-28 в 28-дневном цикле лечения.

В некоторых вариантах реализации селективный ингибитор JAK1 вводят один раз в сутки.

В некоторых вариантах реализации селективный ингибитор JAK1 вводят два раза в сутки.

В некоторых вариантах реализации доза селективного ингибитора JAK1 вводится в виде одной или нескольких лекарственных форм с замедленным высвобождением. Лекарственные формы с замедленным высвобождением селективного ингибитора JAK1 {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила или его фармацевтически приемлемой соли (Таблица 1, Соединение 1) можно найти в публикации US № 2015/-0065484, поданной 6 августа 2014 г., которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

В некоторых вариантах реализации доза селективного ингибитора JAK1 вводится в виде одной или нескольких лекарственных форм с немедленным высвобождением.

II. Иммуномодулирующие агенты

Предусмотренные в данном документе способы дополнительно включают введение терапевтически эффективного количества иммуномодулирующего агента.

В некоторых вариантах реализации иммуномодулирующий агент выбран из талидомида, леналидомида, апремиласта, линомида и помалидомида или их фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах реализации иммуномодулирующий агент выбран из талидомида, леналидомида и помалидомида или их фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах реализации иммуномодулирующий агент представляет собой талидомид или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах реализации иммуномодулирующее средство представляет собой леналидомид или его фармацевтически приемлемую соль. В дополнительных вариантах реализации иммуномодулирующее средство представляет собой леналидомид.

В некоторых вариантах реализации иммуномодулирующий агент представляет собой помалидомид или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах реализации иммуномодулирующий агент представляет собой апремиласт или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах реализации иммуномодулирующий агент вводят в суточном количестве от около 2,5 мг до около 25 мг в пересчете на свободное основание.

В некоторых вариантах реализации иммуномодулирующий агент представляет собой леналидомид или его фармацевтически приемлемую соль, и вводят в суточном

количестве от около 2,5 мг до около 25 мг в пересчете на свободное основание.

В некоторых вариантах реализации иммуномодулирующий агент вводят в суточном количестве от около 2,5 мг до около 25 мг в пересчете на свободное основание в дни 1-21 в 28-дневном цикле лечения.

В некоторых вариантах реализации иммуномодулирующий агент вводят в суточном количестве от около 5 мг до около 15 мг в пересчете на свободное основание.

В некоторых вариантах реализации иммуномодулирующий агент представляет собой леналидомид или его фармацевтически приемлемую соль, и вводят в суточном количестве от около 5 мг до около 15 мг в пересчете на свободное основание.

В некоторых вариантах реализации иммуномодулирующий агент вводят в суточном количестве от около 5 мг до около 15 мг в пересчете на свободное основание в дни 1-21 в 28-дневном цикле лечения.

В некоторых вариантах реализации иммуномодулирующий агент вводят в суточном количестве от около 10 мг в пересчете на свободное основание.

В некоторых вариантах реализации иммуномодулирующий агент представляет собой леналидомид или его фармацевтически приемлемую соль, и вводят в суточном количестве от около 10 мг в пересчете на свободное основание

В некоторых вариантах реализации иммуномодулирующий агент вводят в суточном количестве от около 10 мг в пересчете на свободное основание в дни 1-21 в 28-дневном цикле лечения.

III. Стероиды

Предусмотренные в данном документе способы дополнительно включают введение терапевтически эффективного количества стероида.

В некоторых вариантах реализации изобретения стероид выбран из группы, состоящей из преднизона, метилпреднизолона, дексаметазона, гидроксикортизона, кортизона, дезоксикортикостерона, флуорокортизона, бетаметазона, преднизолона, метилпреднизона, параметазона, триамцинолона, флуметазона, флуоцинолона, флуоцинонида, флупреднизолона, галцинонида, флурандренолида, мепреднизона и медризона, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных.

В некоторых вариантах реализации стероид представляет собой метилпреднизолон или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах реализации стероид представляет собой дексаметазон или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах реализации стероид представляет собой преднизон или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах реализации стероид вводят в суточном количестве от около 2 мг до около 100 мг в пересчете на свободное основание.

В некоторых вариантах реализации стероид представляет собой метилпреднизолон или его фармацевтически приемлемую соль, и вводят в суточном количестве от около 10 мг до около 100 мг в пересчете на свободное основание.

В некоторых вариантах реализации стероид представляет собой метилпреднизолон или его фармацевтически приемлемую соль, и вводят в суточном количестве от около 20 мг до около 60 мг в пересчете на свободное основание.

В некоторых вариантах реализации стероид представляет собой метилпреднизолон или его фармацевтически приемлемую соль, и вводят в суточном количестве от около 40 мг в пересчете на свободное основание.

В некоторых вариантах реализации стероид представляет собой дексаметазон или его фармацевтически приемлемую соль, и вводят в суточном количестве от около 2 мг до около 20 мг в пересчете на свободное основание.

В некоторых вариантах реализации стероид вводят в суточном количестве от около 20 мг до около 60 мг в пересчете на свободное основание в дни 1-28 в 28-дневном цикле лечения.

В некоторых вариантах реализации стероид вводят в суточном количестве от около 2 мг до около 20 мг в пересчете на свободное основание в дни 1-28 в 28-дневном цикле лечения.

В некоторых вариантах реализации стероид вводят в суточном количестве от около 20 мг до около 60 мг в пересчете на свободное основание через день в течение 1-28 дней в 28-дневном цикле лечения.

В некоторых вариантах реализации стероид вводят в суточном количестве от около 2 мг до около 20 мг в пересчете на свободное основание через день в течение 1-28 дней в 28-дневном цикле лечения.

Описанные в данном документе варианты реализации предназначены для объединения в любую подходящую комбинацию, как если бы варианты реализации являются множественно зависимыми пунктами формулы изобретения (например, варианты реализации, относящиеся к селективному ингибитору JAK1 и его дозам, варианты реализации, относящиеся к иммуномодулирующему агенту, и его дозам, вариант реализации, относящийся к стероидам и их дозам, варианты реализации, относящиеся к любым солевым формам соединений, раскрытых в данном документе, варианты реализации, относящиеся к отдельным типам гематологических заболеваний, и варианты реализации, относящиеся к композиции и/или введению могут быть объединены в любом сочетании).

Например, в данном документе предлагается способ лечения множественной миеломы у пациента, который в этом нуждается, включающий введение пациенту: (а) суточного количества {1-{1- [3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила или его фармацевтически приемлемой соли от около 200 до около 1200 мг в пересчете на свободное основание в дни 1-28 в 28-дневном цикле лечения; (b) суточного количества около 10 мг леналидомида или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на свободное основание в дни 1-21 в 28-дневном цикле лечения; и (с) суточного количества около 40 мг в пересчете на свободное основание метилпреднизолона или его

фармацевтически приемлемой соли через день в течение 1-28 дней в 28-дневном цикле лечения.

В данном документе также предлагается способ лечения множественной миеломы у пациента, который в этом нуждается, включающий введение пациенту: (а) суточного количества $\{1-\{1-[3\text{-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил}]\text{пиперидин-4-ил}\}-3[4-(7\text{H-пирроло}[2,3\text{-d}]\text{пиримидин-4-ил})-1\text{H-пиразол-1-ил}]\text{азетидин-3-ил}\}$ ацетонитрила или его фармацевтически приемлемой соли, от около 200 до около 1200 мг в пересчете на свободное основание в дни 1-28 в 28-дневном цикле лечения; (b) суточного количества около 10 мг в пересчете на свободное основание леналидомида или его фармацевтически приемлемой соли в дни 1-21 в 28-дневном цикле лечения; и (c) суточного количества около 40 мг в пересчете на свободное основание метилпреднизолона или его фармацевтически приемлемой соли в дни 1-28 в 28-дневном цикле лечения.

В качестве другого примера в данном документе предлагается способ лечения множественной миеломы у пациента, который в этом нуждается, включающий введение пациенту: (а) суточного количества $\{1-\{1-[3\text{-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил}]\text{пиперидин-4-ил}\}-3[4-(7\text{H-пирроло}[2,3\text{-d}]\text{пиримидин-4-ил})-1\text{H-пиразол-1-ил}]\text{азетидин-3-ил}\}$ ацетонитрила или его фармацевтически приемлемой соли от около 200 до около 1200 мг в пересчете на свободное основание в дни 1-28 в 28-дневном цикле лечения; (b) суточного количества леналидомида или его фармацевтически приемлемой соли от около 10 мг в пересчете на свободное основание в дни 1-21 в 28-дневном цикле лечения; и (c) суточного количества дексаметазона или его фармацевтически приемлемой соли от около 2 мг до около 20 мг в пересчете на свободное основание в дни 1-28 в 28-дневном цикле лечения.

Все возможные комбинации в данном документе отдельно не перечислены только для краткости.

Описанные здесь соединения могут быть асимметричными (*например*, иметь один или несколько стереоцентров). Предполагаются все стереоизомеры, такие как энантиомеры и диастереомеры, если не указано иное. Соединения, которые содержат асимметрично замещенные атомы углерода, могут быть выделены в оптически активных или рацемических формах. Способы получения оптически активных форм из оптически неактивных исходных материалов известны в данной области техники, как, например, разделение рацемических смесей или с помощью стереоселективного синтеза. В описанных в данном документе соединениях также могут присутствовать многие геометрические изомеры олефинов, C=N двойных связей и тому подобное, и все такие стабильные изомеры рассматриваются в данном изобретении. *Цис* и *транс*-геометрические изомеры соединений по данному изобретению описаны и могут быть выделены в качестве смеси изомеров или как отдельные изомерные формы.

В некоторых вариантах реализации изобретения соединение имеет конфигурацию (R)-. В некоторых вариантах реализации изобретения соединение имеет конфигурацию (S)-.

Разделение рацемических смесей соединений может быть осуществлено любым из многочисленных способов, известных в данной области техники. Пример способа включает фракционную перекристаллизацию с использованием хиральной разделительной кислоты, которая является оптически активной солеобразующей органической кислотой. Подходящие разделяющие агенты для способов фракционной перекристаллизации представляют собой, например, оптически активные кислоты, такие как D- и L-формы винной кислоты, диацетилвинной кислоты, дибензоилвинной кислоты, миндальной кислоты, яблочной кислоты, молочной кислоты или разнообразных оптически активных камфорсульфоновых кислот, таких как β -камфорсульфоновая кислота. Другие разделяющие агенты, пригодные для способов фракционной перекристаллизации, включают в себя стереоизомерно чистые формы α -метилбензиламина (*например*, S и R формы или диастереомерно чистые формы), 2-фенилглицинола, норэфедрина, эфедрина, N-метилэфедрина, циклогексилэтиламина, 1,2-диаминоциклогексана и тому подобное.

Разделение рацемических смесей также можно проводить элюированием на колонке, содержащей оптически активный разделяющий агент (*например*, динитробензоилфенилглицин). Подходящую композицию растворителей для элюирования может определить специалист в данной области техники.

Соединения, описанные в данном документе, также включают в себя таутомерные формы. Таутомерные формы возникают вследствие обмена одинарной связи с соседней двойной связью и сопутствующего перехода протона. Таутомерные формы включают в себя прототропные таутомеры, которые отличаются местом присоединения протона и имеют одинаковую эмпирическую форму и общий заряд. Примеры прототропных таутомеров включают в себя пары кетон-енол, пары амид-имидная кислота, пары лактам-лактим, пары енамин-имин и кольцевые формы, где протон может занимать два или более положений гетероциклической системы, например, 1H- и 3H-имидазол, 1H-, 2H- и 4H-1,2,4-триазол, 1H- и 2H-изоиндол и 1H- и 2H-пиразол. Таутомерные формы могут находиться в равновесии или быть стерически заблокированы в одной форме с использованием подходящего замещения.

Описанные в данном документе соединения могут также включать изотопно-меченые соединения согласно раскрытию. «Изотопно» или «радиоактивно меченое» соединение представляет собой соединение согласно раскрытию, в котором один или несколько атомов заменены или замещены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа, обычно встречающегося в природе (т.е. встречающиеся в природе). Подходящие радионуклиды, которые могут быть включены в соединения по данному раскрытию, включают, но не ограничиваются ими, ^2H (также обозначаемый как D для дейтерия), ^3H (также обозначаемый как T для трития), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I и ^{131}I . Например, один или несколько атомов водорода в соединении данного раскрытия могут быть заменены атомами дейтерия (*например*, один или

несколько атомов водорода C₁₋₆ алкильной группы Формул (I), (II) или (III) или соединение из Таблицы 1 может быть необязательно замещено атомами дейтерия, например -CD₃, заменяющее -CH₃).

Термин «соединение», используемый в данном документе, предназначен для включения всех стереоизомеров, геометрических изомеров, таутомеров и изотопов изображенных структур, если в названии не указан конкретный стереоизомер. Предполагается, что соединения, идентифицированные по названию или структуре как одна конкретная таутомерная форма, включают другие таутомерные формы, если не указано иное.

В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в данном документе, или их соли по существу изолированы. Под «по существу изолированным» подразумевается, что соединение, по меньшей мере, частично или в значительной степени отделено от окружающей среды, в которой оно было образовано или обнаружено. Частичное разделение может включать, например, композицию, обогащенную описанными в данном документе соединениями. Существенное разделение может включать композиции, содержащие по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 97% или по меньшей мере около 99% по массе описанных в данном документе соединений или их солей. Способы выделения соединений и их солей являются обычными в данной области техники.

Все соединения и их фармацевтически приемлемые соли могут быть обнаружены вместе с другими веществами, такими как вода и растворители (*например*, гидраты и сольваты), или могут быть выделены. В твердом состоянии описанные в данном документе соединения и их соли могут находиться в различных формах и могут, *например*, принимать форму сольватов, включая гидраты. Соединения могут быть в любой твердой форме, такой как полиморф или сольват, поэтому, если явно не указано иное, ссылку в описании на соединения и их соли следует понимать как включающую любую твердую форму соединения.

Фраза «фармацевтически приемлемый» используется в данном документе для обозначения тех соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые, в рамках здравого медицинского заключения, подходят для использования в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или другой проблемы или осложнения, соизмеримых с разумным соотношением польза/риск.

Данное изобретение также включает фармацевтически приемлемые соли описанных в данном документе соединений. Термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к производным описанных соединений, в которых исходное соединение модифицировано путем преобразования существующей кислотной или основной части в его солевую форму. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются ими, соли минеральных или органических кислот с основными

остатками, такими как амины; соли щелочей или органических оснований с кислотными остатками, такими как карбоновые кислоты; и тому подобное. Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению включают нетоксичные соли исходного соединения, образованные, *например*, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основной или кислотный фрагмент, обычными химическими способами. Обычно такие соли могут быть получены взаимодействием свободных кислотных или основных форм этих соединений со стехиометрическим количеством подходящего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе, или в их смеси; обычно предпочтительны неводные среды, такие как эфир, этилацетат, спирты (*например*, метанол, этанол, изопропанол или бутанол) или ацетонитрил (MeCN). Списки подходящих солей можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th Ed., (Mack Publishing Company, Easton, 1985), p. 1418, Berge et al., J. Pharm. Sci., 1977, 66(1), 1-19, and in Stahl et al., Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, (Wiley, 2002). В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в данном документе, включают формы N-оксидов.

Термины «индивидуум» или «пациент», используемые взаимозаменяемо, относятся к любому животному, включая млекопитающих, предпочтительно мышей, крыс, других грызунов, кроликов, собак, кошек, свиней, крупный рогатый скот, овец, лошадей или приматов, и наиболее предпочтительно людей.

Фраза «терапевтически эффективное количество» относится к количеству активного соединения или фармацевтического агента, которое вызывает биологический или медицинский отклик в ткани, системе, животном, индивиде или человеке, необходимый исследователю, ветеринару, врачу или другому клиницисту.

Термин «лечение» или «терапия» относится к одному или более из (1) ингибирования заболевания; *например*, ингибирование заболевания, состояния или расстройства у индивидуума, который испытывает или демонстрирует патологию или симптоматику заболевания, состояния или расстройства (*т.е.* прекращение дальнейшего развития патологии и/или симптоматики); и (2) облегчения болезни; *например*, облегчение заболевания, состояния или расстройства у индивидуума, который испытывает или демонстрирует патологию или симптоматологию заболевания, состояния или расстройства (*т.е.* обращение патологии и/или симптоматики), такое как уменьшение тяжести заболевания. В одном варианте реализации лечение или терапия включает предотвращение или снижение риска развития заболевания; *например*, предотвращение или снижение риска развития заболевания, состояния или расстройства у индивидуума, который может быть предрасположен к заболеванию, состоянию или расстройству, но еще не испытывает или не проявляет патологию или симптоматику заболевания

Дополнительные комбинации

На рост и выживание клеток могут влиять множественные сигнальные пути. Таким образом, для лечения таких состояний полезно комбинировать различные ингибиторы

киназ, демонстрирующие разные предпочтения киназ, активность которых они модулируют. Нацеливание на более чем один сигнальный путь (или более чем одну биологическую молекулу, вовлеченную в данный сигнальный путь) может уменьшать вероятность возникновения устойчивости к лекарственному средству в клеточной популяции и/или уменьшать токсичность лечения.

Соответственно, способы могут дополнительно включать введение одного или нескольких других ингибиторов киназ. Например, соединения по данному изобретению могут быть объединены с одним или более ингибиторами следующих киназ: Akt1, Akt2, Akt3, TGF- β R, PKA, PKG, PKC, CaM-киназа, фосфорилакиназа, MEKK, ERK, MAPK, mTOR, EGFR, HER2, HER3, HER4, INS-R, IGF-1R, IR-R, PDGF α R, PDGF β R, CSFIR, KIT, FLK-II, KDR/FLK-1, FLK-4, flt-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, c-Met, Ron, Sea, TRKA, TRKB, TRKC, FLT3, VEGFR/Flt2, Flt4, EphA1, EphA2, EphA3, EphB2, EphB4, Tie2, Src, Fyn, Lck, Fgr, Btk, Fak, SYK, FRK, JAK, ABL, ALK и B-Raf. Кроме того, описанные в данном документе ингибиторы Pim можно комбинировать с ингибиторами киназ, связанных с сигнальным путем PI3K/Akt/mTOR, такими как PI3K, Akt (включая Akt1, Akt2 и Akt3) и киназ mTOR.

Кроме того, эти способы можно использовать в сочетании с другими способами лечения, например химиотерапией, облучением или хирургическим вмешательством. Соединения можно вводить в сочетании с одним или несколькими противораковыми лекарственными средствами, такими как химиотерапевтические средства. Примеры химиотерапевтических средств включают любое из следующего: абареликс, альдеслейкин, алемтузумаб, алитретиноин, аллопуринол, альтретамин, анастрозол, триоксид мышьяка, аспарагиназа, азацитидин, бевацизумаб, бексаротен, блеомицин, бортезомби, бортезомиб, бусульфан внутривенно, бусульфан перорально, калустерон, капецитабин, карбоплатин, кармустин, цетуксимаб, хлорамбуцил, цисплатин, кладрибин, клофарабин, циклофосфамид, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, дальтепарин натрий, дазатиниб, даунорубицин, децитабин, денилейкин, денилейкин дифтитокс, дексразоксан, доцетаксел, доксорубицин, дромостанолон пропионат, экулизумаб, эпирубицин, эрлотиниб, эстрамустин, этопозид фосфат, этопозид, экземестан, фентанилцитрат, филграстим, флоксуридин, флударабин, фторурацил, фулвестрант, гефитиниб, гемцитабин, гемтузумаб, озогамин, гозерелин ацетат, гистрелин ацетат, ибритумомаб, тиуксетан, идарубицин, ифосфамид, мезилат иматиниба, интерферон альфа 2a, иринотекан, дитозилат лапатиниба, летрозол, лейковорин, ацетат лейпролида, левамизол, ломустин, меклоретамин, мегестрола ацетат, мелфалан, меркаптопурин, метотрексат, метоксален, митомицин C, митотан, митоксантрон, нандролон фенпропионат, неларабин, нофетумомаб, оксалиплатин, паклитаксел, памидронат, панитумомаб, пегаспаргаза, пегфилграстим, пеметрексед динатрий, пентостатин, пипоброман, пликамицин, прокарбазин, хинакрин, расбуриказа, ритуксимаб, руксолитиниб, сорафениб, стрептозоцин, сунитиниб, сунитиниба малеат, тамоксифен, темозоломид, тенипозид, тестолактон, тиогуанин, тиотепа, топотекан, торемифен, тозитумомаб, трастузумаб,

третиноин, урамустин, валрубидин, винбластин, винкристин, винорелбин, вориностат и золедронат.

Способы дополнительно можно использовать в комбинации с одним или несколькими противовоспалительными средствами, стероидами, иммунодепрессантами или терапевтическими антителами.

Когда пациенту вводят более одного фармацевтического агента, их можно вводить одновременно, последовательно или в комбинации (*например*, для более чем двух агентов).

Композиции

Соединения можно вводить в форме фармацевтических композиций. Эти композиции могут быть получены способом, хорошо известным в области фармацевтики, и могут вводиться различными путями, в зависимости от того, показано ли местное или системное лечение, и от области, подлежащей лечению. Введение может быть местным (включая трансдермальное, эпидермальное, офтальмологическое и через слизистые оболочки, включая интраназальное, вагинальное и ректальное введение), легочным (*например*, путем ингаляции или вдувания порошков или аэрозолей, в том числе с помощью небулайзера; интратрахеально или интраназально), пероральным или парентеральным. Парентеральное введение включает внутривенное, внутриартериальное, подкожное, внутрибрюшинное внутримышечное введение или инъекцию или инфузию; или внутрочерепное, *например*, внутриоболочечное или внутрижелудочковое введение. Парентеральное введение может осуществляться в форме однократной болюсной дозы или может осуществляться, *например*, с помощью перфузионного насоса непрерывного действия. Фармацевтические композиции и составы для местного применения могут включать в себя трансдермальные пластыри, мази, лосьоны, крема, гели, капли, суппозитории, спреи, жидкости и порошки. Необходимыми или желательными могут быть традиционные принятые фармацевтические носители, водные, порошковые или масляные основы, загустители и тому подобное.

Фармацевтические композиции могут содержать в качестве активного ингредиента соединения, или их фармацевтически приемлемую соль в сочетании с одним или большим количеством фармацевтически приемлемых носителей (вспомогательных веществ). В некоторых вариантах реализации изобретения композиция пригодна для местного применения. При приготовлении композиций активный ингредиент обычно смешивают с наполнителем, разбавляют наполнителем или заключают в такой носитель в форме, *например*, капсулы, саше, бумаги или другой контейнер. Когда эксципиент служит разбавителем, он может быть твердым, полутвердым или жидким материалом, который служит несущей средой, носителем или средой для активного ингредиента. Таким образом, композиции могут быть в форме таблеток, пилюль, порошков, пастилок для рассасывания, саше, капсул, эликсиров, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (в твердой или жидкой среде), мазей, содержащих, *например*, до 10% по массе активного соединения, мягких и твердых желатиновых капсул, суппозиторий,

стерильных растворов для инъекций и стерильных упакованных порошков.

Для получения состава активное соединение можно размалывать, чтобы обеспечить подходящий размер частиц, до объединения с другими ингредиентами. Если активное соединение практически нерастворимо, его можно размалывать до получения частиц, размером менее 200 меш. Если активное соединение по сути растворимо в воде, размер частиц можно регулировать измельчением для обеспечения по сути равномерного распределения в составе, *например*, около 40 меш.

Соединения можно размалывать, используя известные способы помола, такие как мокрый помол, для получения частиц с размером, подходящим для формирования таблеток и составов другого типа. Тонкоизмельченные (наночастицы) препараты соединений по данному изобретению могут быть получены способами, известными в данном уровне техники, см., *например*, WO 2002/000196.

Некоторые примеры подходящих наполнителей включают лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбит, маннит, крахмалы, гуммиарабик, фосфат кальция, альгинаты, трагакант, желатин, силикат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, поливинилпирролидон, целлюлозу, воду, сироп и метилцеллюлозу. Лекарственные формы могут дополнительно включать: смазывающие агенты, такие как тальк, стеарат магния и минеральное масло; смачивающие агенты; эмульгаторы и суспендирующие агенты; консерванты, такие как метил- и пропилгидроксibenзоаты; и подсластители и ароматизаторы. Композиции согласно данному изобретению могут быть составлены таким образом, чтобы обеспечивать быстрое, замедленное или отсроченное высвобождение активного ингредиента после введения пациенту с использованием процедур, известных в данной области техники.

Компоненты, используемые для составления фармацевтических композиций, имеют высокую чистоту и по сути не содержат потенциально вредных примесей (*например*, по меньшей мере национальную пищевую степень чистоты, как правило, по меньшей мере аналитическую степень чистоты и более конкретно по меньшей мере фармацевтическую степень чистоты). В частности, для использования человеком композиция предпочтительно производится или составляется в соответствии со стандартами Надлежащей производственной практики, как определено в применимых правилах Управления США по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов. Например, подходящие составы могут быть стерильными и/или по сути изотоническими и/или полностью соответствовать всем правилам надлежащей производственной практики Управления США по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов.

Активное соединение может быть эффективным в широком диапазоне доз и обычно вводится в терапевтически эффективном количестве. Однако следует понимать, что фактически вводимое количество соединения обычно определяется врачом в соответствии с соответствующими обстоятельствами, включая состояние, которое необходимо лечить, выбранный путь введения, фактически вводимое соединение, возраст,

вес и реакцию отдельного пациента, тяжесть симптомов пациента и тому подобное.

Терапевтическая дозировка соединения по данному изобретению может варьироваться в зависимости, *например*, от конкретного применения, для которого проводится лечение, способа введения соединения, здоровья и состояния пациента и заключения лечащего врача. Доля или концентрация соединения по изобретению в фармацевтической композиции может варьироваться в зависимости от ряда факторов, включая дозировку, химические характеристики (*например*, гидрофобность) и путь введения.

Для получения твердых композиций, таких как таблетки, основной активный ингредиент смешивают с фармацевтическим наполнителем с образованием твердой предварительно составленной композиции, содержащей гомогенную смесь соединения по данному изобретению. Когда указывают, что эти предварительные композиции гомогенные, понимают, что активный ингредиент, как правило, диспергирован равномерно по всей композиции, так что композицию легко можно разделить на равно эффективные единичные лекарственные формы, такие как таблетки, драже и капсулы. Этот твердый предварительный состав затем подразделяют на стандартные лекарственные формы описанного выше типа, содержащие от, *например*, около 0,1 до около 1000 мг активного ингредиента по данному изобретению.

Таблетки или пилюли по данному изобретению могут быть покрыты оболочкой или составлены иным образом для получения лекарственной формы, обеспечивающей преимущество пролонгированного действия. Например, таблетка или драже может содержать внутренний компонент дозировки и внешний компонент дозировки, причем последний в форме оболочки для первого. Два компонента могут разделяться энтеросолюбильным слоем, который препятствует разложению в желудке и позволяет внутреннему компоненту в неизменном виде попасть в двенадцатиперстную кишку или высвободиться отсрочено. Для таких энтеросолюбильных слоев или покрытий можно использовать различные вещества, такие вещества включают ряд полимерных кислот и смесей полимерных кислот с такими веществами, как шеллак, цетиловый спирт и ацетат целлюлозы.

Жидкие формы, в которые могут быть включены соединения и композиции по данному изобретению для перорального или инъекционного введения, включают водные растворы, сиропы с подходящим вкусом, водные или масляные суспензии и ароматизированные эмульсии пищевых масел, таких как хлопковое масло, кунжутное масло, кокосовое масло или арахисовое масло, а также эликсиры и аналогичные фармацевтические несущие среды.

Количество соединения или композиции, вводимых пациенту, будет варьироваться в зависимости от того, что вводится, цели введения, такой как профилактика или терапия, состояния пациента, способа введения и т. п. Для терапевтических целей композиции можно вводить пациенту, уже страдающему от заболевания, в количестве, достаточном для лечения или по меньшей мере частичного ослабления симптомов заболевания или его

осложнений. Эффективные дозы будут зависеть от состояния заболевания, подлежащего лечению, а также от решения лечащего врача в зависимости от таких факторов, как тяжесть заболевания, возраст, вес и общее состояние пациента и т. п.

Композиции, вводимые пациенту, могут находиться в форме фармацевтических композиций, описанных выше. Эти композиции могут быть стерилизованы обычными методами стерилизации или могут быть стерильно отфильтрованы. Водные растворы могут быть упакованы для применения как есть или лиофилизированы, причем лиофилизированный состав объединяют со стерильным водным носителем перед введением. рН составов соединений обычно составляет от 3 до 11, более предпочтительно от 5 до 9 и наиболее предпочтительно от 7 до 8. Следует понимать, что использование некоторых из вышеупомянутых наполнителей, носителей или стабилизаторов приведет к образованию фармацевтических солей.

Наборы

Данная заявка также включает полезные фармацевтические наборы, которые включают один или несколько контейнеров, содержащих фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество соединения, или любой из вариантов реализации. Такие наборы могут дополнительно включать один или несколько различных традиционных фармацевтических компонентов набора, таких как, *например*, контейнеры с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями, дополнительные контейнеры и *т. д.*, как будет очевидно специалистам в данной области техники. В набор также могут быть включены инструкции в виде вкладышей или этикеток с указанием количества вводимых компонентов, руководства по применению и/или руководства по смешиванию компонентов.

Изобретение будет описано более подробно на конкретных примерах. Следующие примеры предлагаются для иллюстративных целей и никоим образом не предназначены для ограничения изобретения. Специалисты в данной области легко распознают множество не критических параметров, которые могут быть изменены или модифицированы для получения практически тех же результатов.

ПРИМЕРЫ

Пример А. Анализ киназы JAK *In vitro*

Селективные ингибиторы JAK1, которые можно использовать в комбинации с иммуномодулирующим агентом и стероидом для лечения гематологических заболеваний или нарушений, тестируют на ингибирующую активность JAK-мишеней согласно следующему анализу *in vitro*, описанному в Park et al., *Analytical Biochemistry* **1999**, 269, 94-104. Каталитические домены JAK1 человека (а.о. 837-1142), JAK2 (а.о. 828-1132) и JAK3 (а.о. 781-1124) с N-концевой меткой His экспрессируются с использованием бакуловируса в клетках насекомых и очищаются. Каталитическую активность JAK1, JAK2 или JAK3 анализировали путем измерения фосфорилирования биотинилированного пептида. Фосфорилированный пептид детектировали с помощью гомогенной флуоресценции с временным разрешением (HTRF). IC₅₀ соединений измеряется для

каждой киназы в реакциях объемом 40 μ л, которые содержат фермент, АТФ и 500 нМ пептид в 50 мМ Трис (рН 7,8) буфере с 100 мМ NaCl, 5 мМ DTT и 0,1 мг/мл (0,01%) BSA. Для 1 мМ IC₅₀ измерений концентрация АТФ в реакциях составляет 1 мМ. Реакции проводят при комнатной температуре в течение 1 часа, а затем останавливают 20 μ л 45 мМ EDTA, 300 нМ SA-APC, 6 нМ Eu-Py20 в буфере для анализа (Perkin Elmer, Boston, MA). Связывание с антителом, меченым европием, происходит в течение 40 минут, и сигнал HTRF измеряют на планшет-ридере Fusion (Perkin Elmer, Boston, MA). Соединения в Таблице 1 были протестированы в этом анализе, и было показано, что они имеют значения IC₅₀ в Таблице 1

Пример 1: Клиническое исследование селективного ингибитора JAK1 для лечения множественной миеломы

I. Дизайн исследования

Исследование с одной рукой

Фаза 2

Трехкомпонентная комбинация лекарственных средств: итацитиниб (Соединение 1, Таблица 1), стероид (метилпреднизолон или дексаметазон) и леналидомид.

II. Первичная цель

ORR (CR+VGPR+PR). ORR (уровень объективного ответа) определяется как процент участников с частичным ответом (PR), очень хорошим частичным ответом (VGPR) или полным ответом (CR), который будет определяться с использованием критериев Международной рабочей группы по миеломе (IMWG) после каждого исследования 4-недельного или 28-дневного цикла лечения.

III. Первичная конечная точка

Инструмент критериев IMWG

IV. Вторичные конечные точки

Общая выживаемость (OB)

Выживаемость без прогрессирования (PFR)

Время до ответа (TTR): определяется как время от начала терапии до первых признаков PR, VGPR или CR.

Продолжительность ответа (DOR): измеряется от начала ответа до потери ответа для респондентов.

Безопасность и переносимость комбинации итацитиниб+леналидомид+стероид

Изменение и процентное изменение уровней M-белка в сыворотке и моче по сравнению с исходным уровнем при каждом посещении, где измеряется переменная.

Инструмент оценки качества жизни (QOL)/симптомов

V. Эксплоративная конечная точка

Клиническая польза (CR+VGPR+PR+MR), при которой MR является минимальным ответом: пациенты, у которых выполняются некоторые, но не все критерии PR.

VI. Ключевые критерии включения:

Рецидивирующая/рефрактерная множественная миелома (RRMM) с ≥ 3 линий терапии (четвертая линия), включая iMID и протеасому. Пациенты считаются рецидивирующими, если они прогрессируют более чем через 8 недель после приема последней дозы лечения. Пациенты не поддаются лечению при прогрессировании во время лечения в настоящее время или в течение 8 недель после приема последней дозы лечения.

В настоящее время болеет ММ с поддающимся измерению заболеванием. В частности, у пациента будет наблюдаться всплеск моноклонального иммуноглобулина при электрофорезе сыворотки по меньшей мере 0,5 г/дл и/или уровень моноклонального белка в моче по меньшей мере 200 мг/24 часа. Для пациентов без поддающихся измерению уровней М-белка в сыворотке и моче можно использовать анализ свободных легких цепей в сыворотке (SFLC) > 100 мг/л или с аномальным соотношением SFLC.

VII. Ключевые критерии исключения:

Кортикостероиды, превышающие 20 мг/день преднизолона или его эквивалента) в течение 3 недель приема исследуемого препарата, чтобы гарантировать, что интенсивность дозы стероидов в начале лечения не изменится при введении стероидов до исследования.

VIII. Исследование лечения:

Итацитиниб (от 100 мг до 600 мг два раза в сутки (BID) в дни 1-28 каждого цикла), леналидомид (10 мг 1 раз в сутки (QD) в дни 1-21 каждого цикла), стероид (например, метилпреднизолон (MP) [40 мг через сутки (QOD) или 1 раз в сутки (QD) в течение дней 1-28 каждого цикла] или дексаметазон [от 2 мг до 20 мг QOD или QD в дни 1-28 каждого цикла]).

Итацитиниб (от 100 мг до 600 мг 1 раз в сутки (QD) в дни 1-28 каждого цикла), леналидомид (10 мг 1 раз в сутки (QD) в дни 1-21 каждого цикла), стероид (например, метилпреднизолон (MP) [40 мг через сутки (QOD) или 1 раз в сутки (QD) в течение дней 1-28 каждого цикла] или дексаметазон [от 2 мг до 20 мг QOD или QD в дни 1-28 каждого цикла]).

QOD - через сутки, QD - один раз в сутки и BID - два раза в сутки

IX. Объем выборки

N=около 87

Гипотеза о том, что ORR больше 15%, будет проверена с использованием точного биномиального распределения с использованием односторонней ошибки типа $1 \leq 0,025$. С 87 участниками тест имеет 90,7% мощности для отклонения нулевой гипотезы для ORR 30% с точной ошибкой 1-го типа 0,0167.

X. Период лечения

6 месяцев, 28-дневные циклы, с последующим наблюдением за выживаемостью.

Пример 2. Анализ *in vitro* комбинированной терапии Итацитинибом, леналидомидом и дексаметазоном на жизнеспособность клеточных линий множественной миеломы.

Клеточные линии множественной миеломы человека KMS12BM, OPM2 (DSMZ), MM1.R, MM1.S (ATCC) и KMS11 (JCRB) высевали в белые 96-луночные планшеты (Greiner Bio One) по 10^4 клетки в 100 мкл среды. Затем добавляли комбинации дексаметазона (Sigma), леналидомида (Chemscene), итацитиниба или контроля ДМСО. Дозы были выбраны на основе пилотных исследований, направленных на определение чувствительности каждой клеточной линии к этим агентам. Каждую комбинацию доз проводили в трех экземплярах. Через 72 часа были выполнены анализы Cell Titer Glo (Promega) в соответствии с протоколом производителя для оценки жизнеспособности клеток.

Как показано на ФИГ.1-5, ни одна из протестированных клеточных линий не была чувствительна к итацитинибу как к единственному агенту, о чем свидетельствует отсутствие изменения жизнеспособности по сравнению с контролями, обработанными ДМСО. Каждая из клеточных линий различалась по чувствительности к комбинации леналидомид/дексаметазон. Добавление итацитиниба к комбинации леналидомид/дексаметазон значительно снижало жизнеспособность каждой линии, тестируемой по меньшей мере с одной дозой леналидомид/дексаметазон, как показано на ФИГ. 1-5. Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения Prism Graphpad. Значения P рассчитывались из непарных t-тестов - * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; **** $p < 0,0001$) Наблюдаемое снижение жизнеспособности показало, что комбинация итацитиниба с леналидомидом/дексаметазоном была синергетической в тестируемых клеточных линиях.

Разнообразные модификации изобретения, в дополнение к описанным в данном документе, будут очевидны квалифицированным специалистам в данной области из предыдущего описания. Такие модификации также входят в объем прилагаемой формулы изобретения. Каждая ссылка, включая, без ограничения, все патенты, заявки на патенты и публикации, процитированные в данной заявке, полностью включена в данный документ посредством ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения гематологического заболевания, выбранного из лейкемии, лимфомы и множественной миеломы, у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту: (а) терапевтически эффективного количества селективного ингибитора JAK1; (б) терапевтически эффективного количества иммуномодулирующего агента и (с) терапевтически эффективного количества стероида; при этом:

(а) ингибитор JAK1 выбран из:

{1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила;

4-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}-N-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]пиперидин-1-карбоксамида;

[3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]-1-(1-{2-(трифторметил)пиримидин-4-ил}карбонил)пиперидин-4-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила;

4-[3-(цианометил)-3-(3',5'-диметил-1Н,1'Н-4,4'-бипиразол-1-ил)азетидин-1-ил]-2,5-дифтор-N-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]бензамида;

((2R,5S)-5-{2-[(1R)-1-гидроксиэтил]-1Н-имидазо[4,5-d]тиено[3,2-b]пиридин-1-ил}тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)ацетонитрила;

3-[1-(6-хлорпиридин-2-ил)пирролидин-3-ил]-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрила;

3-(1-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-2-илпирролидин-3-ил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрила;

4-[(4-{3-циано-2-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропил}пиперазин-1-ил)карбонил]-3-фторбензонитрила;

4-[(4-{3-циано-2-[3-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиррол-1-ил]пропил}пиперазин-1-ил)карбонил]-3-фторбензонитрила;

[транс-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]-3-(4-{2-(трифторметил)пиримидин-4-ил}карбонил)пиперазин-1-ил]циклобутил}ацетонитрила;

{транс-3-(4-{4-[3-гидроксиазетидин-1-ил]метил]-6-(трифторметил)пиридин-2-ил}окси}пиперидин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрила;

{транс-3-(4-{4-{[(2S)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил]метил}-6-(трифторметил)пиридин-2-ил}окси}пиперидин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрила;

{транс-3-(4-{4-{[(2R)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил]метил}-6-(трифторметил)пиридин-2-ил}окси}пиперидин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрила;

4-(4-{3-[(диметиламино)метил]-5-фторфенокси}пиперидин-1-ил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]бутаннитрила;

5-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}-N-изопропилпиперазин-2-карбоксамида;

4-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}-2,5-дифтор-N-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]бензамида;

5-{3-(цианометил)-3-[4-(1Н-пирроло[2,3-b]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}-N-изопропилпиразин-2-карбоксамида;

{1-(цис-4-{[6-(2-гидроксиэтил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]окси} циклогексил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1-(цис-4-{[4-[(этиламино)метил]-6-(трифторметил)пиримидин-2-ил]окси} циклогексил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1-(цис-4-{[4-(1-гидрокси-1-метилэтил)-6-(трифторметил)пиримидин-2-ил]окси} циклогексил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1-(цис-4-{[4-[(3R)-3-гидроксипирролидин-1-ил]метил]-6-(трифторметил)пиримидин-2-ил]окси} циклогексил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1-(цис-4-{[4-[(3S)-3-гидроксипирролидин-1-ил]метил]-6-(трифторметил)пиримидин-2-ил]окси} циклогексил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{транс-3-(4-{[4-[(1S)-2-гидрокси-1-метилэтил]амино}метил]-6-(трифторметил)пиримидин-2-ил]окси} пиперидин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил} ацетонитрила;

{транс-3-(4-{[4-[(2R)-2-гидроксипропил]амино}метил]-6-(трифторметил)пиримидин-2-ил]окси} пиперидин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил} ацетонитрила;

{транс-3-(4-{[4-[(2S)-2-гидроксипропил]амино}метил]-6-(трифторметил)пиримидин-2-ил]окси} пиперидин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил} ацетонитрила; и

{транс-3-(4-{[4-(2-гидроксиэтил)-6-(трифторметил)пиримидин-2-ил]окси} пиперидин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил} ацетонитрила;

или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеупомянутых;

(b) иммуномодулирующий агент выбран из талидомида, леналидомида, апремиласта, линомида и помалидомида или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеупомянутых; и

(c) стероид выбран из преднизона, метилпреднизолон, дексаметазона, гидроксикортизона, кортизона, дезоксикортикостерона, флуорокортизона, бетаметазона, преднизолон, метилпреднизон, параметазон, триамцинолон, флуметазон, флуоцинолон, флуоцинонид, флупреднизолон, галцинонид, флурандренолид, мепреднизон и медризон, или фармацевтически приемлемой соли любого из

вышеупомянутых.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что селективный ингибитор JAK1 представляет собой {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил или его фармацевтически приемлемую соль.

3. Способ по п. 1, отличающийся тем, что селективный ингибитор JAK1 представляет собой соль адипиновой кислоты {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила.

4. Способ по любому из пп. 1-3, отличающийся тем, что иммуномодулирующий агент представляет собой талидомид или его фармацевтически приемлемую соль.

5. Способ по любому из пп. 1-3, отличающийся тем, что иммуномодулирующий агент представляет собой леналидомид или его фармацевтически приемлемую соль.

6. Способ по любому из пп. 1-3, отличающийся тем, что иммуномодулирующий агент представляет собой помалидомид или его фармацевтически приемлемую соль.

7. Способ по любому из пп. 1-3, отличающийся тем, что иммуномодулирующий агент представляет собой апремиласт или его фармацевтически приемлемую соль.

8. Способ по любому из пп. 1-7, отличающийся тем, что стероид представляет собой метилпреднизолон или его фармацевтически приемлемую соль.

9. Способ по любому из пп. 1-7, отличающийся тем, что стероид представляет собой дексаметазон или его фармацевтически приемлемую соль.

10. Способ по любому из пп. 1-7, отличающийся тем, что стероид представляет собой преднизон или его фармацевтически приемлемую соль.

11. Способ по любому из пп. 1-10, отличающийся тем, что гематологическое заболевание представляет собой хронический лимфоцитарный лейкоз.

12. Способ по любому из пп. 1-10, отличающийся тем, что гематологическое заболевание представляет собой неходжкинскую лимфому.

13. Способ по п. 12, отличающийся тем, что неходжкинская лимфома связана с В-клетками.

14. Способ по любому из пп. 1-10, отличающийся тем, что гематологическое заболевание представляет собой множественную миелому.

15. Способ по п. 14, отличающийся тем, что множественная миелома является рецидивирующей, рефрактерной или рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломой.

16. Способ по п. 1, отличающийся тем, что гематологическим заболеванием является множественная миелома, селективный ингибитор JAK1 представляет собой {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил или его фармацевтически приемлемую соль; иммуномодулирующее средство представляет собой леналидомид или его фармацевтически приемлемую соль; и стероид представляет собой

метилпреднизолон или дексаметазон или их фармацевтически приемлемую соль.

17. Способ по п. 1, отличающийся тем, что гематологическим заболеванием является множественная миелома, селективный ингибитор JAK1 представляет собой {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил или его фармацевтически приемлемую соль; иммуномодулирующее средство представляет собой леналидомид или его фармацевтически приемлемую соль; и стероид представляет собой дексаметазон или его фармацевтически приемлемую соль.

18. Способ по п. 16 или 17, отличающийся тем, что множественная миелома является рецидивирующей, рефрактерной или рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломой.

19. Способ по любому из пп. 1-18, отличающегося тем, что селективный ингибитор JAK1 вводят в суточном количестве от около 200 мг до около 1200 мг в пересчете на свободное основание.

20. Способ по любому из пп. 1-19, отличающийся тем, что иммуномодулирующее средство вводят в суточном количестве от около 2,5 мг до около 25 мг в пересчете на свободное основание.

21. Способ по любому из пп. 1-20, отличающийся тем, что стероид вводят в суточном количестве от около 20 мг до около 60 мг в пересчете на свободное основание.

22. Способ по любому из пп. 1-21, включающий циклическое введение селективного ингибитора JAK1, иммуномодулирующего агента и стероида или его фармацевтически приемлемой соли.

23. Способ по любому из пп. 1-22, отличающийся тем, что селективный ингибитор JAK1 вводят в суточном количестве от около 200 мг до около 1200 мг в пересчете на свободное основание в дни 1-28 в 28-дневном цикле лечения.

24. Способ по любому из пп. 1-23, отличающийся тем, что селективный ингибитор JAK1 вводят в виде одной или более лекарственных форм с замедленным высвобождением.

25. Способ по любому из пп. 1-24, отличающийся тем, что иммуномодулирующее средство вводят в суточном количестве от около 2,5 мг до около 25 мг в пересчете на свободное основание в дни 1-21 в 28-дневном цикле лечения.

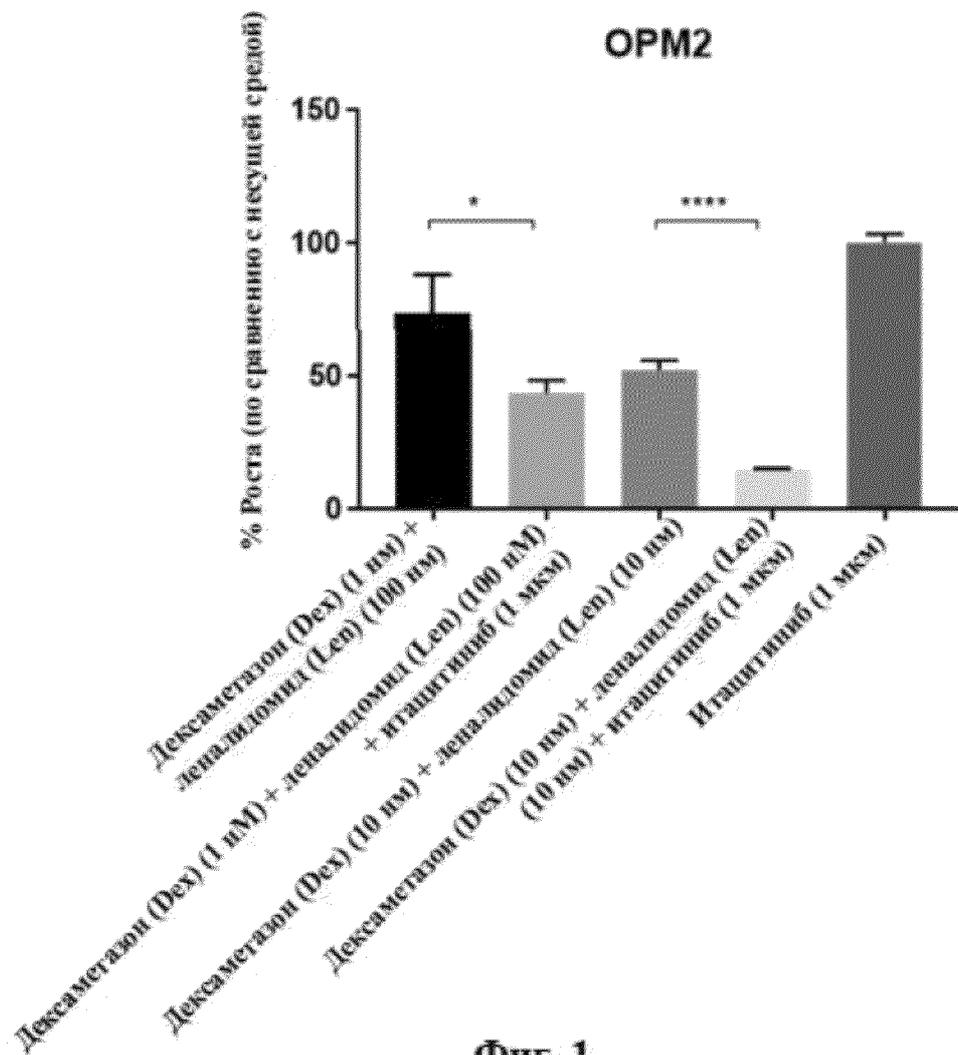
26. Способ по любому из пп. 1-25, отличающийся тем, что стероид вводят в количестве от около 20 мг до около 60 мг в пересчете на свободное основание через день в течение 1-28 дней в 28-дневном цикле лечения.

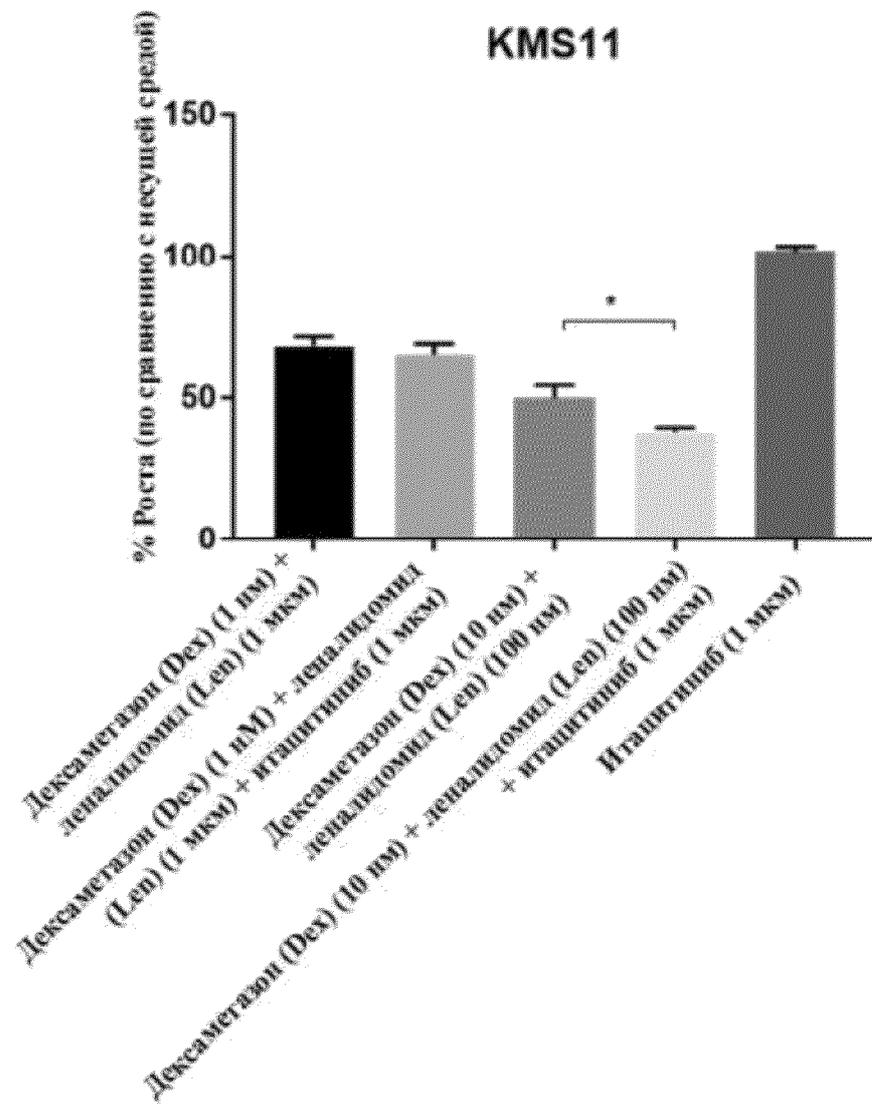
27. Способ лечения множественной миеломы у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту: (а) суточного количества {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ила}-3[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила или его фармацевтически приемлемой соли от около 200 до около 1200 мг в пересчете на свободное основание в дни 1-28 в 28-дневном цикле лечения; (б) суточного количества леналидомида или его фармацевтически

приемлемой соли около 10 мг в пересчете на свободное основание в дни 1-21 в 28-дневном цикле лечения; и (с) суточного количества метилпреднизолона или его фармацевтически приемлемой соли около 40 мг в пересчете на свободное основание через день в течение 1-28 дней 28-дневного цикла лечения.

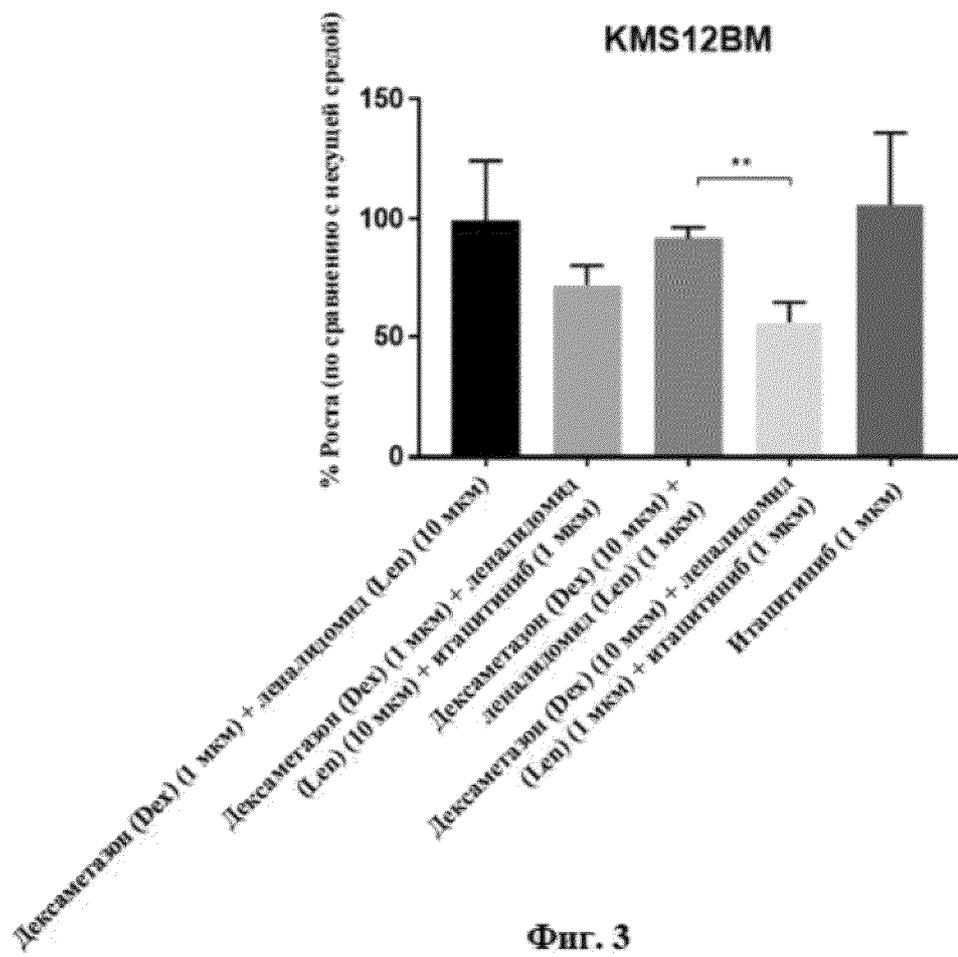
28. Способ лечения множественной миеломы у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту: (а) суточного количества {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ила}-3[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила или его фармацевтически приемлемой соли от около 200 до около 1200 мг в пересчете на свободное основание в дни 1-28 в 28-дневном цикле лечения; (b) суточного количества леналидомида или его фармацевтически приемлемой соли около 10 мг в пересчете на свободное основание в дни 1-21 в 28-дневном цикле лечения; и (с) суточного количества дексаметазона или его фармацевтически приемлемой соли от около 2 мг до около 20 мг в пересчете на свободное основание в дни 1-28 в 28-дневном цикле лечения.

По доверенности





Фиг. 2



Фиг. 3

