

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202393581 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.02.28

(22) Дата подачи заявки
2022.06.16

(51) Int. Cl. A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/56 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)

(54) ЛЕЧЕНИЕ СИМПТОМОВ, СВЯЗАННЫХ С МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ
НОВООБРАЗОВАНИЯМИ

(31) 63/211,276

(32) 2021.06.16

(33) US

(86) PCT/US2022/033728

(87) WO 2022/266285 2022.12.22

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

(72) Изобретатель:
Ротбаум Уэйн (US)

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

(57) Описаны терапевтические способы и фармацевтические композиции для лечения симптомов, связанных с миелопролиферативными новообразованиями у субъекта-человека. В некоторых вариантах осуществления изобретение включает терапевтические способы лечения симптомов, связанных с миелопролиферативными новообразованиями, с применением ингибитора ВТК.

A1

202393581

202393581

A1

ЛЕЧЕНИЕ СИМПТОМОВ, СВЯЗАННЫХ С МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ

Область техники, к которой относится изобретение

В настоящей заявке раскрыты способы лечения симптомов, связанных с миелопролиферативными новообразованиями, с использованием ингибитора тирозинкиназы Брутона (ВТК).

Предшествующий уровень техники

Миелопролиферативные новообразования (MPN) представляют собой гемобластоз, который возникает, когда организм вырабатывает слишком много лейкоцитов, эритроцитов и/или тромбоцитов. MPN включают эссенциальную тромбоцитемию (ЕТ), истинную полицитемию (РV) и миелофиброз (MF), и могут приводить к значительным показателям заболеваемости и смертности среди пораженных заболеванием пациентов.

MF, например, представляет собой хронический лейкоз, гемобластоз, который поражает кроветворные ткани в организме. MF является необычным типом злокачественного онкологического заболевания костного мозга, который нарушает нормальную выработку клеток крови. MF вызывает обширные рубцы в костном мозге, приводящие к тяжелой анемии, которая может вызывать слабость и утомляемость, а также может приводить к низкому количеству тромбоцитов, что повышает риск кровотечения. MF часто вызывает увеличение селезенки и лимфатических узлов из-за накопления CD34⁺ злокачественных миелоидных клеток в селезенке.

Клинический спектр MF включает первичный миелофиброз и MF, который развивается при эссенциальной тромбоцитемии или истинной полицитемии. Миелофиброз - это хроническое гематологическое злокачественное новообразование, характеризующееся спленомегалией, лейкоэритробластозом, цитопенией, каплевидным пойкилоцитозом, фиброзом костного мозга, экстрамедуллярным кроветворением, повышенной плотностью микрососудов костного мозга и конститутивной мобилизацией гемопоэтических стволовых клеток (HSC) и клеток-предшественников (HPC), которые экспрессируют CD34. Руксолитиниб, федратиниб и аллогенная трансплантация стволовых клеток являются основными средствами лечения пациентов с MF.

В целом, симптоматическая нагрузка при MPN является тяжелой и оказывает значительное влияние на качество жизни пациента. Осложнения MPN включают конституциональные симптомы, связанные с аберрантной гиперпродукцией провоспалительных цитокинов (например, утомляемость, ночную потливость, потерю массы тела, зуд, лихорадку, боли в костях и суставах) и симптомы, связанные со

спленомегалией. Методы уменьшения или смягчения этих симптомов у пациентов, страдающих MPN, необходимы для улучшения качества жизни пациентов.

Тирозинкиназа Брутона представляет собой нерецепторную тирозинкиназу, которая принадлежит к семейству Тес и выполняет важную функцию в нескольких доброкачественных и злокачественных клетках кроветворной системы. Более того, недавние клинические исследования с необратимыми пероральными ингибиторами ВТК, акалабрутинибом и ибрутинибом, продемонстрировали превосходную клиническую активность и переносимость в отношении различных В-клеточных злокачественных новообразований, включая хронический лимфолейкоз (CLL), мантийно-клеточную лимфому (MCL), макроглобулинемию Вальденстрема (WM), лимфому маргинальной зоны (MZL) и диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL). Кроме того, теперь ясно, что механизм действия ингибиторов ВТК является многофакторным, и значительный компонент их функции при лимфоидных злокачественных новообразованиях связан с разрушением опухолевой клетки и защищающего ее микроокружения. Было показано, что ингибирование ВТК регулирует миграцию клеток CLL, MCL и злокачественных миелоидных клеток при остром миелоидном лейкозе путем ингибирования CXCR4-CXCL12-индуцированной направленной миграции клеток, хоминга и адгезии интегринов путем снижения экспрессии многочисленных молекул сосудистой адгезии (Zaitseva (2014) *Oncotarget* 5, 9930-9938). CXCL12 играет центральную роль в патогенезе и прогрессировании CLL, регулируя взаимодействие клеток CLL со стромальным микроокружением, что приводит к выживанию и пролиферации клеток. ВТК играет роль в передаче сигнала, активируемой сигнальной осью CXCR4-CXCL12, и участвует в быстрой активации интегрин. Ингибирование ВТК предотвращает индуцированный CXCL12 запуск функционально-ассоциированного лимфоцитарного антигена-1 (LFA-1) и интегринов VLA-4. Кроме того, ингибирование ВТК блокирует активацию малого ГТФ-связывающего белка RhoA, контролируя аффинность к интегринам. Очень важно, что тир-фосфорилирование ВТК и активация CXCL12 зависят от восходящей активации JAK2 (Янус-киназы 2). Таким образом, протеинтирозинкиназы ВТК и JAK проявляют иерархическую активность как в активации хемокинов и интегринов, так и в зависимой клеточной адгезии (Montresor (2018) *Oncotarget*, 9, 35123-35140). Наконец, ВТК проявляет высокую экспрессию как на зрелых, так и на примитивных миелоидных клетках; включая HSC и HPC.

Изложение сущности изобретения

Изобретение относится к способу уменьшения или смягчения симптома, выбранного из группы, состоящей из ночной потливости, утомляемости, зуда, боли в

животе, боли под ребрами, чувства переполнения, боли в костях и их комбинаций у субъекта-человека (человека) с миелопролиферативным новообразованием (MPN), включающему введение человеку количества ингибитора тирозинкиназы Брутона (ВТК), эффективного для уменьшения или смягчения симптома. В некоторых вариантах осуществления MPN представляет собой первичный миелофиброз. В некоторых вариантах осуществления MPN представляет собой миелофиброз после истинной полицитемии. В некоторых вариантах осуществления MPN представляет собой миелофиброз после эссенциальной тромбоцитемии. В некоторых вариантах осуществления MPN представляет собой хронический миелолейкоз. В некоторых вариантах осуществления MPN представляет собой хронический нейтрофильный лейкоз. В некоторых вариантах осуществления MPN представляет собой хронический эозинофильный лейкоз. В некоторых вариантах осуществления MPN представляет собой острый миелолейкоз с предшествующим MPN (также известный как MPN в бластной фазе (MPN-BP)). В некоторых вариантах осуществления MPN представляет собой хронический миеломоноцитарный лейкоз. В некоторых вариантах осуществления человек страдает спленомегалией, гепатомегалией или гепатоспленомегалией.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор ВТК выбран из таблицы 1 описания или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления ингибитором ВТК является 1-(4-(((6-амино-5-(4-феноксифенил)пиримидин-4-ил)амино)метил)-4-фторпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор ВТК вводят в комбинации с ингибитором JAK2. В некоторых вариантах ингибитором JAK2 является руксолитиниб, федратиниб, пакритиниб, момелотиниб, джактиниб или илгинатиниб. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ВТК вводят в комбинации с ингибитором MDM2.

В некоторых вариантах осуществления человек имеет мутацию JAK2V617F. В некоторых вариантах осуществления человек является гомозиготным по мутации JAK2V617F. В некоторых вариантах осуществления MPN представляет собой миелопролиферативное новообразование JAK2-V617F.

В некоторых вариантах осуществления симптом сохраняется в течение по меньшей мере одного дня перед введением ингибитора ВТК, например, по меньшей мере в течение двух дней, по меньшей мере в течение трех дней, по меньшей мере в течение четырех дней, по меньшей мере в течение пяти дней, по меньшей мере в течение шести дней или по меньшей мере в течение семи дней перед введением ингибитора ВТК.

В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает оценку

тяжести симптома перед введением ингибитора ВТК. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает оценку тяжести симптома после введения ингибитора ВТК. В некоторых вариантах осуществления тяжесть симптома определяют путем самооценки. В некоторых вариантах осуществления тяжесть симптома определяют путем самостоятельного предоставления данных.

В некоторых вариантах осуществления ночная потливость включает повторяющиеся эпизоды потоотделения во время сна субъекта-человека. В некоторых вариантах осуществления ночная потливость включает повторяющиеся эпизоды сильного потоотделения во время сна субъекта-человека. В некоторых вариантах утомляемость включает необъяснимое и рецидивирующее истощение субъекта-человека. В некоторых вариантах осуществления утомляемость включает необъяснимое, стойкое и рецидивирующее истощение субъекта-человека. В некоторых вариантах осуществления зуд включает зуд кожи пациента. В некоторых вариантах осуществления зуд включает сильный зуд кожи субъекта-человека. В некоторых вариантах осуществления боль в животе возникает между областями грудной клетки и таза, и является острой. В некоторых вариантах осуществления боль в животе возникает между областями грудной клетки и таза, и является хронической. В некоторых вариантах осуществления боль под ребрами возникает с левой стороны у субъекта-человека и является острой. В некоторых вариантах осуществления боль под ребрами возникает с левой стороны у субъекта-человека и является хронической. В некоторых вариантах осуществления чувство переполнения ассоциируется с чувством насыщения у субъекта-человека. В некоторых вариантах осуществления боль в костях характеризуется болезненностью, ноющей болью или другим дискомфортом в одной или нескольких костях субъекта-человека. В некоторых вариантах осуществления боль в костях характеризуется крайней болезненностью, ноющей болью или другим дискомфортом в одной или нескольких костях субъекта-человека.

Подробное описание изобретения

Хотя предпочтительные варианты осуществления изобретения показаны и описаны в настоящей заявке, такие варианты осуществления приведены только в качестве примеров и не предназначены для ограничения объема изобретения. Различные альтернативы описанным вариантам осуществления могут быть использованы при практическом воплощении изобретения.

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

Термины «вводимый в комбинации с» и «совместное введение», используемые в настоящей заявке, охватывают введение двух или более активных фармацевтических ингредиентов субъекту таким образом, чтобы оба агента и/или их метаболиты присутствовали у субъекта одновременно. Совместное введение включает одновременное введение в отдельных композициях, введение в разное время в отдельных композициях или введение в составе одной композиции, в которой содержатся два или более агентов.

Термин «количество, эффективное для...», или «эффективное количество», или «терапевтически эффективное количество», или «достаточное количество» относится к такому количеству активного фармацевтического ингредиента или комбинации активных фармацевтических ингредиентов, как описано здесь, которое является достаточным для осуществления предполагаемого применения, включая, без ограничения указанным, лечение заболевания, уменьшающее симптом или облегчающее течение симптома. Терапевтически эффективное количество может варьировать в зависимости от предполагаемого применения (*in vitro* или *in vivo*) или субъекта и заболевания, подлежащего лечению (например, массы тела, возраста и пола субъекта), тяжести заболевания, способа введения и других факторов, которые могут быть легко определены рядовым специалистом в данной области техники. Этот термин также применим к дозе, которая индуцирует определенный ответ в клетках-мишенях (например, злокачественных CD34⁺ миелоидных клетках). Конкретная доза будет варьировать в зависимости от выбранных конкретных соединений, режима дозирования, которому необходимо следовать, от того, вводится ли соединение в комбинации с другими соединениями, времени введения, ткани, в которую вводят соединение, и физической системы доставки, в которой переносится соединение.

«Миелофиброз» относится к спонтанному рубцеванию (фиброзу) костного мозга, которое нарушает нормальную выработку клеток крови, приводя к тяжелой анемии и увеличению селезенки, лимфатических узлов и печени. Он может быть связан с различными заболеваниями, в первую очередь с миелопролиферативными (предлейкозными) нарушениями. Он также известен как агногенная миелоидная метаплазия. Термин «миелофиброз», используемый в настоящей заявке, включает, без ограничения указанным, первичный миелофиброз, миелофиброз после истинной полицитемии и миелофиброз после эссенциальной тромбоцитемии. Миелофиброз, используемый здесь, характеризуется накоплением злокачественных CD34⁺ миелоидных клеток в костном мозге, селезенке и лимфатических узлах.

Термин «фармацевтически приемлемый носитель» или «фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество» предназначен для включения любых

растворителей, дисперсионных сред, покрытий, антибактериальных и противогрибковых средств, изотонических средств и средств, замедляющих абсорбцию. Применение таких сред и агентов для получения активных фармацевтических ингредиентов хорошо известно в данной области техники. За исключением случаев, когда любая обычная среда или агент несовместимы с активным фармацевтическим ингредиентом, предполагается их применение в терапевтических композициях по изобретению. Дополнительные активные ингредиенты также могут быть включены в описанные композиции.

«Сольват» относится к соединению, находящемуся в физической ассоциации с одной или несколькими молекулами фармацевтически приемлемого растворителя.

Термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к солям, полученным из множества органических и неорганических противоионов, известных в данной области техники. Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот могут быть получены с неорганическими кислотами и органическими кислотами. Неорганические кислоты, из которых могут быть получены соли, включают, например, соляную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту и фосфорную кислоту. Органические кислоты, из которых могут быть получены соли, включают, например, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, пировиноградную кислоту, щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, коричную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту и салициловую кислоту. Фармацевтически приемлемые соли присоединения оснований могут быть образованы с неорганическими и органическими основаниями. Неорганические основания, из которых могут быть получены соли, включают, например, натрий, калий, литий, аммоний, кальций, магний, железо, цинк, медь, марганец и алюминий. Органические основания, из которых могут быть получены соли, включают, например, первичные, вторичные и третичные амины, замещенные амины, в том числе натуральные замещенные амины, циклические амины и основные ионообменные смолы. Конкретные примеры включают изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин и этаноламин. В избранных вариантах осуществления фармацевтически приемлемую соль присоединения основания выбирают из солей аммония, калия, натрия, кальция и магния. Термин «сокристалл» относится к молекулярному комплексу, полученному из ряда сокристаллообразователей, известных в данной области техники. В отличие от соли, сокристалл обычно не включает перенос протона между сокристаллом и лекарственным средством, а вместо этого включает межмолекулярные взаимодействия, такие как водородные связи, стэкинг

ароматических колец или диспергирующие силы, между образующим сокристалл агентом и лекарственным средством в кристаллической структуре.

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

Термин «спленомегалия», используемый в настоящей заявке, относится к увеличению селезенки, определяемому по размеру или массе, и обычно измеряемому по объему, установленному с помощью медицинской визуализации. В некоторых вариантах осуществления увеличение происходит из-за секвестрации злокачественных CD34+ миелоидных клеток и развивающегося в результате экстрамедуллярного кроветворения.

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

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

Соединения-ингибиторы ВТК по настоящему изобретению также включают кристаллические и аморфные формы любого из соединений в таблице 1, в том числе, например, полиморфы, псевдополиморфы, сольваты, гидраты, нерастворимые полиморфы (включая ангидраты), конформационные полиморфы и аморфные формы соединений, а

также их смеси. «Кристаллическая форма» и «полиморф» предназначены для включения всех кристаллических и аморфных форм соединения, в том числе, например, полиморфов, псевдополиморфов, сольватов, гидратов, нерастворимых полиморфов (включая ангидраты), конформационных полиморфов и аморфных форм, а также их смесей, если только не имеется ссылки на конкретную кристаллическую или аморфную форму.

Способы уменьшения или смягчения симптомов миелопролиферативных новообразований (MPN)

Настоящее изобретение относится к обнаружению того факта, что ингибитор ВТК может быть использован для уменьшения или смягчения различных симптомов MPN, включая, например, ночную потливость, утомляемость, зуд, боль в животе, боль под ребрами, чувство переполнения, боль в костях и их комбинации. Соответственно, в определенных аспектах изобретение относится к способам уменьшения или смягчения симптома, выбранного из ночной потливости, утомляемости, зуда, боли в животе, боли под ребрами, чувства переполнения, боли в костях или их комбинации, путем введения человеку, нуждающемуся в этом, эффективного количества ингибитора ВТК, при необходимости в комбинации с одной или несколькими другими поддерживающими терапиями или активными агентами для лечения MPN. Изобретение также относится к способам уменьшения или смягчения симптома, выбранного из ночной потливости, утомляемости, зуда, боли в животе, боли под ребрами, чувства переполнения, боли в костях или их комбинации, путем введения человеку с MPN эффективного количества ингибитора ВТК, при необходимости в комбинации с одним или несколькими другими поддерживающими методами лечения или активными средствами для лечения MPN. Изобретение демонстрирует, что необходимые терапевтические агенты могут быть выбраны на основе ингибирования ВТК. Следовательно, не желая привязываться к конкретному механизму действия, ожидается, что ингибирование ВТК изменяет один или несколько нисходящих сигнальных компонентов (например, CXCR-4, CXCL12, VLA-4, VCAM-1) для мобилизации миграции CD34+ клеток в периферическую кровь, где они будут полезными для уменьшения или облегчения симптомов, связанных с MPN, в частности, для уменьшения или облегчения симптомов, включая, без ограничения указанными, ночную потливость, утомляемость, зуд, боль в животе, боль под ребрами, чувство переполнения, боль в костях и их комбинации.

Настоящее изобретение, таким образом, относится к способу уменьшения или смягчения симптомов, связанных с MPN, у человека, страдающего от MPN, включающему стадию введения человеку ингибитора ВТК. В некоторых вариантах осуществления MPN представляет собой миелофиброз (MF). В некоторых вариантах осуществления MF

представляет собой первичный миелофиброз, также известный как хронический идиопатический миелофиброз (сIMF). В одном варианте осуществления первичный миелофиброз выбран из группы, состоящей из пре-фиброзной/ранней стадии PMF и явной фиброзной стадии PMF. В некоторых вариантах осуществления MF является вторичным миелофиброзом. В некоторых вариантах осуществления MF представляет собой миелофиброз, который развивается вторично по отношению к истинной полицитемии или эссенциальной тромбоцитемии. В некоторых вариантах осуществления MF представляет собой миелофиброз, который развивается вторично по отношению к хроническому миелоидному лейкозу (CML). В некоторых вариантах осуществления MF представляет собой идиопатический миелофиброз. В некоторых вариантах осуществления MPN представляет собой хронический миелолейкоз. В некоторых вариантах осуществления MPN представляет собой острый миелолейкоз с предшествующим MPN (также известный как MPN в бластной фазе (MPN-BP)). В некоторых вариантах осуществления MPN представляет собой хронический нейтрофильный лейкоз (CNL), хронический эозинофильный лейкоз или хронический миеломоноцитарный лейкоз (CMML). В некоторых вариантах осуществления MPN представляет собой идиопатический системный мастоцитоз (SM), хронический эозинофильный лейкоз, не уточненный иным образом (CEL-NOS), неклассифицированное миелопролиферативное новообразование (MPN-U), миелодиспластический синдром (MDS), системное заболевание тучных клеток (SMCD), атипичный хронический миелоидный лейкоз (aCML), ювенильный миеломоноцитарный лейкоз (JMML), гиперэозинофильный синдром (HES) и миелодиспластическое/миелопролиферативное новообразование с кольцевыми сидеробластами и тромбоцитозом (MDS/MPN-RS-T).

В одном варианте осуществления у человека определяется непереносимость гидроксимочевина (HU) (неприемлемые побочные эффекты). В одном варианте осуществления у человека определяется резистентность к гидроксимочевине (неадекватная реакция).

В некоторых вариантах осуществления субъект-человек дополнительно страдает от спленомегалии, гепатомегалии или гепатоспленомегалии. В одном варианте осуществления субъект-человек страдает от спленомегалии, гепатомегалии или гепатоспленомегалии, и зависит от кровопускания. В одном варианте осуществления субъект-человек зависит от кровопускания без спленомегалии, гепатомегалии или гепатоспленомегалии.

В одном варианте осуществления субъект-человек имеет повышенные уровни провоспалительных цитокинов, и введение ингибитора ВТК снижает повышенные уровни

провоспалительных цитокинов. В одном варианте осуществления провоспалительный цитокин выбран из интерлейкина-1 (IL-1), интерлейкина-2 (IL-2), интерлейкина-6 (IL-6), интерлейкина-8 (IL-8), интерлейкина-12 (IL-12), интерлейкина-18 (IL-18), фактора некроза опухоли альфа (TNF- α), гамма-интерферона (IFN γ), гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF), гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF), фактора роста гепатоцитов (HGF), тромбоцитарного фактора роста (PDGF), эпидермального фактора роста (EGF), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) или их комбинации. В одном варианте осуществления введение ингибитора ВТК субъекту-человеку обеспечивает понижающую регуляцию ядерного фактора-каппа В (NF-KB). В одном варианте осуществления введение ингибитора ВТК субъекту-человеку обеспечивает повышающую регуляцию противовоспалительных цитокинов. В одном варианте осуществления противовоспалительный цитокин выбран из интерлейкина-4 (IL-4), интерлейкина-10 (IL-10) или их комбинации. В одном варианте осуществления субъект-человек страдает спленомегалией, гепатомегалией или гепатоспленомегалией, и введение ингибитора ВТК субъекту-человеку улучшает состояние спленомегалии, гепатомегалии или гепатоспленомегалии.

В одном варианте осуществления ингибитор ВТК представляет собой любое из соединений, приведенных в таблице 1, или их фармацевтически приемлемую соль.

В одном варианте осуществления субъект-человек является интактным по отношению к ингибитору JAK2 (т.е. никогда не получал терапию ингибитором JAK2). В одном варианте осуществления субъект-человек не переносит ингибитор JAK2. В варианте осуществления для субъекта-человека неприемлемо применение ингибитора JAK2 из-за низкого количества тромбоцитов. В одном варианте осуществления у субъекта-человека произошел рецидив после лечения ингибитором JAK2. В одном варианте осуществления субъект-человек является невосприимчивым к лечению ингибитором JAK2. В одном из вариантов осуществления у субъекта-человека была неудачной терапия руксолитинибом или федратинибом. Неудачная терапия руксолитинибом или федратинибом включает, без ограничения указанным, (i) отсутствие уменьшения тяжести или прогрессирования любого миелопролиферативного новообразования у человека, получающего руксолитиниб или федратиниб, или (ii) рецидив любого миелофиброза у человека после терапии руксолитинибом или федратинибом. В одном варианте осуществления неудачной терапией руксолитинибом или федратинибом является отсутствие уменьшения тяжести или прогрессирования любого миелофиброза у человека, получающего руксолитиниб или федратиниб. В одном варианте осуществления неудачная терапия руксолитинибом или федратинибом

представляет собой рецидив любого миелофиброза у человека после терапии руксолитинибом или федратинибом.

В одном варианте осуществления ингибитор ВТК вводят в комбинации с ингибитором JAK2. В одном варианте осуществления ингибитором JAK2 является руксолитиниб, федратиниб, пакритиниб, момелотиниб, джактиниб, илгинатиниб или их комбинация.

В одном варианте осуществления ингибитор ВТК вводят в комбинации с ингибитором MDM2.

В одном варианте осуществления MPN представляет собой миелопролиферативное новообразование JAK2-V617F.

В одном варианте осуществления субъект-человек имеет накопление злокачественных CD34⁺ миелоидных клеток в своей селезенке. В одном варианте осуществления злокачественные CD34⁺ миелоидные клетки имеют сниженную экспрессию CXCR4 по сравнению с нормальными миелоидными клетками. В одном варианте осуществления введение ингибитора ВТК стимулирует миграцию злокачественных CD34⁺ миелоидных клеток из селезенки в периферическую кровь субъекта-человека. В одном варианте осуществления введение ингибитора ВТК инактивирует VLA-4 в злокачественных CD34⁺ миелоидных клетках. В одном варианте осуществления введение ингибитора ВТК снижает активность CXCR4 и CXCL12, тем самым уменьшая хемоаттрактантные эффекты этих молекул в отношении злокачественных CD34⁺ миелоидных клеток. В одном варианте осуществления снижение активности CXCR4 и CXCL12 способствует секвестрации злокачественных миелоидных CD34⁺ клеток в селезенке.

В одном варианте осуществления способ включает уменьшение или облегчение симптома, связанного с миелофиброзом, такого как ночная потливость, утомляемость, зуд, боль в животе, боль под ребрами, чувство переполнения, боль в костях и их комбинации, но не лечение самого миелофиброза (например, уменьшаются или облегчаются только симптомы миелофиброза у человека и животных, но не миелофиброз).

В одном варианте осуществления ингибитор ВТК применяют в дозе, выбранной из группы, состоящей из 15 мг QD, 25 мг QD, 30 мг QD, 50 мг QD, 60 мг QD, 75 мг QD, 90 мг QD, 100 мг QD, 120 мг QD, 150 мг QD, 175 мг QD, 180 мг QD, 200 мг QD, 225 мг QD, 240 мг QD, 250 мг QD, 275 мг QD, 300 мг QD, 325 мг QD, 350 мг QD, 360 мг QD, 375 мг QD, 480 мг QD, 560 мг QD, 15 мг BID, 25 мг BID, 30 мг BID, 50 мг BID, 60 мг BID, 75 мг BID, 90 мг BID, 100 мг BID, 120 мг BID, 150 мг BID, 175 мг BID, 180 мг BID, 200 мг BID, 225 мг BID, 240 мг BID, 250 мг BID, 275 мг BID, 300 мг BID, 325 мг BID, 350 мг BID, 360 мг

BID, 375 мг BID и 480 мг BID. В одном варианте осуществления ингибитор ВТК вводят человеку в соответствии с разделом настоящей заявки «Дозы и режимы дозирования».

В одном варианте осуществления человек, страдающий от таких симптомов, как ночная потливость, утомляемость, зуд, боль в животе, боль под ребрами, чувство переполнения, боль в костях и их комбинации, имеет миелофиброз, характеризующийся наличием мутации CALR (кальретикулин, расположенный на хромосоме 19p13.2) у субъекта-человека, как описано в Massie, *New English. J. Med.* (2013) 25, 2379-2390 и включено путем ссылки в настоящую заявку во всей полноте.

В одном варианте осуществления человек, страдающий от таких симптомов, как ночная потливость, утомляемость, зуд, боль в животе, боль под ребрами, чувство переполнения, боль в костях и их комбинации, имеет миелофиброз, характеризующийся наличием мутации MPL (онкоген вируса миелопролиферативного лейкоза; расположен на хромосоме 1p34) субъекта-человека, как описано в Pikman, *Plos Med.* (2006) 3, e270 и включено путем ссылки в настоящую заявку во всей полноте.

В одном варианте осуществления человек, страдающий от таких симптомов, как ночная потливость, утомляемость, зуд, боль в животе, боль под ребрами, чувство переполнения, боль в костях и их комбинации, имеет миелофиброз, характеризующийся мутацией JAK2V617F у субъекта-человека. JAK2V617F представляет собой функциональную мутацию, способствующую независимому от цитокинов росту миелоидных клеток, как описано в Nakatake (*Oncogene* (2012) 31, 1323-1333) и включено посредством ссылки в настоящую заявку во всей полноте.

В одном варианте осуществления человек, страдающий от таких симптомов, как ночная потливость, утомляемость, зуд, боль в животе, боль под ребрами, чувство переполнения, боль в костях и их комбинации, имеет миелофиброз, характеризующийся одной или несколькими мутациями, выбранными из группы, состоящей из JAK2V617F, MPL, CALR и их комбинаций.

В одном варианте осуществления человек, страдающий от таких симптомов, как ночная потливость, утомляемость, зуд, боль в животе, боль под ребрами, чувство переполнения, боль в костях и их комбинации, имеет миелофиброз, характеризующийся отсутствием мутации JAK2V617F, отсутствием мутации MPL, отсутствием мутации CALR, отсутствием комбинации двух из мутации JAK2V617F, мутации MPL и мутации CALR, или отсутствием всех трех из мутации JAK2V617F, мутации MPL и мутации CALR. В одном варианте осуществления человек, страдающий от таких симптомов, как ночная потливость, утомляемость, зуд, боль в животе, боль под ребрами, чувство переполнения, боль в костях и их комбинации, имеет миелофиброз, характеризующийся

отсутствием мутации JAK2V617F.

Таблица 1. Ингибиторы ВТК

№	Название IUPAC	Структура
1	Акалабрутиниб ((S)-4-(8-амино-3-(1-(бут-2-иноил)пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид)	
2	Ибрутиниб (1-[(3R)-3-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-ил]проп-2-ен-1-он)	
3	(7S)-2-(4-феноксифенил)-7-(1-проп-2-еноилпиперидин-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид	
4	2-(4-фенокисфенил)-7-(1-проп-2-еноилпиперидин-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид	
5	(7R)-2-(4-феноксифенил)-7-(1-проп-2-еноилпиперидин-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид	
6	6-амино-9-[(3R)-1-бут-2-иноилпирролидин-3-ил]-7-(4-феноксифенил)пурин-8-он	
7	N-[3-[[5-фтор-2-[4-(2-метоксиэтокси)анилино]пиримидин-4-ил]амино]фенил]проп-2-енамид	

8	Фенебрутиниб (10-[3-(гидроксиметил)-4-[1-метил-5-[[5-[(2S)-2-метил-4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пиридин-2-ил]амино]-6-оксопиридин-3-ил]пиридин-2-ил]-4,4-диметил-1,10-дiazатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-2(6),7-диен-9-он)	
9	1-[4-[[[6-амино-5-(4-феноксифенил)пиримидин-4-ил]амино]метил]пиперидин-1-ил]проп-2-ен-1-он	
10	1-[4-[[[6-амино-5-(4-феноксифенил)пиримидин-4-ил]амино]метил]пиперидин-1-ил]проп-2-ен-1-он	
11	(2-хлор-4-феноксифенил)-[4-[[[(3R,6S)-6-(гидроксиметил)оксан-3-ил]амино]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]метанон	
12	N-[3-[6-[4-[(2R)-1,4-диметил-3-оксопиперазин-2-ил]анилино]-4-метил-5-оксопиперазин-2-ил]-2-метилфенил]-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиофен-2-карбоксамид	
13	2-[2-[2-[4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-ил]этокси]этокси]-N-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]ацетамид	
14	N-[3-[2-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)анилино]фуро[3,2-d]пиримидин-4-ил]оксифенил]проп-2-енамид	
15	4-трет-бутил-N-[2-метил-3-[1-метил-5-[4-(морфолин-4-карбонил)-3-(проп-2-еноиламино)анилино]-6-оксопиридин-3-ил]фенил]бензамид	

16	(R,E)-2-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4-метил-4-(4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)пент-2-еннитрил	
17	Бранебрутиниб ((S)-4-(3-(бут-2-инамидо)пиперидин-1-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксамид)	
18	4-(трет-бутил)-N-(2-метил-3-(4-метил-6-((4-(морфолин-4-карбонил)фенил)амино)-5-оксо-4,5-дигидропиперазин-2-ил)фенил)бензамид	
19	N-(1-(7H-пирроло[2,3-d]пиридин-4-ил)пиперидин-3-ил)-2-((3-хлорфенил)амино)ацетамид	
20	6-циклопропил-8-фтор-2-[2-(гидроксиметил)-3-[1-метил-5-[[5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил]амино]-6-оксопиридин-3-ил]фенил]изохинолин-1-он	
21	N-[5-[9-[4-(метансульфонамидо)фенил]-2-оксобензо[h][1,b]нафтиридин-1-ил]-2-метилфенил]проп-2-енамид	
22	4-(4-((4-((3-акриламидофенил)амино)-5-фторпиридин-2-ил)амино)фенокси)-N-метилпиколинамид	
23	(7S)-3-фтор-4-[3-(8-фтор-1-метил-2,4-диоксохиназолин-3-ил)-2-метилфенил]-7-(2-гидроксипропан-2-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-карбазол-1-карбоксамид	

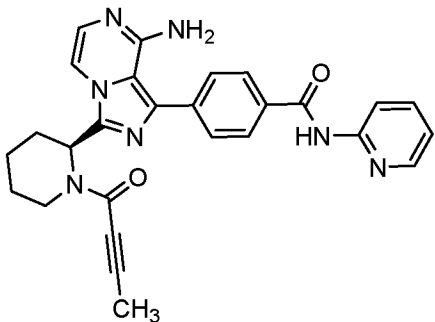
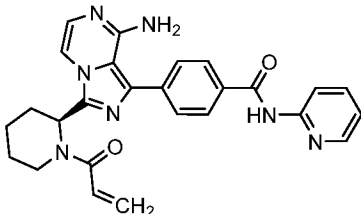
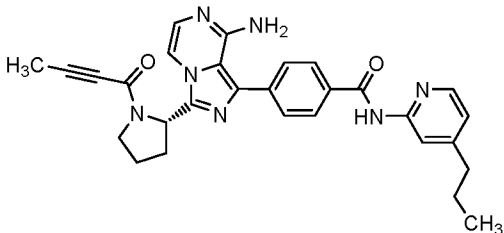
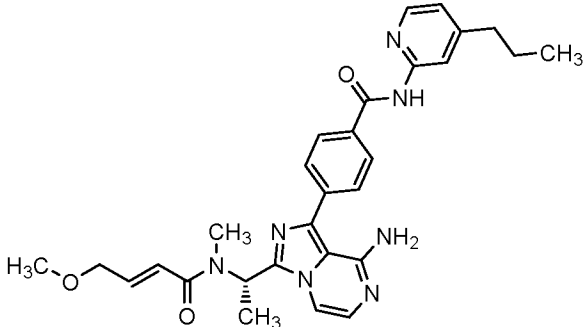
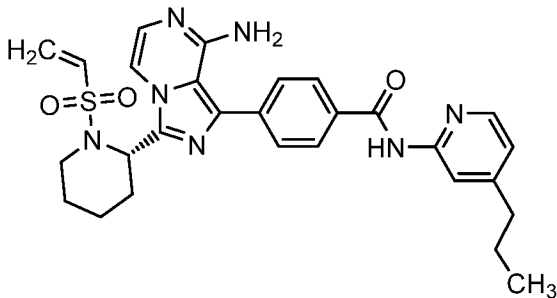
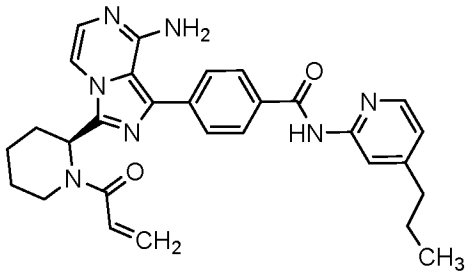
24	1-[3-фтор-4-[7-(5-метил-1H-имидазол-2-ил)-1-оксо-2,3-дигидроизоиндол-4-ил]фенил]-3-[3-(трифторметил)фенил]мочевина	
25	9-(1-метилпиразол-4-ил)-1-(1-проп-2-еноил)-2,3-дигидроиндол-6-ил)бензо[h][1,6]нафтиридин-2-он	
26	7-(2-гидроксипропан-2-ил)-4-[2-метил-3-(4-оксохиназолин-3-ил)фенил]-9H-карбазол-1-карбоксамид	
27	10-[2-(гидроксиметил)-3-[1-метил-6-оксо-5-(пиридин-4-иламино)пиридин-3-ил]фенил]-4,4-диметил-7-тиа-10-азатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),2(6)-диен-9-он	
28	(S)-5-амино-1-(1-цианопиперидин-3-ил)-3-(4-(2,4-дифторфенокси)фенил)-1H-пиразол-4-карбоксамид	
29	(S)-4-(3-(1-акрилоилпирролидин-2-ил)-8-аминоимидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид	
30	(S,E)-4-(8-амино-3-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид	
31	(S)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-иноилпирролидин-2-ил)имидазо[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(4-метилпиридин-2-ил)бензамид	

32	(S,E)-4-(8-амино-3-(1-(4-метоксибут-2-еноил)пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(4-пропилпиридин-2-ил)бензамид	
33	(S)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-иноилпирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид	
34	(S)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-иноилпирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-2-ил)бензамид	
35	(S)-4-(3-(1-акрилоилпирролидин-2-ил)-8-аминоимидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-2-фтор-N-(пиридин-2-ил)бензамид	
36	(S)-4-(3-(1-акрилоилпирролидин-2-ил)-8-аминоимидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-2-метокси-N-(пиридин-2-ил)бензамид	
37	(S,E)-4-(8-амино-3-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(тиазол-2-ил)бензамид	
38	(S)-4-(3-(1-акрилоилпиперидин-2-ил)-8-аминоимидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(4-фторпиридин-2-ил)бензамид	
39	(S)-4-(3-(1-акрилоилпиперидин-2-ил)-8-аминоимидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(4-цианопиридин-2-ил)бензамид	
40	(S)-4-(8-амино-3-(1-(винилсульфонил)пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид	

41	(S)-4-(3-(1-акрилоилпиперидин-2-ил)-8-аминоимидazo[1,5-a]пиазин-1-ил)-N-(пиримидин-2-ил)бензамид	
42	(S)-4-(3-(1-акрилоилпиперидин-2-ил)-8-аминоимидazo[1,5-a]пиазин-1-ил)-N-(4-метилпиримидин-2-ил)бензамид	
43	(S)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-иноилпиперидин-2-ил)имидazo[1,5-a]пиазин-1-ил)-N-(пиримидин-4-ил)бензамид	
44	(S)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-иноилпиперидин-2-ил)имидazo[1,5-a]пиазин-1-ил)-N-(пиридазин-3-ил)бензамид	
45	(S,E)-4-(8-амино-3-(1-(4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)имидazo[1,5-a]пиазин-1-ил)-N-(5-этилтиазол-2-ил)бензамид	
46	(S)-4-(3-(1-акрилоилпиперидин-2-ил)-8-аминоимидazo[1,5-a]пиазин-1-ил)-2-фтор-N-(4-пропилпиридин-2-ил)бензамид	
47	(S,E)-4-(8-амино-3-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)пиперидин-2-ил)имидazo[1,5-a]пиазин-1-ил)-2-метокси-N-(4-пропилпиридин-2-ил)бензамид	
48	4-(8-амино-3-((S)-1-бут-2-иноилпиперидин-2-ил)имидazo[1,5-a]пиазин-1-ил)-3-метил-N-(пиридин-2-ил)бензамид	

49	4-(3-(акриламидометил)-8-аминоимидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид	
50	(S)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-инамидоэтил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид	
51	(S)-S-(2-(2-(8-амино-1-(4-(пиридин-2-илкарбамоил)фенил)имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)этанттиоат	
52	(S)-4-(8-амино-3-(1-(4-гидрокси-4-метилпент-2-иноил)пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид	
53	(S)-4-(8-амино-3-(1-(6-хлорпиримидин-4-карбонил)пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид	
54	(S)-4-(8-амино-3-(1-пент-2-иноилпирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид	
55	(S)-4-(8-амино-3-(1-(3-циклопропилпропиолоил)пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид	
56	(S)-4-(8-амино-3-(1-гекс-2-иноилпирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид	

57	4-(3-(1-акрилолазепан-2-ил)-8-аминоимидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид	
58	(R)-4-(8-амино-3-(4-бут-2-иноилморфолин-3-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид	
59	(S)-4-(8-амино-3-(1-(N-метилбут-2-инамидо)этил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид	
60	(S)-4-(3-(1-акрилоилпирролидин-2-ил)-8-аминоимидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-фторпиридин-2-ил)бензамид	
61	(S)-4-(3-(1-акрилоилпирролидин-2-ил)-8-аминоимидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-(пирролидин-1-ил)пиридин-2-ил)бензамид	
62	(S)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-иноилпиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-фторпиридин-2-ил)бензамид	

63	(S)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-иноилпиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид	
64	(S)-4-(3-(1-акрилоилпиперидин-2-ил)-8-аминоимидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид	
65	(S)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-иноилпирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(4-пропилпиридин-2-ил)бензамид	
66	(S,E)-4-(8-амино-3-(1-(4-метокси-N-метилбут-2-енамидо)этил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(4-пропилпиридин-2-ил)бензамид	
67	(S)-4-(8-амино-3-(1-(винилсульфонил)пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(4-пропилпиридин-2-ил)бензамид	
68	(S)-4-(3-(1-акрилоилпиперидин-2-ил)-8-аминоимидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(4-пропилпиридин-2-ил)бензамид	

69	(S)-4-(3-(1-акрилоилпирролидин-2-ил)-8-аминоимидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид	
70	(S)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-иноилпиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид	
71	(S)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-иноилпиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-пропилпиридин-2-ил)бензамид	
72	(S,E)-4-(8-амино-3-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-изопропилпиридин-2-ил)бензамид	
73	4-(8-амино-3-((S)-1-(винилсульфонил)пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-3-метил-N-(пиридин-2-ил)бензамид	
74	(S)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-иноилпиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-2-фтор-N-(4-пропилпиридин-2-ил)бензамид	
75	(S,E)-4-(8-амино-3-(1-(4-метокси-N-метилбут-2-енамидо)этил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид	

76	(S,E)-4-(8-амино-3-(1-(4-(диметиламино)-N-метилбут-2-енамидо)этил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-пропилпиридин-2-ил)бензамид	
77	(S,E)-4-(8-амино-3-(1-(4-(пирролидин-1-ил)бут-2-еноил)пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-пропилпиридин-2-ил)бензамид	
78	(S,E)-4-(8-амино-3-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид	
79	(S)-4-(8-амино-3-(1-(2-хлорпиримидин-4-карбонил)пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-пропилпиридин-2-ил)бензамид	
80	(S)-4-(3-(1-акриламидоэтил)-8-аминоимидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид	
81	(S)-4-(3-(1-акрилоилпирролидин-2-ил)-8-аминоимидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(тиазол-2-ил)бензамид	
82	(S)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-иноилпирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-изопропилпиридин-2-ил)бензамид	

83	(S)-4-(8-амино-3-(1-(2-хлорпиримидин-4-карбонил)пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-пропилпиридин-2-ил)бензамид	
84	(S,E)-4-(8-амино-3-(1-(4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид	
85	(S)-4-(3-(1-акрилоилпиперидин-2-ил)-8-аминоимидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид	
86	(S)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-иноилпиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-2-метокси-N-(4-пропилпиридин-2-ил)бензамид	
87	(S,E)-4-(8-амино-3-(1-(4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-2-метокси-N-(4-пропилпиридин-2-ил)бензамид	
88	(S)-4-(8-амино-3-(1-(2-хлорпиримидин-4-карбонил)пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид	

89	(S)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-иноилпиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пирозин-1-ил)-N-(5-этилтиазол-2-ил)бензамид	
90	(S)-4-(3-(1-акрилоилпиперидин-2-ил)-8-аминоимидазо[1,5-а]пирозин-1-ил)-N-(5-этилтиазол-2-ил)бензамид	
91	(S)-4-(8-амино-3-(1-(2-хлорпиримидин-4-карбонил)пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пирозин-1-ил)-N-(5-этилтиазол-2-ил)бензамид	
92	(R,E)-4-(8-амино-3-(4-(4-метоксибут-2-еноил)морфолин-3-ил)имидазо[1,5-а]пирозин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид	
93	(S,E)-4-(8-амино-3-(1-(4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пирозин-1-ил)-N-(4-пропилпиридин-2-ил)бензамид	
94	(S)-4-(3-(1-акрилоилпирролидин-2-ил)-8-аминоимидазо[1,5-а]пирозин-1-ил)-N-(4-цианопиридин-2-ил)бензамид	
95	(S)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-иноилпирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пирозин-1-ил)-N-(4-метоксипиридин-2-ил)бензамид	

96	(S)-4-(3-(1-акрилоилпирролидин-2-ил)-8-аминоимидazo[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(4-метилпиридин-2-ил)бензамид	
97	(S)-4-(3-(1-акрилоилпирролидин-2-ил)-8-аминоимидazo[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(4-пропилпиридин-2-ил)бензамид	
98	(S)-4-(3-(1-акрилоилпирролидин-2-ил)-8-аминоимидazo[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(4-этилпиридин-2-ил)бензамид	
99	(S,E)-4-(8-амино-3-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)пирролидин-2-ил)имидazo[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид	
100	(S,E)-4-(8-амино-3-(1-(4-метоксибут-2-еноил)пирролидин-2-ил)имидazo[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид	
101	(S)-4-(8-амино-3-(1-(2-хлорпиримидин-4-карбонил)пирролидин-2-ил)имидazo[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(4-метилпиридин-2-ил)бензамид	
102	(S)-4-(8-амино-3-(1-(2-иноилпирролидин-2-ил)имидazo[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(4-цианопиридин-2-ил)бензамид	
103	(S)-4-(8-амино-3-(1-(2-иноилпирролидин-2-ил)имидazo[1,5-a]пиразин-1-ил)-N-(4-этилпиридин-2-ил)бензамид	

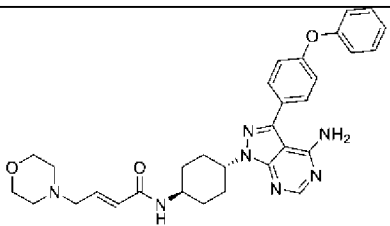
104	(S)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-иноилпирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-фенилпиридин-2-ил)бензамид	
105	(S)-4-(3-(1-акрилоилпирролидин-2-ил)-8-аминоимидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(4-фенилпиридин-2-ил)бензамид	
106	(R,E)-1-(3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-4-(диметиламино)бут-2-ен-1-он	
107	(E)-1-(3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-4-морфолинобут-2-ен-1-он	
108	1-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	
109	(E)-1-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-4-(диметиламино)бут-2-ен-1-он	
110	(E)-N-((1s,4s)-4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид	

111	1-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	
112	N-((1r,4r)-4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексил)акриламид	
113	(E)-1-((R)-2-((4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)-4-(диметиламино)бут-2-ен-1-он	
114	(E)-1-((S)-2-((4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)-4-(диметиламино)бут-2-ен-1-он	
115	1-((R)-2-((4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	
116	1-((S)-2-((4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	

117	1-((R)-2-((4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-он	
118	1-((S)-2-((4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-он	
119	1-((R)-3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)бут-2-ин-1-он	
120	(E)-N-((1r,4r)-4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексил-4-(диметиламино))бут-2-енамид	
121	N-(2-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-N- метилакриламид	
122	(E)-1-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-4-морфолино)бут-2-ен-1-он	

123	(E)-1-(2-((S)-2-((4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)морфолино)бут-2-ен-1-он	
124	N-((1s,4s)-4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексил)бут-2-инамид	
125	N-(2-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)акриламид	
126	(E)-1-((R)-3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-4-морфолинобут-2-ен-1-он	
127	(E)-N-((1s,4s)-4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексил)-4-морфолинобут-2-енамид	
128	1-(4-(((6-амино-5-(4-феноксифенил)пиримидин-4-ил)амино)метил)-4-фторпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	
129	N-[3-[[5-фтор-2-[4-(2-метоксиэтокси)анилино]пиримидин-4-ил]амино]фенил]проп-2-енамид	

130	6-амино-9-[(3R)-1-бут-2-иноилпирролидин-3-ил]-7-(4-феноксифенил)пурин-8-он	
131	(7S)-2-(4-феноксифенил)-7-(1-проп-2-еноилпиперидин-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамид	
132	Орелабрутиниб (2-(4-феноксифенил)-6-(1-проп-2-еноилпиперидин-4-ил)пиридин-3-карбоксамид)	
133	Ремибрутиниб (N-[3-[6-амино-5-[2-[метил(проп-2-еноил)амино]этоксипиримидин-4-ил]-5-фтор-2-метилфенил]-4-циклопропил-2-фторбензамид])	
134	Лохо-305 (1H-пиразол-4-карбоксамид, 5-амино-3-[4-[[5-фтор-2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]-1-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил])	
135	TG-1701 (4-амино-1-[(3R)-1-бут-2-иноилпирролидин-3-ил]-3-[4-(2,6-дифторфеноксифенил)-6H-пирроло[2,3-d]пиридазин-7-он])	
136	N-((1s,4s)-4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексил)акриламид	

137	N-((1r,4r)-4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексил)бут-2-иннамид	
138	(E)-N-((1r,4r)-4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексил)-4-морфолинобут-2-енамид	

В некоторых вариантах осуществления ингибитором ВТК является TG-1701 или Лохо-305.

В одном варианте осуществления ингибитор ВТК представляет собой 1-(4-(((6-амино-5-(4-феноксифенил)пиримидин-4-ил)амино)метил)-4-фторпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном варианте осуществления изобретение относится к применению композиции, содержащей ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую соль, при изготовлении лекарственного средства для уменьшения или смягчения симптома, выбранного из группы, состоящей из ночной потливости, утомляемости, зуда, боли в животе, боли под ребрами, чувства переполнения, боли в костях и их комбинации у субъекта-человека с MPN. В одном варианте осуществления ингибитор ВТК выбран из таблицы 1.

Симптомы миелопролиферативных новообразований

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способу уменьшения или смягчения симптома, связанного с MPN, такого как ночная потливость, утомляемость, зуд, боль в животе, боль под ребрами, чувство переполнения, боль в костях или их комбинация. В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способам уменьшения или смягчения симптома, выбранного из ночной потливости, утомляемости, зуда, боли в животе, боли под ребрами, чувства переполнения, боли в костях или их комбинации у субъекта-человека с MPN, включающим введение субъекту-человеку количества эффективного ингибитора ВТК чтобы уменьшить или смягчить симптом. В некоторых вариантах осуществления симптомы связаны с избыточной продукцией и высвобождением провоспалительных цитокинов злокачественными клетками. В некоторых вариантах осуществления симптомы связаны со спленомегалией. В некоторых вариантах осуществления симптомы связаны с избыточной продукцией и высвобождением провоспалительных цитокинов злокачественными клетками и со спленомегалией. В некоторых вариантах осуществления злокачественные клетки субъекта-человека избыточно продуцируют и высвобождают провоспалительные цитокины.

В некоторых вариантах осуществления симптом сохраняется в течение по меньшей мере одного дня перед введением ингибитора ВТК, такого времени, как по меньшей мере два дня, по меньшей мере три дня, по меньшей мере четыре дня, по меньшей мере пять дней, по меньшей мере шесть дней или по меньшей мере семь дней перед введением ингибитора ВТК.

В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает оценку тяжести симптома перед введением ингибитора ВТК. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает оценку тяжести симптома после введения ингибитора ВТК. В некоторых вариантах осуществления тяжесть симптома определяют путем самооценки. В некоторых вариантах осуществления тяжесть симптома определяют путем самостоятельного предоставления данных.

В некоторых вариантах осуществления тяжесть симптома оценивают путем присвоения числового значения (которое также может называться оценкой) тяжести симптома, например, путем присвоения значения по шкале от нуля до 10, где нулевое значение указывает на то, что симптом отсутствует, а значение, равное 10, указывает на то, что тяжесть симптома является наихудшей из возможных для субъекта-человека. В некоторых вариантах осуществления общую оценку симптома определяют путем суммирования оценок для каждого отдельного симптома. В некоторых вариантах осуществления оценки двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти или десяти симптомов суммируют для получения общей оценки симптомов. В некоторых вариантах осуществления оценку симптомов или общую оценку симптомов получают путем сообщения оценки (например, по шкале от нуля до 10) в ответ на один, два, три, четыре, пять, шесть или семь из следующих вопросов:

Таблица 2. Анкета для оценки симптомов

Вопрос
(1) Насколько сильной была ваша утомляемость (изнеможение, чувство переутомления) за последние 24 часа?
(2) Насколько сильной была ваша самая сильная ночная потливость (или ощущение жара или прилива) за последние 24 часа?
(3) Насколько сильным был ваш самый сильный зуд за последние 24 часа?
(4) Насколько сильным был ваш самый сильный дискомфорт в животе (ощущение давления или вздутия живота) за последние 24 часа?
(5) Насколько сильной была самая сильная боль под ребрами с левой стороны за последние 24 часа?
(6) Какое насколько сильным у вас было чувство переполнения после начала еды за последние 24 часа?
(7) Насколько сильной была ваша самая сильная боль в костях за последние 24 часа (не являющаяся болью в суставах или при артрите)?

В некоторых вариантах осуществления субъект-человек считается имеющим симптомы, и имеет общую оценку симптомов на основе семи вопросов в таблице 2, где каждый вопрос оценивают по шкале от нуля до 10, где ноль указывает на отсутствие симптома, а 10 указывает на то, что симптом является наихудшим из возможных по меньшей мере из 10, такую как по меньшей мере 12, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 18, по меньшей мере 20, по меньшей мере 22, по меньшей мере 24, по меньшей мере 25, по меньшей мере 26, по меньшей мере 28, по меньшей мере 30, по меньшей мере 32, по меньшей мере 34, по меньшей мере 35, по меньшей мере 36, по меньшей мере 38, по меньшей мере 40, по меньшей мере 42, по меньшей мере 44, по меньшей мере 45, по меньшей мере 46, по меньшей мере 48 и/или по меньшей мере 50.

В некоторых вариантах осуществления симптом уменьшается, если оценка симптома снижается по меньшей мере на 50%, например, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80% и/или по меньшей мере на 90% по сравнению с базовой оценкой для симптома. В некоторых вариантах осуществления базовой оценкой симптома является оценка симптома перед введением ингибитора ВТК, как описано в настоящей заявке. В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к снижению общей оценки симптома. В некоторых вариантах осуществления общая оценка симптомов снижается при уменьшении общей оценки симптомов по меньшей мере на 50%, например, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80% и/или по меньшей мере на 90% по сравнению с базовой общей оценкой симптомов. В некоторых вариантах осуществления базовая общая оценка симптомов представляет собой общую оценку симптомов перед введением ингибитора ВТК, как описано в настоящей заявке. В некоторых вариантах осуществления общая оценка симптомов относится к среднему значению ежедневных общих оценок симптомов, такому как среднее значение ежедневных общих оценок симптомов за 7 дней. В некоторых вариантах осуществления уменьшение симптома и/или общей оценки симптомов достигается после введения ингибитора ВТК, как описано здесь, в течение периода времени, составляющего по меньшей мере 8 недель, такого как по меньшей мере 12 недель, по меньшей мере 16 недель, по меньшей мере 20 недель, по меньшей мере 24 недели, и/или по меньшей мере 30 недель.

В некоторых вариантах осуществления введение ингибитора ВТК, как описано в настоящей заявке, улучшает качество жизни субъекта-человека. В некоторых вариантах осуществления качество жизни оценивают с помощью шкалы оценки общего впечатления

пациента об изменении состояния (PGIC). PGIC - это семибалльная шкала, отражающая общее улучшение у субъекта-человека, в которой люди оценивают свои изменения как «очень сильно улучшенные», «значительно улучшенные», «минимально улучшенные», «без изменений», «минимально ухудшенные», «значительно ухудшенные» или «очень сильно ухудшенные». В некоторых вариантах осуществления улучшенное качество жизни включает оценку PGIC «очень сильно улучшено», «значительно улучшено» или «минимально улучшено».

В некоторых вариантах осуществления ночная потливость включает повторяющиеся эпизоды потоотделения во время сна субъекта-человека. В некоторых вариантах осуществления ночная потливость включает повторяющиеся эпизоды сильного потоотделения во время сна субъекта-человека.

В некоторых вариантах утомляемость включает необъяснимое и рецидивирующее истощение субъекта-человека. В некоторых вариантах осуществления утомляемость включает необъяснимое, стойкое и рецидивирующее истощение субъекта-человека.

В некоторых вариантах осуществления зуд включает зуд кожи субъекта-человека. В некоторых вариантах осуществления зуд включает сильный зуд кожи субъекта-человека.

В некоторых вариантах боль в животе возникает между областями грудной клетки и малого таза, и является острой. В некоторых вариантах осуществления боль в животе возникает между областями грудной клетки и малого таза, и является хронической.

В некоторых вариантах осуществления боль под ребрами возникает с левой стороны субъекта-человека и является острой. В некоторых вариантах осуществления боль под ребрами возникает с левой стороны субъекта-человека и является хронической.

В некоторых вариантах осуществления чувство переполнения ассоциируется с насыщением у субъекта-человека.

В некоторых вариантах осуществления боль в костях характеризуется болезненностью, ломотой или другим дискомфортом в одной или нескольких костях субъекта-человека. В некоторых вариантах осуществления боль в костях характеризуется экстремальной болезненностью, ломотой или другим дискомфортом в одной или нескольких костях субъекта-человека.

Комбинации с ингибиторами JAK2

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способу уменьшения или облегчения симптома, выбранного из ночной потливости, утомляемости, зуда, боли в животе, боли под ребрами, чувства переполнения, боли в костях или их комбинации, путем введения субъекту-человеку, нуждающемуся в этом, эффективного

количества ингибитора ВТК в комбинации с ингибитором JAK2. Изобретение также относится к способам уменьшения или облегчения симптома, выбранного из ночной потливости, утомляемости, зуда, боли в животе, боли под ребрами, чувства переполнения, боли в костях или их комбинации, путем введения субъекту-человеку с MPN эффективного количества ингибитора ВТК в комбинации с ингибитором JAK2. Изобретение демонстрирует, что необходимые терапевтические агенты могут быть выбраны на основе ингибирования ВТК и ингибирования JAK2. Следовательно, не желая привязываться к конкретному механизму действия, ожидается, что ингибирование ВТК в сочетании с ингибированием JAK2 изменяет один или несколько нисходящих сигнальных компонентов (например, CXCR-4, CXCL12, VLA-4, VCAM1) для мобилизации миграции CD34+ клеток в периферическую кровь, и будет полезно при лечении осложнений, связанных с MPN, особенно для уменьшения или облегчения симптомов, включая ночную потливость, утомляемость, зуд, боль в животе, боль под ребрами, чувство переполнения, боль в костях и их комбинации, но не ограничиваясь этим.

Таким образом, настоящее изобретение относится к способу уменьшения или облегчения симптомов, связанных с MPN, у человека, страдающего MPN, включающему стадию введения человеку соединения-ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с соединением-ингибитором JAK2 или его фармацевтически приемлемой солью. В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK2 выбран из руксолитиниба, федратиниба, пакритиниба, момелотиниба, джактиниба, илгинатиниба или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления MPN представляет собой миелофиброз (MF). В некоторых вариантах осуществления MF представляет собой первичный миелофиброз, также известный как хронический идиопатический миелофиброз (сIMF). В варианте осуществления первичный миелофиброз выбран из группы, состоящей из предфибротической/ранней стадии PMF и явной фиброзной стадии PMF. В некоторых вариантах осуществления MF является вторичным миелофиброзом. В некоторых вариантах осуществления MF представляет собой миелофиброз, который развивается вторично по отношению к истинной полицитемии или эссенциальной тромбоцитемии. В некоторых вариантах осуществления MF представляет собой миелофиброз, который развивается вторично по отношению к хроническому миелоидному лейкозу (CML). В некоторых вариантах осуществления MF представляет собой идиопатический миелофиброз. В некоторых вариантах осуществления MPN представляет собой хронический миелолейкоз. В некоторых вариантах осуществления MPN представляет собой острый миелолейкоз с предшествующим MPN (также известный как MPN в бластной фазе (MPN-BP)). В некоторых вариантах осуществления MPN

представляет собой хронический нейтрофильный лейкоз (CNL), хронический эозинофильный лейкоз или хронический миеломоноцитарный лейкоз (CMML). В некоторых вариантах осуществления MPN представляет собой идиопатический системный мастоцитоз (SM), хронический эозинофильный лейкоз без дополнительных уточнений (CEL-NOS), неклассифицированное миелопролиферативное новообразование (MPN-U), миелодиспластический синдром (MDS), системное заболевание тучных клеток (SMCD), атипичный хронический миелоидный лейкоз (aCML), ювенильный миеломоноцитарный лейкоз (JMML), гиперэозинофильный синдром (HES) и миелодиспластическое/миелопролиферативное новообразование с кольцевыми сидеробластами и тромбоцитозом (MDS/MPN-RS-T).

В одном варианте осуществления у человека определяется непереносимость гидроксимочевина (HU) (неприемлемые побочные эффекты). В одном варианте осуществления у субъекта-человека определяется резистентность к гидроксимочевине (неадекватная реакция).

В некоторых вариантах осуществления субъект-человек дополнительно страдает от спленомегалии, гепатомегалии или гепатоспленомегалии. В одном варианте осуществления субъект-человек страдает спленомегалией, гепатомегалией или гепатоспленомегалией и зависит от кровопускания. В одном варианте осуществления субъект-человек зависит от кровопускания без спленомегалии, гепатомегалии или гепатоспленомегалии.

В одном варианте осуществления ингибитор ВТК представляет собой любое из соединений, приведенных в таблице 1, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления ингибитор JAK2 представляет собой любой из руксолитиниба, федратиниба, пакритиниба, момелотиниба, джактиниба, илгинатиниба, их комбинации или их фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK2 вводят один раз в день, два раза в день, три раза в день, четыре раза в день или пять раз в день. В одном варианте осуществления ингибитор JAK2 вводят в дозировке, выбранной из группы, состоящей из 15 мг QD, 25 мг QD, 30 мг QD, 50 мг QD, 60 мг QD, 75 мг QD, 90 мг QD, 100 мг QD, 120 мг QD, 150 мг QD, 175 мг QD, 180 мг QD, 200 мг QD, 225 мг QD, 240 мг QD, 250 мг QD, 275 мг QD, 300 мг QD, 325 мг QD, 350 мг QD, 360 мг QD, 375 мг QD, 480 мг QD, 560 мг QD, 15 мг BID, 25 мг BID, 30 мг BID, 50 мг BID, 60 мг BID, 75 мг BID, 90 мг BID, 100 мг BID, 120 мг BID, 150 мг BID, 175 мг BID, 180 мг BID, 200 мг BID, 225 мг BID, 240 мг BID, 250 мг BID, 275 мг BID, 300 мг BID, 325 мг BID, 350 мг BID, 360 мг BID, 375 мг BID и 480 мг BID. В одном варианте осуществления ингибитор JAK2 вводят человеку в

соответствии с разделом настоящей заявки, озаглавленным «Дозы и режимы дозирования». В одном варианте осуществления ингибитор ВТК вводят в дозировке, выбранной из группы, состоящей из 15 мг QD, 25 мг QD, 30 мг QD, 50 мг QD, 60 мг QD, 75 мг QD, 90 мг QD, 100 мг QD, 120 мг QD, 150 мг QD, 175 мг QD, 180 мг QD, 200 мг QD, 225 мг QD, 240 мг QD, 250 мг QD, 275 мг QD, 300 мг QD, 325 мг QD, 350 мг QD, 360 мг QD, 375 мг QD, 480 мг QD, 560 мг QD, 15 мг BID, 25 мг BID, 30 мг BID, 50 мг BID, 60 мг BID, 75 мг BID, 90 мг BID, 100 мг BID, 120 мг BID, 150 мг BID, 175 мг BID, 180 мг BID, 200 мг BID, 225 мг BID, 240 мг BID, 250 мг BID, 275 мг BID, 300 мг BID, 325 мг BID, 350 мг BID, 360 мг BID, 375 мг BID и 480 мг BID. В одном варианте осуществления ингибитор ВТК вводят человеку в соответствии с разделом настоящей заявки, озаглавленным «Дозы и режимы дозирования». В некоторых вариантах осуществления ингибитор ВТК и ингибитор JAK2 вводят одновременно, последовательно или с периодически.

В некоторых вариантах осуществления изобретение охватывает фармацевтические комбинации, содержащие: (а) ингибитор ВТК; (б) ингибитор JAK2; и (с) фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В некоторых вариантах осуществления комбинация обеспечивает синергетический терапевтический эффект по сравнению с введением ингибитора ВТК или ингибитора JAK2 по отдельности. В некоторых вариантах осуществления комбинация повышает чувствительность миелофиброза к ингибитору ВТК. В некоторых вариантах осуществления комбинация представлена в комбинированной лекарственной форме. В некоторых вариантах осуществления комбинация представлена в отдельных лекарственных формах.

В некоторых вариантах осуществления изобретение охватывает применение терапевтически эффективного количества комбинации, содержащей ингибитор ВТК и ингибитор JAK2, для уменьшения или облегчения симптомов, связанных с MPN, таких как ночная потливость, утомляемость, зуд, боль в животе, боль под ребрами, чувство переполнения, боль в костях, и их комбинации у человека-субъекта с MPN. В некоторых вариантах осуществления комбинация обеспечивает синергетический терапевтический эффект по сравнению с введением ингибитора ВТК или ингибитора JAK2 по отдельности. В некоторых вариантах осуществления комбинация сенситизирует злокачественную CD34⁺ миелоидную клетку к ингибитору ВТК. В некоторых вариантах осуществления комбинация сенситизирует злокачественную CD34⁺ миелоидную клетку к ингибитору JAK2.

Комбинации с ингибиторами MDM2

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способу

уменьшения или облегчения симптома, выбранного из ночной потливости, утомляемости, зуда, боли в животе, боли под ребрами, чувства переполнения, боли в костях или их комбинации, путем введения субъекту-человеку, нуждающемуся в этом, эффективного количества ингибитора ВТК в комбинации с ингибитором MDM2. Изобретение также относится к способам уменьшения или смягчения симптома, выбранного из ночной потливости, утомляемости, зуда, боли в животе, боли под ребрами, чувства переполнения, боли в костях или их комбинации, путем введения субъекту-человеку с MPN эффективного количества ингибитора ВТК в комбинации с ингибитором MDM2. Изобретение демонстрирует, что необходимые терапевтические агенты могут быть выбраны на основе ингибирования ВТК и ингибирования MDM2. Следовательно, не желая привязываться к конкретному механизму действия, ожидается, что ингибирование ВТК в сочетании с ингибированием MDM2 изменяет один или несколько нисходящих сигнальных компонентов (например, CXCR-4, CXCL12, VLA-4, VCAM1) для мобилизации миграции CD34⁺ клеток в периферическую кровь, и будет полезно при лечении осложнений, связанных с MPN, особенно для уменьшения или облегчения симптомов, включая ночную потливость, утомляемость, зуд, боль в животе, боль под ребрами, чувство переполнения, боль в костях и их комбинации, но не ограничиваясь ими.

Таким образом, настоящее изобретение относится к способу уменьшения или облегчения симптомов, связанных с MPN, у человека, страдающего MPN, включающему стадию введения человеку соединения-ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с соединением-ингибитором MDM2 или его фармацевтически приемлемой солью. В некоторых вариантах осуществления ингибитор MDM2 выбран из любого из соединений, приведенных в таблице 3, или его фармацевтически приемлемой соли.

Таблица 3. Ингибиторы MDM2

№	Название IUPAC
1	2-[(3R,5R,6S)-5-(3-хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-3-метил-1-[(2S)-3-метил-1-пропан-2-илсульфонилбутан-2-ил]-2-оксопиперидин-3-ил]уксусная кислота
2	4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-хлор-2-фторфенил)-4-(4-хлор-2-фторфенил)-4-циано-5-(2,2-диметилпропил)пирролидин-2-карбонил]амино]-3-метоксибензойная кислота
3	(5bS,6aS,7aS,8R,8aR,9aS,9bS,10aS,10bS)-8-гидрокси-8a-изопропил-10b-метил-2,5,5b,6,6a,8,8a,9a,9b,10b-декагидротрис(оксирено) [2',3':4b,5;2'',3'':6,7;2''',3''':8a,9] фенантро[1,2-с]фуран-3(1H)-он
4	4-[(4S,5R)-4,5-бис(4-хлорфенил)-2-(4-метокси-2-пропан-2-илоксифенил)-4,5-дигидроимидазол-1-карбонил]пиперазин-2-он
5	(4S)-5-(5-хлор-1-метил-2-оксопиримидин-3-ил)-4-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-пропан-2-ил-4H-пирроло[3,4-D] имидазол-6-он
6	[(4S,5R)-2-(4-трет-бутил-2-этоксифенил)-4,5-бис(4-хлорфенил)-4,5-диметилимидазол-1-ил]-[4-(3-метилсульфонилпропил)пиперазин-1-ил] метанон
7	(1S)-1-(4-хлорфенил)-6-метокси-2-[4-[метил-[4-(4-метил-3-оксопиперазин-1-ил) циклогексил]метил]амино]фенил]-7-пропан-2-илокси-1,4-дигидроизохинолин-3-он

8	4-[4,5-бис(4-хлорфенил)-2-(4-метокси-2-пропан-2-илоксифенил)-4,5-дигидроимидазол-1-карбонил] пиперазин-2-он
9	Метил-2-[2-хлор-6-этокси-4-[(3-метил-5-оксо-1-фенилпиразол-4-илиден)метил]фенокси]ацетат
10	(2'R,3R,3'S,5'S)-6-хлор-3'-(3-хлор-2-фторфенил)-5'-(2,2-диметилпропил)-N-(4-гидроксициклогексил)-2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-пирролидин]-2'-карбоксамид
11	(2'R,3S,3'S,5'R)-6-хлор-3'-(3-хлор-2-фторфенил)-5'-(2,2-диметилпропил)-N-(4-гидроксициклогексил)-2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-пирролидин]-2'-карбоксамид
12	4-[8-[(3,4-диметилфенил)сульфамоил]-3a,4,5,9b-тетрагидро-3H-циклопента[c] хинолин-4-ил] бензойная кислота
13	Этил-3-[2-(трет-бутиламино)-1-[(4-хлорфенил)метилформиламино]-2-оксоэтил]-6-хлор-1H-индол-2-карбоксилат
14	(2'R,3R,3'S,5'S)-N-(4-карбамоил-2-метоксифенил)-6-хлор-3'-(3-хлор-2-фторфенил)-5'-(2,2-диметилпропил)-2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-пирролидин]-2'-карбоксамид
15	4-[(4R,5S)-4,5-бис(4-хлорфенил)-2-(4-метокси-2-пропан-2-илоксифенил)-4,5-дигидроимидазол-1-карбонил]пиперазин-2-он
16	1-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-4-N-пиридин-4-илбензол-1,4-диамин
17	(E)-1-(4-метилпиперазин-1-ил)-3-(5-нитрофуран-2-ил)проп-2-ен-1-он
18	2-[4-[(4S,5R)-2-(4-трет-бутил-2-этоксифенил)-4,5-бис(4-хлорфенил)-4,5-диметилимидазол-1-карбонил]пиперазин-1-ил]-1-морфолин-4-илэтанон
19	(1R)-1-(4-хлорфенил)-6-метокси-2-[4-[метил-[4-(4-метил-3-оксопиперазин-1-ил)циклогексил]метил]амино]фенил]-7-пропан-2-илокси-1,4-дигидроизохинолин-3-он
20	4-амино-1-[(2R,3S,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)оксолан-2-ил]пиримидин-2-он
21	(3'R,4'S,5'R)-N-(3R,6S)-6-карбамоилтетрагидро-2H-пиран-3-ил)-6''-хлор-4'-(2-хлор-фторпиридин-4-ил)-4,4-диметил-2''-оксодиспиро[циклогексан-1,2'-пирролидин-3', 3''-индолин]-5'-карбоксамид
22	(3'R,4'S,5'R)-N-(3R,6S)-6-карбамоилтетрагидро-2H-пиран-3-ил)-6''-хлор-4'-(2-хлор-фторпиридин-4-ил)-4,4-диметил-2''-оксодиспиро[циклогексан-1,2'-пирролидин-3', 3''-индолин]-5'-карбоксамид-4-метилбензолсульфонат
23	4-((3'R,4'S,5'R)-6''-хлор-4'-(3-хлор-2-фторфенил)-1'-этил-2''-оксодиспиро[циклогексан-1,2'-пирролидин-3',3''-индолин]-5'-карбоксамидо)бицикло[2.2.2] октан-1-карбоновая кислота
24	4-((3'R,4'S,5'R)-6''-хлор-4'-(3-хлор-2-фторфенил)-2''-оксодиспиро[циклогексан-1,2'-пирролидин-3',3''-индолин]-5'-карбоксамидо)бензойная кислота

В некоторых вариантах осуществления MPN представляет собой миелофиброз (MF). В некоторых вариантах осуществления MF представляет собой первичный миелофиброз, также известный как хронический идиопатический миелофиброз (сIMF). В одном варианте осуществления первичный миелофиброз выбран из группы, состоящей из предфибротической/ранней стадии PMF и явной фиброзной стадии PMF. В некоторых вариантах осуществления MF является вторичным миелофиброзом. В некоторых вариантах осуществления MF представляет собой миелофиброз, который развивается вторично по отношению к истинной полицитемии или эссенциальной тромбоцитемии. В некоторых вариантах осуществления MF представляет собой миелофиброз, который развивается вторично по отношению к хроническому миелоидному лейкозу (CML). В некоторых вариантах осуществления MF представляет собой идиопатический миелофиброз. В некоторых вариантах осуществления MPN представляет собой хронический миелолейкоз. В некоторых вариантах осуществления MPN представляет собой острый миелолейкоз с предшествующим MPN (также известный как MPN в

бластной фазе (MPN-BP)). В некоторых вариантах осуществления MPN представляет собой хронический нейтрофильный лейкоз (CNL), хронический эозинофильный лейкоз или хронический миеломоноцитарный лейкоз (CMML). В некоторых вариантах осуществления MPN представляет собой идиопатический системный мастоцитоз (SM), хронический эозинофильный лейкоз без дополнительных уточнений (CEL-NOS), неклассифицированное миелопролиферативное новообразование (MPN-U), миелодиспластический синдром (MDS), системное заболевание тучных клеток (SMCD), атипичный хронический миелоидный лейкоз (aCML), ювенильный миеломоноцитарный лейкоз (JMML), гиперэозинофильный синдром (HES) и миелодиспластическое/миелопролиферативное новообразование с кольцевыми сидеробластами и тромбоцитозом (MDS/MPN-RS-T).

В одном варианте осуществления у человека определяется непереносимость гидроксимочевина (HU) (неприемлемые побочные эффекты). В одном варианте осуществления у человека определяется резистентность к гидроксимочевине (неадекватная реакция).

В некоторых вариантах осуществления субъект-человек дополнительно страдает от спленомегалии, гепатомегалии или гепатоспленомегалии. В одном варианте осуществления субъект-человек страдает спленомегалией, гепатомегалией или гепатоспленомегалией и зависит от кровопускания. В одном варианте осуществления субъект-человек зависит от кровопускания без спленомегалии, гепатомегалии или гепатоспленомегалии.

В одном варианте осуществления ингибитором ВТК является любое из соединений, приведенных в таблице 1, или его фармацевтически приемлемая соль. В одном варианте осуществления ингибитором MDM2 является любое из соединений, приведенных в таблице 3, их комбинация или их фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор MDM2 вводят один раз в день, два раза в день, три раза в день, четыре раза в день или пять раз в день. В одном варианте осуществления ингибитор MDM2 вводят в дозировке, выбранной из группы, состоящей из 15 мг QD, 25 мг QD, 30 мг QD, 50 мг QD, 60 мг QD, 75 мг QD, 90 мг QD, 100 мг QD, 120 мг QD, 150 мг QD, 175 мг QD, 180 мг QD, 200 мг QD, 225 мг QD, 240 мг QD, 250 мг QD, 275 мг QD, 300 мг QD, 325 мг QD, 350 мг QD, 360 мг QD, 375 мг QD, 480 мг QD, 560 мг QD, 15 мг BID, 25 мг BID, 30 мг BID, 50 мг BID, 60 мг BID, 75 мг BID, 90 мг BID, 100 мг BID, 120 мг BID, 150 мг BID, 175 мг BID, 180 мг BID, 200 мг BID, 225 мг BID, 240 мг BID, 250 мг BID, 275 мг BID, 300 мг BID, 325 мг BID, 350 мг BID, 360 мг BID, 375 мг BID и 480 мг BID. В одном варианте осуществления ингибитор MDM2 вводят человеку в

соответствии с разделом настоящей заявки, озаглавленным «Дозы и режимы дозирования». В одном варианте осуществления ингибитор ВТК вводят в дозировке, выбранной из группы, состоящей из 15 мг QD, 25 мг QD, 30 мг QD, 50 мг QD, 60 мг QD, 75 мг QD, 90 мг QD, 100 мг QD, 120 мг QD, 150 мг QD, 175 мг QD, 180 мг QD, 200 мг QD, 225 мг QD, 240 мг QD, 250 мг QD, 275 мг QD, 300 мг QD, 325 мг QD, 350 мг QD, 360 мг QD, 375 мг QD, 480 мг QD, 560 мг QD, 15 мг BID, 25 мг BID, 30 мг BID, 50 мг BID, 60 мг BID, 75 мг BID, 90 мг BID, 100 мг BID, 120 мг BID, 150 мг BID, 175 мг BID, 180 мг BID, 200 мг BID, 225 мг BID, 240 мг BID, 250 мг BID, 275 мг BID, 300 мг BID, 325 мг BID, 350 мг, 360 мг BID, 375 мг BID и 480 мг BID. В одном варианте осуществления ингибитор ВТК вводят человеку в соответствии с разделом настоящей заявки, озаглавленным «Дозы и режимы дозирования». В некоторых вариантах осуществления ингибитор ВТК и ингибитор MDM2 вводят одновременно, последовательно или с перерывами.

В некоторых вариантах осуществления изобретение охватывает фармацевтические комбинации, содержащие: (а) ингибитор ВТК; (б) ингибитор MDM2; и (с) фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В некоторых вариантах осуществления комбинация обеспечивает синергетический терапевтический эффект по сравнению с введением ингибитора ВТК или ингибитора MDM2 по отдельности. В некоторых вариантах осуществления комбинация повышает чувствительность миелофиброза к ингибитору ВТК. В некоторых вариантах осуществления комбинация представлена в комбинированной лекарственной форме. В некоторых вариантах осуществления комбинация представлена в отдельных лекарственных формах.

В некоторых вариантах осуществления изобретение охватывает применение терапевтически эффективного количества комбинации, содержащей ингибитор ВТК и ингибитор MDM2, для уменьшения или облегчения симптомов, связанных с MPNS, таких как ночная потливость, утомляемость, зуд, боль в животе, боль под ребрами, чувство переполнения, боль в костях, и их комбинаций у человека-субъекта с MPN. В некоторых вариантах осуществления комбинация обеспечивает синергетический терапевтический эффект по сравнению с введением ингибитора ВТК или только ингибитора MDM2. В некоторых вариантах осуществления комбинация сенситизирует злокачественную CD34⁺ миелоидную клетку к ингибитору ВТК. В некоторых вариантах осуществления комбинация сенситизирует злокачественную CD34⁺ миелоидную клетку к ингибитору MDM2.

Фармацевтические композиции

В некоторых вариантах осуществления изобретение обеспечивает фармацевтические композиции, содержащие соединение-ингибитор ВТК или его

фармацевтически приемлемую соль, для уменьшения или облегчения симптома, выбранного из ночной потливости, утомляемости, зуда, боли в животе, боли под ребрами, чувства переполнения, боли в костях или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления изобретения представлены фармацевтические композиции, содержащие соединение-ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую соль, для уменьшения или облегчения симптома, выбранного из ночной потливости, утомляемости, зуда, боли в животе, боли под ребрами, чувства переполнения, боли в костях или их комбинации у субъекта-человека с MPN. В одном варианте осуществления MPN выбран из миелофиброза, первичного миелофиброза, префибротической/ранней стадии PMF, явной фиброзной стадии PMF, вторичного миелофиброза, миелофиброза, который развивается вторично по отношению к истинной полицитемии или эссенциальной тромбоцитемии, миелофиброза, который развивается вторично по отношению к хроническому миелоидному лейкозу (CML), идиопатического миелофиброза, хронического миелогенного лейкоза, острого миелогенного лейкоза с предшествующим MPN (также известного как MPN в бластной фазе (MPN-BP)), хронического нейтрофильного лейкоза (CNL), хронического эозинофильного лейкоза, хронического миеломоноцитарного лейкоза (CMML), идиопатического системного мастоцитоза (SM), хронического эозинофильного лейкоза без дополнительных уточнений (CEL-NOS), неклассифицированного миелопролиферативного новообразования (MPN-U), миелодиспластического синдрома (MDS), системного заболевания тучных клеток (SMCD), атипичного хронического миелоидного лейкоза (aCML), ювенильного миеломоноцитарного лейкоза (JMML), гиперэозинофильного синдрома (HES) или миелодиспластического/миелопролиферативного новообразования с кольцевыми сидеробластами и тромбоцитозом (MDS/MPN-RS-T).

Фармацевтические композиции обычно готовят таким образом, чтобы обеспечить терапевтически эффективное количество соединения-ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемой соли. При необходимости фармацевтические композиции содержат фармацевтически приемлемую соль и/или ее координационный комплекс и одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, носителей, включая инертные твердые разбавители и наполнители; разбавителей, включая стерильный водный раствор и различные органические растворители; усилителей проницаемости; солубилизаторов и адъювантов. При необходимости другие ингредиенты в дополнение к ингибитору ВТК или его фармацевтически приемлемой соли могут быть смешаны в препарате, или оба компонента могут быть приготовлены в виде отдельных препаратов для использования в комбинации по отдельности или одновременно.

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

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

В избранных вариантах осуществления концентрация ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемой соли независимо находится в диапазоне примерно от 0,0001% до примерно 50%, примерно от 0,001% до примерно 40%, примерно от 0,01% до примерно 30%, примерно от 0,02% до примерно 29%, примерно от 0,03% до примерно 28%, примерно от 0,04% до примерно 27%, примерно от 0,05% до примерно 26%, примерно от 0,06% до примерно 25%, примерно от 0,07% до примерно 24%, примерно от 0,08% до примерно 23%, примерно от 0,09% до примерно 22%, примерно от 0,1% до примерно 21%, примерно от 0,2% до примерно 20%, примерно от 0,3% до примерно 19%, примерно от 0,4% до примерно 18%, примерно от 0,5% до примерно 17%, примерно от 0,6% до примерно 16%, примерно от 0,7% до примерно 15%, примерно от 0,8% до примерно 14%, примерно от 0,9% до примерно 12% или примерно от 1% до примерно 10% масс./масс., масс./об. или об./об.

В избранных вариантах осуществления концентрация ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемой соли независимо находится в диапазоне примерно от

0,001% до примерно 10%, примерно от 0,01% до примерно 5%, примерно от 0,02% до примерно 4,5%, примерно от 0,03% до примерно 4%, примерно от 0,04% до примерно 3,5%, примерно от 0,05% до примерно 3%, примерно от 0,06% до примерно 2,5%, примерно от 0,07% до примерно 2%, примерно от 0,08% до примерно 1,5%, примерно от 0,09% до примерно 1%, примерно от 0,1% до примерно 0,9% масс./масс., масс./об. или об./об.

В избранных вариантах осуществления количество ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемой соли независимо равно или менее 10 г, 9,5 г, 9,0 г, 8,5 г, 8,0 г, 7,5 г, 7,0 г, 6,5 г, 6,0 г, 5,5 г, 5,0 г, 4,5 г, 4,0 г, 3,5 г, 3,0 г, 2,5 г, 2,0 г, 1,5 г, 1,0 г, 0,95 г, 0,9 г, 0,85 г, 0,88 г, 0,75 г, 0,7 г, 0,65 г, 0,6 г, 0,55 г, 0,5 г, 0,45 г, 0,4 г, 0,35 г, 0,3 г, 0,25 г, 0,2 г, 0,15 г, 0,1 г, 0,09 г, 0,08 г, 0,07 г, 0,06 г, 0,05 г, 0,04 г, 0,03 г, 0,02 г, 0,01 г, 0,009 г, 0,008 г, 0,007 г, 0,006 г, 0,005 г, 0,004 г, 0,003 г, 0,002 г, 0,001 г, 0,0009 г, 0,0008 г, 0,0007 г, 0,0006 г, 0,0005 г, 0,0004 г, 0,0003 г, 0,0002 г или 0,0001 г.

В избранных вариантах осуществления количество ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемой соли независимо превышает 0,0001 г, 0,0002 г, 0,0003 г, 0,0004 г, 0,0005 г, 0,0006 г, 0,0007 г, 0,0008 г, 0,0009 г, 0,001 г, 0,0015 г, 0,002 г, 0,0025 г, 0,003 г, 0,0035 г, 0,004 г, 0,0045 г, 0,005 г, 0,0055 г, 0,006 г, 0,0065 г, 0,007 г, 0,0075 г, 0,008 г, 0,0085 г, 0,009 г, 0,0095 г, 0,01 г, 0,015 г, 0,02 г, 0,025 г, 0,03 г, 0,035 г, 0,04 г, 0,045 г, 0,05 г, 0,055 г, 0,06 г, 0,065 г, 0,07 г, 0,075 г, 0,08 г, 0,085 г, 0,09 г, 0,095 г, 0,1 г, 0,15 г, 0,2 г, 0,25 г, 0,3 г, 0,35 г, 0,4 г, 0,45 г, 0,5 г, 0,55 г, 0,6 г, 0,65 г, 0,7 г, 0,75 г, 0,8 г, 0,85 г, 0,9 г, 0,95 г, 1 г, 1,5 г, 2 г, 2,5 г, 3 г, 3,5 г, 4 г, 4,5 г, 5 г, 5,5 г, 6 г, 6,5 г, 7 г, 7,5 г, 8 г, 8,5 г, 9 г, 9,5 г или 10 г.

Соединения-ингибиторы ВТК, представленные в таблице 1, и их фармацевтически приемлемые соли эффективны в широком диапазоне доз. Например, при лечении взрослых людей дозировки, независимо составляющие от 0,01 до 1000 мг, от 0,5 до 100 мг, от 1 до 50 мг в день и от 5 до 40 мг в день, являются примерами доз, которые могут быть использованы. Точная дозировка будет зависеть от способа введения, формы, в которой вводят соединение, пола и возраста субъекта, подлежащего лечению, массы тела субъекта, подлежащего лечению, а также предпочтений и опыта лечащего врача.

Ниже приведены неограничивающие примеры фармацевтических композиций и способы их получения.

Фармацевтические композиции для перорального применения

В избранных вариантах осуществления изобретение предоставляет фармацевтическую композицию для перорального введения, содержащую соединение-ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически

приемлемое вспомогательное вещество, подходящее для перорального введения.

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

В избранных вариантах осуществления фармацевтическая композиция может представлять собой жидкую фармацевтическую композицию, пригодную для перорального применения. Фармацевтические композиции по изобретению, подходящие для перорального применения, могут быть представлены в виде отдельных лекарственных форм, таких как капсулы, саше или таблетки, или жидкости, или аэрозольные баллончики, каждая из которых содержит заданное количество активного ингредиента в виде порошка или гранул, раствора или суспензии в водной или неводной среде, эмульсии «масло в воде» или жидкой эмульсии «вода в масле». Такие лекарственные формы могут быть получены любым из способов, но все способы включают стадию объединения активного ингредиента (ингредиентов) с носителем, который представляет собой один или несколько необходимых ингредиентов. Как правило, композиции готовят путем однородного и тщательного смешивания активного ингредиента (ингредиентов) с жидкими носителями или мелкодисперсными твердыми носителями или с ними обоими, а затем, при необходимости, обеспечения нужного вида продукта. Например, таблетка может быть приготовлена прессованием или формованием, при необходимости с одним или несколькими вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки могут быть получены путем прессования в подходящей машине активного ингредиента в сыпучей форме, такой как порошок или гранулы, при необходимости смешанного с наполнителем, таким как, без ограничения указанными, связующий агент, смазочный агент, инертный разбавитель и/или поверхностно-активное вещество или диспергирующий агент. Формованные таблетки могут быть изготовлены путем формования в подходящей машине смеси порошкообразного соединения, смоченной инертным жидким разбавителем.

Изобретение дополнительно охватывает безводные фармацевтические композиции и лекарственные формы, поскольку вода может способствовать деградации некоторых соединений. Например, в фармацевтической промышленности может быть добавлена вода (например, 5%) в качестве средства имитации длительного хранения с целью определения таких характеристик, как срок годности или стабильность составов с течением времени.

Безводные фармацевтические композиции и лекарственные формы по настоящему изобретению могут быть приготовлены с использованием ингредиентов, содержащих безводные ингредиенты или с ингредиентами низким содержанием влаги, и условий с низким содержанием влаги или низкой влажностью в помещении. Фармацевтические композиции и лекарственные формы по изобретению, которые содержат лактозу, могут быть сделаны безводными, если ожидается значительный контакт с влагой и/или сыростью в процессе производства, упаковки и/или хранения. Безводная фармацевтическая композиция может быть приготовлена и храниться таким образом, чтобы сохранялась ее безводная природа. Соответственно, безводные композиции могут быть упакованы с использованием материалов, которые, как известно, предотвращают воздействие воды, так что они могут быть включены в подходящие формулярные наборы. Примеры подходящей упаковки включают, без ограничения указанными, герметично закрытую фольгу, пластик или тому подобное, контейнеры для единичных доз, блистерные упаковки и стрип-упаковки.

Ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемая соль могут быть объединены в однородную смесь с фармацевтически приемлемым носителем в соответствии с традиционными методами приготовления фармацевтических композиций. Носитель может принимать самые разнообразные формы в зависимости от формы препарата, необходимого для введения. При приготовлении композиций для пероральной лекарственной формы в качестве носителей можно использовать любую из обычных фармацевтических сред, таких как, например, вода, гликоли, масла, спирты, ароматизаторы, консерванты, красители и т.п. в случае жидких препаратов для перорального приема (таких, как суспензии, растворы, и эликсиры) или аэрозоли; или носители, такие как крахмалы, сахара, микрокристаллическая целлюлоза, разбавители, гранулирующие агенты, смазки, связующие вещества и дезинтегранты, могут быть использованы в случае твердых препаратов для перорального приема, в некоторых вариантах осуществления без использования лактозы. Например, подходящие носители включают порошки, капсулы и таблетки с твердыми препаратами для перорального приема. При необходимости таблетки могут быть покрыты оболочкой стандартными водными или неводными способами.

Связующие вещества, подходящие для использования в фармацевтических композициях и лекарственных формах, включают, без ограничения указанными, кукурузный крахмал, картофельный крахмал или другие крахмалы, желатин, натуральные и синтетические камеди, такие как аравийская камедь, альгинат натрия, альгиновую кислоту, другие альгинаты, порошкообразный трагакант, гуаровую камедь, целлюлозу и

ее производные (например, этилцеллюлозу, ацетат целлюлозы, карбоксиметилцеллюлозу кальция, карбоксиметилцеллюлозу натрия), поливинилпирролидон, метилцеллюлозу, прежелатинизированный крахмал, гидроксипропилметилцеллюлозу, микрокристаллическую целлюлозу и их смеси.

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

Дезинтегранты могут быть использованы в композициях по изобретению для получения таблеток, которые распадаются при воздействии водной среды. Слишком большое количество дезинтегранта может привести к получению таблеток, которые распадаются во флаконе. Слишком малого количества может быть недостаточно для того, чтобы произошел распад, что приводит к изменению скорости и степени высвобождения активных ингредиентов из лекарственной формы. Таким образом, достаточное количество дезинтегранта, которое не является ни слишком малым, ни слишком большим, чтобы отрицательно повлиять на высвобождение активного ингредиента (ингредиентов), может быть использовано для получения лекарственных форм соединений, раскрытых в настоящей заявке. Количество используемого дезинтегранта может варьировать в зависимости от типа рецептуры и способа введения, и может быть легко определено рядовыми специалистами в данной области техники. В фармацевтической композиции может быть использовано от примерно 0,5 до примерно 15 массовых процентов дезинтегранта или от примерно 1 до примерно 5 массовых процентов дезинтегранта. Дезинтегранты, которые могут быть использованы для получения фармацевтических композиций и лекарственных форм по изобретению, включают, без ограничения указанными, агар-агар, альгиновую кислоту, карбонат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, кроскармеллозу натрия, кросповидон, полакрилин калия, натрия крахмалгликолят, картофельный крахмал или крахмал тапиоки, другие крахмалы, прежелатинизированный крахмал, другие крахмалы, глины, другие альгины, другие целлюлозы, камеди или их смеси.

Любриканты, которые могут быть использованы для получения фармацевтических композиций и лекарственных форм по изобретению, включают, без ограничения указанными, стеарат кальция, стеарат магния, минеральное масло, легкое минеральное масло, глицерин, сорбитол, маннитол, полиэтиленгликоль, другие гликоли, стеариновую

кислоту, лаурилсульфат натрия, тальк, гидрогенизированное растительное масло (например, арахисовое масло, хлопковое масло, подсолнечное масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло), стеарат цинка, этилолеат, этилауреат, агар или их смеси. Дополнительные смазки включают, например, силиконовый силикагель, коагулированный аэрозоль синтетического диоксида кремния или их смеси. При необходимости может быть добавлен смазка в количестве менее примерно 1 масс.% от фармацевтической композиции.

Когда необходимы водные суспензии и/или эликсиры для перорального применения, содержащийся в них основной активный ингредиент может быть объединен с различными подсластителями или вкусоароматическими веществами, красителями и, при желании, эмульгирующими и/или суспендирующими агентами вместе с такими разбавителями, как вода, этанол, пропиленгликоль, глицерин и различные их комбинации.

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

Поверхностно-активные вещества, которые могут быть использованы для получения фармацевтических композиций и лекарственных форм по изобретению, включают, без ограничения указанными, гидрофильные поверхностно-активные вещества, липофильные поверхностно-активные вещества и их смеси. То есть может быть использована смесь гидрофильных поверхностно-активных веществ, может быть использована смесь липофильных поверхностно-активных веществ или может быть использована смесь по меньшей мере одного гидрофильного поверхностно-активного вещества и по меньшей мере одного липофильного поверхностно-активного вещества.

Подходящее гидрофильное поверхностно-активное вещество, как правило, может иметь значение ГЛБ по меньшей мере 10, в то время как подходящие липофильные поверхностно-активные вещества, как правило, могут иметь значение ГЛБ примерно 10 или менее. Эмпирическим параметром, используемым для характеристики относительной гидрофильности и гидрофобности неионных амфифильных соединений, является

гидрофильно-липофильный баланс (значение «ГЛБ»). Поверхностно-активные вещества с более низкими значениями ГЛБ более липофильны или гидрофобны и обладают большей растворимостью в маслах, в то время как поверхностно-активные вещества с более высокими значениями ГЛБ более гидрофильны и обладают большей растворимостью в водных растворах. Гидрофильными поверхностно-активными веществами обычно считаются те соединения, значение ГЛБ которых превышает примерно 10, а также анионные, катионные или цвиттерионные соединения, для которых шкала ГЛБ обычно неприменима. Аналогичным образом, липофильные (т.е. гидрофобные) поверхностно-активные вещества представляют собой соединения, имеющие значение ГЛБ примерно 10 или менее. Однако значение ГЛБ поверхностно-активного вещества является лишь приблизительным ориентиром, обычно используемым для приготовления промышленных, фармацевтических и косметических эмульсий.

Гидрофильные поверхностно-активные вещества могут быть либо ионными, либо неионными. Подходящие ионные поверхностно-активные вещества включают, без ограничения указанными, соли алкиламмония; соли фузидиновой кислоты; жирнокислотные производные аминокислот, олигопептиды и полипептиды; глицеридные производные аминокислот, олигопептиды и полипептиды полипептидов; лецитины и гидрогенизированные лецитины; лизолецитины и гидрогенизированные лизолецитины; фосфолипиды и их производные; лизофосфолипиды и их производные; соли сложных эфиров жирных кислот и карнитина; соли алкилсульфатов; соли жирных кислот; докүзат натрия; ациллактилаты; моно- и диацетилированные эфиры винной кислоты моно- и диглицеридов; сукцинированные моно- и ди-глицериды; сложные эфиры лимонной кислоты моно- и ди-глицеридов; и их смеси.

В рамках вышеуказанной группы ионные поверхностно-активные вещества включают, в качестве примера, лецитины, лизолецитин, фосфолипиды, лизофосфолипиды и их производные; соли сложных эфиров жирных кислот и карнитина; соли алкилсульфатов; соли жирных кислот; докүзат натрия; ациллактилаты; моно- и диацетилированные сложные эфиры винной кислоты и моно- и диглицеридов; сукцинированные моно- и ди-глицериды; сложные эфиры лимонной кислоты и моно- и диглицеридов; и их смеси.

Ионными поверхностно-активными веществами могут быть ионизированные формы лецитина, лизолецитина, фосфатидилхолина, фосфатидилэтаноламина, фосфатидилглицерина, фосфатидной кислоты, фосфатидилсерина, лизофосфатидилхолина, лизофосфатидилэтаноламина, лизофосфатидилглицерина, лизофосфатидной кислоты, лизофосфатидилсерина, ПЭГ-фосфатидилэтаноламина, ПВП-

фосфатидилэтаноламина, лактиловых эфиров жирных кислот, стеароил-2-лактилата, стеароиллактилата, сукцинилированных моноглицеридов, моно/диацетилированных эфиров винной кислоты моно/диглицеридов, сложных эфиров лимонной кислоты и моно/диглицеридов, холилсаркозина, капроата, каприлата, капрата, лаурата, мирилата, пальмитата, олеата, рицинолеата, линолеата, линолената, стеарата, лаурилсульфата, терацецилсульфата, докузата, лауроилкарнитинов, пальмитоилкарнитинов, миристоилкарнитинов, и их солей и смесей.

Гидрофильные неионные поверхностно-активные вещества могут включать, без ограничения указанными, алкилглюкозиды; алкилмальтозиды; алкилтиоглюкозиды; лаурилмакроглицериды; полиоксиалкиленалкиловые эфиры, такие как алкиловые эфиры полиэтиленгликоля; полиоксиалкиленалкилфенолы, такие как алкилфенолы полиэтиленгликоля; сложные жирнокислотные эфиры полиоксиалкиленалкилфенола, такие как моноэфиры жирных кислот и полиэтиленгликоля и диэфиры жирных кислот и полиэтиленгликоля; сложные эфиры жирных кислот и полиэтиленгликоля и глицерина; сложные эфиры жирных кислот и полиглицерина; полиоксиалкиленсорбитановые сложные эфиры жирных кислот, такие как полиэтиленгликольсорбитановые сложные эфиры жирных кислот; гидрофильные продукты трансэтерификации полиола по меньшей мере с одним членом группы, состоящей из глицеридов, растительных масел, гидрогенизированных растительных масел, жирных кислот и стероидов; полиоксиэтиленстеролы, их производные и аналоги; полиоксиэтилированные витамины и их производные; блок-сополимеры полиоксиэтилена и полиоксипропилена; и их смеси; сложные эфиры сорбитановых жирных кислот полиэтиленгликоля и гидрофильные продукты трансэтерификации полиола по меньшей мере с одним членом группы, состоящей из триглицеридов, растительных масел и гидрогенизированных растительных масел. Полиолом может быть глицерин, этиленгликоль, полиэтиленгликоль, сорбитол, пропиленгликоль, пентаэритритол или сахарид.

Другие гидрофильные неионные поверхностно-активные вещества включают, без ограничения указанными ПЭГ-10 лаурат, ПЭГ-12 лаурат, ПЭГ-20 лаурат, ПЭГ-32 лаурат, ПЭГ-32 дилаурат, ПЭГ-12 олеат, ПЭГ-15 олеат, ПЭГ-20 олеат, ПЭГ-20 диолеат, ПЭГ-32 олеат, ПЭГ-200 олеат, ПЭГ-400 олеат, ПЭГ-15 стеарат, ПЭГ-32 дистеарат, ПЭГ-40 стеарат, ПЭГ-100 стеарат, ПЭГ-20 дилаурат, ПЭГ-25 глицерилтриолеат, ПЭГ-32 диолеат, ПЭГ-20 глицериллаурат, ПЭГ-30 глицериллаурат, ПЭГ-20 глицерилстеарат, ПЭГ-20 глицерилолеат, ПЭГ-30 глицерилолеат, ПЭГ-30 глицериллаурат, ПЭГ-40 глицериллаурат, ПЭГ-40 пальмоядровое масло, ПЭГ-50 гидрогенизированное касторовое масло, ПЭГ-40 касторовое масло, ПЭГ-35 касторовое масло, ПЭГ-60 касторовое масло, ПЭГ-40

гидрогенизированное касторовое масло, ПЭГ-60 гидрогенизированное касторовое масло, ПЭГ-60 кукурузное масло, ПЭГ-6 каприлат/каприлатные глицериды, ПЭГ-8 каприлат/каприлатные глицериды, полиглицерил-10 лаурат, ПЭГ-30 холестерин, ПЭГ-25 фитостерин, ПЭГ-30 соевый стерин, ПЭГ-20 триолеат, ПЭГ-40 сорбитан олеат, ПЭГ-80 сорбитан лаурат, полисорбат 20, полисорбат 80, ПОЭ-9 лауриловый эфир, ПОЭ-23 лауриловый эфир, ПОЭ-10 олеиловый эфир, ПОЭ-20 олеиловый эфир, ПОЭ-20 стеариловый эфир, токоферил ПЭГ-100 сукцинат, ПЭГ-24 холестерин, полиглицерил-10 олеат, Твин 40, Твин 60, моностеарат сахарозы, монолаурат сахарозы, монопальмитат сахарозы, ПЭГ 10-100 нонилфенольного ряда, ПЭГ 15-100 октилфенольного ряда и полуксамеры.

Подходящие липофильные поверхностно-активные вещества включают, только в качестве примера: жирные спирты; сложные эфиры жирных кислот и глицерина; сложные эфиры жирных кислот и ацетилированного глицерина; сложные эфиры жирных кислот и низшего спирта; сложные эфиры жирных кислот и пропиленгликоля; сложные эфиры жирных кислот и сорбитана; сложные эфиры жирных кислот и сорбитана полиэтиленгликоля; стерины и производные стерина; полиоксиэтилированные стерины и производные стерина; алкиловые эфиры полиэтиленгликоля; сложные эфиры сахара; простые эфиры сахара; производные молочной кислоты и моно- и диглицеридов; гидрофобные продукты переэтерификации полиола по меньшей мере с одним членом группы, состоящей из глицеридов, растительных масел, гидрогенизированных растительных масел, жирных кислот и стерина; жирорастворимые витамины/витаминные производные; и их смеси. В рамках этой группы предпочтительные липофильные поверхностно-активные вещества включают сложные эфиры жирных кислот и глицерина, сложные эфиры жирных кислот и пропиленгликоля, и их смеси, или представляют собой гидрофобные продукты переэтерификации полиола по меньшей мере с одним членом группы, состоящим из растительных масел, гидрогенизированных растительных масел и триглицеридов.

В одном варианте осуществления композиция может включать солюбилизатор для обеспечения хорошей солюбилизации и/или растворения соединения по настоящему изобретению и для минимизации осаждения соединения по настоящему изобретению. Это может быть особенно важно для композиций для не-перорального применения, таких как композиции для инъекций. Солюбилизатор также может быть добавлен для увеличения растворимости гидрофильного лекарственного средства и/или других компонентов, таких как поверхностно-активные вещества, или для поддержания композиции в виде стабильного или гомогенного раствора или дисперсии.

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

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

Количество солюбилизатора, которое может быть включено, особо не ограничено. Количество данного солюбилизатора может быть ограничено биоприемлемым количеством, которое может быть легко определено специалистом в данной области техники. В некоторых обстоятельствах может быть выгодно включать количества солюбилизаторов, значительно превышающие биоприемлемые количества, например, для максимизации концентрации лекарственного средства, при этом избыток солюбилизатора удаляют перед предоставлением композиции пациенту с использованием обычных методов, таких как дистилляция или выпаривание. Таким образом, солюбилизатор, если он присутствует, может находиться в массовом соотношении, равном 10%, 25%, 50%,

100%, или примерно до 200% по массе, исходя из общей массы лекарственного средства и других вспомогательных веществ. При необходимости также можно использовать очень небольшие количества солюбилизатора, такие как 5%, 2%, 1% или даже менее.

Как правило, солюбилизатор может присутствовать в количестве от примерно 1% до примерно 100%, более типично от примерно 5% до примерно 25% по массе.

Композиция может дополнительно включать одну или несколько фармацевтически приемлемых добавок и вспомогательных веществ. Такие добавки и вспомогательные вещества включают, без ограничения указанными, дезинтегранты, антипенные агенты, буферные агенты, полимеры, антиоксиданты, консерванты, хелатообразующие агенты, модуляторы вязкости, тонизирующие средства, ароматизаторы, красители, отдушки, замутнители, суспендирующие агенты, связующие агенты, наполнители, пластификаторы, смазки и их смеси.

Кроме того, кислота или основание могут быть включены в композицию для облегчения обработки, для повышения стабильности или по другим причинам. Примеры фармацевтически приемлемых оснований включают аминокислоты, сложные эфиры аминокислот, гидроксид аммония, гидроксид калия, гидроксид натрия, гидрокарбонат натрия, гидроксид алюминия, карбонат кальция, гидроксид магния, силикат алюминия и магния, синтетический силикат алюминия, синтетический гидрокальцит, гидроксид алюминия и магния, диизопропилэтиламин, этаноламин, этилендиамин, триэтиламин, триизопропаноламин, триметиламин, трис(гидроксиметил)аминометан (ТРИС) и тому подобное. Также пригодны основания, которые являются солями фармацевтически приемлемой кислоты, такой как уксусная кислота, акриловая кислота, адипиновая кислота, альгиновая кислота, алкансульфоновая кислота, аминокислоты, аскорбиновая кислота, бензойная кислота, борная кислота, масляная кислота, угольная кислота, лимонная кислота, жирные кислоты, муравьиная кислота, фумаровая кислота, глюконовая кислота, гидрохиносульфоновая кислота, изоаскорбиновая кислота, молочная кислота, малеиновая кислота, щавелевая кислота, пара-бромфенилсульфоновая кислота, пропионовая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота, янтарная кислота, дубильная кислота, винная кислота, тиогликолевая кислота, толуолсульфоновая кислота, мочева кислота, и тому подобное. Также могут быть использованы соли полипротонных кислот, такие как фосфат натрия, динатрия гидрофосфат и натрия дигидрофосфат. Когда основанием является соль, катионом может быть любой удобный и фармацевтически приемлемый катион, такой как аммоний, щелочные металлы и щелочноземельные металлы. Примеры могут включать, без ограничения указанными, натрий, калий, литий, магний, кальций и аммоний.

Подходящими кислотами являются фармацевтически приемлемые органические или неорганические кислоты. Примеры подходящих неорганических кислот включают соляную кислоту, бромистоводородную кислоту, иодоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, борную кислоту, фосфорную кислоту и тому подобное. Примеры подходящих органических кислот включают уксусную кислоту, акриловую кислоту, адипиновую кислоту, альгиновую кислоту, алкансульфонокислоты, аминокислоты, аскорбиновую кислоту, бензойную кислоту, борную кислоту, масляную кислоту, угольную кислоту, лимонную кислоту, жирные кислоты, муравьиную кислоту, фумаровую кислоту, глюконовую кислоту, гидрохиносульфоновую кислоту, изоаскорбиновую кислоту, молочную кислоту, малеиновую кислоту, метансульфоновую кислоту, щавелевую кислоту, пара-бромфенилсульфоновую кислоту, пропионовую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, салициловую кислоту, стеариновую кислоту, янтарную кислоту, дубильную кислоту, винную кислоту, тиогликолевую кислоту, толуолсульфоновую кислоту и мочевую кислоту.

Фармацевтические композиции для инъекций

В избранных вариантах осуществления в описании представлена фармацевтическая композиция для инъекций, содержащая соединение-ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтическое вспомогательное вещество, подходящее для инъекций. Компоненты и количества агентов в композициях являются такими, как описано в настоящей заявке.

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

Водные растворы в физиологическом растворе также традиционно используются для инъекций. Также могут быть использованы этанол, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль (и их подходящие смеси), производные циклодекстрина и растительные масла. Надлежащая текучесть может поддерживаться, например, за счет использования покрытия, такого как лецитин, для сохранения требуемого размера частиц в случае диспергирования и за счет использования поверхностно-активных веществ. Предотвращение действия микроорганизмов может быть обеспечено различными антибактериальными и противогрибковыми средствами, например, парабенами, хлорбутанолом, фенолом, сорбиновой кислотой и мертиолятом.

Стерильные растворы для инъекций готовят путем введения ингибитора ВТК или

его фармацевтически приемлемой соли в требуемых количествах в соответствующий растворитель с различными другими ингредиентами, перечисленными выше, по мере необходимости, с последующей стерилизацией фильтром. Как правило, дисперсии получают путем введения различных стерилизованных активных ингредиентов в стерильный носитель, который содержит основную дисперсионную среду и необходимые другие ингредиенты из перечисленных выше. В случае стерильных порошков для приготовления стерильных растворов для инъекций определенными желательными способами приготовления являются методы вакуумной сушки и сублимационной сушки, которые дают порошок активного ингредиента плюс любой дополнительный необходимый ингредиент из его раствора, предварительно подвергнутого стерилизующей фильтрации.

Введение ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, содержащей указанные соединения, может быть осуществлено любым способом, который обеспечивает доставку соединений к месту действия. Эти способы включают пероральные пути введения, интрадуоденальные пути введения, парентеральные инъекции (включая внутривенные, внутриартериальные, подкожные, внутримышечные, внутрисосудистые, интраперитонеальные, или инфузии), местные (например, трансдермальное введение), ректальное введение, местную доставку с помощью катетера или стента, или ингаляцию. Соединения также можно вводить интраадипозально или интратекально.

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

В изобретении также представлены наборы. Наборы включают фармацевтическую композицию, содержащую соединение-ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую соль, либо отдельно, либо в комбинации в подходящей упаковке, и письменный материал, который может включать инструкции по применению, обсуждение клинических исследований и перечень побочных эффектов. Такие наборы могут также содержать информацию, такую как ссылки на научную литературу, материалы для включения в упаковку, результаты клинических испытаний и/или краткие описания этого и т.п., которые указывают или устанавливают активность и/или преимущества композиции и/или которые описывают дозировку, введение, побочные эффекты, лекарственные взаимодействия, или другую информацию, полезную для поставщика медицинских услуг. Такая информация может быть основана на результатах различных

исследований, например, исследований с использованием экспериментальных животных на моделях *in vivo*, и исследований, основанных на клинических испытаниях на людях. Набор может дополнительно содержать другой активный фармацевтический ингредиент. Подходящая упаковка и дополнительные изделия для использования (например, мерный стаканчик для жидких препаратов, обертка из фольги для минимизации воздействия воздуха и т.п.) известны в данной области техники и могут быть включены в набор. Наборы, описанные в настоящей заявке, могут предоставляться, продаваться и/или рекламироваться поставщикам медицинских услуг, включая врачей, медсестер, фармацевтов, официальных лиц и др. Наборы также могут, в избранных вариантах осуществления, продаваться непосредственно потребителю. В варианте осуществления изобретения предлагается набор, включающий фармацевтическую композицию, содержащую ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую соль, для применения с целью уменьшения или облегчения выбранного симптома MPN (например, миелофиброза), такого как ночная потливость, утомляемость, зуд, боль в животе, боль под ребрами, чувство переполнения, боль в костях, или их комбинация, как описано здесь.

Дозировки и режимы дозирования

Количество вводимого ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемой соли будет зависеть от человека, которого лечат, тяжести расстройства или состояния, скорости введения, распределения соединений и усмотрения назначающего врача. Однако эффективная дозировка находится в диапазоне примерно от 0,001 до примерно 100 мг на кг массы тела в день, например, примерно от 1 до примерно 35 мг/кг/день, в однократных или разделенных дозах. Для человека с массой тела 70 кг это составляет примерно от 0,05 до 7 г/сутки, например, от 0,05 до 2,5 г/сутки. В некоторых случаях уровни дозировки ниже нижнего предела вышеуказанного диапазона могут быть более чем достаточными, в то время как в других случаях могут применяться еще большие дозы, не вызывая какого-либо вредного побочного эффекта - например, путем разделения таких больших доз на несколько небольших доз для приема в течение дня.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую соль вводят в однократной дозе. Также возможны многократные суточные дозы, например, два раза в день. Как правило, такое введение является пероральным. Однако при необходимости могут быть использованы и другие способы.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую соль вводят в многократных дозах для уменьшения или облегчения симптома, связанного с MPN (например, миелофиброзом), выбранного из ночной потливости, утомляемости, зуда, боли в животе, боли под ребрами, чувства переполнения,

боли в костях, или их комбинации. В одном варианте осуществления ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую соль вводят в многократных дозах. В одном варианте осуществления дозирование может быть однократным, двукратным, трехкратным, четырехкратным, пятикратным, шестикратным или более шести раз в день. В одном варианте осуществления дозирование может быть выбрано из группы, состоящей из одного раза в день, двух раз в день, трех раз в день, четырех раз в день, пяти раз в день, шести раз в день, одного раза через день, одного раза в неделю, двух раз в неделю, трех раз в неделю, четырех раз в неделю, одного раза в две недели и одного раза в месяц. В других вариантах осуществления ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую соль вводят примерно от одного раза в день до примерно шести раз в день, например, от одного раза в день до примерно четырех раз в день. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую соль вводят один раз в день, в то время как в других вариантах осуществления ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую соль вводят два раза в день, а в других вариантах осуществления ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую соль вводят три раза в день. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую соль вводят три раза в неделю, включая каждый понедельник, среду и пятницу.

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

двух лет, трех лет, четырех лет или пяти лет. В некоторых вариантах осуществления достигается непрерывное применение и поддерживается так долго, как это необходимо.

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

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

мг/кг, примерно от 0,7 мг/кг до примерно 0,75 мг/кг, примерно от 0,7 мг/кг до примерно 2,15 мг/кг, примерно от 0,85 мг/кг до примерно 2 мг/кг, примерно от 1 мг/кг до примерно 1,85 мг/кг, примерно от 1,15 мг/кг до примерно 1,7 мг/кг, примерно от 1,3 мг/кг до примерно 1,6 мг/кг, примерно от 1,35 мг/кг до примерно 1,5 мг/кг, примерно от 2,15 мг/кг до примерно 3,6 мг/кг, примерно от 2,3 мг/кг до примерно 3,4 мг/кг, примерно от 2,4 мг/кг до примерно 3,3 мг/кг, примерно от 2,6 мг/кг до примерно 3,15 мг/кг, примерно от 2,7 мг/кг до примерно 3 мг/кг, примерно от 2,8 мг/кг до примерно 3 мг/кг или примерно от 2,85 мг/кг до примерно 2,95 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления эффективная дозировка ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемой соли составляет примерно 0,35 мг/кг, примерно 0,7 мг/кг, примерно 1 мг/кг, примерно 1,4 мг/кг, примерно 1,8 мг/кг, примерно 2,1 мг/кг, примерно 2,5 мг/кг, примерно 2,85 мг/кг, примерно 3,2 мг/кг или примерно 3,6 мг/кг.

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

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

Эффективное количество ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемой соли может быть введено либо в однократных, либо в многократных дозах любым из общепринятых способов введения агентов, имеющих сходные полезные свойства, включая буккальный, сублингвальный и трансдермальный пути, путем внутриаартериальной инъекции, внутривенно, парентерально, внутримышечно, подкожно или перорально.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту периодически, что известно как периодическое введение. Под «периодическим введением» подразумевается период введения терапевтически эффективной дозы ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемой соли, за которым следует период прекращения приема, за которым затем следует другой период введения, и так далее. В каждый период введения частоту дозирования можно независимо выбирать из трех раз в день, двух раз в день, одного раза в день, одного раза в неделю, двух раз в неделю, трех раз в неделю, четырех раз в неделю, пяти раз в неделю, шести раз в неделю или в месяц. В одном варианте осуществления

ингибитор ВТК представляет собой соединение, выбранное из таблицы 1, или его фармацевтически приемлемую соль.

Под «периодом прекращения приема», или «периодом приостановления приема», или «периодом отдыха» подразумевается промежуток времени при прекращении введения ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемой соли. Период прекращения приема может быть длиннее или короче периода введения или совпадать с периодом введения. В течение периода прекращения приема могут вводиться другие терапевтические средства, отличные от ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемой соли. Период прекращения приема может быть необходим для смягчения каких-либо токсических эффектов, связанных с конкретным соединением-ингибитором ВТК.

В одном варианте осуществления ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую соль вводят человеку, нуждающемуся в этом, для уменьшения или смягчения симптомов, связанных с MPN (например, миелофиброзом), таких как ночная потливость, утомляемость, зуд, боль в животе, боль под ребрами, чувство переполнения, боль в костях, или их комбинация в течение первого периода введения, затем следует период прекращения приема, затем следует второй период введения и так далее. Первый период введения, второй период введения и период прекращения приема независимо выбраны из группы, состоящей более чем из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, одного месяца, пяти недель, шести недель, семи недель, двух месяцев, девяти недель, десяти недель, одиннадцати недель, трех месяцев, тринадцати недель, четырнадцати недель, пятнадцати недель, четырех месяцев, и более дней, в течение которых ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту три раза в день, два раза в день, ежедневно, один раз в неделю, два раза в неделю, три раза в неделю, четыре раза в неделю, пять раз в неделю, шесть раз в неделю или в месяц. В одном варианте осуществления первый период введения имеет ту же продолжительность, что и второй период введения. В одном варианте осуществления первый период введения короче второго периода введения. В одном варианте осуществления первый период введения является более длительным, чем второй период введения. В одном варианте осуществления первый период введения и второй период введения составляют примерно одну неделю, в течение которой субъекту ежедневно вводят ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую соль; а период прекращения приема составляет примерно две недели. В одном варианте осуществления первый период введения и второй период введения составляют примерно три недели, в течение которых субъекту ежедневно вводят ингибитор ВТК или его фармацевтически

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

В одном варианте осуществления ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту, нуждающемуся в этом, для уменьшения или смягчения симптомов, связанных с MPN (например, миелофиброзом), таких как ночная потливость, утомляемость, зуд, боль в животе, боль под ребрами, чувство переполнения, боль в костях, или их комбинация, на период, выбранный из 3 недель, 6 недель, 9 недель, 12 недель, 15 недель, 18 недель, 21 недели, 24 недель, 27 недель, 30 недель, 33 недель, 36 недель, 39 недель, 42 недель, 45 недель, 48 недель, 51 недели, 54 недель, 57 недель, 60 недель, 63 недель, 66 недель, 69 недель, 72 недель, 75 недель, 78 недель, 81 недели, 84 недель, 87 недель, 90 недель, 93 недель, 96 недель, 99 недель, 102 недель, 105 недель, 108 недель, 111 недель, 114 недель, 117 недель, 120 недель, 123 недель, 126 недель, 129 недель, 132 недель, 135 недель, 138 недель, 141 недели, 144 недель, 147 недель, 150 недель, 153 недель и 156 недель, где ингибитор ВТК выбран из любого из соединений в таблице 1 или его фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте осуществления ингибитор ВТК вводят перорально в дозе 100 мг два раза в день.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ уменьшения или облегчения симптома, выбранного из группы, состоящей из ночной потливости, утомляемости, зуда, боли в животе, боли под ребрами, чувства переполнения, боли в костях и их комбинаций у субъекта-человека с миелопролиферативным новообразованием (MPN), включающий введение субъекту-человеку количества ингибитора тирозинкиназы Брутона (ВТК), эффективного для уменьшения или облегчения симптома.
2. Способ по п. 1, в котором MPN представляет собой первичный миелофиброз.
3. Способ по п. 1, в котором MPN представляет собой миелофиброз после истинной полицитемии.
4. Способ по п. 1, в котором MPN представляет собой миелофиброз после эссенциальной тромбоцитемии.
5. Способ по п. 1, в котором MPN представляет собой хронический миелолейкоз.
6. Способ по п. 1, в котором MPN представляет собой хронический нейтрофильный лейкоз.
7. Способ по п. 1, в котором MPN представляет собой хронический эозинофильный лейкоз.
8. Способ по п. 1, в котором MPN представляет собой острый миелолейкоз с предшествующим MPN (также известный как MPN в бластной фазе (MPN-BP)).
9. Способ по п. 1, в котором MPN представляет собой хронический миеломоноцитарный лейкоз.
10. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором субъект-человек страдает спленомегалией, гепатомегалией или гепатоспленомегалией.
11. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором ингибитор ВТК вводят в комбинации с ингибитором JAK2.
12. Способ по п. 11, в котором ингибитором JAK2 является руксолитиниб, федратиниб, пакритиниб, момелотиниб, джактиниб или илгинатиниб.
13. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором ингибитор ВТК вводят в комбинации с ингибитором MDM2.
14. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором MPN представляет собой миелопролиферативное новообразование JAK2-V617F.
15. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором симптом сохраняется в течение по меньшей мере одного дня до введения ингибитора ВТК, например, по меньшей мере в течение двух дней, по меньшей мере в течение трех дней, по меньшей мере в течение четырех дней, по меньшей мере в течение пяти дней, по меньшей мере в течение

шести дней или по меньшей мере в течение семи дней до применения ингибитора ВТК.

16. Способ по любому из предыдущих пунктов, который дополнительно включает оценку тяжести симптома перед введением ингибитора ВТК.

17. Способ по любому из предыдущих пунктов, который дополнительно включает оценку тяжести симптома после введения ингибитора ВТК.

18. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором тяжесть симптома определяют путем самооценки.

19. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором тяжесть симптома определяют путем самостоятельного предоставления данных.

20. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором ночная потливость включает повторяющиеся эпизоды потоотделения во время сна у субъекта-человека, такие как повторяющиеся эпизоды сильного потоотделения во время сна у субъекта-человека.

21. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором утомляемость включает необъяснимое и рецидивирующее истощение субъекта-человека, такое как необъяснимое, стойкое и рецидивирующее истощение субъекта-человека.

22. Способ по любому из предыдущих пунктов формулы изобретения, в котором зуд включает зуд кожи субъекта-человека, такой как сильный зуд кожи субъекта-человека.

23. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором боль в животе возникает между областями грудной клетки и таза и является острой или хронической.

24. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором боль под ребрами возникает с левой стороны у субъекта-человека и является острой или хронической.

25. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором чувство переполнения ассоциируется у субъекта-человека с чувством насыщения.

26. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором боль в костях характеризуется болезненностью, ноющей болью или другим дискомфортом в одной или нескольких костях субъекта-человека, таким как чрезвычайная болезненность, ноющая боль или другой дискомфорт в одной или нескольких костях субъекта-человека.

27. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором ингибитор ВТК выбран из таблицы 1 описания или его фармацевтически приемлемой соли.

28. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором ингибитор ВТК представляет собой 1-(4-(((6-амино-5-(4-феноксифенил)пиримидин-4-ил)амино)метил)-4-фторпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он или его фармацевтически приемлемую соль.