

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202292050 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.02.14

(51) Int. Cl. *A61K 39/395* (2006.01)
A61K 48/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.01.08

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ СПЛЕНОМЕГАЛИИ

(31) 62/958,632

(72) Изобретатель:
Ротбаум Уэйн Филип (US)

(32) 2020.01.08

(33) US

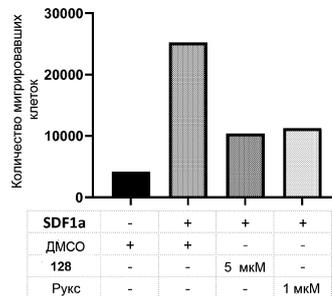
(74) Представитель:
Фелицына С.Б. (RU)

(86) PCT/US2021/012696

(87) WO 2021/142257 2021.07.15

(71) Заявитель:
ТЕЛИОС ФАРМА, ИНК. (US)

(57) Описаны терапевтические способы и фармацевтические композиции для лечения спленомегалии у человеческого субъекта. В некоторых вариантах осуществления изобретение включает терапевтические способы лечения спленомегалии с применением ингибитора ВТК.



A1

202292050

202292050

A1

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ СПЛЕНОМЕГАЛИИ

Область техники, к которой относится изобретение

В настоящей заявке раскрыты способы лечения спленомегалии с применением ингибитора тирозинкиназы Брутона (ВТК).

Предшествующий уровень техники

Миелофиброз (MF) представляет собой хронический лейкоз, онкологическое заболевание, поражающее кроветворные ткани организма. Миелофиброз относится к группе заболеваний, называемых миелопролиферативными заболеваниями, и представляет собой необычный тип злокачественного онкологического заболевания костного мозга, который нарушает нормальное производство клеток крови. Миелофиброз вызывает обширное рубцевание костного мозга, что приводит к тяжелой анемии, которая может вызывать слабость и утомляемость, а также может приводить к низкому количеству тромбоцитов, что увеличивает риск кровотечения. Миелофиброз часто вызывает увеличение селезенки и лимфатических узлов из-за накопления CD34+ злокачественных миелоидных клеток в селезенке.

Клинический спектр MF включает первичный миелофиброз и MF, который развивается при эссенциальной тромбоцитемии или истинной полицитемии. Миелофиброз представляет собой хроническую гематологическую злокачественную онкопатологию, характеризующуюся спленомегалией, лейкоэритробластозом, цитопенией, пойкилоцитозом с появлением дакриоцитов, фиброзом костного мозга, экстрамедуллярным гемопоэзом, повышенной плотностью микрососудов костного мозга и конститутивной мобилизацией гемопоэтических стволовых клеток (HSC) и клеток-предшественников (HPC), которые экспрессируют CD34.

Миелофиброз также характеризуется аномальной миграцией и хомингом HSC и HPC в костный мозг и периферическую кровь, что приводит к их конститутивной мобилизации и развитию спленомегалии. Передача сигналов CXCR4-CXCL12 (CXCL12 также известен как SDF-1) играет критическую роль во множестве процессов, лежащих в основе правильного развития и функционирования лимфоидных и миелоидных клеток, включая развитие и удержание клеток-предшественников в костном мозге, хоминг незрелых и зрелых клеток во вторичные лимфоидные органы, а также миграцию и хоминг плазматических клеток в костный мозг. При MF конститутивная мобилизация HSC и HPC была связана с глубокими изменениями в направлении CXCR4-CXCL12, которые происходят из-за понижающей регуляции экспрессии CXCR4 миелофибротическими CD34+ клетками из-за гиперметиличивания промотора CXCR4 и протеолитической

деградации CXCL12. В селезенке пациентов с MF высоко экспрессируются CXCL12 и интегрины, такие как очень поздний антиген-4 (VLA-4), и CXCL12 действует как хемоаттрактант для мобилизованных CD34+ клеток. Это контрастирует с костным мозгом и периферической кровью, где уровни экспрессии CXCL12 являются аномально низкими. Направляемые к селезенке посредством CXCL12 молекулы адгезии, такие как VLA-4 и ее лиганд VCAM-1 (молекула адгезии сосудистых клеток 1), изолируют клетки CD34+, что приводит к развитию спленомегалии. Кроме того, на это aberrантное поведение стволовых клеток могут влиять не только собственные свойства стволовых клеток, но и регуляторные сигналы, обеспечиваемые микроокружением MF (Wang (2015) *Experimental Hematology* 43, 100-109). Следовательно, возможность манипулировать клеточным транспортом, хомингом и секвестированием через эти пути представляет собой возможность для лечения пациентов с MF.

Тирозинкиназа Брутона представляет собой нерецепторную тирозинкиназу, которая принадлежит к семейству Tec и выполняет важную функцию в некоторых доброкачественных и злокачественных клетках кроветворной системы. Кроме того, недавние клинические исследования с необратимыми пероральными ингибиторами ВТК, акалбрутинибом и ибрутинибом, продемонстрировали превосходную клиническую активность и переносимость в отношении различных В-клеточных гемобластозов, включая хронический лимфолейкоз (CLL), лимфому из клеток мантийной зоны (MCL), макроглобулинемию Вальденстрема и диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому. Кроме того, теперь ясно, что механизм действия ингибиторов ВТК является многофакторным, при этом существенный компонент его функции при лимфоидных гемобластозах связан с разрушением опухолевой клетки и микроокружения, которое ее защищает. Было показано, что ингибирование ВТК регулирует миграцию CLL, MCL и злокачественных миелоидных клеток при остром миелоидном лейкозе путем ингибирования индуцированной CXCR4-CXCL12 клеточной миграции, хоминга и адгезии интегринов посредством понижающей регуляции экспрессии многочисленных молекул сосудистой адгезии (Zaitseva (2014) *Oncotarget* 5, 9930-9938). CXCL12 играет центральную роль в патогенезе и прогрессировании CLL, регулируя взаимодействие клеток CLL со стромальным микроокружением, что приводит к выживанию и пролиферации клеток. ВТК играет роль в передаче сигнала, активируемого сигнальной осью CXCR4-CXCL12, и участвует в быстрой активации интегринов. Ингибирование ВТК предотвращает индуцированный CXCL12 запуск ассоциированного с функцией лимфоцитов антигена-1 (LFA-1) и VLA-4 интегринов. Кроме того, ингибирование ВТК блокирует активацию малого GTP-связывающего белка RhoA, контролирующего аффинность интегринов.

Очень важно, что TYR-фосфорилирование и активация ВТК с помощью CXCL12 зависит от предшествующей активации JAK2 (янус-киназы 2). Таким образом, протеинтирозинкиназы ВТК и JAK проявляют иерархическую активность как в отношении активации хемокинов и интегринов, так и адгезии зависимых клеток (Montresor (2018) Oncotarget, 9, 35123-35140). Наконец, ВТК высоко экспрессируется как на зрелых, так и на примитивных миелоидных клетках; включая HSC и НРС. Сигнальная ось CXCR4-CXCL12 является важным средством мобилизации и хоминга для клеток CD34+.

В настоящее время руксолитиниб, федратиниб и аллогенная трансплантация стволовых клеток являются основными средствами лечения пациентов с MF. Руксолитиниб, препарат, который был разработан для ингибирования мутации JAK2, часто используют в качестве терапии первой линии. Он также эффективен у людей с мутациями CALR (кальретикулина, расположенного на хромосоме 19p13.2) или MPL (онкогена вируса миелопролиферативного лейкоза, расположенного на хромосоме 1p34), поскольку они также активируют JAK2. Он эффективен для уменьшения размера селезенки и контроля симптомов, и позволяет увеличить общую выживаемость, но в большинстве случаев не устраняет фиброз и может приводить к анемии и снижению количества тромбоцитов. Удивительно, но руксолитиниб так же эффективно снижает спленомегалию и контролирует симптомы у пациентов с MF, у которых отсутствует драйверная мутация JAK2V617; что противоречит первоначальным терапевтическим ожиданиям. Однако руксолитиниб не изменяет течение заболевания, поскольку не влияет на снижение количества злокачественных клеток CD34+ или нагрузку аллеля Jak. Тем не менее, с лучшим пониманием клеточных и молекулярных событий, которые приводят к развитию MF, существует возможность для более безопасных и эффективных таргетных терапий, таких как ингибиторы ВТК, для лечения миелопролиферативных расстройств со спленомегалией посредством модуляции миграции, хоминга и адгезии клеток.

Краткое изложение сущности изобретения

Настоящее изобретение относится к способу лечения спленомегалии у нуждающегося в этом человеческого субъекта, включающему применение у человеческого субъекта ингибитора тирозинкиназы Брутона. В некоторых вариантах осуществления у человеческого субъекта отмечается скопление злокачественных миелоидных клеток CD34+ в селезенке. В некоторых вариантах осуществления злокачественные CD34+ миелоидные клетки имеют пониженную экспрессию CXCR4 по сравнению с нормальными миелоидными клетками. В некоторых вариантах осуществления человеческий субъект страдает миелофиброзом. В некоторых вариантах

осуществления миелофиброз выбран из группы, состоящей из первичного миелофиброза (PMF), миелофиброза после истинной полицитемии (post-PV-MF) и миелофиброза после эссенциальной тромбоцитемии (post-ET-MF). В некоторых вариантах осуществления человеческий субъект не ответил на терапию руксолитинибом. В некоторых вариантах осуществления человеческий субъект имеет мутацию JAK2V617F, и при необходимости имеет острый миелоидный лейкоз (AML), вторичный по отношению к миелопролиферативному новообразованию (MPN). В некоторых вариантах осуществления человеческий субъект не имеет мутации JAK2V617F и при необходимости имеет острый миелоидный лейкоз, вторичный по отношению к миелопролиферативному новообразованию.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор ВТК применяют в количестве, достаточном для стимуляции миграции злокачественных CD34+ миелоидных клеток в периферическую кровь человеческого субъекта. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ВТК применяют в количестве, достаточном для стимуляции апоптоза злокачественных миелоидных клеток CD34+ в селезенке человеческого субъекта. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ВТК применяют в количестве, достаточном для снижения активности VLA-4 в злокачественных миелоидных клетках CD34+. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ВТК применяют в количестве, достаточном для снижения экспрессии VLA-4 в злокачественных миелоидных клетках CD34+.

Изобретение также относится к способу стимуляции миграции злокачественных CD34+ миелоидных клеток из селезенки в периферическую кровь у человеческого субъекта, страдающего спленомегалией, включающему применение ингибитора ВТК у человеческого субъекта. В некоторых вариантах осуществления у человеческого субъекта имеется скопление злокачественных миелоидных клеток CD34+ в селезенке. В некоторых вариантах осуществления способ включает стимуляцию апоптоза злокачественных миелоидных клеток CD34+ в селезенке путем применения ингибитора ВТК. В некоторых вариантах осуществления злокачественные CD34+ миелоидные клетки имеют пониженную экспрессию CXCR4 по сравнению с нормальными миелоидными клетками. В некоторых вариантах осуществления человеческий субъект страдает миелофиброзом. В некоторых вариантах осуществления миелофиброз выбран из группы, состоящей из первичного миелофиброза, миелофиброза после истинной полицитемии и миелофиброза после эссенциальной тромбоцитемии. В некоторых вариантах осуществления человеческий субъект не отвечает на терапию руксолитинибом. В некоторых вариантах осуществления человеческий субъект имеет мутацию JAK2V617F и при необходимости

имеет острый миелоидный лейкоз, вторичный по отношению к миелопролиферативному новообразованию. В некоторых вариантах осуществления человеческий субъект не имеет мутации JAK2V617F и при необходимости имеет острый миелоидный лейкоз, вторичный по отношению к миелопролиферативному новообразованию.

Способы по изобретению охватывают лечение человеческого субъекта, которого не лечили ингибитором JAK2. Способы по изобретению также охватывают лечение человека с непереносимостью ингибитора JAK2. Способы по изобретению охватывают лечение человеческого субъекта, для которого не подходит лечение ингибитором JAK2. Способы по изобретению охватывают лечение человеческого субъекта, у которого отмечается рецидив после лечения ингибитором JAK2 или который не поддается лечению ингибитором JAK2.

В способах по изобретению ингибитор ВТК применяют один раз в сутки в дозе, выбранной из группы, состоящей из 15 мг, 25 мг, 30 мг, 50 мг, 60 мг, 75 мг, 90 мг, 100 мг, 120 мг, 150 мг, 175 мг, 180 мг, 200 мг, 225 мг, 240 мг, 250 мг, 275 мг, 300 мг, 325 мг, 350 мг, 360 мг, 375 мг, 480 мг и 560 мг.

В способах по изобретению ингибитор ВТК применяют два раза в сутки в дозе, выбранной из группы, состоящей из 15 мг, 25 мг, 30 мг, 50 мг, 60 мг, 75 мг, 90 мг, 100 мг, 120 мг, 150 мг, 175 мг, 180 мг, 200 мг, 225 мг, 240 мг, 250 мг, 275 мг, 300 мг, 325 мг, 350 мг, 360 мг, 375 мг, 480 мг и 560 мг.

В способах по изобретению ингибитор ВТК применяют перорально.

В способах по изобретению ингибитор ВТК представляет собой ковалентный ингибитор ВТК.

В способах по изобретению ингибитор ВТК представляет собой нековалентный ингибитор ВТК.

Краткое описание чертежей

Фиг. 1А и 1В представляют собой графики, демонстрирующие ингибирование миграции клеток к SDF-1.

Фиг. 2 представляет собой график, показывающий высвобождение клеток из фибронектина.

Фиг. 3 представляет собой график, показывающий уровни молекул клеточной поверхности.

Фиг. 4 представляет собой график, показывающий уровни цитокинов и хемокинов.

Подробное описание изобретения

Хотя здесь показаны и описаны предпочтительные варианты осуществления изобретения, такие варианты осуществления представлены только в качестве примера и

не предназначены для ограничения объема изобретения каким-либо иным образом. Различные альтернативы описанным вариантам осуществления изобретения могут быть использованы при практическом применении изобретения.

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящей заявке, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области техники, к которой относится данное изобретение.

Термины «применяемый в комбинации с» и «совместное применение», используемые в настоящей заявке, охватывают применение двух или более активных фармацевтических ингредиентов у субъекта таким образом, чтобы оба агента и/или их метаболиты присутствовали у субъекта в одно и то же время. Совместное применение включает одновременное применение отдельных композиций, применение в разное время отдельных композиций или применение композиции, в которой присутствуют два или более агентов.

Термин «эффективное количество», или «терапевтически эффективное количество», или «достаточное количество» относится к такому количеству активного фармацевтического ингредиента или комбинации активных фармацевтических ингредиентов, как описано в настоящей заявке, которое является достаточным для осуществления предполагаемого применения, включая лечение заболеваний, но не ограничиваясь им. Терапевтически эффективное количество может варьировать в зависимости от предполагаемого применения (*in vitro* или *in vivo*) или подлежащего лечению субъекта и патологического состояния (например, массы тела, возраста и пола субъекта), тяжести патологического состояния, способа введения и других факторов, которые могут быть легко определены специалистом в данной области техники. Этот термин также применяется к дозе, которая будет вызывать конкретный ответ в клетках-мишенях (например, злокачественных миелоидных клетках CD34+). Конкретная доза будет варьировать в зависимости от конкретных выбранных соединений, режима дозирования, которому необходимо следовать, от того, вводят ли соединение в комбинации с другими соединениями, времени введения, ткани, в которую его вводят, и физической системы доставки, в которой применяют соединение.

«Миелофиброз» относится к спонтанному рубцеванию (фиброзу) костного мозга, которое нарушает нормальную продукцию клеток крови, приводя к тяжелой анемии и увеличению селезенки, лимфатических узлов и печени. Он может быть связан с различными заболеваниями, в первую очередь с миелопролиферативными (предлейкемическими) нарушениями. Он также известен как агногенная миелоидная метаплазия. Миелофиброз, как применяется в настоящей заявке, включает первичный

миелофиброз, миелофиброз после истинной полицитемии и миелофиброз после эссенциальной тромбоцитемии, но не ограничивается этим. Миелофиброз, упоминаемый в настоящей заявке, характеризуется накоплением злокачественных CD34+ миелоидных клеток в костном мозге, селезенке и лимфатических узлах.

Предполагается, что «фармацевтически приемлемый носитель» или «фармацевтически приемлемый наполнитель» включает любые и все растворители, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые агенты, изотоники и агенты, замедляющие абсорбцию. Использование таких сред и агентов для активных фармацевтических ингредиентов хорошо известно в данной области техники. За исключением случаев, когда какая-либо обычная среда или агент несовместимы с активным фармацевтическим ингредиентом, предполагается их использование в терапевтических композициях по изобретению. Дополнительные активные ингредиенты также могут быть включены в описанные композиции.

Термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к солям, полученным из различных органических и неорганических противоионов, известным в данной области техники. Фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли могут быть образованы с неорганическими кислотами и органическими кислотами. Неорганические кислоты, из которых могут быть получены соли, включают, например, соляную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту и фосфорную кислоту. Органические кислоты, из которых могут быть получены соли, включают, например, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, пировиноградную кислоту, щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, коричную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту и салициловую кислоту. Фармацевтически приемлемые основно-аддитивные соли могут быть образованы с неорганическими и органическими основаниями. Неорганические основания, из которых могут быть получены соли, включают, например, натрий, калий, литий, аммоний, кальций, магний, железо, цинк, медь, марганец и алюминий. Органические основания, из которых могут быть получены соли, включают, например, первичные, вторичные и третичные амины, замещенные амины, включая натуральные замещенные амины, циклические амины и основные ионообменные смолы. Конкретные примеры включают изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин и этаноламин. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль присоединения основания выбрана из солей аммония, калия, натрия, кальция и магния. Термин «сокристалл»

относится к молекулярному комплексу, полученному из ряда сокристаллообразователей, известных в данной области техники. В отличие от соли, сокристалл обычно не включает перенос протона между сокристаллом и лекарственным средством, а вместо этого включает межмолекулярные взаимодействия, такие как водородные связи, стэкинг ароматических колец или дисперсионные силы, между формирователем сокристалла и лекарственным средством в кристаллической структуре.

Термины «QD», «qd» или «q.d.» означает «*quaque die*», один раз в день или один раз в сутки. Термины «BID», «bid» или «b.i.d.» означают «*bis in die*», BID или два раза в сутки. Термины «TID», «tid» или «t.i.d.» означают три раза в день или три раза в сутки. Термины «QID», «qid» или «q.i.d.» означают четырежды в день, четыре раза в день или четыре раза в сутки.

Термин «спленомегалия», используемый в настоящей заявке, относится к увеличению селезенки, измеренному по размеру или массе. В некоторых вариантах осуществления увеличение обусловлено секвестрацией злокачественных CD34+ миелоидных клеток и развивающимся в результате экстрамедуллярным гемопоэзом.

«Терапевтический эффект», как этот термин используется в настоящей заявке, включает лечебный эффект и/или профилактический эффект, как описано выше. Профилактический эффект включает задержку или устранение проявления заболевания или состояния, задержку или устранение появления симптомов заболевания или состояния, замедление, остановку или регресс заболевания или состояния, или любую их комбинацию.

Когда диапазоны используются в настоящей заявке для описания, например, физических или химических свойств, таких как молекулярная масса или химические формулы, предполагается, что все комбинации и субкомбинации диапазонов и конкретных вариантов осуществления включены в них. Использование термина «примерно» при ссылке на число или числовой диапазон означает, что указанное число или числовой диапазон является приближением в пределах экспериментальной изменчивости (или в пределах статистической экспериментальной ошибки), и таким образом, число или числовой диапазон могут варьировать, например, от 1% до 15% от указанного числа или числового диапазона. Термин «содержащий» (и связанные с ним термины, такие как «содержать» или «содержит» или «имеющий» или «включающий») включает такие варианты осуществления, как, например, вариант осуществления любой композиции вещества, способа или процесса, которые «состоят из» или «состоят по существу из» описанных признаков.

Соединения-ингибиторы ВТК по изобретению также включают кристаллические и

аморфные формы любого из соединений в таблице 1, включая, например, полиморфы, псевдополиморфы, сольваты, гидраты, несольватированные полиморфы (включая ангидраты), конформационные полиморфы и аморфные формы соединений, а также их смеси. Предполагается, что «кристаллическая форма» и «полиморф» включают все кристаллические и аморфные формы соединения, в том числе, например, полиморфы, псевдополиморфы, сольваты, гидраты, несольватированные полиморфы (включая ангидраты), конформационные полиморфы и аморфные формы, а также в виде их смесей, если не упоминается конкретная кристаллическая или аморфная форма.

Способы лечения осложнений миелофиброза

Настоящее изобретение относится к открытию того, что ингибитор ВТК можно использовать для лечения различных осложнений миелофиброза, включая, например, спленомегалию, экстрамедуллярный гемопоэз и фиброз. Соответственно, в некоторых аспектах изобретение относится к способам лечения спленомегалии, экстрамедуллярного гемопоэза и фиброза путем применения у нуждающегося в этом человеческого субъекта эффективного количества ингибитора ВТК, при необходимости в комбинации с одной или несколькими другими поддерживающими терапиями или активными агентами для лечения спленомегалии. Настоящее изобретение демонстрирует, что необходимые терапевтические агенты могут быть выбраны на основе ингибирования ВТК. Поэтому, не желая ограничиваться конкретным механизмом действия, ожидается, что ингибирование ВТК изменяет один или несколько нижестоящих сигнальных компонентов (например, CXCR-4, CXCL12, VLA-4, VCAM-1), чтобы мобилизовать миграцию CD34+ клеток в периферическую кровь, и будет полезным при лечении осложнений, связанных с миелофиброзом, в частности, при лечении или профилактике одного или нескольких осложнений миелофиброза, включая спленомегалию, экстрамедуллярный гемопоэз и фиброз, но не ограничиваясь ими.

Таким образом, настоящее изобретение относится к способу лечения спленомегалии, включающему стадию применения у человека, нуждающегося в этом, соединения-ингибитора ВТК, выбранного из таблицы 1, или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления спленомегалия является вторичной по отношению к миелофиброзу. В некоторых вариантах осуществления МФ представляет собой первичный миелофиброз, также известный как хронический идиопатический миелофиброз (сIMF). Он отличается от миелофиброза, который развивается вторично по отношению к истинной полицитемии или эссенциальной тромбоцитемии. Однако в некоторых вариантах осуществления изобретение охватывает лечение спленомегалии вследствие миелофиброза, который развивается вторично по

отношению к истинной полицитемии или эссенциальной тромбоцитемии. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ВТК представляет собой любое из соединений в таблице 1 или их фармацевтически приемлемую соль.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения спленомегалии, включающему стадию применения у нуждающегося в этом человека ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте осуществления спленомегалия возникает у человеческого субъекта, страдающего миелофиброзом, выбранным из группы, состоящей из первичного миелофиброза, вторичного миелофиброза, миелофиброза, вторичного по отношению к истинной полицитемии (PV), миелофиброза, вторичного по отношению к эссенциальной тромбоцитемии (ЕТ), миелофиброза, вторичного по отношению к хроническому миелоидному лейкозу (СМЛ) и идиопатического миелофиброза. В одном варианте осуществления миелофиброз выбран из группы, состоящей из первичного миелофиброза, миелофиброза после истинной полицитемии и миелофиброза после эссенциальной тромбоцитемии. В одном варианте осуществления первичный миелофиброз выбран из группы, состоящей из префибротической/ранней стадии PMF и стадии явного фиброза PMF. В одном варианте осуществления у человека определяется непереносимость гидроксимочевины (HU) (неприемлемые побочные эффекты). В одном варианте осуществления человеческий субъект определяется как устойчивый к гидроксимочевине (неадекватный ответ). В одном варианте осуществления у человеческого субъекта отмечается спленомегалия. В одном варианте осуществления у человеческого субъекта отмечается спленомегалия и зависимость от флеботомии. В одном варианте осуществления человеческий субъект является зависимым от флеботомии без спленомегалии.

В одном варианте осуществления человеческий субъект не получал ингибитор JAK2 (т.е. никогда не получал терапию ингибитором JAK2). В одном варианте осуществления человеческий субъект не переносит ингибитор JAK2. В одном варианте осуществления для человеческого субъекта является неприемлемой терапия ингибитором JAK2 из-за низкого количества тромбоцитов. В одном варианте осуществления у человеческого субъекта отмечен рецидив после лечения ингибитором JAK2. В одном варианте осуществления человеческий субъект не поддается лечению ингибитором JAK2. В одном варианте осуществления у человеческого субъекта была неэффективной терапия руксолитинибом или федратинибом. Неэффективность лечения руксолитинибом или федратинибом включает, помимо прочего, (i) отсутствие снижения тяжести или прогрессирование какого-либо миелопролиферативного новообразования у человеческого субъекта, получающего руксолитиниб или федратиниб, или (ii) рецидив любого

миелофиброза у человеческого субъекта после терапии руксолитинибом или федратинибом. В одном варианте осуществления неэффективная терапия руксолитинибом или федратинибом представляет собой рецидив любого миелофиброза у человеческого субъекта после терапии руксолитинибом или федратинибом. В одном варианте осуществления ингибитор ВТК представляет собой соединение, выбранное из таблицы 1, и его фармацевтически приемлемые соли.

В одном варианте осуществления изобретение относится к способу лечения спленомегалии у человека, который включает стадию применения у указанного человека терапевтически эффективного количества ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемой соли, где ингибитор ВТК представляет собой соединение, выбранное из таблицы 1.

В одном варианте осуществления изобретение относится к способу лечения экстрамедуллярного гемопоэза у человека, который включает стадию применения у указанного человека терапевтически эффективного количества ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемой соли, где ингибитор ВТК представляет собой соединение, выбранное из таблицы 1.

В одном варианте осуществления изобретение относится к способу лечения фиброза у человека, который включает стадию применения у указанного человека терапевтически эффективного количества ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемой соли, где ингибитор ВТК представляет собой соединение, выбранное из таблицы 1.

В одном варианте осуществления у человеческого субъекта отмечается скопление злокачественных миелоидных клеток CD34⁺ в селезенке. Эти злокачественные миелоидные клетки CD34⁺ имеют сниженную экспрессию CXCR4 по сравнению с нормальными миелоидными клетками. В одном варианте осуществления ингибитор ВТК применяют в терапевтически эффективном количестве, достаточном для стимуляции миграции злокачественных миелоидных клеток CD34⁺ в периферическую кровь человеческого субъекта. В одном варианте осуществления ингибитор ВТК применяют в количестве, достаточном для инактивации VLA-4 в злокачественных миелоидных клетках CD34⁺.

В одном варианте осуществления изобретение относится к способу стимуляции миграции злокачественных CD34⁺ миелоидных клеток из селезенки в периферическую кровь у человеческого субъекта, страдающего миелофиброзом, включающему применение ингибитора ВТК у человеческого субъекта. В одном варианте осуществления ингибитор ВТК применяют в количестве, достаточном для снижения активности CXCR4 и CXCL12,

тем самым уменьшая хемоаттрактивное действие этих молекул на злокачественные миелоидные клетки CD34+. Снижение активности CXCR4 и CXCL12 способствует секвестрации злокачественных миелоидных клеток CD34+ в селезенке. В одном варианте осуществления у человеческого субъекта отмечается скопление злокачественных миелоидных клеток CD34+ в селезенке. Эти злокачественные миелоидные клетки CD34+ имеют сниженную экспрессию CXCR4 по сравнению с нормальными миелоидными клетками.

В одном варианте осуществления способ включает лечение осложнений, связанных с миелофиброзом, таких как спленомегалия, экстрамедуллярный гемопоэз и фиброз, но не лечение самого миелофиброза (например, у человека лечат только осложнения миелофиброза, а не миелофиброз).

В одном варианте осуществления ингибитор ВТК применяют в дозе, выбранной из группы, состоящей из 15 мг QD, 25 мг QD, 30 мг QD, 50 мг QD, 60 мг QD, 75 мг QD, 90 мг QD, 100 мг QD, 120 мг QD, 150 мг QD, 175 мг QD, 180 мг QD, 200 мг QD, 225 мг QD, 240 мг QD, 250 мг QD, 275 мг QD, 300 мг QD, 325 мг QD, 350 мг QD, 360 мг QD, 375 мг QD, 480 мг QD, 560 мг QD, 15 мг BID, 25 мг BID, 30 мг BID, 50 мг BID, 60 мг BID, 75 мг BID, 90 мг BID, 100 мг BID, 120 мг BID, 150 мг BID, 175 мг BID, 180 мг BID, 200 мг BID, 225 мг BID, 240 мг BID, 250 мг BID, 275 мг BID, 300 мг BID, 325 мг BID, 350 мг BID, 360 мг BID, 375 мг BID и 480 мг BID. В одном варианте осуществления ингибитор ВТК применяют у человека в соответствии с разделом «Дозировки и режимы применения».

В одном варианте осуществления у человека, страдающего спленомегалией, экстрамедуллярным гемопоэзом или фиброзом, отмечается миелофиброз, который характеризуется наличием мутации CALR (кальретинулина, расположенного на хромосоме 19p13.2) у человеческого субъекта, как описано в Massie, *New Engl. J. Med.* (2013) 25, 2379-2390 и включено в настоящую заявку посредством ссылки во всей полноте.

В одном варианте осуществления у человека, страдающего спленомегалией, экстрамедуллярным гемопоэзом или фиброзом, миелофиброз характеризуется наличием мутации MPL (онкогена вируса миелопролиферативного лейкоза; расположенного на хромосоме 1p34) у человеческого субъекта, как описано в Pikman, *Plos Med.* (2006) 3, e270 и включено в настоящую заявку посредством ссылки во всей полноте.

В одном варианте осуществления у человека, страдающего спленомегалией, экстрамедуллярным гемопоэзом или фиброзом, миелофиброз характеризуется мутацией JAK2V617F у человеческого субъекта. JAK2V617F представляет собой функциональную мутацию, стимулирующую цитокиннезависимый рост миелоидных клеток, как описано в

Nakatake (Oncogene (2012) 31, 1323-1333) и включено в настоящую заявку посредством ссылки во всей полноте.

В одном варианте осуществления у человека, страдающего спленомегалией, экстрамедуллярным гемопоэзом или фиброзом, отмечается миелофиброз, характеризующийся одной или несколькими мутациями, выбранными из группы, состоящей из JAK2V617F, MPL, CALR и их комбинаций.

В одном варианте осуществления у человека, страдающего спленомегалией, экстрамедуллярным гемопоэзом или фиброзом, отмечается миелофиброз, характеризующийся отсутствием мутации JAK2V617F.

В одном варианте осуществления изобретение относится к способу лечения спленомегалии у человеческого субъекта, страдающего миелофиброзом, вторичным по отношению к эссенциальной тромбоцитемии у человека, который включает стадию применения у указанного человека терапевтически эффективного количества ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемой соли, где ингибитор ВТК представляет собой соединение, выбранное из таблицы 1.

В одном варианте осуществления изобретение относится к способу лечения миелофиброза, вторичного по отношению к хроническому миелолейкозу, у человека, который включает стадию применения у указанного человека терапевтически эффективного количества ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемой соли, где ингибитор ВТК представляет собой соединение, выбранное из таблицы 1.

Таблица 1. Ингибиторы ВТК

№	Наименование IUPAC
1	Акалабрутиниб ((S)-4-(8-амино-3-(1-(бут-2-иноил)пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид)
2	Ибрутиниб (1-[(3R)-3-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-ил]проп-2-ен-1-он)
3	(7S)-2-(4-феноксифенил)-7-(1-проп-2-еноилпиперидин-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид
4	2-(4-феноксифенил)-7-(1-проп-2-еноилпиперидин-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид
5	7(R)-2-(4-феноксифенил)-7-(1-проп-2-еноилпиперидин-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид
6	6-амино-9-[(3R)-1-бут-2-иноилпирролидин-3-ил]-7-(4-феноксифенил)пурин-8-он
7	N-[3-[[5-фтор-2-[4-(2-метоксиэтокси)анилино]пиримидин-4-ил]амино]фенил]проп-2-енамид
8	10-[3-(гидроксиметил)-4-[1-метил-5-[[5-[(2S)-2-метил-4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пиридин-2-ил]амино]-6-оксопиридин-3-ил]пиридин-2-ил]-4,4-диметил-1,10-дiazатрицикло[6.4.0.0.2.6]додека-2(6),7-диен-9-он
9	1-[4-[[[6-амино-5-(4-феноксифенил)пиримидин-4-ил]амино]метил]пиперидин-1-ил]проп-2-ен-1-он
10	1-[4-[[[6-амино-5-(4-феноксифенил)пиримидин-4-ил]амино]метил]пиперидин-1-ил]проп-2-ен-1-он
11	(2-хлор-4-феноксифенил)-[4-[[[(3R,6S)-6-(гидроксиметил)оксан-3-ил]амино]-7H-

	пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]метанон
12	N-[3-[6-[4-[(2R)-1,4-диметил-3-оксопиперазин-2-ил]анилино]-4-метил-5-оксопиперазин-2-ил]-2-метилфенил]-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиофен-2-карбоксамид
13	2-[2-[2-[4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-ил]этокси]этокси]-N-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]ацетамид
14	N-[3-[2-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)анилино]фууро[3,2-d]пиримидин-4-ил]оксифенил]проп-2-енамид
15	4-трет-бутил-N-[2-метил-3-[1-метил-5-[4-(морфолин-4-карбонил)-3-(проп-2-эноиламино)анилино]-6-оксопиперидин-3-ил]фенил]бензамид
16	(R,E)-2-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4-метил-4-(4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)пент-2-еннитрил
17	(S)-4-(3-(бут-2-инамидо)пиперидин-1-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксамид
18	4-(трет-Бутил)-N-(2-метил-3-(4-метил-6-((4-(морфолин-4-карбонил)фенил)амино)-5-оксо-4,5-дигидропиразин-2-ил)фенил)бензамид
19	N-(1-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)-2-((3-хлорфенил)амино)ацетамид
20	6-циклопропил-8-фтор-2-[2-(гидроксиметил)-3-[1-метил-5-[[5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил]амино]-6-оксопиперидин-3-ил]фенил]изохинолин-1-он
21	N-[5-[9-[4-(метансульфонамидо)фенил]-2-оксобензо[h][1,6]нафтиридин-1-ил]-2-метилфенил]проп-2-енамид
22	4-(4-((4-((3-акриламидофенил)амино)-5-фторпиримидин-2-ил)амино)фенокси)-N-метилпиколинамид
23	(7S)-3-фтор-4-[3-(8-фтор-1-метил-2,4-диоксохиназолин-3-ил)-2-метилфенил]-7-(2-гидроксипропан-2-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-карбазол-1-карбоксамид
24	1-[3-фтор-4-[7-(5-метил-1H-имидазол-2-ил)-1-оксо-2,3-дигидроизоиндол-4-ил]фенил]-3-[3-(трифторметил)фенил]мочевина
25	9-(1-метилпиразол-4-ил)-1-(1-проп-2-еноил-2,3-дигидроиндол-6-ил)бензо[h][1,6]нафтиридин-2-он
26	7-(2-гидроксипропан-2-ил)-4-[2-метил-3-(4-оксохиназолин-3-ил)фенил]-9H-карбазол-1-карбоксамид
27	10-[2-(Гидроксиметил)-3-[1-метил-6-оксо-5-(пиримидин-4-иламино)пиридин-3-ил]фенил]-4,4-диметил-7-тиа-10-азатрицикло[6.4.0.0.2,6]додека-1(8),2(6)-диен-9-он
28	(S)-5-амино-1-(1-цианопиперидин-3-ил)-3-(4-(2,4-дифторфенокси)фенил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
29	(S)-4-(3-(1-Акрилоилпирролидин-2-ил)-8-аминоимидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид
30	(S,E)-4-(8-Амино-3-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N(пиридин-2-ил)бензамид
31	(S)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-иноилпирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-метилпиридин-2-ил)бензамид
32	(S,E)-4-(8-амино-3-(1-(4-метоксибут-2-еноил)пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-пропилпиридин-2-ил)бензамид
33	(S)-4-(8-Амино-3-(1-бут-2-иноилпирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид
34	(S)-4-(8-Амино-3-(1-бут-2-иноилпирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-2-ил)бензамид
35	(S)-4-(3-(1-акрилоилпирролидин-2-ил)-8-аминоимидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-2-фтор-N-(пиридин-2-ил)бензамид
36	(S)-4-(3-(1-акрилоилпирролидин-2-ил)-8-аминоимидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-2-метокси-N-(пиридин-2-ил)бензамид
37	(S,E)-4-(8-Амино-3-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(тиазол-2-ил)бензамид
38	(S)-4-(3-(1-Акрилоилпиперидин-2-ил)-8-аминоимидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-фторпиридин-2-ил)бензамид
39	(S)-4-(3-(1-акрилоилпиперидин-2-ил)-8-аминоимидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-

	цианопиридин-2-ил)бензамид
40	(S)-4-(8-Амино-3-(1-(винилсульфонил)пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид
41	(S)-4-(3-(1-акрилоилпиперидин-2-ил)-8-аминоимидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(пиримидин-2-ил)бензамид
42	(S)-4-(3-(1-акрилоилпиперидин-2-ил)-8-аминоимидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-метилпиримидин-2-ил)бензамид
43	(S)-4-(8-Амино-3-(1-бут-2-иноилпиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(пиримидин-4-ил)бензамид
44	(S)-4-(8-Амино-3-(1-бут-2-иноилпиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(пиридазин-3-ил)бензамид
45	(S,E)-4-(8-Амино-3-(1-(4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(5-этилтиазол-2-ил)бензамид
46	(S)-4-(3-(1-акрилоилпиперидин-2-ил)-8-аминоимидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-2-фтор-N-(4-пропилпиридин-2-ил)бензамид
47	(S,E)-4-(8-Амино-3-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-2-метокси-N-(4-пропилпиридин-2-ил)бензамид
48	4-(8-Амино-3-((S)-1-бут-2-иноилпиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-3-метил-N-(пиридин-2-ил)бензамид
49	4-(3-(Акриламидометил)-8-аминоимидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид
50	(S)-4-(8-Амино-3-(1-бут-2-инамидоэтил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид
51	(S)-S-2-(2-(8-Амино-1-(4-(пиридин-2-илкарбамоил)фенил)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтилэтантоат
52	(S)-4-(8-Амино-3-(1-(4-гидрокси-4-метилпент-2-иноил)пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид
53	(S)-4-(8-Амино-3-(1-(6-хлорпиримидин-4-карбонил)пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид
54	(S)-4-(8-Амино-3-(1-пент-2-иноилпирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид
55	(S)-4-(8-Амино-3-(1-(3-циклопропилпропиолоил)пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид
56	(S)-4-(8-Амино-3-(1-гекс-2-иноилпирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид
57	4-(3-(1-Акрилоилазепан-2-ил)-8-аминоимидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид
58	(R)-4-(8-Амино-3-(4-бут-2-иноилморфолин-3-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид
59	(S)-4-(8-амино-3-(1-(N-метилбут-2-инамидо)этил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид
60	(S)-4-(3-(1-акрилоилпирролидин-2-ил)-8-аминоимидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-фторпиридин-2-ил)бензамид
61	(S)-4-(3-(1-акрилоилпирролидин-2-ил)-8-аминоимидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-(пирролидин-1-ил)пиридин-2-ил)бензамид
62	(S)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-иноилпиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-фторпиридин-2-ил)бензамид
63	(S)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-иноилпиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид
64	(S)-4-(3-(1-акрилоилпиперидин-2-ил)-8-аминоимидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид
65	(S)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-иноилпирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-пропилпиридин-2-ил)бензамид
66	(S,E)-4-(8-амино-3-(1-(4-метокси-N-метилбут-2-енамидо)этил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-пропилпиридин-2-ил)бензамид
67	(S)-4-(8-амино-3-(1-(винилсульфонил)пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-

	(4-пропилпиридин-2-ил)бензамид
68	(S)-4-(3-(1-акрилоилпиперидин-2-ил)-8-аминоимидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-пропилпиридин-2-ил)бензамид
69	(S)-4-(3-(1-акрилоилпирролидин-2-ил)-8-аминоимидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид
70	(S)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-иноилпиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид
71	(S)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-иноилпиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-пропилпиридин-2-ил)бензамид
72	(S,E)-4-(8-амино-3-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-изопропилпиридин-2-ил)бензамид
73	4-(8-амино-3-((S)-1-(винилсульфонил)пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-3-метил-N-(пиридин-2-ил)бензамид
74	(S)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-иноилпиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-2-фтор-N-(4-пропилпиридин-2-ил)бензамид
75	(S,E)-4-(8-амино-3-(1-(4-метокси-N-метилбут-2-енамидо)этил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид
76	(S,E)-4-(8-амино-3-(1-(4-(диметиламино)-N-метилбут-2-енамидо)этил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-пропилпиридин-2-ил)бензамид
77	(S,E)-4-(8-амино-3-(1-(4-(пирролидин-1-ил)бут-2-еноил)пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-пропилпиридин-2-ил)бензамид
78	(S,E)-4-(8-амино-3-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид
79	(S)-4-(8-амино-3-(1-(2-хлорпиримидин-4-карбонил)пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-пропилпиридин-2-ил)бензамид
80	(S)-4-(3-(1-акриламидоэтил)-8-аминоимидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид
81	(S)-4-(3-(1-акрилоилпирролидин-2-ил)-8-аминоимидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(тиазол-2-ил)бензамид
82	(S)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-иноилпирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-изопропилпиридин-2-ил)бензамид
83	(S)-4-(8-амино-3-(1-(2-хлорпиримидин-4-карбонил)пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-пропилпиридин-2-ил)бензамид
84	(S,E)-4-(8-амино-3-(1-(4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид
85	(S)-4-(3-(1-акрилоилпиперидин-2-ил)-8-аминоимидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид
86	(S)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-иноилпиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-2-метокси-N-(4-пропилпиридин-2-ил)бензамид
87	(S,E)-4-(8-амино-3-(1-(4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-2-метокси-N-(4-пропилпиридин-2-ил)бензамид
88	(S)-4-(8-амино-3-(1-(2-хлорпиримидин-4-карбонил)пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид
89	(S)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-иноилпиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(5-этилтиазол-2-ил)бензамид
90	(S)-4-(3-(1-акрилоилпиперидин-2-ил)-8-аминоимидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(5-этилтиазол-2-ил)бензамид
91	(S)-4-(8-амино-3-(1-(2-хлорпиримидин-4-карбонил)пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(5-этилтиазол-2-ил)бензамид
92	(R,E)-4-(8-амино-3-(4-(4-метоксибут-2-еноил)морфолин-3-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид
93	(S,E)-4-(8-амино-3-(1-(4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-пропилпиридин-2-ил)бензамид
94	(S)-4-(3-(1-акрилоилпирролидин-2-ил)-8-аминоимидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-цианопиридин-2-ил)бензамид
95	(S)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-иноилпирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-

	метоксипиридин-2-ил)бензамид
96	(S)-4-(3-(1-акрилоилпирролидин-2-ил)-8-аминоимидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(4-метилпиридин-2-ил)бензамид
97	(S)-4-(3-(1-акрилоилпирролидин-2-ил)-8-аминоимидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(4-пропилпиридин-2-ил)бензамид
98	(S)-4-(3-(1-акрилоилпирролидин-2-ил)-8-аминоимидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(4-этилпиридин-2-ил)бензамид
99	(S,E)-4-(8-амино-3-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид
100	(S,E)-4-(8-амино-3-(1-(4-метоксибут-2-еноил)пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид
101	(S)-4-(8-амино-3-(1-(2-хлорпиримидин-4-карбонил)пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(4-метилпиридин-2-ил)бензамид
102	(S)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-иноилпирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(4-цианопиридин-2-ил)бензамид
103	(S)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-иноилпирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(4-этилпиридин-2-ил)бензамид
104	(S)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-иноилпирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(4-фенилпиридин-2-ил)бензамид
105	(S)-4-(3-(1-акрилоилпирролидин-2-ил)-8-аминоимидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)N-(4-фенилпиридин-2-ил)бензамид
106	(R,E)-1-(3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиазоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-4-(диметиламино)бут-2-ен-1-он
107	(E)-1-(3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиазоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-4-морфолинобут-2-ен-1-он
108	1-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиазоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
109	(E)-1-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиазоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-4-(диметиламино)бут-2-ен-1-он
110	(E)-N-((1s,4s)-4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиазоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид
111	1-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиазоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
112	N-((1r,4r)-4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиазоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексил)акриламид
113	(E)-1-((R)-2-((4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиазоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)-4-(диметиламино)бут-2-ен-1-он
114	(E)-1-((S)-2-((4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиазоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)-4-(диметиламино)бут-2-ен-1-он
115	1-((R)-2-((4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиазоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
116	1-((S)-2-((4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиазоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
117	1-((R)-2-((4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиазоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-он
118	1-((S)-2-((4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиазоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-он
119	1-((R)-3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиазоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)бут-2-ин-1-он
120	(E)-N-((1r,4r)-4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиазоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид
121	N-(2-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиазоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-N-метилакриламид
122	(E)-1-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиазоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-4-морфолинобут-2-ен-1-он
123	(E)-1-((S)-2-((4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиазоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)

	метил)пирролидин-1-ил)-4-морфолинобут-2-ен-1-он
124	N-((1s,4s)-4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексил)бут-2-инамид
125	N-(2-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)акриламид
126	(E)-1-((R)-3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-4-морфолинобут-2-ен-1-он
127	(E)-N-((1s,4s)-4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексил)-4-морфолинобут-2-енамид
128	1-(4-(((6-амино-5-(4-феноксифенил)пиримидин-4-ил)амино)метил)-4-фторпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
129	N-[3-[[5-фтор-2-[4-(2-метоксиэтокси)анилино]пиримидин-4-ил]амино]фенил]проп-2-енамид
130	6-амино-9-[(3R)-1-бут-2-иноилпирролидин-3-ил]-7-(4-феноксифенил)пурин-8-он
131	(7S)-2-(4-феноксифенил)-7-(1-проп-2-еноилпиперидин-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамид

В некоторых вариантах осуществления ингибитор ВТК представляет собой TG-1701 или Лохо-305.

В одном варианте осуществления изобретение относится к способу лечения миелофиброза у человека, который включает стадию применения у указанного человека терапевтически эффективного количества соединения-ингибитора ВТК, выбранного из таблицы 1, или его фармацевтически приемлемой соли в дозе, выбранной из группы состоящей из 15 мг QD, 25 мг QD, 30 мг QD, 50 мг QD, 60 мг QD, 75 мг QD, 90 мг QD, 100 мг QD, 120 мг QD, 150 мг QD, 175 мг QD, 180 мг QD, 200 мг QD, 225 мг QD, 240 мг QD, 250 мг QD, 275 мг QD, 300 мг QD, 325 мг QD, 350 мг QD, 360 мг QD, 375 мг QD, 480 мг QD, 15 мг BID, 25 мг BID, 30 мг BID, 50 мг BID, 60 мг BID, 75 мг BID, 90 мг BID, 100 мг BID, 120 мг BID, 150 мг BID, 175 мг BID, 180 мг BID, 200 мг BID, 225 мг BID, 240 мг BID, 250 мг BID, 275 мг BID, 300 мг BID, 325 мг BID, 350 мг BID, 360 мг BID, 375 мг BID и 480 мг BID. В одном варианте осуществления MF выбран из группы, состоящей из миелофиброза, первичного миелофиброза, миелофиброза после истинной полицитемии и миелофиброза после эссенциальной тромбоцитемии. В одном варианте осуществления первичный миелофиброз выбран из группы, состоящей из префибротической/ранней стадии PMF и явной фиброзной стадии PMF.

В одном варианте осуществления изобретение относится к способу лечения миелофиброза у человека, который включает стадию применения у указанного человека терапевтически эффективного количества соединения-ингибитора ВТК, выбранного из таблицы 1, или его фармацевтически приемлемой соли в дозировке, выбранной из группы, состоящей из 15 мг QD, 25 мг QD, 30 мг QD, 50 мг QD, 60 мг QD, 75 мг QD, 90 мг QD, 100 мг QD, 120 мг QD, 150 мг QD, 175 мг QD, 180 мг QD, 200 мг QD, 225 мг QD, 240 мг QD, 250 мг QD, 275 мг QD, 300 мг QD, 325 мг QD, 350 мг QD, 360 мг QD, 375 мг QD, 480 мг QD, 15 мг BID, 25 мг BID, 30 мг BID, 50 мг BID, 60 мг BID, 75 мг BID, 90 мг BID, 100 мг BID, 120 мг BID, 150 мг BID, 175 мг BID, 180 мг BID, 200 мг BID, 225 мг BID, 240 мг BID,

250 мг BID, 275 мг BID, 300 мг BID, 325 мг BID, 350 мг BID, 360 мг BID, 375 мг BID и 480 мг BID, где MF выбран из группы, состоящей из MF, вторичного по отношению к истинной полицитемии, MF, вторичного по отношению к эссенциальной тромбоцитемии, и MF, вторичного по отношению к CML.

В одном варианте осуществления изобретение относится к способу лечения первичного миелофиброза у человека, включающему стадию применения у указанного человека терапевтически эффективного количества соединения-ингибитора ВТК, выбранного из таблицы 1, или его фармацевтически приемлемой соли, в дозе, выбранной из группы, состоящей из 15 мг QD, 25 мг QD, 30 мг QD, 50 мг QD, 60 мг QD, 75 мг QD, 90 мг QD, 100 мг QD, 120 мг QD, 150 мг QD, 175 мг QD, 180 мг QD, 200 мг QD, 225 мг QD, 240 мг QD, 250 мг QD, 275 мг QD, 300 мг QD, 325 мг QD, 350 мг QD, 360 мг QD, 375 мг QD, 480 мг QD, 15 мг BID, 25 мг BID, 30 мг BID, 50 мг BID, 60 мг BID, 75 мг BID, 90 мг BID, 100 мг BID, 120 мг BID, 150 мг BID, 175 мг BID, 180 мг BID, 200 мг BID, 225 мг BID, 240 мг BID, 250 мг BID, 275 мг BID, 300 мг BID, 325 мг BID, 350 мг BID, 360 мг BID, 375 мг BID и 480 мг BID.

В одном варианте осуществления изобретение относится к способу лечения миелофиброза после истинной полицитемии у человека, включающему стадию применения у указанного человека терапевтически эффективного количества соединения-ингибитора ВТК, выбранного из таблицы 1, или его фармацевтически приемлемой соли, в дозировке, выбранной из группы, состоящей из 15 мг QD, 25 мг QD, 30 мг QD, 50 мг QD, 60 мг QD, 75 мг QD, 90 мг QD, 100 мг QD, 120 мг QD, 150 мг QD, 175 мг QD, 180 мг QD, 200 мг QD, 225 мг QD, 240 мг QD, 250 мг QD, 275 мг QD, 300 мг QD, 325 мг QD, 350 мг QD, 360 мг QD, 375 мг QD, 480 мг QD, 15 мг BID, 25 мг BID, 30 мг BID, 50 мг BID, 60 мг BID, 75 мг BID, 90 мг BID, 100 мг BID, 120 мг BID, 150 мг BID, 175 мг BID, 180 мг BID, 200 мг BID, 225 мг BID, 240 мг BID, 250 мг BID, 275 мг BID, 300 мг BID, 325 мг BID, 350 мг BID, 360 мг BID, 375 мг BID и 480 мг BID.

В одном варианте осуществления изобретение относится к способу лечения миелофиброза после эссенциальной тромбоцитемии у человека, включающему стадию применения у указанного человека терапевтически эффективного количества соединения-ингибитора ВТК, выбранного из таблицы 1, или его фармацевтически приемлемой соли, в дозировке, выбранной из группы, состоящей из 15 мг QD, 25 мг QD, 30 мг QD, 50 мг QD, 60 мг QD, 75 мг QD, 90 мг QD, 100 мг QD, 120 мг QD, 150 мг QD, 175 мг QD, 180 мг QD, 200 мг QD, 225 мг QD, 240 мг QD, 250 мг QD, 275 мг QD, 300 мг QD, 325 мг QD, 350 мг QD, 360 мг QD, 375 мг QD, 480 мг QD, 15 мг BID, 25 мг BID, 30 мг BID, 50 мг BID, 60 мг BID, 75 мг BID, 90 мг BID, 100 мг BID, 120 мг BID, 150 мг BID, 175 мг BID, 180 мг BID,

200 мг BID, 225 мг BID, 240 мг BID, 250 мг BID, 275 мг BID, 300 мг BID, 325 мг BID, 350 мг BID, 360 мг BID, 375 мг BID и 480 мг BID.

В одном варианте осуществления изобретение относится к применению ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для лечения миелофиброза, включающего стадию применения у человека одной или нескольких доз соединения-ингибитора ВТК из таблицы 1 или его фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте осуществления MF выбран из группы, состоящей из первичного миелофиброза, миелофиброза после истинной полицитемии и миелофиброза после эссенциальной тромбоцитемии. В одном варианте осуществления первичный миелофиброз выбран из группы, состоящей из префибротической/ранней стадии PMF и стадии явного фиброза PMF.

В одном варианте осуществления изобретение относится к применению ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для лечения первичного миелофиброза, где лечение включает стадию применения у человека одной или нескольких доз соединения-ингибитора ВТК из таблицы 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления изобретение относится к применению ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для лечения миелофиброза после истинной полицитемии, где лечение включает стадию применения у человека одной или нескольких доз соединения-ингибитора ВТК, выбранного из таблицы 1, или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления изобретение относится к применению ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для лечения миелофиброза после эссенциальной тромбоцитемии, где лечение включает стадию применения у человека одной или нескольких доз соединения-ингибитора ВТК, выбранного из таблицы 1, или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления изобретение относится к применению ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для лечения миелофиброза, вторичного по отношению к истинной полицитемии, где лечение включает стадию применения у человека одной или нескольких доз соединения-ингибитора ВТК из таблицы 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления изобретение относится к применению ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемой соли в производстве

лекарственного средства для лечения миелофиброза, вторичного по отношению к эссенциальной тромбоцитемии, где лечение включает стадию применения у человека одной или нескольких доз соединения-ингибитора ВТК, выбранного из таблицы 1, или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления изобретение относится к применению ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для лечения миелофиброза, вторичного по отношению к хроническому миелолейкозу, где лечение включает стадию применения у человека одной или нескольких доз соединения-ингибитора ВТК, выбранного из таблицы 1, или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления изобретение относится к применению композиции, содержащей ингибитор ВТК, выбранный из таблицы 1, или его фармацевтически приемлемую соль, в производстве лекарственного средства для лечения миелофиброза, включающему стадию применения у человека одной или нескольких доз композиции, содержащей ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления миелофиброз выбран из группы, состоящей из первичного миелофиброза, миелофиброза после истинной полицитемии и миелофиброза после эссенциальной тромбоцитемии. В одном варианте осуществления первичный миелофиброз выбран из группы, состоящей из префибротической/ранней стадии PMF и стадии явного фиброза PMF.

Описанные выше способы могут быть использованы в качестве терапии рака первой линии или после лечения обычной терапией, включая руксолитиниб или федратиниб.

Ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемая соль также могут быть использованы в комбинации с лучевой терапией, гормональной терапией, хирургическим вмешательством и иммунотерапией, которые хорошо известны специалистам в данной области техники, для лечения миелофиброза, выбранного из группы, состоящей из первичного миелофиброза, идиопатического миелофиброза, миелофиброза после истинной полицитемии и миелофиброза после эссенциальной тромбоцитемии. В одном варианте осуществления первичный миелофиброз выбран из группы, состоящей из префибротической/ранней стадии PMF и стадии явного фиброза PMF.

Механизм действия

Миелофиброз характеризуется конститутивной мобилизацией гемопоэтических стволовых клеток и клеток-предшественников и развитием экстрамедуллярного гемопоэза (EMFI). Как селезеночные, так и миелофиброзные CD34+ клетки периферической крови в

равной степени обладают дефектной способностью к хомингу в костный мозг, но не в селезенку. Этот характер миграции нельзя объяснить дискордантной экспрессией интегринов или рецепторов хемокинов, кроме подавления CXCR4 как CD34+ клетками периферической крови, так и клетками селезенки. Концентрация интактного хемоаттрактанта CXCL12 (лиганда для CXCR4) выше в плазме селезенки при миелофиброзе, чем в плазме периферической крови при миелофиброзе. Функционально неактивные усеченные продукты CXCL12, которые являются результатом протеолитической деградации сериновыми протеазами, были обнаружены в одинаковых количествах как в плазме селезенки, так и в периферической крови при миелофиброзе. Миелофиброзное микроокружение селезенки характеризуется повышенным уровнем интактного, функционального CXCL12, что способствует локализации злокачественных миелоидных клеток CD34+ в селезенке (Wang (2015) *Exp. Hematol.* 43, 100-109).

Аномальная миграция клеток CD34+ и экстрамедуллярный гемопоэз являются неотъемлемыми компонентами патобиологии миелофиброза. Конститутивная мобилизация злокачественных миелоидных клеток CD34+ объясняется понижающей регуляцией CXCR4 на этих клетках и снижением количества интактного CXCL12, который служит хемоаттрактантом для клеток CD34+. Повышенная концентрация интактного, полностью функционального CXCL12 в пределах селезенки, но не в периферической крови и, предположительно, в костном мозге при миелофиброзе способствует хомингу злокачественных миелоидных клеток CD34+ в селезенку, а не в костный мозг больных миелофиброзом, что в конечном счете приводит к экстрамедуллярному гемопоэзу в селезенке. Первоначальное развитие экстрамедуллярного гемопоэза у пациентов с миелофиброзом частично связано с присутствием интактного CXCL12 в нормальной селезенке, продукция которого локализована в клетках, выстилающих сосуды. По мере прогрессирования миелофиброза в костном мозге постепенно истощаются клетки CD34+, но клетки CD34+ присутствуют в периферической крови, что является результатом миграции клеток CD34+ между селезенкой, периферической кровью и костным мозгом при миелофиброзе (Wang (2015) *Exp. Hematol.* 43, 100-109).

Прогрессирование заболевания при миелофиброзе часто сопровождается большей степенью спленомегалии из-за усиления экстрамедуллярного гемопоэза. Для возникновения экстрамедуллярного гемопоэза необходимо создать перmissive среду, которая поставит сигналы, необходимые для проникновения миелофиброзных гемопоэтических стволовых клеток в селезенку, а затем инициации и поддержания гемопоэза. Изменения в микроокружении селезенки способствуют

аномальной миграции миелофиброзных стволовых клеток (MF-SC), что приводит к развитию EMFI. В плазме крови при миелофиброзе селезенки повышены концентрации CXCL12, что приводит к инициации и развитию EMFI у больных миелофиброзом. Клетки селезенки, ответственные за избыточную продукцию CXCL12, по-видимому, являются эндотелиальными клетками. Микроокружение в костном мозге и селезенке различается при миелофиброзе отчасти из-за повышенного уровня интактного CXCL12, присутствующего в селезенке. Эти различные микроокружения в костном мозге и селезенке способствуют секвестрации злокачественных миелоидных клеток CD34+ в селезенке и последующему прогрессированию заболевания (Wang (2015) *Exp. Hematol.* 43, 100-109).

Снижение CXCR4 в периферической крови и костном мозге высвобождает злокачественные клетки CD34+ из костного мозга, в то время как высокие уровни CXCL12 привлекают злокачественные миелоидные клетки CD34+ в селезенку, при этом низкие уровни CXCL12 в периферической крови способствуют секвестрации в селезенке. Это приводит к накоплению злокачественных CD34+ миелоидных клеток в селезенке и истощению CD34+ миелоидных клеток в костном мозге. Ингибирование ВТК снижает экспрессию и активность CXCL12, таким образом, уменьшает хемоаттрактивные эффекты CXCL12, которые приводят к накоплению злокачественных CD34+ миелоидных клеток в селезенке. Это ингибирование CXCL12 в селезенке приводит к миграции злокачественных миелоидных клеток CD34+ из селезенки в периферическую кровь, эффективно снижая образование миелофиброзной ткани в селезенке.

Концентрация растворимого VCAM-1, продукта деградации VCAM-1, повышена в плазме пациентов с первичным миелофиброзом и коррелирует с абсолютным количеством клеток CD34+ в периферической крови пациентов с первичным миелофиброзом. Кроме того, экспрессия CXCR-4 клетками CD34+ подавляется, а уровни CXCL12 в плазме повышаются, что объясняет измененные взаимодействия CLCL12/CXCR-4, приводящие к мобилизации клеток CD34+. Конститутивная мобилизация миелофиброзных HSC и HPC была связана с глубокими изменениями направления CXCR4/CXCL12, которые происходят в результате подавления экспрессии CXCR4 миелофибротическими CD34+ клетками из-за гиперметилирования промотора CXCR4 и протеолитической деградации CXCL12 и молекулы сосудистой адгезии-1 (VCAM-1). Лекарства, воздействующие на протеазы, ответственные за конститутивную мобилизацию клеток CD34+, представляют собой интригующую стратегию предотвращения образования или устранения экстрамедуллярных участков гемопоэза у пациентов с первичным миелофиброзом.

Трансмиграция лейкоцитов и клеток-предшественников имеет решающее значение

для процесса экстрамедуллярного гемопоэза. Как упоминалось выше, этот процесс регулируется хемокинами, такими как CXCL12, а также опосредуется интегринами LFA1 и VLA4. JAKV617F, но немутантный CALR стимулирует передачу сигналов интегрин посредством активации малой ГТФазы Rap1, что приводит к повышенному связыванию гранулоцитов с ICAM-1 и VCAM-1 (обильно экспрессируемые в селезенке). Различия в хемотаксисе в сочетании с дифференциальным связыванием интегрин JAKV617F по сравнению с лейкоцитами с мутацией CALR могут способствовать экстрамедуллярному гемопоэзу. При первичном миелофиброзе риск спленомегалии менее выражен у пациентов с CALR-мутацией, чем у JAKV617F-положительных индивидуумов. Киназа JAK2V617F через свои сигнальные интермедиаты BTK, PI3K/AKT, PLC γ 1 и RhoA действует совместно с хемокином CXCL12 и регулирует миграцию клеток. Этот механизм обеспечивает обоснование вклада этих нижестоящих молекул в аномальную подвижность клеток JAKV617F-положительных миелоидных предшественников и стволовых клеток, мигрирующих из костного мозга в периферическую кровь и в экстрамедуллярные органы. Таким образом, изобретение охватывает применение ингибиторов BTK для ингибирования аномальной миграции и хоминга JAKV617F-положительного клона при MPN. Однако в некоторых вариантах осуществления присутствие JAKV617F-положительного клона не влияет на лечение ингибитором BTK. Таким образом, лечение ингибитором BTK человеческих субъектов как с мутацией JAKV617F, так и без мутации JAKV617F охватывается изобретением.

Способы лечения миелофиброза

Настоящее изобретение относится к способу лечения миелофиброза, включающему стадию применения у человека, нуждающегося в этом, соединения-ингибитора BTK, выбранного из таблицы 1, или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления MF представляет собой первичный миелофиброз, также известный как хронический идиопатический миелофиброз. Он отличается от миелофиброза, который развивается вторично по отношению к истинной полицитемии или эссенциальной тромбоцитемии. Однако в некоторых вариантах осуществления изобретение охватывает лечение миелофиброза, который развивается вторично по отношению к истинной полицитемии или эссенциальной тромбоцитемии. В некоторых вариантах осуществления ингибитор BTK представляет собой любое из соединений в таблице 1 или их фармацевтически приемлемую соль.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения миелофиброза, включающему стадию применения у нуждающегося в этом человека ингибитора BTK или его фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте осуществления миелофиброз

выбран из группы, состоящей из первичного миелофиброза, вторичного миелофиброза, вторичного миелофиброза после истинной полицитемии, вторичного миелофиброза после эссенциальной тромбоцитемии, вторичного миелофиброза после хронического миелолейкоза, и идиопатического миелофиброза. В одном варианте осуществления миелофиброз выбран из группы, состоящей из первичного миелофиброза, миелофиброза после истинной полицитемии и миелофиброза после эссенциальной тромбоцитемии. В одном варианте осуществления первичный миелофиброз выбран из группы, состоящей из префибротической/ранней стадии PMF и стадии явного фиброза PMF. В одном варианте осуществления у человека определяется непереносимость гидроксимочевины (неприемлемые побочные эффекты). В одном варианте осуществления человеческий субъект определяется как устойчивый к гидроксимочевине (неадекватный ответ). В одном варианте осуществления у человеческого субъекта отмечается спленомегалия. В одном варианте осуществления у человеческого субъекта отмечается спленомегалия и зависимость от флеботомии. В одном варианте осуществления человеческий субъект является зависимым от флеботомии без спленомегалии.

В одном варианте осуществления человеческий субъект не получал ингибитор JAK2 (т.е. никогда не получал терапию ингибитором JAK2). В одном варианте осуществления человеческий субъект не переносит ингибитор JAK2. В одном варианте осуществления терапия ингибитором JAK2 является неприемлемой для человеческого субъекта из-за низкого количества тромбоцитов. В одном варианте осуществления у человеческого субъекта отмечается рецидив после лечения ингибитором JAK2. В одном варианте осуществления человеческий субъект не поддается лечению ингибитором JAK2. В одном варианте осуществления у человеческого субъекта была неэффективной терапия руксолитинибом или федратинибом. Неэффективная терапия руксолитинибом или федратинибом включает, помимо прочего, (i) отсутствие снижения тяжести или прогрессирование любого MPN у человеческого субъекта, получающего руксолитиниб или федратиниб, или (ii) рецидив любого миелофиброза у человеческого субъекта после терапии руксолитинибом или федратинибом. В одном варианте осуществления неэффективная терапия руксолитинибом или федратинибом представляет собой отсутствие снижения тяжести или прогрессирование любого миелофиброза у человеческого субъекта, получающего руксолитиниб или федратиниб. В одном варианте осуществления неэффективная терапия руксолитинибом или федратинибом представляет собой рецидив любого миелофиброза у человеческого субъекта после терапии руксолитинибом или федратинибом. В одном варианте осуществления ингибитор ВТК представляет собой соединение, выбранное из таблицы 1, и его фармацевтически

приемлемые соли.

В одном варианте осуществления изобретение относится к способу лечения первичного миелофиброза у человека, который включает стадию применения у указанного человека терапевтически эффективного количества ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемой соли, где ингибитор ВТК представляет собой соединение, выбранное из таблицы 1. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ВТК представляет собой ковалентный или необратимый ингибитор ВТК. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ВТК представляет собой нековалентный или обратимый ингибитор ВТК.

В одном варианте осуществления изобретение относится к способу лечения миелофиброза после истинной полицитемии у человека, включающий стадию применения у указанного человека терапевтически эффективного количества ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемой соли, где ВТК ингибитор представляет собой соединение, выбранное из таблицы 1.

В одном варианте осуществления изобретение относится к способу лечения миелофиброза после эссенциальной тромбоцитемии у человека, включающему стадию применения у указанного человека терапевтически эффективного количества ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемой соли, где ингибитор ВТК представляет собой соединение, выбранное из любого из таблицы 1.

В одном варианте осуществления у человеческого субъекта отмечается скопление злокачественных миелоидных клеток CD34⁺ в селезенке. Эти злокачественные миелоидные клетки CD34⁺ имеют сниженную экспрессию CXCR4 по сравнению с нормальными миелоидными клетками. В одном варианте осуществления ингибитор ВТК применяют в терапевтически эффективном количестве, достаточном для стимуляции миграции злокачественных миелоидных клеток CD34⁺ в периферическую кровь из костного мозга или селезенки человеческого субъекта. В одном варианте осуществления ингибитор ВТК применяют в количестве, достаточном для инактивации VLA-4 в злокачественных миелоидных клетках CD34⁺.

В одном варианте осуществления изобретение относится к способу стимуляции миграции злокачественных миелоидных клеток CD34⁺ из селезенки в периферическую кровь у человеческого субъекта, страдающего миелофиброзом, включающему применение ингибитора ВТК у человеческого субъекта. В одном варианте осуществления у человеческого субъекта отмечается скопление злокачественных миелоидных клеток CD34⁺ в селезенке. Эти злокачественные миелоидные клетки CD34⁺ имеют сниженную экспрессию CXCR4 по сравнению с нормальными миелоидными клетками.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения вторичного миелофиброза, включающему стадию применения у нуждающегося в этом человека ингибитора ВТК, где ингибитор ВТК представляет собой соединение, выбранное из таблицы 1, или его фармацевтически приемлемую соль, где вторичный миелофиброз выбран из группы, состоящей из миелофиброза, вторичного по отношению к истинной полицитемии, и миелофиброза, вторичного по отношению к эссенциальной тромбоцитемии. В одном варианте осуществления истинная полицитемия представляет собой истинную полицитемию, зависимую от флеботомии. В варианте осуществления у человеческого субъекта определяют непереносимость гидроксимочевины (неприемлемые побочные эффекты). В одном варианте осуществления человеческий субъект определяется как устойчивый к гидроксимочевине (неадекватный ответ). В одном варианте осуществления у человеческого субъекта отмечается спленомегалия. В одном варианте осуществления у человека отмечается спленомегалия и зависимость от флеботомии. В одном варианте осуществления человеческий субъект является зависимым от флеботомии без спленомегалии. В одном варианте осуществления у человеческого субъекта предшествующая терапия МФ руксолитинибом или федратинибом оказалась неэффективной.

В одном варианте осуществления ингибитор ВТК применяют в дозе, выбранной из группы, состоящей из 15 мг QD, 25 мг QD, 30 мг QD, 50 мг QD, 60 мг QD, 75 мг QD, 90 мг QD, 100 мг QD, 120 мг QD, 150 мг QD, 175 мг QD, 180 мг QD, 200 мг QD, 225 мг QD, 240 мг QD, 250 мг QD, 275 мг QD, 300 мг QD, 325 мг QD, 350 мг QD, 360 мг QD, 375 мг QD, 480 мг QD, 560 мг QD, 15 мг BID, 25 мг BID, 30 мг BID, 50 мг BID, 60 мг BID, 75 мг BID, 90 мг BID, 100 мг BID, 120 мг BID, 150 мг BID, 175 мг BID, 180 мг BID, 200 мг BID, 225 мг BID, 240 мг BID, 250 мг BID, 275 мг BID, 300 мг BID, 325 мг BID, 350 мг BID, 360 мг BID, 375 мг BID и 480 мг BID. В одном варианте осуществления ингибитор ВТК применяют у человека в соответствии с разделом «Дозировки и режимы применения».

В одном варианте осуществления миелофиброз выбран из первичного миелофиброза, миелофиброза после истинной полицитемии и миелофиброза после эссенциальной тромбоцитемии. В одном варианте осуществления миелофиброз выбран из первичного миелофиброза, миелофиброза после истинной полицитемии и миелофиброза после эссенциальной тромбоцитемии, а терапия руксолитинибом или федратинибом у человеческого субъекта с PMF, post-PV-MF или post-ET-MF оказалась неэффективной.

В одном варианте осуществления миелофиброз характеризуется наличием мутации CALR.

В одном варианте осуществления миелофиброз характеризуется наличием мутации

MPL.

В одном варианте осуществления миелофиброз характеризуется мутацией JAK2V617F у человеческого субъекта.

В варианте осуществления миелофиброз характеризуется одной или несколькими мутациями, выбранными из группы, состоящей из JAK2V617F, MPL, CALR и их комбинаций.

В одном варианте осуществления изобретение относится к способу лечения миелофиброза, вторичного по отношению к истинной полицитемии, у человека, включающему стадию применения у указанного человека терапевтически эффективного количества ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемой соли, где ингибитор ВТК представляет собой соединение, выбранное из таблицы 1.

В варианте осуществления изобретение относится к способу лечения миелофиброза, вторичный по отношению к эссенциальной тромбоцитемии у человека, включающему стадию применения у указанного человека терапевтически эффективного количества ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемой соли, где ингибитор ВТК представляет собой соединение, выбранное из таблицы 1.

В одном варианте осуществления изобретение относится к способу лечения миелофиброза, вторичного по отношению к хроническому миелолейкозу, у человека, включающему стадию применения у указанного человека терапевтически эффективного количества ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемой соли, где ингибитор ВТК представляет собой соединение, выбранное из таблицы 1.

В одном варианте осуществления изобретение относится к способу лечения миелофиброза у человека, включающему стадию применения у указанного человека терапевтически эффективного количества соединения-ингибитора ВТК, выбранного из таблицы 1, или его фармацевтически приемлемой соли в виде дозы, выбранной из группы, состоящей из 15 мг QD, 25 мг QD, 30 мг QD, 50 мг QD, 60 мг QD, 75 мг QD, 90 мг QD, 100 мг QD, 120 мг QD, 150 мг QD, 175 мг QD, 180 мг QD, 200 мг QD, 225 мг QD, 240 мг QD, 250 мг QD, 275 мг QD, 300 мг QD, 325 мг QD, 350 мг QD, 360 мг QD, 375 мг QD, 480 мг QD, 15 мг BID, 25 мг BID, 30 мг BID, 50 мг BID, 60 мг BID, 75 мг BID, 90 мг BID, 100 мг BID, 120 мг BID, 150 мг BID, 175 мг BID, 180 мг BID, 200 мг BID, 225 мг BID, 240 мг BID, 250 мг BID, 275 мг BID, 300 мг BID, 325 мг BID, 350 мг BID, 360 мг BID, 375 мг BID и 480 мг BID. В одном варианте осуществления MF выбран из группы, состоящей из миелофиброза, первичного миелофиброза, миелофиброза после истинной полицитемии и миелофиброза после эссенциальной тромбоцитемии. В одном варианте осуществления первичный миелофиброз выбран из группы, состоящей из префибротической/ранней

стадии PMF и стадии явного фиброза PMF.

В одном варианте осуществления изобретение относится к способу лечения миелофиброза у человека, включающему стадию применения у указанного человека терапевтически эффективного количества соединения-ингибитора ВТК, выбранного из таблицы 1, или его фармацевтически приемлемой соли в виде дозы, выбранной из группы, состоящей из 15 мг QD, 25 мг QD, 30 мг QD, 50 мг QD, 60 мг QD, 75 мг QD, 90 мг QD, 100 мг QD, 120 мг QD, 150 мг QD, 175 мг QD, 180 мг QD, 200 мг QD, 225 мг QD, 240 мг QD, 250 мг QD, 275 мг QD, 300 мг QD, 325 мг QD, 350 мг QD, 360 мг QD, 375 мг QD, 480 мг QD, 15 мг BID, 25 мг BID, 30 мг BID, 50 мг BID, 60 мг BID, 75 мг BID, 90 мг BID, 100 мг BID, 120 мг BID, 150 мг BID, 175 мг BID, 180 мг BID, 200 мг BID, 225 мг BID, 240 мг BID, 250 мг BID, 275 мг BID, 300 мг BID, 325 мг BID, 350 мг BID, 360 мг BID, 375 мг BID и 480 мг BID, где MF выбран из группы, состоящей из MF, вторичного по отношению к истинной полицитемии, MF, вторичного по отношению к эссенциальной тромбоцитемии, и MF, вторичного по отношению к CML.

В одном варианте осуществления изобретение относится к способу лечения первичного миелофиброза у человека, включающему стадию применения у указанного человека терапевтически эффективного количества соединения-ингибитора ВТК, выбранного из таблицы 1, или его фармацевтически приемлемой соли, в дозе, выбранной из группы, состоящей из 15 мг QD, 25 мг QD, 30 мг QD, 50 мг QD, 60 мг QD, 75 мг QD, 90 мг QD, 100 мг QD, 120 мг QD, 150 мг QD, 175 мг QD, 180 мг QD, 200 мг QD, 225 мг QD, 240 мг QD, 250 мг QD, 275 мг QD, 300 мг QD, 325 мг QD, 350 мг QD, 360 мг QD, 375 мг QD, 480 мг QD, 15 мг BID, 25 мг BID, 30 мг BID, 50 мг BID, 60 мг BID, 75 мг BID, 90 мг BID, 100 мг BID, 120 мг BID, 150 мг BID, 175 мг BID, 180 мг BID, 200 мг BID, 225 мг BID, 240 мг BID, 250 мг BID, 275 мг BID, 300 мг BID, 325 мг BID, 350 мг BID, 360 мг BID, 375 мг BID и 480 мг BID.

В одном варианте осуществления изобретение относится к способу лечения миелофиброза после истинной полицитемии у человека, включающему стадию применения у указанного человека терапевтически эффективного количества соединения-ингибитора ВТК, выбранного из таблицы 1, или его фармацевтически приемлемой соли, в дозировке, выбранной из группы, состоящей из 15 мг QD, 25 мг QD, 30 мг QD, 50 мг QD, 60 мг QD, 75 мг QD, 90 мг QD, 100 мг QD, 120 мг QD, 150 мг QD, 175 мг QD, 180 мг QD, 200 мг QD, 225 мг QD, 240 мг QD, 250 мг QD, 275 мг QD, 300 мг QD, 325 мг QD, 350 мг QD, 360 мг QD, 375 мг QD, 480 мг QD, 15 мг BID, 25 мг BID, 30 мг BID, 50 мг BID, 60 мг BID, 75 мг BID, 90 мг BID, 100 мг BID, 120 мг BID, 150 мг BID, 175 мг BID, 180 мг BID, 200 мг BID, 225 мг BID, 240 мг BID, 250 мг BID, 275 мг BID, 300 мг BID, 325 мг BID, 350

мг BID, 360 мг BID, 375 мг BID и 480 мг BID.

В одном варианте осуществления изобретение относится к способу лечения миелофиброза после эссенциальной тромбоцитемии у человека, включающему стадию применения у указанного человека терапевтически эффективного количества соединения-ингибитора ВТК, выбранного из таблицы 1, или его фармацевтически приемлемой соли, в дозировке, выбранной из группы, состоящей из 15 мг QD, 25 мг QD, 30 мг QD, 50 мг QD, 60 мг QD, 75 мг QD, 90 мг QD, 100 мг QD, 120 мг QD, 150 мг QD, 175 мг QD, 180 мг QD, 200 мг QD, 225 мг QD, 240 мг QD, 250 мг QD, 275 мг QD, 300 мг QD, 325 мг QD, 350 мг QD, 360 мг QD, 375 мг QD, 480 мг QD, 15 мг BID, 25 мг BID, 30 мг BID, 50 мг BID, 60 мг BID, 75 мг BID, 90 мг BID, 100 мг BID, 120 мг BID, 150 мг BID, 175 мг BID, 180 мг BID, 200 мг BID, 225 мг BID, 240 мг BID, 250 мг BID, 275 мг BID, 300 мг BID, 325 мг BID, 350 мг BID, 360 мг BID, 375 мг BID и 480 мг BID.

В одном варианте осуществления изобретение относится к применению ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемой соли при производстве лекарственного средства для лечения миелофиброза, включающему стадию применения у человека одной или нескольких доз соединения ингибитора ВТК из таблицы 1 или его фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте осуществления MF выбран из группы, состоящей из первичного миелофиброза, миелофиброза после истинной полицитемии и миелофиброза после эссенциальной тромбоцитемии. В одном варианте осуществления первичный миелофиброз выбран из группы, состоящей из префибротической/ранней стадии PMF и стадии явного фиброза PMF.

В одном варианте осуществления изобретение относится к применению ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для лечения первичного миелофиброза, где лечение включает стадию применения у человека одной или нескольких доз соединения-ингибитора ВТК из таблицы 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления изобретение относится к применению ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для лечения миелофиброза после истинной полицитемии, где лечение включает стадию применения у человека одной или нескольких доз соединения-ингибитора ВТК, выбранного из таблицы 1, или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления изобретение относится к применению ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для лечения миелофиброза после эссенциальной тромбоцитемии, где лечение включает стадию применения у человека одной или нескольких доз

соединения-ингибитора ВТК, выбранного из таблицы 1, или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления изобретение относится к применению ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для лечения миелофиброза, вторичного по отношению к истинной полицитемии, где лечение включает стадию применения у человека одной или нескольких доз соединения-ингибитора ВТК из таблицы 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления изобретение относится к применению ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для лечения миелофиброза, вторичного по отношению к эссенциальной тромбоцитемии, где лечение включает стадию применения у человека одной или нескольких доз соединения-ингибитора ВТК, выбранного из таблицы 1, или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления изобретение относится к применению ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для лечения миелофиброза, вторичного по отношению к хроническому миелолейкозу, где лечение включает стадию применения у человека одной или нескольких доз соединения-ингибитора ВТК, выбранного из таблицы 1, или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления изобретение относится к применению композиции, содержащей ингибитор ВТК, выбранный из таблицы 1, или его фармацевтически приемлемую соль, в производстве лекарственного средства для лечения миелофиброза, включающему стадию применения у человека одной или нескольких доз композиции, содержащей ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления миелофиброз выбран из группы, состоящей из первичного миелофиброза, миелофиброза после истинной полицитемии и миелофиброза после эссенциальной тромбоцитемии. В одном варианте осуществления первичный миелофиброз выбран из группы, состоящей из префибротической/ранней стадии PMF и стадии явного фиброза PMF.

Способы, описанные выше, можно использовать в качестве терапии рака первой линии или после лечения обычной терапией, включая руксолитиниб или федратиниб.

Ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемая соль также могут быть использованы в комбинации с лучевой терапией, гормональной терапией, хирургическим вмешательством и иммунотерапией, которые хорошо известны специалистам в данной

области техники, для лечения миелофиброза, выбранного из группы, состоящей из первичного миелофиброза, идиопатического миелофиброза, миелофиброза после истинной полицитемии и миелофиброза после эссенциальной тромбоцитемии. В одном варианте осуществления первичный миелофиброз выбран из группы, состоящей из префибротической/ранней стадии PMF и стадии явного фиброза PMF.

Способы лечения миелопролиферативных новообразований

Настоящее изобретение также относится к способу лечения MPN, включающему стадию применения у нуждающегося в этом человека ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте осуществления MPN выбран из группы, состоящей из истинной полицитемии, миелофиброза, первичного миелофиброза, тромбоцитемии, эссенциальной тромбоцитемии, идиопатического системного мастоцитоза (SM), хронического нейтрофильного лейкоза (CNL), хронического эозинофильного лейкоза, не определяемого иначе (CEL-NOS), неклассифицированного миелопролиферативного новообразования (MPN-U), миелодиспластического синдрома (MDS) и системного заболевания тучных клеток (SMCD). В одном варианте осуществления MPN выбран из группы, состоящей из хронического нейтрофильного лейкоза (CNL), хронического эозинофильного лейкоза, хронического миеломоноцитарного лейкоза (CMML), атипичного хронического миелоидного лейкоза (aCML), ювенильного миеломоноцитарного лейкоза (JMML), гиперэозинофильных синдромов (HES) и миелодиспластических/миелопролиферативных новообразований с кольцевыми сидеробластами и тромбоцитозом (MDS/MPN-RS-T). В одном варианте осуществления истинная полицитемия представляет собой истинную полицитемию, зависящую от флеботомии. В варианте осуществления у человека определяется непереносимость гидроксимочевины (неприемлемые побочные эффекты). В одном варианте осуществления человеческий субъект определяется как устойчивый к гидроксимочевине (неадекватный ответ). В одном варианте осуществления у человеческого субъекта отмечается спленомегалия. В одном варианте осуществления у человеческого субъекта отмечается спленомегалия и зависимость от флеботомии. В одном варианте осуществления человеческий субъект является зависимым от флеботомии без спленомегалии.

В одном варианте осуществления человеческий субъект не получал ингибитор JAK2 (т.е. никогда не получал терапию ингибитором JAK2). В одном варианте осуществления человеческий субъект не переносит ингибитор JAK2. В одном варианте осуществления для человеческого субъекта ингибитор JAK2 является непригодным из-за низкого количества тромбоцитов. В одном варианте осуществления у человеческого

субъекта отмечен рецидив после лечения ингибитором JAK2. В одном варианте осуществления человеческий субъект не поддается лечению ингибитором JAK2. В одном варианте осуществления у человеческого субъекта была неэффективной терапия руксолитинибом или федратинибом. Неэффективная терапия руксолитинибом или федратинибом включает, помимо прочего, (i) отсутствие снижения тяжести или прогрессирование любого MPN у человека, получающего руксолитиниб или федратиниб, или (ii) рецидив любого миелофиброза у человека после терапии руксолитинибом или федратинибом. В одном варианте осуществления неэффективная терапия руксолитинибом или федратинибом представляет собой отсутствие снижения тяжести или прогрессирование любого миелофиброза у человека, получающего терапию руксолитинибом или федратинибом. В одном варианте осуществления неэффективная терапия руксолитинибом или федратинибом представляет собой рецидив любого миелофиброза у человека после терапии руксолитинибом или федратинибом. В одном варианте осуществления ингибитор ВТК представляет собой соединение, выбранное из таблицы 1, и его фармацевтически приемлемые соли.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения MPN, включающему стадию введения человеку, нуждающемуся в этом, ингибитора ВТК, где ингибитор ВТК представляет собой соединение, выбранное из таблицы 1, или его фармацевтически приемлемую соль, где MPN выбран из группы, состоящей из истинной полицитемии и эссенциальной тромбоцитемии. В одном варианте осуществления истинная полицитемия представляет собой истинную полицитемию, зависимую от флеботомии. В варианте осуществления у человеческого субъекта определяют непереносимость гидроксимочевины (неприемлемые побочные эффекты). В одном варианте осуществления человеческий субъект определяется как устойчивый к гидроксимочевине (неадекватный ответ). В одном варианте осуществления у человеческого субъекта отмечается спленомегалия. В одном варианте осуществления у человека отмечается спленомегалия и зависимость от флеботомии. В одном варианте осуществления человеческий субъект является зависимым от флеботомии без спленомегалии. В одном варианте осуществления у человеческого субъекта была неэффективной предыдущая терапия MPN руксолитинибом или федратинибом.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения бластной фазы MPN (MPN-BP), включающему стадию применения у нуждающегося в этом человека ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте осуществления MPN-BP выбран из группы, состоящей из истинной полицитемии в бластной фазе (BP-PV), миелофиброза в бластной фазе, тромбоцитемии в бластной фазе,

эссенциальной тромбоцитемии в бластной фазе (BP-ET), системного мастоцитоза в бластной фазе (BP-SM), хронического нейтрофильного лейкоза в бластной фазе (BP-CNL), миелодиспластического синдрома в бластной фазе (BP-MDS) и системного заболевания тучных клеток в бластной фазе (BP-SMCD). В одном варианте осуществления MPN-BP выбран из группы, состоящей из хронического нейтрофильного лейкоза в бластной фазе (BP-CNL), хронического эозинофильного лейкоза в бластной фазе, хронического миеломоноцитарного лейкоза в бластной фазе (BP-СММЛ), атипичного хронического миелоидного лейкоза в бластной фазе (BP-aCML), ювенильного миеломоноцитарного лейкоза в бластной фазе (BP-JMML), гиперэозинофильных синдромов в бластной фазе (BP-HEs) и миелодиспластических/миелопролиферативных новообразований в бластной фазе с кольцевыми сидеробластами и тромбоцитозом (BP-MDS/MPN-RS-T). В одном варианте осуществления истинная полицитемия в бластной фазе представляет собой истинную полицитемию, зависимую от флеботомии. В одном варианте осуществления у человека определяется непереносимость гидроксимочевины (неприемлемые побочные эффекты). В одном варианте осуществления человеческий субъект определяется как устойчивый к гидроксимочевине (неадекватный ответ). В одном варианте осуществления у человеческого субъекта отмечается спленомегалия. В одном варианте осуществления у человеческого субъекта отмечается спленомегалия и зависимость от флеботомии. В одном варианте осуществления человеческий субъект является зависимым от флеботомии без спленомегалии.

В одном варианте осуществления человеческий субъект не получал ингибитор JAK2 (т.е. никогда не получал терапию ингибитором JAK2). В одном варианте осуществления человеческий субъект не переносит ингибитор JAK2. В одном варианте осуществления терапия ингибитором JAK2 является неприемлемой у человеческого субъекта из-за низкого количества тромбоцитов. В одном варианте осуществления у человеческого субъекта отмечен рецидив после лечения ингибитором JAK2. В одном варианте осуществления человеческий субъект не поддается лечению ингибитором JAK2. В одном варианте осуществления у человеческого субъекта была неэффективной терапия руксолитинибом или федратинибом. Неэффективная терапия руксолитинибом или федратинибом включает, без ограничения указанным, (i) отсутствие снижения тяжести или прогрессирование любого MPN у человека, получающего руксолитиниб или федратиниб, или (ii) рецидив любого миелофиброза у человека после терапии руксолитинибом или федратинибом. В одном варианте осуществления неэффективная терапия руксолитинибом или федратинибом представляет собой отсутствие снижения тяжести или прогрессирование любого миелофиброза у человеческого субъекта,

получающего руксолитиниб или федратиниб. В одном варианте осуществления неэффективная терапия руксолитинибом или федратинибом представляет собой рецидив любого миелофиброза у человека после терапии руксолитинибом или федратинибом. В одном варианте осуществления ингибитор ВТК представляет собой соединение, выбранное из таблицы 1, и его фармацевтически приемлемые соли. В одном варианте осуществления ингибитор ВТК применяют у человека в соответствии с разделом «Дозировки и режимы применения».

В одном варианте осуществления MPN характеризуется мутацией CALR.

В одном варианте осуществления MPN характеризуется мутацией MPL.

В одном варианте осуществления MPN характеризуется мутацией JAK2V617F.

В одном варианте осуществления MPN характеризуется одной или несколькими мутациями, выбранными из группы, состоящей из JAK2V617F, MPL, CALR и их комбинаций.

Комбинации с ингибиторами BET

Белок с бромодоменом и экстрагерминальным доменом (BET) представляет собой регулятор транскрипции, который необходим для эффективной экспрессии нескольких стимулирующих рост, антиапоптотических генов и прогрессирования клеточного цикла. Семейство BET включает BRD2, BRD3, BRD4 и BRDT. Во время транскрипции белки BET рекрутируются в хроматин через N-концевые бромодомены (BRD), в которых этот домен распознает ацетилированные остатки лизина в гистонах H3 и H4. Ингибиторы BET нарушают это взаимодействие BET-гистон и впоследствии подавляют транскрипцию онкогенов, включая MYC.

MYC и ВТК являются важными регуляторами клеточных процессов и прогрессирования опухоли. В свете связи между ингибированием BET и понижающей регуляцией MYC, а также связи между сверхэкспрессией MYC и раком, ингибиторы BET полезны для лечения заболеваний, связанных с MYC. Кроме того, ингибиторы BET в сочетании с ингибиторами ВТК применимы для лечения заболеваний миелоидных клеток.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способу лечения спленомегалии, экстрамедуллярного гемопоэза или фиброза путем применения у нуждающегося в этом человека эффективного количества ингибитора ВТК в комбинации с ингибитором BET. Настоящее изобретение демонстрирует, что необходимые терапевтические агенты могут быть выбраны на основе ингибирования ВТК и ингибирования BET. Таким образом, не желая ограничиваться конкретным механизмом действия, ожидается, что ингибирование ВТК в сочетании с ингибированием BET изменяет один или несколько нижестоящих сигнальных компонентов (например, CXCR-4,

CXCL12, VLA-4, VCAM1) для мобилизации миграции клеток CD34+ в периферическую кровь, и будет полезным при лечении осложнений, связанных с миелофиброзом, особенно при лечении или профилактике одного или нескольких осложнений миелофиброза, включая спленомегалию, экстрамедуллярный гемопоэз или фиброз, но не ограничиваясь ими.

Таким образом, настоящее изобретение относится к способу лечения спленомегалии, экстрамедуллярного гемопоэза или фиброза, включающему стадию применения у человека, нуждающегося в этом, соединения-ингибитора ВТК, выбранного из таблицы 1, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с соединением -ингибитором ВЕТ, выбранным из таблицы 2, или его фармацевтически приемлемой солью. В некоторых вариантах осуществления спленомегалия является вторичной по отношению к миелофиброзу. В некоторых вариантах осуществления спленомегалия связана с первичным миелофиброзом, также известным как хронический идиопатический миелофиброз. Он отличается от миелофиброза, который развивается вторично по отношению к истинной полицитемии или эссенциальной тромбоцитемии. Однако в некоторых вариантах осуществления изобретение охватывает лечение спленомегалии, вызванной миелофиброзом, развивающимся на фоне истинной полицитемии или эссенциальной тромбоцитемии. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ВТК представляет собой соединение, выбранное из таблицы 1, или его фармацевтически приемлемую соль, в сочетании с соединением-ингибитором ВЕТ, выбранным из таблицы 2, или его фармацевтически приемлемой солью. В одном варианте осуществления у человека определяется непереносимость гидроксимочевины (неприемлемые побочные эффекты). В одном варианте осуществления человеческий субъект определяется как устойчивый к гидроксимочевине (неадекватный ответ). В одном варианте осуществления у человеческого субъекта отмечается спленомегалия. В одном варианте осуществления у человеческого субъекта отмечается спленомегалия и зависимость от флеботомии. В одном варианте осуществления человеческий субъект является зависимым от флеботомии без спленомегалии.

В одном варианте осуществления человеческий субъект не получал ингибитор JAK2 (т.е. никогда не получал терапию ингибитором JAK2). В одном варианте осуществления терапия ингибитором JAK2 является неприемлемой для человеческого субъекта из-за низкого количества тромбоцитов. В одном варианте осуществления у человеческого субъекта отмечен рецидив после лечения ингибитором JAK2. В одном варианте осуществления человеческий субъект не поддается лечению ингибитором JAK2. В одном варианте осуществления у человеческого субъекта была неэффективной терапия

руксолитинибом или федратинибом. Неэффективная терапия руксолитинибом или федратинибом включает, помимо прочего, (i) отсутствие снижения тяжести или прогрессирование любого MPN у человека, получающего руксолитиниб или федратиниб, или (ii) рецидив любого миелофиброза у человека после терапии руксолитинибом или федратинибом. В одном варианте осуществления неэффективная терапия руксолитинибом или федратинибом представляет собой отсутствие снижения тяжести или прогрессирование любого миелофиброза у человека, получающего руксолитиниб или федратиниб. В другом варианте осуществления неэффективная терапия руксолитинибом или федратинибом представляет собой рецидив любого миелофиброза у человека после терапии руксолитинибом или федратинибом. В одном варианте осуществления ингибитор ВТК представляет собой соединение, выбранное из таблицы 1, и его фармацевтически приемлемые соли. В варианте осуществления человек страдает спленомегалией, экстрамедуллярным гемопоэзом или фиброзом, характеризующимся одной или несколькими мутациями, выбранными из группы, состоящей из JAK2V617F, MPL, CALR и их комбинаций.

Таблица 2. Ингибиторы ВЕТ

№	Наименование IUPAC
1	2-[(4S)-6-(4-хлорфенил)-1-метил-4Н-[1,2]оксазоло[5,4-d][2]бензазепин-4-ил] ацетамид
2	Пропан-2-ил-N-[(2s,4r)-1-этанол-2-метил-6-[4-[[8-(оксиданиламино)-8-оксиданилиден-октаноил]амино]фенил]-3,4-дигидро-2h-хинолин-4-ил]карбамат
3	2-[(4S)-6-(4-хлорфенил)-8-метокси-1-метил-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4][бензодиазепин-4-ил]-N-этилацетамид
4	7-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)-8-метокси-1-[(1R)-1-пиридин-2-илэтил]-3Н-имидазо[4,5-с]хинолин-2-он
5	Трет-бутил-2-[(9S)-7-(4-хлорфенил)-4,5,13-триметил-3-тиа-1,8,11,12-тетразатрицикло[8.3.0.0 ^{2,6}]тридека-2(6),4,7,10,12-пентаен-9-ил]ацетат
6	Трет-бутил-2-[(9R)-7-(4-хлорфенил)-4,5,13-триметил-3-тиа-1,8,11,12-тетразатрицикло[8.3.0.0 ^{2,6}]тридека-2(6),4,7,10,12-пентаен-9-ил]ацетат
7	2-[(9S)-7-(4-хлорфенил)-4,5,13-триметил-3-тиа-1,8,11,12-тетразатрицикло[8.3.0.0 ^{2,6}]тридека-2(6),4,7,10,12-пентаен-9-ил]-N-(4-гидроксифенил)ацетамид
8	2-метокси-N-(3-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-6-ил)бензолсульфонамид
9	2-[4-(2-гидроксиэтокси)-3,5-диметилфенил]-5,7-диметокси-3Н-хиназолин-4-он
10	2-(4-(2-лизопропиламино)этокси)-3,5-диметилфенил)-5,7-диметоксихиназолин-4(3Н)-он

Настоящее изобретение охватывает способ лечения миелофиброза, включающий стадию применения у человека, нуждающегося в этом, соединения-ингибитора ВТК, выбранного из таблицы 1, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с ингибитором ВЕТ, выбранным из таблицы 2, или его фармацевтически приемлемой солью. В некоторых вариантах осуществления миелофиброз представляет собой первичный миелофиброз, также известный как хронический идиопатический миелофиброз. Он отличается от миелофиброза, который развивается вторично по отношению к истинной полицитемии или эссенциальной тромбоцитемии. Однако в

некоторых вариантах осуществления изобретение охватывает лечение миелофиброза, который развивается вторично по отношению к истинной полицитемии или эссенциальной тромбоцитемии. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ВТК представляет собой соединение, выбранное из таблицы 1, или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с соединением-ингибитором ВЕТ, выбранным из таблицы 2, или его фармацевтически приемлемой солью. В одном варианте осуществления у человека определяется непереносимость гидроксимочевины (неприемлемые побочные эффекты). В одном варианте осуществления человеческий субъект определяется как устойчивый к гидроксимочевине (неадекватный ответ). В одном варианте осуществления у человеческого субъекта отмечается спленомегалия. В одном варианте осуществления у человеческого субъекта отмечается спленомегалия и зависимость от флеботомии. В одном варианте осуществления человеческий субъект является зависимым от флеботомии без спленомегалии.

В одном варианте осуществления человеческий субъект не получал ингибитор JAK2 (т.е. никогда не получал терапию ингибитором JAK2). В одном варианте осуществления человеческий субъект не переносит ингибитор JAK2. В одном варианте осуществления для человеческого субъекта является неприемлемой терапия ингибитором JAK2 из-за низкого количества тромбоцитов. В одном варианте осуществления у человеческого субъекта возник рецидив после лечения ингибитором JAK2. В одном варианте осуществления человеческий субъект невосприимчив к лечению ингибитором JAK2. В одном варианте осуществления терапия руксолитинибом или федратинибом у человеческого субъекта оказалась неэффективной. Неэффективная терапия руксолитинибом или федратинибом включает, помимо прочего, (i) отсутствие снижения тяжести или прогрессирование любого MPN у человеческого субъекта, получающего руксолитиниб или федратиниб, или (ii) рецидив любого миелофиброза у человеческого субъекта после терапии руксолитинибом или федратинибом. В одном варианте осуществления неэффективная терапия руксолитинибом или федратинибом представляет собой отсутствие снижения тяжести или прогрессирование любого миелофиброза у человеческого субъекта, получающего руксолитиниб или федратиниб. В одном варианте осуществления неэффективная терапия руксолитинибом или федратинибом представляет собой рецидив любого миелофиброза у человека после терапии руксолитинибом или федратинибом. В одном варианте осуществления ингибитор ВТК представляет собой соединение, выбранное из таблицы 1, и его фармацевтически приемлемые соли. В варианте осуществления человек страдает от спленомегалии, экстрамедуллярного гемопоэза или фиброза, характеризующихся одной или несколькими мутациями,

выбранными из группы, состоящей из JAK2V617F, MPL, CALR и их комбинаций.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор ВЕТ применяют один раз в сутки, два раза в сутки, три раза в сутки, четыре раза в сутки или пять раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ВТК применяют в дозе примерно от 40 мг/сутки до 1000 мг/сутки. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ВТК применяют перорально. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ВТК и ингибитор ВЕТ применяют одновременно, последовательно или с перерывами. Дозы и применение для ингибитора ВЕТ являются такими, как описано в настоящей заявке.

В некоторых вариантах осуществления изобретение охватывает фармацевтические комбинации, включающие: (а) ингибитор ВТК; (б) ингибитор ВЕТ; и (с) фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В некоторых вариантах осуществления комбинация обеспечивает синергический терапевтический эффект по сравнению с применением только ингибитора ВТК или ингибитора ВЕТ. В некоторых вариантах осуществления комбинация повышает чувствительность миелофиброза к ингибитору ВТК. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ВЕТ представляет собой соединение, выбранное из таблицы 2, или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ВТК представляет собой соединение, выбранное из таблицы 1, или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления комбинация находится в комбинированной лекарственной форме. В некоторых вариантах осуществления комбинация представлена в виде отдельных лекарственных форм.

В некоторых вариантах осуществления изобретение охватывает применение терапевтически эффективного количества комбинации, содержащей ингибитор ВТК и ингибитор ВЕТ, для лечения спленомегалии, экстрамедуллярного гемопоэза или фиброза у человека, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах осуществления комбинация обеспечивает синергический терапевтический эффект по сравнению с применением только ингибитора ВТК или ингибитора ВЕТ. В некоторых вариантах осуществления комбинация повышает чувствительность злокачественных CD34+ миелоидных клеток к ингибитору ВТК. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ВЕТ включает соединение из таблицы 2 или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления спленомегалия, экстрамедуллярный гемопоэз или фиброз связаны с первичным миелофиброзом, также известным как хронический идиопатический миелофиброз. Он отличается от миелофиброза, который развивается вторично по отношению к истинной полицитемии или эссенциальной тромбоцитемии. Однако в некоторых вариантах осуществления изобретение охватывает лечение спленомегалии,

экстрамедуллярного гемопоэза или фиброза, которые развиваются вторично по отношению к истинной полицитемии или эссенциальной тромбоцитемии. В одном варианте осуществления миелофиброз выбран из группы, состоящей из первичного миелофиброза, вторичного миелофиброза, вторичного миелофиброза после истинной полицитемии, вторичного миелофиброза после эссенциальной тромбоцитемии, вторичного миелофиброза после хронического миелоидного лейкоза, и идиопатического миелофиброза. В одном варианте осуществления миелофиброз выбран из группы, состоящей из первичного миелофиброза, миелофиброза после истинной полицитемии и миелофиброза после эссенциальной тромбоцитемии. В одном варианте осуществления первичный миелофиброз выбран из группы, состоящей из префибротической/ранней стадии PMF и стадии явного фиброза PMF. В одном варианте осуществления у человека определяется непереносимость гидроксимочевины (неприемлемые побочные эффекты). В одном варианте осуществления человеческий субъект определяется как устойчивый к гидроксимочевине (неадекватный ответ). В одном варианте осуществления у человеческого субъекта отмечается спленомегалия. В одном варианте осуществления у человеческого субъекта отмечается спленомегалия и зависимость от флеботомии. В одном варианте осуществления человеческий субъект является зависимым от флеботомии без спленомегалии.

В одном варианте осуществления человеческий субъект не получал ингибитор JAK2 (т.е. никогда не получал терапию ингибитором JAK2). В одном варианте осуществления человеческий субъект не переносит ингибитор JAK2. В одном варианте осуществления терапия ингибитором JAK2 является неприемлемой у человеческого субъекта из-за низкого количества тромбоцитов. В одном варианте осуществления у человеческого субъекта отмечен рецидив после лечения ингибитором JAK2. В одном варианте осуществления человеческий субъект не поддается лечению ингибитором JAK2. В одном варианте осуществления у человеческого субъекта была неэффективной терапия руксолитинибом или федратинибом. Неэффективная терапия руксолитинибом или федратинибом включает, помимо прочего, (i) отсутствие снижения тяжести или прогрессирование любого MPN у человека, получающего руксолитиниб или федратиниб, или (ii) рецидив любого миелофиброза у человека после терапии руксолитинибом или федратинибом. В одном варианте осуществления неэффективная терапия руксолитинибом или федратинибом представляет собой отсутствие снижения тяжести или прогрессирование любого миелофиброза у человека, получающего руксолитиниб или федратиниб. В одном варианте осуществления неэффективная терапия руксолитинибом или федратинибом представляет собой рецидив любого миелофиброза у человека после

терапии руксолитинибом или федратинибом. В одном варианте осуществления ингибитор ВТК представляет собой соединение, выбранное из таблицы 1, и его фармацевтически приемлемые соли.

В некоторых вариантах осуществления изобретение охватывает применение терапевтически эффективного количества комбинации, содержащей ингибитор ВТК и ингибитор ВЕТ, для лечения миелофиброза, включающее введение человеческому субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества комбинации, содержащей ингибитор ВТК и ингибитор ВЕТ. В некоторых вариантах осуществления комбинация обеспечивает синергический терапевтический эффект по сравнению с введением только ингибитора ВТК или ингибитора ВЕТ. В некоторых вариантах осуществления комбинация повышает чувствительность миелофиброза к ингибитору ВТК. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ВЕТ представляет собой соединение, выбранное из таблицы 2, или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ВТК представляет собой соединение, выбранное из таблицы 1, или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления миелофиброз представляет собой первичный миелофиброз, также известный как хронический идиопатический миелофиброз. Он отличается от миелофиброза, который развивается вторично по отношению к истинной полицитемии или эссенциальной тромбоцитемии. Однако в некоторых вариантах осуществления изобретение охватывает лечение спленомегалии вследствие миелофиброза, который развивается вторично по отношению к истинной полицитемии или эссенциальной тромбоцитемии. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ВТК представляет собой соединение, выбранное из таблицы 1, или их фармацевтически приемлемую соль в комбинации с соединениями, выбранными из таблицы 2, или их фармацевтически приемлемой солью. В одном варианте осуществления у человека определяется непереносимость гидроксимочевина (неприемлемые побочные эффекты). В одном варианте осуществления человеческий субъект определяется как устойчивый к гидроксимочевине (неадекватный ответ). В одном варианте осуществления у человеческого субъекта отмечается спленомегалия. В одном варианте осуществления у человеческого субъекта отмечается спленомегалия и зависимость от флеботомии. В одном варианте осуществления человеческий субъект является зависимым от флеботомии без спленомегалии. В одном варианте осуществления человеческий субъект не получает ингибитор JAK2 (т.е. никогда не получал терапию ингибитором JAK2). В одном варианте осуществления человеческий субъект не переносит ингибитор JAK2. В одном варианте осуществления терапия ингибитором JAK2 является неприемлемой у человеческого

субъекта из-за низкого количества тромбоцитов. В одном варианте осуществления у человеческого субъекта отмечен рецидив после лечения ингибитором JAK2. В одном варианте осуществления человеческий субъект не поддается лечению ингибитором JAK2. В одном варианте осуществления у человеческого субъекта оказалась неэффективной терапия руксолитинибом или федратинибом. Неэффективная терапия руксолитинибом или федратинибом включает, без ограничения (i) отсутствием снижения тяжести или прогрессирование любого MPN у человеческого субъекта, получающего руксолитиниб или федратиниб, или (ii) рецидив любого миелофиброза у человеческого субъекта после лечения руксолитинибом или федратинибом. В одном варианте осуществления неэффективная терапия руксолитинибом или федратинибом представляет собой отсутствие снижения тяжести или прогрессирование любого миелофиброза у человека, получающего руксолитиниб или федратиниб. В одном варианте осуществления неэффективная терапия руксолитинибом или федратинибом представляет собой рецидив любого миелофиброза у человека после терапии руксолитинибом или федратинибом. В одном варианте осуществления ингибитор ВТК представляет собой соединение, выбранное из таблицы 1, и его фармацевтически приемлемые соли. В одном варианте осуществления человек страдает спленомегалией, экстрамедуллярным гемопоэзом или фиброзом, характеризующимся одной или несколькими мутациями, выбранными из группы, состоящей из JAK2V617F, MPL, CALR и их комбинаций.

Фармацевтические композиции

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение-ингибитор ВТК, выбранное из таблицы 1, или его фармацевтически приемлемую соль для лечения миелофиброза. В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение-ингибитор ВТК, выбранное из таблицы 1, или его фармацевтически приемлемую соль для лечения миелофиброза, первичного миелофиброза или идиопатического миелофиброза. В одном варианте осуществления миелофиброз выбран из первичного миелофиброза, миелофиброза после истинной полицитемии и миелофиброза после эссенциальной тромбоцитемии.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение-ингибитор ВТК, выбранное из таблицы 1, или его фармацевтически приемлемую соль для лечения миелофиброза, вторичного по отношению к истинной полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии или хронического миелолейкоза.

Фармацевтические композиции обычно составляют для обеспечения

терапевтически эффективного количества соединения-ингибитора ВТК, выбранного из таблицы 1, или его фармацевтически приемлемой соли. При необходимости фармацевтические композиции содержат их фармацевтически приемлемую соль и/или координационный комплекс и один или несколько фармацевтически приемлемых наполнителей, носителей, включая инертные твердые разбавители и наполнители, разбавители, включая стерильный водный раствор и различные органические растворители, усилители проницаемости, солюбилизаторы и адъюванты. При необходимости другие ингредиенты в дополнение к ингибитору ВТК или его фармацевтически приемлемой соли могут быть смешаны с препаратом, или оба компонента могут быть составлены в виде отдельных препаратов для применения в комбинации по отдельности или одновременно.

В некоторых вариантах осуществления концентрация ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемой соли в фармацевтических композициях по изобретению составляет менее, например, 100%, 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,009%, 0,008%, 0,007%, 0,006%, 0,005%, 0,004%, 0,003%, 0,002%, 0,001%, 0,0009%, 0,0008%, 0,0007%, 0,0006%, 0,0005%, 0,0004%, 0,0003%, 0,0002% или 0,0001% по массе, масс./об. или по объему.

В некоторых вариантах осуществления концентрация ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемой соли в фармацевтических композициях по изобретению независимо превышает 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 19,75%, 19,50%, 19,25% 19%, 18,75%, 18,50%, 18,25%, 18%, 17,75%, 17,50%, 17,25%, 17%, 16,75%, 16,50%, 16,25%, 16%, 15,75 %, 15,50 %, 15,25%, 15%, 14,75 %, 14,50%, 14,25%, 14%, 13,75%, 13,50%, 13,25%, 13%, 12,75%, 12,50%, 12,25%, 12%, 11,75%, 11,55%, 11,50 %, 11,25%, 11%, 10,75%, 10,50%, 10,25% 10%, 9,75%, 9,50%, 9,25%, 9%, 8,75%, 8,50%, 8,25%, 8%, 7,75%, 7,50%, 7,25%, 7%, 6,75%, 6,50%, 6,25%, 6%, 5,75%, 5,50%, 5,25%, 5%, 4,75%, 4,50%, 4,25%, 4%, 3,75%, 3,50%, 3,25%, 3%, 2,75%, 2,50%, 2,25%, 2%, 1,75%, 1,50%, 1,25%, 1%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,009%, 0,008%, 0,007%, 0,006%, 0,005%, 0,004%, 0,003%, 0,002%, 0,001%, 0,0009%, 0,0008%, 0,0007%, 0,0006%, 0,0005%, 0,0004%, 0,0003%, 0,0002% или 0,0001% по массе, масс./об., или по объему.

В некоторых вариантах осуществления концентрация ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемой соли независимо находится в диапазоне примерно от 0,0001% до 50%, примерно от 0,001% до 40%, примерно от 0,01% до 30%, примерно от

0,02% до 29%, примерно от 0,03% до 28%, примерно от 0,04% до 27%, примерно от 0,05% до 26%, примерно от 0,06% до 25%, примерно от 0,07% до 24%, примерно от 0,08% до 23%, примерно от 0,09% до 22%, примерно от 0,1% до 21%, примерно от 0,2% до 20%, примерно от 0,3% до 19%, примерно от 0,4% до 18%, примерно от 0,5% до 17%, примерно от 0,6% до 16%, примерно от 0,7% до 15%, примерно от 0,8% до 14%, примерно от 0,9% до 12% или примерно от 1% до 10% по массе, масс./об., или по объему.

В выбранных вариантах осуществления концентрация ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемой соли независимо находится в диапазоне примерно от 0,001% до 10%, примерно от 0,01% до 5%, примерно от 0,02% до 4,5%, примерно от 0,03% до 4%, примерно от 0,04% до 3,5%, примерно от 0,05% до 3%, примерно от 0,06% до 2,5%, примерно от 0,07% до 2%, примерно от 0,08% до 1,5%, примерно от 0,09% до 1%, примерно от 0,1% до 0,9% по массе, масс./об. или об./об.

В некоторых вариантах осуществления количество ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемой соли независимо равно или меньше 10 г, 9,5 г, 9,0 г, 8,5 г, 8,0 г, 7,5 г, 7,0 г, 6,5 г, 6,0 г, 5,5 г, 5,0 г, 4,5 г, 4,0 г, 3,5 г, 3,0 г, 2,5 г, 2,0 г, 1,5 г, 1,0 г, 0,95 г, 0,9 г, 0,85 г, 0,8 г, 0,75 г, 0,7 г, 0,65 г, 0,6 г, 0,55 г, 0,5 г, 0,45 г, 0,4 г, 0,35 г, 0,3 г, 0,25 г, 0,2 г, 0,15 г, 0,1 г, 0,09 г, 0,08 г, 0,07 г, 0,06 г, 0,05 г, 0,04 г, 0,03 г, 0,02 г, 0,01 г, 0,009 г, 0,008 г, 0,007 г, 0,006 г, 0,005 г, 0,004 г, 0,003 г, 0,002 г, 0,001 г, 0,0009 г, 0,0008 г, 0,0007 г, 0,0006 г, 0,0005 г, 0,0004 г, 0,0003 г, 0,0002 г или 0,0001 г.

В некоторых вариантах осуществления количество ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемой соли независимо составляет более 0,0001 г, 0,0002 г, 0,0003 г, 0,0004 г, 0,0005 г, 0,0006 г, 0,0007 г, 0,0008 г, 0,0009 г, 0,001 г, 0,0015 г, 0,002 г, 0,0025 г, 0,003 г, 0,0035 г, 0,004 г, 0,0045 г, 0,005 г, 0,0055 г, 0,006 г, 0,0065 г, 0,007 г, 0,0075 г, 0,008 г, 0,0085 г, 0,009 г, 0,0095 г, 0,01 г, 0,015 г, 0,02 г, 0,025 г, 0,03 г, 0,035 г, 0,04 г, 0,045 г, 0,05 г, 0,055 г, 0,06 г, 0,065 г, 0,07 г, 0,075 г, 0,085 г, 0,0085 г, 0,09 г, 0,095 г, 0,1 г, 0,15 г, 0,2 г, 0,25 г, 0,3 г, 0,35 г, 0,4 г, 0,45 г, 0,5 г, 0,55 г, 0,6 г, 0,65 г, 0,7 г, 0,75 г, 0,8 г, 0,85 г, 0,9 г, 0,95 г, 1 г, 1,5 г, 2 г, 2,5 г, 3 г, 3,5 г, 4 г, 4,5 г, 5 г, 5,5 г, 6 г, 6,5 г, 7 г, 7,5 г, 8 г, 8,5 г, 9 г, 9,5 г или 10 г.

Соединения-ингибиторы ВТК в таблице 1 и их фармацевтически приемлемые соли эффективны в широком диапазоне дозировок. Например, при лечении взрослых людей примерами дозировок, которые можно использовать, являются дозы, независимо находящиеся в пределах от 0,01 до 1000 мг, от 0,5 до 100 мг, от 1 до 50 мг в сутки и от 5 до 40 мг в сутки. Точная доза будет зависеть от пути введения, формы введения соединения, пола и возраста субъекта, подлежащего лечению, массы тела подлежащего лечению субъекта, а также предпочтения и опыт лечащего врача.

Ниже описаны не ограничивающие примеры фармацевтических композиций и способов их получения.

Фармацевтические композиции для перорального применения

В некоторых вариантах осуществления изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию для перорального применения, содержащую соединение-ингибитор ВТК, выбранное из таблицы 1, или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтическое вспомогательное вещество, подходящее для перорального введения.

В некоторых вариантах осуществления изобретение обеспечивает твердую фармацевтическую композицию для перорального применения, содержащую: (i) эффективное количество ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемой соли, в комбинации, и (ii) фармацевтическое вспомогательное вещество, подходящее для перорального применения. В некоторых вариантах осуществления композиция дополнительно содержит (iii) эффективное количество по меньшей мере одного дополнительного активного ингредиента.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция может представлять собой жидкую фармацевтическую композицию, подходящую для перорального применения. Фармацевтические композиции по изобретению, подходящие для перорального применения, могут быть представлены в виде дискретных лекарственных форм, таких как капсулы, облатки или таблетки, или жидкости или аэрозольные спреи, каждая из которых содержит заданное количество активного ингредиента в виде порошка или гранул, раствора или суспензии в водной или неводной жидкости, эмульсию масло-в-воде или жидкую эмульсию вода-в-масле. Такие лекарственные формы могут быть приготовлены любым из способов, но все способы включают стадию связывания активного ингредиента (ингредиентов) с носителем, который представляет собой один или несколько необходимых ингредиентов. Как правило, композиции готовят путем однородного и тщательного смешивания активного ингредиента (ингредиентов) с жидкими носителями или тонкоизмельченными твердыми носителями, или с обоими из них, а затем, при необходимости, обеспечения необходимой формы продукта. Например, таблетку можно приготовить прессованием или формованием, при необходимости с одним или несколькими вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки можно приготовить путем прессования в подходящей машине активного ингредиента в сыпучей форме, такой как порошок или гранулы, при необходимости смешанного с вспомогательным веществом, таким как связующий агент, лубрикант, инертный разбавитель и /или поверхностно-активный или диспергирующий агент, но не ограничиваясь ими. Формованные таблетки могут быть

изготовлены путем формования в подходящей машине смеси порошкообразного соединения, смоченного инертным жидким разбавителем.

Изобретение дополнительно охватывает безводные фармацевтические композиции и лекарственные формы, поскольку вода может способствовать деградации некоторых соединений. Например, вода может быть добавлена (например, менее 5%) в области фармацевтики в качестве средства имитации длительного хранения для определения таких характеристик, как срок годности или стабильность композиции с течением времени. Безводные фармацевтические композиции и лекарственные формы по изобретению могут быть приготовлены с использованием безводных ингредиентов или ингредиентов с низким содержанием влаги и в условиях с низким содержанием влаги или низкой влажностью. Фармацевтические композиции и лекарственные формы по изобретению, которые содержат лактозу, могут быть сделаны безводными, если ожидается существенный контакт с влагой и/или влажностью во время производства, упаковки и/или хранения. Безводную фармацевтическую композицию можно приготовить и хранить таким образом, чтобы сохранялась ее безводная природа. Соответственно, безводные композиции могут быть упакованы с использованием материалов, которые, как известно, предотвращают воздействие воды, так что они могут быть включены в подходящие наборы из композиций. Примеры подходящей упаковки включают герметически запечатанную фольгу, пластик и т.п., контейнеры с единичной дозой, блистерные упаковки и ленточные упаковки, но не ограничиваются ими.

Ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемая соль могут быть объединены в однородной смеси с фармацевтическим носителем в соответствии с обычными методами составления фармацевтических композиций. Носитель может принимать самые разнообразные формы в зависимости от формы препарата, необходимого для введения. При приготовлении композиций для пероральной лекарственной формы в качестве носителей можно использовать любую из обычных фармацевтических сред, такую как, например, вода, гликоли, масла, спирты, ароматизаторы, консерванты, красители и т.п. в случае пероральных жидких препаратов (таких как суспензии, растворы и эликсиры) или аэрозоли; или носители, такие как крахмалы, сахара, микрокристаллическая целлюлоза, разбавители, гранулирующие агенты, лубриканты, связующие вещества и дезинтегранты можно использовать в случае пероральных твердых препаратов, в некоторых вариантах осуществления без использования лактозы. Например, подходящие носители включают порошки, капсулы и таблетки с твердыми пероральными препаратами. При необходимости таблетки могут быть покрыты оболочкой с применением стандартных водных или неводных методик.

Связующие агенты, подходящие для использования в фармацевтических композициях и лекарственных формах, включают кукурузный крахмал, картофельный крахмал или другие крахмалы, желатин, натуральные и синтетические камеди, такие как аравийская камедь, альгинат натрия, альгиновую кислоту, другие альгинаты, порошок трагакант, гуаровую камедь, целлюлозу и ее производные (например, этилцеллюлозу, ацетат целлюлозы, карбоксиметилцеллюлозу кальция, карбоксиметилцеллюлозу натрия), поливинилпирролидон, метилцеллюлозу, прежелатинизированный крахмал, гидроксипропилметилцеллюлозу, микрокристаллическую целлюлозу и их смеси, но не ограничиваются ими.

Примеры подходящих наполнителей для использования в фармацевтических композициях и лекарственных формах, раскрытых в настоящей заявке, включают тальк, карбонат кальция (например, гранулы или порошок), микрокристаллическую целлюлозу, порошкообразную целлюлозу, декстраны, каолин, маннитол, кремниевую кислоту, сорбитол, крахмал, прежелатинизированный крахмал и их смеси, но не ограничиваются ими.

Дезинтегранты могут быть использованы в композициях по изобретению для получения таблеток, которые распадаются при воздействии водной среды. Слишком большое количество дезинтегранта может привести к получению таблеток, которые распадаются во флаконе. Слишком малое количество может оказаться недостаточным для обеспечения дезинтеграции, что приведет к изменению скорости и степени высвобождения активных ингредиентов из лекарственной формы. Таким образом, достаточное количество дезинтегранта, которое не является ни слишком маленьким, ни слишком большим, чтобы неблагоприятно изменять высвобождение активного ингредиента (ингредиентов), может быть использовано для получения лекарственных форм соединений, раскрытых в настоящей заявке. Количество используемого дезинтегранта может варьировать в зависимости от типа композиции и способа введения, и может быть легко различимо для специалистов в данной области техники. В фармацевтической композиции можно использовать примерно от 0,5 до 15 масс.% дезинтегранта или примерно от 1 до 5 масс.% дезинтегранта. Дезинтегранты, которые могут быть использованы для получения фармацевтических композиций и лекарственных форм по изобретению, включают агар-агар, альгиновую кислоту, карбонат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, кроскармеллозу натрия, кросповидон, полакрилин калия, крахмалгликолят натрия, картофельный или тапиоковый крахмал, другие крахмалы, прежелатинизированный крахмал, другие крахмалы, глины, другие альгины, другие целлюлозы, камеди или их смеси, но не ограничиваются ими.

Лубриканты, которые можно использовать для получения фармацевтических композиций и лекарственных форм по изобретению, включают стеарат кальция, стеарат магния, минеральное масло, легкое минеральное масло, глицерин, сорбитол, маннитол, полиэтиленгликоль, другие гликоли, стеариновую кислоту, лаурилсульфат натрия, тальк, гидрогенизированное растительное масло (например, арахисовое масло, хлопковое масло, подсолнечное масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло), стеарат цинка, этилолеат, этиллаурат, агар, или их смеси, но не ограничиваются ими. Дополнительные лубриканты включают, например, силоидный силикагель, коагулированный аэрозоль синтетического кремнезема или их смеси. При необходимости может быть добавлен лубрикант в количестве менее примерно 1 масс.% от фармацевтической композиции.

Когда водные суспензии и/или эликсиры требуются для перорального применения, основной активный ингредиент в них можно комбинировать с различными подсластителями или ароматизаторами, пигментами или красителями, и при необходимости, эмульгирующими и/или суспендирующими агентами вместе с такими разбавителями, как вода, этанол, пропиленгликоль, глицерин и их различные комбинации.

Таблетки могут быть без оболочки, или могут быть покрытыми известными способами для замедления дезинтеграции и абсорбции в желудочно-кишечном тракте и, таким образом, обеспечения устойчивого действия в течение более длительного периода. Например, может быть использован материал для замедленного высвобождения, такой как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат. Препараты для перорального применения также могут быть представлены в виде твердых желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, например, карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, или в виде мягких желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с водой или масляной средой, например, арахисовым маслом, жидким парафином или оливковым маслом.

Поверхностно-активные вещества, которые можно использовать для получения фармацевтических композиций и лекарственных форм по изобретению, включают гидрофильные поверхностно-активные вещества, липофильные поверхностно-активные вещества и их смеси, но не ограничиваются ими. То есть может быть использована смесь гидрофильных поверхностно-активных веществ, может быть использована смесь липофильных поверхностно-активных веществ или может быть использована смесь по меньшей мере одного гидрофильного поверхностно-активного вещества и по меньшей мере одного липофильного поверхностно-активного вещества.

Подходящее гидрофильное поверхностно-активное вещество обычно может иметь

значение ГЛБ по меньшей мере 10, в то время как подходящие липофильные поверхностно-активные вещества обычно могут иметь значение ГЛБ примерно 10 или менее. Эмпирическим параметром, используемым для характеристики относительной гидрофильности и гидрофобности неионогенных амфифильных соединений, является гидрофильно-липофильный баланс (значение ГЛБ). Поверхностно-активные вещества с более низкими значениями ГЛБ являются более липофильными или гидрофобными и обладают большей растворимостью в маслах, в то время как поверхностно-активные вещества с более высокими значениями ГЛБ являются более гидрофильными и имеют большую растворимость в водных растворах. Гидрофильными поверхностно-активными веществами обычно считаются те соединения, которые имеют значение ГЛБ более примерно 10, а также анионные, катионные или цвиттер-ионные соединения, для которых шкала ГЛБ обычно неприменима. Аналогичным образом, липофильные (т.е. гидрофобные) поверхностно-активные вещества представляют собой соединения, имеющие значение ГЛБ, примерно 10 или менее. Однако значение ГЛБ поверхностно-активного вещества представляет собой лишь приблизительный показатель, обычно используемый для обеспечения возможности получения промышленных, фармацевтических и косметических эмульсий.

Гидрофильные поверхностно-активные вещества могут быть либо ионными, либо неионными. Подходящие ионные поверхностно-активные вещества включают соли алкиламмония; соли фузидовой кислоты; жирнокислотные производные аминокислот, олигопептидов и полипептидов; глицеридные производные аминокислот, олигопептидов и полипептидов; лецитины и гидрогенизированные лецитины; лизолецитины и гидрогенизированные лизолецитины; фосфолипиды и их производные; лизофосфолипиды и их производные; соли карнитиновых жирнокислотных сложных эфиров; соли алкилсульфатов; соли жирных кислот; докузат натрия; ациллактилаты; моно- и диацетилированные сложные эфиры моно- и диглицеридов винной кислоты; сукцинированные моно- и диглицериды; сложные эфиры моно- и диглицеридов лимонной кислоты; и их смеси, но не ограничиваются ими.

В вышеупомянутой группе ионные поверхностно-активные вещества включают, например, лецитины, лизолецитин, фосфолипиды, лизофосфолипиды и их производные; соли карнитиновых жирнокислотных сложных эфиров; соли алкилсульфатов; соли жирных кислот; докузат натрия; ациллактилаты; моно- и диацетилированные сложные эфиры моно- и диглицеридов винной кислоты; сукцинированные моно- и диглицериды; сложные эфиры моно- и диглицеридов лимонной кислоты; и их смеси.

Ионные поверхностно-активные вещества могут представлять собой

ионизированные формы лецитина, лизолецитина, фосфатидилхолина, фосфатидилэтаноламина, фосфатидилглицерина, фосфатидной кислоты, фосфатидилсерина, лизофосфатидилхолина, лизофосфатидилэтаноламина, лизофосфатидилглицерина, лизофосфатидной кислоты, лизофосфатидилсерина, ПЕГ-фосфатидилэтаноламина, ПВП-фосфатидилэтаноламина, лактиловых эфиров жирных кислот, стеароил-2-лактата, стеароиллактата, сукцинированных моноглицеридов, моно/диацетилированных эфиров моно/диглицеридов и винной кислоты, эфиров моно/диглицеридов лимонной кислоты, холилсаркозина, капроата, каприлата, капрата, лаурата, мирилата, пальмитата, олеата, рицинолеата, линолеата, линолената, стеарата, лаурилсульфата, терецилсульфата, докузата, лауроилкарнитинов, пальмитоилкарнитинов, миристоилкарнитинов, и их соли и смеси.

Гидрофильные неионогенные поверхностно-активные вещества могут включать, без ограничения указанными, алкилглюкозиды; алкилмальтозиды; алкилтиоглюкозиды; лаурилмакроголглицериды; алкиловые эфиры полиоксиалкилена, такие как алкиловые эфиры полиэтиленгликоля; полиоксиалкиленалкилфенолы, такие как алкилфенолы полиэтиленгликоля; полиоксиалкиленалкилфенольные сложные эфиры жирных кислот, такие как моноэфиры полиэтиленгликоля и жирных кислот и диэфиры полиэтиленгликоля и жирных кислот; сложные эфиры полиэтиленгликоля и глицерина и жирных кислот; полиглицериновые сложные эфиры жирных кислот; сложные эфиры полиоксиалкиленсорбитана и жирных кислот, такие как сложные эфиры полиэтиленгликоля и сорбитана и жирной кислоты; продукты гидрофильной переэтерификации полиолов по меньшей мере с одним членом группы, состоящей из глицеридов, растительных масел, гидрогенизированных растительных масел, жирных кислот и стеролов; полиоксиэтиленстеролы, их производные и аналоги; полиоксиэтилированные витамины и их производные; блок-сополимеры полиоксиэтилена-полиоксипропилена; и их смеси; сложные эфиры полиэтиленгликоля, сорбитана и жирных кислот, и продукты гидрофильной переэтерификации полиола по меньшей мере с одним представителем из группы, состоящей из триглицеридов, растительных масел и гидрогенизированных растительных масел. Полиолом может быть глицерин, этиленгликоль, полиэтиленгликоль, сорбитол, пропиленгликоль, пентаэритритол или сахарид.

Другие гидрофильные неионогенные поверхностно-активные вещества включают, без ограничения указанными, ПЭГ-10 лаурат, ПЭГ-12 лаурат, ПЭГ-20 лаурат, ПЭГ-32 лаурат, ПЭГ-32 дилаурат, ПЭГ-12 олеат, ПЭГ-15 олеат, ПЭГ-20 олеат, ПЭГ-20 диолеат, ПЭГ-32 олеат, ПЭГ-200 олеат, ПЭГ-400 олеат, ПЭГ-15 стеарат, ПЭГ-32 дистеарат, ПЭГ-40

стеарат, ПЭГ-100 стеарат, ПЭГ-20 дилаурат, ПЭГ-25 глицерилтриолеат, ПЭГ-32 диолеат, ПЭГ-20 глицерилалаурат, ПЭГ-30 глицериллаурат, ПЭГ-20 глицерилстеарат, ПЭГ-20 глицерилолеат, ПЭГ-30 глицерилолеат, ПЭГ-30 глицериллаурат, ПЭГ-40 глицериллаурат, ПЭГ-40 пальмоядровое масло, ПЭГ-50 гидрогенизированное касторовое масло, ПЭГ-40 касторовое масло, ПЭГ-35 касторовое масло, ПЭГ-60 касторовое масло, ПЭГ-40 гидрогенизированное касторовое масло, ПЭГ-60 гидрогенизированное касторовое масло, ПЭГ-60 кукурузное масло, ПЭГ-6 капрат/каприлатглицериды, ПЭГ-8 капрат/каприлатглицериды, полиглицерил-10 лаурат, ПЭГ-30 холестерин, ПЭГ-25 фитостерол, ПЭГ-30 соевый стерол, ПЭГ-20 триолеат, ПЭГ-40 сорбитан-олеат, ПЭГ-80 сорбитан-лаурат, полисорбат 20, полисорбат 80, ПОЭ-9 лауриловый эфир, ПОЭ-23 лауриловый эфир, ПОЭ-10 олеиловый эфир, ПОЭ-20 олеиловый эфир, ПОЭ-20 стеариловый эфир, токоферил ПЭГ-100 сукцинат, ПЭГ-24 холестерин, полиглицерил-10 олеат, Твин 40, Твин 60, моностеарат сахарозы, монолаурат сахарозы, монопальмитат сахарозы, ряд ПЭГ 10-100 нонилфенолов, ряд ПЭГ 15-100 октилфенолов, и полоксамеры.

Подходящие липофильные поверхностно-активные вещества включают, только в качестве примера: жирные спирты; сложные эфиры глицерина и жирных кислот; ацелированные сложные эфиры глицерина и жирных кислот; сложные эфиры низших спиртов и жирных кислот; сложные эфиры пропиленгликоля и жирных кислот; сложные эфиры сорбитана и жирных кислот; сложные эфиры полиэтиленгликоля и сорбитана и жирных кислот; стеролы и производные стеролов; полиоксиэтилированные стеролы и производные стеролов; алкиловые эфиры полиэтиленгликоля; сложные эфиры сахара; сахарные эфиры; молочнокислые производные моно- и диглицеридов; продукты гидрофобной переэтерификации полиола по меньшей мере с одним представителем из группы, состоящей из глицеридов, растительных масел, гидрогенизированных растительных масел, жирных кислот и стеролов; жирорастворимые витамины/витаминные производные; и их смеси. В этой группе предпочтительные липофильные поверхностно-активные вещества включают сложные эфиры глицерина и жирных кислот, сложные эфиры пропиленгликоля и жирных кислот и их смеси, или представляют собой продукты гидрофобной переэтерификации полиола по меньшей мере с одним членом группы, состоящей из растительных масел, гидрогенизированных растительных масел и триглицеридов.

В одном варианте осуществления композиция может включать солюбилизатор для обеспечения хорошей солюбилизации и/или растворения соединения по настоящему изобретению и для минимизации осаждения соединения по настоящему изобретению. Это может быть особенно важно для композиций для неперорального применения, таких как

композиции для инъекций. Также может быть добавлен солюбилизатор для повышения растворимости гидрофильного лекарственного средства и/или других компонентов, таких как поверхностно-активные вещества, или для поддержания композиции в виде стабильного или гомогенного раствора или дисперсии.

Примеры подходящих солюбилизаторов включают, без ограничения вышеуказанными, спирты и полиолы, такие как этанол, изопропанол, бутанол, бензиловый спирт, этиленгликоль, пропиленгликоль, бутандиолы и их изомеры, глицерин, пентаэритритол, сорбитол, маннитол, транскутол, диметилизосорбид, полиэтиленгликоль, полипропиленгликоль, поливиниловый спирт, гидроксипропилметилцеллюлозу и другие производные целлюлозы, циклодекстрины и производные циклодекстринов; простые эфиры полиэтиленгликолей со средней молекулярной массой примерно от 200 до 6000, такие как эфир тетрагидрофурурилового спирта ПЭГ (гликофуrol) или метокси ПЭГ; амиды и другие азотсодержащие соединения, такие как 2-пирролидон, 2-пиперидон, ϵ -капролактam, N-алкилпирролидон, N-гидроксиалкилпирролидон, N-алкилпиперидон, N-алкилкапролактam, диметилацетамид и поливинилпирролидон; сложные эфиры, такие как этилпропионат, трибутилцитрат, ацетилтриэтилцитрат, ацетилтрибутилцитрат, триэтилцитрат, этилолеат, этилкаприлат, этилбутират, триацетин, пропиленгликоль моноацетат, пропиленгликоль диацетат, эпсилонкапролактон и его изомеры, δ -валеролактон и его изомеры, β -бутиролактон и его изомеры; и другие солюбилизаторы, известные в данной области техники, такие как диметилацетамид, диметилизосорбид, N-метилпирролидоны, монооктаноин, моноэтиловый эфир диэтиленгликоля и вода.

Также можно использовать смеси солюбилизаторов. Примеры включают, без ограничения указанными, триацетин, триэтилцитрат, этилолеат, этилкаприлат, диметилацетамид, N-метилпирролидон, N-гидроксиэтилпирролидон, поливинилпирролидон, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилциклодекстрины, этанол, полиэтиленгликоль 200-100, гликофуrol, транскутол, пропиленгликоль и диметилизосорбид. Особо предпочтительные солюбилизаторы включают сорбитол, глицерин, триацетин, этиловый спирт, ПЭГ-400, гликофуrol и пропиленгликоль.

Количество солюбилизатора, которое может быть включено, конкретно не ограничено. Количество данного солюбилизатора может быть ограничено биоприемлемым количеством, которое может быть легко определено специалистом в данной области техники. В некоторых обстоятельствах может быть выгодно включать количества солюбилизаторов, намного превышающие биоприемлемые количества, например, для максимизации концентрации лекарственного средства, с удалением

избытка солюбилизатора перед введением композиции пациенту с использованием обычных методов, таких как дистилляция или испарение. Таким образом, если он присутствует, солюбилизатор может находиться в массовом отношении 10%, 25%, 50%, 100% или вплоть до примерно 200% по массе в расчете на общую массу лекарственного средства и других вспомогательных веществ. Если необходимо, можно также использовать очень небольшие количества солюбилизатора, такие как 5%, 2%, 1% или даже меньше. Как правило, солюбилизатор может присутствовать в количестве примерно от 1% до 100%, более типично примерно от 5% до 25% по массе.

Композиция может дополнительно включать одну или несколько фармацевтически приемлемых добавок и вспомогательных веществ. Такие добавки и вспомогательные вещества включают вещества, препятствующие клейкости, противовспенивающие агенты, буферные агенты, полимеры, антиоксиданты, консерванты, хелатирующие агенты, модуляторы вязкости, тонизирующие вещества, ароматизаторы, красители, отдушки, замутнители, суспендирующие агенты, связующие агенты, наполнители, пластификаторы, лубриканты и их смеси, но не ограничиваются ими.

Кроме того, в композицию могут быть включены кислота или основание для облегчения обработки, повышения стабильности или по другим причинам. Примеры фармацевтически приемлемых оснований включают аминокислоты, сложные эфиры аминокислот, гидроксид аммония, гидроксид калия, гидроксид натрия, гидрокарбонат натрия, гидроксид алюминия, карбонат кальция, гидроксид магния, алюмосиликат магния, синтетический силикат алюминия, синтетический гидрокальцит, гидроксид магния-алюминия, диизопропилэтиламин, этаноламин, этилендиамин, триэтанолламин, триэтиламин, триизопропаноламин, триметиламин, трис(гидроксиэтил)аминометан (ТРИС) и т.п. Также подходящими являются основания, которые представляют собой соли фармацевтически приемлемой кислоты, такой как уксусная кислота, акриловая кислота, адипиновая кислота, альгиновая кислота, алкансульфоновая кислота, аминокислоты, аскорбиновая кислота, бензойная кислота, борная кислота, масляная кислота, угольная кислота, лимонная кислота, жирные кислоты, муравьиная кислота, fumarовая кислота, глюконовая кислота, гидрохинонсульфоновая кислота, изоаскорбиновая кислота, молочная кислота, малеиновая кислота, щавелевая кислота, парабромфенилсульфоновая кислота, пропионовая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота, янтарная кислота, дубильная кислота, винная кислота, тиогликолевая кислота, толуолсульфоновая кислота, мочевиная кислота и т.п. Также можно использовать соли полипротонных кислот, такие как фосфат натрия, гидрофосфат динатрия и дигидрофосфат натрия. Когда основание представляет собой

соль, катион может быть любым подходящим и фармацевтически приемлемым катионом, таким как катион аммония, щелочных металлов и щелочноземельных металлов. Примеры могут включать, натрий, калий, литий, магний, кальций и аммоний, но не ограничиваются ими.

Подходящие кислоты представляют собой фармацевтически приемлемые органические или неорганические кислоты. Примеры подходящих неорганических кислот включают соляную кислоту, бромистоводородную кислоту, иодистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, борную кислоту, фосфорную кислоту и т.п. Примеры подходящих органических кислот включают уксусную кислоту, акриловую кислоту, адипиновую кислоту, альгиновую кислоту, алкансульфонокислоты, аминокислоты, аскорбиновую кислоту, бензойную кислоту, борную кислоту, масляную кислоту, угольную кислоту, лимонную кислоту, жирные кислоты, муравьиную кислоту, фумаровую кислоту, глюконовую кислоту, гидрохиносульфоновою кислоту, изоаскорбиновую кислоту, молочную кислоту, малеиновую кислоту, метансульфоновою кислоту, щавелевую кислоту, парабромфенилсульфоновою кислоту, пропионовую кислоту, п-толуолсульфоновою кислоту, салициловую кислоту, стеариновую кислоту, янтарную кислоту, дубильную кислоту, винную кислоту, тиогликолевую кислоту, толуолсульфоновою кислоту и мочевую кислоту.

Фармацевтические композиции для инъекций

В некоторых вариантах осуществления изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию для инъекции, содержащую соединение-ингибитор ВТК, выбранное из таблицы 1, или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтическое вспомогательное вещество, пригодное для инъекции. Компоненты и количества агентов в композициях являются такими, как описано в настоящей заявке.

Формы, в которых композиции по настоящему изобретению могут быть включены для введения путем инъекции, включают водные или масляные суспензии или эмульсии с кунжутным маслом, кукурузным маслом, хлопковым маслом или арахисовым маслом, а также эликсиры, маннитол, декстрозу, или стерильный водный раствор и аналогичные фармацевтические носители.

Водные растворы в физиологическом растворе также обычно используют для инъекций. Также можно использовать этанол, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль (и их подходящие смеси), производные циклодекстрина и растительные масла. Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, с помощью покрытия, такого как лецитин, для сохранения требуемого размера частиц в случае дисперсии, и с использованием поверхностно-активных веществ. Предотвратить действие

микроорганизмов можно различными антибактериальными и противогрибковыми агентами, например, парабенами, хлорбутанолом, фенолом, сорбиновой кислотой и мертиолятом.

Стерильные растворы для инъекций готовят путем включения ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемой соли в требуемых количествах в соответствующем растворителе с различными другими ингредиентами, перечисленными выше, по мере необходимости, с последующей стерилизующей фильтрацией. Как правило, дисперсии готовят путем включения различных стерилизованных активных ингредиентов в стерильный носитель, который содержит основную дисперсионную среду и необходимые другие ингредиенты. из перечисленных выше. В случае стерильных порошков для приготовления стерильных растворов для инъекций определенными необходимыми способами приготовления являются способы вакуумной сушки и лиофилизации, которые позволяют получить порошок активного ингредиента с любым дополнительным необходимым ингредиентом из его предварительно стерильно отфильтрованного раствора.

Введение ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции этих соединений можно осуществлять любым способом, который обеспечивает доставку соединений к месту действия. Эти способы включают пероральный путь введения, интрадуоденальный путь введения, парентеральное введение (включая внутривенное, внутриартериальное, подкожное, внутримышечное, внутрисосудистое, интраперитонеальное введение или инфузию), местное введение (например, чрескожное введение), ректальное введение, местное введение с помощью катетера или стента, или посредством ингаляции. Комбинацию соединений также можно вводить в жировую ткань или интратекально.

Примеры форм для парентерального введения включают растворы или суспензии активного соединения встерильных водных растворах, например, водных растворах пропиленгликоля или декстрозы. При необходимости такие лекарственные формы могут быть соответствующим образом забуферены.

Изобретение также обеспечивает наборы. Наборы включают соединение-ингибитор ВТК, выбранное из таблицы 1, или его фармацевтически приемлемую соль, отдельно или в комбинации в подходящей упаковке, а также письменные материалы, которые могут включать инструкции по применению, обсуждение клинических исследований и перечень побочных эффектов. Такие наборы могут также включать информацию, такую как ссылки на научную литературу, материалы-вкладыши, результаты клинических испытаний и/или их резюме и т.п., которые указывают или

устанавливают активность и/или преимущества композиции и/или которые описывают дозировку, применение, побочные эффекты, лекарственные взаимодействия, или другую информацию, полезную для поставщика медицинских услуг. Такая информация может быть основана на результатах различных исследований, например, исследований на экспериментальных животных с использованием моделей *in vivo* и исследований, основанных на клинических испытаниях на людях. Набор может дополнительно содержать другой активный фармацевтический ингредиент. Подходящая упаковка и дополнительные предметы для использования (например, мерный стаканчик для жидких препаратов, обертка из фольги для сведения к минимуму контакта с воздухом и т.п.) известны в данной области техники и могут быть включены в набор. Наборы, описанные в настоящей заявке, могут предоставляться, продаваться и/или рекламироваться поставщикам медицинских услуг, включая врачей, медсестер, фармацевтов, сотрудников формулярной службы и т.п. В некоторых вариантах осуществления наборы также могут продаваться непосредственно потребителю. В одном варианте осуществления изобретение относится к набору, содержащему ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую соль, для применения при лечении миелофиброза, как описано в настоящей заявке.

Дозировки и режимы применения

Количество применяемого ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемой соли будет зависеть от человека, которого лечат, тяжести расстройства или состояния, скорости введения, расположения соединений и усмотрения лечащего врача. Однако эффективная доза находится в диапазоне примерно от 0,001 до 100 мг на кг массы тела в сутки, например, приблизительно от 1 до 35 мг/кг/сутки, в виде однократной или разделенной дозы. Для человека массой 70 кг это будет составлять примерно от 0,05 до 7 г/сутки, например, приблизительно от 0,05 до 2,5 г/сутки. В некоторых случаях уровни доз ниже нижнего предела вышеуказанного диапазона могут быть более чем достаточными, в то время как в других случаях могут использоваться еще большие дозы без каких-либо нежелательных побочных эффектов, например, путем разделения таких больших доз на несколько малых доз для введения в течение дня.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую соль применяют в виде однократной дозы. Также включены многократные суточные дозы, например, дважды в день. Как правило, такое применение будет пероральным. Однако при необходимости могут использоваться и другие способы применения.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор ВТК или его фармацевтически

приемлемую соль применяют в виде нескольких доз для лечения миелофиброза. В одном варианте осуществления ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую соль применяют многократными дозами. В варианте осуществления прием может быть однократным, двукратным, трехкратным или четырехкратным в сутки. В одном варианте осуществления прием препарата может быть выбран из группы, состоящей из одного раза в сутки, два раза в сутки, три раза в сутки или четыре раза в сутки, один раз через день, один раз в неделю, два раза в неделю, три раза в неделю, четыре раза в неделю, раз в две недели и ежемесячно. В других вариантах осуществления ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую соль применяют примерно от одного раза в сутки до примерно четырех раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую соль применяют один раз в сутки, в то время как в других вариантах осуществления ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую соль применяют два раза в сутки, а в других вариантах осуществления ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую соль вводят три раза в сутки. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую соль применяют три раза в неделю, включая каждый понедельник, среду и пятницу.

Применение ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемой соли может продолжаться столько, сколько необходимо. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую соль применяют в течение более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31 и более дней. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую соль применяют в течение менее 28, 14, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 дня. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую соль применяют в течение приблизительно 14 дней, приблизительно 21 дня, приблизительно 28 дней, приблизительно 35 дней, приблизительно 42 дней, приблизительно 49 дней или приблизительно 56 дней. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую соль применяют хронически на постоянной основе, например, для лечения хронических эффектов. В другом варианте осуществления применение ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемой соли продолжают менее примерно 7 дней. В еще одном варианте осуществления применение продолжают более примерно 6, 10, 14, 28 дней, двух месяцев, трех месяцев, четырех месяцев, пяти месяцев, шести месяцев, семи месяцев, восьми месяцев, девяти месяцев, десяти месяцев, одиннадцати месяцев или одного года. В некоторых вариантах осуществления применение продолжают более одного года, двух лет, трех лет, четырех лет или пяти лет. В некоторых вариантах осуществления

достигается непрерывное применение, которое поддерживают столько времени, сколько необходимо.

В некоторых вариантах осуществления эффективная доза ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемой соли находится в диапазоне примерно от 1 мг до 600 мг, примерно от 10 мг до 500 мг, примерно от 20 мг до 450 мг, примерно от 25 мг до 200 мг, примерно от 10 мг до 200 мг, примерно от 20 мг до 150 мг, примерно от 30 мг до 120 мг, примерно от 10 мг до 90 мг, примерно от 20 мг до 80 мг, примерно от 30 мг до 70 мг, примерно от 40 мг до 60 мг, примерно от 45 мг до 55 мг, примерно от 48 мг до 52 мг, примерно от 50 мг до 150 мг, примерно от 60 мг до 140 мг, примерно от 70 мг до 130 мг, примерно от 80 мг до 120 мг, примерно от 90 мг до 110 мг, примерно от 95 мг до 105 мг, примерно от 150 мг до 250 мг, примерно от 160 мг до 240 мг, примерно от 170 мг до 230 мг, примерно от 180 мг до 220 мг, примерно от 190 мг до 210 мг, примерно от 195 мг до 205 мг или примерно от 198 до 202 мг. В некоторых вариантах осуществления эффективная доза ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемой соли составляет примерно 15 мг, примерно 25 мг, примерно 30 мг, примерно 50 мг, примерно 75 мг, примерно 90 мг, примерно 100 мг, примерно 120 мг, примерно 125 мг, примерно 150 мг, примерно 175 мг, примерно 180 мг, примерно 200 мг, примерно 225 мг, примерно 240 мг, примерно 250 мг, примерно 275 мг, примерно 300 мг, примерно 325 мг, примерно 350 мг, примерно 360 мг, примерно 375 мг, примерно 400 мг, примерно 425 мг, примерно 450 мг, примерно 475 мг, примерно 480 мг или примерно 500 мг. В некоторых вариантах осуществления эффективная доза ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемой соли составляет 15 мг, 25 мг, 30 мг, 50 мг, 60 мг, 75 мг, 90 мг, 100 мг, 120 мг, 150 мг, 175 мг, 180 мг, 200 мг, 225 мг, 240 мг, 250 мг, 275 мг, 300 мг, 325 мг, 350 мг, 360 мг, 375 мг и 480 мг.

В некоторых вариантах осуществления эффективная доза ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемой соли находится в диапазоне примерно от 0,01 мг/кг до 4,3 мг/кг, примерно от 0,15 мг/кг до 3,6 мг/кг, примерно от 0,3 мг/кг до 3,2 мг/кг, примерно от 0,35 мг/кг до 2,85 мг/кг, примерно от 0,15 мг/кг до 2,85 мг/кг, примерно от 0,3 мг/кг до 2,15 мг/кг, примерно от 0,45 мг/кг до 1,7 мг/кг, примерно от 0,15 мг/кг до 1,3 мг/кг, примерно от 0,3 мг/кг до 1,15 мг/кг, примерно от 0,45 мг/кг до 1 мг/кг, примерно от 0,55 мг/кг до 0,85 мг/кг, примерно от 0,65 мг/кг до 0,8 мг/кг, примерно от 0,7 мг/кг до 0,75 мг/кг, примерно от 0,7 мг/кг до 2,15 мг/кг, примерно от 0,85 мг/кг до 2 мг/кг, примерно от 1 мг/кг до 1,85 мг/кг, примерно от 1,15 мг/кг до 1,7 мг/кг, примерно от 1,3 мг/кг до 1,6 мг/кг, примерно от 1,35 мг/кг до 1,5 мг/кг, примерно от 2,15 мг/кг до 3,6 мг/кг, примерно от 2,3 мг/кг до 3,4 мг/кг, примерно от 2,4 мг/кг до 3,3 мг/кг, примерно от 2,6 мг/кг до 3,15 мг/кг,

примерно от 2,7 мг/кг до 3 мг/кг, примерно от 2,8 мг/кг до 3 мг/кг или примерно от 2,85 мг/кг до 2,95 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления эффективная доза ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемой соли составляет примерно 0,35 мг/кг, примерно 0,7 мг/кг, примерно 1 мг/кг, примерно 1,4 мг/кг, примерно 1,8 мг/кг, примерно 2,1 мг/кг, примерно 2,5 мг/кг, примерно 2,85 мг/кг, примерно 3,2 мг/кг или примерно 3,6 мг/кг.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую соль применяют в дозе от 10 до 500 мг BID, в том числе в дозе 15 мг, 25 мг, 30 мг, 50 мг, 60 мг, 75 мг, 90 мг, 100 мг, 120 мг, 150 мг, 175 мг, 180 мг, 200 мг, 225 мг, 240 мг, 250 мг, 275 мг, 300 мг, 325 мг, 350 мг, 360 мг, 375 мг и 480 мг BID.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую соль применяют в дозе от 10 до 600 мг QD, включая дозу 15 мг, 25 мг, 30 мг, 50 мг, 60 мг, 75 мг, 90 мг, 100 мг, 120 мг, 150 мг, 175 мг, 180 мг, 200 мг, 225 мг, 240 мг, 250 мг, 275 мг, 300 мг, 325 мг, 350 мг, 360 мг, 375 мг и 480 мг QD.

Эффективное количество ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемой соли можно применять в виде однократной или многократной дозы любым из общепринятых способов введения агентов, имеющих сходные свойства, включая буккальный, подъязычный и чрескожный пути введения, путем интраартериальной инъекции, внутривенно, парентерально, внутримышечно, подкожно или перорально.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую соль применяют у субъекта прерывистым способом, известным как прерывистое введение. «Прерывистое введение» означает период введения терапевтически эффективной дозы ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемой соли, за которым следует период прекращения приема, за которым следует еще один период применения и т.д. В каждом периоде применения частоту введения можно независимо выбирать из трех раз в сутки, двух раз в сутки, одного раза в сутки, одного раза в неделю, двух раз в неделю, трех раз в неделю, четырех раз в неделю, пяти раз в неделю, шести раз в неделю или ежемесячно. В одном варианте осуществления ингибитор ВТК представляет собой соединение, выбранное из таблицы 1, или его фармацевтически приемлемая соль.

Под «периодом прекращения» или «периодом отмены» или «периодом покоя» подразумевается продолжительность времени прекращения введения ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемой соли. Период прекращения приема может быть длиннее или короче, чем период введения, или таким же, как период введения. В течение периода отмены можно вводить другие терапевтические средства, отличные от

ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемой соли. Период отмены может быть необходим для смягчения каких-либо токсических эффектов, связанных с конкретным соединением-ингибитором ВТК.

В одном варианте осуществления ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую соль применяют у человека, нуждающегося в этом, для лечения миелофиброза в течение первого периода применения, затем следует период отмены, затем следует второй период применения, и т.д. Первый период применения, второй период применения и период отмены независимо выбирают из группы, состоящей из более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 дней, одного месяца, пяти недель, шести недель, семи недель, двух месяцев, девяти недель, десяти недель, одиннадцати недель, трех месяцев, тринадцати недель, четырнадцати недель, пятнадцати недель, четырех месяцев и более, когда ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую соль применяют у субъекта три раза в сутки, два раза в сутки, один раз в сутки, один раз в неделю, два раза в неделю, три раза в неделю, четыре раза в неделю, пять раз в неделю, шесть раз в неделю или один раз в месяц. В одном варианте осуществления первый период применения имеет такую же продолжительность, что и второй период применения. В одном варианте осуществления первый период применения короче второго периода применения. В одном варианте осуществления первый период применения длиннее второго периода применения. В одном варианте осуществления первый период применения и второй период применения составляют примерно одну неделю, в течение которой субъекту ежедневно вводят ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую соль; а период отмены составляет примерно две недели. В одном варианте осуществления первый период применения и второй период применения составляют примерно три недели, в течение которых субъекту ежедневно вводят ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую соль; а период отмены составляет примерно две недели. В одном варианте осуществления первый период применения и второй период применения составляют примерно три недели, в течение которых субъекту еженедельно вводят ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую соль; а период отмены составляет примерно две недели. В одном варианте осуществления первый период применения и второй период применения составляют примерно четыре недели, в течение которых субъекту ежедневно вводят ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую соль; а период отмены составляет примерно две недели. В одном варианте осуществления первый период применения и второй период применения составляют примерно четыре недели, в течение которых субъекту еженедельно вводят ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую соль; а период

отмены составляет примерно две недели. В одном варианте осуществления ингибитор ВТК представляет собой соединение, выбранное из таблицы 1, или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном варианте осуществления ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую соль применяют у человека, нуждающегося в этом, для лечения миелофиброза, вторичного по отношению к истинной полицитемии, в течение первого периода применения, затем следует период отмены, затем следует второй период применения, и так далее. Первый период применения, второй период применения и период отмены независимо выбирают из группы, состоящей из более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 дней, одного месяца, пяти недель, шести недель, семи недель, двух месяцев, девяти недель, десяти недель, одиннадцати недель, трех месяцев, тринадцати недель, четырнадцати недель, пятнадцати недель, четырех месяцев и более дней, в течение которых ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту три раза в сутки, два раза в сутки, один раз в сутки, один раз в неделю, два раза в неделю, три раза в неделю, четыре раза в неделю, пять раз в неделю, шесть раз в неделю или один раз в месяц. В одном варианте осуществления первый период применения имеет такую же продолжительность, что и второй период применения. В варианте осуществления первый период применения короче второго периода применения. В одном варианте осуществления первый период применения длиннее второго периода применения. В одном варианте осуществления первый период применения и второй период применения составляют примерно одну неделю, в течение которых субъекту ежедневно вводят ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую соль; а период отмены составляет примерно две недели. В одном варианте осуществления первый период применения и второй период применения составляют примерно три недели, в течение которых субъекту ежедневно вводят ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую соль; а период отмены составляет примерно две недели. В одном варианте осуществления первый период применения и второй период применения составляют примерно три недели, в течение которых субъекту еженедельно вводят ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую соль; а период отмены составляет примерно две недели. В одном варианте осуществления первый период применения и второй период применения составляет примерно четыре недели, в течение которых субъекту еженедельно вводят ингибитор

ВТК или его фармацевтически приемлемую соль; а период отмены составляет примерно две недели. В одном варианте осуществления ингибитор ВТК представляет собой соединение, выбранное из таблицы 1, и его фармацевтически приемлемые соли.

В одном варианте осуществления ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую соль вводят человеку, нуждающемуся в этом, для лечения миелофиброза, вторичного по отношению к эссенциальной тромбоцитемии, в течение первого периода применения, затем следует период отмены, затем следует второй период применения, и так далее. Первый период применения, второй период применения и период отмены независимо выбирают из группы, состоящей из более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 дней, одного месяца, пяти недель, шести недель, семи недель, двух месяцев, девяти недель, десяти недель, одиннадцати недель, трех месяцев, тринадцати недель, четырнадцати недель, пятнадцати недель, четырех месяцев и более дней, в течение которых ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую соль применяют у субъекта три раза в день, два раза в день, один раз в день, один раз в неделю, два раза в неделю, три раза в неделю, четыре раза в неделю, пять раз в неделю, шесть раз в неделю или ежемесячно. В одном варианте осуществления первый период применения имеет такую же продолжительность, что и второй период применения. В одном варианте осуществления первый период применения короче второго периода применения. В одном варианте осуществления первый период применения длиннее второго периода применения. В одном варианте осуществления первый период применения и второй период применения составляют примерно одну неделю, в течение которых субъекту ежедневно вводят ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую соль; а период отмены составляет примерно две недели. В одном варианте осуществления первый период применения и второй период применения составляют примерно три недели, в течение которых субъекту ежедневно вводят ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую соль; а период отмены составляет примерно две недели. В одном варианте осуществления первый период применения и второй период применения составляют примерно три недели, в течение которых ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту еженедельно; а период отмены составляет примерно две недели. В одном варианте осуществления первый период применения и второй период применения составляют примерно четыре недели, в течение которых субъекту ежедневно вводят ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую соль; а период отмены составляет примерно две недели. В одном варианте осуществления первый период применения и второй период применения составляют примерно четыре недели, в течение которых вводят ингибитор

ВТК или его фармацевтически приемлемую соль вводят еженедельно; а период отмены составляет примерно две недели. В одном варианте осуществления ингибитор ВТК представляет собой соединение, выбранное из таблицы 1, или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном варианте осуществления ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую соль применяют у человеческого субъекта, нуждающегося в этом, для лечения миелофиброза, вторичного по отношению к хроническому миелоидному лейкозу, в течение первого периода применения, затем следует период отмены, затем следует второй период применения, и так далее. Первый период применения, второй период применения и период отмены независимо выбирают из группы, состоящей из более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 дней, одного месяца, пяти недель, шести недель, семи недель, двух месяцев, девяти недель, десяти недель, одиннадцати недель, трех месяцев, тринадцати недель, четырнадцати недель, пятнадцати недель, четырех месяцев и более дней, в течение которых ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую соль применяют у субъекта три раза в сутки, два раза в сутки, один раз в сутки, один раз в неделю, два раза в неделю, три раза в неделю, четыре раза в неделю, пять раз в неделю, шесть раз в неделю или ежемесячно. В одном варианте осуществления первый период применения имеет такую же продолжительность, что и второй период применения. В одном варианте осуществления первый период применения короче второго периода применения. В одном варианте осуществления первый период применения длиннее второго периода применения. В одном варианте осуществления первый период применения и второй период применения составляют примерно одну неделю, в течение которых субъекту ежедневно вводят ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую соль; а период отмены составляет примерно две недели. В одном варианте осуществления первый период применения и второй период применения составляют примерно три недели, в течение которых субъекту ежедневно вводят ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую соль; а период отмены составляет примерно две недели. В одном варианте осуществления первый период применения и второй период применения составляют примерно три недели, в течение которых субъекту еженедельно вводят ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую соль; а период отмены составляет примерно две недели. В одном варианте осуществления первый период применения и второй период применения составляют примерно четыре недели, в течение которых субъекту ежедневно вводят ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую соль; а период отмены составляет примерно две недели. В одном варианте осуществления первый период

применения и второй период применения составляют примерно четыре недели, в течение которых субъекту еженедельно вводят ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую соль; а период отмены составляет примерно две недели. В одном варианте осуществления ингибитор ВТК представляет собой соединение, выбранное из таблицы 1, или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном варианте осуществления ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую соль применяют у человеческого субъекта, нуждающегося в этом, для лечения первичного миелофиброза в первый период применения, затем следует период отмены, затем следует второй период применения, и так далее. Первый период применения, второй период применения и период отмены независимо выбирают из группы, состоящей из более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 дней, одного месяца, пяти недель, шести недель, семи недель, двух месяцев, девяти недель, десяти недель, одиннадцати недель, трех месяцев, тринадцати недель, четырнадцати недель, пятнадцати недель, четырех месяцев и более дней, в течение которых ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту три раза в сутки, два раза в сутки, один раз в сутки, один раз в неделю, два раза в неделю, три раза в неделю, четыре раза в неделю, пять раз в неделю, шесть раз в неделю или ежемесячно. В одном варианте осуществления первый период применения имеет такую же продолжительность, что и второй период применения. В одном варианте осуществления первый период применения короче второго периода применения. В одном варианте осуществления первый период применения длиннее второго периода применения. В одном варианте осуществления первый период применения и второй период применения составляют примерно одну неделю, в течение которой субъекту ежедневно вводят ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую соль; а период отмены составляет примерно две недели. В одном варианте осуществления первый период применения и второй период применения составляют примерно три недели, в течение которых субъекту еженедельно вводят ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую соль; а период отмены составляет примерно две недели. В одном варианте осуществления первый период применения и второй период применения составляют примерно три недели, в течение которых субъекту еженедельно вводят ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую соль; а период отмены составляет примерно две недели. В одном варианте осуществления первый период применения и второй период применения составляют примерно четыре недели, в течение которых субъекту ежедневно вводят ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую соль; а период отмены составляет примерно две недели. В одном варианте осуществления первый период

применения и второй период применения составляют примерно четыре недели, в течение которых субъекту еженедельно вводят ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую соль; а период отмены составляет примерно две недели. В одном варианте осуществления ингибитор ВТК представляет собой соединение, выбранное из таблицы 1, или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном варианте осуществления ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту, нуждающемуся в этом, для лечения миелофиброза в течение периода времени, выбранного из 3 недель, 6 недель, 9 недель, 12 недель, 15 недель, 18 недель, 21 недели, 24 недели, 27 недель, 30 недель, 33 недель, 36 недель, 39 недель, 42 недель, 45 недель, 48 недель, 51 недели, 54 недель, 57 недель, 60 недель, 63 недель, 66 недель, 69 недель, 72 недель, 75 недель, 78 недель, 81 недели, 84 недель, 87 недель, 90 недель, 93 недель, 96 недель, 99 недель, 102 недель, 105 недель, 108 недель, 111 недель, 114 недель, 117 недель, 120 недель, 123 недель, 126 недель, 129 недель, 132 недель, 135 недель, 138 недель, 141 недели, 144 недель, 147 недель, 150 недель, 153 недель и 156 недель, где ингибитор ВТК выбран из любого из соединений в таблице. 1 или его фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте осуществления ингибитор ВТК применяют перорально в дозе 100 мг два раза в сутки.

В одном варианте осуществления ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту, нуждающемуся в этом, для лечения первичного миелофиброза в течение периода времени, выбранного из 3 недель, 6 недель, 9 недель, 12 недель, 15 недель, 18 недель, 21 недели, 24 недели, 27 недель, 30 недель, 33 недель, 36 недель, 39 недель, 42 недель, 45 недель, 48 недель, 51 недели, 54 недель, 57 недель, 60 недель, 63 недель, 66 недель, 69 недель, 72 недель, 75 недель, 78 недель, 81 недели, 84 недель, 87 недель, 90 недель, 93 недель, 96 недель, 99 недель, 102 недель, 105 недель, 108 недель, 111 недель, 114 недель, 117 недель, 120 недель, 123 недель, 126 недель, 129 недель, 132 недель, 135 недель, 138 недель, 141 недели, 144 недель, 147 недель, 150 недель, 153 недель и 156 недель, где ингибитор ВТК выбран из любого из соединений в таблице 1 или их фармацевтически приемлемых солей. В одном варианте осуществления человеческий субъект устойчив к гидроксимочевине (неадекватный ответ). В одном варианте осуществления у человеческого субъекта отмечается спленомегалия. В одном варианте осуществления у человеческого субъекта отмечается спленомегалия и зависимость от флеботомии. В одном варианте осуществления человеческий субъект является зависимым от флеботомии без спленомегалии. В одном варианте осуществления терапия руксолитинибом или федратинибом у человеческого субъекта оказалась неэффективной.

В одном варианте осуществления ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту, нуждающемуся в этом, для лечения миелофиброза, вторичного по отношению к истинной полицитемии, в течение периода времени, выбранного из 3 недель, 6 недель, 9 недель, 12 недель, 15 недель, 18 недель, 21 недели, 24 недель, 27 недель, 30 недель, 33 недель, 36 недель, 39 недель, 42 недель, 45 недель, 48 недель, 51 недели, 54 недель, 57 недель, 60 недель, 63 недели, 66 недель, 69 недель, 72 недель, 75 недель, 78 недель, 81 недели, 84 недель, 87 недель, 90 недель, 93 недель, 96 недель, 99 недель, 102 недель, 105 недель, 108 недель, 111 недель, 114 недель, 117 недель, 120 недель, 123 недель, 126 недель, 129 недель, 132 недель, 135 недель, 138 недель, 141 недели, 144 недель, 147 недель, 150 недель, 153 недель и 156 недель, где соединение-ингибитор ВТК выбрано из таблицы 1 и его фармацевтически приемлемых солей.

В одном варианте осуществления ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту, нуждающемуся в этом, для лечения миелофиброза, вторичного по отношению к эссенциальной тромбоцитемии, в течение периода, выбранного из 3 недель, 6 недель, 9 недель, 12 недель, 15 недель, 18 недель, 21 недели, 24 недель, 27 недель, 30 недель, 33 недель, 36 недель, 39 недель, 42 недель, 45 недель, 48 недель, 51 недели, 54 недель, 57 недель, 60 недель, 63 недели, 66 недель, 69 недель, 72 недели, 75 недель, 78 недель, 81 недели, 84 недель, 87 недель, 90 недель, 93 недель, 96 недель, 99 недель, 102 недель, 105 недель, 108 недель, 111 недель, 114 недель, 117 недель, 120 недель, 123 недель, 126 недель, 129 недель, 132 недель, 135 недель, 138 недель, 141 недели, 144 недель, 147 недель, 150 недель, 153 недель и 156 недель, где соединение-ингибитор ВТК выбрано из таблицы 1 и его фармацевтически приемлемых солей.

В одном варианте осуществления ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту, нуждающемуся в этом, для лечения миелофиброза, вторичного по отношению к хроническому миелолейкозу, в течение периода, выбранного из 3 недель, 6 недель, 9 недель, 12 недель, 15 недель, 18 недель, 21 недели, 24 недель, 27 недель, 30 недель, 33 недель, 36 недель, 39 недель, 42 недель, 45 недель, 48 недель, 51 недели, 54 недель, 57 недель, 60 недель, 63 недель, 66 недель, 69 недель, 72 недель, 75 недель, 78 недель, 81 недели, 84 недель, 87 недель, 90 недель, 93 недель, 96 недель, 99 недель, 102 недель, 105 недель, 108 недель, 111 недель, 114 недель, 117 недель, 120 недель, 123 недель, 126 недель, 129 недель, 132 недель, 135 недель, 138 недель, 141 недели, 144 недель, 147 недель, 150 недель, 153 недель и 156 недель, где соединение-ингибитор ВТК выбрано из таблицы 1 и его фармацевтически приемлемых солей.

В некоторых вариантах осуществления человеческий субъект устойчив к

гидроксимочевине (неадекватный ответ). В одном варианте осуществления у человеческого субъекта отмечается спленомегалия. В одном варианте осуществления у человеческого субъекта отмечается спленомегалия и зависимость от флеботомии. В одном варианте осуществления человеческий субъект является зависимым от флеботомии без спленомегалии. В одном варианте осуществления терапия руксолитинибом или федратинибом у человеческого субъекта оказалась неэффективной.

Примеры

Раскрытые в настоящей заявке варианты осуществления теперь описаны со ссылкой на следующие примеры. Эти примеры представлены только в целях иллюстрации, и раскрытие, включенное в настоящее описание, никоим образом не должно толковаться как ограничивающее эти примеры, а скорее должно рассматриваться как охватывающее любые и все варианты, которые становятся очевидными в результате руководств, представленных в настоящей заявке.

Пример 1. Монотерапия ингибитором ВТК у пациентов с миелофиброзом

Целью данного исследования является изучение безопасности и эффективности соединения-ингибитора ВТК у пациентов с миелофиброзом. Тридцать пациентов с МФ будут включены в исследование, и им будут вводить ингибитор ВТК в дозе 200 или 300 мг один раз в сутки. Критерии включения: (1) ранее не получавший лечения по меньшей мере одним другим препаратом (гидроксимочевина, интерферон, анагрелид), (2) возраст ≥ 18 лет, (3) приемлемая функция органов до исследования во время скрининга, определяемая по следующим параметрам: общий билирубин \leq в 1,5 раза выше верхней границы нормы (ВГН), если только это не связано с болезнью Жильбера или гемолизом, аспаратаминотрансфераза (АСТ) и аланинаминотрансфераза (АЛТ) \leq в 2,5 раза выше ВГН, креатинин сыворотки $\leq 1,5$ x ВГН; и (3) женщины детородного возраста и мужчины должны согласиться использовать адекватную контрацепцию (т.е. гормональный или барьерный метод контроля над рождаемостью; воздержание) до включения в исследование и на время участия в исследовании. Если субъект женского пола забеременеет или заподозрит беременность во время участия в этом исследовании, ее следует немедленно исключить из исследования.

Во время исследования или в конце исследования каждого пациента с МФ будут оценивать по следующим пунктам для определения безопасности и эффективности соединения-ингибитора ВТК: (1) гематологический ответ; (2) снижение аллельной нагрузки JAK2V617F; (3) изменения гистопатологических аномалий костного мозга; (4) снижение исходного ретикулинового/коллагенового фиброза; (5) частота венозных и артериальных тромбозов; и (5) изменения симптомов, связанных с МФ.

Пример 2. Открытое исследование фазы 2a/2b соединения-ингибитора ВТК

Существует значительная неудовлетворенная потребность в усовершенствованных способах лечения пациентов с миелофиброзом, которые имеют первичную резистентность, субоптимальные ответы или у которых отмечен рецидив после лечения руксолитинибом. Соединения-ингибиторы ВТК представляют собой перорально биодоступные низкомолекулярные цитотоксические химиотерапевтические агенты, которые связываются с ВТК.

Дизайн исследования

Это открытое исследование, состоящее из 2 частей (часть А и часть В), фаза 2a/2b исследования соединения формулы (I) у субъектов с PMF, post-PV-MF или post-ET-MF, у которых была неэффективной терапия руксолитинибом. В исследовании примут участие примерно 190 субъектов (90 в части А и 100 в части В).

Часть А (N=90): В части А исследования субъекты будут случайным образом распределены в 1 из 3 групп лечения: Когорта 1, N=30 субъектов: Соединение-ингибитор ВТК в дозе 280 мг один раз в сутки. Когорта 2, N = 30 субъектов: соединение-ингибитор ВТК в дозе 420 мг один раз в сутки. Когорта 3, N = 30 субъектов: соединение-ингибитор ВТК в дозе 560 мг один раз в сутки.

Часть В (N=100): Приблизительно 100 субъектов будут включены в Часть В и будут получать лечение в рекомендованной дозе и по схеме из Части А. Комитет по мониторингу данных (DMC) будет собираться каждые 3 месяца для Части А и Части В во время проведения исследования, чтобы анализировать данные о безопасности клинического исследования. DMC также соберется после того, как все участники Части А получат возможность пройти оценку 24-й недели. DMC определит рекомендуемую дозу и график приема соединения-ингибитора ВТК на основе данных об эффективности и безопасности, полученных в части А. В части А и части В субъекты будут получать соединение-ингибитор ВТК перорально (п/о) один раз в сутки в течение 28 дней. Допускается снижение дозы при гематологической и негематологической токсичности. Все субъекты должны лечиться до прогрессирования заболевания или отсутствия переносимости. Определение прогрессирования заболевания основано на визуализации и модифицированных критериях ELN: увеличение объема селезенки на 25% и более от минимального уровня в исследовании по данным МРТ (или КТ) с помощью центральной визуализации, лейкомицетическая трансформация, подтвержденная количеством бластов в костном мозге 20% и более или содержание бластов в периферической крови 20% или более, связанное с абсолютным числом бластов $1 \times 10^9/\text{л}$ или более, которое сохраняется в течение по меньшей мере 2 недель.

Цели исследования

Первичные цели	Конечная точка/Оценка итога
Определение ответа селезенки	Доля субъектов, достигших более 35% снижения объема селезенки от базового уровня до 24 недели, оцениваемое по магнитно-резонансной визуализации (МРТ) или компьютерной томографии.

Критерии включения

Субъекты как в Части А, так и в Части В должны соответствовать всем следующим критериям, чтобы иметь право на участие в исследовании: 1. Взрослые >18 лет, 2. Пальпируемая спленомегалия по меньшей мере на 5 см ниже края левой реберной дуги, 3. Подтвержденный диагноз PMF, post-PV-MF или post-ET-MF, по оценке лечащего врача в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения (WFIO), 4. Высокий риск, промежуточный-2 риск или промежуточный-1 риск, определенный Международной динамической прогностической системой (DIPSS), 5. Статус показателей ECOG от 0 до 2,6. Адекватная функция гематологических, печеночных и почечных органов (согласно определению протокола и в течение 14 дней до первой дозы соединения - ингибитора ВТК), гематологические данные: ANC $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$ при отсутствии факторов роста в течение предшествующих 7 дней; количество тромбоцитов $\leq 100 \times 10^9/\text{л}$; Количество бластов в периферической крови <10%. Печеночные показатели: общий билирубин в $\leq 2,0$ раза превышает верхнюю границу нормы (ВГН), за исключением синдрома Жильбера; аспаратаминотрансфераза/сывороточная глутаматоксалоацетат трансаминаза (AST/SGOT) и аланинаминотрансфераза/сывороточная глутаминовая пировиноградная трансаминаза (ALT/SGPT) $\leq 2,5$ ВГН; почечные показатели: расчетный клиренс креатинина >45 мл/мин по Кокрофту-Голту.

$$eCr_{Cr} = \frac{(140 - \text{Возраст}) \times \text{Масса (в килограммах)} \times [0,85 \text{ в случае женщины}]}{72 \times \text{Сывороточный креатинин (в мг/дл)}}$$

Женщины детородного возраста и мужчины, имеющие партнеров детородного возраста, должны дать согласие на использование эффективного метода контрацепции во время исследования. Кроме того, мужчины должны продолжать использовать контрацепцию в течение 3 месяцев после приема последней дозы исследуемого препарата, а женщины должны продолжать использовать контрацепцию в течение 1 недели после приема последней дозы исследуемого препарата. К эффективным противозачаточным средствам относятся (а) комбинированные, содержащие эстрогены и прогестагены, гормональные контрацептивы (пероральные, интравагинальные, трансдермальные); (b) гормональная контрацепция, содержащая только прогестаген (пероральная, инъекционная, имплантируемая); (c) внутриматочная спираль; (d) внутриматочная гормон-релизинговая система; (e) двусторонняя трубная окклюзия; (f) вазэктомированный партнер; и (g) половое воздержание.

Субъекты в части А должны соответствовать следующим критериям неэффективности лечения руксолитинибом для участия в исследовании: неэффективность лечения руксолитинибом в части А должна соответствовать любому критерию (а) или (b) ниже: (а) либо отсутствие ответа селезенки при лечении руксолитинибом в течение по меньшей мере 12 недель и наличие обоих следующих признаков: персистирующая спленомегалия, пальпируемая на ≥ 5 см ниже нижнего края реберной дуги (LCM), и TSS > 10 на MPN-SAF TSS 2.0, либо пациенты с показателем одного симптома > 5 или показателем для двух симптомов > 3 , включая только симптомы боли в левом верхнем квадранте, боли в костях, зуд или ночную потливость, (b) или прогрессирование заболевания в любое время во время лечения руксолитинибом, определяемое любым из следующих признаков: увеличение объема селезенки на $\geq 25\%$ от минимального уровня по оценке МРТ или КТ, появление новой спленомегалии, пальпируемой как минимум на 5 см ниже LCM, $\geq 100\%$ увеличение пальпируемого расстояния, ниже LCM, для исходной спленомегалии от 5 до 10 см, $\geq 50\%$ увеличение пальпируемого расстояния ниже LCM, для исходной спленомегалии > 10 см.

Субъекты в части В должны соответствовать следующим критериям неэффективности лечения руксолитинибом для участия в исследовании: неэффективность лечения руксолитинибом в части В должна соответствовать любому критерию (а) или (b) ниже: (а) либо отсутствие ответа селезенки, определяемое при лечении руксолитинибом в течение по меньшей мере 12 недель и наличие по меньшей мере одного из следующих признаков: для субъектов, которым проводится МРТ или КТ для оценки лечения руксолитинибом, отсутствие снижения объема селезенки по меньшей мере на $\geq 35\%$, исходная спленомегалия до лечения руксолитинибом, которая пальпируется на 5-10 см ниже LCM, но остается пальпируемой, исходная спленомегалия до лечения руксолитинибом, которая пальпируется на > 10 см ниже LCM, но не уменьшается по меньшей мере на 50%, исходная спленомегалия до лечения руксолитинибом, которая пальпируется < 5 см ниже LCM, не может рассматриваться как неэффективность лечения руксолитинибом; (b) или прогрессирующее заболевание в любое время при лечении руксолитинибом, определяемое любым из следующих признаков: увеличение объема селезенки на $\geq 25\%$ от минимального уровня по оценке МРТ или КТ, появление новой спленомегалии, которая пальпируется как минимум на 5 см ниже LCM, $\geq 100\%$ увеличение пальпируемого расстояния ниже LCM для исходной спленомегалии от 5 до 10 см, $\geq 50\%$ увеличение пальпируемого расстояния ниже LCM для исходной спленомегалии > 10 см.

Критерии исключения

Субъекты как в Части А, так и в Части В, которые соответствуют любому из

следующих критериев, не будут допущены к участию в исследовании: 1. Участие в другом интервенционном клиническом испытании в течение последних 4 недель после первой дозы соединения формулы (I) (участие в наблюдательных исследованиях разрешено). 2. Недавнее/сопутствующее лечение, такое как обширная операция, химиотерапия, иммуномодулирующая терапия, биологическая терапия, лучевая терапия или экспериментальная терапия в течение 4 недель или примерно 5 периодов полувыведения первой дозы соединения формулы (I). 3. Предшествующая спленэктомия. 4. Облучение селезенки в течение 3 месяцев до первой дозы соединения формулы (I). 5. Предыдущая аллогенная трансплантация стволовых клеток или возможность аллогенной трансплантации стволовых клеток. 6. Предшествующее лечение ингибиторами гистондеацетилазы (HDAC) или ингибиторами BCL-2. 7. Предшествующая терапия ингибиторами ВТК. 8. Беременные или кормящие женщины. 9. Предшествующая трансплантация крупных органов. 10. Неконтролируемое интеркуррентное заболевание, включая, помимо прочего, острый гепатит А; наличие в анамнезе вируса иммунодефицита человека (ВИЧ)-положительный; клинически значимое заболевание сердца (класс III или IV Нью-Йоркской кардиологической ассоциации); симптоматическая застойная сердечная недостаточность; нестабильная стенокардия, желудочковая аритмия; или психическое заболевание/социальные ситуации, которые ограничивают выполнение требований исследования. 11. Субъекты с клинически значимой бактериальной, грибковой, паразитарной или вирусной инфекцией, требующей лечения. У субъектов с острыми бактериальными инфекциями, требующими применения антибиотиков, следует отложить скрининг/регистрацию до завершения курса антибактериальной терапии. Другое злокачественное новообразование в течение последних 3 лет, кроме радикально пролеченного базальноклеточного или плоскоклеточного рака кожи, карциномы *in situ* шейки матки, локализованного или пролеченного неметастатического рака предстательной железы с нормальным простатоспецифическим антигеном, карциномы молочной железы *in situ* после полной хирургической резекции или поверхностного переходного-клеточного рака мочевого пузыря. 13. Удлинение интервала QTc 2 степени или выше (>480 миллисекунд по критериям NCI-CTCAE, версия 5.0). 14. Гемопоэтические факторы роста (т.е. эритропоэтин (ЭПО), гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (ГКСФ), ромиплостим) в течение 28 дней до получения первой дозы соединения формулы (I). 15. Активное или хроническое кровотечение в течение 4 недель до первой дозы соединения формулы (I).

Процедура рандомизации

Часть А: субъектов рандомизируют по схеме распределения 1:1:1 в одну из трех

лечебных когорт. Контрактный поставщик клинических услуг разработает график рандомизации части А, и фактическое назначение рандомизации будет осуществляться через безопасную систему Interactive Response Technology (IRT). Часть В: субъекты будут случайным образом распределены по дозе соединения-ингибитора ВТК и схеме, рекомендованной DMC.

Статистический анализ

DMC будет собираться каждые 3 месяца для части А и части В во время проведения исследования для рассмотрения данных по безопасности для клинического исследования. DMC также соберется после того, как все участники Части А получат возможность пройти оценку 24-й недели. DMC определит рекомендуемую дозу и график приема соединения-ингибитора ВТК для части В на основе данных об эффективности и безопасности из части А. Результаты статистического анализа, описательная сводная статистика и вспомогательные списки будут представлены по частям исследования (А или В) и в части А (по когортам).

Продолжительность исследования

Исследование будет считаться завершенным через 2 года после регистрации последнего субъекта, и в это время субъекты, продолжающие получать исследуемое лечение, будут оцениваться на предмет соответствия требованиям для включения в повторное исследование.

Пример 3. Ингибирование ВТК в здоровых В-клетках и миелоидных клетках

Ингибирование фосфорилирования (активации) ВТК соединением № 128 (1-(4-(((6-амино-5-(4-феноксифенил)пиримидин-4-ил)амино)метил)-4-фторпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он) оценивали в нормальных В-клетках и в миелоидных MOLM-13 базальных и Hel-92 базальных клеточных линиях. Соединение № 128 инкубировали с линиями миелоидных клеток в течение двух часов без стимуляции и со здоровыми мононуклеарными клетками периферической крови в течение двух часов с 10-минутной стимуляцией α gM и ИО. Как показано в таблице 3, эффективность соединения № 128 в миелоидных клетках сходна с его активностью в нормальных В-клетках.

Таблица 3. Ингибирование ВТК

Клетки	EC50 (нМ)
Нормальные В-клетки	16,9
MOLM-13 базальные	21,4
Hel-92 базальные	19,7

Пример 4. Ингибирование миграции клеток к SDF-1 (CXCL12)

При MF селезенка имеет высокие уровни SDF-1 по сравнению с кровью. Как хемоаттрактивный хемокин, SDF-1 притягивает клетки по градиенту концентрации. In

in vitro ингибирование миграции клеток через проницаемую мембрану соединением № 128 и руксолитинибом (Rux) оценивали с использованием клеток Hel-92 (V617F mut). Как показано на фиг. 1А и 1В, соединение № 128 и руксолитиниб ингибируют миграцию клеток к SDF-1.

Пример 5. Высвобождение из фибронектина

Фибронектин является важным компонентом микроокружения внеклеточного матрикса и прикрепляется к клеткам через VLA-4 (интегрин $\alpha 4\beta 1$). Отделение клеток от фибронектина после воздействия соединения № 128 оценивали путем посева 1×10^6 клеток MV-411 на планшеты, покрытые фибронектином (3 повтора). Клеткам давали прилипнуть в течение ночи при 37°C , а затем отмывали неприлипшие клетки. Затем прикрепленные клетки обрабатывали ДМСО или соединением № 128 (1, 2 или 5 часов) в течение двух часов при 37°C . Затем отделенные клетки собирали и определяли количество клеток с использованием CellTiter Glo. Как показано на фиг. 2, клетки отделились от фибронектина после воздействия соединения № 128.

Пример 6. Экспрессия поверхностных молекул, участвующих в клеточной адгезии

Снижение экспрессии поверхностных молекул, участвующих в адгезии клеток к их микроокружению, может ингибировать защиту злокачественных клеток в различных компартментах. В моноцитах из крови пациента с COVID-19, получавшего Соединение № 128, оценивали уровни поверхностной молекулы CD11a (LFA-1), CD62L (L-селектина) и CD49d (VLA-4). Как показано на фиг. 3, обработка соединением № 128 снижала уровни поверхностных молекул у некоторых пациентов.

Пример 7. Продукция цитокинов

Влияние соединения № 128 на продукцию цитокинов *in vitro* оценивали в стимулированной цельной крови после 24-часовой инкубации. Как показано на фиг. 4, соединение № 128 снижало продукцию цитокинов и хемокинов при клеточной стимуляции.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения спленомегалии у нуждающегося в этом человеческого субъекта, включающий применение у человеческого субъекта ингибитора тирозинкиназы Брутона (ВТК).
2. Способ по п. 1, где у человеческого субъекта отмечается накопление злокачественных миелоидных клеток CD34+ в селезенке.
3. Способ по п. 2, где злокачественные CD34+ миелоидные клетки имеют пониженную экспрессию CXCR4 по сравнению с нормальными миелоидными клетками.
4. Способ по п. 2, где ингибитор ВТК применяют в количестве, достаточном для стимуляции миграции злокачественных CD34+ миелоидных клеток в периферическую кровь человеческого субъекта.
5. Способ по п. 2, где ингибитор ВТК применяют в количестве, достаточном для снижения активности VLA-4 в злокачественных CD34+ миелоидных клетках.
6. Способ по п. 2, где ингибитор ВТК применяют в количестве, достаточном для снижения экспрессии VLA-4 в злокачественных CD34+ миелоидных клетках.
7. Способ по любому из предыдущих пунктов, где человеческий субъект страдает миелофиброзом.
8. Способ стимуляции миграции злокачественных CD34+ миелоидных клеток из селезенки в периферическую кровь у человеческого субъекта, страдающего спленомегалией, включающий применение у человеческого субъекта ингибитора ВТК.
9. Способ по п. 8, где у человеческого субъекта отмечается накопление злокачественных CD34+ миелоидных клеток в селезенке.
10. Способ по п. 8, где злокачественные CD34+ миелоидные клетки имеют сниженную экспрессию CXCR4 по сравнению с нормальными миелоидными клетками.
11. Способ по п. 8, где человеческий субъект страдает миелофиброзом.
12. Способ по п. 7 или п. 11, где миелофиброз выбран из группы, состоящей из первичного миелофиброза (PMF), миелофиброза после истинной полицитемии (post-PV-MF) и миелофиброза после эссенциальной тромбоцитемии (post-ET-MF).
13. Способ по любому из предыдущих пунктов, где человеческий субъект не отвечает на терапию руксолитинибом.
14. Способ по любому из предыдущих пунктов, где человеческий субъект имеет мутацию JAK2V617F.
15. Способ по п. 14, где у человеческого субъекта отмечается острый миелоидный лейкоз (OML), вторичный по отношению к миелопролиферативному новообразованию (MPN).

16. Способ по любому из пп. 1-13, где человеческий субъект не имеет мутации JAK2V617F.

17. Способ по п. 16, где у человеческого субъекта отмечается острый миелоидный лейкоз, вторичный по отношению к миелопролиферативному новообразованию.

18. Способ по любому из предыдущих пунктов, где человеческий субъект не подвергался лечению ингибитором JAK2.

19. Способ по любому из предыдущих пунктов, где человеческий субъект не переносит ингибитор JAK2.

20. Способ по любому из предыдущих пунктов, где для человеческого субъекта является неприемлемым лечение ингибитором JAK2.

21. Способ по любому из предыдущих пунктов, где у человеческого субъекта наблюдается рецидив после лечения ингибитором JAK2, или он невосприимчив к лечению ингибитором JAK2.

22. Способ по любому из предыдущих пунктов, где ингибитор ВТК применяют один раз в сутки в дозе, выбранной из группы, состоящей из 15 мг, 25 мг, 30 мг, 50 мг, 60 мг, 75 мг, 90 мг, 100 мг, 120 мг, 150 мг, 175 мг, 180 мг, 200 мг, 225 мг, 240 мг, 250 мг, 275 мг, 300 мг, 325 мг, 350 мг, 360 мг, 375 мг, 480 мг и 560 мг.

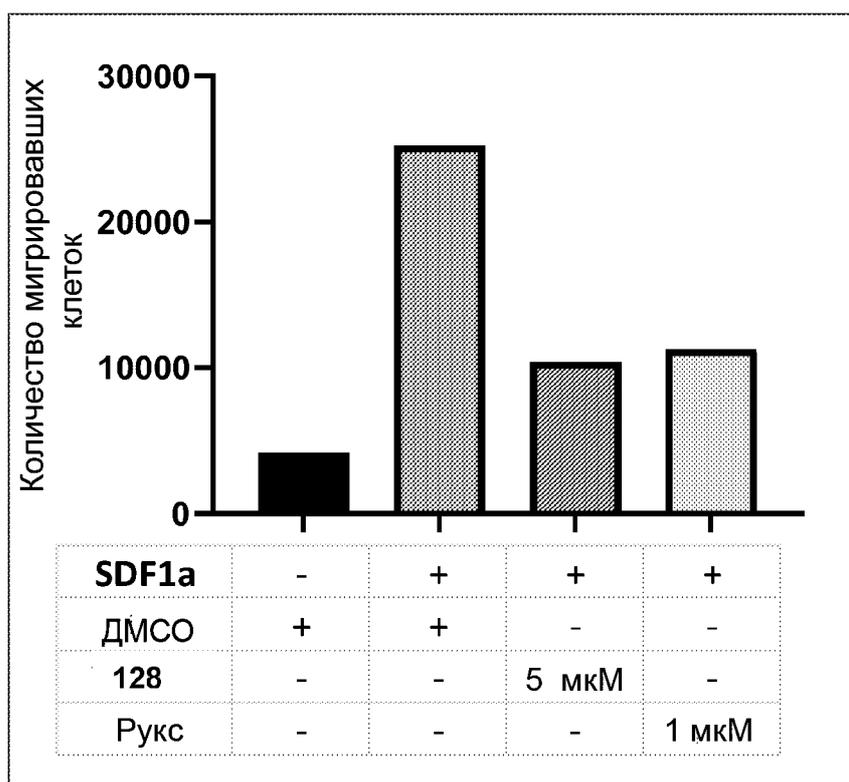
23. Способ по любому из предыдущих пунктов, где ингибитор ВТК применяют два раза в сутки в дозе, выбранной из группы, состоящей из 15 мг, 25 мг, 30 мг, 50 мг, 60 мг, 75 мг, 90 мг, 100 мг, 120 мг, 150 мг, 175 мг, 180 мг, 200 мг, 225 мг, 240 мг, 250 мг, 275 мг, 300 мг, 325 мг, 350 мг, 360 мг, 375 мг, 480 мг и 560 мг.

24. Способ по любому из предыдущих пунктов, где ингибитор ВТК применяют перорально.

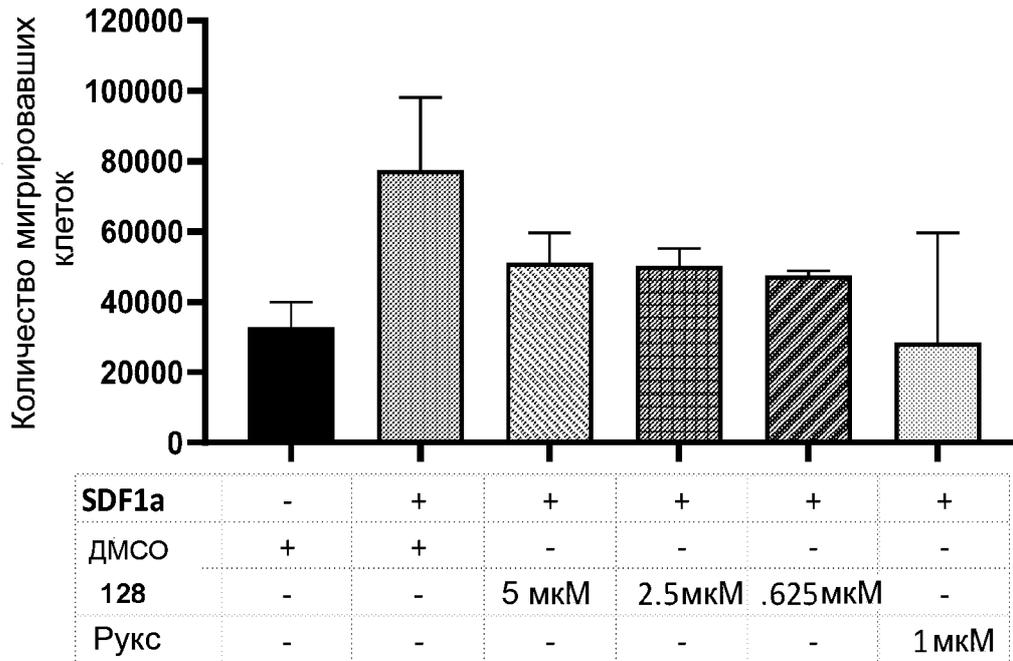
25. Способ по любому из предыдущих пунктов, где ингибитор ВТК представляет собой ковалентный ингибитор ВТК.

26. Способ по любому из предыдущих пунктов, где ингибитор ВТК представляет собой нековалентный ингибитор ВТК.

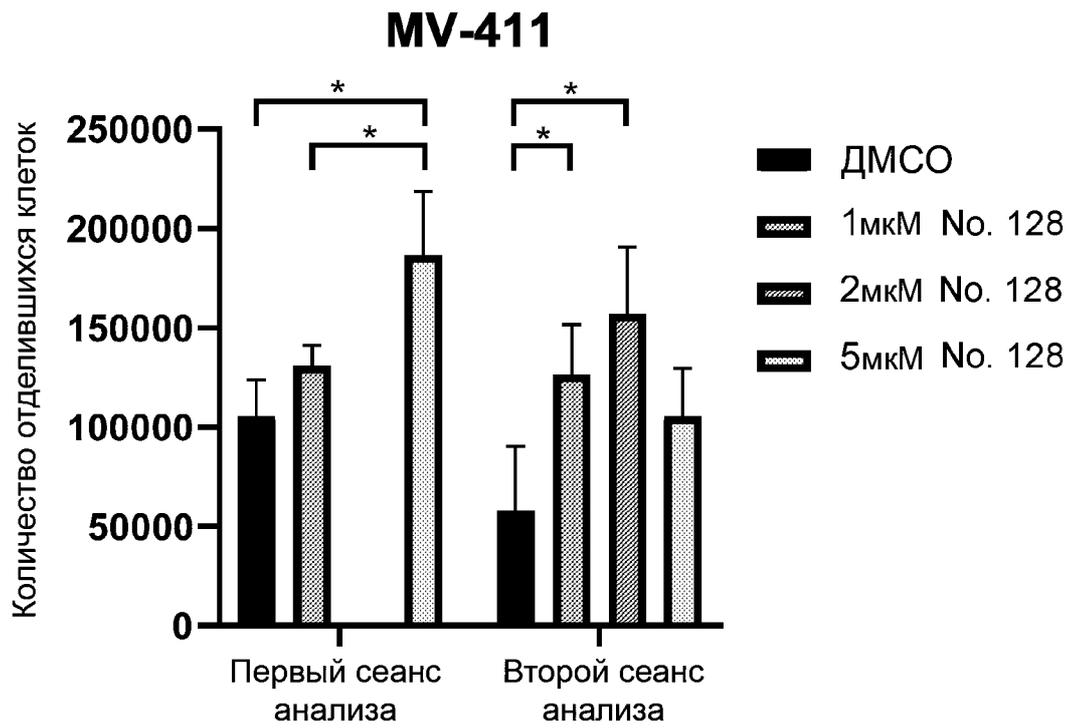
27. Способ по любому из предыдущих пунктов, где ингибитор ВТК представляет собой соединение, выбранное из таблицы 1, или его фармацевтически приемлемую соль.



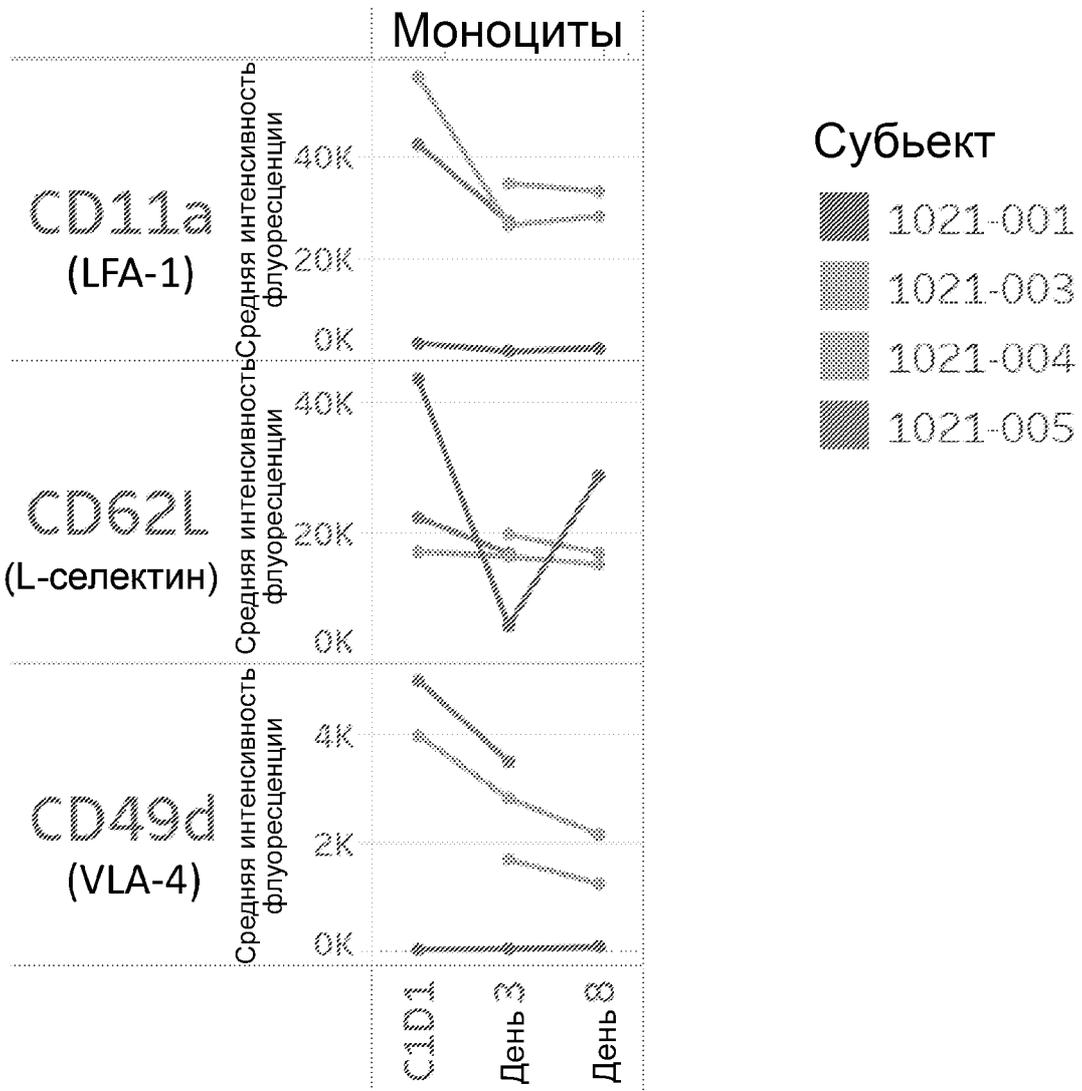
Фиг. 1А



Фиг. 1В



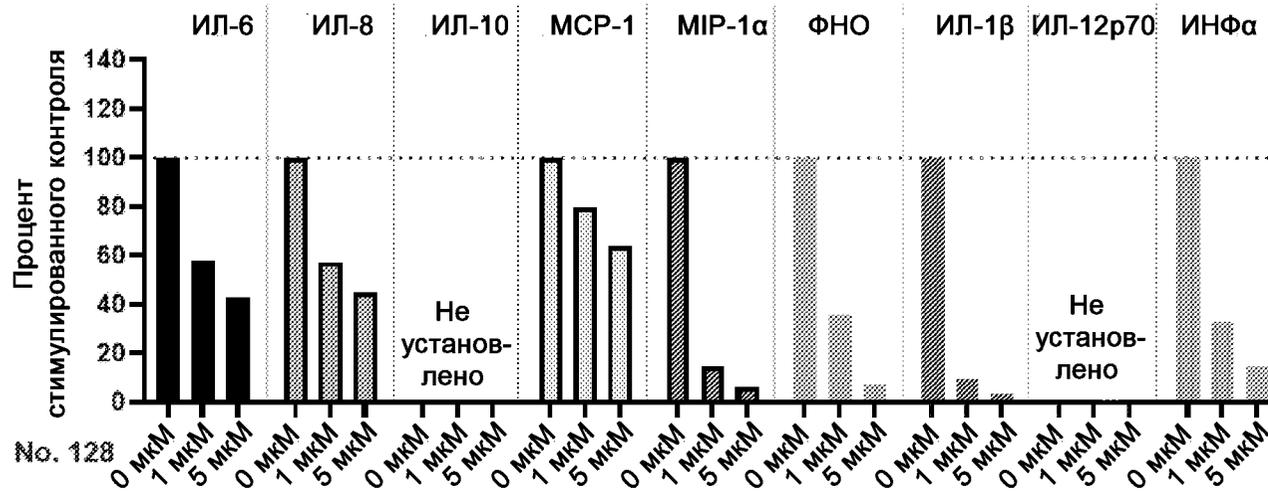
Фиг. 2



Фиг. 3

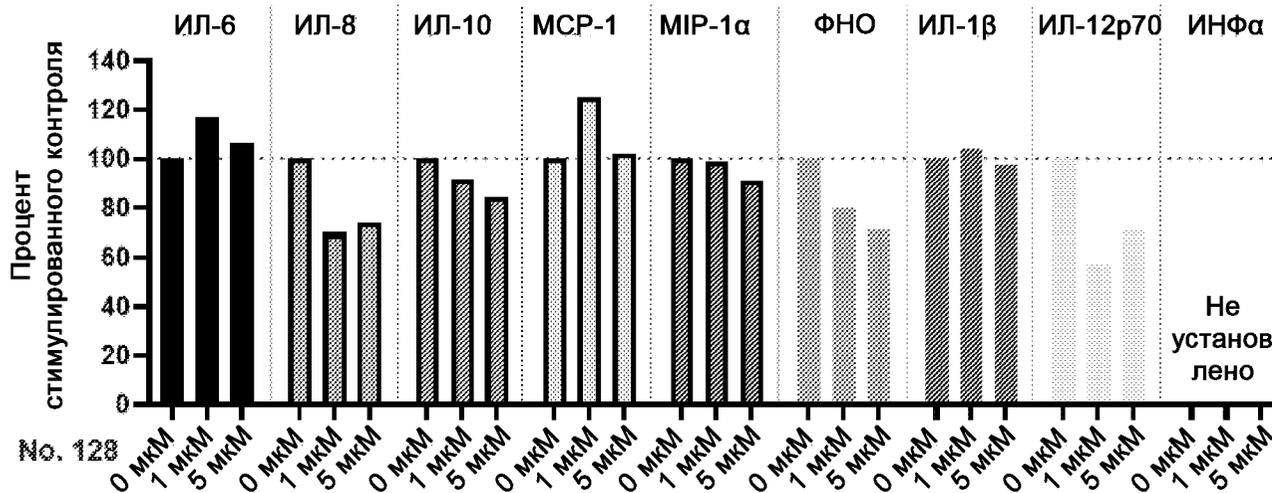
Стимуляция CpG

Концентрация CpG = 25 мкг/мл



Стимуляция ЛПС

Концентрация липополисахарида = 1 нг/мл



Фиг. 4