

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202390053** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2023.04.04

(51) Int. Cl. *A61K 31/4439* (2006.01)
A61K 31/455 (2006.01)
A61P 7/06 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.06.15

(54) **ИНГИБИТОРЫ ALK2 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АНЕМИИ**

(31) **63/039,742; 63/056,761; 63/152,516**

(72) Изобретатель:

(32) **2020.06.16; 2020.07.27; 2021.02.23**

**Сеги Франсис, Асатиани Екатерина
(CH), Чэнь Яоюй (US)**

(33) **US**

(86) **PCT/US2021/037377**

(74) Представитель:

(87) **WO 2021/257532 2021.12.23**

Медведев В.Н. (RU)

(71) Заявитель:

ИНСАЙТ КОРПОРЕЙШН (US)

(57) В изобретении предусмотрены способы лечения анемии у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора ALK2.

A1

202390053

202390053

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-576757EA/061

ИНГИБИТОРЫ ALK2 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АНЕМИИ

РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Настоящая заявка испрашивает приоритет в отношении предварительной заявки США № 63/152516, поданной 23 февраля 2021 г., предварительной заявки США № 63/056761, поданной 27 июля 2020 г., и предварительной заявки США № 63/039742, поданной 16 июня 2020 г., содержание которых настоящим включено во всей своей полноте.

Уровень техники

Миелодиспластические синдромы (МДС) представляют собой клональные заболевания стволовых клеток, характеризующиеся неэффективным кроветворением, морфологической дисплазией, цитопенией периферической крови и высоким риском прогрессирования в острый миелогенный лейкоз. Большинство пациентов имеют МДС низкого или промежуточного риска в соответствии с критериями Международной прогностической системы оценки. Анемия является серьезной терапевтической проблемой у этих пациентов с МДС и присутствует у 85% из них. Патофизиология анемии при МДС может частично совпадать с патофизиологией воспалительной анемии, особенно на ранней стадии (т. е. при более низком риске) МДС. Было показано, что у многих пациентов с МДС уровни провоспалительных цитокинов, например, IL-6, индуцируют синтез гепцидина во время воспаления. Для этих пациентов стандарт лечения в первую очередь включает поддерживающую терапию при их симптомах: переливание эритроцитов и эритропоэз-стимулирующий препарат (ESA) для пациентов с анемией, а также управление риском кровотечения и инфекций. Хроническая анемия и переливание эритроцитов являются независимыми факторами риска, влияющими на выживаемость, и связаны с перегрузкой железом, утомляемостью, ухудшением качества жизни и повышенным сердечно-сосудистым риском. ESA могут принести клиническую пользу некоторым пациентам с МДС. Однако только около 30% пациентов, получавших ESA, достигают улучшения. Польза обычно ограничена меньшинством пациентов с низким исходным уровнем эритропоэтина. У большинства пациентов отмечается повышенная концентрация эритропоэтина в сыворотке крови, что указывает на то, что анемия при МДС обусловлена неэффективным эритропоэзом, который часто не может быть скорректирован экзогенным введением ESA. Лечение анемии и снижение трансфузионной нагрузки являются основными терапевтическими целями у пациентов с МДС низкого или среднего риска. Существует несколько вариантов лечения для этих пациентов, особенно после неэффективности ESA.

Анемия также влияет на тех, кто страдает множественной миеломой (ММ): почти все пациенты с ММ будут страдать от анемии в течение своего заболевания. Множественная миелома представляет собой злокачественную дискразию плазматических клеток, характеризующуюся клональной пролиферацией плазматических клеток в

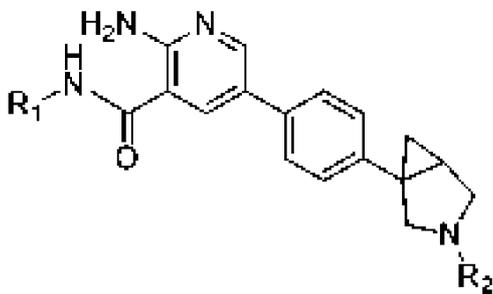
костном мозге и моноклональной гаммапатией. Симптоматические пациенты и их потребность в терапии определяются наличием гиперкальциемии (С), почечной недостаточности (R), анемии (А) и/или поражения костей (В) в соответствии с критериями CRAB (Kyle, R.A.; Rajkumar, S.V. *Leukemia* **2009**; 23:3-9). Ретроспективное исследование 1027 пациентов с ММ в США показало, что анемия (концентрация гемоглобина <120 г/л) присутствовала на момент постановки диагноза у 73% пациентов (Kyle et al 2003, *Mayo Clin Proc.* **2003**;78:21-33). Общеввропейское исследование 720 пациентов с ММ показало, что у 29,7% пациентов уровень гемоглобина $\leq 9,9$ г/дл на момент постановки диагноза, 85,3% этих пациентов страдали анемией в любое время во время исследования (Birgegard G, et al. *Eur J Haematol.* **2006**;77:378-386). Приблизительно у 10% пациентов с ММ уровень гемоглобина ниже 8 г/дл (VanderWall K, et al. *Crit. Rev. Oncog.* **2013**;18:449-461). Пациенты, не ответившие на лечение, и пациенты с рецидивирующей миеломой часто продолжают страдать от анемии.

Анемия также представляет собой проблему при лечении пациентов с миелофиброзом (МФ): сообщается, что 35-54% пациентов с МФ имеют уровень гемоглобина <10 г/дл, и примерно 25% этих пациентов зависят от переливания красных клеток крови (эритроцитов) на момент постановки диагноза. Было показано, что повышенные уровни гепцидина в сыворотке крови связаны со снижением уровня гемоглобина, увеличением потребности в переливаниях эритроцитов и снижением общей выживаемости у пациентов с МФ. Анемия также является частым осложнением хронической болезни почек (ХБП). Текущее лечение пациентов с анемией при ХБП является спорным, поскольку недавние клинические испытания продемонстрировали повышенную заболеваемость и смертность, связанные со стимуляторами эритропоэза.

Сохраняется потребность в новых способах лечения анемии, особенно анемии, связанной с МДС, ММ, ХБП или МФ.

Сущность изобретения

В настоящем документе предусмотрен способ лечения анемии у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту соединения формулы I:



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль, причем переменные определены в данном документе.

В предложенном в данном документе способе R_1 соединения формулы I может быть мостиковой связью с C_8 -циклоалкилом, замещенным гидроксильной группой. Кроме того, R_2

соединения формулы I может представлять собой тетрагидропиран.

Соединение формулы I может представлять собой соединение 2-амино-N-(4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)-5-(4-(3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)фенил)никотинамид или его фармацевтически приемлемая соль.

Соединение формулы I также может представлять собой 2-амино-N-(4-гидроксибицикло-[2.2.2]октан-1-ил)-5-(4-((1R,5S)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)фенил)никотинамид или его фармацевтически приемлемая соль.

Соединение формулы I также может представлять собой 2-амино-N-(4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)-5-(4-((1S,5R)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)фенил)никотинамид или его фармацевтически приемлемая соль.

Соединение формулы I также может представлять собой 2-амино-N-(4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)-5-(4-((1R,5S)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)фенил)никотинамид фумарат дигидрат.

В предложенном в данном документе способе лечения анемии субъект может страдать миелодиспластическим синдромом (МДС). Миелодиспластический синдром (МДС) может быть выбран из группы, состоящей из МДС с мультилинейной дисплазией (МДС-MLD), МДС с однолинейной дисплазией (МДС-SLD), МДС с избытком бластов (МДС-EB), МДС с выделенной del(5q) и неклассифицируемого МДС (МДС-U).

Кроме того, в предлагаемом в данном документе способе лечения анемии субъект может страдать множественной миеломой (ММ). Субъект также может быть зависимым от переливания крови или не зависимым от переливания крови.

Субъект в способе лечения анемии может также страдать миелодиспластическим синдромом и перекрывающимися синдромами миелопролиферативных новообразований (МДС/MPN), такими как хронический миеломоноцитарный лейкоз (CMML), и неклассифицируемыми перекрывающимися синдромами МДС/MPN.

Анемия по способу, предложенному в настоящем документе, может быть железорезистентной железodefицитной анемией (IRIDA).

В предложенном в данном документе способе лечения анемии субъект может страдать миелофиброзом (МФ). Субъект, страдающий МФ, может быть зависимым от переливания крови или не зависимым от переливания крови.

Соединение формулы I можно вводить перорально. Соединение формулы I также может применяться в качестве монотерапии для лечения анемии. Это соединение можно вводить в дозе от около 5 мг до около 500 мг один раз в сутки (QD) или, более конкретно, в дозе около 50 мг один раз в сутки (QD). Соединение формулы I можно вводить в виде таблетки по 5 мг, 25 мг или 50 мг или их комбинации.

В настоящем документе также предложен способ снижения уровней гепцидина у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту соединения формулы I

или его фармацевтически приемлемой соли.

Субъект способа снижения уровня гепцидина может страдать анемией. Анемия может быть железорезистентной железодефицитной анемией (IRIDA). Субъект может быть либо зависимым от переливания крови, либо не зависимым от переливания крови.

Также в настоящем документе предложен способ снижения уровней гепцидина у субъекта, страдающего миелодиспластическим синдромом (МДС). Миелодиспластический синдром (МДС) может быть выбран из группы, состоящей из МДС с мультилинейной дисплазией (МДС-MLD), МДС с однолинейной дисплазией (МДС-SLD), МДС с избытком бластов (МДС-EB), МДС с выделенной del(5q) и неклассифицируемого МДС (МДС-U).

Субъект в способе снижения уровня гепцидина может страдать множественной миеломой (ММ). Субъект в способе снижения уровня гепцидина может страдать миелофиброзом (МФ). Субъект в способе снижения уровня гепцидина может страдать миелопролиферативными новообразованиями (MPN). Субъект в способе снижения уровня гепцидина может страдать хронической болезнью почек (ХБП).

При снижении уровней гепцидина у субъекта, нуждающегося в этом, соединение формулы I можно вводить перорально. Соединение формулы I также может применяться в качестве монотерапии для лечения анемии. Это соединение можно вводить в дозе от около 5 мг до около 500 мг один раз в сутки (QD) или, более конкретно, в дозе около 50 мг один раз в сутки (QD). Соединение формулы I можно вводить в виде таблетки по 5 мг, 25 мг или 50 мг или любой их комбинации.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На фиг. 1 показаны результаты мышинной модели хронического заболевания почек, индуцированного аденином, где * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$, однофакторный дисперсионный анализ с критерием множественного сравнения Тьюки, LLN=нижний предел нормы.

На фиг. 2 показаны результаты профилактического дозирования в левой панели и сопутствующего дозирования в правой панели модели болезни почек-анемии, где ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$, однофакторный дисперсионный анализ с критерием множественного сравнения Тьюки, LLN=нижний предел нормы.

Подробное описание

В настоящем документе предложен способ лечения анемии у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли. Анемия характеризуется уменьшением количества эритроцитов или меньшим, чем обычно, уровнем гемоглобина в крови. Анемия также может быть вызвана снижением способности гемоглобина связывать кислород.

В настоящем документе также предложен способ снижения уровней гепцидина у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли. Гепцидин представляет собой небольшой пептидный гормон, в основном синтезируемый в гепатоцитах, который снижает как

всасывание железа в двенадцатиперстной кишке, так и экспорт железа из моноцитов и макрофагов за счет связывания и индукции интернализации и распада экспортера железа ферропортина (Nemeth E, et al. *Science*. **2004**;306:2090-2093; Theurl I, et al. *Haematologica*. **2011**; 96:1761-1769, Zhao N, Zhang AS, et al. *J Clin Invest*. **2013**;123(6):2337-2343). Повышенные уровни гепцидина в сыворотке крови увеличивают накопление железа в ретикулоэндотелиальной системе и приводят к снижению доступности железа и ограниченному железом эритропоэзу. Повышенная ненадлежащим образом экспрессия гепцидина вызывает тяжелую функциональную железодефицитную анемию у людей и играет центральную роль в патофизиологии анемии при хронических заболеваниях (Weiss G, Goodnough LT. *N Engl J Med* **2005**;352:1011-1023).

Ингибирование активин-рецептор-подобной киназы-2 (ALK2), восходящего регулятора гепцидина, должно повысить уровень циркулирующего железа и улучшить анемию. Соединения, представленные в данном документе, обладают сильной активностью в отношении киназы ALK2 и ингибируют продукцию гепцидина, индуцированную костным морфогенетическим белком (BMP).

Гомеостатический контроль гепцидина железом нарушается при большинстве подтипов МДС и почти полностью утрачивается при состояниях с выраженным дисмиелопоэзом, таких как резистентная анемия с избытком бластов и при хроническом миеломоноцитарном лейкозе (CMML) (Santini V, et al. *PLoS ONE*. **2011**;6:e23109).

Причина анемии у пациентов с ММ, вероятно, многофакторна: инфильтрация ВМ самой миеломой приводит к уменьшению количества предшественников эритроидов, дефициту эритропоэтина (у пациентов с почечным нарушением), снижению чувствительности проэритробластов и клеток CFU-E к эритропоэтину, нарушению использования железа из-за увеличения выработки гепцидина из-за хронического воспаления и вызванного парапротеином увеличения объема плазмы крови (König et al, *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. **2013**;13:671-680).

Было показано, что сывороточный гепцидин значительно выше у пациентов с ММ по сравнению со здоровыми людьми и возрастными контролями (Ibricevic-Balic et al, *Med Arch*. **2016** Dec;70: 429-432; Victor et al, *Clin Lab*. **2017**;63:1273-1277; and Maes et al, *Blood*. **2010**; 116:3635-3644). У пациентов с ММ III стадии при постановке диагноза уровень гепцидина в моче был выше, чем в контрольной группе. Уровни гепцидина в сыворотке крови обратно коррелируют с концентрацией гемоглобина у пациентов с ММ (Katodritou et al, *Am J Hematol*. **2008**;83:697-701), а также у пациентов с ММ с нормальной функцией почек, что указывает на возможный вклад повышенного содержания гепцидина в патогенез анемии при ММ (Maes et al, 2010). Кроме того, у пациентов с миеломой с нормальной почечной функцией гепцидин в моче обратно коррелировал с уровнем гемоглобина при диагностике, что убедительно свидетельствует о причинно-следственной связи между повышенной экспрессией гепцидина и анемией. Гепцидин в моче также значительно коррелирует с сывороточным ферритином и С-реактивным белком (Sharma et al, *Clin Cancer Res*. **2008**;14: 3262-3267).

Железорезистентная железодефицитная анемия (IRIDA) представляет собой редкую наследственную форму железодефицитной анемии. Железодефицитная анемия возникает, когда количество эритроцитов низкое из-за недостатка железа. В то время как железодефицитная анемия обычно является приобретенным заболеванием из-за недостаточности железа в рационе человека или хронической кровопотери, IRIDA является аутосомно-рецессивным состоянием, которое возникает в результате мутаций в гене Tmprss6, что вызывает дефицит железа (Bhatia, P, et al. *Pediatr. Hematol. Oncol. J.* **2017**; 2; 48-53). Обычные формы приобретенной железодефицитной анемии обычно лечат пероральными добавками железа или внутривенными (IV) вливаниями железа, но пациенты с IRIDA не будут в полной мере реагировать на эти способы лечения.

У пациентов с миелофиброзом (МФ) могут развиваться спленомегалия (из-за экстрамедуллярного кроветворения), гиперкатаболические симптомы (из-за избыточной экспрессии воспалительных цитокинов) и анемия (из-за недостаточности костного мозга и секвестрации селезенки). МФ остается излечимым, в основном, с помощью аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ASCT), терапии, которую, как считается, могут пройти немногие пациенты с МФ. Таким образом, цели лечения часто являются паллиативными. Ингибиторы JAK могут обеспечить терапию пациентов с МФ; однако анемия, связанная с терапией, часто является недостатком этого лечения. Таким образом, анемия остается проблемой в лечении МФ и представляет собой серьезную неудовлетворенную потребность. Трудноизлечимая анемия подавляет качество жизни, предвещает плохие результаты и может ограничить доступ к паллиативному ингибированию JAK у некоторых пациентов. Хотя способы лечения анемии, связанной с МФ, существуют, их эффективность, долговечность и переносимость ограничены.

Анемия при ХБП обычно является нормоцитарной, нормохромной и гипопролиферативной. Лечение анемии было революционизировано в конце 1980-х годов с введением рекомбинантного EPO человека. Это и связанные с ним агенты, стимулирующие эритропоэз (ESA), принесли большую пользу пациентам, улучшив их изнурительные симптомы и освободив их от зависимости от переливания крови с их связанными осложнениями (вторичная перегрузка железом, инфекции и сенсибилизация, препятствующая трансплантации). Тем не менее, даже в первоначальных исследованиях нежелательные явления были отмечены у пациентов, получающих ESA, включая ухудшение гипертензии, судороги и свертывание доступа к диализу. Кроме того, ESA не уменьшают неблагоприятных исходов, связанных с анемией, таких как смертность, нефатальные сердечно-сосудистые события, гипертрофия левого желудочка, госпитализации и прогрессирование заболевания почек, в проспективных рандомизированных контролируемых исследованиях.

Разрабатываемые в настоящее время способы лечения обещают улучшение результатов, специфичных для анемии; тем не менее, все еще находятся на раннем пути к регуляторному утверждению и регулярному клиническому использованию.

Определения

Ниже перечислены определения различных терминов, используемых в данном документе. Эти определения применяются к терминам в том виде, в каком они используются в данном описании и формуле изобретения, если иное не ограничено в конкретных случаях, либо по отдельности, либо как часть более крупной группы. Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области, к которой относится настоящее изобретение. Соединения по настоящему изобретению описаны с использованием стандартной номенклатуры.

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

Используемые в данном документе формы единственного числа относятся к одному или более чем одному (т. е. по меньшей мере к одному) грамматическому объекту. Например, «элемент» означает один элемент или более одного элемента. Кроме того, использование термина «включая», а также других форм, таких как «включать», «включает» и «включено», не является ограничивающим.

Используемый в данном документе термин «фармацевтическая комбинация» или «комбинация» относится к составам отдельных соединений с инструкциями по комбинированному применению или без них или к комбинированным продуктам. Таким образом, комбинированные соединения могут быть полностью отдельными фармацевтическими лекарственными формами или фармацевтическими композициями, которые также продаются независимо друг от друга и в которых только инструкции по их совместному применению представлены на упаковке, например, в листке-вкладыше и т.п., или в другой информации, например, предоставляемые врачам и медицинскому персоналу (например, устные сообщения, сообщения в письменной форме и т.п.) для одновременного или последовательного использования для совместного действия.

Используемый в данном документе термин «лечащий» или «лечение» относится к подавлению заболевания; например, подавлению заболевания, состояния или нарушения у индивидуума, который испытывает или проявляет патологию или симптоматику заболевания, состояния или нарушения (т.е. остановку дальнейшего развития патологии и/или симптоматики) или облегчение течения заболевания; например, облечение заболевания, состояния или нарушения у индивидуума, который испытывает или проявляет патологию или симптоматику заболевания, состояния или нарушения (т.е. реверсирование патологии и/или симптоматики), такое как уменьшение тяжести заболевания.

Термин «предотвращать», «предотвращающий» или «предотвращение», используемый в настоящем документе, включает предотвращение по меньшей мере

одного симптома, связанного или вызванного состоянием, заболеванием или нарушением, которое предотвращается.

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

Используемая в данном документе фраза «зависимый от переливания крови» означает, что субъект получает регулярные переливания тромбоцитов и/или эритроцитов (эритроцитов) чаще, чем каждые 8 недель, из-за постоянно низкого уровня тромбоцитов и/или эритроцитов.

Используемая в данном документе фраза «независимый от переливания крови» означает, что субъект не получает переливания тромбоцитов и/или эритроцитов (эритроцитов) в течение по меньшей мере 8 недель подряд.

Используемый в данном документе термин «монотерапия» означает, что в лечении используется один активный фармацевтический ингредиент для лечения заболевания или состояния. Монотерапия по-прежнему может включать лечение фармацевтически приемлемым носителем или вспомогательным веществом. В варианте осуществления способов, представленных в настоящем документе, единственным активным фармацевтическим ингредиентом является соединение формулы I. В другом варианте осуществления соединение формулы I вводят в виде монотерапии, а не в сочетании с ингибитором Янус-киназы.

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

Используемый в данном документе термин «фармацевтически приемлемый» относится к материалу, такому как носитель или разбавитель, который не нарушает биологическую активность или свойства соединения и является относительно нетоксичным, т. е. материал может быть введен субъекту, не вызывая нежелательных биологических эффектов или взаимодействуя вредным образом с любым из компонентов композиции, в которой он содержится.

Используемый в данном документе термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к производным раскрытых соединений, в которых исходное соединение модифицировано путем превращения существующего кислотного или основного

фрагмента в форму соли. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются ими, соли минеральных или органических кислот основных остатков, таких как амины; щелочные или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты; и тому подобное. Описанные в данном документе фармацевтически приемлемые соли включают обычные нетоксичные соли исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Фармацевтически приемлемые соли, обсуждаемые в данном документе, могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основной или кислотный фрагмент, обычными химическими способами. Как правило, такие соли могут быть получены реакцией форм свободной кислоты или основания этих соединений со стехиометрическим количеством соответствующего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе, или в их смеси; обычно используются неводные среды, такие как эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил. Фраза «фармацевтически приемлемая соль» не ограничивается моносолью или солью 1:1. Например, «фармацевтически приемлемая соль» также включает биссоли, такие как бисгидрохлоридная соль. Списки подходящих солей можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 and Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977), каждый из которых полностью включен в настоящий документ посредством ссылки.

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

Используемый в данном документе термин «фармацевтически приемлемый носитель» означает фармацевтически приемлемый материал, композицию или носитель, такой как жидкий или твердый наполнитель, стабилизатор, диспергатор, суспендирующий агент, разбавитель, вспомогательное вещество, загуститель, растворитель или инкапсулирующий материал, вовлеченный при переноске или транспортировке соединения, полезного для пациента, так что оно может выполнять свою предполагаемую функцию. Обычно такие конструкции переносят или транспортируют из одного органа или части тела в другой орган или часть тела. Каждый носитель должен быть «приемлемым» в том смысле, что он совместим с другими ингредиентами препарата, включая раскрытое в настоящем документе соединение, и не должен быть вредным для пациента. Некоторые примеры материалов, которые могут служить фармацевтически приемлемыми носителями, включают: сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлоза и ее производные, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; порошкообразный трагакант; солод; желатин; тальк; вспомогательные

вещества, такие как масло какао и воск для суппозиториев; масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; гликоли, такие как пропиленгликоль; полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; сложные эфиры, такие как этиллаурат и этиллаурат; агар; буферные агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; поверхностно-активные вещества; альгиновая кислота; апирогенная вода; изотонический раствор; раствор Рингера; этиловый спирт; фосфатные буферные растворы; и другие нетоксичные совместимые вещества, используемые в фармацевтических составах.

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

Используемый в данном документе термин «ALK2» или «ALK-2» относится к рецептору активина А типа I (ACVRI), также известному как ACVRLK2; SKR1; ACVR1A; рецептору активина I типа; киназе 2, подобной рецептору активина; рецептору серин/треонин-протеинкиназы R1; рецептора суперсемейства TGF- β типа I; ACTRI; TSRI; рецептора активина А, киназе 2 типа II; рецептору активина типа I; гидроксилалкилпротеинкиназе; ACTR-I; TSR-I. Следовательно, «ингибитор ALK2», используемый в данном документе, относится к соединению, которое модулирует активность ALK2.

Используемый в данном документе термин «отдельный состав» относится к одному носителю или среде-носителю, составленному для доставки пациенту эффективных количеств обоих терапевтических средств. Один носитель предназначен для доставки эффективного количества каждого из веществ вместе с любыми фармацевтически приемлемыми носителями или вспомогательными веществами. В некоторых вариантах осуществления носитель представляет собой таблетку, капсулу, пилюлю или пластырь. В других вариантах осуществления носитель представляет собой раствор или суспензию.

Термин «стандартная доза» используется в данном документе для обозначения одновременного введения обоих средств вместе в одной лекарственной форме пациенту, проходящему лечение. В некоторых вариантах осуществления стандартная доза представляет собой один состав. В определенных вариантах осуществления стандартная доза включает один или несколько носителей, так что каждый носитель включает

эффективное количество по меньшей мере одного из средств вместе с фармацевтически приемлемыми носителями и вспомогательными веществами. В некоторых вариантах осуществления стандартная доза представляет собой одну или несколько таблеток, капсул, пилюль или пластырей, вводимых пациенту одновременно.

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

Используемый в данном документе термин «алкил» сам по себе или как часть другого заместителя означает, если не указано иное, углеводород с прямой или разветвленной цепью, имеющий указанное число атомов углерода (т. е. C₁-C₆-алкил означает алкил, имеющий от одного до шести атомов углерода) и включает прямые и разветвленные цепи. В варианте осуществления C₁-C₃, C₁-C₄, C₁-C₆ алкильные группы предусмотрены в данном документе. Примеры включают метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, трет-бутил, пентил, неопентил и гексил.

Используемый в настоящем документе термин «алкенил» относится к одновалентной группе, полученной из углеводородного фрагмента, содержащего в определенных вариантах осуществления от двух до четырех, от двух до шести или от двух до восьми атомов углерода, имеющих по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь. Алкенильная группа может быть или не быть точкой присоединения к другой группе. Термин «алкенил» включает, но не ограничивается ими, этенил, 1-пропенил, 1-бутенил, гептенил, октенил и т.п.

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

Используемый в данном документе термин «алкокси» относится к группе -O-алкил, где алкил определен в данном документе. Алкокси включает, например, метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, втор-бутокси, трет-бутокси и т.п. В варианте осуществления C₁-C₃, C₁-C₄, C₁-C₆ алкокси группы предусмотрены в данном документе.

Используемый в данном документе термин «галогенид» или «галоген» сам по себе или как часть другого заместителя означает, если не указано иное, атом фтора, хлора, брома или йода.

Используемый в данном документе термин «гидроксил» относится к группе -OH, в которой атом кислорода связан по отдельности с заместителем и атомом водорода.

Используемый в данном документе термин «циано» относится к группе -CN с одинарной связью между атомом углерода и заместителем и тройной связью между атомом углерода и атомом азота.

Используемый в данном документе термин «циклоалкил» означает частично или

полностью насыщенную неароматическую карбоциклическую систему, имеющую 1, 2 или 3 кольца, где такие кольца могут быть конденсированы. Термин «конденсированный» означает, что второе кольцо присутствует (т. е. присоединено или образовано) за счет наличия двух смежных атомов, общих (т. е. совместных) с первым кольцом. Циклоалкил также включает бициклические структуры, которые могут быть мостиковыми или спироциклическими по своей природе, при этом каждое отдельное кольцо в составе бицикла варьируется от 3-10, 3-8, 3-7, 3-6 и 5-10 атомов. Термин «циклоалкил» включает, но не ограничивается ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, бицикло[3.1.0]гексил, спиро[3.3]гептанол, бицикло[2.2.2]октанол и бицикло[1.1.1]пентил. В варианте осуществления 3-10-членные циклоалкильные группы предусмотрены в данном документе. В другом варианте осуществления C_8 циклоалкильные группы предусмотрены в данном документе. В еще другом варианте осуществления бицикло- C_8 циклоалкильные группы предусмотрены в данном документе. В еще другом варианте осуществления мостиковые- C_8 циклоалкильные группы предусмотрены в данном документе.

Используемый в данном документе термин «гетероциклоалкил» означает неароматическую карбоциклическую систему, содержащую 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и имеющую 1, 2 или 3 кольца, где такие кольца могут быть конденсированы, где конденсированный определен выше. Гетероциклоалкил также включает бициклические структуры, которые могут быть мостиковыми или спироциклическими по своей природе, при этом каждое отдельное кольцо в составе бицикла варьирует от 3 до 8, 5-10, 4-6 или 3-10 атомов и содержит 0, 1 или 2 атома N, O или S. Термин «гетероциклоалкил» включает циклические сложные эфиры (*т. е.* лактоны) и циклические амиды (*т. е.* лактамы), а также конкретно включает, но не ограничивается ими, эпоксидил, оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил (*т. е.*, оксанил), пиранил, диоксанил, азиридирил, азетидинил, пирролидинил, 2,5-дигидро-1H-пирролил, оксазолидинил, тиазолидинил, пиперидинил, морфолинил, пиперазинил, тиоморфолинил, 1,3-оксазинанил, 1,3-тиазинанил, 2-аза-бицикло[2.1.1]гексанил, 5-азабицикло[2.1.1]гексанил, 6-азабицикло[3.1.1]гептанол, 2-азабицикло-[2.2.1]гептанол, 3-аза-бицикло[3.1.1]гептанол, 2-азабицикло[3.1.1]гептанол, 3-азабицикло-[3.1.0]гексанол, 2-аза-бицикло[3.1.0]гексанол, 3-азабицикло[3.2.1]октанол, 8-азабицикло[3.2.1]-октанол, 3-окса-7-аза-бицикло[3.3.1]нонанил, 3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонанил, 2-окса-5-аза-бицикло[2.2.1]гептанол, 6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептанол, 2-азаспиро[3.3]гептанол, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанол, 2-оксаспиро[3.3]гептанол, 2-оксаспиро[3.5]нонанил, 3-оксаспиро[5.3]-нонанил и 8-оксабицикло-[3.2.1]октанол. В варианте осуществления 3-10-членные гетероциклоалкильные группы предусмотрены в данном документе. В другом варианте осуществления 5-10-членные гетероциклоалкильные группы предусмотрены в данном документе. В еще другом варианте осуществления 4-6-членные гетероциклоалкильные группы предусмотрены в данном документе.

Следует понимать, что если циклоалкильный или гетероциклоалкильный фрагмент

может быть связан или иным образом присоединен к указанному фрагменту через различные атомы кольца (т. е. показан или описан без обозначения конкретной точки присоединения), то подразумеваются все возможные точки, независимо от того, через атом углерода или, например, трехвалентный атом азота. Например, термин «пиридирил» означает 2-, 3- или 4-пиридирил, термин «тиенил» означает 2- или 3-тиенил и так далее.

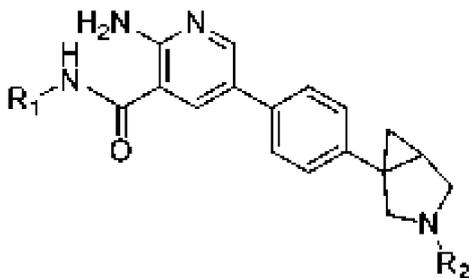
Используемый в данном документе термин «нитро» относится к группе $-\text{NO}_2$, в которой атом азота одинарно связан с заместителем, дважды связан с первым атомом кислорода и одинарно связан со вторым атомом кислорода. Следовательно, атом азота заряжен положительно, а второй атом кислорода заряжен отрицательно.

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

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

Способы получения

В одном аспекте предусмотрен способ лечения анемии у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту соединения формулы I:



(I)

или его фармацевтически приемлемой соли;

где

R_1 представляет собой мостиковый 5-10-членный циклоалкил, необязательно замещенный один, два или три раза гидроксилем или C_1 - C_3 алкокси;

R^2 выбран из группы, состоящей из C_1 - C_3 алкила, C_2 - C_4 алкенила, C_2 - C_4 алкинила, C_1 - C_3 алкокси, 3-6-членного циклоалкила и 3-6-членного гетероциклоалкила, все из которых необязательно замещены R^3 ; и

R^3 выбран из группы, состоящей из гидроксильной, галогенной, циано, нитро, SO_2 - C_1 - C_3 алкила и SO_3H .

В варианте осуществления R_1 представляет собой мостиковый C_8 -циклоалкил, замещенный гидроксильной группой.

В другом варианте осуществления R_2 представляет собой тетрагидропиран.

В еще другом варианте осуществления соединение формулы I представляет собой 2-амино-N-(4-гидрокси-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-5-(4-(3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)фенил)никотинамид или его фармацевтически приемлемая

соль.

В еще другом варианте осуществления соединение формулы I представляет собой 2-амино-N-(4-гидрокси-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-5-(4-((1R,5S)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)фенил)никотинамид или его фармацевтически приемлемая соль.

В варианте осуществления соединения формулы I представляет собой 2-амино-N-(4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)-5-(4-((1S,5R)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)фенил)никотинамид или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом варианте осуществления соединения формулы I представляет собой 2-амино-N-(4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)-5-(4-((1R,5S)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)фенил)никотинамид фуемат дигидрат.

В другом варианте осуществления субъект страдает от миелодиспластического синдрома (МДС).

В еще другом варианте осуществления миелодиспластический синдром (МДС) выбран из группы, состоящей из МДС с мультилинейной дисплазией (МДС-MLD), МДС с однолинейной дисплазией (МДС-SLD), МДС с избытком бластов (МДС-EB), МДС с выделенной del(5q) и неклассифицируемого МДС (МДС-U).

В еще другом варианте осуществления миелодиспластический синдром (МДС) представляет собой МДС с мультилинейной дисплазией (МДС-MLD). В варианте осуществления миелодиспластический синдром (МДС) представляет собой МДС с однолинейной дисплазией (МДС-SLD). В другом варианте осуществления миелодиспластический синдром (МДС) представляет собой МДС с избытком бластов (МДС-EB). В еще другом варианте осуществления миелодиспластический синдром (МДС) представляет собой МДС с выделенной del(5q). В еще другом варианте осуществления миелодиспластический синдром (МДС) представляет собой неклассифицируемый МДС (МДС-U).

В варианте осуществления субъект страдает от множественной миеломы (ММ).

В другом варианте осуществления субъект страдает от миелодиспластического синдрома и перекрывающимся синдромом миелопролиферативных новообразований (МДС/MPN). В еще другом варианте осуществления перекрывающийся синдром МДС/MPN представляет собой хронический миеломоноцитарный лейкоз (СММЛ) или неклассифицируемый перекрывающийся синдром МДС/MPN.

В другом варианте осуществления субъект страдает от миелофиброза (МФ). В еще другом варианте осуществления анемия характеризуется как анемия, вызванная МФ.

В другом варианте осуществления анемия представляет собой железорезистентную железодефицитную анемию (IRIDA).

В еще другом варианте осуществления субъект зависит от переливания крови. В еще другом варианте осуществления субъект не зависит от переливания крови.

В варианте осуществления соединения формулы I вводят перорально.

В другом варианте осуществления соединение формулы I вводят в качестве монотерапии для лечения анемии. В другом варианте осуществления соединение формулы I вводят в качестве монотерапии, а не в сочетании с ингибитором Янус-киназы.

В еще другом варианте осуществления соединения формулы I вводят в дозе от около 5 мг до около 500 мг один раз в сутки (QD). В еще другом варианте осуществления соединения формулы I вводят в дозе около 50 мг один раз в сутки (QD).

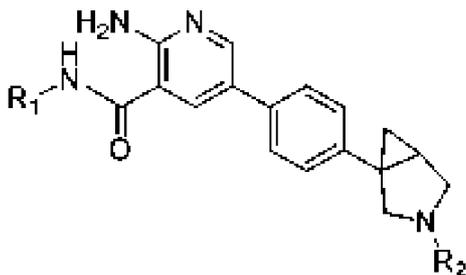
В варианте осуществления соединения формулы I вводят в дозе, выбранной из группы, состоящей из 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 50 мг, 75 мг, 100 мг, 125 мг, 150 мг, 175 мг, 200 мг, 225 мг, 250 мг, 275 мг, 300 мг, 325 мг, 350 мг, 375 мг, 400 мг, 425 мг, 450 мг, 475 мг и 500 мг.

В другом варианте осуществления соединения формулы I вводят в дозе 5 мг. В еще другом варианте осуществления соединения формулы I вводят в дозе 10 мг. В еще другом варианте осуществления соединения формулы I вводят в дозе 15 мг. В варианте осуществления соединения формулы I вводят в дозе 20 мг. В другом варианте осуществления соединения формулы I вводят в дозе 25 мг. В еще другом варианте осуществления соединения формулы I вводят в дозе 50 мг. В другом варианте осуществления соединения формулы I вводят в дозе 75 мг. В еще другом варианте осуществления соединения формулы I вводят в дозе 100 мг. В другом варианте осуществления соединения формулы I вводят в дозе 125 мг. В варианте осуществления соединения формулы I вводят в дозе 150 мг. В другом варианте осуществления соединения формулы I вводят в дозе 175 мг. В другом варианте осуществления соединения формулы I вводят в дозе 200 мг. В другом варианте осуществления соединения формулы I вводят в дозе 225 мг. В еще другом варианте осуществления соединения формулы I вводят в дозе 250 мг. В другом варианте осуществления соединения формулы I вводят в дозе 275 мг. В еще другом варианте осуществления соединения формулы I вводят в дозе 300 мг. В другом варианте осуществления соединения формулы I вводят в дозе 325 мг. В варианте осуществления соединения формулы I вводят в дозе 350 мг. В другом варианте осуществления соединения формулы I вводят в дозе 375 мг. В другом варианте осуществления соединения формулы I вводят в дозе 400 мг. В другом варианте осуществления соединения формулы I вводят в дозе 425 мг. В еще другом варианте осуществления соединения формулы I вводят в дозе 450 мг. В другом варианте осуществления соединения формулы I вводят в дозе 475 мг. В еще другом варианте осуществления соединения формулы I вводят в дозе 500 мг.

В варианте осуществления соединения формулы I перорально вводят в виде таблетки. В другом варианте осуществления соединения формулы I вводят в виде таблетки по 5 мг, 25 мг или 50 мг или любой их комбинации.

В другом аспекте в настоящем документе предложен способ лечения анемии у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту 2-амино-N-(4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)-5-(4-((1R,5S)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)фенил)никотинамида фумарата дигидрата.

В другом аспекте предусмотрен способ снижения уровней гепцидина у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту соединения формулы I:



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль;

где

R_1 представляет собой мостиковый 5-10-членный циклоалкил, необязательно замещенный один, два или три раза гидроксилом или C_1 - C_3 алкокси;

R^2 выбран из группы, состоящей из C_1 - C_3 алкила, C_2 - C_4 алкенила, C_2 - C_4 алкинила, C_1 - C_3 алкокси, 3-6-членного циклоалкила и 3-6-членного гетероциклоалкила, все из которых необязательно замещены R^3 ; и

R^3 выбран из группы, состоящей из гидроксид, галогена, циано, нитро, SO_2 - C_1 - C_3 алкила и SO_3H .

В варианте осуществления R_1 представляет собой мостиковый C_8 -циклоалкил, замещенный гидроксид.

В другом варианте осуществления R_2 представляет собой тетрагидропиран.

В еще другом варианте осуществления соединение формулы I представляет собой 2-амино-N-(4-гидрокси-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-5-(4-(3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)фенил)никотинамид или его фармацевтически приемлемая соль.

В еще другом варианте осуществления соединение формулы I представляет собой 2-амино-N-(4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)-5-(4-((1R,5S)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)фенил)никотинамид или его фармацевтически приемлемая соль.

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

В другом варианте осуществления субъект страдает от анемии. В еще другом варианте осуществления анемия представляет собой железорезистентную железodefицитную анемию (IRIDA).

В варианте осуществления субъект зависит от переливания крови. В другом варианте осуществления субъект не зависит от переливания крови.

В еще другом варианте осуществления субъект страдает от миелодиспластического синдрома (МДС).

В другом варианте осуществления миелодиспластический синдром (МДС) выбран из группы, состоящей из МДС с мультилинейной дисплазией (МДС-MLD), МДС с однолинейной дисплазией (МДС-SLD), МДС с избытком бластов (МДС-ЕВ), МДС с выделенной del(5q) и неклассифицируемого МДС (МДС-U).

В еще другом варианте осуществления миелодиспластический синдром (МДС) представляет собой МДС с мультилинейной дисплазией (МДС-MLD). В варианте осуществления миелодиспластический синдром (МДС) представляет собой МДС с однолинейной дисплазией (МДС-SLD). В другом варианте осуществления миелодиспластический синдром (МДС) представляет собой МДС с избытком бластов (МДС-ЕВ). В еще другом варианте осуществления миелодиспластический синдром (МДС) представляет собой МДС с выделенной del(5q). В еще другом варианте осуществления миелодиспластический синдром (МДС) представляет собой неклассифицируемый МДС (МДС-U).

В варианте осуществления субъект страдает от множественной миеломы (ММ).

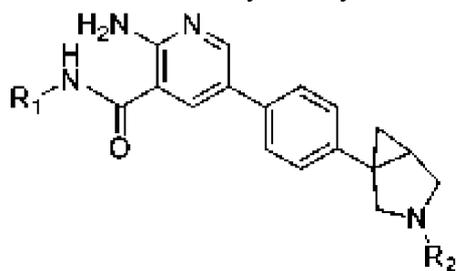
В другом варианте осуществления субъект страдает от миелодиспластического синдрома и перекрывающимся синдромом миелопролиферативных новообразований (МДС/MPN). В еще другом варианте осуществления перекрывающийся синдром МДС/MPN представляет собой хронический миеломоноцитарный лейкоз (CMML) или неклассифицируемый перекрывающийся синдром МДС/MPN.

В другом варианте осуществления субъект страдает от миелофиброза (МФ). В еще другом варианте осуществления анемия характеризуется как анемия, вызванная МФ. В еще другом варианте осуществления индуцированная МФ анемия представляет собой железорезистентную железодефицитную анемию (IRIDA).

В варианте осуществления соединение формулы I вводят перорально.

В другом варианте осуществления соединение формулы I вводят в качестве монотерапии для снижения уровней гепцидина. В другом варианте осуществления соединение формулы I вводят в качестве монотерапии, а не в сочетании с ингибитором Янус-киназы.

В другом аспекте в настоящем документе предложен способ лечения анемии, вызванной хроническим заболеванием почек (CDK), у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту соединения формулы I:



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль;

где

R_1 представляет собой мостиковый 5-10-членный циклоалкил, необязательно замещенный один, два или три раза гидроксиллом или C_1 - C_3 алкокси;

R^2 выбран из группы, состоящей из C_1 - C_3 алкила, C_2 - C_4 алкенила, C_2 - C_4 алкинила, C_1 - C_3 алкокси, 3-6-членного циклоалкила и 3-6-членного гетероциклоалкила, все из которых необязательно замещены R^3 ; и

R^3 выбран из группы, состоящей из гидрокси, галогена, циано, нитро, SO_2 - C_1 - C_3 алкила и SO_3H .

В варианте осуществления соединение формулы I представляет собой 2-амино-N-(4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)-5-(4-(3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)фенил)никотинамид или его фармацевтически приемлемая соль.

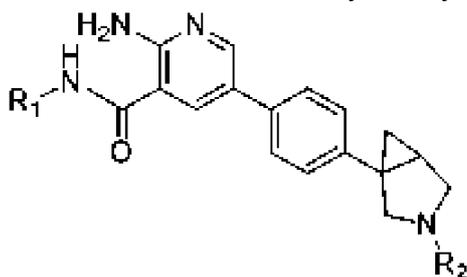
В другом варианте осуществления соединение формулы I представляет собой 2-амино-N-(4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)-5-(4-((1R,5S)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)фенил)никотинамид или его фармацевтически приемлемая соль.

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

В другом варианте осуществления соединение формулы I представляет собой 2-амино-N-(4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)-5-(4-((1R,5S)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)фенил)никотинамид фуемат дигидрат.

В еще другом варианте осуществления соединение формулы I вводят в качестве монотерапии для лечения анемии, вызванной хроническим заболеванием почек (CDK).

В другом аспекте предусмотрен способ лечения анемии у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту соединения формулы I:



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль;

где

R_1 представляет собой мостиковый 5-10-членный циклоалкил, необязательно замещенный один, два или три раза гидроксиллом или C_1 - C_3 алкокси;

R^2 выбран из группы, состоящей из C_1 - C_3 алкила, C_2 - C_4 алкенила, C_2 - C_4 алкинила, C_1 - C_3 алкокси, 3-6-членного циклоалкила и 3-6-членного гетероциклоалкила, все из которых необязательно замещены R^3 ; и

R^3 выбран из группы, состоящей из гидроксигруппы, галогена, циано, нитро, $SO_2-C_1-C_3$ алкила и SO_3H ;

где субъект страдает от миелофиброза (МФ) и ранее получал лечение ингибитором JAK или не подходит для лечения ингибитором JAK.

В варианте осуществления субъект ранее получал лечение ингибитором JAK. В другом варианте осуществления субъект не подходит для лечения ингибитором JAK. В еще другом варианте осуществления субъект не подходит для лечения ингибитором JAK, поскольку субъект не переносит лечение ингибитором JAK.

В варианте осуществления R_1 представляет собой мостиковый C_8 -циклоалкил, замещенный гидроксигруппой.

В другом варианте осуществления R_2 представляет собой тетрагидропиран.

В еще другом варианте осуществления соединение формулы I представляет собой 2-амино-N-(4-гидроксигруппа-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-5-(4-(3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)фенил)никотинамид или его фармацевтически приемлемая соль.

В еще другом варианте осуществления соединение формулы I представляет собой 2-амино-N-(4-гидроксигруппа-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-5-(4-((1R,5S)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)фенил)никотинамид или его фармацевтически приемлемая соль.

В варианте осуществления соединение формулы I представляет собой 2-амино-N-(4-гидроксигруппа-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-5-(4-((1S,5R)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)фенил)никотинамид или его фармацевтически приемлемая соль.

В варианте осуществления способов соединения формулы I вводят в дозе от около 5 мг до около 500 мг один раз в сутки (QD). В еще другом варианте осуществления соединение формулы I вводят в дозе около 50 мг один раз в сутки (QD).

В варианте осуществления соединения формулы I вводят в дозе, выбранной из группы, состоящей из 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 50 мг, 75 мг, 100 мг, 125 мг, 150 мг, 175 мг, 200 мг, 225 мг, 250 мг, 275 мг, 300 мг, 325 мг, 350 мг, 375 мг, 400 мг, 425 мг, 450 мг, 475 мг и 500 мг.

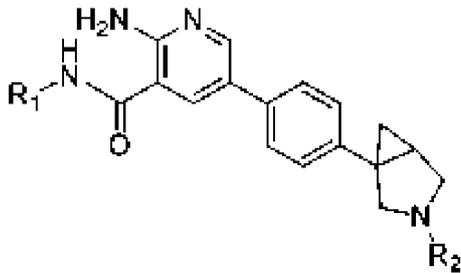
В другом варианте осуществления соединения формулы I вводят в дозе 5 мг. В еще другом варианте осуществления соединения формулы I вводят в дозе 10 мг. В еще другом варианте осуществления соединения формулы I вводят в дозе 15 мг. В варианте осуществления соединения формулы I вводят в дозе 20 мг. В другом варианте осуществления соединения формулы I вводят в дозе 25 мг. В еще другом варианте осуществления соединения формулы I вводят в дозе 50 мг. В другом варианте осуществления соединения формулы I вводят в дозе 75 мг. В еще другом варианте осуществления соединения формулы I вводят в дозе 100 мг. В другом варианте осуществления соединения формулы I вводят в дозе 125 мг. В варианте осуществления соединения формулы I вводят в дозе 150 мг. В другом варианте осуществления

соединение формулы I вводят в дозе 175 мг. В другом варианте осуществления соединение формулы I вводят в дозе 200 мг. В другом варианте осуществления соединение формулы I вводят в дозе 225 мг. В еще другом варианте осуществления соединение формулы I вводят в дозе 250 мг. В другом варианте осуществления соединение формулы I вводят в дозе 275 мг. В еще другом варианте осуществления соединение формулы I вводят в дозе 300 мг. В другом варианте осуществления соединение формулы I вводят в дозе 325 мг. В варианте осуществления соединение формулы I вводят в дозе 350 мг. В другом варианте осуществления соединение формулы I вводят в дозе 375 мг. В другом варианте осуществления соединение формулы I вводят в дозе 400 мг. В другом варианте осуществления соединение формулы I вводят в дозе 425 мг. В еще другом варианте осуществления соединение формулы I вводят в дозе 450 мг. В другом варианте осуществления соединение формулы I вводят в дозе 475 мг. В еще другом варианте осуществления соединение формулы I вводят в дозе 500 мг.

В варианте осуществления соединение формулы I перорально вводят в виде таблетки. В другом варианте осуществления соединение формулы I вводят в виде таблетки по 5 мг, 25 мг или 50 мг или любой их комбинации.

В еще другом аспекте в настоящем документе предложен способ снижения уровней гепцидина у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту 2-амино-N-(4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)-5-(4-((1R,5S)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)фенил)никотинамида fumarata дигидрата.

В одном аспекте предусмотрен способ лечения миелодиспластического синдрома (МДС) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту соединения формулы I:



(I)

или его фармацевтически приемлемой соль;

где

R₁ представляет собой мостиковый 5-10-членный циклоалкил, необязательно замещенный один, два или три раза гидроксильной группой или C₁-C₃ алкокси;

R² выбран из группы, состоящей из C₁-C₃ алкила, C₂-C₄ алкенила, C₂-C₄ алкинила, C₁-C₃ алкокси, 3-6-членного циклоалкила и 3-6-членного гетероциклоалкила, все из которых необязательно замещены R³; и

R³ выбран из группы, состоящей из гидроксильной группы, галогена, циано, нитро, SO₂-C₁-C₃ алкила и SO₃H.

В еще другом варианте осуществления соединение формулы I представляет собой

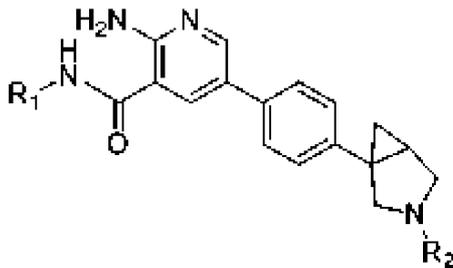
2-амино-N-(4-гидрокси-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-5-(4-(3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)фенил)никотинамид или его фармацевтически приемлемая соль.

В еще другом варианте осуществления соединение формулы I представляет собой 2-амино-N-(4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)-5-(4-((1R,5S)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)фенил)никотинамид или его фармацевтически приемлемая соль.

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

В другом варианте осуществления соединение формулы I представляет собой 2-амино-N-(4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)-5-(4-((1R,5S)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)фенил)никотинамид фумарат дигидрат.

В другом аспекте предусмотрен способ лечения множественной миеломы (ММ) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту соединения формулы I:



(I)

или его фармацевтически приемлемой соль;

где

R_1 представляет собой мостиковый 5-10-членный циклоалкил, необязательно замещенный один, два или три раза гидроксилем или C_1 - C_3 алкокси;

R^2 выбран из группы, состоящей из C_1 - C_3 алкила, C_2 - C_4 алкенила, C_2 - C_4 алкинила, C_1 - C_3 алкокси, 3-6-членного циклоалкила и 3-6-членного гетероциклоалкила, все из которых необязательно замещены R^3 , и

R^3 выбран из группы, состоящей из гидрокси, галогена, циано, нитро, SO_2 - C_1 - C_3 алкила и SO_3H .

В еще другом варианте осуществления соединение формулы I представляет собой 2-амино-N-(4-гидрокси-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-5-(4-(3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)фенил)никотинамид или его фармацевтически приемлемая соль.

В еще другом варианте осуществления соединение формулы I представляет собой 2-амино-N-(4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)-5-(4-((1R,5S)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)фенил)никотинамид или его фармацевтически приемлемая соль.

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

В другом варианте осуществления соединение формулы I представляет собой 2-амино-N-(4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)-5-(4-((1R,5S)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)фенил)никотинамид фумарат дигидрат.

В другом варианте осуществления способов субъектом является человек.

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

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

В некоторых вариантах осуществления способ или лечение повышают уровни гемоглобина в сыворотке крови у пациентов по сравнению с исходным уровнем или по сравнению с уровнями у здоровых людей. Уровни гемоглобина в сыворотке крови могут быть повышены более чем примерно на 5%, 10%, 15%, 20%, 25% или примерно на 30%. Уровни гемоглобина можно проверить стандартными методами.

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

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

Введение/дозировка/составы

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

Введение комбинации включает введение комбинации в виде одного состава или стандартной лекарственной формы, введение отдельных веществ комбинации одновременно, но по отдельности, или введение отдельных веществ комбинации последовательно любым подходящим путем. Дозировка отдельных веществ комбинации может потребовать более частого введения одного вещества (веществ) по сравнению с другим веществом (веществами) в комбинации. Следовательно, для обеспечения надлежащей дозировки упакованные фармацевтические продукты могут содержать одну или несколько лекарственных форм, содержащих комбинацию веществ, и одну или несколько лекарственных форм, содержащих одну из комбинаций веществ, но не другое(ие) вещество(-а) комбинации.

Фактические уровни дозировки активных ингредиентов в фармацевтических композициях можно варьировать, чтобы получить количество активного ингредиента, эффективное для достижения желаемого терапевтического ответа для конкретного пациента, композиции и способа введения, не оказывая при этом токсического воздействия на пациента.

В частности, выбранный уровень дозировки будет зависеть от множества факторов, включая активность конкретного используемого соединения, время введения, скорости выведения соединения, продолжительности лечения, других лекарственных средств, соединений или материалов, используемых в комбинации с соединением, возрастом, полом, массой тела, состоянием, общим состоянием здоровья и предшествующей историей болезни пациента, проходящего лечение, и подобными факторами, хорошо известными в области медицины.

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

В конкретных вариантах осуществления особенно выгодно составлять соединение в виде стандартной лекарственной формы для простоты введения и однородности дозировки. Лекарственная форма, используемая в данном документе, относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве единичных доз для пациентов, подлежащих лечению; каждая единица содержит заранее определенное количество раскрытого соединения, рассчитанное для получения желаемого терапевтического эффекта в сочетании с требуемым фармацевтическим носителем. Стандартные лекарственные формы диктуются и напрямую зависят от (а) уникальных характеристик раскрытого соединения и конкретного терапевтического эффекта, который должен быть

достигнут, и (b) ограничений, присущих области смешивания/составления такого раскрытого соединения для лечения боли, депрессивного расстройства или лекарственной зависимости у пациента.

В одном варианте осуществления соединения, представленные в настоящем документе, составляют с использованием одного или нескольких фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ или носителей. В одном варианте осуществления предлагаемые в данном документе фармацевтические композиции содержат терапевтически эффективное количество раскрытого соединения и фармацевтически приемлемый носитель.

Пути введения любой из обсуждаемых в данном документе композиций включают пероральный, назальный, ректальный, интравагинальный, парентеральный, трансбуккальный, подъязычный или местный. Соединения могут быть составлены для введения любым подходящим путем, таким как пероральный или парентеральный, например, чрескожный, чресслизистый (например, подъязычный, лингвальный, (транс)буккальный, (транс)уретральный, вагинальный (например, транс- и перивагинально), (интра)назальный и (транс)ректальный), внутривагинальный, внутривенный, внутримышечный, внутрикожный, внутриартериальный, внутривенный, внутрибронхиальный, ингаляционный и местный пути введения. В одном варианте осуществления предпочтительным путем введения является пероральный.

Подходящие композиции и лекарственные формы включают, например, таблетки, капсулы, капсуловидные таблетки, пилюли, желатиновые капсулы, пастилки, дисперсии, суспензии, растворы, сиропы, гранулы, гранулы, чрескожные пластыри, гели, порошки, пеллеты, взвеси, леденцы, кремы, пасты, пластыри, лосьоны, диски, суппозитории, жидкие спреи для назального или перорального введения, сухие порошкообразные или аэрозольные составы для ингаляции, композиции и составы для внутривагинального введения и т.п. Следует понимать, что составы и композиции не ограничиваются конкретными составами и композициями, описанными в данном документе.

Для перорального применения особенно подходящими являются таблетки, драже, жидкости, капли, суппозитории или капсулы, капсуловидные таблетки и желатиновые капсулы. Композиции, предназначенные для перорального применения, могут быть приготовлены любым способом, известным в данной области техники, и такие композиции могут содержать один или несколько средств, выбранных из группы, состоящей из инертных, нетоксичных фармацевтически вспомогательных веществ, подходящих для изготовления таблеток. Такие вспомогательные вещества включают, например, инертный разбавитель, такой как лактоза; гранулирующие и разрыхляющие средства, такие как кукурузный крахмал; связующие вещества, такие как крахмал; и смазывающие вещества, такие как стеарат магния. Таблетки могут быть непокрытыми, или они могут быть покрыты известными методами для изящества или для задержки высвобождения активных ингредиентов. Составы для перорального применения также

могут быть представлены в виде твердых желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с инертным разбавителем.

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

Наборы

Настоящее изобретение также включает фармацевтические наборы, полезные, например, для лечения или предотвращения заболеваний или нарушений, связанных с активностью ALK2, таких как анемия, которые включают один или несколько контейнеров, содержащих фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество соединения формулы I, или любой из ее вариантов осуществления. Такие наборы могут дополнительно включать один или несколько различных обычных компонентов фармацевтических наборов, таких как, например, контейнеры с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями, дополнительные контейнеры и т. д., как будет очевидно специалистам в данной области техники. Инструкции в виде вкладышей или этикеток с указанием количества вводимых компонентов, рекомендации по применению и/или рекомендации по смешиванию компонентов также могут быть включены в набор.

Специалисты в данной области техники узнают или смогут установить, используя не более чем обычные эксперименты, многочисленные эквиваленты конкретных процедур, варианты осуществления, пункты формулы изобретения и примеры, описанных в настоящем документе. Считалось, что такие эквиваленты входят в объем настоящего раскрытия и охватываются прилагаемой формулой изобретения. Например, следует понимать, что изменения условий реакции, включая, помимо прочего, время реакции, размер/объем реакции и экспериментальные реагенты, такие как растворители, катализаторы, давление, атмосферные условия, например, атмосфера азота, и восстановительные/окислительные агенты, с известными в технике альтернативами и с использованием не более чем обычных экспериментов, входят в объем настоящей заявки.

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

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

Примеры

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

Способы получения соединений, раскрытых в настоящем документе, можно найти по меньшей мере в WO 2018/014829, содержание которой включено в настоящий документ полностью.

Пример 1: Клинический протокол

Фаза 1a, двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое, однократное исследование с увеличением дозы и влиянием на пищу проводится с 2-амино-N-(4-гидроксибицикло-[2.2.2]октан-1-ил)-5-(4-((1R,5S)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло-[3.1.0]гексан-1-ил)фенил)никотинамидом («соединение А») для оценки безопасности, переносимости и фармакокинетики (ФК) соединения А при пероральном введении в виде разовой дозы здоровым взрослым участникам.

Соединение А вводили в виде однократной дозы в уровнях дозы 10 мг, 25 мг, 50 мг, 100 мг и 175 мг однократно 9 здоровым участникам при каждом уровне дозы. Серьезных нежелательных явлений (СНЯ) не наблюдалось, и все нежелательные явления (НЯ) были легкими и самоограничивающимися для всех уровней доз.

1.1. Оценка пользы/риска

План исследования обеспечит максимальную безопасность участников при сборе важной информации о фармакокинетики. Повышение дозы будет продолжаться с информацией о безопасности и данными фармакокинетики, собираемыми в ходе исследования. Все НЯ (включая гематологию, биохимический анализ крови и отклонения от нормы проб функции печени) будут отслеживаться у всех участников для выявления возникновения любых сигналов безопасности.

В 28-дневных исследованиях токсичности соединения А при многократном введении на крысах и собаках результаты при уровне отсутствия наблюдаемых нежелательных явлений (NOAEL) у обоих видов были ограничены небольшим увеличением окрашивания железа в печени без связанного с этим увеличения проб функции печени (LFT) или микроскопические изменения в печени; эти изменения были приписаны ALK2-опосредованным изменениям метаболизма железа. При более высоких дозах наблюдалось повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы (АСТ) в сыворотке крови, а также микроскопические изменения в печени, которые считались вторичными по отношению к накоплению железа в печени. Параметры железа и пробы функции печени будут контролироваться клинически.

Дополнительные нежелательные изменения, связанные с ингибированием ALK3 при приеме более высоких доз, включали гипертрофию и гиперплазию слизистой

оболочки желудочно-кишечного тракта с сопутствующими изменениями в мезентериальных лимфатических узлах, остановку волосяных фолликулов в анагенной фазе и дальнейшие изменения метаболизма железа. Кроме того, у собак при более высоких дозах наблюдалось увеличение частоты сердечных сокращений. Потенциальное увеличение частоты сердечных сокращений, кожа/волосяной покров и желудочно-кишечный тракт также будут контролироваться клинически.

Все нежелательные изменения доклинических токсикологических исследований были связаны с воздействием, превышающим ожидаемое воздействие на участников в пределах запланированного диапазона доз.

1.2. Подробная информация о целях и конечных результатах

В таблице 1 представлены цели и конечные результаты исследования.

Таблица 1. Цели и конечные результаты

Цели	Конечные результаты
Первичные	
Определение безопасности и переносимость соединения А у участников с МДС и ММ.	Частота и тяжесть НЯ и СНЯ, включая изменения основных показателей жизнедеятельности, ЭКГ, медицинский осмотр и клинические лабораторные показатели крови и мочи. Идентификация DLT, MTD и RDE.
Вторичные	
Определение эффективности соединения А у участников с МДС и ММ.	<u>Для обеих групп заболеваний МДС и ММ</u> Для участников, независимых от переливания крови (TI), на исходном уровне Реакция на анемию определяется как повышение уровня Hgb по меньшей мере на 1,5 г/дл по сравнению с исходным уровнем в течение любого 8-недельного периода (при каждой оценке, соответствующей этому требованию) в течение первых 24 недель лечения. Продолжительность реакции на анемию определяется как интервал от первого появления реакции на анемию до самой ранней даты потери реакции на анемию, которая сохраняется в течение по меньшей мере 4 недель или смерти от любой причины. Для участников, зависимых от переливания крови (TD), на исходном уровне Независимость от переливания эритроцитов (RBC-TI)

определяется как отсутствие переливания эритроцитов в течение по меньшей мере 8 недель подряд в течение первых 24 недель лечения.

Продолжительность периода RBC-TI для участников, достигших RBC-TI в течение по меньшей мере 8 недель подряд в течение первых 24 недель лечения.

Скорость переливания эритроцитов через 12 и 24 недели определяется как среднее количество единиц эритроцитов на участника в месяц в течение периода лечения.

Наибольшее увеличение средних значений Hgb по сравнению с исходным уровнем за любой скользящий 8-недельный период лечения в течение первых 24 недель лечения.

Только для участников с МДС

- Общая реакция определяется как доля участников с CR или PR в соответствии с определениями Cheson et al 2006 для МДС и в соответствии с определениями Savona et al 2015 для синдромов перекрытия МДС/MPN, в зависимости от обстоятельств.

- Выживаемость без прогрессирования (PFS) определяется как интервал от первой дозы исследуемого лекарственного средства до первого зарегистрированного прогрессирования или смерти в соответствии с определениями Cheson et al 2006 для МДС и определениями Savona et al 2015 для синдромов перекрытия МДС/MPN.

- Выживаемость без лейкемии (LFS) определяется как интервал от первой дозы исследуемого лекарственного средства до первой задокументированной трансформации лейкемии или смерти от любой причины.

Только для участников с ММ

- Общая частота реакций определяется как доля участников со строгой полной реакцией, полной реакцией, очень хорошей частичной реакцией и

	<p>частичной реакцией в соответствии с Kumar S, et al. Lancet Oncol 2016;17:e328-46.</p> <p>- Выживаемость без прогрессирования (PFS) определяется как интервал от первой дозы исследуемого лекарственного средства до первого зарегистрированного прогрессирования или смерти в соответствии с Kumar et al 2016.</p>
Для оценки фармакокинетики соединения А у участников с МДС и ММ.	Параметры фармакокинетики (ФК): C_{max} , T_{max} и AUC_{0-t} .
Для оценки влияния соединения А на гомеостаз железа и эритропоэз у участников с МДС и ММ.	Образцы крови будут взяты для оценки: уровней гепцидина в крови, параметров гомеостаза железа, показателей эритропоэза

ЭКГ=электрокардиограмма; DLT=дозоограничивающая токсичность; MTD=максимально переносимая доза; RDE=рекомендуемая доза для расширения; Hgb=гемоглобин; ПИ=независимый от переливания; CR=полная реакция; PR=частичная реакция

2. ПЛАН ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общий план

Это открытое многоцентровое исследование фазы 1/2 по определению дозы предназначено для оценки безопасности и переносимости, фармакокинетики, фармакодинамики и предварительной эффективности соединения А, вводимого в виде монотерапии, у участников с МДС или ММ, которые являются зависимыми от переливаний или у которых проявляется симптоматическая анемия.

2.2. Общая продолжительность исследования

Исследование начинается, когда первый участник подписывает форму информированного согласия (ICF). Окончание исследования произойдет, когда все участники завершат курс лечения в течение 6 месяцев или прекратят лечение ранее и завершат соответствующие последующие наблюдения для оценки безопасности, или когда спонсор прекратит исследование. Участники, которые все еще получают соединение А, у которых наблюдается клиническая польза и у которых нет признаков прогрессирования заболевания на момент завершения исследования, могут иметь возможность продолжить лечение соединением А в рамках этого испытания или по протоколу дополнительного исследования.

Участник считается завершившим исследование, если он/она завершил все стадии исследования, включая контрольный визит последующего наблюдения для оценки безопасности.

Для каждого участника исследование будет включать следующее.

Срок рассмотрения до 28 дней.

Непрерывное лечение исследуемым лекарственным средством в последовательных 28-дневных циклах лечения до 6 месяцев, пока участники получают пользу от исследуемого лекарственного средства и не соответствуют каким-либо критериям для прекращения действия исследуемого лекарственного средства.

Дополнительные 30 дней для периода последующего наблюдения для оценки безопасности.

После лечения контроль каждые 6 мес.

2.3. Прекращение исследования

Исследователь оставляет за собой право прекратить участие в исследовании в любое время в соответствии с условиями, указанными в договоре об исследовании. Исследователь должен уведомить институциональный наблюдательный совет/независимый комитет по этике (IRB/IEC) о завершении или досрочном прекращении исследования, направить копию уведомления спонсору или уполномоченному им лицу и оставить 1 копию для папки с нормативной документацией исследовательского центра.

Спонсор может прекратить исследование выборочно, если этого требует решение регулирующих органов, или по рекомендации комитета по мониторингу данных (DMC). Если исследование прекращается досрочно, спонсор уведомляет исследователей, IRB/IEC и регулирующие органы о решении и причине прекращения исследования. DMC может рекомендовать прекращение исследования, если это оправдано.

3. ИССЛЕДУЕМАЯ ПОПУЛЯЦИЯ

Отклонения от критериев включения не допускаются, поскольку они потенциально могут поставить под угрозу научную достоверность исследования, нормативно-правовую приемлемость и/или безопасность участников. Поэтому соблюдение критериев, указанных в протоколе, имеет важное значение. Предполагаемое одобрение отклонений протокола от критериев набора и включения, также известных как отказы от протокола или исключения, не разрешены.

3.1. Критерии включения

Участники имеют право быть включенными в исследование, только если выполняются все следующие критерии.

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

2. Возраст 18 лет и старше на момент подписания ICF.

3. Оценка состояния эффективности Восточной объединенной онкологической группой (ECOG):

0 или 1 для стадий повышения дозы.

0, 1 или 2 для стадии увеличения дозы.

4. Ожидаемая продолжительность жизни превышает 6 месяцев.

5. Соглашение об отказе от беременности или отцовства на основании следующих критериев.

Участники мужского пола с репродуктивным потенциалом должны согласиться принять соответствующие меры предосторожности, чтобы избежать зачатия детей от момента скрининга в течение 90 дней после последней дозы исследуемого препарата, и должны воздерживаться от донорства спермы в течение этого периода. Разрешенные методы предотвращения беременности должны быть доведены до участников, и их понимание должно быть подтверждено.

Женщины-участницы, которые являются женщинами детородного возраста (WOCBP), должны иметь отрицательный анализ крови на беременность при скрининге перед первой дозой (в течение 3 дней после первой дозы исследуемого препарата) и должны согласиться принять соответствующие меры предосторожности, чтобы избежать беременности от момента скрининга до визита последующего наблюдения для контроля безопасности (см. таблицу 2). Разрешенные методы предотвращения беременности должны быть доведены до участников, и их понимание должно быть подтверждено.

Женщины-участницы не детородного возраста имеют право на участие.

Таблица 2

	Скрининг	Период лечения								Дальнейшее наблюдение		
		Цикл 1				Цикл 2		≥ Цикл 3		Завершение лечения	Безопасность	Последующее лечение
		День 1	День 8	День 15	День 22	День 1	День 15	День 1	День 15			
Лабораторные анализы												
Анализ на беременность	X					X		X		X	X	
Гематология	X	X	X	X	X	X		X		X	X	
Только гемоглобин							X		X			
Биохимический анализ крови	X	X	X	X		X		X		X	X	

НвА1с, витамин В12 и ММА	X						Q. 3 цикла (день 1)		X		
Серологический анализ	X										
Липидограмма	X	X				X	X		X	X	
Коагулограмма	X	X				X	Только С3D1		X	X	
Анализ мочи	X								X		
График отбора проб для ФК											
Образец крови для ФК		X		X							
График отбора проб для ФД											
Плазма крови для ФД		X		X		X	X				
Метаболизм железа, показатели эритропоэза и ЕРО	X	X	X	X		X	X		X	X	
Плазменный коррелят (до дозы)		X				X	Только С4D1				
Мазок ВМ*	X										
Оценки после лечения											
Прогрессирование лейкоза/ прогрессирование заболевания/ новое противораковое лечение											X

С3D1- цикл 3, день 1; С4D1 - цикл 4, день 1; где 1 цикл составляет 28 дней.

Критерии включения, определяющие характеристики заболевания.

6. Участники, которые зависят от переливания крови или имеют симптоматическую анемию, определяемую следующим образом.

Анемия: значение Hgb < 10 г/дл, продемонстрированное во время скрининга, зафиксировано в 3 разных случаях с интервалом по меньшей мере 7 дней между измерениями (примечание: переливание эритроцитов должно быть по меньшей мере за 2 недели до измерения Hgb во время скрининга).

Зависимость от переливания крови: участник получил по меньшей мере 4 единицы переливания эритроцитов в течение 28 дней, непосредственно предшествующих циклу 1, день 1, или получил по меньшей мере 4 единицы переливания эритроцитов за 8 недель, непосредственно предшествующих циклу 1, день 1, при уровне Hgb < 8,5 г/дл при отсутствии кровотечения или анемии, вызванной лечением. Кроме того, самый последний эпизод переливания крови должен был произойти за 28 дней до цикла 1, день 1.

Для участников с МДС.

7. Не подходят для получения или не отвечают на доступные методы лечения анемии, такие как ESA или леналидомид.

8. Участники, которым не требуется циторедуктивная терапия, кроме гидроксимочевины.

9. Участники с ВМ и количеством миелобластов периферической крови <10%.

10. Гистологически подтвержденный диагноз следующего (согласно критериям ВОЗ 2016 г. [Swerdlow et al 2017]):

МДС.

CMML.

Неклассифицируемый перекрывающийся синдром МДС/MPN.

Примечание. Участники с МДС-RS или атипичным хроническим миелоидным лейкозом, ювенильным миеломоноцитарным лейкозом или МДС/MPN с кольцевыми сидеробластами и тромбоцитозом не будут включены.

Для участников с ММ.

11. Гистологически подтвержденный диагноз множественной миеломы (согласно критериям ВОЗ 2016 г. [Swerdlow et al 2017]):

12. После неэффективности доступных стандартных методов лечения; стандартные варианты лечения включают следующее: алкилирующее средство, глюкокортикоиды, иммуномодулирующие препараты IMiD (леналидомид, помалидомид или талидомид), ингибиторы протеасом (бортезомиб или карфилзомиб) и даратумумаб.

3.2. Критерии исключения

Участники исключаются из исследования, если применяется любой из следующих критериев.

1. Перенесенная ранее аллогенная трансплантация стволовых клеток или кандидат на такую трансплантацию.

2. Любая серьезная операция в течение 28 дней до первой дозы исследуемого препарата.

3. Любая предшествующая химиотерапия, иммуномодулирующая лекарственная терапия, иммуносупрессивная терапия, биологическая терапия, эндокринная терапия, таргетная терапия, антитела или гипометилирующее средство для лечения заболевания участника в течение 5 периодов полувыведения или 28 дней (в зависимости от того, что короче) до первой дозы исследуемого препарата.

За исключением глюкокортикоидов (стероиды могут быть продолжены во время исследования, если участник получал стабильную дозу в течение 4 недель, непосредственно предшествующих CID1, и у него нет какой-либо токсичности степени 2 или выше из-за лечения) и гидроксимочевины (может быть предъявлено требование для лечения гиперпролиферативного заболевания из цикла 2 в когортах с увеличением дозы и из цикла 1 в группе с увеличением дозы).

4. Прохождение лечения другим исследуемым препаратом или лечение исследуемым препаратом в течение 28 дней до первой дозы исследуемого препарата. Примечание. Следует связаться с медицинским наблюдателем спонсора в случае, если участник должен был получить какое-либо лечение для лечения признаков или симптомов COVID-19.

5. Участники, проходящие лечение ESA, G-CSF или GM-CSF, ромиплостином или элтромбопагом в любое время в течение 28 дней до первой дозы исследуемого препарата.

6. Прохождение лечения мощным/сильным ингибитором или индуктором СУРЗА4/5 в течение 28 дней или 5 периодов полувыведения (в зависимости от того, что дольше) до первой дозы исследуемого препарата или ожидание такого лечения во время исследования.

7. Любая предшествующая лучевая терапия в течение 28 дней до первой дозы исследуемого препарата. Разрешена паллиативная лучевая терапия отдельных участков или небольших областей с вымыванием по меньшей мере за 1 неделю до первой дозы исследуемого препарата.

8. Наличие любого гематологического злокачественного новообразования, кроме МДС или ММ, если применимо.

9. Активное инвазивное злокачественное новообразование в течение предшествующих 5 лет. Исключения составляют участники с ранней стадией базальноклеточного или плоскоклеточного рака кожи, полностью удаленной интраэпителиальной карциномой шейки матки или полностью удаленным папиллярным и фолликулярным раком щитовидной железы, которые могут иметь право участвовать по усмотрению исследователя. Участники со злокачественными новообразованиями с вялотекущим поведением, такими как рак предстательной железы, получавшие лечение лучевой терапией или хирургическим вмешательством, могут быть включены, если у них есть разумные основания ожидать, что они будут вылечены с помощью полученного метода лечения.

10. Известное активное заболевание с вовлечением ЦНС.

11. Наличие в анамнезе клинически значимого или неконтролируемого сердечного

заболевания, включая недавнюю (в течение последних 12 месяцев) нестабильную стенокардию или острый инфаркт миокарда, или застойную сердечную недостаточность класса III или IV по Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, или клинически значимые аритмии, не контролируемые лекарствами. Допускаются участники с кардиостимулятором и хорошо контролируемым ритмом в течение по меньшей мере 1 месяца до первой дозы исследуемого препарата.

12. Анамнез или наличие отклонений на ЭКГ, которые, по мнению исследователя, имеют клиническое значение. Скрининговый интервал QTc > 450 миллисекунд исключается, если это не одобрено медицинским наблюдателем спонсора. Для участников с замедлением внутрижелудочковой проводимости (интервал QRS 120 миллисекунд), интервал JTc может использоваться вместо QTc с одобрения спонсора. Исключаются участники с блокадой левой ножки пучка Гиса. Участники с удлинением интервала QTc из-за кардиостимулятора могут быть включены после предварительного одобрения медицинского наблюдателя спонсора.

13. Наличие хронического или текущего активного инфекционного заболевания, требующего системного лечения антибиотиками, противогрибковыми или противовирусными препаратами. Участники с острой инфекцией, нуждающиеся в лечении антибиотиками, противогрибковыми или противовирусными препаратами, должны отложить скрининг/регистрацию до тех пор, пока курс антибиотиков, противогрибковой или противовирусной терапии не будет завершен и инфекция перестанет быть активной.

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

15. Участники с известным активным гепатитом A, HBV или инфекцией HCV или с известным ВИЧ-положительным статусом.

16. Нежелание переливать компоненты крови, включая пакеты с эритроцитами и переливание тромбоцитов.

17. Любое состояние, по мнению исследователя, которое может помешать полному участию в исследовании (например, неспособность, маловероятность или нежелание соблюдать график дозирования и оценки исследования), включая введение исследуемого препарата и посещение необходимых визитов в рамках исследования; представляют значительный риск для участника; или мешают интерпретации данных исследования.

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

19. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, не контролируемая лекарствами (т. е. имеющиеся в настоящее время симптомы или эндоскопические признаки эзофагита) в течение 28 дней до приема первой дозы исследуемого препарата.

20. Наличие какой-либо неустранимой токсичности ≥ 2 степени после предшествующей терапии, за исключением стабильной хронической токсичности (\leq

степени 2), исчезновение которой не ожидается, например, стабильной периферической невропатии 2 степени.

21. Известная гиперчувствительность, тяжелая реакция или любые известные противопоказания к применению любого из активных веществ или вспомогательных веществ в фармацевтической композиции, содержащей соединение А.

22. Женщины, которые беременны или кормят грудью.

23. Невозможность проглотить и удержать пероральный препарат.

24. Текущее использование запрещенных препаратов.

25. Участники с лабораторными показателями при скрининге, как указано в таблице 3.

Таблица 3. Исключительные лабораторные показатели

Лабораторный показатель		Критерий исключения
Гематология		
a	Тромбоциты	$< 50 \times 10^9/\text{л}$ без помощи факторов роста, тромбопоэтических факторов или переливаний тромбоцитов
b	ANC	$< 0,75 \times 10^9/\text{л}$
Печень		
c	ALT	$\geq 2,5 \times \text{ULN}$
d	AST	$\geq 2,5 \times \text{ULN}$
e	Общий билирубин	$\geq 2,0 \text{ ULN}$, за исключением случаев, когда конъюгированный (прямой) билирубин составляет $\leq 1,5 \text{ ULN}$ (прямой билирубин необходимо исследовать только в том случае, если общий билирубин превышает ULN ; за исключением известного синдрома Жильбера, в этом случае необходимо исследовать прямой билирубин). Если нет установленной ULN , то прямой билирубин должен быть $< 40\%$ от общего билирубина.
f	ALP	$\geq 3 \times \text{ULN}$

Лабораторный показатель		Критерий исключения
Почки		
g	Клиренс креатинина	< 30 мл/мин по формуле Кокрофта-Голта.
Другие		
h	Метаболизм железа	Уровень ферритина в сыворотке крови > 1000 нг/мл и подтвержденная клинически значимая перегрузка железом по данным МРТ печени или биопсии.

ANC=абсолютное количество нейтрофилов; ALP=щелочная фосфатаза; ULN=верхний предел нормы

Первичный анализ и завершение исследования

Первичный анализ будет проводиться после того, как все участники пройдут по меньшей мере 6 месяцев лечения исследуемым препаратом и завершат все оценки безопасности в цикле 6 или прекратят прием исследуемого препарата ранее. Участники, которые все еще получают соединение А, у которых наблюдается клиническая польза и у которых нет признаков прогрессирования заболевания на момент завершения исследования, могут иметь возможность продолжить лечение соединением А. Окончание исследования произойдет, когда все участники прекратили лечение и завершили соответствующие оценки последующего наблюдения для оценки безопасности или когда спонсор прекращает исследование.

Пример 2. Клинический протокол анемии, вызванной МФ

Это исследование фазы 1/2, открытое, многоцентровое, исследование с повышением и расширением дозы, оценивающее соединение А отдельно (группа лечения А [TGA]) или в комбинации с руксолитинибом (группа лечения В [TGB]) у пациентов с МФ, которые зависят от переливания крови или имеют симптоматическую анемию. Для TGA необходимо либо ранее получать лечение ингибиторами JAK (в течение по меньшей мере 12 недель и иметь устойчивость, резистентность или потерю ответа на ингибитор JAK), либо иметь непереносимость, либо не иметь права на лечение ингибиторами JAK (например, участники которые не получали лечения ингибитором JAK из-за тяжелой анемии и/или без каких-либо симптомов, кроме тех, которые связаны с анемией и без спленомегалии) и имеют категорию риска промежуточный-2 или высокий в соответствии с Динамической международной шкалой оценки прогноза (DIPSS); для TGB пациенты должны были получать терапевтический и стабильный режим руксолитиниба в течение ≥ 12 последовательных недель до первой дозы исследуемого препарата и иметь категорию риска DIPSS промежуточный-1 или -2 или высокий. Чтобы иметь право на участие, пациенты должны быть ≥ 18 лет, иметь общее состояние 0-1 Восточной кооперативной онкологической группы (ECOG) для стадий повышения дозы или 0-2 для стадия увеличения дозы, ожидаемую продолжительность жизни > 6 месяцев, и имеют гистологически подтвержденный первичный или вторичный (постполицитемия истинная,

постэссенциальная тромбоцитемия) МФ.

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

В части 1 (повышение дозы) исследования пациенты будут включены в TGA или TGB. Монотерапию соединением А будут вводить перорально в начальной дозе 50 мг/день в TGA (28-дневные циклы). На этапах повышения дозы будет использоваться байесовский оптимальный интервал для определения максимально переносимой дозы (MTD), при этом увеличение дозы не должно превышать 100% (в 2 раза) до тех пор, пока не будет наблюдаться связанная с лечением токсичность ≥ 2 степени. Повышение дозы в TGB начнется на 2 уровня ниже максимальной оцененной дозы, которая считается безопасной и переносимой в TGA (рекомендуемое увеличение дозы [RDE]); пациенты в TGB будут получать соединение А в комбинации с руксолитинибом. В каждой группе лечения в части 1 ≤ 24 пациента будут получать лечение на этапе повышения дозы. В части 2 (расширение дозы) будет оцениваться RDE при TGB в комбинации с руксолитинибом примерно у 25 пациентов. Пациенты будут получать лечение до 12 месяцев, и лечение может быть продолжено, если пациенты получают клиническую пользу и не имеют признаков прогрессирования заболевания.

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

Пример 3. Модель хронического заболевания почек, индуцированного аденином, у мышей

Анемия, связанная с хроническим заболеванием почек, была связана с печеночным гормоном гепцидином (Akchurin et al., Am. J. Physiol. Renal Physiol., 2016). Следовательно, снижение уровня гепцидина путем ингибирования ALK2 может быть полезной

терапевтической стратегией для борьбы с этим аспектом заболевания. Для проверки этой гипотезы использовали мышиную модель хронического заболевания почек, которое также приводит к анемии. При пероральном введении аденин метаболизируется до 2,8-дигидроксиаденина, который кристаллизуется в канальцах почек. Накопление этого метаболита вызывает повреждение почек (нефропатию), воспаление и впоследствии анемию. Мышам (как правило, самцам мышей C57B/6 в возрасте 6-10 недель) вводили аденин (максимальная доза 50 мг/кг QD) перорально через желудочный зонд в течение 28 дней. В течение этого времени за мышами еженедельно наблюдали на предмет изменений в функции почек и гематологии. Начало анемии отслеживают по забору крови для измерения общего анализа крови (CBC), который включает количество эритроцитов, уровень гемоглобина и гематокрит. Падение этих показателей крови свидетельствует об анемии. Было обнаружено, что анемия начинается через 28 дней приема аденина и продолжается в течение нескольких недель после прекращения перорального приема аденина (Rahman et al., PLoS One, 2018). Изменения функции почек обнаруживаются в течение 10 дней после введения аденина (Jia et al., BMC Nephrology, 2013; Rahman et al., PLoS One, 2018) и отслеживаются путем анализа уровней креатинина и азота мочевины в плазме крови (BUN) (Rahman et al., PLoS One, 2018). Повышение уровня креатинина в плазме крови, BUN в плазме крови и белка в моче (более чем в 2 раза) свидетельствует о поражении почек. Масса тела также контролируется еженедельно, что является признаком общей физической подготовки.

Внутренние ориентировочные исследования показывают, что повреждение почек происходит в течение 10 дней после введения аденина, уровни гепцидина действительно повышаются в течение 3-4 недель после введения аденина, а уровни гемоглобина и гематокрита снижаются после 4 недель введения аденина, как описано в другом месте (Rahman et al., PLoS One, 2018).

Исследования проводятся под наблюдением ветеринара и в соответствии с рекомендациями и протоколами, установленными и одобренными Incyte IACUC.

Результаты

Для исследования способности ингибитора ALK2 облегчать анемию, вызванную повреждением почек, самцам мышей C57BL/6 (Charles River Laboratories) вводили перорально аденин (45 мг/кг QD) в течение 28 дней. Когорте мышей также вводили раствор носителя для поддержания нормального исходного уровня в крови для сравнения (n=10). У мышей еженедельно контролировали изменения параметров крови с помощью общего анализа крови и изменения веса. Начиная с 14 дня после первого введения аденина, мышам, получавшим аденин, вводили либо 30 мг/кг QD (n=8), либо 100 мг/кг QD (n=9) соединения А, либо контрольный носитель (n=10). Мышам вводили дозы в течение 21 дня, включая 14 дней после прекращения введения аденина. Окончательные анализы проводили через неделю после последней дозы соединения А, через 42 дня после начала введения аденина. На фиг. 1 показаны результаты этого эксперимента. На левой панели показаны уровни гемоглобина на 42-й день исследования. У мышей, получавших аденин и

носитель, наблюдались признаки анемии, на что указывало снижение уровня гемоглобина, в то время как у мышей, которым вводили носитель без аденина, уровни гемоглобина были нормальными. Соединение А улучшало уровни гемоглобина (HGB) в зависимости от дозы в этой модели. Для мышей, которым вводили аденин, изменения уровней HGB у мышей, получавших соединение А, значительно увеличивались по сравнению с мышами, получавшими носитель. Кроме того, снижение анемии с помощью соединения А приводило к улучшению общего состояния здоровья, что определялось массой тела, как показано на правой панели на фиг. 1. Мыши, которым вводили соединение А, имели больший вес по сравнению с мышами, которым вводили аденин без соединения А.

Было проведено исследование для изучения влияния более позднего начала введения дозы соединения А на прогрессирование почечной недостаточности в момент, когда уровни гепцидина увеличиваются, приблизительно при введении аденина. Самцам мышей C57BL/6 вводили перорально аденин (45 мг/кг QD) в течение 28 дней. Когорте мышей также вводили раствор носителя для поддержания нормального исходного уровня в крови для сравнения (n=8). У мышей еженедельно контролировали изменения параметров крови с помощью общего анализа крови и изменения веса. Мышам, получавшим аденин, вводили либо 30 мг/кг QD (n=8), либо 100 мг/кг QD (n=8) соединения А, либо контрольный носитель (n=8). Дозирование соединения А начинали либо через 14, либо через 21 день после начала введения аденина и продолжали в течение 21 дня, после чего следовала еще одна неделя до проведения анализа крови. Дозирование, начатое на 14-й день, было названо «профилактическим», поскольку оно было начато до того, как произошло повышение уровня гепцидина. Дозирование, начатое на 21-й день, было названо «сопутствующим», поскольку дозирование совпадало с повышением уровня гепцидина. На фиг. 2 показаны результаты профилактического введения дозы на левой панели и одновременного введения дозы на правой панели. Профилактическое введение дозы соединения А приводило к дозозависимому повышению уровней гемоглобина, что указывало на улучшение анемии у этих животных. Доза соединения А 100 мг/кг QD также вернула уровни гемоглобина, которые находятся в пределах нормального диапазона для мышей C57BL/6. Аналогично, одновременное введение дозы соединения А также приводило к значительному увеличению уровней гемоглобина, которое зависело от дозы. В целом, соединение А было способно улучшать анемию, возникающую в этой модели. Улучшение уровня гемоглобина может быть достигнуто при дозировании до или одновременно с повышением уровня гепцидина, ответственного за анемию в модели.

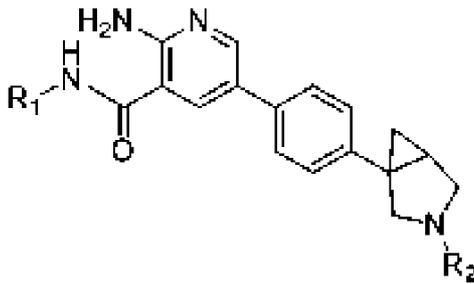
Объем раскрытого объекта изобретения не должен ограничиваться конкретными вариантами осуществления и примерами, описанными в данном документе. Действительно, различные модификации раскрытия в дополнение к описанным станут очевидными для специалистов в данной области техники из предшествующего описания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

Все ссылки (например, публикации, патенты или патентные заявки), цитируемые в

настоящем документе, включены в настоящий документ посредством ссылки во всей их полноте и для всех целей в той же степени, как если бы каждая отдельная ссылка (например, публикация, патент или патентная заявка) была конкретно и отдельно указана как полностью включенная посредством ссылки для всех целей. Другие варианты осуществления находятся в рамках следующей формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I:



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль;

где

R_1 представляет собой мостиковый 5-10-членный циклоалкил, необязательно замещенный один, два или три раза гидроксильной группой или C_1 - C_3 алкокси;

R^2 выбран из группы, состоящей из C_1 - C_3 алкила, C_2 - C_4 алкенила, C_2 - C_4 алкинила, C_1 - C_3 алкокси, 3-6-членного циклоалкила и 3-6-членного гетероциклоалкила, все из которых необязательно замещены R^3 ; и

R^3 выбран из группы, состоящей из гидроксильной группы, галогена, циано, нитро, SO_2 - C_1 - C_3 алкила и SO_3H ;

для применения при лечении анемии у субъекта, нуждающегося в этом.

2. Соединение для применения по п. 1, где R_1 представляет собой мостиковый C_8 -циклоалкил, замещенный гидроксильной группой.

3. Соединение для применения по п. 1 или п. 2, где R_2 представляет собой тетрагидропиран.

4. Соединение для применения по любому из пп. 1-3, где соединение формулы I представляет собой 2-амино-N-(4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)-5-(4-(3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)фенил)никотинамид или его фармацевтически приемлемую соль.

5. Соединение для применения по п. 4, где соединение формулы I представляет собой 2-амино-N-(4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)-5-(4-((1R,5S)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)фенил)никотинамид или его фармацевтически приемлемую соль.

6. Соединение для применения по п. 4, где соединение формулы I представляет собой 2-амино-N-(4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)-5-(4-((1S,5R)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)фенил)никотинамид или его фармацевтически приемлемую соль.

7. Соединение для применения по любому из пп. 1-6, где субъект страдает от миелодиспластического синдрома (МДС).

8. Соединение для применения по п. 7, где миелодиспластический синдром (МДС) выбран из группы, состоящей из МДС с мультилинейной дисплазией (МДС-MLD), МДС с однолинейной дисплазией (МДС-SLD), МДС с избытком бластов (МДС-EB), МДС с

выделенной del(5q) и неклассифицируемого МДС (МДС-U).

9. Соединение для применения по любому из пп. 1-6, где субъект страдает от множественной миеломы (ММ).

10. Соединение для применения по любому из пп. 1-6, где субъект страдает от миелофиброза (МФ).

11. Соединение для применения по любому из пп. 1-6, где анемия представляет собой железорезистентную железодефицитную анемию (IRIDA).

12. Соединение для применения по любому из пп. 1-11, где субъект зависит от переливания крови.

13. Соединение для применения по любому из пп. 1-11, где субъект не зависит от переливания крови.

14. Соединение для применения по любому из пп. 1-13, где соединение формулы I вводят перорально.

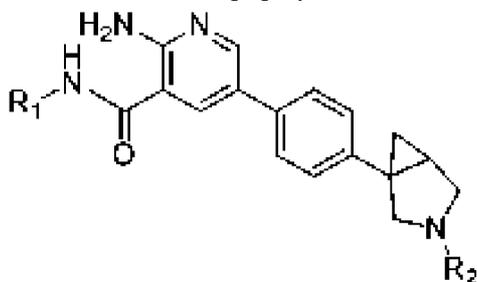
15. Соединение для применения по любому из пп. 1-14, где соединение формулы I вводят в качестве монотерапии для лечения анемии.

16. Соединение для применения по любому из пп. 1-15, где соединение формулы I вводят в дозе от около 5 мг до около 500 мг один раз в сутки (QD).

17. Соединение для применения по любому из пп. 1-16, где соединение формулы I вводят в дозе около 50 мг один раз в сутки (QD).

18. Соединение для применения по любому из пп. 1-17, где соединение формулы I вводят в виде таблетки 5 мг, 25 мг или 50 мг или их комбинации.

19. Соединение формулы I:



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль;

где

R₁ представляет собой мостиковый 5-10-членный циклоалкил, необязательно замещенный один, два или три раза гидроксилем или C₁-C₃ алкокси;

R² выбран из группы, состоящей из C₁-C₃ алкила, C₂-C₄ алкенила, C₂-C₄ алкинила, C₁-C₃ алкокси, 3-6-членного циклоалкила и 3-6-членного гетероциклоалкила, все из которых необязательно замещены R³; и

R³ выбран из группы, состоящей из гидроксильной, галогенной, циано-, нитро-, SO₂-C₁-C₃ алкильной и SO₃H-групп;

для применения для снижения уровней гепцидина у субъекта, нуждающегося в этом.

20. Соединение для применения по п. 19, где R₁ представляет собой мостиковый C₈-циклоалкил, замещенный гидроксигруппой.

21. Соединение для применения по п. 19 или п. 20, где R₂ представляет собой тетрагидропиран.

22. Соединение для применения по любому из пп. 19-21, где соединение формулы I представляет собой 2-амино-N-(4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)-5-(4-(3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)фенил)никотинамид или его фармацевтически приемлемую соль.

23. Соединение для применения по п. 22, где соединение формулы I представляет собой 2-амино-N-(4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)-5-(4-((1R,5S)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)фенил)никотинамид или его фармацевтически приемлемую соль.

24. Соединение для применения по п. 22, где соединение формулы I представляет собой 2-амино-N-(4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)-5-(4-((1S,5R)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)фенил)никотинамид или его фармацевтически приемлемую соль.

25. Соединение для применения по любому из пп. 19-24, где субъект страдает от анемии.

26. Соединение для применения по п. 25, где анемия представляет собой железорезистентную железодефицитную анемию (IRIDA).

27. Соединение для применения по любому из пп. 19-26, где субъект зависит от переливания крови.

28. Соединение для применения по любому из пп. 19-26, где субъект не зависит от переливания крови.

29. Соединение для применения по любому из пп. 19-28, где субъект страдает от миелодиспластического синдрома (МДС).

30. Соединение для применения по п. 29, где миелодиспластический синдром (МДС) выбран из группы, состоящей из МДС с мультилинейной дисплазией (МДС-MLD), МДС с однолинейной дисплазией (МДС-SLD), МДС с избытком бластов (МДС-EB), МДС с выделенной del(5q) и неклассифицируемого МДС (МДС-U).

31. Соединение для применения по любому из пп. 19-28, где субъект страдает от множественной миеломы (ММ).

32. Соединение для применения по любому из пп. 19-28, где субъект страдает от миелофиброза (МФ).

33. Соединение для применения по любому из пп. 19-32, где соединение формулы I вводят перорально.

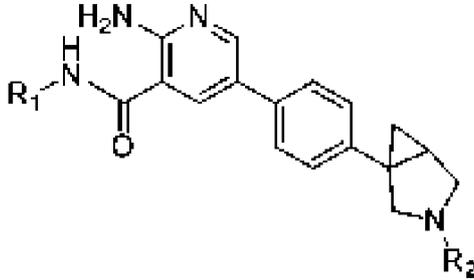
34. Соединение для применения по любому из пп. 19-33, где соединение формулы I вводят в качестве монотерапии для снижения уровней гепцидина.

35. Соединение для применения по любому из пп. 19-34, где соединение формулы I вводят в дозе от около 5 мг до около 500 мг один раз в сутки (QD).

36. Соединение для применения по любому из пп. 19-35, где соединение формулы I вводят в дозе около 50 мг один раз в сутки (QD).

37. Соединение для применения по любому из пп. 19-36, где соединение формулы I вводят в виде таблетки 5 мг, 25 мг или 50 мг или их комбинации.

38. Соединение формулы I:



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль;

где

R_1 представляет собой мостиковый 5-10-членный циклоалкил, необязательно замещенный один, два или три раза гидроксильной группой или C_1 - C_3 алкокси;

R^2 выбран из группы, состоящей из C_1 - C_3 алкила, C_2 - C_4 алкенила, C_2 - C_4 алкинила, C_1 - C_3 алкокси, 3-6-членного циклоалкила и 3-6-членного гетероциклоалкила, все из которых необязательно замещены R^3 ; и

R^3 выбран из группы, состоящей из гидроксильной, галогенной, циано-, нитро-, SO_2 - C_1 - C_3 алкила и SO_3H ;

для применения при лечении анемии, вызванной хроническим заболеванием почек (СКД), у субъекта, нуждающегося в этом.

39. Соединение для применения по п. 38, где R_1 представляет собой мостиковый C_8 -циклоалкил, замещенный гидроксильной группой.

40. Соединение для применения по п. 38 или п. 39, где R_2 представляет собой тетрагидропиран.

41. Соединение для применения по любому из пп. 38-40, где соединение формулы I представляет собой 2-амино-N-(4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)-5-(4-(3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)фенил)никотинамид или его фармацевтически приемлемую соль.

42. Соединение для применения по п. 41, где соединение формулы I представляет собой 2-амино-N-(4-гидроксибицикло-[2.2.2]октан-1-ил)-5-(4-((1R,5S)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)фенил)никотинамид или его фармацевтически приемлемую соль.

43. Соединение для применения по п. 41, где соединение формулы I представляет собой 2-амино-N-(4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)-5-(4-((1S,5R)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)фенил)никотинамид или его фармацевтически приемлемую соль.

44. Соединение для применения по любому из пп. 38-43, где соединение формулы I

вводят перорально.

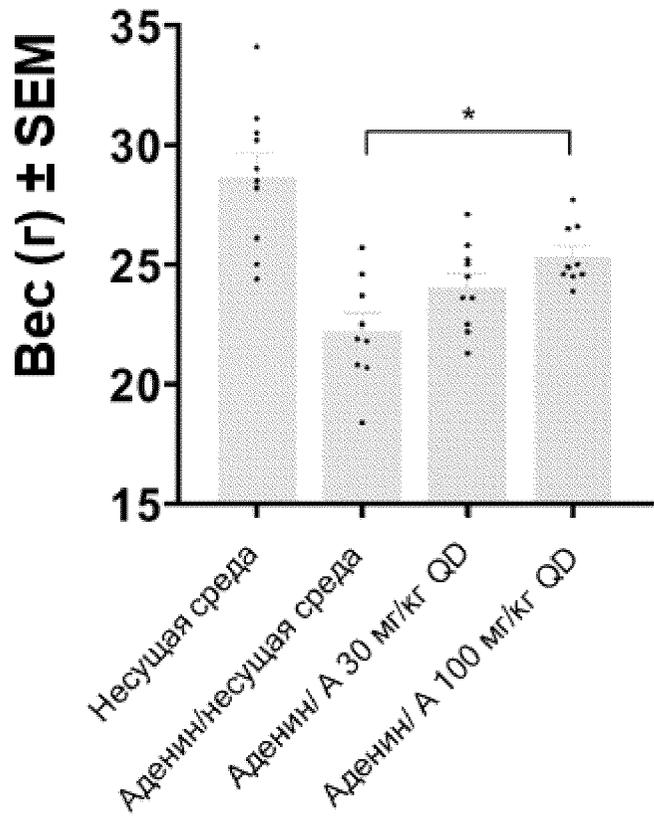
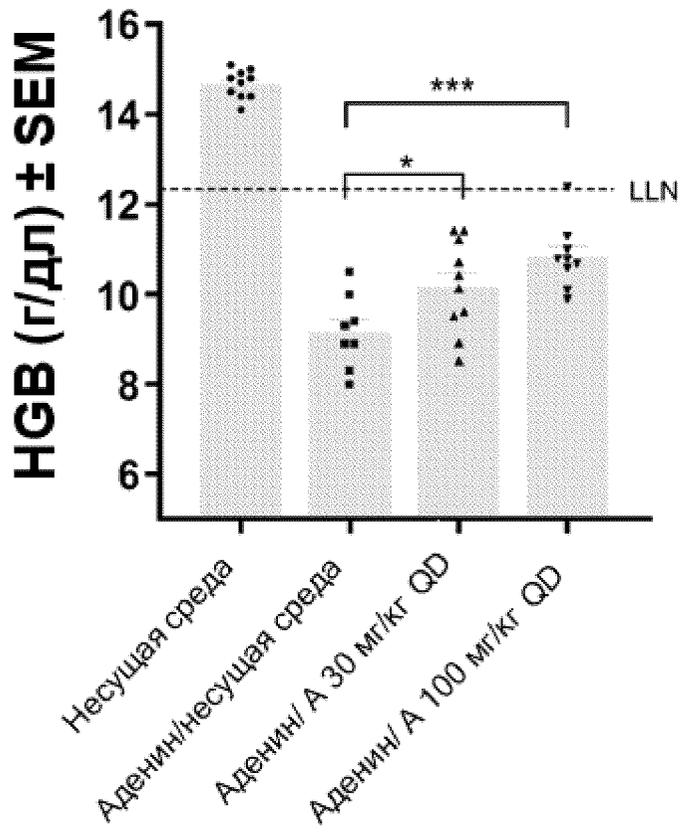
45. Соединение для применения по любому из пп. 38-44, где соединение формулы I вводят в качестве монотерапии для лечения анемии, вызванной хронической болезнью почек (СКД).

46. Соединение для применения по любому из пп. 38-45, где соединение формулы I вводят в дозе от около 5 мг до около 500 мг один раз в сутки (QD).

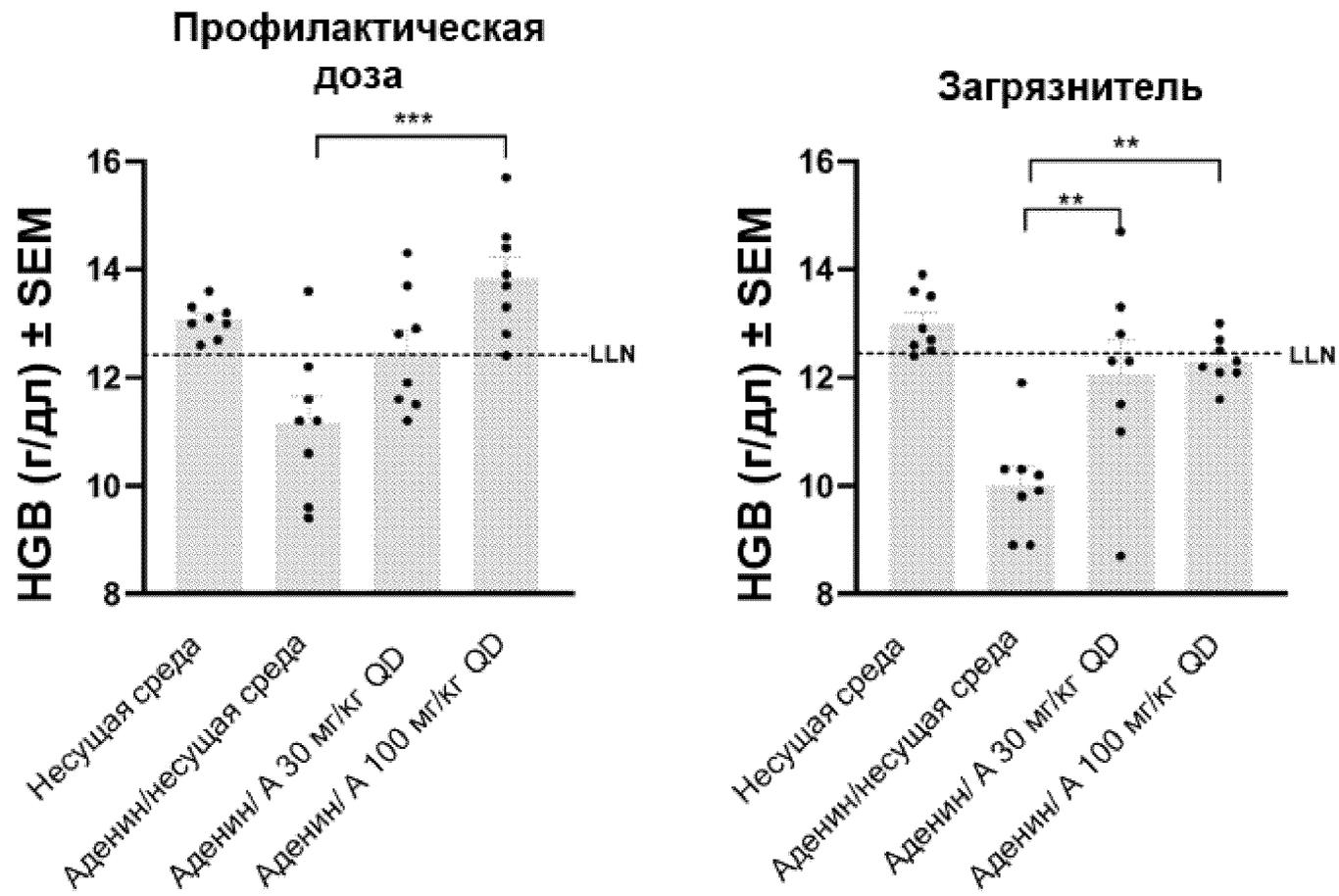
47. Соединение для применения по любому из пп. 38-45, где соединение формулы I вводят в дозе около 50 мг один раз в сутки (QD).

48. Соединение для применения по любому из пп. 38-47, где соединение формулы I вводят в виде таблетки 5 мг, 25 мг или 50 мг или их комбинации.

По доверенности



Фиг. 1



Фиг. 2