(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202291566 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.12.12

(22) Дата подачи заявки
2020.11.20

(51) Int. Cl. ***A61K 31/4439*** (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 7/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) КОМБИНИРОВАННЫЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ, СОДЕРЖАЩИЙ ИНГИБИТОР ALK2 И ИНГИБИТОР JAK2

(31) **62/939,241; 62/980,562; 63/035,194; 63/056,768**
(32) **2019.11.22; 2020.02.24; 2020.06.05; 2020.07.27**
(33) **US**
(86) **PCT/US2020/061497**
(87) **WO 2021/102258 2021.05.27**

(71) Заявитель:
ИНСАЙТ КОРПОРЕЙШН (US)

(72) Изобретатель:
Чэнь Яоюй, Стаббс Мэттью С., Чэнь Ин-Нань Пань, Пьюси Мишель (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) В изобретении предложены соединения, фармацевтические композиции, содержащие такие соединения, и способы применения таких соединений для лечения заболеваний или нарушений, связанных с JAK2 и/или ALK2.

202291566 A1

202291566 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420- 574373EA/061

КОМБИНИРОВАННЫЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ, СОДЕРЖАЩИЙ ИНГИБИТОР ALK2 И ИНГИБИТОР JAK2

РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

По данной заявке испрашивается приоритет по предварительной заявке США № 62/939241, поданной 22 ноября 2019 г., предварительной заявке США № 62/980562, поданной 24 февраля 2020 г., предварительной заявке США № 63/035194, поданной 5 июня 2020 г., и предварительной заявке США № 63/056,768, поданной 27 июля 2020 г., содержание которых включено в настоящее описание в полном объеме.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Миелопролиферативные новообразования (MPN) представляют собой группу заболеваний, вызывающих перепроизводство клеток крови (тромбоцитов, лейкоцитов и эритроцитов) в костном мозге. К MPN относятся истинная полицитемия (PV), первичный или эссенциальная тромбоцитемия (ET), первичный или идиопатический миелофиброз, хронический миелогенный (миелоцитарный) лейкоз (CML), хронический нейтрофильный лейкоз (CNL), ювенильный миеломоноцитарный лейкоз (JML) и хронический эозинофильный лейкоз (CEL)/гиперэозинофильный синдром (HES). Эти расстройства объединены в одну группу, поскольку они имеют некоторые или все из следующих признаков: вовлечение мультипотентных гемопоэтических клеток-предшественников, доминирование трансформированного клона над нетрансформированными гемопоэтическими клетками-предшественниками, гиперпродукция одного или нескольких гемопоэтических клонов при отсутствии определяемого стимул, независимое от фактора роста образование колоний in vitro, гиперцеллюлярность костного мозга, гиперплазия и дисплазия мегакариоцитов, аномалии преимущественно хромосом 1, 8, 9, 13 и 20, тромботические и геморрагические диатезы, избыточный экстрамедуллярный гемопоэз и спонтанная трансформация в острый лейкоз или развитие фиброза костного мозга, но с низкой частотой, как по сравнению с показателем при CML. Заболеваемость MPN широко варьируется: примерно от 3 случаев на 100000 человек старше 60 лет в год при CML до 0,13 на 100000 детей в возрасте от рождения до 14 лет в год при JML (Vardiman JW et al., Blood 100 (7): 2292-302, 2002).

Сохраняется потребность в новых методах лечения MPN, а также других видов рака и связанных с ними показаний.

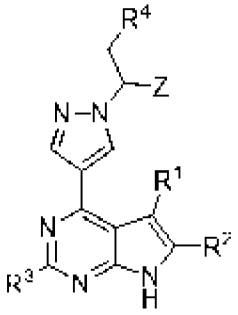
СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем документе предложен комбинированный лекарственный препарат, содержащий ингибитор ALK2 и ингибитор JAK2. Комбинированный лекарственный препарат используется для лечения различных видов рака, включая MPN, и связанных с ними показаний, таких как анемия. Комбинированный лекарственный препарат используется также для лечения некоторых JAK2-ассоциированных и/или ALK2-ассоциированных заболеваний.

В одном аспекте в настоящем документе предложена фармацевтическая комбинация, содержащая ингибитор JAK2 или его фармацевтически приемлемую соль и ингибитор ALK2 или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом аспекте в настоящем документе предложена фармацевтическая комбинация, содержащая

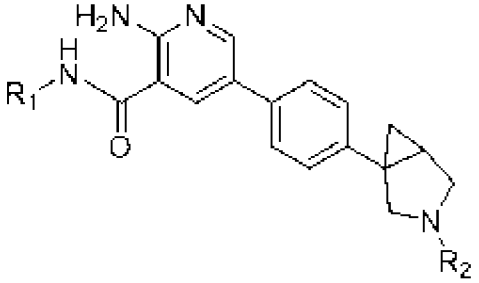
(i) ингибитор JAK2, имеющий формулу I:



(**I**)

или его фармацевтически приемлемую соль; и

(ii) ингибитор ALK2, имеющий формулу II:

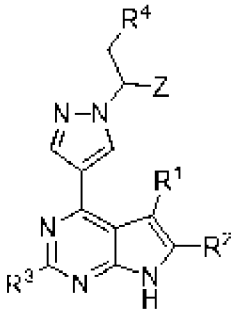


(**II**)

или его фармацевтически приемлемую соль.

В еще одном аспекте в настоящем документе предложена фармацевтическая композиция, содержащая ингибитор ALK2 или его фармацевтически приемлемую соль, ингибитор JAK2 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

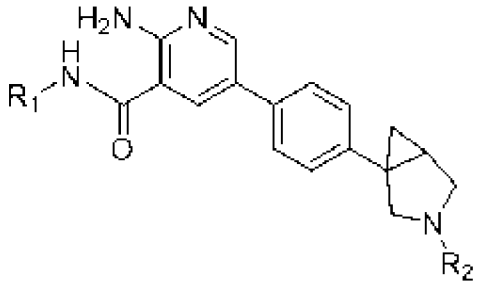
В еще одном аспекте в настоящем документе предложена фармацевтическая композиция, содержащая ингибитор ALK2, фармацевтически приемлемый носитель и ингибитор JAK2, имеющий формулу I:



(**I**)

или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном варианте фармацевтической композиции ингибитор ALK2 представляет собой соединение формулы II:

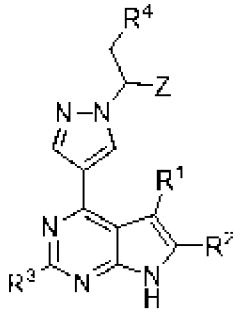


(**II**)

или его фармацевтически приемлемую соль.

В еще одном аспекте в настоящем документе предложен способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту ингибитора ALK2 или его фармацевтически приемлемой соли и ингибитора JAK2 или его фармацевтически приемлемой соли.

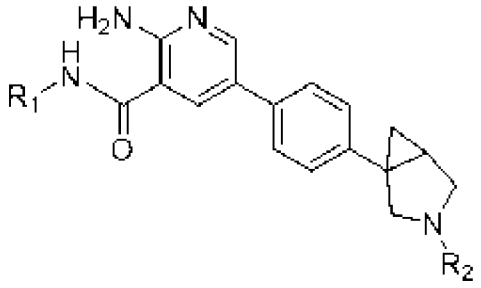
В еще одном аспекте в настоящем документе предложен способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту ингибитора ALK2 или его фармацевтически приемлемой соли и ингибитора JAK2, имеющего формулу I:



(**I**)

или его фармацевтически приемлемой соли.

В варианте осуществления способов ингибитор ALK2 представляет собой соединение формулы II:

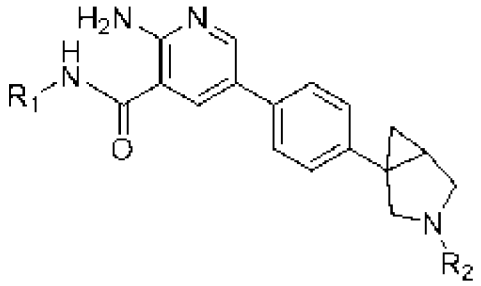


(**II**)

или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном аспекте в настоящем документе предложен способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту ингибитора ALK2 или его фармацевтически приемлемой соли.

В варианте осуществления способа лечения рака ингибитор ALK2 представляет собой соединение формулы II:



(**II**)

или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом варианте осуществления способа лечения рака ингибитор ALK2 вводят в виде монотерапии. В еще одном варианте осуществления изобретения ингибитор ALK2 вводят при отсутствии другого активного фармацевтического ингредиента. В еще другом варианте осуществления изобретения ингибитор ALK2 вводят при отсутствии ингибитора JAK2.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ФИГУР

На **фигуре 1** показано, как 100 мг/кг QD соединения формулы II корректируют анемию у мышей, вызванную одним скипидаром или в комбинации с соединением формулы I.

На **фигуре 2** показано, как 30 мг/кг два раза в день соединения формулы II корректируют анемию у мышей, вызванную одним скипидаром или в комбинации с соединением формулы I.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Введение комбинации ингибитора ALK2 и ингибитора киназы JAK2 обеспечивает неожиданные синергетические эффекты для лечения у субъекта рака, например, миелопролиферативных новообразований (MPN). Такой подход - комбинация или совместное введение двух типов агентов - может быть полезен при лечении индивидуумов, страдающих раком, которые, например, не реагируют на доступные в настоящее время методы лечения или устойчивы к ним.

Как описано в данном документе, для лечения рака могут эффективно использоваться низкие дозы ингибитора ALK2 и ингибитора JAK2, таким образом обеспечивая по крайней мере одно основание того, что существует синергизм при введении комбинации агентов, что может позволить снизить дозу каждого агента (по сравнению с утвержденными в настоящее время рекомендуемыми дозами, используемыми клиницистами) при достижении эффективного лечения. Это обеспечивает потенциально впечатляющие преимущества переносимости и эффективности по сравнению с другими противораковыми агентами.

Также в настоящем документе описаны способы лечения рака с использованием ингибитора ALK2 в качестве монотерапии, например, при отсутствии ингибитора JAK2.

Некоторые термины, используемые в настоящем документе, описаны ниже. Соединения по настоящему изобретению описаны с использованием стандартной номенклатуры. Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области техники, к которой относится данное изобретение.

Определения

Ниже перечислены определения различных терминов, используемых в настоящем документе. Эти определения применяются к терминам в том виде, в каком они используются в данном описании и в формуле изобретения, если в конкретных случаях нет ограничений, либо по отдельности, либо как часть более крупной группы.

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе обычно имеют такое же значение, которое обычно понимается специалистом в данной области техники. Как правило, используемая в настоящем документе номенклатура и лабораторные методы в области клеточных культур, молекулярной генетики, органической химии и химии пептидов хорошо известны и обычно используются в данной области.

Как используется в настоящем документе, указание в единственном числе относится к одному или более чем одному (то есть по меньшей мере к одному) грамматическому объекту. Например, «элемент» означает один элемент или более одного элемента. Кроме того, использование термина «включая», а также других форм, таких как «включать», «включает» и «включено», не является ограничивающим.

Как используется в настоящем документе, «фармацевтическая комбинация» или «комбинация» относится к составам отдельных соединений с инструкциями или без них по комбинированному применению или к комбинированным продуктам. Таким образом, комбинированные соединения могут быть полностью отдельными фармацевтическими лекарственными формами или фармацевтическими композициями, которые продаются независимо друг от друга и в которых инструкции по их совместному применению представлены только на упаковке, например, в листке-вкладыше и тому подобное, или в другой информации об одновременном или последовательном применении для совместного действия, например, предоставляемой врачам и медицинскому персоналу (например, устные сообщения, сообщения в письменной форме или тому подобное.

Как используется в настоящем документе, термин «монотерапия» означает, что в лечении используется один активный фармацевтический ингредиент для лечения заболевания или состояния. Монотерапия по-прежнему может включать лечение фармацевтически приемлемым носителем или вспомогательным веществом. В одном варианте способов, представленных в настоящем документе, единственный активный фармацевтически представляет собой соединение формулы II. В другом варианте

осуществления изобретения соединение формулы II вводят в виде монотерапии, а не в сочетании с ингибитором янус-киназы.

Как используется в настоящем документе, «лечение» или «излечение» относится к одному или нескольким из следующих: (1) предупреждение заболевания; например, предотвращение 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; (2) подавление заболевания; например, подавление заболевания, состояния или расстройства у индивидуума, который испытывает или проявляет патологию или симптоматику заболевания, состояния или расстройства (то есть остановка дальнейшего развития патологии и/или симптоматики); и (3) облегчение болезни; например, облегчение заболевания, состояния или расстройства у индивидуума, который испытывает или проявляет патологию или симптоматику заболевания, состояния или расстройства (то есть реверсия патологии и/или симптоматики), такую как уменьшение тяжести заболевания. В некоторых вариантах осуществления изобретения термин «лечение» или «излечение» относится к подавлению или облегчению заболевания.

Как используется в настоящем документе, термин «предотвращать» или «профилактика» означает отсутствие расстройства или развития заболевания, если оно не произошло, или отсутствие дальнейшего расстройства или развития заболевания, если расстройство или заболевание уже развились. Также рассматривается возможность предотвращать некоторые или все симптомы, связанные с расстройством или заболеванием.

Как используется в настоящем документе, термин «пациент», «индивидуум» или «субъект» относится к человеку или млекопитающему, отличному от человека. Млекопитающие, отличные от человека, включают, например, домашний скот и домашних животных, таких как овцы, быки, свиньи, собаки, кошки и морские млекопитающие. Предпочтительно, пациент, субъект или индивидуум представляет собой человека.

Как используется в настоящем документе, термины «эффективное количество», «фармацевтически эффективное количество» и «терапевтически эффективное количество» относятся к нетоксичному, но достаточному количеству агента для обеспечения желаемого биологического результата. Этим результатом может быть уменьшение или облегчение признаков, симптомов или причин болезни или любое другое желаемое изменение биологической системы. Соответствующее терапевтическое количество в каждом отдельном случае может быть определено специалистом в данной области с помощью стандартных экспериментов.

Как используется в настоящем документе, термин «фармацевтически приемлемый» относится к веществу, такому как носитель или разбавитель, которое не нарушает биологическую активность или свойства соединения и является относительно нетоксичным, то есть вещество можно вводить индивидууму, не вызывая нежелательных

биологических эффектов, или оно не взаимодействует неблагоприятно с любым из компонентов композиции, в которой оно содержится.

Как используется в настоящем документе, термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к производным описанных соединений, в которых исходное соединение модифицировано путем превращения имеющейся кислотной или основной группу в вид соли. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но этим е ограничиваются, соли минеральных или органических кислот с основными группами, такими как амины; щелочные или органические соли с кислотными группами, такими как карбоновые кислоты; и тому подобное. Фармацевтически приемлемые соли, описанные в настоящем документе, включают обычные нетоксичные соли исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Фармацевтически приемлемые соли, обсуждаемые в настоящем документе, могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основную или кислотную группу, обычными химическими способами. Как правило, такие соли могут быть получены реакцией форм свободной кислоты или основания этих соединений со стехиометрическим количеством соответствующего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе, или в их смеси; обычно используются неводные среды, такие как эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил. Фраза «фармацевтически приемлемая соль» не ограничивается моносолью или солью 1:1. Например, «фармацевтически приемлемая соль» также включает бис-соли, такие как бис-гидрохлоридная соль. Списки подходящих солей можно найти в работах Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 и Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977), каждая из которых полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

Как используется в настоящем документе, термин «композиция» или «фармацевтическая композиция» относится к смеси по меньшей мере одного соединения с фармацевтически приемлемым носителем. Фармацевтическая композиция облегчает введение композиции пациенту или субъекту. В данной области техники существует множество способов введения соединения, включая, но этим не ограничиваясь, внутривенное, пероральное, аэрозольное, парентеральное, глазное, легочное и местное введение.

Как используется в настоящем документе, термин «фармацевтически приемлемый носитель» означает фармацевтически приемлемое вещество, композицию или носитель, такие как жидкий или твердый наполнитель, стабилизатор, диспергатор, суспендирующий агент, разбавитель, эксципиент, загуститель, растворитель или инкапсулирующий материал, участвующий в переносе или транспортировке соединения, полезного для пациента, так что оно может выполнять свою предполагаемую функцию. Обычно такие конструкции переносят или транспортируют из одного органа или части тела в другой орган или часть тела. Каждый носитель должен быть «приемлемым» в том смысле, что он совместим с другими ингредиентами препарата, включая описанное в настоящем

документе соединение, и не должен быть вредным для пациента. Некоторые примеры веществ, которые могут служить фармацевтически приемлемыми носителями, включают: сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлоза и ее производные, такие как натрийкарбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; порошкообразный трагакант; солод; желатин; тальк; вспомогательные вещества, такие как масло какао и воск для суппозиториев; масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; гликоли, такие как пропиленгликоль; полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; агар; буферные агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; поверхностно-активные вещества; альгиновая кислота; апирогенная вода; изотонический раствор; раствор Рингера; этиловый спирт; фосфатные буферные растворы; и другие нетоксичные совместимые вещества, используемые в фармацевтических составах.

Как используется в настоящем документе, термин «фармацевтически приемлемый носитель» также включает любые и все покрытия, антибактериальные и противогрибковые агенты, агенты, замедляющие всасывание и тому подобное, которые совместимы с активностью соединения, описанного в настоящем документе, и являются физиологически приемлемыми для пациента. В композиции также могут быть включены дополнительные активные соединения. «Фармацевтически приемлемый носитель» может дополнительно включать фармацевтически приемлемую соль соединения (соединений), описанного в настоящем документе. Другие дополнительные ингредиенты, которые могут быть включены в фармацевтические композиции, известны в данной области техники и описаны, например, в работе Remington's Pharmaceutical Sciences (Genaro, Ed., Mack Publishing Co., 1985, Easton, PA), которая включена в настоящее описание в качестве ссылки.

Как используется в настоящем документе, термин «ALK2» или «ALK-2» относится к рецептору активина A типа I (ACVRI), также известному как ACVRLK2; SKR1; ACVR1A; рецептору активина I типа; киназе 2, подобно рецептору активина; рецептор серин/треонин-протеинкиназы R1; рецептору суперсемейства TGF-B типа I; ACTRI; TSRI; рецептору активина A, киназе 2 типа II; рецептору активина типа-1; гидроксиалкилпротеинкиназе; ACTR-I; TSR-I. Следовательно, «ингибитор ALK2», используемый в данном документе, относится к соединению, которое модулирует активность ALK2.

Как используется в настоящем документе, термин «JAK2» относится к янус-киназе-2, члену семейства внутриклеточных нерецепторных тирозинкиназ янус (JAK1, JAK2, JAK3, TYK2), которые передают опосредованные цитокинами сигналы через путь JAK-STAT. Таким образом, «ингибитор JAK2», используемый в данном документе, относится к соединению, которое модулирует активность JAK2. Ингибитор JAK2 включает соединения, которые специфически модулируют JAK2, а также соединения,

которые модулируют JAK2 и одну или несколько других янус-киназ, например, соединения-ингибиторы JAK1/2.

Термин «отдельный состав», как используется в настоящем документе, относится к одному носителю или наполнителю, составленному для доставки пациенту эффективных количеств обоих терапевтических средств. Один носитель предназначен для доставки эффективного количества каждого из агентов вместе с фармацевтически приемлемыми носителями или эксципиентами. В некоторых вариантах осуществления изобретения носитель представляет собой таблетку, капсулу, пилюлю или пластырь. В других вариантах осуществления носитель представляет собой раствор или суспензию.

Термин «стандартная доза» используется в настоящем документе для обозначения одновременного введения обоих агентов вместе в одной лекарственной форме пациенту, проходящему лечение. В некоторых вариантах осуществления изобретения стандартная доза представляет собой один состав. В некоторых вариантах осуществления изобретения стандартная доза включает один или несколько носителей, так что каждый носитель включает эффективное количество по меньшей мере одного из агентов вместе с фармацевтически приемлемыми носителями и эксципиентами. В некоторых вариантах осуществления изобретения стандартная доза представляет собой одну или несколько таблеток, капсул, пилюль или пластырей, вводимых пациенту одновременно.

Термин «комбинированная терапия» относится к введению двух или более терапевтических соединений для лечения терапевтического состояния или нарушения, описанного в настоящем изобретении. Такое введение включает совместное введение этих терапевтических соединений по существу одновременно, например, в одной капсуле с фиксированным соотношением активных ингредиентов или в нескольких или в отдельных контейнерах (например, капсулах) для каждого активного ингредиента. Кроме того, такое введение также включает последовательное применение каждого типа терапевтического соединения либо приблизительно в одно и то же время, либо в разное время. В любом случае схема лечения будет обеспечивать благоприятные эффекты комбинации лекарственных средств при лечении состояний или нарушений, описанных в настоящем документе.

Комбинация агентов, описанных в настоящем документе, может проявлять синергетический эффект. Термин «синергический эффект», используемый в данном документе, относится к действию двух агентов, таких как, например, ингибитор ALK2 (например, ингибитор ALK2 формулы II) и ингибитор JAK2 (например, ингибитор JAK2 формулы I), производя эффект, например, замедление симптоматического прогрессирования рака или его симптомов, который больше, чем простое суммирование эффектов каждого лекарства, вводимого по отдельности. Синергетический эффект можно рассчитать, например, с помощью подходящих методов, таких как уравнение сигмоиды-Emax (Holford, N. H. G. and Scheiner, L. B., Clin. Pharmacokinet. 6: 429-453 (1981), уравнение аддитивности Loewe (Loewe, S. and Muischnek, H., Arch. Exp. Pathol Pharmacol. 114: 313-326 (1926)) и уравнение медианного эффекта (Chou, T. C. and Talalay, P., Adv.

Enzyme Regul. 22: 27-55 (1984)). Каждое уравнение, упомянутое выше, может быть применено к экспериментальным данным для построения соответствующего графика, помогающего оценить эффекты комбинации лекарственных средств. Соответствующие графики, связанные с упомянутыми выше уравнениями, представляют собой кривую концентрации-эффекта, кривую изоболограммы и кривую комбинированного индекса, соответственно.

Как используется в настоящем документе, термин «синергизм» относится к эффекту, достигаемому при совместном использовании активных ингредиентов, то есть ингибитора ALK2 и ингибитора JAK2, больше, чем сумма эффектов, возникающих при использовании соединений по отдельности.

В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен комбинированный лекарственный препарат, содержащий эффективное количество ингибитора JAK2 и ингибитора ALK2. «Эффективное количество» комбинации агентов (то есть ингибитора ALK2 (например, ингибитора ALK2 формулы II) и ингибитора JAK2 (например, ингибитора JAK2 формулы I)) представляет собой количество, достаточное для обеспечения заметного улучшения по сравнению с исходными клинически наблюдаемыми признаками и симптомами нарушений, которые лечат комбинацией.

«Пероральная лекарственная форма» включает стандартную лекарственную форму, прописанную или предназначенную для перорального введения.

В настоящем документе предложена комбинация терапевтических агентов и введение комбинации агентов для лечения рака, а также соответствующие показания. Как используется в настоящем документе, термин «рак» включает родственные признаки, такие как анемия. Как используется в настоящем документе, «комбинация агентов» и аналогичные термины относятся к комбинации двух типов агентов: ингибитора ALK2 или его фармацевтически приемлемой соли и ингибитора JAK2 или его фармацевтически приемлемой соли. Также предусмотрено использование рацемических смесей отдельных агентов. К фармакологически активным метаболитам относятся те, которые неактивны, но превращаются в фармакологически активные формы в организме после введения.

Как используется в настоящем документе, термин «алкил» сам по себе или как часть другого заместителя означает, если не указано иное, углеводород с прямой или разветвленной цепью, имеющий указанное число атомов углерода (то есть C_1-C_6-алкил означает алкил, имеющий от одного до шести атомов углерода) и включает прямые и разветвленные цепи. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложены C_1-C_3, C_1-C_4, C_1-C_6 алкильные группы. Примеры включают метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, трет-бутил, пентил, неопентил и гексил.

Как используется в настоящем документе, термин «алкенил» относится к одновалентной группе, полученной из углеводородного фрагмента, содержащей в некоторых вариантах осуществления от двух до четырех, от двух до шести или от двух до восьми атомов углерода, имеющих по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь. Алкенильная группа может быть или не быть точкой присоединения к другой

группе. Термин «алкенил» включает, но не ограничивается ими, этенил, 1-пропенил, 1-бутенил, гептенил, октенил и тому подобное.

Как используется в настоящем документе, термин «алкинил» относится к одновалентной группе, полученной из углеводородного фрагмента, содержащей в некоторых вариантах осуществления от двух до четырех, от двух до шести или от двух до восьми атомов углерода, имеющего по меньшей мере одну тройную углерод-углеродную связь. Алкинильная группа может быть или не быть точкой присоединения к другой группе. Термин «алкинил» включает, но не ограничивается ими, этинил, 1-пропинил, 1-бутинил, гептинил, октинил и тому подобное.

Как используется в настоящем документе, термин «алкокси» относится к группе -О-алкил, где алкил имеет значение, определенное в данном документе. Алкокси включает, например, метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, втор-бутокси, трет-бутокси и тому подобное. В одном варианте осуществления в настоящем документе предложены C_1-C_3, C_1-C_4, C_1-C_6 алкокси группы.

Как используется в настоящем документе, термин «гало» или «галоген» сам по себе или как часть другого заместителя означает, если не указано иное, атом фтора, хлора, брома или йода.

Как используется в настоящем документе, термин «циклоалкил» означает частично или полностью насыщенную неароматическую карбоциклическую систему, имеющую 1, 2 или 3 кольца, где такие кольца могут быть конденсированы. Термин «конденсированный» означает, что второе кольцо присутствует (то есть присоединено или образовано) за счет наличия двух соседних атомов, общих (то есть общих) с первым кольцом. Циклоалкил также включает бициклические структуры, которые могут быть мостиковыми или спироциклическими по своей природе, при этом каждое отдельное кольцо в составе бицикла варьируется в диапазоне3-10, 3-8, 3-7, 3-6 и 5-10 атомов. Термин «циклоалкил» включает, но этим не ограничивается, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, бицикло[3.1.0]гексил, спиро[3.3]гептанил, бицикло[2.2.2]октанил и бицикло[1.1.1]пентил. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлены 3-10 членные циклоалкильные группы. В другом варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлены C_8 циклоалкильные группы. В еще одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлены бицикло-C_8 циклоалкильные группы.

Как используется в настоящем документе, термин «гетероциклоалкил» означает неароматическую карбоциклическую систему, содержащую 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и имеющую 1, 2 или 3 кольца, где такие кольца могут быть конденсированы, где конденсирование определено выше. Гетероциклоалкил также включает бициклические структуры, которые могут быть мостиковыми или спироциклическими по своей природе, при этом каждое отдельное кольцо в составе бицикла варьирует в диапазоне 3-8, 5-10, 4-6 или 3-10 атомов и содержит 0, 1 или 2 атома N, O или S. Термин «гетероциклоалкил» включает циклические сложные эфиры (то есть

лактоны) и циклические амиды (то есть лактамы), а также конкретно включает, но не ограничивается ими, эпоксидил, оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил (то есть оксанил), пиранил, диоксанил, азиридинил, азетидинил, пирролидинил, 2,5-дигидро-1H-пирролил, оксазолидинил, тиазолидинил, пиперидинил, морфолинил, пиперазинил, тиоморфолинил, 1,3-оксазинанил, 1,3-тиазинанил, 2-азабицикло[2.1.1]гексанил, 5-азабицикло[2.1.1]гексанил, 6-азабицикло[3.1.1]гептанил, 2-азабицикло[2.2.1]гептанил, 3-азабицикло[3.1.1]гептанил, 2-азабицикло[3.1.1]гептанил, 3-азабицикло[3.1.0]гексанил, 2-азабицикло[3.1.0]гексанил, 3-азабицикло[3.2.1]октанил, 8-азабицикло[3.2.1]-октанил, 3-окса-7-азабицикло[3.3.1]нонанил, 3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонанил, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептанил, 6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептанил, 2-азаспиро[3.3]гептанил, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанил, 2-оксаспиро[3.3]гептанил, 2-оксаспиро[3.5]нонанил, 3-оксаспиро[5,3]-нонанил и 8-оксабицикло[3.2.1]октанил. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложены 3-10 членные гетероциклоалкильные группы. В другом варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложены 5-10 членные гетероциклоалкильные группы. В еще другом варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложены 4-6 членные гетероциклоалкильные группы.

Как используется в настоящем документе, термин «гетероарил» означает ароматическую карбоциклическую систему, содержащую 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и имеющую 1, 2 или 3 кольца, где такие кольца могут быть конденсированы, где конденсирование определено выше. Термин «гетероарил» включает, но не ограничивается ими, фуранил, тиофенил, оксазолил, тиазолил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, изоксазолил, изотиазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, пиридинил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, имидазо[1,2-a]пиридинил, пиразоло[1,5-a]пиридинил, 5,6,7,8-тетрагидроизохинолинил, 5,6,7,8-тетрагидрохинолинил, 6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридинил, 6,7-дигидро-5H-циклопента[c]-пиридинил, 1,4,5,6-тетрагидроциклопента[c]пиразолил, 2,4,5,6-тетрагидроциклопента[c]-пиразолил, 5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразолил, 6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-b]-[1,2,4]триазолил, 5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридинил, 4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиридинил, 4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазолил и 4,5,6,7-тетрагидро-2H-индазолил. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложены 5-10 членные гетероарильные группы.

Следует понимать, что, если циклоалкильная, гетероциклоалкильная или гетероарильная группа может быть связана или иным образом присоединена к указанной группе через различные атомы в кольце (то есть показанные или описанные без обозначения конкретной точки присоединения), тогда подразумеваются все возможные точки, будь то через атом углерода или, например, через трехвалентный атом азота. Например, термин «пиридинил» означает 2-, 3- или 4-пиридинил, термин «тиенил» означает 2- или 3-тиенил и так далее.

Как используется в настоящем документе, термин «замещенный» означает, что атом или группа атомов заменили водород в качестве заместителя, присоединенного к другой группе.

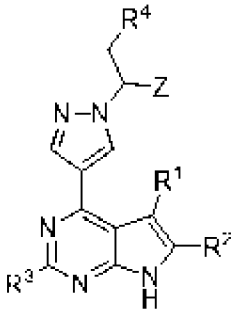
Как используется в настоящем документе, термин «необязательно замещенный» означает, что группа, на которую делается ссылка, может быть замещенной или незамещенной. В одном варианте осуществления указанная группа необязательно замещена нулем заместителей, то есть указанная группа является незамещенной. В другом варианте осуществления указанная группа необязательно замещена одной или несколькими дополнительными группами, индивидуально и независимо выбранными из групп, описанных в настоящем документе.

Фармацевтические комбинации

В одном аспекте в настоящем документе предложена фармацевтическая комбинация, содержащая ингибитор JAK2 или его фармацевтически приемлемую соль и ингибитор ALK2 или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом аспекте в настоящем документе предложена фармацевтическая комбинация, содержащая ингибитор ALK2 или его фармацевтически приемлемую соль и

(i) ингибитор JAK2, имеющий формулу I:



(**I**)

или его фармацевтически приемлемую соль;

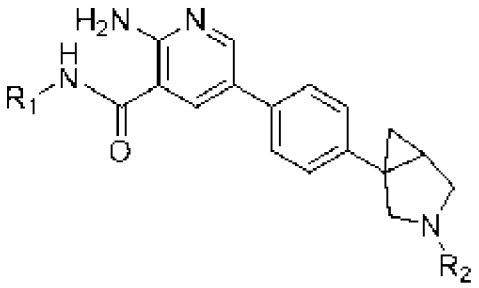
где

R^1, R^2 и R^3 независимо выбраны из группы, включающей водород, галоген и C_{1-4} алкил;

R^4 выбран из группы, включающей водород, галоген, циано, нитро, гидрокси, C_{1-4} алкил и C_{1-4} алкокси; и

Z представляет собой 3-6 членный циклоалкил.

В варианте фармацевтическая комбинация, ингибитор ALK2 представляет собой соединение формулы II:



(**II**)

или его фармацевтически приемлемую соль;

где

R_1 представляет собой мостиковый 5-10 членный циклоалкил, необязательно одно-, два- или тризамещенный гидроксилом или C_1-C_3 алкокси;

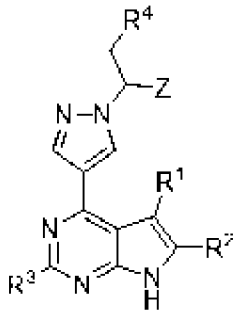
R^2 выбран из группы, включающей C_1-C_3 алкил, C_2-C_4 алкенил, C_2-C_4 алкинил, C_1-C_3 алкокси, 3-6 членный циклоалкил и 3-6 членный гетероциклоалкил, которые все необязательно замещены R^3; и

R^3 выбран из группы, включающей гидрокси, галоген, циано, нитро, SO_2-C_1-C_3 алкил и SO_3H.

В одном варианте формулы II, R_1 представляет собой мостиковый C_8-циклоалкил, замещенный гидроксилом. В другом варианте осуществления изобретения R_2 представляет собой тетрагидропиран. В еще одном варианте осуществления изобретения R_1 представляет собой мостиковый C_8-циклоалкил, замещенный гидроксилом, и R_2 представляет собой тетрагидропиран.

В еще одном аспекте в настоящем документе предложена фармацевтическая комбинация, содержащая

(i) ингибитор JAK2, имеющий формулу I:



(**I**)

или его фармацевтически приемлемую соль;

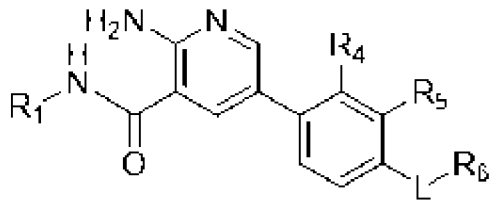
где

R^1, R^2 и R^3 независимо выбраны из группы, включающей водород, галоген и C_{1-4} алкил;

R^4 выбран из группы, включающей водород, галоген, циано, нитро, гидрокси, C_{1-4} алкил и C_{1-4} алкокси;

Z представляет собой 3-6 членный циклоалкил; и

(ii) ингибитор ALK2, имеющий формулу IIa:



(**IIa**)

или его фармацевтически приемлемую соль;

где

L представляет собой связь, $(CH_2)_n$, $-CH(CH_3)-$, $-O-(CH_2)_n-$, $-C(O)-$ или $-C(O)-NH-(CH_2)_n-$;

n обозначает 1, 2, или 3;

R^1 выбран из 3-7 членный циклоалкила, необязательно одно-, два- или тризамещенного заместителем, независимо выбранным из гидроксила, галогена, C_1-C_3 алкила; мостикового 5-10 членного циклоалкила, необязательно одно-, два- или тризамещенного гидроксилом, или

C_1-C_3 алкокси;

R_4 и R_5, каждый, независимо, выбраны из группы, включающей H, галоген, C_1-C_3 алкил;

R_6 представляет собой 5-10 членный гетероциклоалкил, необязательно одно-, два- или тризамещенный R_2;

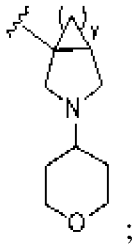
R_2, независимо, в каждом случае, выбран из группы, включающей C_1-C_3 алкил, C_1-C_3 алкокси, C_1-C_3 алкокси-C_1-C_3 алкил, C_1-C_3 алкил, C_2-C_4 алкинил, C_1-C_3 алкил, $(CH_2)_m$-R_3, где алкил и алкокси, необязательно одно-, два- или тризамещены независимо галогеном или циано;

m обозначает 0, 1, 2 или 3;

R^3 представляет собой 4-6 членный гетероциклоалкил, необязательно одно-, два- или тризамещенный заместителем, независимо выбранным из группы, включающей оксо, SO_2-C_1-C_3 алкила, C_1-C_3 алкила и 3-6 членного циклоалкила, где алкил и циклоалкил, необязательно одно-, два- или тризамещены галогеном;

альтернативно, два R_3, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-6 членный циклоалкил.

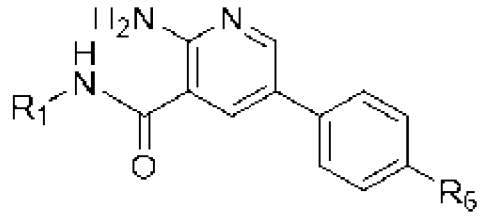
В одном варианте формулы IIa, L-R_6 представляет собой



;

где y обозначает 1, 2, или 3.

В варианте фармацевтической комбинации ингибитор ALK2 формулы IIa представляет собой соединение формулы IIb:

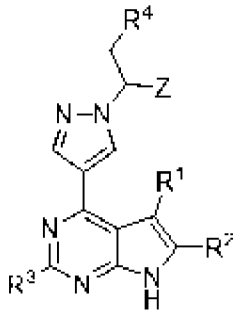


(**IIb**)

или его фармацевтически приемлемую соль.

В еще одном аспекте в настоящем документе предложена фармацевтическая комбинация, содержащая

(i) ингибитор JAK2, имеющий формулу I:



(**I**)

или его фармацевтически приемлемую соль;

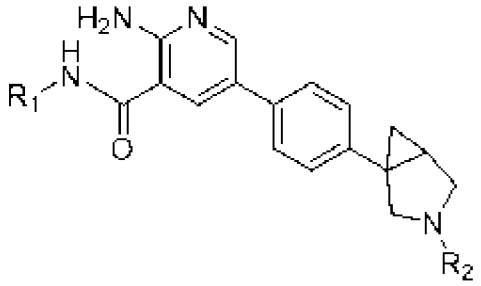
где

R^1, R^2 и R^3 независимо выбраны из группы, включающей водород, галоген и C_{1-4} алкил;

R^4 выбран из группы, включающей водород, галоген, циано, нитро, гидрокси, C_{1-4} алкил и C_{1-4} алкокси;

Z представляет собой 3-6 членный циклоалкил; и

(ii) ингибитор ALK2, имеющий формулу II:



(**II**)

или его фармацевтически приемлемую соль;

где

R_1 представляет собой мостиковый 5-10 членный циклоалкил, необязательно одно-, два- или тризамещенный гидроксилом или C_1-C_3 алкокси;

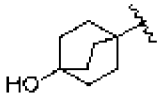
R^2 выбран из группы, включающей C_1-C_3 алкил, C_2-C_4 алкенил, C_2-C_4 алкинил, C_1-C_3 алкокси, 3-6 членный циклоалкил и 3-6 членный гетероциклоалкил, которые все необязательно замещены R^3; и

R^3 выбран из группы, включающей гидрокси, галоген, циано, нитро, SO_2-C_1-C_3 алкил и SO_3H.

В одном варианте формулы I R^1 представляет собой водород. В другом варианте осуществления изобретения R_2 представляет собой водород. В еще одном варианте

осуществления изобретения R^3 представляет собой водород. В еще другом варианте осуществления изобретения R^4 представляет собой циано. В одном варианте осуществления изобретения R^1, R^2 и R^3, все представляют собой водород и R^4 представляет собой циано. В другом варианте осуществления изобретения Z представляет собой циклооктил.

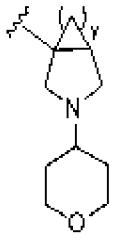
В одном варианте формулы II R_1 представляет собой мостиковый C_8-циклоалкил, замещенный гидроксилом. В другом варианте осуществления изобретения R^1 представляет собой



.

В еще одном варианте осуществления изобретения R_2 представляет собой тетрагидропиран. В другом варианте осуществления изобретения R_1 представляет собой мостиковый C_8-циклоалкил, замещенный гидроксилом, и R_2 представляет собой тетрагидропиран.

В одном варианте формулы II L-R_6 представляет собой



;

где у обозначает 1, 2, или 3.

В другом варианте фармацевтической комбинации ингибитор JAK2 формулы I представляет собой 3-циклооктил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]-пропаннитрил или его фармацевтически приемлемую соль.

В еще одном варианте фармацевтической комбинации ингибитор JAK2 формулы I представляет собой (3R)-3-циклооктил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]-пропаннитрил или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом варианте фармацевтической комбинации, ингибитор JAK2 формулы I представляет собой (3R)-3-циклооктил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]-пропаннитрил соль фосфорной кислоты.

В еще другом варианте фармацевтической комбинации ингибитор ALK2 формулы II представляет собой 2-амино-N-(4-гидрокси-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-5-(4-(3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)фенил)никотинамид или его фармацевтически приемлемую соль.

В варианте фармацевтической комбинации ингибитор ALK2 формулы II представляет собой 2-амино-N-(4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)-5-(4-((1R,5S)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)фенил)никотинамид (соединение A) или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом варианте фармацевтической комбинации ингибитор ALK2 формулы II представляет собой 2-амино-N-(4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)-5-(4-((1S,5R)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)фенил)никотинамид или его фармацевтически приемлемую соль.

В еще одном варианте фармацевтической комбинации ингибитор JAK2 формулы I представляет собой 3-циклооктил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрил или его фармацевтически приемлемую соль, и ингибитор ALK2 формулы II представляет собой 2-амино-N-(4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)-5-(4-(3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)фенил)никотинамид или его фармацевтически приемлемую соль.

В еще другом варианте фармацевтической комбинации ингибитор JAK2 формулы I представляет собой соль фосфорной кислоты 3-циклооктил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрила, и ингибитор ALK2 формулы II представляет собой 2-амино-N-(4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)-5-(4-(3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)фенил)никотинамид или его фармацевтически приемлемую соль.

В варианте фармацевтической комбинации, ингибитор JAK2 формулы I представляет собой (3R)-3-циклооктил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрил или его фармацевтически приемлемую соль, и ингибитор ALK2 формулы II представляет собой 2-амино-N-(4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)-5-(4-((1R,5S)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)фенил)никотинамид (соединение A) или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом варианте фармацевтической комбинации ингибитор JAK2 формулы I представляет собой (3R)-3-циклооктил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрил соль фосфорной кислоты, и ингибитор ALK2 формулы II представляет собой 2-амино-N-(4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)-5-(4-((1R,5S)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)фенил)никотинамид (соединение A) или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном варианте осуществления изобретения ингибитор ALK2 вводят в дозе, выбранной из группы, включающей 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг и 50 мг. В другом варианте осуществления изобретения ингибитор ALK2 вводят в дозе 5 мг. В еще одном варианте осуществления изобретения ингибитор ALK2 вводят в дозе 10 мг. В еще другом варианте осуществления изобретения ингибитор ALK2 вводят в дозе 15 мг. В одном варианте осуществления изобретения ингибитор ALK2 вводят в дозе 20 мг. В другом варианте осуществления изобретения ингибитор ALK2 вводят в дозе 25 мг. В еще одном варианте осуществления изобретения ингибитор ALK2 вводят в дозе 50 мг. В еще другом варианте осуществления изобретения ингибитор ALK2 вводят перорально в виде таблетки. В другом варианте осуществления изобретения ингибитор ALK2 вводят один раз в день (QD).

В одном варианте осуществления изобретения ингибитор JAK2 вводят в дозе, выбранной из группы, включающей 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг и 50 мг. В другом варианте осуществления изобретения ингибитор JAK2 вводят в дозе 5 мг. В еще одном варианте осуществления изобретения ингибитор JAK2 вводят в дозе 10 мг. В еще другом варианте осуществления изобретения ингибитор JAK2 вводят в дозе 15 мг. В одном варианте осуществления изобретения ингибитор JAK2 вводят в дозе 20 мг. В другом варианте осуществления изобретения ингибитор JAK2 вводят в дозе 25 мг. В еще одном варианте осуществления изобретения ингибитор JAK2 вводят в дозе 50 мг. В еще другом варианте осуществления изобретения ингибитор JAK2 вводят перорально в виде таблетки. В другом варианте осуществления изобретения ингибитор JAK2 вводят два раза в день (BID).

В одном варианте осуществления изобретения ALK2 вводят в дозе 50 мг QD и ингибитор JAK2 вводят в дозе 15 мг BID. В другом варианте осуществления изобретения ALK2 вводят в дозе 50 мг QD и ингибитор JAK2 вводят в дозе 20 мг BID. В еще одном варианте осуществления изобретения ALK2 вводят в дозе 50 мг QD и ингибитор JAK2 вводят в дозе 25 мг BID. В еще другом варианте осуществления изобретения ALK2 вводят в дозе 50 мг QD и ингибитор JAK2 вводят в дозе 10 мг BID.

Введение фармацевтической комбинации, представленной в настоящем документе, может привести к благоприятному эффекту, например, синергический терапевтический эффект, например, в отношении облегчения, замедления прогрессирования или подавления симптомов, а также может привести к дополнительным неожиданным положительным эффектам, например, меньшему количеству побочных эффектов, улучшению качества жизни или снижению заболеваемости по сравнению с монотерапией с применением только одного из фармацевтически активных ингредиентов, используемых в комбинации изобретения.

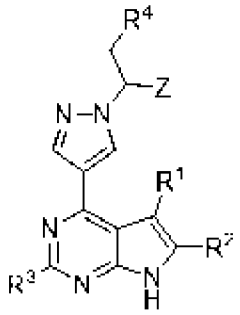
Ингибиторы JAK2, представленные в настоящем документе, их синтез и их биологическая активность против JAK2 можно найти в PCT/US2006/047369 (WO2007070514), который полностью включен посредством ссылки.

Ингибиторы ALK2, представленные в настоящем документе, их синтез и их биологическая активность против ALK2 можно найти в PCT/CN2017/093385 (WO2018014829), который полностью включен посредством ссылки.

Фармацевтические композиции

В одном аспекте в настоящем документе предложена фармацевтическая композиция, содержащая ингибитор JAK2 или его фармацевтически приемлемую соль, ингибитор ALK2 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

В другом аспекте в настоящем документе предложена фармацевтическая композиция, содержащая ингибитор ALK2, фармацевтически приемлемый носитель и ингибитор JAK2, имеющий формулу I:



(**I**)

или его фармацевтически приемлемую соль;

где

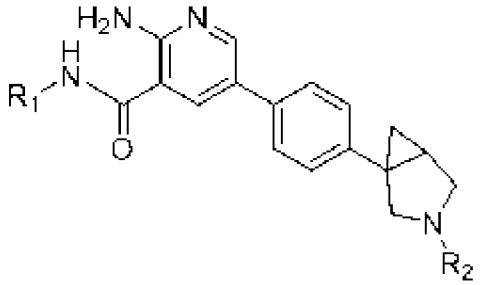
R^1, R^2 и R^3 независимо выбраны из группы, включающей водород, галоген и C_{1-4} алкил;

R^4 выбран из группы, включающей водород, галоген, циано, нитро, гидрокси, C_{1-4} алкил и C_{1-4} алкокси; и

Z представляет собой 3-6 членный циклоалкил.

В одном варианте формулы I, R^1 представляет собой водород. В другом варианте осуществления изобретения R_2 представляет собой водород. В еще одном варианте осуществления изобретения R^3 представляет собой водород. В еще другом варианте осуществления изобретения R^4 представляет собой циано. В одном варианте осуществления изобретения R^1, R^2 и R^3, все представляют собой водород и R^4 представляет собой циано. В другом варианте осуществления изобретения Z представляет собой циклооктил.

В одном варианте фармацевтической композиции ингибитор ALK2 представляет собой соединение формулы II:



(**II**)

или его фармацевтически приемлемую соль;

где

R_1 представляет собой мостиковый 5-10 членный циклоалкил, необязательно одно-, два- или тризамещенный гидроксилом или C_1-C_3 алкокси;

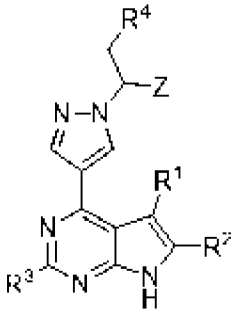
R^2 выбран из группы, включающей C_1-C_3 алкил, C_2-C_4 алкенил, C_2-C_4 алкинил, C_1-C_3 алкокси, 3-6 членный циклоалкил и 3-6 членный гетероциклоалкил, которые все необязательно замещены R^3; и

R^3 выбран из группы, включающей гидрокси, галоген, циано, нитро, SO_2-C_1-C_3 алкил и SO_3H.

В одном варианте формулы II R_1 представляет собой мостиковый C_8-циклоалкил, замещенный гидроксилом. В другом варианте осуществления изобретения R_2 представляет собой тетрагидропиран. В еще одном варианте осуществления изобретения R_1 представляет собой мостиковый C_8-циклоалкил, замещенный гидроксилом, и R_2 представляет собой тетрагидропиран.

В другом аспекте в настоящем документе предложена фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель,

(i) ингибитор JAK2, имеющий формулу I:



(**I**)

или его фармацевтически приемлемую соль;

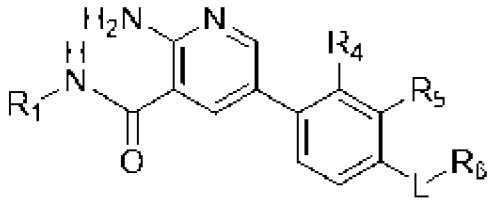
где

R^1, R^2 и R^3 независимо выбраны из группы, включающей водород, галоген и C_{1-4} алкил;

R^4 выбран из группы, включающей водород, галоген, циано, нитро, гидрокси, C_{1-4} алкил и C_{1-4} алкокси;

Z представляет собой 3-6 членный циклоалкил; и

(ii) ингибитор ALK2, имеющий формулу IIa:



(**IIa**)

или его фармацевтически приемлемую соль;

где

L представляет собой связь, $(CH_2)_n$, $-CH(CH_3)-$, $-O-(CH_2)_n-$, $-C(O)-$ или $-C(O)-NH-(CH_2)_n-$;

n обозначает 1, 2 или 3;

R^1 выбран из 3-7 членного циклоалкила, необязательно одно-, два- или тризамещенного заместителем, независимо выбранным из гидроксила, галогена, C_1-C_3

алкила; мостикового 5-10 членного циклоалкила, необязательно одно-, два- или тризамещенного гидроксилом, или C_1-C_3 алкокси;

R_4 и R_5, каждый, независимо, выбраны из группы, включающей H, галоген, C_1-C_3 алкил;

R_6 представляет собой 5-10 членный гетероциклоалкил, необязательно одно-, два- или тризамещенный R_2;

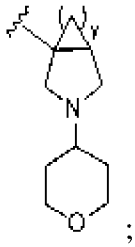
R_2, независимо, в каждом случае, выбран из группы, включающей C_1-C_3 алкил, C_1-C_3 алкокси, C_1-C_3 алкокси-C_1-C_3 алкил, C_1-C_3 алкил, C_2-C_4 алкинил, C_1-C_3 алкил, $(CH_2)_m$-R_3, где алкил и алкокси, необязательно одно-, два- или тризамещены, независимо, галогеном или циано;

m обозначает 0, 1, 2 или 3;

R^3 представляет собой 4-6 членный гетероциклоалкил, необязательно одно-, два- или тризамещенный заместителем, независимо выбранным из группы, включающей оксо, SO_2-C_1-C_3 алкил, C_1-C_3 алкил и 3-6 членный циклоалкил, где алкил и циклоалкил, необязательно, одно-, два- или тризамещены галогеном;

альтернативно, два R_3 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-6 членный циклоалкил.

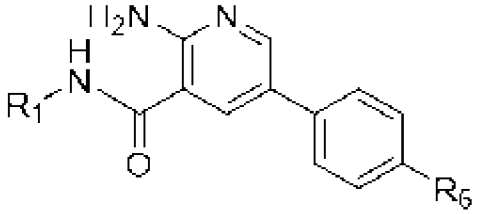
В одном варианте формулы IIa L-R_6 представляет собой



;

где y обозначает 1, 2 или 3.

Водном варианте фармацевтических композиций ингибитор ALK2 формулы IIa представляет собой соединение формулы IIb:



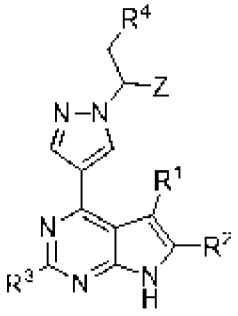
(**IIb**)

или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном варианте формулы IIa и формулы IIb R_1 представляет собой мостиковый C_8-циклоалкил, замещенный гидроксилом. В другом варианте осуществления изобретения R_2 представляет собой тетрагидропиран. В еще одном варианте осуществления изобретения R_1 представляет собой мостиковый C_8-циклоалкил, замещенный гидроксилом, и R_2 представляет собой тетрагидропиран.

В еще одном аспекте в настоящем документе предложена фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель,

(i) ингибитор JAK2, имеющий формулу I:



(**I**)

или его фармацевтически приемлемую соль;

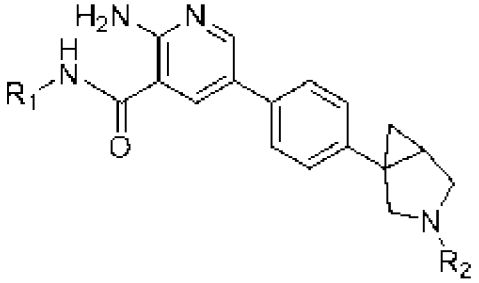
где

R^1, R^2 и R^3 независимо выбраны из группы, включающей водород, галоген и C_{1-4} алкил;

R^4 выбран из группы, включающей водород, галоген, циано, нитро, гидрокси, C_{1-4} алкил и C_{1-4} алкокси;

Z представляет собой 3-6 членный циклоалкил; и

(ii) ингибитор ALK2, имеющий формулу II:



(**II**)

или его фармацевтически приемлемую соль;

где

R_1 представляет собой мостиковый 5-10 членный циклоалкил, необязательно одно-, два- или тризамещенный гидроксилом или C_1-C_3 алкокси;

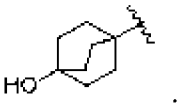
R^2 выбран из группы, включающей C_1-C_3 алкил, C_2-C_4 алкенил, C_2-C_4 алкинил, C_1-C_3 алкокси, 3-6 членный циклоалкил и 3-6 членный гетероциклоалкил, которые все необязательно замещены R^3; и

R^3 выбран из группы, включающей гидрокси, галоген, циано, нитро, SO_2-C_1-C_3 алкил и SO_3H.

В одном варианте формулы I R^1 представляет собой водород. В другом варианте осуществления изобретения R_2 представляет собой водород. В еще одном варианте осуществления изобретения R^3 представляет собой водород. В еще другом варианте осуществления изобретения R^4 представляет собой циано. В одном варианте

осуществления изобретения R^1, R^2 и R^3, все представляют собой водород и R^4 представляет собой циано. В другом варианте осуществления изобретения Z представляет собой циклооктил.

В одном варианте формулы II R_1 представляет собой мостиковый C_8-циклоалкил, замещенный гидроксилом. В другом варианте осуществления изобретения R^1 представляет собой



.

В еще другом варианте формулы II R_2 представляет собой тетрагидропиран. В другом варианте осуществления изобретения R_1 представляет собой мостиковый C_8-циклоалкил, замещенный гидроксилом и R_2 представляет собой тетрагидропиран.

В другом варианте фармацевтической композиции ингибитор JAK2 формулы I представляет собой 3-циклооктил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрил или его фармацевтически приемлемую соль.

В еще другом варианте фармацевтической композиции ингибитор JAK2 формулы I представляет собой (3R)-3-циклооктил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрил или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом варианте фармацевтической композиции ингибитор JAK2 формулы I представляет собой соль фосфорной кислоты (3R)-3-циклооктил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрила.

В еще одном варианте фармацевтической композиции ингибитор ALK2 формулы II представляет собой 2-амино-N-(4-гидрокси-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-5-(4-(3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)фенил)никотинамид или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном варианте фармацевтической композиции ингибитор ALK2 формулы II представляет собой 2-амино-N-(4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)-5-(4-((1R,5S)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)фенил)никотинамид (соединение A) или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом варианте фармацевтической композиции ингибитор ALK2 формулы II представляет собой 2-амино-N-(4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)-5-(4-((1S,5R)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)фенил)никотинамид или его фармацевтически приемлемую соль.

В еще другом варианте фармацевтической композиции ингибитор JAK2 формулы I представляет собой 3-циклооктил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрил или его фармацевтически приемлемую соль, и ингибитор ALK2 формулы II представляет собой 2-амино-N-(4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)-5-(4-(3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)фенил)никотинамид или его фармацевтически приемлемую соль.

В еще одном варианте фармацевтической композиции ингибитор JAK2 формулы I представляет собой соль фосфорной кислоты 3-циклооктил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрила, и ингибитор ALK2 формулы II представляет собой 2-амино-N-(4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)-5-(4-(3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)фенил)никотинамид или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном варианте фармацевтической композиции ингибитор JAK2 формулы I представляет собой (3R)-3-циклооктил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрил или его фармацевтически приемлемую соль, и ингибитор ALK2 формулы II представляет собой 2-амино-N-(4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)-5-(4-((1R,5S)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)фенил)никотинамид (соединение A) или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом варианте фармацевтической композиции ингибитор JAK2 формулы I представляет собой соль фосфорной кислоты (3R)-3-циклооктил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрила, и ингибитор ALK2 формулы II представляет собой 2-амино-N-(4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)-5-(4-((1R,5S)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)фенил)никотинамид (соединение A) или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном варианте осуществления изобретения описанные соединения могут существовать в виде таутомеров. Все таутомеры включены в объем представленных здесь соединений.

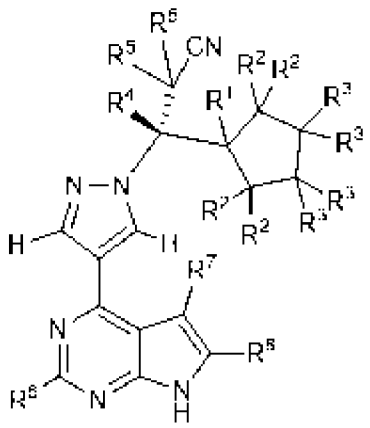
Соединения, описанные в настоящем документе, также включают изотопно-меченые соединения, в которых один или несколько атомов заменены атомом, имеющим тот же атомный номер, но атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе. Примеры изотопов, подходящих для включения в соединения, описанные в настоящем документе, включают, помимо прочего, ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{36}Cl, ^{18}F, ^{123}I, ^{125}I, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{32}P и ^{35}S. В другом варианте осуществления изобретения изотопно-меченые соединения могут быть использованы в исследованиях распределения лекарственного средства или субстрата в тканях. В другом варианте осуществления изобретения замена более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, обеспечивает большую метаболическую стабильность (например, увеличение периода полувыведения in vivo или снижение требований к дозировке). В еще одном варианте осуществления изобретения соединения, описанные в настоящем документе, включают изотоп ^{2}H (то есть дейтерий).

В еще другом варианте осуществления в исследованиях позитронно-эмиссионной топографии (PET) для изучения занятости рецептора субстрата изобретения может использоваться замена на испускающие позитроны изотопы, такие как ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O и ^{13}N. Соединения, меченные изотопами, получают любым подходящим способом или методами с использованием соответствующего реагента, меченного изотопами, вместо немеченого реагента, используемого в других случаях.

Конкретные соединения, описанные в настоящем документе, и другие соединения, охватываемые одной или несколькими формулами, описанными в настоящем документе, имеющие различные заместители, синтезируют с использованием методик и материалов, описанных в настоящем документе и как описано, например, в работах Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989), March, Advanced Organic Chemistry 4th Ed., (Wiley 1992); Carey and Sundberg, Advanced Organic Chemistry 4th Ed., Vols. A and B (Plenum 2000, 2001), и Green and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis 3rd Ed. (Wiley 1999) (все они включены посредством ссылки для такого раскрытия). Общие способы получения соединений, описанных в настоящем документе, модифицируют путем использования соответствующих реагентов и условий для введения различных фрагментов, присутствующих в формулах, представленных в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор JAK2 представляет собой руксолитиниб (ингибитор JAK1/2). Руксолитиниб ((R)-3-(4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-3-циклооктилпропаннитрил) (иногда обозначаемый как INCB018424) и его фармацевтически приемлемые соли ранее были описаны в патенте США № 7598257, который полностью включен в настоящий документ посредством ссылки. Руксолитиниба фосфат описан в патенте США № 8722693, который полностью включен в настоящий документ в качестве ссылки. В настоящем изобретении описаны, среди прочего, комбинированные способы с использованием руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK2 представляет собой руксолитиниб, в котором один или несколько атомов водорода заменены атомами дейтерия, или его фармацевтически приемлемая соль. В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор JAK2 представляет собой любое из соединений в патенте США 9249149 (который полностью включен в настоящий документ посредством ссылки) или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор JAK2 представляет собой CTP-543 или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой соединение формулы III:



(**III**)

или его фармацевтически приемлемую соль, где:

R^1 выбран из H и D;

каждый R_2 независимо выбран из H и D, при условии, что каждый R^2, присоединенный к общему углероду, является одинаковым;

каждый R^3 независимо выбран из H и D, при условии, что каждый R^3, присоединенный к общему углероду, является одинаковым;

R^4 выбран из H и D;

каждый R^5 является одинаковым и выбран из H и D; и

R^6, R^7, и R^8, каждый, независимо, выбран из H и D; при условии, что, когда R^1 представляет собой H, каждый R^2 и каждый R^3 представляют собой H, R^4 представляет собой H и каждый из R^6, R^7 и R^8 представляет собой H, тогда каждый R^5 представляет собой D.

В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор JAK2 представляет собой соединение формулы III, выбранное из следующих соединений 100-130, приведенных в таблице ниже (где R^6, R^7, и R^8, каждый, представляют собой H), или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор JAK2 представляет собой соединение формулы III, выбранное из следующих соединений 200-231, приведенных в таблице ниже (где R^6, R^7, и R^8, каждый, представляют собой D), или его фармацевтически приемлемую соль.

Соединение	R^1	Каждый R^2	Каждый R^3	R^4	Каждый R^5
100	H	H	H	D	H
101	H	H	H	H	D
102	H	H	H	D	D
103	H	H	D	H	H
104	H	H	D	D	H
105	H	H	D	H	D
106	H	H	D	D	D

107	H	D	H	H	H
108	H	D	H	D	H
109	H	D	H	H	D
110	H	D	H	D	D
111	H	D	D	H	H
112	H	D	D	D	H
113	H	D	D	H	D
114	H	D	D	D	D
115	D	H	H	H	H
116	D	H	H	D	H
117	D	H	H	H	D
118	D	H	H	D	D
119	D	H	D	H	H
120	D	H	D	D	H
121	D	H	D	H	D
122	D	H	D	D	D
123	D	D	H	H	H
124	D	D	H	D	H
125	D	D	H	H	D
126	D	D	H	D	D
127	D	D	D	H	H
128	D	D	D	D	H
129	D	D	D	H	D
130	D	D	D	D	D
200	H	H	H	D	H
201	H	H	H	H	D
202	H	H	H	D	D
203	H	H	D	H	H
204	H	H	D	D	H

205	H	H	D	H	D
206	H	H	D	D	D
207	H	D	H	H	H
208	H	D	H	D	H
209	H	D	H	H	D
210	H	D	H	D	D
211	H	D	D	H	H
212	H	D	D	D	H
213	H	D	D	H	D
214	H	D	D	D	D
215	D	H	H	H	H
216	D	H	H	D	H
217	D	H	H	H	D
218	D	H	H	D	D
219	D	H	D	H	H
220	D	H	D	D	H
221	D	H	D	H	D
222	D	H	D	D	D
223	D	D	H	H	H
224	D	D	H	D	H
225	D	D	H	H	D
226	D	D	H	D	D
227	D	D	D	H	H
228	D	D	D	D	H
229	D	D	D	H	D
230	D	D	D	D	D
231	H	H	H	H	H

В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор JAK2 представляет собой барицитиниб.

В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор JAK2 представляет собой федратиниб.

В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор JAK2 представляет собой момелотиниб.

В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор JAK2 представляет собой BMS-911543.

В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор JAK2 представляет собой пакритиниб.

В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор JAK2 представляет собой NS-018.

В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор JAK2 представляет собой NVP-BBT594.

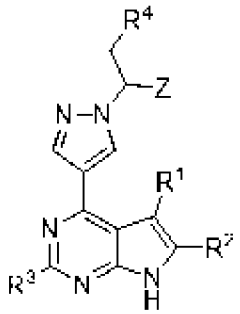
В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор JAK2 представляет собой NVP-CHZ868.

Соединения, описанные в настоящем документе, синтезируют с использованием любых подходящих способов, исходя из соединений, доступных из коммерческих источников, или получают с использованием способов, описанных в настоящем документе.

Способы лечения

Также в настоящем документе предложена комбинированная терапия, содержащий введение субъекту, нуждающемуся в этом, ингибитора ALK2 или его фармацевтически приемлемой соли и ингибитора JAK2 или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте комбинированной терапии ингибитор JAK2 представляет собой соединение формулы I:



(**I**)

или его фармацевтически приемлемую соль;

где

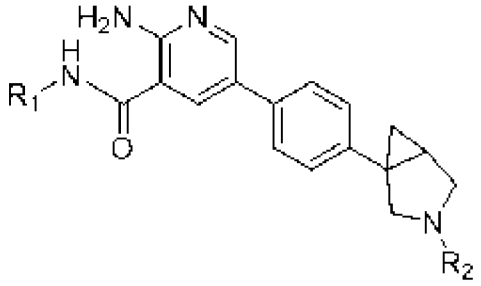
R^1, R^2 и R^3 независимо выбраны из группы, включающей водород, галоген и C_{1-4} алкил;

R^4 выбран из группы, включающей водород, галоген, циано, нитро, гидрокси, C_{1-4} алкил и C_{1-4} алкокси; и

Z представляет собой 3-6 членный циклоалкил.

В одном варианте формулы I R^1 представляет собой водород. В другом варианте осуществления изобретения R_2 представляет собой водород. В еще одном варианте осуществления изобретения R^3 представляет собой водород. В еще другом варианте осуществления изобретения R^4 представляет собой циано. В одном варианте осуществления изобретения R^1, R^2 и R^3, все представляют собой водород и R^4 представляет собой циано. В другом варианте осуществления изобретения Z представляет собой циклооктил.

В другом варианте комбинированной терапии ингибитор ALK2 представляет собой соединение формулы II:



(**II**)

или его фармацевтически приемлемую соль;

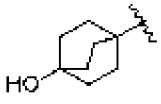
где

R_1 представляет собой мостиковый 5-10 членный циклоалкил, необязательно одно-, два- или тризамещенный гидроксилом или C_1-C_3 алкокси;

R^2 выбран из группы, включающей C_1-C_3 алкил, C_2-C_4 алкенил, C_2-C_4 алкинил, C_1-C_3 алкокси, 3-6 членный циклоалкил и 3-6 членный гетероциклоалкил, которые все необязательно замещены R^3; и

R^3 выбран из группы, включающей гидрокси, галоген, циано, нитро, SO_2-C_1-C_3 алкил и SO_3H.

В одном варианте формулы II R_1 представляет собой мостиковый C_8-циклоалкил, замещенный гидроксилом. В другом варианте осуществления изобретения R^1 представляет собой



.

В еще другом варианте формулы II R_2 представляет собой тетрагидропиран. В другом варианте осуществления изобретения R_1 представляет собой мостиковый C_8-циклоалкил, замещенный гидроксилом, и R_2 представляет собой тетрагидропиран.

В другом варианте комбинированной терапии ингибитор JAK2 формулы I представляет собой 3-циклооктил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрил, или его фармацевтически приемлемую соль.

В еще другом варианте комбинированной терапии ингибитор JAK2 формулы I представляет собой (3R)-3-циклооктил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрил или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом варианте комбинированной терапии ингибитор JAK2 формулы I представляет собой (3R)-3-циклооктил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрил соль фосфорной кислоты.

В еще одном варианте комбинированной терапии ингибитор ALK2 формулы II представляет собой 2-амино-N-(4-гидрокси-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-5-(4-(3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)фенил)никотинамид или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном варианте комбинированной терапии ингибитор ALK2 формулы II представляет собой 2-амино-N-(4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)-5-(4-((1R,5S)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)фенил)никотинамид (соединение A) или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом варианте комбинированной терапии ингибитор ALK2 формулы II представляет собой 2-амино-N-(4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)-5-(4-((1S,5R)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)фенил)никотинамид или его фармацевтически приемлемую соль.

В еще другом варианте комбинированной терапии ингибитор JAK2 формулы I представляет собой 3-циклооктил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрил, или его фармацевтически приемлемую соль, и ингибитор ALK2 формулы II представляет собой 2-амино-N-(4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)-5-(4-(3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)фенил)никотинамид или его фармацевтически приемлемую соль.

В еще одном варианте комбинированной терапии ингибитор JAK2 формулы I представляет собой 3-циклооктил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрил соль фосфорной кислоты, и ингибитор ALK2 формулы II представляет собой 2-амино-N-(4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)-5-(4-(3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)фенил)никотинамид или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном варианте комбинированной терапии ингибитор JAK2 формулы I представляет собой (3R)-3-циклооктил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрил или его фармацевтически приемлемую соль, и ингибитор ALK2 формулы II представляет собой 2-амино-N-(4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)-5-(4-((1R,5S)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)фенил)никотинамид (соединение A) или его фармацевтически приемлемую соль.

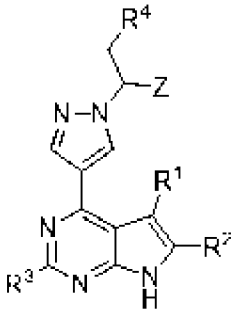
В другом варианте комбинированной терапии ингибитор JAK2 формулы I представляет собой (3R)-3-циклооктил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрил соль фосфорной кислоты, и ингибитор ALK2 формулы II представляет собой 2-амино-N-(4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)-5-(4-((1R,5S)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)фенил)никотинамид (соединение A) или его фармацевтически приемлемую соль.

Комбинированный лекарственный препарат, предложенный в настоящем документе, может быть использован в способе лечения заболевания или состояния у субъекта, где указанный способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, комбинации или композиции, содержащей соединения, предложенные в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемые соли.

В одном аспекте в настоящем документе предложен способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту ингибитора ALK2 или его фармацевтически приемлемой соли и ингибитора JAK2 или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном аспекте в настоящем документе предложен способ лечения анемии у субъекта, нуждающемуся в этом, включающий введение субъекту ингибитора ALK2 или его фармацевтически приемлемой соли и ингибитора JAK2 или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте в настоящем документе предложен способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту ингибитора ALK2 или его фармацевтически приемлемой соли и ингибитора JAK2, имеющего формулу I:



(**I**)

или его фармацевтически приемлемой соли;

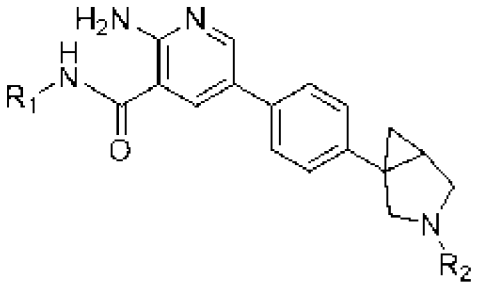
где

R^1, R^2 и R^3 независимо выбраны из группы, включающей водород, галоген и C_{1-4} алкил;

R^4 выбран из группы, включающей водород, галоген, циано, нитро, гидрокси, C_{1-4} алкил и C_{1-4} алкокси; и

Z представляет собой 3-6 членный циклоалкил.

В варианте осуществления способов ингибитор ALK2 представляет собой соединение формулы II:



(**II**)

или его фармацевтически приемлемую соль;

где

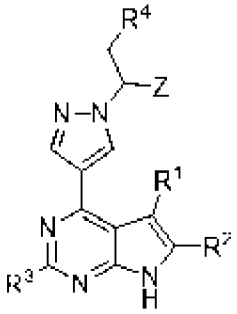
R_1 представляет собой мостиковый 5-10 членный циклоалкил, необязательно одно-, два- или тризамещенный гидроксилом или C_1-C_3 алкокси;

R^2 выбран из группы, включающей C_1-C_3 алкил, C_2-C_4 алкенил, C_2-C_4 алкинил, C_1-C_3 алкокси, 3-6 членный циклоалкил и 3-6 членный гетероциклоалкил, которые все необязательно замещены R^3; и

R^3 выбран из группы, включающей гидрокси, галоген, циано, нитро, SO_2-C_1-C_3 алкил и SO_3H.

В еще одном аспекте в настоящем документе предложен способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту:

(i) ингибитора JAK2, имеющего формулу I:



(**I**)

или его фармацевтически приемлемой соли;

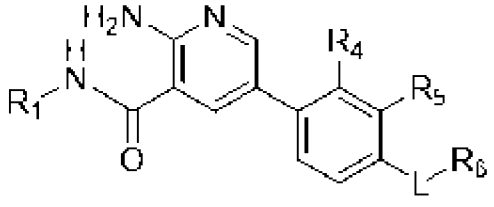
где

R^1, R^2 и R^3 независимо выбраны из группы, включающей водород, галоген и C_{1-4} алкил;

R^4 выбран из группы, включающей водород, галоген, циано, нитро, гидрокси, C_{1-4} алкил и C_{1-4} алкокси;

Z представляет собой 3-6 членный циклоалкил; и

(ii) ингибитора ALK2, имеющего формулу IIa:



(**IIa**)

или его фармацевтически приемлемой соли;

где

L представляет собой связь, $(CH_2)_n$, $-CH(CH_3)-$, $-O-(CH_2)_n-$, $-C(O)-$, или $-C(O)-NH-(CH_2)_n-$;

n обозначает 1, 2 или 3;

R^1 выбран из 3-7 членного циклоалкила, необязательно одно-, два- или тризамещенного заместителем, независимо выбранным из гидроксила, галогена, C_1-C_3 алкила; мостикового 5-10 членного циклоалкила, необязательно одно-, два- или тризамещенного гидроксилом или C_1-C_3 алкокси;

R_4 и R_5, каждый, независимо, выбраны из группы, включающей H, галоген, C_1-C_3 алкил;

R_6 представляет собой 5-10 членный гетероциклоалкил, необязательно одно-, два- или тризамещенный R_2;

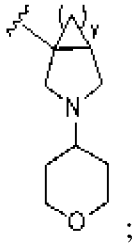
R_2, независимо, в каждом случае, выбран из группы, включающей C_1-C_3 алкил, C_1-C_3 алкокси, C_1-C_3 алкокси-C_1-C_3 алкил, C_1-C_3 алкил, C_2-C_4 алкинил, C_1-C_3 алкил, $(CH_2)_m$-R_3, где алкил и алкокси, необязательно одно-, два- или тризамещены, независимо, галогеном или циано;

m обозначает 0, 1, 2 или 3;

R^3 представляет собой 4-6 членный гетероциклоалкил, необязательно одно-, два- или тризамещенный заместителем, независимо выбранным из группы, включающей оксо, SO_2-C_1-C_3 алкил, C_1-C_3 алкил и 3-6 членный циклоалкил, где алкил и циклоалкил, необязательно, одно-, два- или тризамещены галогеном;

альтернативно, два R_3 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-6 членный циклоалкил.

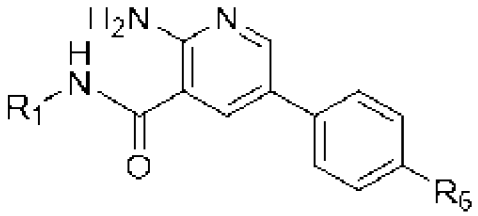
В одном варианте формулы IIa, L-R_6 представляет собой



;

где y обозначает 1, 2 или 3.

В варианте осуществления способов ингибитор ALK2 формулы IIa представляет собой соединение формулы IIb:



(**IIb**)

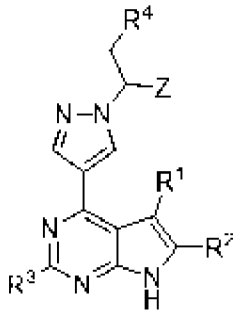
или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном варианте формулы IIa и формулы IIb R_1 представляет собой мостиковый C_8-циклоалкил, замещенный гидроксилом. В другом варианте осуществления изобретения R_2 представляет собой тетрагидропиран. В еще одном варианте осуществления

изобретения R_1 представляет собой мостиковый C_8-циклоалкил, замещенный гидроксилом, и R_2 представляет собой тетрагидропиран.

В еще одном аспекте в настоящем документе предложен способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту

(i) ингибитора JAK2, имеющего формулу I:



(**I**)

или его фармацевтически приемлемой соли;

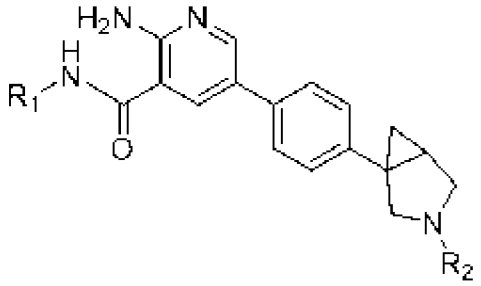
где

R^1, R^2 и R^3 независимо выбраны из группы, включающей водород, галоген и C_{1-4} алкил;

R^4 выбран из группы, включающей водород, галоген, циано, нитро, гидрокси, C_{1-4} алкил и C_{1-4} алкокси;

Z представляет собой 3-6 членный циклоалкил; и

(ii) ингибитора ALK2, имеющего формулу II:



(**II**)

или его фармацевтически приемлемой соли;

где

R_1 представляет собой мостиковый 5-10 членный циклоалкил, необязательно одно-, два- или тризамещенный гидроксилом или C_1-C_3 алкокси;

R^2 выбран из группы, включающей C_1-C_3 алкил, C_2-C_4 алкенил, C_2-C_4 алкинил, C_1-C_3 алкокси, 3-6 членный циклоалкил и 3-6 членный гетероциклоалкил, которые все необязательно замещены R^3; и

R^3 выбран из группы, включающей гидрокси, галоген, циано, нитро, SO_2-C_1-C_3 алкил и SO_3H.

В одном варианте формулы I R^1 представляет собой водород. В другом варианте осуществления изобретения R_2 представляет собой водород. В еще одном варианте

осуществления изобретения R^3 представляет собой водород. В еще другом варианте осуществления изобретения R^4 представляет собой циано. В одном варианте осуществления изобретения R^1, R^2 и R^3, все представляют собой водород и R^4 представляет собой циано. В другом варианте осуществления изобретения Z представляет собой циклооктил.

В другом варианте способов ингибитор JAK2 формулы I представляет собой 3-циклооктил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрил или его фармацевтически приемлемую соль.

В еще другом варианте способов ингибитор JAK2 формулы I представляет собой (3R)-3-циклооктил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрил или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом варианте способов ингибитор JAK2 формулы I представляет собой соль фосфорной кислоты (3R)-3-циклооктил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрила.

В еще одном варианте способов ингибитор ALK2 формулы II представляет собой 2-амино-N-(4-гидрокси-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-5-(4-(3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)фенил)никотинамид или его фармацевтически приемлемую соль.

В варианте осуществления способов ингибитор ALK2 формулы II представляет собой 2-амино-N-(4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)-5-(4-((1R,5S)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)фенил)никотинамид (соединение A) или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом варианте способов, ингибитор ALK2 формулы II представляет собой 2-амино-N-(4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)-5-(4-((1S,5R)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)фенил)никотинамид или его фармацевтически приемлемую соль.

В еще другом варианте способов ингибитор JAK2 формулы I представляет собой 3-циклооктил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрил или его фармацевтически приемлемую соль, и ингибитор ALK2 формулы II представляет собой 2-амино-N-(4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)-5-(4-(3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]-гексан-1-ил)фенил)никотинамид или его фармацевтически приемлемую соль.

В еще одном варианте способов ингибитор JAK2 формулы I представляет собой соль фосфорной кислоты 3-циклопентил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрила, и ингибитор ALK2 формулы II представляет собой 2-амино-N-(4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)-5-(4-(3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)фенил)никотинамид или его фармацевтически приемлемую соль.

В варианте осуществления способов ингибитор JAK2 формулы I представляет собой (3R)-3-циклопентил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-

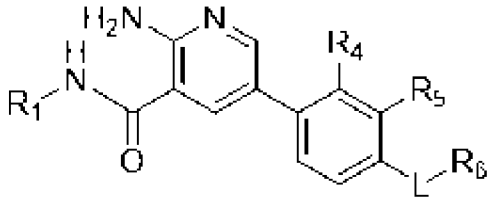
ил]пропаннитрил или его фармацевтически приемлемую соль, и ингибитор ALK2 формулы II представляет собой 2-амино-N-(4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)-5-(4-((1R,5S)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)фенил)никотинамид (соединение A) или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом варианте способов ингибитор JAK2 формулы I представляет собой соль фосфорной кислоты (3R)-3-циклопентил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрила, и ингибитор ALK2 формулы II представляет собой 2-амино-N-(4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)-5-(4-((1R,5S)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)фенил)никотинамид (соединение A) или его фармацевтически приемлемую соль.

В варианте осуществления способов ингибитор ALK2 и ингибитор JAK2 вводят отдельно.

В одном аспекте в настоящем документе предложен способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту ингибитора ALK2 или его фармацевтически приемлемой соли.

В варианте осуществления способа лечения рака ингибитор ALK2 представляет собой соединение формулы IIa:



(**IIa**)

или его фармацевтически приемлемую соль;

где

L представляет собой связь, $(CH_2)_n$, $-CH(CH_3)-$, $-O-(CH_2)_n-$, $-C(O)-$ или $-C(O)-NH-(CH_2)_n-$;

n обозначает 1, 2 или 3;

R^1 выбран из 3-7 членного циклоалкила, необязательно одно-, два- или тризамещенного заместителем, независимо выбранным из гидроксила, галогена, C_1-C_3 алкила; мостикового 5-10 членного циклоалкила, необязательно одно-, два- или тризамещенного гидроксилом, или

C_1-C_3 алкокси;

R_4 и R_5, каждый, независимо, выбраны из группы, включающей H, галоген, C_1-C_3 алкил;

R_6 представляет собой 5-10 членный гетероциклоалкил, необязательно одно-, два- или тризамещенный R_2;

R_2, независимо, в каждом случае, выбран из группы, включающей C_1-C_3 алкил, C_1-C_3 алкокси, C_1-C_3 алкокси-C_1-C_3 алкил, C_1-C_3 алкил, C_2-C_4 алкинил, C_1-C_3 алкил, $(CH_2)_m$-

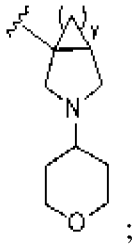
R_3, где алкил и алкокси, необязательно одно-, два- или тризамещены, независимо, галогеном или циано;

m обозначает 0, 1, 2 или 3;

R^3 представляет собой 4-6 членный гетероциклоалкил, необязательно одно-, два- или тризамещенный заместителем, независимо выбранным из группы, включающей оксо, SO_2-C_1-C_3 алкил, C_1-C_3 алкил и 3-6 членный циклоалкил, где алкил и циклоалкил, необязательно, одно-, два- или тризамещены галогеном;

альтернативно, два R_3 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-6 членный циклоалкил.

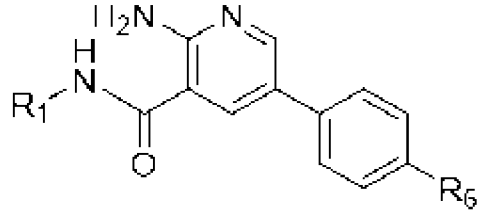
В одном варианте лечения рака в формуле IIa L-R_6 представляет собой



;

где y обозначает 1, 2 или 3.

В одном варианте лечения рака ингибитор ALK2 формулы IIa представляет собой соединение формулы IIb:

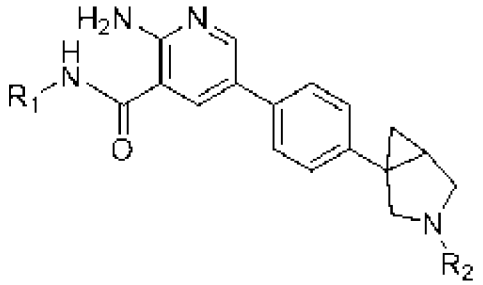


(**IIb**)

или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном варианте формулы IIa и формулы IIb R_1 представляет собой мостиковый C_8-циклоалкил, замещенный гидроксилом. В другом варианте осуществления изобретения R_2 представляет собой тетрагидропиран. В еще одном варианте осуществления изобретения R_1 представляет собой мостиковый C_8-циклоалкил, замещенный гидроксилом, и R_2 представляет собой тетрагидропиран.

В другом варианте осуществления способа лечения рака ингибитор ALK2 формулы IIa представляет собой соединение формулы II:



(**II**)

или его фармацевтически приемлемую соль;

где

R_1 представляет собой мостиковый 5-10 членный циклоалкил, необязательно одно-, два- или тризамещенный гидроксилом или C_1-C_3 алкокси;

R^2 выбран из группы, включающей C_1-C_3 алкил, C_2-C_4 алкенил, C_2-C_4 алкинил, C_1-C_3 алкокси, 3-6 членный циклоалкил и 3-6 членный гетероциклоалкил, которые все необязательно замещены R^3; и

R^3 выбран из группы, включающей гидрокси, галоген, циано, нитро, SO_2-C_1-C_3 алкил и SO_3H.

В еще одном варианте способа лечения рака ингибитор ALK2 формулы II представляет собой 2-амино-N-(4-гидрокси-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-5-(4-(3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)фенил)никотинамид или его фармацевтически приемлемую соль.

В варианте осуществления способа лечения рака ингибитор ALK2 формулы II представляет собой 2-амино-N-(4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)-5-(4-((1R,5S)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)фенил)никотинамид (соединение A) или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом варианте осуществления способа лечения рака ингибитор ALK2 формулы II представляет собой 2-амино-N-(4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)-5-(4-((1S,5R)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)фенил)никотинамид или его фармацевтически приемлемую соль.

В еще другом варианте способа лечения рака ингибитор ALK2 формулы II представляет собой дигидрат фумарата 2-амино-N-(4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)-5-(4-((1R,5S)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)фенил)никотинамида.

В другом варианте осуществления способа лечения рака ингибитор ALK2 вводят в виде монотерапии. В еще другом варианте способа лечения рака ингибитор ALK2 вводят при отсутствии другого активного фармацевтического ингредиента. В еще одном варианте способа лечения рака ингибитор ALK2 вводят в отсутствии ингибитора янус-киназы.

В другом варианте способов, рак представляет собой миелопролиферативное новообразование.

В другом варианте способов рак представляет собой миелодиспластический синдром. Миелодиспластические синдромы (MDS) могут включать нарушения гемопоэтических стволовых клеток, характеризующиеся одним или несколькими из следующих признаков: неэффективное образование клеток крови, прогрессирующая цитопения, риск прогрессирования острого лейкоза или нарушения морфологии и созревания клеток костного мозга (дисмиелопоэз). Миелодиспластические синдромы могут также включать рефрактерную анемию, рефрактерную анемию с кольцевидными сидеробластами, рефрактерную анемию с избытком бластов, рефрактерную анемию с избытком бластов в стадии трансформации и хронический миеломоноцитарный лейкоз.

В еще другом варианте способов, рак выбран из группы, включающей хронический миелоидный лейкоз (CML), истинную полицитемию (PV), эссенциальную тромбоцитемию (ET), миелофиброз (MF), хронический нейтрофильный лейкоз, хронический эозинофильный лейкоз, хронический миеломоноцитарный лейкоз, ювенильный миеломоноцитарный лейкоз, гиперэозинофильный синдром, системный мастоцитоз, атипичный хронический миелогенный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз (ALL) и острый миелоидный лейкоз (AML). В еще другом варианте осуществления изобретения рак представляет собой миелофиброз (MF).

В варианте осуществления способов рак выбран из группы, включающей первичный миелофиброз, истинный пост-полицитемический миелофиброз или постэссенциальный тромбоцитемический миелофиброз.

В одном аспекте в настоящем документе предложен способ лечения анемии у субъекта, нуждающемуся в этом, включающий введение субъекту ингибитора JAK2 формулы I и ингибитора ALK2 формулы II.

В другом варианте способов анемия представляет собой анемию, индуцированную раком.

В другом варианте способов анемия обусловлена миелопролиферативными или миелодиспластическими гематологическими злокачественными новообразованиями.

В другом варианте способов анемия представляет собой анемию, вызванную миелофиброзом.

В одном варианте способов лечения анемии ингибитор JAK2 формулы I представляет собой 3-циклооктил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрил или его фармацевтически приемлемую соль; и ингибитор ALK2 формулы II представляет собой 2-амино-N-(4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)-5-(4-(3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]-гексан-1-ил)фенил)никотинамид или его фармацевтически приемлемую соль или гидрат.

В другом варианте способов субъектом является человек.

В еще другом варианте способов лечение включает введение ингибитора ALK2 и ингибитора JAK2 по существу в одно и то же время.

В еще одном варианте способов лечение включает введение ингибитора ALK2 и ингибитора JAK2 по существу в разное время.

В варианте осуществления способов ингибитор ALK2 вводят субъекту с последующим введением ингибитора JAK2. В другом варианте осуществления изобретения ингибитор JAK2 вводят субъекту с последующим введением ингибитора ALK2.

В другом варианте способов ингибитор ALK2 и/или ингибитор JAK2 вводят в дозах, которые не были бы эффективными при введении одного или обоих ингибитора ALK2 и ингибитора JAK2 по отдельности, но чьи количества эффективны в комбинации.

В еще одном аспекте в настоящем документе предложен способ лечения рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, 2-амино-N-(4-гидрокси-

бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-5-(4-((1R,5S)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]-гексан-1-ил)фенил)никотинамида (соединение A) или его фармацевтически приемлемой соли и (3R)-3-циклооктил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрила или их фармацевтически приемлемых солей.

В еще одном аспекте в настоящем документе предложен способ лечения рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, 2-амино-N-(4-гидрокси-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-5-(4-((1R,5S)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]-гексан-1-ил)фенил)никотинамида (соединение A) или его фармацевтически приемлемой соли и соли фосфорной кислоты (3R)-3-циклооктил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрила.

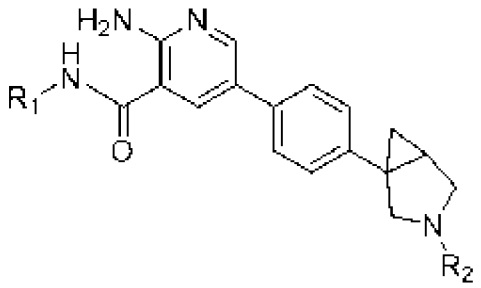
В одном аспекте в настоящем документе предложен способ лечения миелофиброза (MF), включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, 2-амино-N-(4-гидрокси-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-5-(4-((1R,5S)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]-гексан-1-ил)фенил)никотинамида (соединение A) или его фармацевтически приемлемой соли и (3R)-3-циклооктил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрила или их фармацевтически приемлемых солей.

В другом аспекте в настоящем документе предложен способ лечения миелофиброза, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, 2-амино-N-(4-гидрокси-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-5-(4-((1R,5S)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]-гексан-1-ил)фенил)никотинамида (соединение A) или его фармацевтически приемлемой соли и соли фосфорной кислоты (3R)-3-циклооктил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрила.

В еще одном аспекте в настоящем документе предложен способ лечения истинной полицитемии (PV), включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, 2-амино-N-(4-гидрокси-бицикло[2.2.2]-октан-1-ил)-5-(4-((1R,5S)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]-гексан-1-ил)-фенил)никотинамида (соединение A) или его фармацевтически приемлемой соли и (3R)-3-циклооктил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрила или их фармацевтически приемлемых солей.

В другом аспекте в настоящем документе предложен способ лечения истинной полицитемии (PV), включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, 2-амино-N-(4-гидрокси-бицикло[2.2.2]-октан-1-ил)-5-(4-((1R,5S)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]-гексан-1-ил)-фенил)никотинамида (соединение A) или его фармацевтически приемлемой соли и соли фосфорной кислоты (3R)-3-циклооктил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрила.

В еще одном аспекте в настоящем документе предложен способ лечения миелофиброза (MF), включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, ингибитора ALK2, который представляет собой соединение формулы II:



(**II**)

или его фармацевтически приемлемой соли;

где

R_1 представляет собой мостиковый 5-10 членный циклоалкил, необязательно одно-, два- или тризамещенный гидроксилом или C_1-C_3 алкокси;

R^2 выбран из группы, включающей C_1-C_3 алкил, C_2-C_4 алкенил, C_2-C_4 алкинил, C_1-C_3 алкокси, 3-6 членный циклоалкил и 3-6 членный гетероциклоалкил, которые все необязательно замещены R^3; и

R^3 выбран из группы, включающей гидрокси, галоген, циано, нитро, SO_2-C_1-C_3;

где соединение формулы II вводят в виде монотерапии.

В одном варианте способа лечения миелофиброза (MF) соединение формулы II представляет собой 2-амино-N-(4-гидрокси-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-5-(4-(3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]-гексан-1-ил)фенил)никотинамид или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном варианте способа лечения миелофиброза (MF) соединение формулы II представляет собой 2-амино-N-(4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)-5-(4-((1R,5S)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)фенил)никотинамид или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом варианте способа лечения миелофиброза (MF), соединение формулы II представляет собой 2-амино-N-(4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)-5-(4-((1S,5R)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)фенил)никотинамид или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном варианте способа лечения миелофиброза (MF), соединение формулы II представляет собой дигидрат фумарата 2-амино-N-(4-гидрокси-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-5-(4-((1R,5S)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]-гексан-1-ил)фенил)никотинамид.

В еще одном аспекте в настоящем документе предложен способ лечения JAK2-ассоциированного расстройства, включающего введение субъекту, нуждающемуся в этом, ингибитора JAK2 и ингибитор ALK2.

В одном варианте осуществления способов JAK2-ассоциированное расстройство выбрано из группы, включающей истинную полицитемию, реакцию «трансплантат против хозяина», отторжение аллотрансплантата, атопический дерматит, псориаз, кожную сенсибилизацию, раздражение кожи, кожную сыпь, контактный дерматит, аллергическую контактную сенсибилизацию, вульгарную пузырчатку (PV) и буллезный пемфигоид (BP).

В варианте осуществления способов способ включает введение субъекту (включая, человека или животное, но не ограничиваясь ими), нуждающегося в лечении (включая субъекта, идентифицированного как нуждающийся), терапевтически эффективного количества комбинации или композиции, содержащей соединения, предложенные в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемые соли.

В другом варианте способов лечение включает совместное введение количества ингибитора ALK2 и количества ингибитора JAK2. В одном варианте осуществления изобретения количество ингибитора ALK2 и количество ингибитора JAK2 указано в одном препарате или стандартной лекарственной форме. В других вариантах осуществления количество ингибитора ALK2 и количество ингибитора JAK2 указано в отдельных составах или стандартных дозированных формах.

В вышеупомянутых способах лечение может включать введение количества ингибитора ALK2 и количества ингибитора JAK2 по существу в одно и то же время или введение количества ингибитора ALK2 и количества ингибитора JAK2 в разное время. В некоторых вариантах осуществления вышеуказанных способов количество ингибитора ALK2 и/или количество ингибитора JAK2 вводят в дозах, которые не будут эффективными при введении одного или обоих из ингибитора ALK2 и ингибитора JAK2 по отдельности, но чьи количества являются эффективными при комбинации.

В некоторых вариантах осуществления изобретения способ или лечение снижает уровни гепсидина в сыворотке у пациентов по сравнению с исходным уровнем, по сравнению с нормальными уровнями у пациентов или по сравнению с уровнями у пациентов, получавших только ингибитор JAK2. Уровни гепсидина в сыворотке могут быть снижены более чем примерно на 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или около 100%. В некоторых вариантах осуществления изобретения уровни гепсидина в сыворотке снижены примерно на 50% или более по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления уровни гепсидина в сыворотке снижены до менее чем примерно 150 нг/мл, 140, 130, 120, 110, 100, 90, 80, 70, 60 или около 50 нг/мл. Уровни гепсидина можно проверить стандартными методами, включая радиоиммуноанализ, ELISA, анализ связывания лиганда или масс-спектрометрию.

В некоторых вариантах осуществления изобретения способ или лечение повышает концентрацию железа в сыворотке у пациентов по сравнению с исходным уровнем, по сравнению с нормальными уровнями у пациентов или по сравнению с уровнями у пациентов, получавших только ингибитор JAK2. Концентрация железа в сыворотке может быть увеличена более чем примерно на 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или около 100%. Концентрацию железа в сыворотке можно определить стандартными методами.

В некоторых вариантах осуществления изобретения способ или лечение повышает уровни гемоглобина в сыворотке у пациентов по сравнению с исходным уровнем, по сравнению с нормальными уровнями у пациентов или по сравнению с уровнями у пациентов, получавших только ингибитор JAK2. Уровни гемоглобина в сыворотке могут

быть повышены более чем примерно на 5%, 10%, 15%, 20%, 25% или около 30%. Уровни гемоглобина можно проверить стандартными методами.

В некоторых вариантах осуществления изобретения способ или лечение увеличивает насыщение трансферрина (TSAT) у пациентов по сравнению с исходным уровнем, по сравнению с нормальными уровнями у пациентов или по сравнению с уровнями у пациентов, получавших только ингибитор JAK2. TSAT может быть увеличен более чем примерно на 5%, 10%, 15%, 20%, 25% или около 30%. TSAT можно проверить стандартными методами.

В некоторых вариантах осуществления изобретения способ или лечение снижает уровни ферритина в крови у пациентов по сравнению с исходным уровнем, по сравнению с нормальными уровнями у пациентов или по сравнению с уровнями у пациентов, получавших только ингибитор JAK2. Уровни ферритина в крови могут быть снижены более чем примерно на 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или около 100%. Уровень ферритина в крови можно проверить стандартными методами.

Составы упаковок

В настоящий документ включены упакованные фармацевтические составы или фармацевтические продукты. Такие составы упаковок включают один или несколько фармацевтических составов, содержащих комбинацию ингибитора ALK2 и ингибитора JAK2. Комбинация соединений в готовом виде содержится в контейнере. Упаковка обычно содержит инструкции по применению состава для лечения животного (как правило, пациента-человека), страдающего раком или JAK2-ассоциированным расстройством.

В некоторых вариантах упакованный фармацевтический состав или фармацевтический продукт содержит комбинацию соединений, описанных в настоящем документе, в контейнере с инструкциями по введению лекарственных форм по фиксированному графику. В некоторых из этих вариантов комбинации соединений представлена в виде отдельных стандартных дозированных форм.

В конкретном варианте осуществления изобретения соединения комбинации можно вводить по одному и тому же графику, либо путем введения одного состава или стандартной лекарственной формы, содержащей все соединения комбинации, либо путем введения отдельных составов или стандартных дозированных форм соединений комбинация. Однако некоторые из соединений, используемых в комбинации, можно вводить чаще, чем один раз в день, или с другой частотой, чем другие соединения в комбинации. Следовательно, в одном варианте осуществления изобретения упакованная фармацевтическая форма содержит состав или стандартную дозированную форму, содержащую все соединения в комбинации соединений, и дополнительный состав или стандартную лекарственную форму, включающую одно из соединений в комбинации агентов, без дополнительного активного соединения, в контейнере с инструкциями по введению лекарственных форм по фиксированному графику.

Составы упаковок, предложенные в настоящем документе, включают информацию о назначении, например, для пациента или поставщика медицинских услуг, или в виде этикетки упакованного фармацевтического состава. Информация о назначении может включать, например, информацию об эффективности, дозировке и введении, противопоказаниях и побочных реакциях, относящихся к фармацевтическому составу.

Во всем вышеизложенном комбинация соединений по изобретению может вводиться отдельно, в виде смесей или с дополнительными активными агентами.

Введение/доза/составы

В другом аспекте в настоящем документе предложена фармацевтическая композиция или фармацевтическая комбинация, содержащая соединения, описанные в настоящем документе, вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

Введение комбинации включает введение комбинации в виде одного препарата или стандартной лекарственной формы, введение отдельных агентов комбинации одновременно, но по отдельности, или введение отдельных агентов комбинации последовательно любым подходящим путем. Дозировка отдельных агентов комбинации может потребовать более частого введения одного агента (агентов) по сравнению с другим агентом (агентами) в комбинации. Следовательно, для обеспечения надлежащей дозировки упакованные фармацевтические продукты могут содержать одну или несколько лекарственных форм, содержащих комбинацию агентов, и одну или несколько лекарственных форм, которые содержат одну из комбинаций агентов, но не другой агент(ы) из комбинации.

Фактические уровни дозировки активных ингредиентов в фармацевтических композициях можно варьировать, чтобы получить количество активного ингредиента, эффективное для достижения желаемого терапевтического ответа для конкретного пациента, композиции и способа введения, не являющееся токсичным для пациента.

В частности, выбранный уровень дозировки будет зависеть от множества факторов, включая активность конкретного используемого соединения, время введения, скорость выведения соединения, продолжительность лечения, другие лекарственные средства, соединения или материалы, используемые в сочетании с соединением, возраст, пол, вес, состояние, общее состояние здоровья и предыдущую историю болезни пациента, проходящего лечение, и подобные факторы, хорошо известные в области медицины.

Медик, например, врач или ветеринар, имеющий обычные навыки в данной области, может легко определить и прописать необходимое эффективное количество фармацевтической композиции. Например, врач или ветеринар может начать введение фармацевтической композиции с дозировки описанного соединения на более низких уровнях, чем требуется для достижения желаемого терапевтического эффекта, и постепенно увеличивать дозировку до тех пор, пока не будет достигнут желаемый эффект.

В конкретных вариантах осуществления особенно выгодно составлять соединение в виде стандартной лекарственной формы для простоты введения и однородности дозировки. Стандартная лекарственная форма, используемая в настоящем документе,

относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве единичных доз для пациентов, подлежащих лечению; каждая единица содержит заранее определенное количество описанного соединения, рассчитанное для получения желаемого терапевтического эффекта в сочетании с требуемым фармацевтическим носителем. Стандартные лекарственные формы определяются и напрямую зависят от (а) уникальных характеристик раскрытого соединения и конкретного терапевтического эффекта, который должен быть достигнут, и (б) ограничений, присущих области смешивания/формулирования такого раскрытого соединения для лечения лечение боли, депрессивного расстройства или наркомании у пациента.

В одном варианте осуществления изобретения соединения, предложенные в настоящем документе, готовят с использованием одного или нескольких фармацевтически приемлемых эксципиентов или носителей. В одном варианте осуществления изобретения фармацевтические композиции, предложенные в настоящем документе, содержат терапевтически эффективное количество описанного соединения и фармацевтически приемлемый носитель.

Лекарственные соединения, предложенные в настоящем документе (например, ингибитор ALK2 и ингибитор JAK2), присутствуют в комбинациях, дозированных формах, фармацевтических композициях и фармацевтических составах, описанных в настоящем документе, в соотношении от 100:1 до 1:100. Например, соотношение ингибитор JAK2:ингибитор ALK2 может находиться в диапазоне от 1:100 до 1:1, например, 1:100, 1:90, 1:80, 1:70, 1:60, 1:50, 1:40, 1:30, 1:20, 1:10, 1:5, 1:2 или 1:1 ингибитор JAK2:ингибитор ALK2. В другом примере соотношение ингибитор ALK2:ингибитор JAK2 может находиться в диапазоне от 1:100 до 1:1, например, 1:100, 1:90, 1:80, 1:70, 1:60. , 1:50, 1:40, 1:30, 1:20, 1:10, 1:5, 1:2 или 1:1 ингибитор ALK2:ингибитор JAK2.

Оптимальные соотношения, отдельные и комбинированные дозировки и концентрации лекарственных соединений, обеспечивающие эффективность без токсичности, основаны на кинетике доступности активных ингредиентов к участкам-мишеням и определяются с использованием методов, известных специалистам в данной области.

Пути введения любой из обсуждаемых в настоящем документе композиций включают пероральный, назальный, ректальный, интравагинальный, парентеральный, трансбуккальный, подъязычный или местный. Соединения могут быть приготовлены для введения любым подходящим путем, таким как пероральный или парентеральный, например, чрескожный, чресслизистый (например, подъязычный, лингвальный, (транс)буккальный, ((транс)уретральный, вагинальный (например, транс- и перивагинальный), (внутри)назальный и (транс)ректальный), внутрипузырный, внутрилегочный, интрадуоденальный, внутрижелудочный, интратекальное, подкожное, внутримышечное, внутрикожное, внутриартериальное, внутривенное,

внутрибронхиальное, ингаляционное и местное введение. В одном варианте осуществления изобретения предпочтительным путем введения является пероральный.

Подходящие композиции и лекарственные формы включают, например, таблетки, капсулы, капсуловидные таблетки, пилюли, желатиновые капсулы, пастилки, дисперсии, суспензии, растворы, сиропы, гранулы, крупинки, трансдермальные пластыри, гели, порошки, пеллеты, болтушки, таблетки для рассасывания, кремы, пасты, пластыри, лосьоны, диски, суппозитории, жидкие спреи для назального или перорального введения, сухие порошкообразные или аэрозольные составы для ингаляции, композиции и составы для внутрипузырного введения и тому подобное. Следует понимать, что составы и композиции не ограничиваются конкретными составами и композициями, описанными в настоящем документе.

Для перорального применения особенно подходящими являются таблетки, драже, жидкости, капли, суппозитории или капсулы, капсуловидные таблетки и гелевые капсулы. Композиции, предназначенные для перорального применения, могут быть приготовлены любым способом, известным в данной области, и такие композиции могут содержать один или несколько агентов, выбранных из группы, состоящей из инертных, нетоксичных фармацевтически вспомогательных веществ, подходящих для изготовления таблеток. Такие эксципиенты включают, например, инертный разбавитель, такой как лактоза; гранулирующие и разрыхляющие агенты, такие как кукурузный крахмал; связующие вещества, такие как крахмал; и смазывающие агенты, такие как стеарат магния. Таблетки могут быть непокрытыми, или они могут быть покрыты известными методами для элегантности или для задержки высвобождения активных ингредиентов. Препараты для перорального применения также могут быть представлены в виде твердых желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с инертным разбавителем.

Для парентерального введения описанные соединения могут быть приготовлены для инъекции или инфузии, например, внутривенной, внутримышечной или подкожной инъекции или инфузии, или для введения болюсной дозы или непрерывной инфузии. Можно использовать суспензии, растворы или эмульсии в масляном или водном носителе, необязательно содержащие другие составные агенты, такие как суспендирующие, стабилизирующие или диспергирующие агенты.

Специалисты в данной области узнают или смогут установить, используя не более чем рутинные эксперименты, многочисленные эквиваленты конкретных процедур, вариантов осуществления, пунктов формулы изобретения и примеров, описанных в настоящем документе. Считалось, что такие эквиваленты входят в объем настоящего изобретения и охватываются прилагаемой формулой изобретения. Например, следует понимать, что изменения условий реакции, включая, помимо прочего, время реакции, размер/объем реакции и экспериментальные реагенты, такие как растворители, катализаторы, давление, атмосферные условия, например, азотная атмосфера, и восстанавливающие/окисляющие агенты с признанными в технике альтернативами и с использованием не более чем рутинных экспериментов входят в объем настоящей заявки.

Следует понимать, что везде, где в настоящем документе представлены значения и диапазоны, подразумевается, что все значения и диапазоны, охватываемые этими значениями и диапазонами, входят в объем настоящего изобретения. Более того, все значения, попадающие в эти диапазоны, а также верхние и нижние пределы диапазона значений также рассматриваются в настоящей заявке.

Следующие примеры дополнительно иллюстрируют аспекты настоящего изобретения. Однако они никоим образом не являются ограничением изложенных принципов настоящего изобретения.

ПРИМЕРЫ

Соединения и способы, описанные в настоящем документе, дополнительно проиллюстрированы следующими примерами, которые не следует рассматривать как дополнительные ограничения. Практика настоящего изобретения будет использовать, если не указано иное, обычные методы органического синтеза, клеточной биологии, клеточной культуры и молекулярной биологии, которые находятся в пределах компетенции специалистов в данной области.

Способы получения соединений, раскрытых в настоящем документе, можно найти, по крайней мере, в WO 2018/014829 и WO 2010/083283, содержание которых включено полностью.

Пример 1: Анемия, вызванная скипидаром

Мышей C57Bl/6 (возраст 7-8 недель, самки) приобретали в Charles River Laboratories, Wilmington, MA, и переводили на корм с низким содержанием железа (тестовая диета #AIN-76A 5TJK) за две недели до начала исследования. Мышей продолжали выдерживать на этой диете на протяжении всего исследования. В течение трех недель мышам вводили подкожно во внутрилопаточную область спины мыши-реципиента стерильный фильтрованный скипидар (Aldrich, № по каталогу 24245) или стерильный физиологический раствор в объеме 100 мкл каждую неделю. Терапевтические средства вводили перорально в общем объеме 10 мл/кг массы тела. Мышам вводили носитель (0,5% DMAC: 95% метилцеллюлоза) или соединение (n=10 на дозовую группу), начиная вскоре после первой инъекции скипидара (день 0) и продолжая каждый день до окончания исследования. Кровь собирали через глазничный синус один раз в неделю и определяли общий анализ крови (CBC) с помощью гематологического инструментария (Abaxis, модель HM5). Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения Graphpad Prism. С мышами обращались в соответствии с протоколами Incyte IACUC.

В каждом из проведенных экспериментов ингибитор ALK2 (соединение A, 2-амино-N-(4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)-5-(4-(3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]-гексан-1-ил)фенил)никотинамид) (100 мг/кг QD) корректировал анемию, вызванную скипидаром. На фигуре соединение A улучшало количество эритроцитов, гемоглобин и гематокрит до уровней, сходных с контролем с физиологическим раствором (анемия, не вызванная скипидаром) через 28 дней после

первой инъекции скипидара. На фигуре 2 при введении соединения А в дозе 30 мг/кг два раза в день та же тенденция наблюдалась на 21-й день после первой инъекции скипидара, и изменение было статистически значимым (* $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$; ****$p<0,0001$ как определено с помощью непарного t-критерия). Кроме того, ингибитор JAK2 (руксолитиниб, 3-циклооктил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]-пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрил) (90 мг/кг BID) усугублял анемии, вызванные инъекцией скипидара в каждом эксперименте, скорее всего, из-за панцитопенических эффектов ингибирования JAK2 у мышей. Соединение А улучшало параметры крови у мышей, которым также вводили руксолитиниб, со значительным повышением уровней эритроцитов, гемоглобина и гематокрита на фигуре 2. В совокупности эти эксперименты показывают, что ингибирование ALK2 может обратить вспять снижение числа эритроцитов, гемоглобина и гематокрита, вызванное скипидарной анемией, вызванной воспалением, и такая антианемическая эффективность ингибирования ALK2 возможна в присутствии руксолитиниба.

Пример 2: Клинический протокол

Исследование ингибитора ALK2, вводимого в качестве монотерапии или в комбинации с ингибитором JAK2, проводят у взрослых участников с анемией, вызванной миелопролиферативными или миелодиспластическими гематологическими злокачественными новообразованиями.

Общий дизайн исследования. Фаза I/II открытое, многоцентровое исследование с повышением и расширением дозы, исследование безопасности и предварительной эффективности соединения А, вводимого в виде монотерапии или в комбинации с руксолитинибом у субъектов с анемией (определяемой как Hgb<10 г/дл) из-за миелопролиферативные или миелодиспластические гемобластозы. Как для монотерапии, так и для комбинированной части каждый участник будет наблюдаться как минимум в течение одного цикла лечения (28 дней).

Часть 1: Монотерапевтическая часть, включающая стадии как повышения дозы, так и стадии расширения, когда соединение А вводят отдельно субъектам с анемией вследствие миелодиспластических синдромов (MDS) низкого риска. Комбинированная часть, включая стадию повышения дозы, когда соединение А в комбинации с руксолитинибом вводят субъектам с первичным миелофиброзом (PMF), истинным пост-полицитемическим (PV) или постэссенциальным тромбоцитемическим (ET) миелофиброзом и имеющейся анемией; вместе именуемые «MF» субъектами.

Часть 2: Комбинированная часть, включающая только стадию расширения, когда соединение А вводят MF субъектам в комбинации с руксолитинибом.

Как монотерапия, так и комбинированная части делятся на 2 стадии. На стадии повышения дозы определяется максимально переносимые дозы (MTD), рекомендуемые дозы фазы расширения (REPD), которые будут применяться в соответствующих частях расширения, и биологически активная доза (BAD), определяемая как переносимая(ые) доза(и), которая дает доказательства биологического эффекта исследуемой(ых)

дозы(й)/схемы(ов). На стадии расширения оцениваются данные по безопасности, эффективности, PK и PD REPD, подобранные на стадиях повышения дозы (монотерапия и комбинированная часть) для соответствующих групп лечения.

Предусмотрены три (3) различных группы лечения. Для части монотерапии предусмотрена только 1 группа лечения: группа лечения A (TGA), включающая пациентов с анемией вследствие миелодиспластических синдромов (MDS) низкого риска. Для комбинированной части определены две разные группы лечения среди субъектов с анемией, вызванной MF: группа лечения B (TGB), включающая субъектов MF с анемией, получающих стабильную дозу руксолитиниба в течение не менее 8 недель лечения (приемлемые начальные дозы составляют 10 мг два раза в день [дважды в день], 15 мг два раза в день, 20 мг два раза в день и 25 мг два раза в день); и группа лечения C (TGC), включающая пациентов с MF, ранее не получавших JAK, с анемией. Лечение может продолжаться до тех пор, пока субъекты получают пользу от исследуемого(ых) лечения(й) и не отвечают каким-либо критериям для окончательного прекращения лечения.

Первичные цели каждой части исследования включают в себя в части 1 (стадии повышения дозы монотерапии и комбинированной части (все группы лечения) и стадию расширения дозы монотерапии) оценку безопасности и переносимости соединения A, вводимого отдельно или в комбинации с руксолитинибом. В части 2 (стадии расширения комбинированной части - только TGB и TGC) оценку эффективности соединения A, вводимого в комбинации с руксолитинибом. Вторичные цели, применимые ко всем группам лечения, включают оценку параметров PD (включая уровни гепсидина в крови), фармакокинетических параметров соединения A и, где это применимо, руксолитиниба, для стадии расширения монотерапии и комбинированных частей эффективность основывалась на критериях ответа, применимых к пациентам с MDS.

Общий дизайн исследования включает скрининговую часть на срок до 28 дней для подтверждения соответствия субъектов критериям, лечебную часть, пока субъекты получают пользу от терапии исследуемым(и) препаратом(ами) и не предъявляют каких-либо критериев прекращения лечения исследуемым(и) препаратом(ами), и последующее наблюдение за выживаемостью/отдаленными результатами после окончательного прекращения приема исследуемого препарата(ов) до закрытия исследования.

Соединение A вводят перорально в виде таблетки/капсулы. Начальные дозы могут варьировать от около 10 до около 50 мг в день, включая начальную дозу около 25 мг QD или около 30 мг QD. Повышение дозы зависит от типа и тяжести токсичности и наблюдаемых результатов PK/PD. Введение может варьировать от суточной дозы в количестве от около 10 до около 150 мг, включая около 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125 и около 150 мг.

В группах TGB и TGC руксолитиниб вводят непрерывно перорально в виде таблеток два раза в день (дважды в день). Для TGC начальная доза составляет около 15 мг два раза в день, если количество тромбоцитов у субъекта составляет от 100 до $200^{\times}10^{9}$/л. Начальная доза составляет около 20 мг два раза в день, если количество тромбоцитов у

субъекта превышает $200^{\times}10^{9}$/л. Во время лечения руксолитинибом и в зависимости от ответа на заболевание и гематологической токсичности, испытываемых субъектами, дополнительные дозы включают 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг и 25 мг два раза в день. Повышение дозы зависит от типа и тяжести токсичности и наблюдаемых результатов PK/PD.

На исследуемых образцах проводят следующие лабораторные испытания. Метаболизм железа (определения, которые должны выполняться централизованно) исследуется развернутым биохимическим анализом, включая сывороточный гепсидин, сывороточное железо, сывороточный ферритин и индекс ферритина [FTI], насыщение ферритина, сывороточный трансферрин, насыщение трансферрина, общую железосвязывающую способность (TIBC), латентную железосвязывающую способность (UIBC), сывороточное железо, не связанное с трансферрином (NTBI), растворимый рецептор трансферрина в сыворотке (sTFR) и фактор дифференцировки роста 15 (GDF-15)=рецептор костного морфогенетического белка (BMP). Гематологические параметры исследуются как часть развернутого клинического анализа крови, включая ретикулоциты, нуклеотиды эритроциты, гемоглобин эритроцитов, эритропоэтин (EPO), средний корпускулярный объем (MCV), среднюю концентрацию корпускулярного гемоглобина (MCH) и миелобласты в периферической крови. Дополнительные маркеры воспаления исследуются как часть развернутого клинического анализа крови, включая С-реактивный белок (CRP) и панель цитокинов, включая интерлейкин (IL)-1, IL-2 и рецептор (IL-2R), IL-6, IL-8 и IL-22.

Критерии включения: Критерии включения для групп лечения A, B и C включают следующие:

Способность понимать и готовность подписать письменную форму информированного согласия (ICF) на исследование,

Возраст 18 лет и старше на момент подписания информированного согласия,

Гистологически подтвержденное заболевание,

Участник с анемией вследствие MDS или MF, определяемой как:

a значение гемоглобина [Hgb]<10 г/дл из-за влияния переливаний эритроцитов (RBC); учитывая, что в процессе скрининга должен быть продемонстрирован 2-недельный период вымывания, зарегистрированный в трех (3) отдельных случаях с интервалом не менее семи (7) дней между измерениями, или

b. участник, получивший не менее четырех (4) единиц переливания RBC в течение 28 дней, непосредственно предшествующих 1-му дню 1-го цикла, или получивший в среднем по меньшей мере четыре (4) единиц переливания RBC за восемь (8) недель, непосредственно предшествующих 1-му дню 1-го цикла, при уровне гемоглобина <8,5 г/дл, при отсутствии кровотечения или вызванной лечением анемии. Кроме того, самый последний эпизод переливания крови должен был произойти за 28 дней до 1-го дня 1-го цикла. Примечание: последний вариант соответствует определению участника, зависимого от переливания крови, на исходном уровне.

Балл оценки эффективности Восточной кооперативной онкологической группы (ECOG):

a. 0 или 1 для частей с повышением дозы (монотерапия и комбинированные части),

b. 0, 1 или 2 для частей расширения (монотерапевтические и комбинированные части),

Ожидаемая продолжительность жизни более 6 месяцев,

Готовность пройти предварительную и регулярную биопсию костного мозга и/или аспирацию (в зависимости от заболевания). Если биопсия и аспирация невозможны или противопоказаны, или потребность в ткани не может быть удовлетворена, это требование может быть отменено с разрешения медицинского наблюдателя от спонсора.

Готовность избежать беременности или рождения детей на основании следующих критериев:

(i) Женщина в постменопаузе (то есть хирургически стерильная с гистерэктомией и/или двусторонней овариэктомией или с аменореей ≥12 месяцев и возраста не менее 50 лет)

(ii) Женщина детородного возраста с отрицательным сывороточным тестом на беременность при скрининге и до первой дозы в 1-й день, которая соглашается принять соответствующие меры предосторожности, чтобы избежать беременности (с вероятностью не менее 99%) в течение от скрининга до наблюдения за безопасностью. Разрешенные методы, эффективность которых в предотвращении беременности составляет не менее 99%, должны быть доведены до сведения субъекта и подтверждены их понимание.

(iii) Мужчина, который соглашается принять соответствующие меры предосторожности, чтобы избежать отцовства детей (с вероятностью не менее 99%) в течение от скрининга до наблюдения за безопасностью. Разрешенные методы, эффективность которых в предотвращении беременности составляет не менее 99%, должны быть доведены до сведения субъекта и подтверждены их понимание.

Критерии включения, определяющие характеристики заболевания:

Субъект с количеством миелобластов в периферической крови <10%.

Субъект, не нуждающийся в циторедуктивной терапии или терапевтическом вмешательств.

Для группы лечения A (TGA)

Дополнительные критерии включения в группы лечения A включают подтвержденный диагноз миелодиспластического синдрома (MDS) в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2016 г. (Swerdlow et al, 2017 and Arber et al, Blood, 2016).

Для субъектов с миелодиспластическим синдромом (MDS):

очень низкий, низкий или промежуточный уровень MDS в соответствии с критериями IPSS-R (Greenberg et al, Blood, 2012), за исключением субъектов с миелодиспластическим синдромом с кольцевыми сидеробластами (MDS-RS), или

Для субъектов с перекрывающимся синдромом MDS/MPN:

i. Хронический миеломоноцитарный лейкоз (CMML) низкой или средней степени тяжести согласно Patnaik et al, 2013, или

ii. Благоприятные или промежуточные неклассифицируемые синдромы перекрытия (MDS/MPN, неклассифицируемые) в соответствии с критериями Liu et al, 2012,

iii. За исключением участников с атипичным хроническим миелоидным лейкозом (aCML), ювенильным миеломоноцитарным лейкозом (JMML) или MDS/MPN с кольцевыми сидеробластами и тромбоцитозом (MDS/MPN-RS-T).

Для групп лечения B и C (TGB и TGC):

Дополнительные критерии включения в группы лечения B и C (TGB и TGC) включают гистологически подтвержденный диагноз первичного миелофиброза (PMF), истинного пост-полицитемического (PV) или постэссенциального тромбоцитемического (ET) миелофиброза в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения 2016 г. (Swerdlow et al, 2017, и Passamonti et al, ASH публикации, 2016, для PMF и Barosi et al, Leukemia, 2008, для пост-ET и пост-PV миелофиброза) и предшествующее лечение.

Для TGB каждый субъект должен был осуществлять терапевтический и стабильный режим приема руксолитиниба (10 мг, 15 мг, 20 мг или 25 мг два раза в день) в течение как минимум восьми (8) недель подряд, непосредственно предшествующих первой лечебной дозе в исследовании, и каждый субъект, у которого доза и режим дозирования руксолитиниба для лечения MF не изменялись ни в какое время в течение 8 недель, непосредственно предшествующих 1-й лечебной дозе в исследовании.

Для TGC каждый субъект не должен был получать лекарственную терапию каким-либо ингибитором JAK.

Критерии исключения: Критерии исключения для групп лечения A, B и C включают следующие:

Субъекты с данными лабораторных анализов при скрининге, указанными в таблице 1.

Таблица 1: Данные лабораторных анализов для исключения

Лабораторный показатель		**Критерий исключения**
Гематология		
a	Тромбоциты	Для участников TGA: $<50\times10^9$/л без помощи факторов роста, тромбопоэтических факторов или трансфузий тромбоцитов
		Для участников TGB и TGC: $<100\times10^9$/л без помощи факторов роста, тромбопоэтических факторов или трансфузий тромбоцитов
b	Абсолютное количество	Для участников TGA: $<0{,}75\times10^9$/л

	нейтрофилов (ANC)	Для участников TGB и TGC: <1,0×10^9/л
Печеночный		
c	Аланинаминотрансфераза (ALT)	≥2,5×ULN
d	Аспартатаминотрансфераза (AST)	≥2,5×ULN
e	Прямой билирубин	>2,0×ULN
f	Щелочная фосфатаза (ALP)	≥3×ULN
Почечный		
g	Клиренс креатинина	<30 мл/мин по формуле Кокрофта-Голта

TGA, TGB и TGC=группы лечения A, B и C, ULN=верхняя граница нормального диапазона.

Субъект, перенесший любую серьезную операцию в течение 28 дней до первого исследуемого лечения,

Предшествующая химиотерапия, иммуномодулирующая лекарственная терапия, иммуносупрессивная терапия, биологическая терапия, эндокринная терапия, таргетная терапия, антитела, эритропоэтин-стимулирующий агент (ESA), гипометилирующий агент или гранулоцитарный колониестимулирующий фактор [G-CSF], гранулоцитарный/макрофагальный колониестимулирующий фактор [GM-CSF], ромиплостин, элтромбопаг, фолиевая кислота (фолат) или витамин B12 (кобаламин) для лечения заболевания субъекта, за исключением руксолитиниба для TGB, только в течение 5 периодов полувыведения или 28 дней (в зависимости от того, что короче) до первого исследуемого лечения. Субъект, проходящий лечение другим исследуемым лекарством или получавший лечение исследуемым лекарством в течение 28 дней до скрининга,

Субъект, проходящий лечение в течение 28 дней или 5 периодов полувыведения (в зависимости от того, что дольше) после первого исследуемого лечения мощным/сильным ингибитором или индуктором CYP3A4/5, или ожидается получение такого лечения во время исследования.

Предшествующая лучевая терапия в течение 28 дней или 5 периодов полувыведения (в зависимости от того, что больше) после первого исследуемого лечения. Разрешена паллиативная лучевая терапия отдельных участков или небольших полей с вымыванием по крайней мере за одну (1) неделю до первого исследуемого лечения.

Предшествующая аллогенная или аутологическая трансплантация, или субъект является кандидатом на аллогенную или аутологическую трансплантацию,

Лейкоцитоз в анамнезе (WBC в анамнезе >25×10^9/л),

Наличие гематологического злокачественного новообразования, кроме MDS или MF,

Активное инвазивное злокачественное новообразование за последние 5 лет, за исключением субъектов с ранней стадией базальноклеточного или плоскоклеточного рака кожи, полностью удаленной интраэпителиальной карциномой шейки матки или полностью удаленным папиллярным и фолликулярным раком щитовидной железы,

которые могут иметь право участвовать по усмотрению исследователя. Субъекты со злокачественными новообразованиями с индолентным поведением, такими как рак предстательной железы, проходившие лечение лучевой терапией или хирургическим вмешательством, могут быть зачислены, если для них есть разумные ожидания, что они будут излечены с помощью полученного метода лечения,

Известное активное заболевание, поражающее центральную нервную систему (ЦНС), например, метастазы в головной мозг или компрессию спинного мозга, за исключением первичной лимфомы ЦНС,

История клинически значимого или неконтролируемого сердечного заболевания, включая недавнюю (в течение последних 12 месяцев) нестабильную стенокардию или острый инфаркт миокарда, или застойную сердечную недостаточность класса III или IV по Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, или клинически значимые аритмии, не контролируемые лекарствами. Субъекты с кардиостимулятором и хорошо контролируемым ритмом в течение как минимум 1 месяца до первой дозы исследуемого препарата будут допущены,

Анамнез или наличие отклонений на ЭКГ, которые, по мнению исследователя, имеют клиническое значение. Скрининговый интервал QTc >450 миллисекунд исключается. Для субъектов с задержкой внутрижелудочкового проведения (интервал QRS 120 мс) с одобрения спонсора может использоваться интервал JTc вместо QTc. Субъекты с блокадой левой ножки пучка Гиса исключены. Субъекты с удлинением интервала QTc из-за кардиостимулятора могут зарегистрироваться с предварительного одобрения медицинского наблюдателя от спонсора,

Наличие хронического или текущего активного инфекционного заболевания, требующего системного лечения антибиотиками, противогрибковыми или противовирусными препаратами. Субъекты с острой бактериальной инфекцией, нуждающиеся в применении антибиотиков, должны отложить скрининг/регистрацию до тех пор, пока курс антибактериальной терапии не будет завершен и инфекция больше не будет активной,

Субъект с диагнозом хронического заболевания печени (например, хроническая алкогольная болезнь печени, аутоиммунный гепатит, склерозирующий холангит, первичный билиарный цирроз, гемохроматоз, неалкогольный стеатогепатит),

Субъекты с известной активной инфекцией вируса гепатита A, вируса гепатита B (HBV) или вируса гепатита C (HCV) или ВИЧ-положительные,

Нежелание переливать компоненты крови, включая пакеты с эритроцитарной массой и переливание тромбоцитов,

Субъекты, которые, по мнению исследователя, не могут или вряд ли будут соблюдать график дозирования и оценки исследования,

Любое состояние, по мнению исследователя, которое может помешать полному участию в исследовании, включая введение исследуемого препарата и посещение

необходимых учебных визитов; представляющее значительный риск для субъекта; или мешающее интерпретации данных исследования,

Активная алкогольная или наркотическая зависимость, которая может помешать их способности выполнять требования исследования,

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, не контролируемая лекарствами (то есть имеющиеся в настоящее время симптомы или эндоскопические признаки эзофагита) в течение 28 дней до приема первой дозы исследуемого препарата(ов),

Имеет какую-либо неразрешенную токсичность ≥2 степени после предшествующей терапии, за исключением стабильной хронической токсичности (≤ степени 2), исчезновение которой не ожидается, например, стабильная периферическая невропатия 2 степени,

Субъект имеет известную гиперчувствительность или тяжелую реакцию, или любые известные противопоказания к применению любого из активных веществ или вспомогательных веществ в соединении A или руксолитинибе или аналогичных соединениях, соответствующих соответствующей группе лечения,

Женщины, которые беременны или в настоящее время кормят грудью,

Неспособность проглотить и удерживать пероральное лекарство и

Неспособность понять или нежелание подписывать форму информированного согласия (ICF).

Дополнительные критерии исключения для групп лечения B и C (TGB и TGC) включают субъектов с количеством тромбоцитов в анамнезе $<50\times10^9$/л или ANC $<0,5\times10^9$/л, за исключением периода лечения миелопролиферативного заболевания или лечения цитотоксической терапией для любой другой причине, и субъектов, проходящих лечение агонистом рецептора гемопоэтического фактора роста (то есть эритропоэтином [EPO]), гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (G-CSF), ромиплостином, элтромбопагом в любое время в течение 4 недель до скрининга, и субъектов, проходящих лечение в течение 14 дней или 5 периодов полувыведения (в зависимости от того, что больше) 1-й дозы исследуемого препарата(ов) с мощным/сильным ингибитором или индуктором CYP3A4 или ожидается получение такого лечения в ходе исследования, и субъектов, не желающих или неспособных пройти MRI или CT в соответствии с требованиями протокола исследования.

Первичные анализы:

Часть 1: Анализ безопасности для TGA - повышение дозы и расширение, TGB - повышение дозы, TGC - повышение дозы:

Безопасность соединения A, вводимого отдельно или в комбинации с руксолитинибом, будет анализироваться с использованием следующих описательных параметров по части, группе лечения и уровню дозы в безопасной популяции:

- Частота, продолжительность и тяжесть нежелательных явлений (AE), тяжелых нежелательных явлений (SAE) и озолимитирующая токсичность (DLT),

- Изменения показателей жизнедеятельности и клинических оценок, включая электрокардиограммы (ЭКГ),

- Клинические лабораторные исследования образцов крови и мочи,

- Частота DLT будет суммироваться для каждой когорты частей увеличения дозы.

Часть 2: Анализ эффективности TGB - повышение дозы, TGC - повышение дозы:

Доля участников с реакцией на анемию, определяемой как повышение уровня Hgb ≥1,5 г/дл в течение ≥12 недель во время лечения, если это не зависит от переливания крови, или достигших независимости от трансфузии в течение ≥12 недель, если она зависит от переливания на исходном уровне, если применимо, будет оцениваться с 95% доверительным интервалом (CI).

Доля будет проверена против 20% с использованием теста доли одной выборки в популяции полного анализа (FAS) при односторонней альфе 5%.

Участники с отсутствующими оценками, препятствующими оценке первичной конечной точки, будут считаться не ответившими на лечение в этой группе лечения. Вменение данных не будет применяться.

Вторичные анализы: анализы стадий повышения дозы монотерапии и комбинированных частей (все группы лечения) и стадии расширения дозы монотерапии включают эффективность, фармакокинетику (PK) и фармакодинамику (PD) соединения A, вводимого отдельно или в комбинации с руксолитинибом в определенных популяциях пациентов. Стадия расширения комбинированной части (только TGB и TGC) включает безопасность соединения A, вводимого в комбинации с руксолитинибом субъектам с анемией MF. Оценка безопасности будет включать:

PK для соединения A в плазме: C_{max}, t_{max}, AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$, $t_{½}$, Cl/F, Vz/F и λz,

PK для соединения A в моче: Ae96h и CLr,

PK для соединения A в слюне: C_{max}, t_{max}, AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$ и CLs, и

PK для метаболитов соединения A

В плазме (C_{max}, t_{max}, AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$), и

В моче (A_e, CLr, Fe (% выведенного),

Сокращения	**Определение**
C_{max}	Максимальная наблюдаемая концентрация в плазме
t_{max}	Время достижения максимальной концентрации в плазме
AUC_{0-t}	Площадь под кривой зависимости концентрации в плазме после однократного приема от часа 0 до последней измеряемой концентрации в плазме, рассчитанной по линейному правилу трапеций для возрастающих концентраций и по логарифмическому правилу трапеций для уменьшающихся концентраций
$AUC_{0-\infty}$	Площадь под стационарной кривой зависимости концентрации в

	плазме от времени в течение 1 интервала дозирования (то есть с 0 до 12 часов для введения два раза в день или с 0 до 24 часов для введения QD), рассчитанная по правилу линейных трапеций для возрастающих концентраций и логарифмической трапеции. правило уменьшения концентрации
Cl/F	Клиренс пероральной дозы
Vz/F	Очевидный объем распределения пероральной дозы
λz	Кажущаяся константа скорости утилизации в терминальной фазе, где λz обозначает величину наклона линейной регрессии логарифмической концентрации в зависимости от временного профиля во время терминальной фазы
Ae96h	Количество препарата, выведенного с мочой за интервал взятия проб (например, 96 ч)
Clr	Почечный клиренс, где $Clr=A_e/AUC$
Fe (% выведенного)	Процент железа, выведенного с мочой, где % выведенного=100 (A_e/доза)

Следующие параметры PD резюмированы описательно по части, стадии, группе лечения и уровню дозы в популяции, подлежащей оценке PD при каждом посещении.

- Уровни гепсидина в плазме,

- параметры PD для оценки гомеостаза железа: общее железо сыворотки (TSI), ферритин, трансферрин, насыщение трансферрина (TSAT), общая железосвязывающая способность (TIBC), ненасыщенная железосвязывающая способность (UIBC), несвязанная с трансферрином сыворотка железо (NTBI),

- параметры PD для оценки эритропоэза: количество ретикулоцитов (RC), количество ядерных эритроцитов (NRBC), средний корпускулярный объем (MCV), средний корпускулярный гемоглобин (MCH), гемоглобин, гематокрит, количество эритроцитов (RBC), средний корпускулярный концентрация гемоглобина (MCHC), ширина распределения эритроцитов (RDW),

- Другие параметры PD s: эритропоэтин (EPO),

Анализ эффективности части 1 для увеличения дозы TGA:

- Процент участников с гематологическим улучшением эритроидного ряда (HI-E), тромбоцитов (HI-P) и нейтрофилов (HI-N) согласно Cheson et al, 2006, определения оцениваются с 95% CI.

- Среднее изменение значения Hgb по сравнению с исходным уровнем за 4-недельный период лечения будет резюмировано описательно.

- Оценивается процент участников со снижением трансфузионной нагрузки на ≥50% по сравнению с исходным уровнем в любом 8-недельном окне в течение периода лечения.

- Оценивается процент участников с полным ответом (CR) или частичным ответом (PR) в соответствии с определениями Cheson et al, 2006, для миелодиспластических синдромов или в соответствии с определениями Savona et al, 2015, для перекрывающихся синдромов MDS/MPN, если применимо, оценивается с 95% CI.

- Выживаемость без прогрессирования (PFS), определяемая как интервал от первой дозы соединения A до первого подтверждения окончательного прогрессирования заболевания (согласно определениям Cheson et al, 2006, для миелодиспластических синдромов или определениям Savona et al, 2015, для перекрывающихся синдромов MDS/MPN) или смерти по любой причине, будет оцениваться с использованием метода Каплана-Мейера.

- Выживаемость без лейкемии (LFS определяемая как интервал от первой дозы соединения A до первой задокументированной трансформации лейкемии (процент бластов ≥20% в костном мозге или периферической крови в любое время в ходе исследования) или смерти от любой причины, будет оцениваться с использованием метода Каплана-Мейера.

- Для зависимых от переливания крови (TD) участников при скрининге:

Оценивается процент участников с уменьшением количества единиц переливания эритроцитов на абсолютное число ≥4 переливаний эритроцитов/8 недель по сравнению с количеством переливаний до лечения за предыдущие восемь (8) недель, если применимо, согласно Cheson et al, 2006.

Оценивается процент участников с независимостью от переливания эритроцитов (RBC-TI), определяемой как отсутствие какого-либо переливания эритроцитов в течение как минимум восьми недель подряд в течение периода лечения.

Анализ безопасности части 2 для увеличения дозы TGB и TGC:

Безопасность соединения A, вводимого в комбинации с руксолитинибом, анализируется с использованием следующих описательных параметров по группам лечения и уровня дозы в группе безопасности:

- Частота, продолжительность и тяжесть AE и SAE,

- Изменения показателей жизнедеятельности, ЭКГ и медицинских обследований,

- Изменения клинических лабораторных показателей крови и мочи.

Анализ эффективности части 2 для увеличения дозы TGB и TGC:

- Реакция анемии

Продолжительность ответа на анемию, определяемая как

Интервал от первого начала повышения уровня Hgb ≥1,5 г/дл в течение ≥12 недель до самой ранней даты потери ответа на анемию, которая сохраняется не менее четырех (4) недель, или смерти от любой причины для участников TI на исходном уровне, или же

Продолжительность независимости от переливания определяется как интервал от первой даты начала независимости от переливания до самой ранней даты начала зависимости от переливания или смерти от любой причины для участников TD на исходном уровне, оценивается отдельно для зависимых от переливания крови (TD) и независимых от переливания крови (TI) участников на исходном уровне с использованием метода Каплана-Мейера с 95% CI.

- Среднее изменение значения Hgb по сравнению с исходным уровнем за 12-недельный период лечения резюмируется описательно.

- Частота переливания эритроцитов через 24 и 48 недель, определяемая как среднее количество единиц эритроцитов на участника в месяц во время лечения. Оценивается доля участников, получающих переливание эритроцитов в течение каждого месяца после исходного периода, и рассчитывается общее количество единиц эритроцитов, полученных на одного участника в течение каждого месяца после исходного периода.

- Частота ответа селезенки на 24-й неделе (SSR24), определяемая как доля участников, достигших ≥35% уменьшения объема селезенки на 24-й неделе по сравнению с исходным уровнем, измеренным с помощью MRI или CT, оценивается с 95% CI.

- Оценивается ответ длины селезенки, определяемый как доля участников, достигших ≥50% уменьшения длины селезенки при посещении по сравнению с исходным уровнем, измеренным с помощью пальпации.

- Оценивается частота ответа на симптомы на 24-й неделе, определяемая как доля участников, достигших ≥50% снижения общей оценки симптомов (TSS) на 24-й неделе по сравнению с исходным уровнем, измеренная с помощью формы оценки симптомов миелофиброза (MFSAF) версии 4.0 (Gwaltney) и др., 2017).

- Процент участников с CR или PR в соответствии с определениями Tefferi et al, 2013, оценивается с 95% CI.

- Морфологические эффекты комбинации соединения A с руксолитинибом на костный мозг описывается описательно.

- Выживаемость без прогрессирования (PFS), определяемая как интервал от первой дозы исследуемого препарата до первой документации окончательного прогрессирования заболевания или смерти по любой причине в соответствии с определениями Tefferi et al, 2013, оцениваться с помощью шкалы метода Каплана Мейера.

- Выживаемость без лейкемии (LFS), определяемая как интервал от первой дозы соединения A до первой задокументированной трансформации лейкемии или смерти от любой причины, оценивается методом Каплана Мейера.

Для PFS самое раннее время, когда наблюдается какое-либо событие, выглядит следующим образом:

- Для увеличения объема селезенки датой прогрессирования будет дата первой МРТ, показывающая увеличение объема селезенки на 25% или более по сравнению с надиром в исследовании (период исследования включает базовую оценку),

- Для облучения селезенки, спленэктомии или смерти датой прогрессирования будет фактическая дата события,

- Для лейкемической трансформации:

При количестве бластов в костном мозге 20% или более датой прогрессирования будет дата аспирации или биопсии костного мозга, если применимо,

Определяемая по подсчету периферических бластов, дата прогрессирования считается датой первого подсчета периферических бластов на 20% или более, что впоследствии подтверждается либо восемью (8) неделями устойчивого высокого количества бластов [то есть отсутствие промежуточных подсчетов <20%] или с помощью аспирации/биопсии костного мозга.

Анализ безопасности части 2 для увеличения дозы TGB и TGC:

Оценки безопасности идентичны тем, которые были сделаны в части повышения дозы.

Пример 3: Дополнительный клинический протокол для анемии, вызванной MF

Это исследование представляет собой фазу 1/2, открытое, многоцентровое исследование с повышением и расширением дозы, оценивающее соединение A отдельно (группа лечения A [TGA]) или в комбинации с руксолитинибом (группа лечения B [TGB]) у пациентов с MF, которые зависят от переливания крови или имеют симптоматическую анемию. Для TGA пациенты должны иметь непереносимость, резистентность, рефрактерность или потерю ответа на предшествующую терапию (≥12 недель) ингибиторами янус-киназы и иметь категорию риска промежуточный-2 или высокий в соответствии с Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS); для TGB пациенты должны были получать терапевтический и стабильный режим руксолитиниба в течение ≥12 последовательных недель до первой дозы исследуемого препарата и иметь категорию риска DIPSS промежуточный-1 или -2 или высокий. Чтобы иметь право на участие, пациенты должны быть ≥18 лет, иметь статус работоспособности Восточной кооперативной онкологической группы (ECOG) 0-1 для стадий повышения дозы или 0-2 для стадии повышения дозы, ожидаемая продолжительность жизни >6 месяцев, и имеют гистологически подтвержденный первичный или вторичный (истинная постполицитемия, постэссенциальная тромбоцитемия) MF.

Пациенты не подходят, если у них есть какие-либо другие гематологические злокачественные новообразования; подвергались какой-либо предшествующей аллогенной или аутологичной трансплантации стволовых клеток; перенесли серьезную операцию в течение 28 дней после первой дозы исследуемого препарата; или ранее получали химиотерапию, иммуномодулирующие препараты, иммуносупрессивную, биологическую, эндокринную или таргетную терапию или антитело/гипометилирующий агент в течение 5 периодов полувыведения или 28 дней до первой дозы исследуемого препарата.

В части 1 (повышение дозы) исследования пациенты будут включены в TGA или TGB. Монотерапию соединением A будут вводить перорально в начальной дозе 50

мг/день в TGA (28-дневные циклы). На этапах повышения дозы будет использоваться байесовский оптимальный интервал для определения максимально переносимой дозы (MTD), при этом увеличение дозы не должно превышать 100% (в 2 раза) до тех пор, пока не будет наблюдаться связанная с лечением токсичность ≥2 степени. Повышение дозы при TGB начнется на 2 уровня ниже максимальной оцененной дозы, которая считается безопасной и переносимой при TGA (рекомендуемое увеличение дозы [RDE]); пациенты с TGB будут получать соединение A в комбинации с руксолитинибом. В каждой группе лечения в части 1 ≤24 пациента будут получать лечение на стадии повышения дозы. В части 2 (расширение дозы) будет оцениваться RDE при TGB в комбинации с руксолитинибом примерно у 25 пациентов. Пациенты будут получать лечение до 12 месяцев, и лечение может быть продолжено, если пациенты получают клиническую пользу и не имеют признаков прогрессирования заболевания.

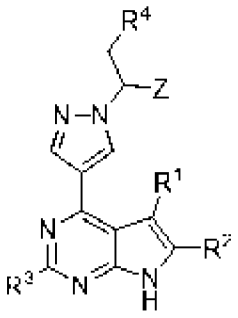
Основная цель исследования состоит в том, чтобы определить безопасность и переносимость монотерапии соединением A или в комбинации с руксолитинибом (оценивается по частоте и тяжести нежелательных явлений [AE], медицинскому обследованию и мониторингу основных показателей жизнедеятельности и лабораторных показателей, а также по выявлению дозолимитирующей токсичности, MTD и RDE для TGB). Вторичные цели заключаются в определении эффективности монотерапии соединением A или в комбинации с руксолитинибом (оценивается по ответу на анемию, продолжительности ответа на анемию, среднему изменению уровня гемоглобина по сравнению с исходным уровнем и скорости переливания эритроцитов на 24-й и 48-й неделях), оценке фармакокинетики соединения A, и оценке влияние соединения A в виде монотерапии или в комбинации с руксолитинибом на уровень гепсидина, гомеостаз железа и эритропоэз.

Объем описанного объекта изобретения не должен ограничиваться конкретными вариантами осуществления и примерами, описанными в настоящем документе. Действительно, различные модификации изобретения в дополнение к описанным станут очевидными для специалистов в данной области техники из предшествующего описания и сопровождающих фигур. Предполагается, что такие модификации входят в объем прилагаемой формулы изобретения.

Все ссылки (например, публикации, патенты или патентные заявки), цитируемые в настоящем документе, включены в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме и для всех целей в той же степени, как если бы каждая отдельная ссылка (например, публикация, патент или патентная заявка) была конкретно и отдельно указана для включения в качестве ссылки во всей своей полноте для всех целей. Другие варианты осуществления находятся в рамках следующей формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Комбинированный лекарственный препарат, содержащий ингибитор ALK2 или его фармацевтически приемлемую соль и ингибитор JAK2, имеющий формулу I:



(**I**)

или его фармацевтически приемлемую соль;

где

R^1, R^2 и R^3 независимо выбраны из группы, включающей водород, галоген и C_{1-4} алкил;

R^4 выбран из группы, включающей водород, галоген, циано, нитро, гидрокси, C_{1-4} алкил и C_{1-4} алкокси; и

Z представляет собой 3-6 членный циклоалкил;

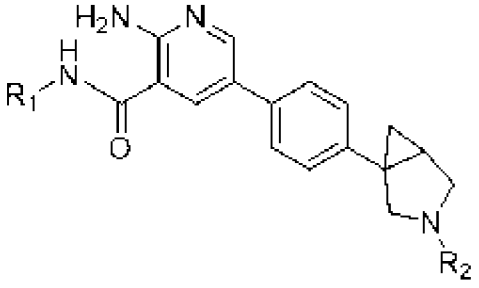
для применения при лечении рака у нуждающегося в этом субъекта.

2. Комбинированный лекарственный препарат по п.1, где R^1, R^2 и R^3, все представляют собой водород и R^4 представляет собой циано.

3. Комбинированный лекарственный препарат по п.1 или 2, где ингибитор JAK2 формулы I представляет собой 3-циклооктил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрил или его фармацевтически приемлемую соль.

4. Комбинированный лекарственный препарат по любому из пп.1-3, где ингибитор JAK2 формулы I представляет собой (3R)-3-циклооктил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрил или его фармацевтически приемлемую соль.

5. Комбинированный лекарственный препарат по любому из пп.1-4, где ингибитор ALK2 представляет собой соединение формулы II:



(**II**)

или его фармацевтически приемлемую соль;

где

R_1 представляет собой мостиковый 5-10 членный циклоалкил, необязательно одно-, два- или тризамещенный гидроксилом или C_1-C_3 алкокси;

R^2 выбран из группы, включающей C_1-C_3 алкил, C_2-C_4 алкенил, C_2-C_4 алкинил, C_1-C_3 алкокси, 3-6 членный циклоалкил и 3-6 членный гетероциклоалкил, которые все необязательно замещены R^3; и

R^3 выбран из группы, включающей гидрокси, галоген, циано, нитро, SO_2-C_1-C_3 алкил и SO_3H.

6. Комбинированный лекарственный препарат по п.5, где R_1 представляет собой мостиковый C_8-циклоалкил, замещенный гидрокси.

7. Комбинированный лекарственный препарат по п.5 или 6, где R_2 представляет собой тетрагидропиран.

8. Комбинированный лекарственный препарат по любому из пп.1-7, где ингибитор ALK2 формулы II представляет собой 2-амино-N-(4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)-5-(4-(3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)фенил)никотинамид или его фармацевтически приемлемую соль.

9. Комбинированный лекарственный препарат по п.8, где ингибитор ALK2 формулы II представляет собой 2-амино-N-(4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)-5-(4-((1R,5S)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)фенил)никотинамид или его фармацевтически приемлемую соль.

10. Комбинированный лекарственный препарат по п.8, где ингибитор ALK2 формулы II представляет собой 2-амино-N-(4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)-5-(4-((1S,5R)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)фенил)никотинамид или его фармацевтически приемлемую соль.

11. Комбинированный лекарственный препарат по любому из пп.1-10, где ингибитор ALK2 и ингибитор JAK2 вводят в одном составе.

12. Комбинированный лекарственный препарат по п.11, дополнительно содержащий фармацевтически приемлемый носитель.

13. Комбинированный лекарственный препарат по любому из пп.1-10, где ингибитор ALK2 и ингибитор JAK2 вводят отдельно.

14. Комбинированный лекарственный препарат по любому из пп.1-13, где рак представляет собой миелопролиферативное новообразование или миелодиспластический синдром.

15. Комбинированный лекарственный препарат по п.14, где рак выбран из группы, включающей хронический миелоидный лейкоз (CML), истинная полицитемия (PV), эссенциальная тромбоцитемия (ET), миелофиброз (MF), хронический нейтрофильный лейкоз, хронический эозинофильный лейкоз, хронический миеломоноцитарный лейкоз, ювенильный миеломоноцитарный лейкоз, гиперэозинофильный синдром, системный мастоцитоз, атипичный хронический миелогенный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз (ALL) и острый миелоидный лейкоз (AML).

16. Комбинированный лекарственный препарат по п.14 или 15, где рак представляет собой миелофиброз (MF).

17. Комбинированный лекарственный препарат по любому из пп.14-16, где рак выбран из группы, включающей первичный миелофиброз, истинный пост-полицитемический миелофиброз или постэссенциальный тромбоцитемический миелофиброз.

18. Комбинированный лекарственный препарат по любому из пп.1-17, где субъектом является человек.

19. Комбинированный лекарственный препарат по любому из пп.1-18, где лечение включает введение ингибитора ALK2 и ингибитора JAK2 по существу в одно и то же время.

20. Комбинированный лекарственный препарат по любому из пп.1-10 и 13-18, где лечение включает введение ингибитора ALK2 и ингибитора JAK2 по существу в разное время.

21. Комбинированный лекарственный препарат по п.20, где субъекту вводят ингибитор ALK2 с последующим введением ингибитора JAK2.

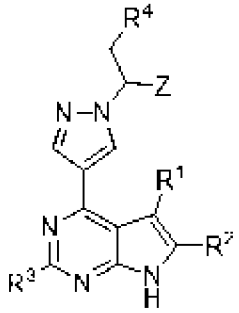
22. Комбинированный лекарственный препарат по п.20, где субъекту вводят ингибитор JAK2 с последующим введением ингибитора ALK2.

23. Комбинированный лекарственный препарат по любому из пп.1-22, где ингибитор ALK2 и/или ингибитор JAK2 вводят в дозах, которые не были бы эффективными при введении одного или обоих ингибитора ALK2 и ингибитора JAK2 по отдельности, но чьи количества эффективны в комбинации.

24. Комбинированный лекарственный препарат, содержащий 2-амино-N-(4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)-5-(4-((1R,5S)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)фенил)никотинамид и (3R)-3-циклооктил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрил или их фармацевтически приемлемые соли для применения при лечении рака у нуждающегося в этом субъекта.

25. Фармацевтическая комбинация, содержащая

(i) ингибитор JAK2, имеющий формулу I:



(**I**)

или его фармацевтически приемлемую соль;

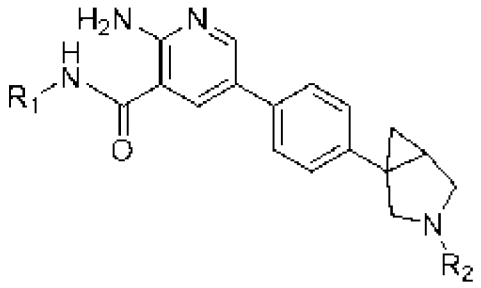
где

R^1, R^2 и R^3 независимо выбраны из группы, включающей водород, галоген и C_{1-4} алкил;

R^4 выбран из группы, включающей водород, галоген, циано, нитро, гидрокси, C_{1-4} алкил и C_{1-4} алкокси;

Z представляет собой 3-6 членный циклоалкил; и

(ii) ингибитор ALK2, имеющий формулу II:



(**II**)

или его фармацевтически приемлемую соль;

где

R_1 представляет собой мостиковый 5-10 членный циклоалкил, необязательно одно-, два- или тризамещенный гидроксилом или C_1-C_3 алкокси;

R^2 выбран из группы, включающей C_1-C_3 алкил, C_2-C_4 алкенил, C_2-C_4 алкинил, C_1-C_3 алкокси, 3-6 членный циклоалкил и 3-6 членный гетероциклоалкил, которые все необязательно замещены R^3; и

R^3 выбран из группы, включающей гидрокси, галоген, циано, нитро, SO_2-C_1-C_3 алкил и SO_3H.

26. Фармацевтическая комбинация по п.25, где ингибитор JAK2 представляет собой 3-циклооктил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрил или его фармацевтически приемлемую соль.

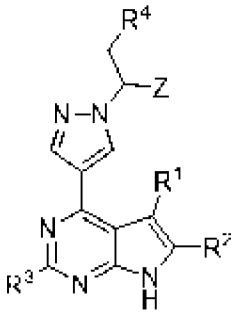
27. Фармацевтическая комбинация по п.25 или 26, где ингибитор JAK2 представляет собой (3R)-3-циклооктил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрил или его фармацевтически приемлемую соль.

28. Фармацевтическая комбинация по любому из пп.25-27, где ингибитор ALK2 представляет собой 2-амино-N-(4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)-5-(4-(3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)фенил)никотинамид или его фармацевтически приемлемую соль.

29. Фармацевтическая комбинация по любому из пп.25-28, где ингибитор ALK2 представляет собой 2-амино-N-(4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)-5-(4-((1R,5S)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)фенил)никотинамид или его фармацевтически приемлемую соль.

30. Фармацевтическая комбинация по любому из пп.25-28, где ингибитор ALK2 представляет собой 2-амино-N-(4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)-5-(4-((1S,5R)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)фенил)никотинамид или его фармацевтически приемлемую соль.

31. Фармацевтическая композиция, содержащая ингибитор ALK2, фармацевтически приемлемый носитель и ингибитор JAK2, имеющий формулу I:



(**I**)

или его фармацевтически приемлемую соль;

где

R^1, R^2 и R^3 независимо выбраны из группы, включающей водород, галоген и C_{1-4} алкил;

R^4 выбран из группы, включающей водород, галоген, циано, нитро, гидрокси, C_{1-4} алкил и C_{1-4} алкокси; и

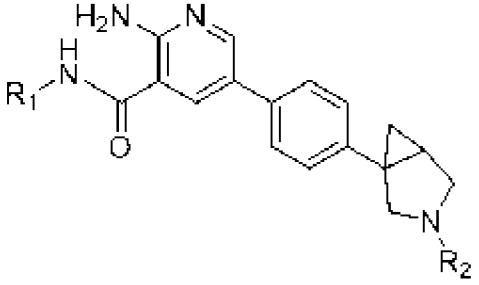
Z представляет собой 3-6 членный циклоалкил.

32. Фармацевтическая композиция по п.31, где R^1, R^2 и R^3, все представляют собой водород и R^4 представляет собой циано.

33. Фармацевтическая композиция по п.31 или 32, где ингибитор JAK2 представляет собой 3-циклооктил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрил или его фармацевтически приемлемую соль.

34. Фармацевтическая композиция по любому из пп.31-33, где ингибитор JAK2 представляет собой (3R)-3-циклооктил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрил или его фармацевтически приемлемую соль.

35. Фармацевтическая композиция по любому из пп.31-34, где ингибитор ALK2 представляет собой соединение формулы II:



(**II**)

или его фармацевтически приемлемую соль;

где

R_1 представляет собой мостиковый 5-10 членный циклоалкил, необязательно одно-, два- или тризамещенный гидроксилом или C_1-C_3 алкокси;

R^2 выбран из группы, включающей C_1-C_3 алкил, C_2-C_4 алкенил, C_2-C_4 алкинил, C_1-C_3 алкокси, 3-6 членный циклоалкил и 3-6 членный гетероциклоалкил, которые все необязательно замещены R^3; и

R^3 выбран из группы, включающей гидрокси, галоген, циано, нитро, SO_2-C_1-C_3 алкил и SO_3H.

36. Фармацевтическая композиция по п.35, где R_1 представляет собой мостиковый C_8-циклоалкил, замещенный гидроксилом.

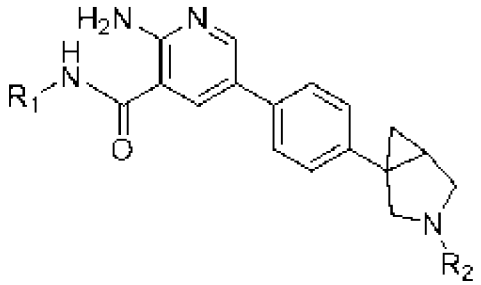
37. Фармацевтическая композиция по п.35 или 36, где R_2 представляет собой тетрагидропиран.

38. Фармацевтическая композиция по любому из пп.31-37, где ингибитор ALK2 представляет собой 2-амино-N-(4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)-5-(4-(3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)фенил)никотинамид или его фармацевтически приемлемую соль.

39. Фармацевтическая композиция по любому из пп.31-38, где ингибитор ALK2 представляет собой 2-амино-N-(4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)-5-(4-((1R,5S)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)фенил)никотинамид или его фармацевтически приемлемую соль.

40. Фармацевтическая композиция по любому из пп.31-38, где ингибитор ALK2 представляет собой 2-амино-N-(4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)-5-(4-((1S,5R)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)фенил)никотинамид или его фармацевтически приемлемую соль.

41. Способ лечения миелофиброза (MF), включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, ингибитора ALK2, который представляет собой соединение формулы II:



(**II**)

или его фармацевтически приемлемую соль;

где

R_1 представляет собой мостиковый 5-10 членный циклоалкил, необязательно одно-, два- или тризамещенный гидроксилом или C_1-C_3 алкокси;

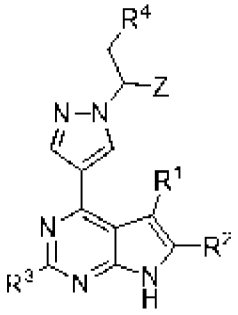
R^2 выбран из группы, включающей C_1-C_3 алкил, C_2-C_4 алкенил, C_2-C_4 алкинил, C_1-C_3 алкокси, 3-6 членный циклоалкил и 3-6 членный гетероциклоалкил, которые все необязательно замещены R^3; и

R^3 выбран из группы, включающей гидрокси, галоген, циано, нитро, SO_2-C_1-C_3 алкил и SO_3H;

где соединение формулы II вводят в виде монотерапии.

42. Способ по п.41, где соединение формулы II представляет собой 2-амино-N-(4-гидрокси-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-5-(4-(3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]-гексан-1-ил)фенил)никотинамид или его фармацевтически приемлемую соль, где соединение формулы II вводят в виде монотерапии.

43. Способ лечения анемии, вызванной миелофиброзом (MF), включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, ингибитора JAK2, имеющего формулу I:



(**I**)

или его фармацевтически приемлемой соли;

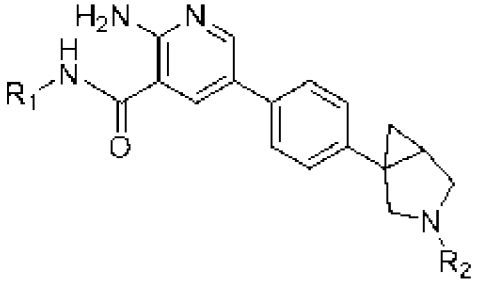
где

R^1, R^2 и R^3 независимо выбраны из группы, включающей водород, галоген и C_{1-4} алкил;

R^4 выбран из группы, включающей водород, галоген, циано, нитро, гидрокси, C_{1-4} алкил и C_{1-4} алкокси; и

Z представляет собой 3-6 членный циклоалкил;

и ингибитора ALK2, который представляет собой соединение формулы II:



(**II**)

или его фармацевтически приемлемую соль;

где

R_1 представляет собой мостиковый 5-10 членный циклоалкил, необязательно одно-, два- или тризамещенный гидроксилом или C_1-C_3 алкокси;

R^2 выбран из группы, включающей C_1-C_3 алкил, C_2-C_4 алкенил, C_2-C_4 алкинил, C_1-C_3 алкокси, 3-6 членный циклоалкил и 3-6 членный гетероциклоалкил, которые все необязательно замещены R^3; и

R^3 выбран из группы, включающей гидрокси, галоген, циано, нитро, SO_2-C_1-C_3 алкил и SO_3H.

44. Способ по п.43, где

ингибитор JAK2 формулы I представляет собой 3-циклооктил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрил или его фармацевтически приемлемую соль; и

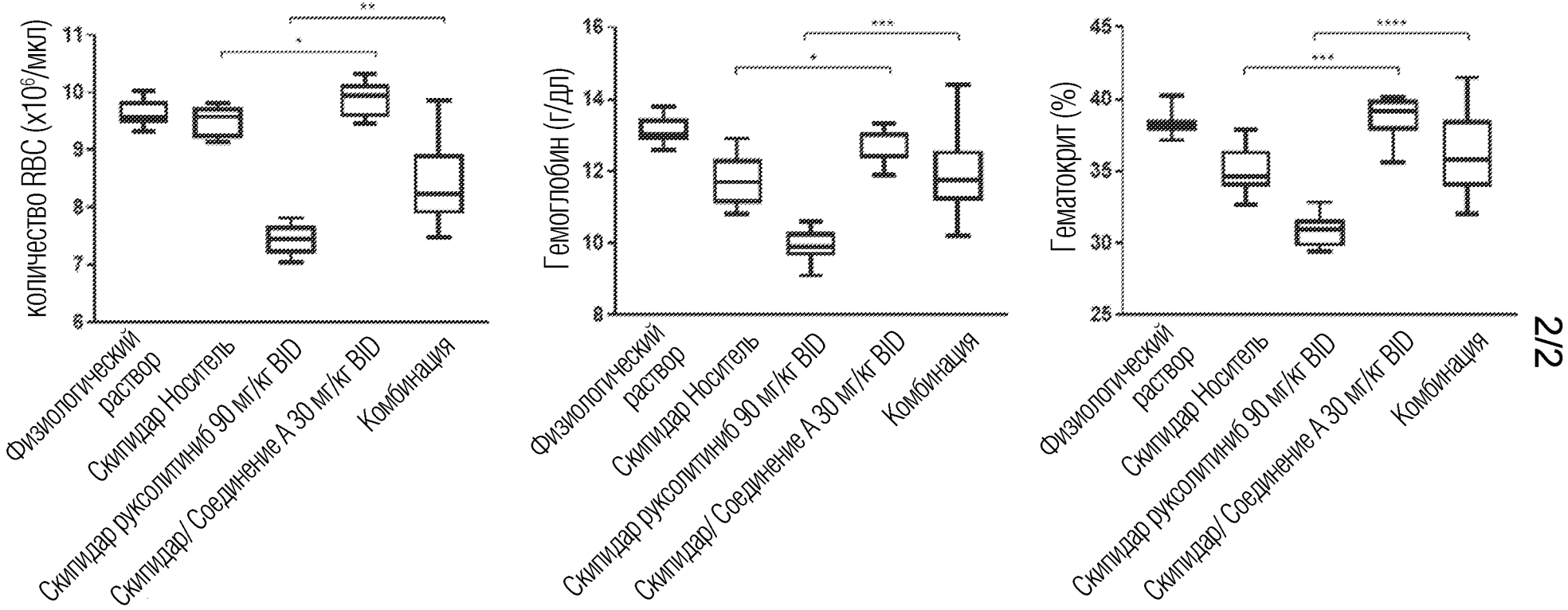
ингибитор ALK2 формулы II представляет собой 2-амино-N-(4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)-5-(4-(3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)фенил)никотинамид или его фармацевтически приемлемую соль или гидрат.

По доверенности

ФИГ. 1

количество RBC (x10^6/мкл)
12
11
10
9
8
7
6
Физиологический раствор
Скипидар/ Носитель
Скипидар/ руксолитиниб 90 мг/кг BID
Скипидар/ А 100 мг/кг QD
Скипидар/ А / руксолитиниб
Гемоглобин (г/дл)
16
14
12
10
8
Физиологический раствор
Скипидар/ Носитель
Скипидар/ руксолитиниб 90 мг/кг BID
Скипидар/ А 100 мг/кг QD
Скипидар/ А / руксолитиниб
Гематокрит (%)
45
40
35
30
25
Физиологический раствор
Скипидар/ Носитель
Скипидар/ руксолитиниб 90 мг/кг BID
Скипидар/ А 100 мг/кг QD
Скипидар/ А / руксолитиниб

ФИГ. 2


количество RBC (x10^6/мкл)
Гемоглобин (г/дл)
Гематокрит (%)
Физиологический раствор
Скипидар Носитель
Скипидар руксолитиниб 90 мг/кг BID
Скипидар/ Соединение А 30 мг/кг BID
Комбинация