

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202390504 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.05.29

(51) Int. Cl. *A61K 31/55* (2006.01)
A61P 7/00 (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.08.03

(54) 2-((4S)-6-(4-ХЛОРОФЕНИЛ)-1-МЕТИЛ-4Н-БЕНЗО[с]ИЗОКСАЗОЛО[4,5-е]АЗЕПИН-4-ИЛ)АЦЕТАМИД ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТРОМБОЦИТЕМИЙ

(31) 63/060,723

(72) Изобретатель:

(32) 2020.08.04

Сендерович Адриан (US)

(33) US

(74) Представитель:

(86) PCT/US2021/044318

Костюшенкова М.Ю., Угрюмов В.М.,
Гизатуллин Ш.Ф., Гизатуллина Е.М.,
Строкова О.В., Джермакян Р.В. (RU)

(87) WO 2022/031686 2022.02.10

(71) Заявитель:

КОНСТЕЛЛЕЙШЕН
ФАРМАСЬЮТИКАЛС, ИНК. (US)

(57) Изобретение относится к применению 2-((4S)-6-(4-хлорфенил)-1-метил-4Н-бензо[с]изоксазоло[4,5-е]азепин-4-ил)ацетамида и их фармацевтически приемлемых солей для лечения тромбоцитемии.

202390504

A1

A1

202390504

2-((4S)-6-(4-ХЛОРОФЕНИЛ)-1-МЕТИЛ-4Н-БЕНЗО[С]ИЗОКСАЗОЛО[4,5- Е]АЗЕПИН-4-ИЛ)АЦЕТАМИД ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТРОМБОЦИТЕМИЙ

РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Данная заявка заявляет приоритет по предварительной заявке США № 63/060723, поданной 4 августа 2021 г., все содержание которой включено в настоящий документ в полном объеме посредством ссылки.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ) является одним из трех филадельфийских хромосом-негативных миелопролиферативных новообразований (МПН) и характеризуется избыточной продукцией клональных тромбоцитов. Около 90% пациентов с ЭТ имеют соматически приобретенные мутации JAK2V617F, кальретикулина (CALR) или рецептора тромбопоэтина (MPL). Хотя роль мутаций JAK2V617F, CALR и MPL в фенотипе заболевания, лейкомической трансформации и вовлечении стволовых клеток неясна, сигнатуры экспрессии генов МПН связаны с усилением передачи сигналов JAK/STAT.

[0003] ЭТ поражает от около 38 до около 50 пациентов на каждые 100000 пациентов в Соединенных Штатах и классифицируется Национальным институтом здравоохранения как редкое заболевание. По оценкам эпидемиологических исследований, частота настоящего заболевания колеблется от 1 до 2,5 новых случаев на 100000 человек в год. Средний возраст при постановке диагноза ЭТ составляет от 65 до 70 лет, и 20% пациентов с ЭТ моложе 40 лет. Соотношение пациентов мужского и женского пола составляет около 1:2.

[0004] Пациенты с ЭТ имеют множественные осложнения, снижающие качество жизни и выживаемость, в том числе опасные для жизни тромботические артериальные и венозные события, что делает это заболевание серьезным. До половины всех пациентов с ЭТ испытывают вазомоторные, тромботические или геморрагические явления в течение болезни. Вазомоторные симптомы, включая головную боль, головокружение, обморок, атипичную боль в груди, акральную парестезию, ретикулярное ливедо, эритромелалгию, судороги, психические расстройства и нарушения зрения, встречаются у 13-40% пациентов с ЭТ. Зуд возникает у 5% пациентов, а другие симптомы, наблюдаемые у пациентов, включают увеличение лимфатических узлов, язвы на пальцах, дисфорию и другие.

[0005] Хронический характер ЭТ требует хорошо переносимого, длительного лечения, основной целью которого является снижение количества тромбоцитов для минимизации

риска тромботических или геморрагических событий при одновременном контроле токсичности и симптомов. Для пациентов с ЭТ низкого риска достаточно низких доз аспирина и наблюдения. Пациентам с ЭТ высокого риска врачи назначают низкие дозы аспирина в сочетании с циторедуктивной терапией. Хотя гидроксимочевина (HU) не одобрена для лечения ЭТ в США, она служит стандартом лечения ЭТ высокого риска и рекомендуется в качестве циторедуктивной терапии первой линии для этих пациентов. HU, как правило, хорошо переносится и дает важные клинические преимущества, но ее применение также сопряжено с серьезными рисками, включая развитие анемии, кожных осложнений и лейкозную трансформацию. Кроме того, у около 20% пациентов, принимающих HU, развивается резистентность и/или непереносимость препарата, согласно определению Европейской сети по лейкемии (ELN). См. Harrison et al., Blood. 2017;130(17):1889-1897 и Varosi et al Leukemia. 2007;21(2):277-280. Ожидаемая продолжительность жизни у пациентов с резистентностью/непереносимостью HU короче, чем у пациентов, которые реагируют на HU. См. Varosi et al., Blood. 2009;113(20):4829-4833. В 14-летнем ретроспективном исследовании с участием 166 пациентов с ЭТ высокого риска, получавших HU в среднем в течение 4,5 лет, 38 (23%) пациентов умерли при среднем наблюдении в течение семи лет после постановки диагноза ЭТ, что привело к 65% выживаемости с начала лечения HU. См. Hernandez-Boluda et al., Br J Haematol. 2011;152(1):81-88. Пациенты, достигшие полного ответа (количество тромбоцитов $\leq 400 \times 10^9/\text{л}$, количество лейкоцитов $\leq 10 \times 10^9/\text{л}$, нормальный размер селезенки и отсутствие симптомов, связанных с заболеванием) с HU, имели 79% 10-летней общей выживаемости; для сравнения, у пациентов с резистентностью к HU общая 10-летняя выживаемость составляла 26%. Пациенты с ЭТ высокого риска, резистентные к и/или непереносимости HU, также имеют более высокий риск трансформации фиброзной и лейкемической болезни, чем пациенты, которые реагируют на HU. См. Hernandez-Boluda et al., Br J Haematol. 2011;152(1):81-88.

[0006] Учитывая бесплодную картину лечения пациентов с ЭТ высокого риска, которые не подходят для лечения, не переносят и/или устойчивы к лечению HU, пациенты с ЭТ высокого риска должны чередовать лечение и, в конечном итоге, прибегать к экспериментальным способам лечения в клинических испытаниях. Кроме того, ни один из доступных в настоящее время способов лечения не проявляет свойств, модифицирующих болезнь, или облегчает бремя симптомов. См. Mora et al., Expert Rev Hematol. 2019;12(3):159-171. Это оправдывает необходимость создания новых способов лечения пациентов с ЭТ высокого риска.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0007] В настоящем документе предложены способы использования 2-((4S)-6-(4-хлорфенил)-1-метил-4Н-бензо[с]изоксазоло[4,5-е]азепин-4-ил)ацетамида, ингибитора семейства бромодоменов и экстратерминальных доменов (ВЕТ) и упоминаемого в настоящем документе как Соединение **1**, и его фармацевтически приемлемых солей для лечения тромбоцитемии (например, ЭТ или ЭТ высокого риска). Было показано, что Соединение **1** ингибирует дифференцировку и пролиферацию aberrantных мегакариоцитов. См. раздел Примеры ниже. Aberrantные мегакариоциты являются движущей силой воспаления и измененного кроветворения при ЭТ.

[0008] В одном аспекте способы, описанные в настоящем документе, применимы для субъектов, которые устойчивы или не переносят лечение гидроксимочевинной (НУ) или терапией, связанной с НУ.

[0009] В одном аспекте лечение Соединением **1** предназначено для нормализации уровней тромбоцитов у субъектов, страдающих тромбоцитемией (например, ЭТ или ЭТ высокого риска).

[0010] В одном аспекте лечение Соединением **1** также предназначено для повышения уровней гемоглобина у субъектов, страдающих тромбоцитемией (например, ЭТ или ЭТ высокого риска). Этот результат полезен для субъектов, которые также страдают анемией или стали анемичными в результате наличия тромбоцитемии. Длительное использование НУ для лечения ЭТ привело к анемии. См. Briere Orphanet J Rare Dis. 2007; 2: 3.

[0011] В одном аспекте лечение Соединением **1** дополнительно предназначено для улучшения количества лейкоцитов у субъекта, страдающего тромбоцитемией (например, эссенциальной тромбоцитемией или эссенциальной тромбоцитемией высокого риска). Количество лейкоцитов обычно повышено у субъектов с ЭТ. См., например, базу данных Национальной организации редких заболеваний и Barbui et al., Blood. 2009 Jul 23; 114(4): 759–763. Кроме того, длительное использование НУ для лечения ЭТ приводило к нейтропении. См. Briere Orphanet J Rare Dis. 2007; 2: 3.

[0012] В одном аспекте лечение Соединением **1** дополнительно предназначено для уменьшения размера селезенки у субъектов, страдающих тромбоцитемией (например, эссенциальной тромбоцитемией или эссенциальной тромбоцитемией высокого риска). Увеличение селезенки присутствует у 10-20% пациентов с ЭТ на момент постановки диагноза. См. Alessandro Andriani et al., Am J Hematol, 2016 Mar;91(3):318-21.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

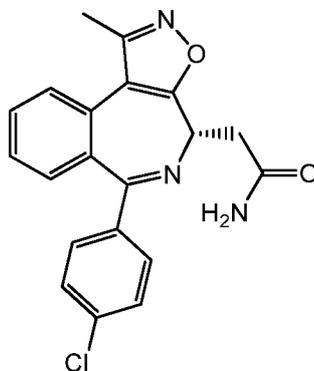
[0013] На **Фиг. 1** проиллюстрировано влияние Соединения **1** на уровни транскриптов мРНК *IL6* и *IL10*.

[0014] На **Фиг. 2** приведены гистограммы, иллюстрирующие эффект Соединения **1** на дифференцировку мегакариоцитов.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0015] В первом аспекте предложены способы лечения эссенциальной тромбоцитемии (ЭТ) у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества 2-((4S)-6-(4-хлорфенил)-1-метил-4Н-бензо[с]изоксазоло[4,5-е]азепин-4-ил)ацетамида или его фармацевтически приемлемой соли. Альтернативно, как часть первого аспекта, предложено терапевтически эффективное количество 2-((4S)-6-(4-хлорфенил)-1-метил-4Н-бензо[с]изоксазоло[4,5-е]азепина-4-ил)ацетамида или его фармацевтически приемлемой соли для лечения ЭТ. В другом альтернативном варианте, дополнительно представленном как часть первого аспекта, используется терапевтически эффективное количество 2-((4S)-6-(4-хлорфенил)-1-метил-4Н-бензо[с]изоксазоло[4,5-е]азепин-4-ил)ацетамида или его фармацевтически приемлемой соли для производства лекарственного средства для лечения ЭТ.

[0016] 2-((4S)-6-(4-хлорфенил)-1-метил-4Н-бензо[с]изоксазоло[4,5-е]азепин-4-ил)ацетамид, также упоминаемый в данном документе как Соединение **1**, представляет собой Соединение 144 в патенте США № 8796261 и представлен следующей структурной формулой:



[0017] Полное содержание патента США № 8796261 включено в данный документ посредством ссылки.

[0018] Тромбоцитемия является известным состоянием, при котором в крови имеется избыточное количество тромбоцитов. Слишком много тромбоцитов может привести к определенным состояниям, включая инсульт, сердечный приступ или тромб в кровеносных сосудах. Различают два типа тромбоцитемии: первичную и вторичную. Первичная тромбоцитемия, синоним эссенциальной тромбоцитемии (ЭТ), представляет собой заболевание, при котором аномальные клетки в костном мозге вызывают увеличение количества тромбоцитов. Субъекты с ЭТ имеют более поздний риск развития

миелофиброза (МФ). МФ отличается от ЭТ тем, что рубцевание влияет на функцию костного мозга у субъектов с МФ. Таким образом, производство тромбоцитов через костный мозг скомпрометировано. При ЭТ существует врожденная проблема кроветворения в костном мозге. Вторичная тромбоцитемия вызывается другим состоянием, таким как анемия, онкологическое заболевание, воспаление, инфекция или в результате операции (например, спленэктомии).

[0019] В одном аспекте считается, что субъекты, которых лечат способами, описанными в настоящем документе, имеют ЭТ, если они диагностированы в соответствии с пересмотренными рекомендациями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2016 г. (Blood Cancer J. 2018 Feb; 8(2): 15)). Например, согласно ВОЗ, должны быть соблюдены все четыре из следующих основных критериев или первые три основных критерия и следующий второстепенный критерий: Основные критерии = 1) количество тромбоцитов больше или равно $450 \times 10^9/\text{л}$ (≥ 450000 мкл); 2) биопсия костного мозга, показывающая пролиферацию в основном линии мегакариоцитов с увеличенным количеством увеличенных зрелых мегакариоцитов с гипердольчатými ядрами. Нет значительного увеличения или смещения влево нейтрофильного гранулопоза или эритропоза и очень редко незначительное (степень 1) увеличение ретикулиновых волокон; 3) не отвечающие критериям ВОЗ для BCR-ABL1 + CML, PV, PMF, MDS или других миелоидных новообразований [см., например, Blood (2016) 127 (20): 2391–2405]; и 4) наличие мутации JAK2, CALR или MPL. Второстепенные критерии = наличие другого клонального маркера (мутация ASXL1, EZH2, TET2, IDH1/IDH2, SRSF2 или SR3B1) или отсутствие идентифицируемой причины тромбоцитоза (например, инфекция, воспаление, железодефицитная анемия).

[0020] Пациентов с ЭТ можно разделить на группы очень низкого, низкого, среднего и высокого риска, согласно пересмотренной Международной прогностической шкале тромбоза при эссенциальной тромбоцитемии (IPSET). См. Barbui et al., Leukemia. 2018;32(5):1057-1069 и Heidar et al., Am J Hematol. 2016;91(4):390-394. Поскольку высокое количество тромбоцитов связано с тромбозом и/или кровотечением, критерии прогноза пациента сосредоточены на риске тромботических или геморрагических осложнений. См. Tefferi et al., Mayo Clin Proc. 2015;90(9):1283-1293. Эти четыре уровня риска определяются по четырем неблагоприятным переменным: тромбоз в анамнезе, возраст > 60 лет, сердечно-сосудистые факторы риска и наличие мутации JAK2V617F. В одном аспекте субъекты, подлежащие лечению способами, описанными в настоящем документе, считаются относящимися к группе высокого риска, если они имеют в анамнезе тромбоз или старше 60 лет с мутациями JAK2; факторы сердечно-сосудистого риска не имеют

сильного прогностического эффекта, особенно у пациентов с высоким риском, статус заболевания которых определяется пожилым возрастом или наличием тромбоза в анамнезе.

[0021] Пациенты с ЭТ также могут быть отнесены к группе высокого риска с использованием критериев, изложенных в исследовании МАЛС-ЕТ Harrison et al., Blood. 2017;130(17):1889-1897. Следовательно, в другом аспекте субъекты, подлежащие лечению способами, описанными в настоящем документе, считаются относящимися к группе высокого риска, если они дополнительно обладают любой из следующих характеристик: 1) они 60 лет и старше; 2) количество тромбоцитов выше чем $1500 \times 10^9/\text{л}$ (в любой момент болезни пациента); 3) имеют ранее документированный тромбоз (включая транзиторную ишемическую атаку (ТИА)), эритромелалгию или мигрень (тяжелую, рецидивирующую, требующую приема лекарств и ощущаемую как вторичную по отношению к МПН) либо после постановки диагноза, либо в течение 10 лет до постановки диагноза и считается, что они связаны с болезнью; 4) имели предшествующее кровотечение, связанное с ЭТ; 5) диабет или гипертония, требующие фармакологической терапии в течение более 60 месяцев.

[0022] В первом аспекте субъект, которого лечат способами, описанными в настоящем документе, имеет ЭТ, характеризующуюся тем, что субъект 1) имеет количество тромбоцитов, превышающее или равное $450 \times 10^9/\text{л}$ (≥ 450000 мкл); 2) имеет биопсию костного мозга, показывающую пролиферацию в основном мегакариоцитарной линии с увеличением количества увеличенных зрелых мегакариоцитов с гипердольчатыми ядрами и отсутствием значительного увеличения или смещения влево нейтрофильного гранулопоэза или эритропоэза и очень редко незначительное (степень 1) увеличение ретикулиновых волокон; 3) несоблюдение критериев ВОЗ для BCR-ABL1 + CML, PV, PMF, MDS или других миелоидных новообразований; и 4) наличие мутации JAK2, CALR или MPL .

[0023] Альтернативно, как часть первого аспекта, субъект, которого лечат способами, описанными в настоящем документе, имеет ЭТ, характеризующуюся тем, что субъект 1) имеет количество тромбоцитов, превышающее или равное $500 \times 10^9/\text{л}$, превышающее или равное $550 \times 10^9/\text{л}$, превышающее или равное $600 \times 10^9/\text{л}$, превышающее или равное $650 \times 10^9/\text{л}$, превышающее или равное $700 \times 10^9/\text{л}$, превышающее или равное $750 \times 10^9/\text{л}$, превышающее или равное $800 \times 10^9/\text{л}$, превышающее или равное $850 \times 10^9/\text{л}$, превышающее или равное $900 \times 10^9/\text{л}$, превышающее или равное $950 \times 10^9/\text{л}$, превышающее или равное $1000 \times 10^9/\text{л}$, превышающее или равное $1050 \times 10^9/\text{л}$, превышающее или равное $1100 \times 10^9/\text{л}$, превышающее или равное $1150 \times 10^9/\text{л}$,

превышающее или равное $1200 \times 10^9/\text{л}$, превышающее или равное $1250 \times 10^9/\text{л}$, превышающее или равное $1300 \times 10^9/\text{л}$, превышающее или равное $1350 \times 10^9/\text{л}$, превышающее или равное $1400 \times 10^9/\text{л}$, или превышающее или равное $1450 \times 10^9/\text{л}$; 2) имеет биопсию костного мозга, показывающую пролиферацию в основном мегакариоцитарной линии с увеличением количества увеличенных зрелых мегакариоцитов с гипердольчатými ядрами и отсутствием значительного увеличения или смещения влево нейтрофильного гранулопоза или эритропоза и очень редко незначительное (степень 1) увеличение ретикулиновых волокон; 3) имеет несоблюдение критериев ВОЗ для BCR-ABL1 + CML, PV, PMF, MDS или других миелоидных новообразований; и 4) имеет наличие мутации JAK2, CALR или MPL.

[0024] Альтернативно, как часть первого аспекта, субъект, которого лечат способами, описанными в настоящем документе, имеет ЭТ, характеризующуюся тем, что субъект 1) имеет количество тромбоцитов, в диапазоне от $450 \times 10^9/\text{л}$ до $1500 \times 10^9/\text{л}$; 2) имеет биопсию костного мозга, показывающую пролиферацию в основном мегакариоцитарной линии с увеличением количества увеличенных зрелых мегакариоцитов с гипердольчатými ядрами и отсутствием значительного увеличения или смещения влево нейтрофильного гранулопоза или эритропоза и очень редко незначительное (степень 1) увеличение ретикулиновых волокон; 3) имеет несоблюдение критериев ВОЗ для BCR-ABL1 + CML, PV, PMF, MDS или других миелоидных новообразований; и 4) имеет наличие мутации JAK2, CALR или MPL.

[0025] Альтернативно, как часть первого аспекта, субъект, которого лечат способами, описанными в настоящем документе, имеет ЭТ, характеризующуюся тем, что субъект 1) имеет количество тромбоцитов в диапазоне от $450 \times 10^9/\text{л}$ до $1500 \times 10^9/\text{л}$, от $500 \times 10^9/\text{л}$ до $1500 \times 10^9/\text{л}$, от $550 \times 10^9/\text{л}$ до $1500 \times 10^9/\text{л}$, от $600 \times 10^9/\text{л}$ до $1500 \times 10^9/\text{л}$, от $650 \times 10^9/\text{л}$ до $1500 \times 10^9/\text{л}$, от $700 \times 10^9/\text{л}$ до $1500 \times 10^9/\text{л}$, от $750 \times 10^9/\text{л}$ до $1500 \times 10^9/\text{л}$, от $800 \times 10^9/\text{л}$ до $1500 \times 10^9/\text{л}$, от $850 \times 10^9/\text{л}$ до $1500 \times 10^9/\text{л}$, от $900 \times 10^9/\text{л}$ до $1500 \times 10^9/\text{л}$, от $950 \times 10^9/\text{л}$ до $1500 \times 10^9/\text{л}$, от $1000 \times 10^9/\text{л}$ до $1500 \times 10^9/\text{л}$, до $1050 \times 10^9/\text{л}$ до $1500 \times 10^9/\text{л}$, от $1100 \times 10^9/\text{л}$ до $1500 \times 10^9/\text{л}$, от $1150 \times 10^9/\text{л}$ до $1500 \times 10^9/\text{л}$, от $1200 \times 10^9/\text{л}$ до $1500 \times 10^9/\text{л}$, от $1250 \times 10^9/\text{л}$ до $1500 \times 10^9/\text{л}$, от $1300 \times 10^9/\text{л}$ до $1500 \times 10^9/\text{л}$, от $1350 \times 10^9/\text{л}$ до $1500 \times 10^9/\text{л}$, от $1400 \times 10^9/\text{л}$ до $1500 \times 10^9/\text{л}$, или от $1450 \times 10^9/\text{л}$ до $1500 \times 10^9/\text{л}$; 2) имеет биопсию костного мозга, показывающую пролиферацию в основном мегакариоцитарной линии с увеличением количества увеличенных зрелых мегакариоцитов с гипердольчатými ядрами и отсутствием значительного увеличения или смещения влево нейтрофильного гранулопоза или эритропоза и очень редко незначительное (степень 1) увеличение ретикулиновых волокон; 3) имеет несоблюдение критериев ВОЗ для BCR-ABL1 + CML,

PV, PMF, MDS или других миелоидных новообразований; и 4) имеет наличие мутации JAK2, CALR или MPL.

[0026] Альтернативно, как часть первого аспекта, субъект, которого лечат способами, описанными в настоящем документе, имеет ЭТ, характеризующуюся тем, что субъект имеет количество тромбоцитов в диапазоне от $450 \times 10^9/\text{л}$ до $1450 \times 10^9/\text{л}$, от $450 \times 10^9/\text{л}$ до $1400 \times 10^9/\text{л}$, от $450 \times 10^9/\text{л}$ до $1350 \times 10^9/\text{л}$, от $450 \times 10^9/\text{л}$ до $1300 \times 10^9/\text{л}$, от $450 \times 10^9/\text{л}$ до $1250 \times 10^9/\text{л}$, от $450 \times 10^9/\text{л}$ до $1200 \times 10^9/\text{л}$, от $450 \times 10^9/\text{л}$ до $1150 \times 10^9/\text{л}$, от $450 \times 10^9/\text{л}$ до $1100 \times 10^9/\text{л}$, от $450 \times 10^9/\text{л}$ до $1050 \times 10^9/\text{л}$, от $450 \times 10^9/\text{л}$ до $1000 \times 10^9/\text{л}$, от $450 \times 10^9/\text{л}$ до $950 \times 10^9/\text{л}$, от $450 \times 10^9/\text{л}$ до $900 \times 10^9/\text{л}$, от $450 \times 10^9/\text{л}$ до $950 \times 10^9/\text{л}$, от $450 \times 10^9/\text{л}$ до $900 \times 10^9/\text{л}$, от $450 \times 10^9/\text{л}$ до $850 \times 10^9/\text{л}$, от $450 \times 10^9/\text{л}$ до $800 \times 10^9/\text{л}$, от $450 \times 10^9/\text{л}$ до $750 \times 10^9/\text{л}$, от $450 \times 10^9/\text{л}$ до $700 \times 10^9/\text{л}$, от $450 \times 10^9/\text{л}$ до $650 \times 10^9/\text{л}$, от $450 \times 10^9/\text{л}$ до $600 \times 10^9/\text{л}$, от $450 \times 10^9/\text{л}$ до $550 \times 10^9/\text{л}$ или от $450 \times 10^9/\text{л}$ до $500 \times 10^9/\text{л}$; 2) имеет биопсию костного мозга, показывающую пролиферацию в основном мегакариоцитарной линии с увеличением количества увеличенных зрелых мегакариоцитов с гипердольчатыми ядрами и отсутствием значительного увеличения или смещения влево нейтрофильного гранулопоэза или эритропоэза и очень редко незначительное (степень 1) увеличение ретикулиновых волокон; 3) имеет несоблюдение критериев ВОЗ для BCR-ABL1 + CML, PV, PMF, MDS или других миелоидных новообразований; и 4) имеет наличие мутации JAK2, CALR или MPL.

[0027] Во втором аспекте субъект, которого лечат способами, описанными в настоящем документе, имеет ЭТ, характеризующуюся тем, что субъект 1) имеет количество тромбоцитов, превышающее или равное $450 \times 10^9/\text{л}$ (≥ 450000 мкл); 2) имеет биопсию костного мозга, показывающую пролиферацию в основном мегакариоцитарной линии с увеличением количества увеличенных зрелых мегакариоцитов с гипердольчатыми ядрами и отсутствием значительного увеличения или смещения влево нейтрофильного гранулопоэза или эритропоэза и очень редко незначительное (степень 1) увеличение ретикулиновых волокон; 3) несоблюдение критериев ВОЗ для BCR-ABL1 + CML, PV, PMF, MDS или других миелоидных новообразований; и 4) имеет демонстрацию наличия другого клонального маркера (например, мутация ASXL1, EZH2, TET2, IDH1/IDH2, SRSF2 или SR3B1) или отсутствие идентифицируемой причины тромбоцитоза (например, инфекция, воспаление, железодефицитная анемия).

[0028] Альтернативно, как часть второго аспекта, субъект, которого лечат способами, описанными в настоящем документе, имеет ЭТ, характеризующуюся тем, что субъект 1) имеет количество тромбоцитов, превышающее или равное $500 \times 10^9/\text{л}$, превышающее или равное $550 \times 10^9/\text{л}$, превышающее или равное $600 \times 10^9/\text{л}$, превышающее или равное $650 \times$

10⁹/л, превышающее или равное 700 x 10⁹/л, превышающее или равное 750 x 10⁹/л, превышающее или равное 800 x 10⁹/л, превышающее или равное 850 x 10⁹/л, превышающее или равное 900 x 10⁹/л, превышающее или равное 950 x 10⁹/л, превышающее или равное 1000 x 10⁹/л, превышающее или равное 1050 x 10⁹/л, превышающее или равное 1100 x 10⁹/л, превышающее или равное 1150 x 10⁹/л, превышающее или равное 1200 x 10⁹/л, превышающее или равное 1250 x 10⁹/л, превышающее или равное 1300 x 10⁹/л, превышающее или равное 1350 x 10⁹/л, превышающее или равное 1400 x 10⁹/л, или превышающее или равное 1450 x 10⁹/л; 2) имеет биопсию костного мозга, показывающую пролиферацию в основном мегакариоцитарной линии с увеличением количества увеличенных зрелых мегакариоцитов с гипердольчатыми ядрами и отсутствием значительного увеличения или смещения влево нейтрофильного гранулопоэза или эритропоэза и очень редко незначительное (степень 1) увеличение ретикулиновых волокон; 3) имеет несоблюдение критериев ВОЗ для BCR-ABL1 + CML, PV, PMF, MDS или других миелоидных новообразований; и 4) имеет демонстрацию наличия другого клонального маркера (например, мутация ASXL1, EZH2, TET2, IDH1/IDH2, SRSF2 или SR3B1) или отсутствие идентифицируемой причины тромбоцитоза (например, инфекция, воспаление, железодефицитная анемия).

[0029] Альтернативно, как часть второго аспекта, субъект, которого лечат способами, описанными в настоящем документе, имеет ЭТ, характеризующуюся тем, что субъект 1) имеет количество тромбоцитов, в диапазоне от 450 x 10⁹/л до 1500 x 10⁹/л; 2) имеет биопсию костного мозга, показывающую пролиферацию в основном мегакариоцитарной линии с увеличением количества увеличенных зрелых мегакариоцитов с гипердольчатыми ядрами и отсутствием значительного увеличения или смещения влево нейтрофильного гранулопоэза или эритропоэза и очень редко незначительное (степень 1) увеличение ретикулиновых волокон; 3) имеет несоблюдение критериев ВОЗ для BCR-ABL1 + CML, PV, PMF, MDS или других миелоидных новообразований; и 4) имеет демонстрацию наличия другого клонального маркера (например, мутация ASXL1, EZH2, TET2, IDH1/IDH2, SRSF2 или SR3B1) или отсутствие идентифицируемой причины тромбоцитоза (например, инфекция, воспаление, железодефицитная анемия).

[0030] Альтернативно, как часть второго аспекта, субъект, которого лечат способами, описанными в настоящем документе, имеет ЭТ, характеризующуюся тем, что субъект 1) имеет количество тромбоцитов в диапазоне от 450 x 10⁹/л до 1500 x 10⁹/л, от 500 x 10⁹/л до 1500 x 10⁹/л, от 550 x 10⁹/л до 1500 x 10⁹/л, от 600 x 10⁹/л до 1500 x 10⁹/л, от 650 x 10⁹/л до 1500 x 10⁹/л, от 700 x 10⁹/л до 1500 x 10⁹/л, от 750 x 10⁹/л до 1500 x 10⁹/л, от 800 x 10⁹/л до

1500 x 10⁹/л, от 850 x 10⁹/л до 1500 x 10⁹/л, от 900 x 10⁹/л до 1500 x 10⁹/л, от 950 x 10⁹/л до 1500 x 10⁹/л, от 1000 x 10⁹/л до 1500 x 10⁹/л, до 1050 x 10⁹/л до 1500 x 10⁹/л, от 1100 x 10⁹/л до 1500 x 10⁹/л, от 1150 x 10⁹/л до 1500 x 10⁹/л, от 1200 x 10⁹/л до 1500 x 10⁹/л, от 1250 x 10⁹/л до 1500 x 10⁹/л, от 1300 x 10⁹/л до 1500 x 10⁹/л, от 1350 x 10⁹/л до 1500 x 10⁹/л, от 1400 x 10⁹/л до 1500 x 10⁹/л, или от 1450 x 10⁹/л до 1500 x 10⁹/л; 2) имеет биопсию костного мозга, показывающую пролиферацию в основном мегакариоцитарной линии с увеличением количества увеличенных зрелых мегакариоцитов с гипердольчатými ядрами и отсутствием значительного увеличения или смещения влево нейтрофильного гранулопоза или эритропоза и очень редко незначительное (степень 1) увеличение ретикулиновых волокон; 3) имеет несоблюдение критериев ВОЗ для BCR-ABL1 + CML, PV, PMF, MDS или других миелоидных новообразований; и 4) имеет демонстрацию наличия другого клонального маркера (например, мутация ASXL1, EZH2, TET2, IDH1/IDH2, SRSF2 или SR3B1) или отсутствие идентифицируемой причины тромбоцитоза (например, инфекция, воспаление, железодефицитная анемия).

[0031] Альтернативно, как часть второго аспекта, субъект, которого лечат способами, описанными в настоящем документе, имеет ЭТ, характеризующуюся тем, что субъект 1) имеет количество тромбоцитов в диапазоне от 450 x 10⁹/л до 1450 x 10⁹/л, от 450 x 10⁹/л до 1400 x 10⁹/л, от 450 x 10⁹/л до 1350 x 10⁹/л, от 450 x 10⁹/л до 1300 x 10⁹/л, от 450 x 10⁹/л до 1250 x 10⁹/л, от 450 x 10⁹/л до 1200 x 10⁹/л, от 450 x 10⁹/л до 1150 x 10⁹/л, от 450 x 10⁹/л до 1100 x 10⁹/л, от 450 x 10⁹/л до 1050 x 10⁹/л, от 450 x 10⁹/л до 1000 x 10⁹/л, от 450 x 10⁹/л до 950 x 10⁹/л, от 450 x 10⁹/л до 900 x 10⁹/л, от 450 x 10⁹/л до 950 x 10⁹/л, от 450 x 10⁹/л до 900 x 10⁹/л, от 450 x 10⁹/л до 850 x 10⁹/л, от 450 x 10⁹/л до 800 x 10⁹/л, от 450 x 10⁹/л до 750 x 10⁹/л, от 450 x 10⁹/л до 700 x 10⁹/л, от 450 x 10⁹/л до 650 x 10⁹/л, от 450 x 10⁹/л до 600 x 10⁹/л, от 450 x 10⁹/л до 550 x 10⁹/л или от 450 x 10⁹/л до 500 x 10⁹/л; 2) имеет биопсию костного мозга, показывающую пролиферацию в основном мегакариоцитарной линии с увеличением количества увеличенных зрелых мегакариоцитов с гипердольчатými ядрами и отсутствием значительного увеличения или смещения влево нейтрофильного гранулопоза или эритропоза и очень редко незначительное (степень 1) увеличение ретикулиновых волокон; 3) имеет несоблюдение критериев ВОЗ для BCR-ABL1 + CML, PV, PMF, MDS или других миелоидных новообразований; и 4) имеет демонстрацию наличия другого клонального маркера (например, мутация ASXL1, EZH2, TET2, IDH1/IDH2, SRSF2 или SR3B1) или отсутствие идентифицируемой причины тромбоцитоза (например, инфекция, воспаление, железодефицитная анемия).

[0032] В третьем аспекте субъект, которого лечат способами, описанными в настоящем документе, имеет ЭТ высокого риска, характеризующуюся тем, что субъект 1)

имеет число тромбоцитов, как описано выше в первом или втором аспектах; 2) имеет биопсию костного мозга, показывающую пролиферацию в основном мегакариоцитарной линии с увеличением количества увеличенных зрелых мегакариоцитов с гипердольчатыми ядрами и отсутствием значительного увеличения или смещения влево нейтрофильного гранулопоэза или эритропоэза и очень редко незначительное (степень 1) увеличение ретикулиновых волокон; 3) имеет несоблюдение критериев ВОЗ для BCR-ABL1 + CML, PV, PMF, MDS или других миелоидных новообразований; 4) имеет наличие мутации JAK2, CALR или MPL; и по меньшей мере одну дополнительную характеристику, выбранную из: i) возраст субъекта 60 лет или старше; ii) ранее подтвержденный тромбоз (или недокументированный или текущий тромбоз); iii) предшествующее кровотечение, связанное с ЭТ (или текущее кровотечение, связанное с ЭТ); и iv) диабет или гипертония, требующие фармакологической терапии в течение более 60 месяцев (в прошлом или настоящем).

[0033] Альтернативно, как часть третьего аспекта, субъект, которого лечат способами, описанными в настоящем документе, имеет ЭТ высокого риска, характеризующуюся тем, что субъект 1) имеет количество тромбоцитов, как описано выше в первом или втором аспекте; 2) имеет биопсию костного мозга, показывающую пролиферацию в основном мегакариоцитарной линии с увеличением количества увеличенных зрелых мегакариоцитов с гипердольчатыми ядрами и отсутствием значительного увеличения или смещения влево нейтрофильного гранулопоэза или эритропоэза и очень редко незначительное (степень 1) увеличение ретикулиновых волокон; 3) имеет несоблюдение критериев ВОЗ для BCR-ABL1 + CML, PV, PMF, MDS или других миелоидных новообразований; 4) имеет демонстрацию наличия другого клонального маркера (мутация ASXL1, EZH2, TET2, IDH1/IDH2, SRSF2 или SR3B1) или отсутствие идентифицируемой причины тромбоцитоза (например, инфекция, воспаление, железодефицитная анемия); и по меньшей мере одну дополнительную характеристику, выбранную из: i) возраст субъекта 60 лет или старше; ii) ранее подтвержденный тромбоз (или недокументированный или текущий тромбоз); iii) предшествующее кровотечение, связанное с ЭТ (или текущее кровотечение, связанное с ЭТ); и iv) диабет или гипертония, требующие фармакологической терапии в течение более 60 месяцев (в прошлом или настоящем).

[0034] Альтернативно, как часть третьего аспекта, субъект, которого лечат способами, описанными в настоящем документе, имеет ЭТ высокого риска, характеризующуюся тем, что субъект 1) имеет количество тромбоцитов, как описано выше в первом или втором аспекте; 2) имеет биопсию костного мозга, показывающую пролиферацию в основном

мегакариоцитарной линии с увеличением количества увеличенных зрелых мегакариоцитов с гипердольчатыми ядрами и отсутствием значительного увеличения или смещения влево нейтрофильного гранулопоэза или эритропоэза и очень редко незначительное (степень 1) увеличение ретикулиновых волокон; 3) имеет несоблюдение критериев ВОЗ для BCR-ABL1 + CML, PV, PMF, MDS или других миелоидных новообразований; 4) имеет наличие мутации JAK2, CALR или MPL ; и по меньшей мере одну дополнительную характеристику, выбранную из: i) возраст субъекта 60 лет или старше; ii) ранее подтвержденная транзиторная ишемическая атака (ТИА) (или недокументированная или текущая ТИА); iii) предшествующее кровотечение, связанное с ЭТ (или текущее кровотечение, связанное с ЭТ); и iv) диабет или гипертония, требующие фармакологической терапии в течение более 60 месяцев (в прошлом или настоящем).

[0035] Альтернативно, как часть третьего аспекта, субъект, которого лечат способами, описанными в настоящем документе, имеет ЭТ высокого риска, характеризующуюся тем, что субъект 1) имеет количество тромбоцитов, как описано выше в первом или втором аспекте; 2) имеет биопсию костного мозга, показывающую пролиферацию в основном мегакариоцитарной линии с увеличением количества увеличенных зрелых мегакариоцитов с гипердольчатыми ядрами и отсутствием значительного увеличения или смещения влево нейтрофильного гранулопоэза или эритропоэза и очень редко незначительное (степень 1) увеличение ретикулиновых волокон; 3) имеет несоблюдение критериев ВОЗ для BCR-ABL1 + CML, PV, PMF, MDS или других миелоидных новообразований; 4) имеет демонстрацию наличия другого клонального маркера (мутация ASXL1, EZH2, TET2, IDH1/IDH2, SRSF2 или SR3B1) или отсутствие идентифицируемой причины тромбоцитоза (например, инфекция, воспаление, железодефицитная анемия); и по меньшей мере одну дополнительную характеристику, выбранную из: i) возраст субъекта 60 лет или старше; ii) ранее подтвержденная транзиторная ишемическая атака (ТИА) (или недокументированная или текущая ТИА); iii) предшествующее кровотечение, связанное с ЭТ (или текущее кровотечение, связанное с ЭТ); и iv) диабет или гипертония, требующие фармакологической терапии в течение более 60 месяцев (в прошлом или настоящем).

[0036] Альтернативно, как часть третьего аспекта, субъект, которого лечат способами, описанными в настоящем документе, имеет ЭТ высокого риска, характеризующуюся тем, что субъект 1) имеет число тромбоцитов, как описано выше в первом или втором аспектах; 2) имеет биопсию костного мозга, показывающую пролиферацию в основном мегакариоцитарной линии с увеличением количества увеличенных зрелых мегакариоцитов с гипердольчатыми ядрами и отсутствием значительного увеличения или

смещения влево нейтрофильного гранулопоза или эритропоза и очень редко незначительное (степень 1) увеличение ретикулиновых волокон; 3) имеет несоблюдение критериев ВОЗ для BCR-ABL1 + CML, PV, PMF, MDS или других миелоидных новообразований; 4) имеет наличие мутации JAK2, CALR или MPL; и по меньшей мере одну дополнительную характеристику, выбранную из: i) возраст субъекта 60 лет или старше; ii) ранее подтвержденная эритромелалгия (или недокументированная или текущая эритромелалгия); iii) предшествующее кровотечение, связанное с ЭТ (или текущее кровотечение, связанное с ЭТ); и iv) диабет или гипертония, требующие фармакологической терапии в течение более 60 месяцев (в прошлом или настоящем).

[0037] Альтернативно, как часть третьего аспекта, субъект, которого лечат способами, описанными в настоящем документе, имеет ЭТ высокого риска, характеризующуюся тем, что субъект 1) имеет количество тромбоцитов, как описано выше в первом или втором аспекте; 2) имеет биопсию костного мозга, показывающую пролиферацию в основном мегакариоцитарной линии с увеличением количества увеличенных зрелых мегакариоцитов с гипердольчатыми ядрами и отсутствием значительного увеличения или смещения влево нейтрофильного гранулопоза или эритропоза и очень редко незначительное (степень 1) увеличение ретикулиновых волокон; 3) имеет несоблюдение критериев ВОЗ для BCR-ABL1 + CML, PV, PMF, MDS или других миелоидных новообразований; 4) имеет демонстрацию наличия другого клонального маркера (мутация ASXL1, EZH2, TET2, IDH1/IDH2, SRSF2 или SR3B1) или отсутствие идентифицируемой причины тромбоцитоза (например, инфекция, воспаление, железодефицитная анемия); и по меньшей мере одну дополнительную характеристику, выбранную из: i) возраст субъекта 60 лет или старше; ii) ранее подтвержденная эритромелалгия (или недокументированная или текущая эритромелалгия); iii) предшествующее кровотечение, связанное с ЭТ (или текущее кровотечение, связанное с ЭТ); и iv) диабет или гипертония, требующие фармакологической терапии в течение более 60 месяцев (в прошлом или настоящем).

[0038] Альтернативно, как часть третьего аспекта, субъект, которого лечат способами, описанными в настоящем документе, имеет ЭТ высокого риска, характеризующуюся тем, что субъект 1) имеет количество тромбоцитов, как описано выше в первом или втором аспекте; 2) имеет биопсию костного мозга, показывающую пролиферацию в основном мегакариоцитарной линии с увеличением количества увеличенных зрелых мегакариоцитов с гипердольчатыми ядрами и отсутствием значительного увеличения или смещения влево нейтрофильного гранулопоза или эритропоза и очень редко незначительное (степень 1) увеличение ретикулиновых волокон; 3) имеет несоблюдение

критериев ВОЗ для BCR-ABL1 + CML, PV, PMF, MDS или других миелоидных новообразований; 4) имеет наличие мутации JAK2, CALR или MPL ; и по меньшей мере одну дополнительную характеристику, выбранную из: i) возраст субъекта 60 лет или старше; ii) предшествующая задокументированная мигрень, которая является тяжелой, рецидивирующей, требующей приема лекарств и считается вторичной по отношению к ЭТ (или недокументированная или текущая мигрень, которая является тяжелой, рецидивирующей, требующей медикаментозного лечения и считается вторичной по отношению к ЭТ); iii) предшествующее кровотечение, связанное с ЭТ (или текущее кровотечение, связанное с ЭТ); и iv) диабет или гипертония, требующие фармакологической терапии в течение более 60 месяцев (в прошлом или настоящем).

[0039] Альтернативно, как часть третьего аспекта, субъект, которого лечат способами, описанными в настоящем документе, имеет ЭТ высокого риска, характеризующуюся тем, что субъект 1) имеет количество тромбоцитов, как описано выше в первом или втором аспекте; 2) имеет биопсию костного мозга, показывающую пролиферацию в основном мегакариоцитарной линии с увеличением количества увеличенных зрелых мегакариоцитов с гипердольчатыми ядрами и отсутствием значительного увеличения или смещения влево нейтрофильного гранулопоэза или эритропоэза и очень редко незначительное (степень 1) увеличение ретикулиновых волокон; 3) имеет несоблюдение критериев ВОЗ для BCR-ABL1 + CML, PV, PMF, MDS или других миелоидных новообразований; 4) имеет демонстрацию наличия другого клонального маркера (мутация ASXL1, EZH2, TET2, IDH1/IDH2, SRSF2 или SR3B1) или отсутствие идентифицируемой причины тромбоцитоза (например, инфекция, воспаление, железодефицитная анемия); и по меньшей мере одну дополнительную характеристику, выбранную из: i) возраст субъекта 60 лет или старше; ii) ранее зарегистрированная мигрень, которая является тяжелой, рецидивирующей, требующей медикаментозного лечения и считается вторичной по отношению к ЭТ (или недокументированная или текущая мигрень, которая является тяжелой, рецидивирующей, требующей медикаментозного лечения и считается вторичной по отношению к ЭТ); iii) а предшествующее кровотечение, связанное с ЭТ (или текущее кровотечение, связанное с ЭТ); и iv) диабет или гипертония, требующие фармакологической терапии в течение более 60 месяцев (в прошлом или настоящем).

[0040] В четвертом аспекте субъект, которого лечат способами, описанными в настоящем документе, имеет ЭТ высокого риска, характеризующуюся тем, что субъект 1) имеет количество тромбоцитов более $1500 \times 10^9/\text{л}$ (в любой момент заболевания); 2) имеет биопсию костного мозга, показывающую пролиферацию в основном мегакариоцитарной линии с увеличением количества увеличенных зрелых мегакариоцитов с гипердольчатыми

ядрами и отсутствием значительного увеличения или смещения влево нейтрофильного гранулопоэза или эритропоэза и очень редко незначительное (степень 1) увеличение ретикулиновых волокон; 3) имеет несоблюдение критериев ВОЗ для BCR-ABL1 + CML, PV, PMF, MDS или других миелоидных новообразований; 4) имеет наличие мутации JAK2, CALR или MPL; и по меньшей мере одну дополнительную характеристику, выбранную из: i) возраст субъекта 60 лет или старше; ii) ранее подтвержденный тромбоз (или недокументированный или текущий тромбоз); iii) предшествующее кровотечение, связанное с ЭТ (или текущее кровотечение, связанное с ЭТ); и iv) диабет или гипертония, требующие фармакологической терапии в течение более 60 месяцев (в прошлом или настоящем).

[0041] Альтернативно, как часть четвертого аспекта, субъект, которого лечат способами, описанными в настоящем документе, имеет ЭТ высокого риска, характеризующуюся тем, что субъект 1) имеет количество тромбоцитов более $1500 \times 10^9/\text{л}$ (в любой момент заболевания); 2) имеет биопсию костного мозга, показывающую пролиферацию в основном мегакариоцитарной линии с увеличенным количеством увеличенных зрелых мегакариоцитов с гипердольчатыми ядрами и отсутствием значительного увеличения или смещения влево нейтрофильного гранулопоэза или эритропоэза и очень редко незначительное (степень 1) увеличение ретикулиновых волокон; 3) имеет несоблюдение критериев ВОЗ для BCR-ABL1 + CML, PV, PMF, MDS или других миелоидных новообразований; 4) имеет демонстрацию наличия другого клонального маркера (мутация ASXL1, EZH2, TET2, IDH1/IDH2, SRSF2 или SR3B1) или отсутствие идентифицируемой причины тромбоцитоза (например, инфекция, воспаление, железодефицитная анемия); и по меньшей мере одну дополнительную характеристику, выбранную из: i) возраст субъекта 60 лет или старше; ii) ранее подтвержденный тромбоз (или недокументированный или текущий тромбоз); iii) предшествующее кровотечение, связанное с ЭТ (или текущее кровотечение, связанное с ЭТ); и iv) диабет или гипертония, требующие фармакологической терапии в течение более 60 месяцев (в прошлом или настоящем).

[0042] Альтернативно, как часть четвертого аспекта, субъект, которого лечат способами, описанными в настоящем документе, имеет ЭТ высокого риска, характеризующуюся тем, что субъект 1) имеет количество тромбоцитов более чем $1500 \times 10^9/\text{л}$ (в любой момент заболевания); 2) имеет биопсию костного мозга, показывающую пролиферацию в основном мегакариоцитарной линии с увеличенным количеством увеличенных зрелых мегакариоцитов с гипердольчатыми ядрами и отсутствием значительного увеличения или смещения влево нейтрофильного

гранулопоза или эритропоза и очень редко незначительное (степень 1) увеличение ретикулиновых волокон; 3) имеет несоблюдение критериев ВОЗ для BCR-ABL1 + CML, PV, PMF, MDS или других миелоидных новообразований; 4) имеет наличие мутации JAK2, CALR или MPL; и по меньшей мере одну дополнительную характеристику, выбранную из: i) возраст субъекта 60 лет или старше; ii) ранее задокументированная транзиторная ишемическая атака (ТИА); iii) предшествующее кровотечение, связанное с ЭТ; и iv) диабет или гипертония, требующие фармакологической терапии в течение более 60 месяцев.

[0043] Альтернативно, как часть четвертого аспекта, субъект, которого лечат способами, описанными в настоящем документе, имеет ЭТ высокого риска, характеризующуюся тем, что субъект 1) имеет количество тромбоцитов более чем $1500 \times 10^9/\text{л}$ (в любой момент заболевания); 2) имеет биопсию костного мозга, показывающую пролиферацию в основном мегакариоцитарной линии с увеличенным количеством увеличенных зрелых мегакариоцитов с гипердольчатыми ядрами и отсутствием значительного увеличения или смещения влево нейтрофильного гранулопоза или эритропоза, и очень редко незначительное (степень 1) увеличение ретикулиновых волокон; 3) имеет несоблюдение критериев ВОЗ для BCR-ABL1 + CML, PV, PMF, MDS или других миелоидных новообразований; 4) демонстрирует другой клональный маркер (мутация ASXL1, EZH2, TET2, IDH1/IDH2, SRSF2 или SR3B1) или отсутствие идентифицируемой причины тромбоцитоза (например, инфекция, воспаление, железодефицитная анемия); и по меньшей мере одну дополнительную характеристику, выбранную из: i) возраст субъекта 60 лет или старше; ii) ранее подтвержденная транзиторная ишемическая атака (ТИА) (или недокументированная или текущая ТИА); iii) предшествующее кровотечение, связанное с ЭТ (или текущее кровотечение, связанное с ЭТ); и iv) диабет или гипертония, требующие фармакологической терапии в течение более 60 месяцев (в прошлом или настоящем).

[0044] Альтернативно, как часть четвертого аспекта, субъект, которого лечат способами, описанными в настоящем документе, имеет ЭТ высокого риска, характеризующуюся тем, что субъект 1) имеет количество тромбоцитов более чем $1500 \times 10^9/\text{л}$ (в любой момент заболевания); 2) имеет биопсию костного мозга, показывающую пролиферацию в основном мегакариоцитарной линии с увеличенным количеством увеличенных зрелых мегакариоцитов с гипердольчатыми ядрами и отсутствием значительного увеличения или смещения влево нейтрофильного гранулопоза или эритропоза и очень редко незначительное (степень 1) увеличение ретикулиновых волокон; 3) имеет несоблюдение критериев ВОЗ для BCR-ABL1 + CML, PV, PMF, MDS

или других миелоидных новообразований; 4) имеет наличие мутации JAK2, CALR или MPL; и по меньшей мере одну дополнительную характеристику, выбранную из: i) возраст субъекта 60 лет или старше; ii) ранее документированная эритромелалгия (или недокументированная или текущая эритромелалгия); iii) предшествующее кровотечение, связанное с ЭТ (или текущее кровотечение, связанное с ЭТ); и iv) диабет или гипертония, требующие фармакологической терапии в течение более 60 месяцев (в прошлом или настоящем).

[0045] Альтернативно, как часть четвертого аспекта, субъект, которого лечат способами, описанными в настоящем документе, имеет ЭТ высокого риска, характеризующуюся тем, что субъект 1) имеет количество тромбоцитов более чем $1500 \times 10^9/\text{л}$ (в любой момент заболевания); 2) имеет биопсию костного мозга, показывающую пролиферацию в основном мегакариоцитарной линии с увеличенным количеством увеличенных зрелых мегакариоцитов с гипердольчатыми ядрами и отсутствием значительного увеличения или смещения влево нейтрофильного гранулопоэза или эритропоэза, и очень редко незначительное (степень 1) увеличение ретикулиновых волокон; 3) имеет несоблюдение критериев ВОЗ для BCR-ABL1 + CML, PV, PMF, MDS или других миелоидных новообразований; 4) демонстрирует другой клональный маркер (мутация ASXL1, EZH2, TET2, IDH1/IDH2, SRSF2 или SR3B1) или отсутствие идентифицируемой причины тромбоцитоза (например, инфекция, воспаление, железодефицитная анемия); и по меньшей мере одну дополнительную характеристику, выбранную из: i) возраст субъекта 60 лет или старше; ii) ранее подтвержденная эритромелалгия (или недокументированная или текущая эритромелалгия); iii) предшествующее кровотечение, связанное с ЭТ (или текущее кровотечение, связанное с ЭТ); и iv) диабет или гипертония, требующие фармакологической терапии в течение более 60 месяцев (в прошлом или настоящем).

[0046] Альтернативно, как часть четвертого аспекта, субъект, которого лечат способами, описанными в настоящем документе, имеет ЭТ высокого риска, характеризующуюся тем, что субъект 1) имеет количество тромбоцитов более чем $1500 \times 10^9/\text{л}$ (в любой момент заболевания); 2) имеет биопсию костного мозга, показывающую пролиферацию в основном мегакариоцитарной линии с увеличенным количеством увеличенных зрелых мегакариоцитов с гипердольчатыми ядрами и отсутствием значительного увеличения или смещения влево нейтрофильного гранулопоэза или эритропоэза и очень редко незначительное (степень 1) увеличение ретикулиновых волокон; 3) имеет несоблюдение критериев ВОЗ для BCR-ABL1 + CML, PV, PMF, MDS или других миелоидных новообразований; 4) имеет наличие мутации JAK2, CALR или

MPL; и по меньшей мере одну дополнительную характеристику, выбранную из: i) возраст субъекта 60 лет или старше; ii) предшествующая задокументированная мигрень, которая является тяжелой, рецидивирующей, требующей лечения и считается вторичной по отношению к ЭТ (или недокументированная или текущая мигрень, которая является тяжелой, рецидивирующей, требующей медикаментозного лечения и считается вторичной по отношению к ЭТ); iii) предшествующее кровотечение, связанное с ЭТ (или текущее кровотечение, связанное с ЭТ); и iv) диабет или гипертония, требующие фармакологической терапии в течение более 60 месяцев (в прошлом или настоящем).

[0047] Альтернативно, как часть четвертого аспекта, субъект, которого лечат способами, описанными в настоящем документе, имеет ЭТ высокого риска, характеризующуюся тем, что субъект 1) имеет количество тромбоцитов более чем $1500 \times 10^9/\text{л}$ (в любой момент заболевания); 2) имеет биопсию костного мозга, показывающую пролиферацию в основном мегакариоцитарной линии с увеличенным количеством увеличенных зрелых мегакариоцитов с гипердольчатыми ядрами и отсутствием значительного увеличения или смещения влево нейтрофильного гранулопоэза или эритропоэза и очень редко незначительное (степень 1) увеличение ретикулиновых волокон; 3) имеет несоблюдение критериев ВОЗ для BCR-ABL1 + CML, PV, PMF, MDS или других миелоидных новообразований; 4) наличие другого клонального маркера (мутация ASXL1, EZH2, TET2, IDH1/IDH2, SRSF2 или SR3B1) или отсутствие идентифицируемой причины тромбоцитоза (например, инфекция, воспаление, железодефицитная анемия); и по меньшей мере одну дополнительную характеристику, выбранную из: i) возраст субъекта 60 лет или старше; ii) предшествующая задокументированная мигрень, которая является тяжелой, рецидивирующей, требующей медикаментозного лечения и считается вторичной по отношению к ЭТ (или недокументированная или текущая мигрень, которая является тяжелой, рецидивирующей, требующей медикаментозного лечения и считается вторичной по отношению к ЭТ); iii) предшествующее кровотечение, связанное с ЭТ (или текущее кровотечение, связанное с ЭТ); и iv) диабет или гипертония, требующие фармакологической терапии в течение более 60 месяцев (в прошлом или настоящем).

[0048] В пятом аспекте показания количества тромбоцитов у субъекта, как определено в настоящем документе (например, как в любом из аспектов с первого по четвертый), получены в течение 2 лет или менее, 1 года или менее, 11 месяцев или менее, 10 месяцев или менее, 9 месяцев или менее, 8 месяцев или менее, 7 месяцев или менее, 6 месяцев или менее, 5 месяцев или менее, четырех месяцев или менее, 3 месяцев или менее, двух месяцев или менее, 1 месяца или менее, 2 недель или менее, 1 недели или менее, 6 дней

или менее, 5 дней или менее, 4 дней или менее, 2 дней или менее или за 1 день до введения 2-((4S)-6-(4-хлорфенил)-1-метил-4Н-бензо[с]изоксазоло[4,5-е]азепин-4-ил)ацетамида или его фармацевтически приемлемой соли.

[0049] Термины «субъект» и «пациент» могут использоваться взаимозаменяемо и относиться к человеку, нуждающемуся в лечении.

[0050] В шестом аспекте субъект, подлежащий лечению по настоящему документу (например, как в любом из аспектов с первого по пятый), не переносит, устойчив или у него прогрессирует рецидив лечения НУ. В контексте данного документа термин «непереносимость» или «непереносимость НУ» относится к неспособности субъекта переносить побочные действия НУ, как правило, при терапевтической или субтерапевтической дозе. В контексте данного документа термин «резистентный» или «резистентность к НУ» относится к снижению эффективности НУ у определенных пациентов или популяции пациентов, или относится к субъекту, который не реагирует или демонстрирует ухудшение заболевания во время лечения. В одном аспекте непереносимость или резистентность к НУ определяется в Barosi et al., *Leukemia*. 2007;21(2):277-280. Субъект, которого характеризуют как прогрессирующий/рецидивирующий, представляет собой субъекта, который когда-то реагировал на лечение НУ, но больше не отвечает.

[0051] Альтернативно, как часть шестого аспекта, субъект, подлежащий лечению по настоящему документу (например, как в любом из аспектов с первого по пятый), устойчив к НУ, если выполняется один или более из следующих критериев: 1) количество тромбоцитов $> 600 \times 10^9/\text{л}$ через 8 недель приема не менее 2 г/день или МПД НУ (2,5 г/день у пациентов с массой тела > 80 кг); 2) количество тромбоцитов $> 400 \times 10^9/\text{л}$ и количество лейкоцитов менее $25 \times 10^9/\text{л}$ при любой дозе НУ; 3) количество тромбоцитов $> 400 \times 10^9/\text{л}$ и Hb менее 10 г/дл при любой дозе НУ; 4) количество лейкоцитов $> 15 \times 10^9/\text{л}$; 5) прогрессирующая спленомегалия или гепатомегалия, например, увеличение более чем на 5 см или появление новой спленомегалии или гепатомегалии при лечении НУ; 6) недостижение желаемого снижения гематокрита или объема гематокрита при добавлении НУ у пациентов, не переносящих частые венесекции, через 8 недель не менее 2 г/день НУ (2,5 г/день у пациентов с массой тела > 80 кг); 7) недостижение желаемого стабильного снижения лейкоцитов, когда целью терапии являются лейкоциты, через 8 недель по меньшей мере 2 г/день или МПД НУ (2,5 г/день у пациентов с массой тела > 80 кг; и/или 8) циклическое изменение числа тромбоцитов при лечении.

[0052] Альтернативно, как часть шестого аспекта, субъект, подлежащий лечению по настоящему документу (например, как в любом из аспектов с первого по пятый),

непереносимый НУ, если выполняется один или более из следующих критериев: 1) тромбоз или кровоизлияние (включая транзиторную ишемическую атаку (ТИА) во время терапии; 2) наличие язв на ногах или других неприемлемых негематологических токсических явлений, связанных с НУ, таких как неприемлемые кожно-слизистые проявления, желудочно-кишечные симптомы, пневмонит или лихорадка при любой дозе НУ; и/или 3) симптомы, связанные с заболеванием, не контролируемые НУ.

[0053] В седьмом аспекте субъект (например, как в любом из аспектов с первого по шестой) исключается из раскрытых способов лечения, если субъект соответствует одному или более из следующих критериев: 1) неконтролируемая быстрая или пароксизмальная фибрилляция предсердий, неконтролируемая или нестабильная стенокардия, недавний (6 месяцев) инфаркт миокарда или острый коронарный синдром или любое клинически значимое сердечное заболевание > класса II по NYHA; 2) имеет миелофиброз или прогрессировал до миелофиброза в любой момент лечения; 3) ранее вводили ингибитор ВЕТ, отличный от соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли; 4) неадекватная функция печени, определяемая уровнем ALT/AST > 1,5 x ULN; и/или 5) неадекватная функция почек, определяемая GFR < 30 мл/мин.

[0054] В восьмом аспекте субъекту, подлежащему лечению по настоящему изобретению (например, как в любом из аспектов с первого по седьмой), ранее не вводили другой ингибитор ВЕТ до введения Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

[0055] В девятом аспекте Соединение 1 в описанных в данном документе способах (например, как в любом из аспектов с первого по восьмой) вводят в виде кристаллической формы. Кристаллические формы Соединения 1 раскрыты в патенте США 9969747. Полное содержание патента США 9969747 включено в данный документ в качестве ссылки. Альтернативно, как часть девятого аспекта, Соединение 1 в способах, описанных в настоящем документе (например, как в любом из аспектов с первого по восьмой), вводят в виде кристаллической формы А. Альтернативно, как часть девятого аспекта, Соединение 1 в способах, описанных в настоящем документе (например, как в любом из аспектов с первого по восьмой), вводят в виде кристаллической формы А, характеризующейся по меньшей мере тремя, по меньшей мере четырьмя, по меньшей мере пятью или шестью пиками порошковой рентгеновской дифракции при углах 2Θ , выбранных из $4,73^\circ$, $18,09^\circ$, $18,48^\circ$, $18,80^\circ$, $19,70^\circ$ и $25,17^\circ$. Альтернативно, как часть девятого аспекта, Соединение 1 в способах, описанных в настоящем документе (например, как в любом из аспектов с первого по восьмой), вводят в виде кристаллической формы А, характеризующейся пиками порошковой рентгеновской дифракции при углах 2Θ $4,73^\circ$, $9,42^\circ$, $12,91^\circ$, $18,09^\circ$,

18,48°, 18,80°, 19,70°, 21,42° и 25,17°. Альтернативно, как часть девятого аспекта, Соединение **1** в способах, описанных в настоящем документе (например, как в любом из аспектов с первого по восьмой), вводят в виде кристаллической формы А, характеризующейся пиками порошковой рентгеновской дифракции при углах 2Θ 4,73°, 8,11°, 9,42°, 12,91°, 14,10°, 14,97°, 18,09°, 18,48°, 18,80°, 19,70°, 21,42° и 25,17°, 26,07° и 26,53°. Альтернативно, как часть девятого аспекта, Соединение **1** в способах, описанных в настоящем документе (например, как в любом из аспектов с первого по восьмой), вводят в виде гидратированной (например, моногидратированной) кристаллической формы А, характеризующейся по меньшей мере тремя, по меньшей мере четырьмя, по меньшей мере пятью или шестью пиками порошковой рентгеновской дифракции под углами 2Θ , выбранными из 4,73°, 18,09°, 18,48°, 18,80°, 19,70° и 25,17°. Альтернативно, как часть девятого аспекта, Соединение **1** в способах, описанных в настоящем документе (например, как в любом из аспектов с первого по восьмой), вводят в виде гидратированной (например, моногидратированной) кристаллической формы А, характеризующейся пиками порошковой рентгеновской дифракции при углах 2Θ 4,73°, 9,42°, 12,91°, 18,09°, 18,48°, 18,80°, 19,70°, 21,42° и 25,17°. Альтернативно, как часть девятого аспекта, Соединение **1** в способах, описанных в настоящем документе (например, как в любом из аспектов с первого по восьмой), вводят в виде гидратированной (например, моногидратированной) кристаллической формы А, характеризующейся пиками порошковой рентгеновской дифракции при углах 2Θ 4,73°, 8,11°, 9,42°, 12,91°, 14,10°, 14,97°, 18,09°, 18,48°, 18,80°, 19,70°, 21,42° и 25,17°, 26,07° и 26,53°.

[0056] Термины «лечение», «лечить» и «лечащий» относятся к реверсии, облегчению, снижению вероятности развития или ингибированию прогрессирования тромбоцитемии (например, ЭТ и/или ЭТ высокого риска), или одного или более ее симптомов, как описано в данном документе. В некоторых вариантах реализации лечение можно проводить после развития одного или более симптомов, т.е. терапевтического лечения. В других вариантах реализации лечение можно проводить при отсутствии симптомов. Например, лечение может быть назначено восприимчивому индивидууму до появления симптомов (например, при наличии симптомов в анамнезе и/или при наличии генетических или других факторов восприимчивости), т.е. профилактического лечения. Лечение также можно продолжать после исчезновения симптомов, например, чтобы предотвратить или отсрочить их рецидив. Симптомы ЭТ включают, помимо прочего, повышенную продукцию мегакариоцитов, образование тромбов, увеличение селезенки, кровотечение в нескольких частях тела и/или эпизоды свертывания крови, такие как

инсульты, боль в ногах и затрудненное дыхание, слабость, головные боли или ощущение жжения, покалывания или покалывания в коже, головокружение, носовые кровотечения, легкие ушибы, кровотечение изо рта или десен, кровавый стул и/или анальное кровотечение из-за кровотечения в кишечнике.

[0057] Термины «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» используются взаимозаменяемо и включают количество соединения, описанного в настоящем документе, которое будет вызывать желаемый ответ на лечение у субъекта, страдающего тромбоцитемией (например, ЭТ и/или ЭТ высокого риска), например, уменьшение симптомов и/или замедление прогрессирования заболевания.

[0058] В десятом аспекте считается, что субъект, проходящий лечение по настоящему документу (например, как в любом из аспектов с первого по девятый), имеет полный гематологический ответ (CHR) на лечение Соединением 1 или его фармацевтически приемлемой солью, если после периода от 1 до 6 месяцев лечения, количество тромбоцитов у субъекта составляет $\leq 400 \times 10^9/\text{л}$ в течение по меньшей мере одного месяца, уровень гемоглобина составляет $> 10 \text{ г/дл}$ и количество лейкоцитов составляет $\leq 10 \times 10^9/\text{л}$, и ответ по форме оценки симптомов миелопролиферативного новообразования (МПН -SAF) шкалы общей оценки симптомов (TSS) определяемый как снижение TSS МПН -SAF по меньшей мере на 50% по сравнению с исходным уровнем, на 24 неделе. См. например J Clin Oncol. 2012 Nov 20; 30(33): 4098–4103. В качестве альтернативы, как часть десятого аспекта, говорится, что субъект, проходящий лечение по настоящему документу (например, как в любом из аспектов с первого по девятый), имеет полный гематологический ответ (CHR) на лечение Соединением 1 или его фармацевтически приемлемой солью, если после периода от 1 месяца до 6 месяцев лечения у субъекта количество тромбоцитов составляет $\leq 400 \times 10^9/\text{л}$ в течение как минимум одного месяца, количество лейкоцитов составляет $\leq 10 \times 10^9/\text{л}$, селезенка имеет нормальный размер и отсутствуют симптомы, связанные с заболеванием.

[0059] В одиннадцатом аспекте считается, что субъект, проходящий лечение по настоящему документу (например, как в любом из аспектов с первого по девятый), имеет частичный гематологический ответ (CHR) на лечение Соединением 1 или его фармацевтически приемлемой солью, если после периода от 1 до 6 месяцев лечения у субъекта количество тромбоцитов составляет $\leq 600 \times 10^9/\text{л}$, снижение количества тромбоцитов до $>50\%$ от исходного уровня или количество тромбоцитов составляет $<400 \times 10^9/\text{л}$ с анемией или лейкоцитозом.

[0060] В двенадцатом аспекте, субъект, получающий лечение способами, описанными в настоящем документе (например, как в любом из аспектов с первого по одиннадцатый),

также характеризуется как страдающий анемией. Как часть двенадцатого аспекта, субъект по настоящему изобретению характеризуется как страдающий анемией, если его показатель гемоглобина составляет менее 13,5 г/дл крови для субъекта мужского пола или менее 12,0 г/дл крови для субъекта женского пола. Как часть двенадцатого аспекта, субъект, получающий лечение способами, описанными в настоящем документе (например, как в любом из аспектов с первого по одиннадцатый), характеризуется как страдающий анемией, если показатель гемоглобина у него составляет менее 10,0 г/дл. Таким образом, как часть двенадцатого аспекта, субъекты, получившие лечение по данным способам (например, как в любом из аспектов с первого по одиннадцатый), включают субъектов, имеющих значения гемоглобина менее 13,0 г/дл, менее 12,5 г/дл, менее 12,0 г/дл, менее 11,5 г/дл, менее 11,0 г/дл, менее 10,5 г/дл, менее 10,0 г/дл, менее 9,5 г/дл, менее 9,0 г/дл или менее 8,5 г/дл для субъектов мужского пола и менее 11,5 г/дл, менее 11,0 г/дл, менее 10,5 г/дл, менее 10,0 г/дл, менее 9,5 г/дл, менее 9,0 г/дл или менее 8,5 г/дл для субъектов женского пола. Альтернативно, как часть двенадцатого аспекта, субъект (например, как в любом из аспектов с первого по одиннадцатый) характеризуется как страдающий анемией, если его показатель гемоглобина колеблется от 7,5 г/дл крови до 13,5 г/дл крови для у субъекта мужского пола или от 7,5 г/дл крови до 12,0 г/дл крови у субъекта женского пола. Альтернативно, как часть двенадцатого аспекта, субъект (например, как в любом из аспектов с первого по одиннадцатый) характеризуется как страдающий анемией, если его показатель гемоглобина колеблется от 7,5 г/дл крови до 10,5 г/дл крови для у субъекта мужского пола или от 7,5 г/дл крови до 10,5 г/дл крови у субъекта женского пола. Альтернативно, как часть двенадцатого аспекта, субъект (например, как в любом из аспектов с первого по одиннадцатый) характеризуется как страдающий анемией, если его показатель гемоглобина колеблется от 7,5 г/дл крови до 10,0 г/дл крови для у субъекта мужского пола или от 7,5 г/дл крови до 10,0 г/дл крови у субъекта женского пола. Альтернативно, как часть двенадцатого аспекта, субъект (например, как в любом из аспектов с первого по одиннадцатый) характеризуется как страдающий анемией, если его показатель гемоглобина колеблется от 7,7 г/дл крови до 10,7 г/дл крови для у субъекта мужского пола или от 7,7 г/дл крови до 10,5 г/дл крови у субъекта женского пола. Альтернативно, как часть двенадцатого аспекта, субъект (например, как в любом из аспектов с первого по одиннадцатый) характеризуется как страдающий анемией, если его показатель гемоглобина колеблется от 7,7 г/дл крови до 10,0 г/дл крови для у субъекта мужского пола или от 7,7 г/дл крови до 10,0 г/дл крови у субъекта женского пола.

[0061] В тринадцатом аспекте субъект, получающий лечение способами, описанными в настоящем документе (например, как в любом из аспектов с первого по двенадцатый), дополнительно характеризуется как страдающий лейкопенией. В рамках тринадцатого аспекта субъект (например, как в любом из аспектов с первого по двенадцатый) характеризуется лейкопенией, если количество лейкоцитов (WBC) составляет менее 4000 WBC/мкл крови. В качестве альтернативы, как часть тринадцатого аспекта, субъекты, получавшие лечение по данным способам (например, как в любом из аспектов с первого по двенадцатый), включают субъектов, у которых число лейкоцитов составляет менее 3500 WBC/мкл, 3200 WBC/мкл, 3000 WBC/мкл или 2500 WBC/мкл.

[0062] В четырнадцатом аспекте субъект, которого лечат способами, описанными в настоящем документе (например, как в любом из аспектов с первого по тринадцатый), дополнительно характеризуется как страдающий нейтропенией. Как часть четырнадцатого аспекта, субъект, которого лечат способами, описанными в настоящем документе (например, как в любом из аспектов с первого по тринадцатый), характеризуется как страдающий нейтропенией, если количество нейтрофилов составляет менее 1500 нейтрофилов/мкл крови. В качестве альтернативы, как часть четырнадцатого аспекта, субъекты, получающие лечение способами по настоящему изобретению (например, как в любом из аспектов с первого по тринадцатый), включают субъектов, имеющих количество нейтрофилов менее 1250 нейтрофилов/мкл, 1000 нейтрофилов/мкл, 750 нейтрофилов/мкл или 500 нейтрофилов/мкл.

[0063] В пятнадцатом аспекте субъекты, получающие лечение способами по настоящему изобретению (например, как в любом из аспектов с первого по четырнадцатый), до лечения Соединением 1 зависят от переливания крови. В некоторых аспектах зависимый от переливания означает, что субъекту требуются переливания эритроцитов (RBC) для поддержания приемлемого уровня гемоглобина. Приемлемый уровень гемоглобина определяется специалистом в данной области и может находиться в диапазоне, например, от 13,5 до 17,5 г/дл крови для мужчин и от 12,0 до 15,5 г/дл крови у женщин.

[0064] В шестнадцатом аспекте субъекты по данным способам (например, как в любом из аспектов с первого по пятнадцатый) также имеют увеличенную селезенку до лечения. Как часть шестнадцатого аспекта, у субъектов, получавших лечение по данным способам, наблюдается уменьшение размера селезенки. В рамках шестнадцатого аспекта уменьшение размера селезенки составляет 10% или более (например, 15% или более, 20% или более, 25% или более, 30% или более, 35% или более, 40% или более, 45% или более, 50% или более, 55% или более, 60% или более или 65% или более уменьшения объема

селезенки по сравнению с исходным уровнем. Альтернативно, как часть шестнадцатого аспекта, уменьшение включает уменьшение объема селезенки от 10% до 65% по сравнению с исходным уровнем.

[0065] В семнадцатом аспекте субъекты по данным способам (например, как в любом из аспектов с первого по шестнадцатый) имеют показатель МПН -SAF более 10.

[0066] В восемнадцатом аспекте субъекты по данным способам (например, как в любом из аспектов с первого по семнадцатый) зависят от переливания крови.

[0067] В девятнадцатом аспекте у субъектов, получавших лечение по данным способам (например, как в любом из аспектов с первого по восемнадцатый), снижается количество переливаний крови.

[0068] В двадцатом аспекте у субъектов, получавших лечение по данным способам (например, как в любом из аспектов с первого по девятнадцатый), наблюдается уменьшение головных болей.

[0069] В двадцать первом аспекте у субъектов, получавших лечение по данным способам (например, как в любом из аспектов с первого по двадцатый), наблюдается повышение значений гемоглобина.

[0070] В двадцать втором аспекте субъекты, получавших лечение по данным способам (например, как в любом из аспектов с первого по двадцать первый), испытывают улучшение фиброза костного мозга, что определяется, например, по шкале оценки фиброза костного мозга (см. Thiele J et al., *Haematologica*, 2005, 90, 1128). В одном аспекте улучшение определяется как улучшение по меньшей мере на одну степень в шкале фиброза костного мозга/ретикулина по сравнению с исходным уровнем.

[0071] В двадцать третьем аспекте у субъектов, получавших лечение по данным способам (например, как в любом из аспектов с первого по двадцать второй), наблюдается снижение провоспалительных цитокинов, таких как, например, CRP, IL-8 и/или IL-18.

[0072] Соединение **1** можно составить в виде фармацевтической композиции и вводить субъекту в различных формах, адаптированных к выбранному пути введения. Типичные способы введения таких фармацевтических композиций включают, без ограничения, пероральный, местный, трансбуккальный, трансдермальный, ингаляционный, парентеральный, подъязычный, ректальный, вагинальный и интраназальный. В контексте данного документа термин парентеральный включает подкожные инъекции, внутривенные, внутримышечные, интратекальные, интрастернальные инъекции или методы инфузии. Способы составления фармацевтических композиций хорошо известны в данной области техники, например, как описано в «Remington: The Science and Practice

of Pharmacy» University of the Sciences in Philadelphia, ed., 21st edition, 2005, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA.

[0073] Фармацевтические композиции могут быть приготовлены путем комбинирования соединения, описанного в настоящем документе, с соответствующим фармацевтически приемлемым носителем, разбавителем или вспомогательным веществом, и могут быть включены в состав препаратов в твердой, полутвердой, жидкой или газообразной формах, таких как таблетки, капсулы, порошки, гранулы, мази, растворы, суппозитории, инъекции, ингалянты, гели, микросферы и аэрозоли. Таким образом, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить системно, например, перорально, в комбинации с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, таким как инертный разбавитель или усваиваемый пищевой носитель. Соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль могут быть заключены в желатиновые капсулы с твердой или мягкой оболочкой, могут быть спрессованы в таблетки или могут быть включены непосредственно в пищу пациента. Для перорального терапевтического введения Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль можно комбинировать с одним или более вспомогательными веществами и использовать в форме таблеток для приема внутрь, буккальных таблеток, пастилок, капсул, эликсиров, суспензий, сиропов, облаток и т.п.

[0074] Конкретная доза и схема лечения для любого конкретного пациента будут зависеть от множества факторов, включая активность конкретного используемого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, диету, время введения, скорость выведения, комбинацию лекарственных средств, а также заключение лечащего врача и тяжесть конкретного заболевания, которое подлежит лечению. Количество Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, описанное в данном документе, в композиции также будет зависеть от конкретного соединения в композиции. В одном аспекте Соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль могут быть приготовлены в дозе от 50 до 500 мг, например, для введения один, два или три раза в день. Например, Соединение 1 можно вводить в дозе от 50 мг до 300 мг/день, от 75 мг до 300 мг/день, от 100 мг до 300 мг/день, от 100 мг до 200 мг/день, от 150 мг до 250 мг/день или по 100 мг/день, 125 мг/день, 150 мг/день, 175 мг/день, 200 мг/день, 225 мг/день или 250 мг/день.

ПРИМЕР

[0075] Соединение **1** может быть получено, следуя процедурам, описанным в патенте США № 8796261 и WO 2015/195862. Кристаллические формы могут быть получены в соответствии с процедурами, описанными в патенте США № 9969747.

Ингибирующее действие на высвобождение цитокинов in vitro

[0076] Соединение **1** оценивали на его способность подавлять экспрессию генов-мишеней NF- κ B в двух экспериментах. В одном эксперименте клеточные линии острого лейкоза ТНР-1 подвергали обработке липополисахаридом, а затем соединением **1** в течение 16 часов. Высвобождение IL6 из клеток острого лейкоза ТНР-1 ингибировалось с IC₅₀ 0,069 мкМ. В другом эксперименте исследовали способность соединения **1** подавлять экспрессию как IL6, так и IL10 в клетках TMD8 ABC-DLBCL (данные в файле). Клетки TMD8 инкубировали с ДМСО или 1,6 мкМ соединения **1** в течение 6 или 24 часов. Затем из клеток экстрагировали РНК и количественно определяли с помощью кПЦР в реальном времени. Как проиллюстрировано на **Фиг. 1**, соединение **1** существенно подавляло транскрипцию мРНК как IL6, так и IL10 через 6 и 24 часа обработки.

Влияние соединения **1** в качестве отдельного агента на дифференцировку мегакариоцитов

[0077] Влияние Соединения **1** на дифференцировку и пролиферацию мегакариоцитов оценивали с использованием клеток CD34+, выделенных из костного мозга здорового донора (данные в файле). Клетки CD34+ выращивали в бессывороточной основной среде для дифференцировки стволовых клеток для дифференцировки мегакариоцитов с цитокиновым коктейлем, управляющим мегакариоцитами, в течение 14 дней с ДМСО или соединением **1** в концентрациях в диапазоне от 3 нМ до 500 нМ. Затем клетки окрашивали на CD34 (маркер предшественников), CD45 (маркер лейкоцитов) и CD41a (маркер зрелых мегакариоцитов) и оценивали с помощью FACS жизнеспособность и экспрессию маркера. Экспрессию CD41a и размер клеток использовали в качестве маркеров дифференцировки мегакариоцитов. Соединение **1** снижало количество клеток с высокой экспрессией CD41a зависимым от концентрации образом. Сдвиг от высокой к низкой экспрессии CD41a начинался примерно при 50 нМ, с выраженными эффектами, наблюдаемыми при 200-500 нМ, как показано на **Фиг. 2**. Потеря клеток с высокой экспрессией CD41a предполагает нарушение дифференцировки мегакариоцитов и потерю зрелых мегакариоцитов.

[0078] Аберрантные мегакариоциты (Mk) являются драйверами воспаления и измененного кроветворения при ЭТ. Благодаря своему ингибирующему действию на дифференцировку и пролиферацию Mk лечение соединением **1** должно уменьшать

количество тромбоцитов и провоспалительных цитокинов, которые высвобождаются из мегакариоцитов, и может уменьшать нагрузку мутантных аллелей.

[0079] Несмотря на то, что было описано несколько вариантов реализации данного изобретения, очевидно, что наши основные примеры могут быть изменены для обеспечения других вариантов реализации, в которых используются соединения и способы данного изобретения. Поэтому следует понимать, что объем данного изобретения должен определяться прилагаемой формулой изобретения, а не конкретными вариантами реализации, которые были представлены в качестве примера.

[0080] Содержание всех ссылок (включая ссылки на литературу, выданные патенты, опубликованные патентные заявки и совместно находящиеся на рассмотрении патентные заявки), цитируемых в этой заявке, настоящим прямо включено в данный документ во всей своей полноте посредством ссылки. Если не указано иное, всем техническим и научным терминам, используемым в данном документе, придается значение, обычно известное специалистам в данной области техники.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

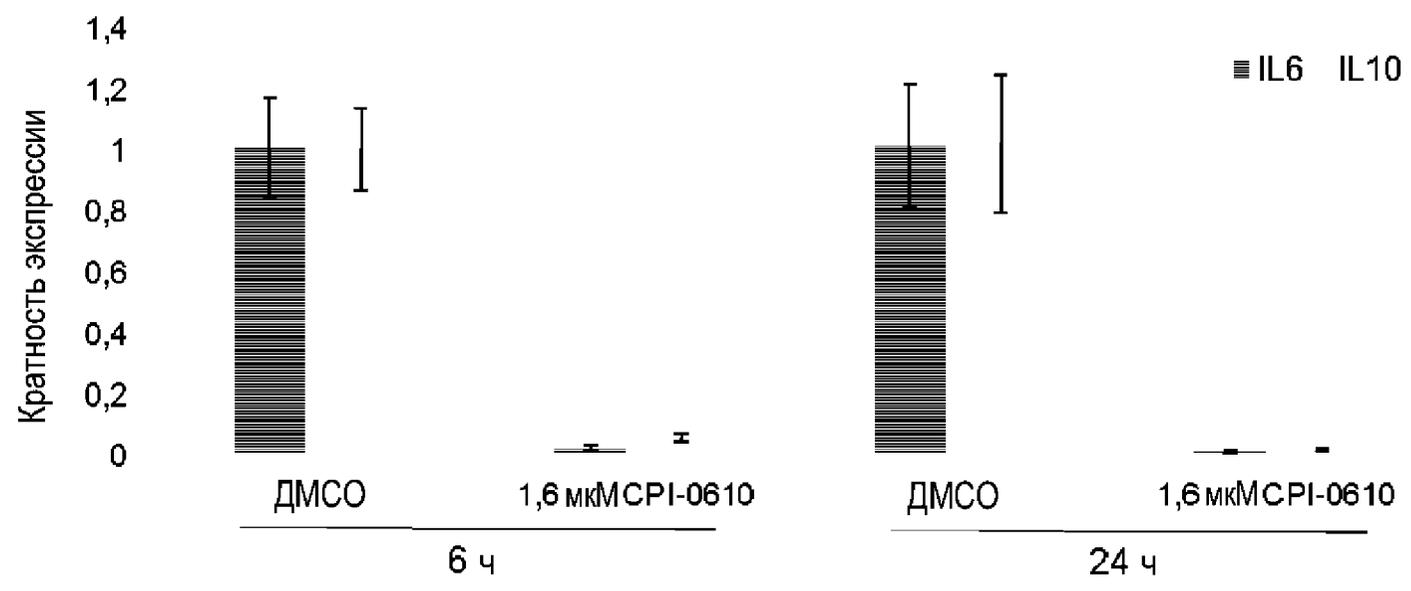
1. Способ лечения эссенциальной тромбоцитемии (ЭТ) у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества 2-((4S)-6-(4-хлорфенил)-1-метил-4Н-бензо[с]изоксазоло[4,5-е]азепин-4-ил)ацетамида или его фармацевтически приемлемой соли.
2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что ЭТ характеризуется наличием у субъекта
 - количества тромбоцитов более чем или равное $450 \times 10^9/\text{л}$,
 - биопсии костного мозга, показывающей пролиферацию в основном линии мегакариоцитов с увеличением количества увеличенных зрелых мегакариоцитов с гипердольчатыми ядрами и отсутствием значительного увеличения или смещения влево нейтрофильного гранулопоэза или эритропоэза, и очень редко незначительного (степень 1) увеличения ретикулиновых волокон; и
 - наличия мутации JAK2, CALR или MPL и при этом критерии ВОЗ для BCR-ABL1 + CML, PV, PMF, MDS или других миелоидных новообразований не выполняются.
3. Способ по п. 1, отличающийся тем, что ЭТ характеризуется наличием у субъекта
 - количества тромбоцитов более чем или равное $450 \times 10^9/\text{л}$,
 - биопсии костного мозга, демонстрирующей пролиферацию в основном линии мегакариоцитов с увеличением количества увеличенных зрелых мегакариоцитов с гипердольчатыми ядрами и отсутствием значительного увеличения или смещения влево нейтрофильного гранулопоэза, или эритропоэза, и очень редко незначительного (степень 1) увеличения ретикулиновых волокон; и
 - демонстрации другого клонального маркера или отсутствие идентифицируемой причины тромбоцитоза, и при этом критерии ВОЗ для BCR-ABL1 + CML, PV, PMF, MDS или других миелоидных новообразований не выполняются.
4. Способ по п. 3, отличающийся тем, что клональный маркер выбран из мутации ASXL1, EZH2, TET2, IDH1/IDH2, SRSF2 или SR3B1.
5. Способ по п. 3 или 4, отличающийся тем, что причина тромбоцитоза выбрана из инфекции, воспаления, дефицита железа и анемии.

6. Способ по любому из пп. 1-5, отличающийся тем, что ЭТ характеризуется как ЭТ высокого риска.
7. Способ по любому из пп. 1-6, отличающийся тем, что субъект в возрасте 60 лет или старше имел или имеет тромбоз, имел или имеет кровотечение, связанное с ЭТ, и имел или имеет диабет или гипертонию, требующую фармакологической терапии в течение более 60 месяцев.
8. Способ по любому из пп. 1-6, отличающийся тем, что субъект в возрасте 60 лет или старше имел, или имеет транзиторную ишемическую атаку (ТИА), имел или имеет кровотечение, связанное с ЭТ, и имел или имеет диабет или гипертонию, требующую фармакологической терапии в течение более 60 месяцев.
9. Способ по любому из пп. 1-6, отличающийся тем, что субъект в возрасте 60 лет или старше имел или имеет эритромелалгию, имел или имеет кровотечение, связанное с ЭТ, и имел или имеет диабет или гипертонию, требующую фармакологической терапии в течение более 60 месяцев.
10. Способ по любому из пп. 1-6, отличающийся тем, что субъект в возрасте 60 лет или старше имел или имеет мигрень, которая является тяжелой, рецидивирующей, требующей медикаментозного лечения; имел или имеет кровотечение, связанное с ЭТ, и имел или имеет диабет или гипертонию, требующую фармакологической терапии в течение более 60 месяцев.
11. Способ по любому из пп. 1-6, отличающийся тем, что субъект имеет количество тромбоцитов более $1500 \times 10^9/\text{л}$, в возрасте 60 лет или старше, имел или имеет тромбоз, имел или имеет кровотечение, связанное с ЭТ; и имел или имеет диабет или гипертонию, требующую фармакологической терапии в течение более 60 месяцев.
12. Способ по любому из пп. 1-6, отличающийся тем, что субъект имеет количество тромбоцитов более $1500 \times 10^9/\text{л}$, в возрасте 60 лет или старше, имел или имеет транзиторную ишемическую атаку (ТИА), имел или имеет кровотечение, связанное с ЭТ; и имел или имеет диабет или гипертонию, требующую фармакологической терапии в течение более 60 месяцев.

13. Способ по любому из пп. 1-6, отличающийся тем, что субъект имеет количество тромбоцитов более $1500 \times 10^9/\text{л}$, в возрасте 60 лет или старше, имел или имеет эритромелалгию, имел или имеет кровотечение, связанное с ЭТ; и имел или имеет диабет или гипертонию, требующую фармакологической терапии в течение более 60 месяцев.
14. Способ по любому из пп. 1-6, отличающийся тем, что субъект имеет количество тромбоцитов более $1500 \times 10^9/\text{л}$; в возрасте 60 лет и старше; имел или имеет мигрень, которая является тяжелой, рецидивирующей, требующей медикаментозного лечения; имел или имеет кровотечение, связанное с ЭТ; и имел или имеет диабет или гипертонию, требующую фармакологической терапии в течение более 60 месяцев.
15. Способ по любому из пп. 1-14, отличающийся тем, что субъекту ранее вводили гидроксимочевину.
16. Способ по любому из пп. 1-15, отличающийся тем, что субъект устойчив к гидроксимочевине.
17. Способ по любому из пп. 1-15, отличающийся тем, что субъект не переносит гидроксимочевину.
18. Способ по любому из пп. 1-17, отличающийся тем, что субъект страдает анемией.
19. Способ по любому из пп. 1-18, отличающийся тем, что количество гемоглобина у субъекта составляет менее 10 г/дл.
20. Способ по любому из пп. 1-19, отличающийся тем, что у субъекта увеличена селезенка или печень.
21. Способ по любому из пп. 1-20, отличающийся тем, что субъект страдает нейтропенией.
22. Способ по любому из пп. 1-21, отличающийся тем, что абсолютное количество нейтрофилов у субъекта составляет менее 1000 нейтрофилов/мкл крови.

23. Способ по любому из пп. 1-22, отличающийся тем, что субъекту вводят от 100 мг/день до 300 мг/день 2-((4S)-6-(4-хлорфенил)-1-метил-4Н-бензо[с]изоксазоло[4,5-е]азепин-4-ил)ацетамида.
24. Способ по любому из пп. 1-23, отличающийся тем, что 2-((4S)-6-(4-хлорфенил)-1-метил-4Н-бензо[с]изоксазоло[4,5-е]азепин-4-ил)ацетамид представляет собой моногидрат.
25. Способ по любому из пп. 1-24, отличающийся тем, что 2-((4S)-6-(4-хлорфенил)-1-метил-4Н-бензо[с]изоксазоло[4,5-е]азепин-4-ил)ацетамид представляет собой моногидрат кристаллической формы А.

Фиг. 1



Фиг. 2

