

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **047870**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.09.24

(21) Номер заявки
202191489

(22) Дата подачи заявки
2018.11.27

(51) Int. Cl. **A61K 31/55** (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 7/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

(43) **2021.09.10**

(86) **PCT/US2018/062534**

(87) **WO 2020/112086 2020.06.04**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**КОНСТЕЛЛЕЙШЕН
ФАРМАСЬЮТИКАЛС, ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:
**Сендерович Адриан, Купер Майкл
(US)**

(74) Представитель:
**Костюшенкова М.Ю., Угрюмов В.М.,
Гизатуллин Ш.Ф., Гизатуллина Е.М.,
Строкова О.В., Джермакян Р.В.,
Парамонова К.В., Христофоров А.А.
(RU)**

(56) Marina Kremyanskaya: "A Phase 2 Study of Cpi-0610, a Bromodomain and Extraterminal (BET) Inhibitor, in Patients with Myelofibrosis (MF)", Blood Journal, 21 November 2018 (2018-11-21), XP055607750, Retrieved from the Internet: URL: http://www.bloodjournal.org/content/132/Suppl_1/5481 [retrieved on 2019-07-22], the whole document

Anonymous: "CPI-0610 receives fast track designation for MF, MDedge Hematology and Oncology", 6 November 2018 (2018-11-06), XP055607742, Retrieved from the Internet: URL: <https://www.mdedge.com/hematology-oncology/article/184600/cythemias/cpi-0610-receives-fast-track-designation-mf> [retrieved on 2019-07-22], the whole document

BRIAN K. ALBRECHT ET AL.: "Identification of a Benzisoxazoloazepine Inhibitor (CPI-0610) of the Bromodomain and Extra-Terminal (BET) Family as a Candidate for Human Clinical Trials", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 59, no. 4, 4 February 2016 (2016-02-04), pages 1330-1339, XP055439635, US, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5b01882 page 1332; table 2 page 1336, right-hand column, last paragraph - page 1337, right-hand column, paragraph first page 1337; figure 4

(57) Изобретение относится к применению 2-((4S)-6-(4-хлорфенил)-1-метил-4Н-бензо[с]изоксазоло[4,5-е]азепин-4-ил)ацетамида или его фармацевтически приемлемой соли для лечения миелофиброза у субъекта.

B1

047870

047870 B1

Уровень техники

Миелопролиферативные расстройства - это заболевания костного мозга и крови. Миелофиброз, например, - это клональное миелопролиферативное заболевание, характеризующееся чрезмерно выраженными аномалиями мегакариоцитов. Аномальные мегакариоциты объясняются прежде всего нарушением регуляции пути JAK/STAT, хотя имеется нарушение регуляции и ряда других путей. Миелофиброз представляет собой сложное, гетерогенное заболевание со многими взаимосвязанными особенностями из-за множества пораженных путей и множества последующих эффектов. Аномальные мегакариоциты выделяют в костный мозг избыток тромбоцитов и цитокинов, как провоспалительных, так и профибротических (трансформирующий фактор роста бета [TGF- β]). Провоспалительные цитокины приводят к ослаблению системных симптомов и усугубляют отложение коллагена, на который передают сигнал профибротические пути. Фиброз костного мозга является признаком миелофиброза, хотя диагноз необязательно зависит от него. Фиброз костного мозга является ключевым признаком, вызывающим заболеваемость и смертность, связанные с этим заболеванием. Фиброз костного мозга и воспалительное состояние миелофиброза часто приводят к цитопении, экстрамедуллярному кроветворению (ЭМК), органомегалии, такой как спленомегалия и гепатомегалия, и множеству системных симптомов.

Миелофиброз - это тяжелое заболевание, которое как опасно для жизни, так и, прежде чем оно повлияет на выживаемость, значительно снижает качество жизни пациента. Двумя наиболее частыми причинами смерти являются переход в острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) и прогрессирование заболевания. Парадигма лечения диктуется количеством присутствующих факторов риска, которые затем коррелируют с различными показателями выживаемости. Хотя аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) может быть излечивающей, она связана с собственной заболеваемостью и смертностью, что ограничивает ее использование у тех подходящих пациентов, прогноз которых хуже (<5 лет), чем риск продолжать жить дальше с трансплантатом. Остальные способы лечения носят более паллиативный характер либо из-за механизма действия (например, лечения, специально ориентированного на анемию, которая часто связана с миелофиброзом), либо из-за ограниченных эффектов, которые может вызвать лечение (например, стандарт лечения руксолитинибом).

Руксолитиниб, ингибитор JAK1/2, является единственной одобренной терапией, показанной для лечения миелофиброза. JAK является ключевым регулятором кроветворения, иммунной регуляции, роста и эмбриогенеза (Stahl M., Zeidan A.M. (2017). Management of Myelofibrosis: Inhibition and Beyond. Expert Rev. Hematol; 17(5):459-477). Нарушение регуляции передачи сигналов JAK может приводить к усилению передачи сигналов тромбопоэтина, что, как считается, является одной из причин увеличения продукции мегакариоцитов и тромбоцитов при миелофиброзе. Более того, передача сигналов JAK участвует в высвобождении провоспалительных цитокинов и факторов роста, которые вызывают системные симптомы и спленомегалию: АК-1 играет роль в передаче сигналов провоспалительных цитокинов (например, IL-1, IL-6, TNF- α), является причиной системных симптомов миелофиброза, а JAK-2 влияет на факторы роста и другие цитокины (например, IL-3, IL-5), которые, как считается, способствуют спленомегалии при миелофиброзе. Благодаря этому механизму действия руксолитиниб продемонстрировал способность уменьшать объем селезенки и уменьшать симптомы миелофиброза у пациентов, тем самым улучшая качество их жизни. К сожалению, текущее использование руксолитиниба имеет ряд ограничений. Руксолитиниб считается паллиативным средством из-за отсутствия у него модифицирующих болезнь эффектов. Он не влияет на нагрузку мутантными аллелями или фиброз костного мозга (Novel Therapies for Myelofibrosis, 2017, Curr Hematol. Malig. Rep.; 12(6):611-624). Кроме того, системные симптомы вернутся обратно после недельного перерыва в лечении руксолитинибом (см. Tefferi A. (2017); Management of Primary Myelofibrosis; UpToDate; 1-23). Далее, анемия отрицательно влияет на качество жизни пациентов, имеет наибольшую силу в прогнозировании сокращения выживаемости и ограничивает доступ к оптимальному стандарту лечения. Руксолитиниб не является подходящим вариантом лечения для некоторых пациентов с анемией, поскольку известно, что руксолитиниб снижает выработку эритроцитов и уровень гемоглобина. Например, пациенты с анемией либо вообще не получают руксолитиниб, получают более низкую дозу руксолитиниба, что приводит к неадекватному ответу, либо получают полную дозу руксолитиниба, что обычно приводит к необходимости переливания красных кровяных телец (эритроцитов). См., например, Haematologica. 2016 Dec; 101(12): e482-e484. Пациенты, которые стали зависимыми от переливания эритроцитов, страдают от еще худшего качества жизни и прогноза. Другой неудовлетворенной медицинской проблемой является отсутствие альтернативных способов лечения миелофиброза. Это означает, что i) пациенты, у кого не достигается адекватный ответ на руксолитиниб; ii) пациенты с непереносимостью руксолитиниба и iii) пациенты, у которых наблюдается прогрессирование, несмотря на лечение руксолитинибом, практически не имеют альтернативных вариантов лечения или вообще не имеют альтернативных вариантов лечения, сюда также относятся те пациенты, у которых, несмотря на первоначальный ответ, наблюдается прогрессирование с течением времени (примерно 75% пациентов прекращают прием руксолитиниба из-за прогрессирования или токсичности).

Сущность изобретения

Было показано, что 2-((4S)-6-(4-хлорфенил)-1-метил-4Н-бензо[с]изоксазоло[4,5-е]азепин-4-

ил)ацетамид, ингибитор семейства бромодомена и экстратерминального домена (ВЕТ) эффективен при лечении миелофиброза и имеет множество преимуществ по сравнению с нынешним стандартом лечения, т.е. руксолитинибом.

В отличие от руксолитиниба, лечение пациентов с миелофиброзом 2-((4S)-6-(4-хлорфенил)-1-метил-4Н-бензо[с]изоксазоло[4,5-е]азепин-4-ил)ацетамидом повышает уровень гемоглобина. Это особенно важно для пациентов, страдающих анемией. Например, пациенты 247 и 248 в разделе "Примеры" ниже имели повышение уровня гемоглобина с примерно 8 г/дл до почти нормального - примерно 11,5 г/дл, см., например, фиг. 5. Кроме того, количество тромбоцитов было нормализовано от примерно 8 до примерно 10,9 г/дл, см., например, фиг. 5.

Другие результаты показали, что неконтролируемый тромбоцитоз может быть уменьшен (т.е. нормализованы тромбоциты) у субъекта, который невосприимчив ко всем стандартным способам лечения, включая ингибитор JAK руксолитиниб, после лечения соединением 1, см., например, фиг. 6 и раздел "Примеры" ниже. Также было обнаружено уменьшение головных болей.

Дополнительные результаты показали, что зависимость от трансфузии может быть обращена вспять после лечения соединением 1. Например, субъект, который зависел от трансфузии при приеме ингибитора JAK руксолитиниба, стал независимым от трансфузии после прохождения лечения соединением 1 и оставался независимым от трансфузии в течение более 24 недель, см., например, фиг. 5. Сходные результаты были получены при использовании комбинации руксолитиниба и 2-((4S)-6-(4-хлорфенил)-1-метил-4Н-бензо[с]изоксазоло[4,5-е]азепин-4-ила)ацетамида, см., например, пациенты 245 и 246 в разделе "Примеры" ниже, см., например, фиг. 6.

В качестве дополнительного преимущества 2-((4S)-6-(4-хлорфенил)-1-метил-4Н-бензо[с]изоксазоло[4,5-е]азепин-4-ил)ацетамид значительно уменьшал размер селезенки, даже у субъектов, которые были устойчивы к руксолитинибу. Например, до введения соединения 1 пациент 245, как описано ниже, стал устойчивым к руксолитинибу, при этом размер его селезенки увеличился на 25% (объем селезенки составил 12 см при пальпации). Однако после 4 недель терапии соединением 1 и руксолитинибом размер его селезенки уменьшился до 5 см.

Поэтому в настоящем документе представлены способы использования 2-((4S)-6-(4-хлорфенил)-1-метил-4Н-бензо[с]изоксазоло[4,5-е]азепин-4-ил)ацетамида или его фармацевтически приемлемой соли, отдельно или в комбинации с ингибитором JAK, таким как руксолитиниб, для лечения миелофиброза.

В определенных аспектах в настоящем документе также представлены способы использования 2-((4S)-6-(4-хлорфенил)-1-метил-4Н-бензо[с]изоксазоло[4,5-е]азепин-4-ил)ацетамида или его фармацевтически приемлемой соли, отдельно или в комбинации с ингибитором JAK, таким как руксолитиниб, для лечения миелофиброза у субъектов с анемией.

Краткое описание фигур

Фиг. 1 показывает влияние соединения 1 на уровни транскриптов мРНК IL6 и IL10

Фиг. 2 изображает гистограммы действия соединения 1 на дифференцировку мегакариоцитов.

Фиг. 3 представляет гистограммы и количественное определение воздействия на маркер зрелых мегакариоцитов CD42b после обработки соединением 1 и руксолитинибом в течение 10 дней в культурах мегакариоцитов, полученных из стволовых клеток от здорового донора 2, где серая гистограмма представляет собой образец, обработанный ДМСО, синяя гистограмма представляет собой образец, обработанный соединением 1, и расчеты CD42b выс. относятся к образцам, обработанным соединением 1.

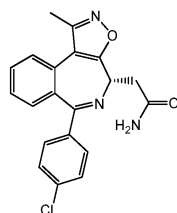
Фиг. 4 показывает репрессию генов-мишеней ВЕТ IL8 и CCR1 в циркулирующей крови через 2 ч после введения дозы в зависимости от концентрации соединения 1 в плазме.

Фиг. 5 показывает изменения уровней гемоглобина и потребности в трансфузии в группе комбинации соединения 1 и руксолитиниба.

Фиг. 6 показывает изменение уровней тромбоцитов и гемоглобина у пациента 247 из группы монотерапии.

Подробное описание

Примером 2-((4S)-6-(4-хлорфенил)-1-метил-4Н-бензо[с]изоксазоло[4,5-е]азепин-4-ил)ацетамида является соединение 144 в патенте США № 8796261, полное содержание которого включено в настоящий документ посредством ссылки. 2-((4S)-6-(4-Хлорфенил)-1-метил-4Н-бензо[с]изоксазоло[4,5-е]азепин-4-ил)ацетамид используется здесь взаимозаменяемо с соединением 1 и представлен следующей структурной формулой:



Кристаллические формы соединения 1 раскрыты в патенте США № 9969747, полное содержание которого включено в настоящий документ посредством ссылки. Соединение 1 представляет собой мощ-

ную и селективную небольшую молекулу, разработанную для усиления противоопухолевой активности путем селективного ингибирования функции белка ВЕТ. См., например, J. Med. Chem., 2016; Feb. 25; 59(4):1330-9. Соединение 1 исследуется на предмет его выраженного действия при лечении гематологических злокачественных новообразований, включая прогрессирующую лимфому. См., например, клинические испытания в США NCT02157636 HNCT01949883. Однако теперь было обнаружено, что соединение 1 также эффективно при лечении миелофиброза. В связи с этим, например, соединение 1 увеличивало уровень гемоглобина, нормализовало количество тромбоцитов и уменьшало размер селезенки. Субъекты, которые ранее были зависимы от трансфузии, после лечения стали независимыми от трансфузии.

Следовательно, в первом варианте осуществления в настоящем документе предоставляется способ лечения миелофиброза у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества 2-((4S)-6-4-хлорфенил)-1-метил-4Н-бензо[с]изоксазоло[4,5-е]азепин-4-ил)ацетамида или его фармацевтически приемлемой соли. Также предлагается применение 2-((4S)-6-(4-хлорфенил)-1-метил-4Н-бензо[с]изоксазоло[4,5-е]азепин-4-ил)ацетамида или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении медицинского препарата для лечения миелофиброза у субъекта. Дополнительно предлагается 2-((4S)-6-(4-хлорфенил)-1-метил-4Н-бензо[с]изоксазоло[4,5-е]азепин-4-ил)ацетамид или его фармацевтически приемлемая соль для лечения миелофиброза у субъекта.

Термины "субъект" и "пациент" могут использоваться взаимозаменяемо и означать млекопитающее, нуждающееся в лечении, например домашних животных (например, собаки, кошки и т.п.), сельскохозяйственных животных (например, коровы, свиньи, лошади, овцы, козы и т.п.) и лабораторных животных (например, крысы, мыши, морские свинки и т.п.). Обычно субъектом является человек, нуждающийся в лечении.

Термины "лечение" и "лечить" относятся к обращению вспять, облегчению, уменьшению вероятности развития или подавлению прогрессирования миелофиброза или одного или нескольких его симптомов, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления лечение можно проводить после развития одного или нескольких симптомов, т.е. терапевтическое лечение. В других вариантах осуществления лечение можно проводить при отсутствии симптомов. Например, лечение может быть назначено восприимчивому индивиду до появления симптомов (например, в свете симптомов в анамнезе и/или в свете генетических или других факторов восприимчивости), т.е. профилактическое лечение. Лечение также может быть продолжено после исчезновения симптомов, например, для предотвращения или отсрочки их рецидива. Симптомы, характерные для миелофиброза, включают, но не ограничиваясь этим, дискомфорт в животе, одышку при физической нагрузке, раннее насыщение, утомляемость, головные боли, ночную потливость, головокружение, лихорадку, озноб, бессонницу, зуд или боль в костях.

Как подробно описано в разделе "Примеры" ниже, соединение 1 было эффективным у субъектов, которые прошли лечение миелофиброза ингибиторами JAK, такими как руксолитиниб. Следовательно, во втором варианте осуществления в настоящем документе предлагается способ лечения миелофиброза у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества 2-((4S)-6-4-хлорфенил)-1-метил-4Н-бензо[с]изоксазоло[4,5-е]азепин-4-ил)ацетамида или его фармацевтически приемлемой соли, при этом субъект ранее получал лечение ингибитором янус-киназы (JAK) (например, руксолитинибом). Также предлагается применение 2-((4S)-6-(4-хлорфенил)-1-метил-4Н-бензо[с]изоксазоло[4,5-е]азепин-4-ил)ацетамида или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении медицинского препарата для лечения миелофиброза у субъекта, который ранее получал лечение ингибитором янус-киназы (JAK) (например, руксолитинибом). Дополнительно предлагается применение 2-((4S)-6-(4-хлорфенил)-1-метил-4Н-бензо[с]изоксазоло[4,5-е]азепин-4-ил)ацетамида или его фармацевтически приемлемой соли для лечения миелофиброза у субъекта, который ранее получал лечение ингибитором янус-киназы (JAK) (например, руксолитинибом).

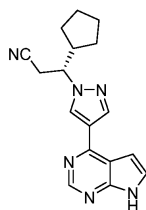
В третьем варианте осуществления субъекты, описанные в первом и втором вариантах осуществления, характеризуются как имеющие прогрессирование/рецидив в ответ на прием ингибитора JAK. В четвертом варианте осуществления субъекты, описанные в первом и втором вариантах осуществления, характеризуются как рефрактерные/устойчивые к ингибитору JAK.

Субъект, характеризующийся прогрессированием/рецидивом, - это тот, кто когда-то отвечал на лечение ингибитором JAK (например, руксолитинибом), но больше не отвечает. Субъект, который характеризуется как рефрактерный/устойчивый, - это субъект, который не реагирует или демонстрирует ухудшение заболевания во время лечения ингибитором JAK (например, руксолитинибом).

Было также показано, что соединение 1 эффективно в качестве комбинированного лечения с ингибитором JAK руксолитинибом. Следовательно, в пятом варианте осуществления в настоящем документе предлагается способ лечения миелофиброза у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества 2-((4S)-6-4-хлорфенил)-1-метил-4Н-бензо[с]изоксазоло[4,5-е]азепин-4-ил)ацетамида и терапевтически эффективного количества ингибитора янус-киназы (JAK) (например, руксолитиниба), или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанного. Также предлагается применение 2-((4S)-6-(4-хлорфенил)-1-метил-4Н-бензо[с]изоксазоло[4,5-е]азепин-4-ил)ацетамида и ингибитора янус-киназы (JAK) (например, руксолитиниба) или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанного в изготовлении медицинского препарата для лечения миелофиброза у субъекта. До-

полнительно предлагается применение 2-((4S)-6-(4-хлорфенил)-1-метил-4Н-бензо[с]изоксазоло[4,5-е]азепин-4-ил)ацетамида и ингибитора янус-киназы (JAK) (например, руксолитиниба), или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанного для лечения миелофиброза у субъекта.

В данном контексте руксолитиниб относится к ингибитору JAK (R)-3-(4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-3-циклопентилпропаннитрилфосфату, имеющего следующую формулу.



Термины "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" используются взаимозаменяемо и включают количество соединения, описанного в данном документе, которое вызовет желаемый медицинский ответ у субъекта, страдающего миелофиброзом, например уменьшение симптомов и/или замедление прогрессирования заболевания.

В шестом варианте осуществления субъект, получающий лечение описанными здесь способами (например, как в любом из вариантов осуществления с первого по пятый), является цитопеничным. Цитопеничный относится к субъектам, у которых производство одного или нескольких типов клеток крови прекращается или значительно снижается. Типы цитопении включают, например, анемию (дефицит эритроцитов), лейкопению или нейтропению (дефицит лейкоцитов), тромбоцитопению (дефицит тромбоцитов) и панцитопению (дефицит количества всех трех - эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов).

В седьмом варианте осуществления субъект, получающий лечение описанными здесь способами (например, как в любом из вариантов осуществления с первого по шестой), является анемичным. Субъект настоящего раскрытия (например, как в любом из вариантов осуществления с первого по шестой) считается анемичным, если его уровень гемоглобина составляет менее 13,5 г/дл крови для субъекта мужского пола или менее 12,0 г/дл крови для субъекта женского пола. В некоторых аспектах субъект (например, как в любом из вариантов осуществления с первого по шестой) определяется в настоящем документе как страдающий анемией, если его уровень гемоглобина составляет менее 10,0 г/дл. Таким образом, субъекты, поддающиеся лечению с помощью настоящих способов (например, как в любом из вариантов осуществления с первого по шестой), включают тех, у которых значения гемоглобина составляет менее 13,0 г/дл, менее 12,5 г/дл, менее 12,0 г/дл, менее 11,5 г/дл, менее 11,0 г/дл, менее 10,5 г/дл, менее 10,0 г/дл, менее 9,5 г/дл, менее 9,0 г/дл или менее 8,5 г/дл для субъектов мужского пола и менее 11,5 г/дл, менее 11,0 г/дл, менее 10,5 г/дл, менее 10,0 г/дл, менее 9,5 г/дл, менее 9,0 г/дл или менее 8,5 г/дл для субъектов женского пола. В других аспектах субъект (например, как в любом из вариантов осуществления с первого по шестой) определяется в настоящем документе как страдающий анемией, если его уровень гемоглобина находится в диапазоне от 7,5 до 13,5 г/дл крови для субъекта мужского пола или от 7,5 до 12,0 г/дл крови для субъекта женского пола. В других аспектах субъект (например, как в любом из вариантов осуществления с первого по шестой) определяется в настоящем документе как страдающий анемией, если его уровень гемоглобина находится в диапазоне от 7,5 до 10,5 г/дл крови для субъекта мужского пола или от 7,5 до 10,5 г/дл крови для субъекта женского пола. В других аспектах субъект (например, как в любом из вариантов осуществления с первого по шестой) определяется в настоящем документе как страдающий анемией, если его уровень гемоглобина находится в диапазоне от 7,5 до 10,0 г/дл крови для субъекта мужского пола или от 7,5 до 10,0 г/дл крови для субъекта женского пола. В других аспектах субъект (например, как в любом из вариантов осуществления с первого по шестой) определяется в настоящем документе как страдающий анемией, если его уровень гемоглобина находится в диапазоне от 7,7 до 10,7 г/дл крови для субъекта мужского пола или от 7,7 до 10,5 г/дл крови для субъекта женского пола. В других аспектах субъект (например, как в любом из вариантов осуществления с первого по шестой) определяется в настоящем документе как страдающий анемией, если его уровень гемоглобина находится в диапазоне от 7,7 до 10,0 г/дл крови для субъекта мужского пола или от 7,7 до 10,0 г/дл крови для субъекта женского пола.

В восьмом варианте осуществления субъект, получающий лечение описанными здесь способами (например, как в любом из вариантов осуществления с первого по шестой), является тромбоцитопеничным. Субъект настоящего раскрытия (например, как в любом из вариантов осуществления с первого по седьмой) считается тромбоцитопеничным, если количество его тромбоцитов составляет менее 150000 тромбоцитов/мкл крови. Таким образом, субъекты, поддающиеся лечению с помощью настоящих способов (например, как в любом из вариантов осуществления с первого по седьмой), включают тех, у кого уровень тромбоцитов составляет менее 140000 тромбоцитов/мкл, менее 130000 тромбоцитов/мкл, менее 120000 тромбоцитов/мкл, менее 110000 тромбоцитов/мкл, менее 100000 тромбоцитов/мкл, менее 90000 тромбоцитов/мкл, менее 80000 тромбоцитов/мкл, менее 70000 тромбоцитов/мкл,

менее 60000 тромбоцитов/мкл или менее 50000 тромбоцитов/мкл, отдельно или в комбинации с одним или несколькими значениями гемоглобина, описанными выше.

В девятом варианте осуществления субъекты, которых лечат описанными здесь способами (например, как в любом из вариантов осуществления с первого по седьмой), являются тромбоцитемичными. Субъект настоящего раскрытия, леченный описанными здесь способами (например, как в любом из вариантов осуществления с первого по седьмой) считается тромбоцитемичным, если количество его тромбоцитов составляет более 450000 тромбоцитов/мкл крови. Таким образом, субъекты, поддающиеся лечению с помощью настоящих способов (например, как в любом из вариантов осуществления с первого по седьмой), включают субъектов с уровнем тромбоцитов более 450000 тромбоцитов/мкл, более 500000 тромбоцитов/мкл, более 550 000 тромбоцитов/мкл или более 600000 тромбоцитов/мкл, отдельно или в сочетании с одним или несколькими значениями гемоглобина, описанными выше.

В десятом варианте осуществления субъект, получающий лечение описанными здесь способами (например, как в любом из вариантов осуществления с первого по девятый), является лейкопеничным. Субъект (например, как в любом из вариантов осуществления с первого по девятый) считается лейкопеничным, если количество его лейкоцитов составляет менее 4000 лейкоцитов/мкл крови. В определенных аспектах, субъекты, поддающиеся лечению с помощью настоящих способов (например, как в любом из вариантов осуществления с первого по девятый), включают субъектов с уровнем лейкоцитов менее 3500 лейкоцитов/мкл, менее 3200 лейкоцитов/мкл, менее 3000 лейкоцитов/мкл или менее 2500 лейкоцитов/мкл, отдельно или в сочетании с одним или несколькими значениями гемоглобина и/или тромбоцитов, описанными выше.

В одиннадцатом варианте осуществления субъект, получающий лечение описанными здесь способами (например, как в любом из вариантов осуществления с первого по десятый), является нейтропеничным. В одном аспекте субъект настоящего раскрытия (например, как в любом из вариантов осуществления с первого по десятый) считается нейтропеничным, если количество его нейтрофилов составляет менее 1500 нейтрофилов/мкл крови. В определенных аспектах, субъекты, поддающиеся лечению с помощью настоящих способов (например, как в любом из вариантов осуществления с первого по десятый), включают субъектов с уровнем нейтрофилов менее 1250 нейтрофилов/мкл, менее 1000 нейтрофилов/мкл, менее 750 нейтрофилов/мкл или менее 500 нейтрофилов/мкл, отдельно или в сочетании с одним или несколькими значениями гемоглобина, тромбоцитов и/или лейкоцитов, описанными выше. Миелофиброз часто связан с увеличением селезенки. Увеличение селезенки может вызвать чувство полноты, расстройство желудка и потерю аппетита.

В двенадцатом варианте осуществления субъекты, подлежащие лечению с помощью настоящих способов (например, как в любом из вариантов осуществления с первого по одиннадцатый), включают субъектов, имеющих увеличенную селезенку или печень.

В тринадцатом варианте осуществления субъекты, подлежащие лечению с помощью настоящих способов (например, как в любом из вариантов осуществления с первого по двенадцатый), могут также испытывать один или более дополнительных симптомов. Эти симптомы включают, но не ограничиваясь этим, дискомфорт в животе, одышку при физической нагрузке, раннее насыщение, утомляемость, головные боли, ночную потливость, головокружение, бессонницу, зуд или боль в костях.

В четырнадцатом варианте осуществления субъекты, получающие лечение с помощью настоящих способов (например, как в любом из вариантов осуществления с первого по тринадцатый), зависят от трансфузии до лечения соединением 1. В некоторых аспектах "зависимый от трансфузии" означает, что субъекту требуется переливание красных кровяных телец (эритроцитов) для поддержания приемлемого уровня гемоглобина. Приемлемый уровень гемоглобина определяется специалистами в данной области и может варьироваться, например, от 13,5 до 17,5 г/дл крови для мужчин и от 12,0 до 15,5 г/дл крови у женщин. Следует понимать, что субъекты, проходящие лечение с помощью руксолитиниба, могут иметь более низкие уровни гемоглобина, чем описанные выше, и это все же считается "приемлемым" уровнем для продолжения лечения. Соединения описанных здесь способов могут быть составлены в виде фармацевтических композиций и введены субъекту, такому как человек, в различных формах, адаптированных к выбранному пути введения. Типичные пути введения таких фармацевтических композиций включают, без ограничения, пероральный, топический, буккальный, трансдермальный, ингаляционный, парентеральный, сублингвальный, ректальный, вагинальный и интраназальный. Термин парентеральный, используемый в данном документе, включает подкожные инъекции, внутривенные, внутримышечные, интратекальные, внутригрудинные инъекции или техники инфузии. Способы приготовления фармацевтических композиций хорошо известны в данной области, например, как описано в "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", University of the Sciences in Philadelphia, ed., 21st edition, 2005, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть приготовлены путем объединения соединения описанных здесь способов с подходящим фармацевтически приемлемым носителем, разбавителем или наполнителем и могут быть в составе препаратов в твердой, мягкой, жидкой или газообразной формах, таких как таблетки, капсулы, порошки, гранулы, мази, растворы, суппозитории, инъекции, средства для ингаляции, гели, микросферы и аэрозоли. Таким образом, настоящие соединения

описанных здесь способов можно вводить системно, например перорально, в сочетании с фармацевтическим вспомогательным веществом, таким как инертный разбавитель или усвояемый съедобный носитель. Они могут быть заключены в желатиновые капсулы с твердой или мягкой оболочкой, могут быть спрессованы в таблетки или могут быть включены непосредственно в пищевые продукты диеты пациента. Для перорального терапевтического введения активное соединение может быть объединено с одним или несколькими вспомогательными веществами и использоваться в форме таблеток для приема внутрь, буквальных таблеток, пастилок, капсул, эликсиров, суспензий, сиропов, облаток и т.п.

Конкретная дозировка и схема лечения для любого конкретного пациента будут зависеть от множества факторов, включая активность конкретного применяемого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, диету, время приема, скорость выведения, комбинацию препаратов, а также заключение лечащего врача и тяжесть конкретного заболевания, подлежащего лечению. Количество соединения, описанного здесь, в композиции также будет зависеть от конкретного соединения в композиции. Однако в одном аспекте при использовании в качестве монотерапии (т.е. без ингибитора JAK, такого как руксолитиниб) соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль может быть в готовой смеси в дозе от 50 до 500 мг, например, для введения один, два или три раза в день. Например, при монотерапии соединение 1 можно вводить в дозировке от 100 до 300 мг/день, от 150 до 250 мг/день или 150, 175, 200, 225 или 250 мг/день. В других аспектах при использовании в комбинации с ингибитором JAK, таким как руксолитиниб, соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль может быть в готовой смеси в дозе от 50 до 500 мг, например, для введения один, два или три раза в день. Например, при комбинированной терапии соединение 1 можно вводить в дозировке от 100 до 300 мг/день, от 100 до 200 мг/день или 150 мг/день, или в дозировке 100, 125, 150, 175 или 200 мг/день.

Примеры

Соединение 1 может быть получено в соответствии с процедурами, описанными в патенте США № 8796261 и WO 2015/195862, оба из которых включены в настоящий документ посредством ссылки.

Ингибиторное воздействие на высвобождение цитокинов *in vitro*.

Способность соединения 1 подавлять экспрессию генов-мишеней NF-κB оценивалась в двух экспериментах. В одном эксперименте линии клеток острого лейкоза THP-1 подвергали обработке липополисахаридом, а затем соединением 1 в течение 16 ч. Высвобождение IL-6 из клеток острого лейкоза THP-1 подавлялось при IC₅₀ 0,069 мкМ. В другом эксперименте была исследована способность соединения 1 подавлять экспрессию как IL-6, так и IL-10 в клетках TMD8 ABC-DLBCL (данные в файле). Клетки TMD8 инкубировали с ДМСО или 1,6 мкМ соединения 1 в течение 6 или 24 ч. Затем РНК экстрагировали из клеток и количественно оценивали с помощью количественной ПЦР с детекцией в реальном времени. Как показано на фиг. 1, соединение 1 существенно подавляло транскрипцию мРНК как IL-6, так и IL-10 через 6 и 24 ч обработки.

Воздействие соединения 1 как отдельно взятого средства на дифференцировку мегакариоцитов.

Влияние соединения 1 на дифференцировку и пролиферацию мегакариоцитов оценивали с использованием клеток CD34⁺, выделенных из костного мозга здорового донора (данные в файле). Клетки CD34⁺ выращивали в бессывороточной основной среде дифференцировки мегакариоцитов для дифференцировки стволовых клеток с коктейлем цитокинов, стимулирующих мегакариоциты, в течение 14 дней с ДМСО или соединением 1 в концентрациях от 3 до 500 нМ. Затем клетки окрашивали на CD34 (маркер предшественника), CD45 (маркер лейкоцитов) и CD41a (маркер зрелых мегакариоцитов) и оценивали с помощью FACS на жизнеспособность и экспрессию маркера. Экспрессию CD41a и размер клеток использовали в качестве маркеров дифференцировки мегакариоцитов. Соединение 1 уменьшало количество клеток с высокой экспрессией CD41a в зависимости от концентрации. Сдвиг от высокой к низкой экспрессии CD41a начинается примерно при 50 нМ, с выраженными эффектами, наблюдаемыми при 200-500 нМ, как показано на фиг. 2. Потеря клеток с высокой экспрессией CD41a предполагает нарушение дифференцировки мегакариоцитов и потерю зрелых мегакариоцитов.

Влияние соединения 1 отдельно и в комбинации с руксолитинибом на дифференцировку и пролиферацию мегакариоцитов.

В аналогичном эксперименте клетки CD34⁺, выделенные из костного мозга двух здоровых доноров, инкубировали в течение 10 дней в среде для дифференцировки мегакариоцитов с ДМСО; отдельно соединение 1 в концентрации от 30 до 500 нМ; отдельно руксолитиниб в концентрации от 8 до 1000 нМ или соединение 1 в комбинации с руксолитинибом в тех же концентрациях, в которых они были протестированы по отдельности (данные в файле). Затем клетки собирали для анализа FACS с окрашиванием живых/мертвых клеток и гейтированием с помощью CD34 (маркер предшественника) и CD41a и CD42b (маркеры зрелых мегакариоцитов). Хотя соединение 1 показало ограниченное влияние на общую жизнеспособность (процент живых клеток по витальному красителю), оно продемонстрировало сильное воздействие на общую пролиферацию клеток (общее количество живых клеток) и дифференцировку мегакариоцитов (процент клеток, дважды положительных по CD41a и CD42b), что привело к общей потере живых зрелых мегакариоцитов (среднее значение EC₅₀ 28 нМ; см. таблицу).

В отличие от соединения 1, руксолитиниб оказывал влияние на дифференцировку мегакариоцитов при аналогичной концентрации, которая убивала клетки-предшественники (средние значения EC₅₀ 526 и

644 нМ соответственно; см. таблицу), что позволяет предположить, что ингибирующие эффекты руксолитиниба на мегакарициты основаны на его цитотоксичности. Когда серийные разведения соединения 1 объединяли с серийными разведениями руксолитиниба, наблюдался аддитивное ингибирующее воздействие на дифференцировку мегакариотцитов (фиг. 3). Аналогичное аддитивное воздействие наблюдалось на общую пролиферацию клеток, где среднее значение EC_{50} для соединения 1 снизилось с 38 до 17 нМ (экстраполировано), ниже самой низкой дозы, испытанной в присутствии 250 нМ руксолитиниба, что указывает на то, что концентрации соединения 1 и руксолитиниба, близкие к их значению IC_{50} для дифференцировки и пролиферации мегакариотцитов, были эффективны для снижения количества другого агента, необходимого для достижения того же эффекта.

Значения EC_{50} соединения 1 после 10 дней обработки $CD34^+$ клеток

Параметр	EC_{50} соединения 1 (нМ)			EC_{50} руксолитиниба (нМ)		
	Донор 1	Донор 2	Среднее	Донор 1	Донор 2	Среднее
Жизнеспособность	300	>500	400	676	611	644
Общее количество живых клеток	43	32	38	288	259	274
Дифференцировка мегакариотцитов	60	131	96	517	535	526
Количество живых мегакариотцитов	26	29	28	312	258	285

Снижение уровней цитокинов в периферической крови.

Панель выбранных генов-мишеней BET (CCR1, CCR2, IL8, FN1, CSF1R и THBS1) оценивали в образцах периферической крови пациентов, участвующих в клинических исследованиях фазы I соединения 1, чтобы определить взаимосвязь между системным воздействием соединения 1 и подавление этих генов, чувствительных к ингибитору BET. Анализ экспрессии генов вместе с данными зависимости концентрации соединения 1 в плазме от времени показывает, что существует зависимость от времени и от концентрации. В соответствии с доклиническими данными изменения экспрессии, вызванные соединением 1, наиболее последовательно наблюдались для IL8 и CCR1 через 2 ч после обработки, что указывает на быстрое влияние ингибирования BET на транскрипцию. Примеры зависимостей "воздействие-реакция" для CCR1 и IL8 представлены на фиг. 4. Показанные данные включают образцы, взятые у пациентов с лимфомой, которых лечили соединением 1 в исследовании 0610-01. Значения экспрессии генов были нормализованы к значениям, измеренным в единичной временной точке перед обработкой (100%). Эти данные продемонстрировали быстрое целевое воздействие ингибирования BET на ключевые провоспалительные гены и поддерживают использование этого клинического анализа биомаркеров.

Клинические признаки активности у пациентов с миелофиброзом.

Первые четыре пациента с миелофиброзом, включенные в исследование 0610-02, продемонстрировали клиническую пользу, которая по состоянию на июль 2018 года продлилась по меньшей мере на 6 месяцев. Первые два пациента с миелофиброзом, включенные в исследование (пациенты 245 и 246), получали соединение 1 в комбинации с руксолитинибом и прошли 18 курсов лечения (11 месяцев лечения) на момент написания этого документа. Следующие два пациента, включенные в исследование (пациенты 247 и 248), на данный момент получили 10 циклов соединения 1 в качестве монотерапии (6 месяцев лечения). Все четыре пациента продолжают лечение, и у них наблюдается уменьшение системных симптомов, уменьшение объема селезенки и повышение гемоглобина. Единственный пациент, который зависел от трансфузии на момент включения в исследование, стал независимым от трансфузии (определяется как >12 недель без необходимости переливания красных кровяных телец (эритроцитов) (по состоянию на июль 2018 г. прошло 7 месяцев с момента последней трансфузии). Его последнее измерение гемоглобина составило 10,9 г/дл. В соответствии с этим результатом у всех четырех пациентов наблюдалось повышение уровня гемоглобина при многократных циклах лечения соединением 1. Кроме того, у одного пациента, который вошел в исследование с неконтролируемым тромбоцитозом (исходный уровень тромбоцитов составлял $895 \times 10^9/\text{л}$), наблюдалась нормализация количества тромбоцитов в течение первого месяца монотерапии соединением 1, которая сохранялась (самое последнее измерение тромбоцитов составило $132 \times 10^9/\text{л}$). Восстановление тромбоцитов было связано со значительным уменьшением головных болей. Краткие описания всех четырех пациентов, пролеченных не менее 6 месяцев, представлены ниже.

Группа комбинированной терапии

Пациентке 245, 66-летней женщине, был диагностирован миелофиброз в мае 2014 г., она не лечилась до января 2016 г., когда она начала лечение руксолитинибом в дозе 15 мг два раза в день. Панобино-стат был добавлен в феврале 2016 г. и прекращен в марте 2017 г. из-за развития анемии. С марта 2017 г., когда пациентка принимала только руксолитиниб, у пациентки появилась устойчивость к руксолитинибу, при этом размер ее селезенки увеличился на 25%.

На момент включения в исследование 0610-02 в июле 2017 г. объем селезенки пациентки 245 по данным МРТ был 1404 см³ и составлял 12 см при пальпации. При первичном обследовании в начале исследования пациентка жаловалась на раннее насыщение, ночную потливость и одышку. В течение 4 месяцев лечения соединением 1, 125 мг 1 раз в день и руксолитинибом 15 мг 2 раза в день, у пациентки исчезло чувство раннего насыщения; при пальпации селезенка была 5 см, печень больше не пальпировалась. Наименьший объем селезенки по данным МРТ составил 1144 см³, уменьшение на 19% на МРТ через 6 месяцев. Доза руксолитиниба была снижена на 10-м цикле до 7,5 мг два раза в день для решения проблемы снижения количества тромбоцитов. Количество тромбоцитов постепенно улучшилось после снижения дозы руксолитиниба; однако по-прежнему остаются ниже установленных протоколом критериев $100 \times 10^9/\text{л}$ для двух циклов лечения, что позволяет увеличить дозу соединения 1. В остальном пациентка чувствовала себя хорошо, без каких-либо существенных изменений в симптомах.

Пациентка 246, женщина 53 лет, у которой в 2009 году был диагностирован миелофиброз. В течение 2002 и 2006 гг. пациентка меняла курсы лечения эпоэтином альфа, леналидомидом и талидомидом, затем получала леналидомид в течение 7 лет до 2013 года. В 2013 году ей потребовалось переливание эритроцитов, а в 2014 году она начала принимать интерферон, что позволило ей стать независимой от трансфузий. Практически год спустя интерферон был прекращен из-за утомляемости. Пациентка оставалась независимой от трансфузии и без дальнейшего лечения до конца 2016 года, когда она снова стала зависимой от трансфузии. Руксолитиниб 5 мг два раза в день был начат в январе 2017 года. Руксолитиниб был увеличен до 10 мг два раза в день в апреле 2017 года, но пациентка оставалась зависимой от трансфузии и имела симптомы. Она считалась устойчивой к руксолитинибу из-за увеличения размера селезенки и обострения симптомов (сильная утомляемость, одышка, недомогание при физической нагрузке, периодическая тошнота и ночная потливость) во время терапии руксолитинибом.

Когда пациентке 246 начали проводить комбинированное лечение соединением 1 125 мг 1 раз в день и руксолитинибом 10 мг 2 раза в день в июле 2017 года, объем ее селезенки составлял 607 см³ по данным МРТ и 2 см при пальпации, и ей требовалось регулярное переливание крови (2 единицы эритроцитарной массы каждые 3-4 недели). Дозу соединения 1 титровали до 175 мг 1 раз в день после пяти циклов лечения, и в течение 7 месяцев после комбинированной терапии пациентка стала независимой от трансфузии (определяется как >12 недель без трансфузии и гемоглобин >8 г/дл; см. фиг. 5), который сохраняется более 30 недель (последнее измерение гемоглобина составило 10,9 г/дл). Она также имела клинически значимое улучшение связанных системных симптомов (утомляемость и одышка), а также постепенное уменьшение объема селезенки, достигнув 37%-ного уменьшения объема селезенки к 12-му циклу (380 см³).

Группа монотерапии.

Пациентка 247, женщина 46 лет, у которой в апреле 2014 года был диагностирован миелофиброз. В 2009 г. возникло подозрение на эссенциальный тромбоцитоз (ЭТ) у пациентки, по поводу которого она получала лечение гидроксимочевинной с апреля 2009 г. по декабрь 2017 г. Пациентка также получила лечение эпоэтином альфа в 2015 году в течение одного месяца, три месяца лечения иметелстатом в 2016 году и четыре месяца лечения пембролизумабом в 2017 году. Руксолитиниб вводили с октября 2015 г. по май 2016 г. Прием руксолитиниба был прекращен из-за ухудшения симптоматической спленомегалии, анемии, лейкоцитоза и тромбоцитоза.

При включении в исследование 0610-02 в декабре 2017 г. у пациентки 247 был объем селезенки 858 см³ по данным МРТ и 5 см при пальпации и множество системных симптомов, в том числе: дискомфорт в животе, одышка при физической нагрузке, раннее насыщение, утомляемость, головные боли, ночная потливость, головокружение, бессонница, зуд и боли в костях. У пациентки также был неконтролируемый тромбоцитоз при вхождении в исследование (количество тромбоцитов $895 \times 10^9/\text{л}$ на исходном уровне), несмотря на гидроксимочевину. Кроме того, пациентка испытывала постоянные изнуряющие головные боли, которые потребовали многократной госпитализации для купирования боли. Ее тромбоциты нормализовались после получения первых двух недель монотерапии соединением 1 ($183 \times 10^9/\text{л}$) и оставались в пределах нормального диапазона в течение оставшегося времени, в течение которого она участвовала в исследовании (см. фиг. 6). В течение 2 месяцев монотерапии соединением 1 сильные головные боли у пациентки прошли; ночная потливость была менее частой; а уменьшение симптомов на 37% оценивалось по шкале симптомов миелопролиферативного новообразования (MNS). Ее оценка эффективности по шкале ECOG снизилась с 2 до 1 после двух циклов лечения с помощью CPI-0610, а уменьшение объема селезенки на 25% (640 см³) было оценено с помощью самого последнего измерения МРТ после 8 циклов лечения.

Пациент 248, 76-летний мужчина, у которого в сентябре 2011 г. был диагностирован миелофиброз, лечился фрезолимунибом (с декабря 2011 г. по октябрь 2012 г.) и итацитинибом (с декабря 2012 г. по июль 2014 г.). Руксолитиниб 5 мг два раза в день был начат в январе 2015 г. и увеличен до 15 мг два раза в день в декабре 2015 г. Руксолитиниб был прекращен в сентябре 2016 г., поскольку у пациента наблюдались в целом нарастающая утомляемость, анемия и тромбоцитопения. После лечения руксолитинибом пациент получал иметелстат с июня 2016 г. по март 2017 г., а затем пембролизумаб с июня по октябрь

2017 г.

В декабре 2017 г. пациент 248 начал монотерапию CPI-0610 в исследовании 0610-02. На тот момент у пациента был объем селезенки 1148 см³ по данным МРТ и 5 см при пальпации. Его системные симптомы на момент включения в исследование включали утомляемость, раннее насыщение и трудности с концентрацией внимания. Пациент не переносил начальную дозу CPI-0610 в 225 мг один раз в день (он испытывал тошноту, диарею, недомогание и головокружение), что потребовало прерывания приема после первых 5 доз цикла 1. Пациенту была повторно назначена уменьшенная до 175 мг доза соединения 1 в начале цикла 2, которая была переносимой в течение оставшегося времени исследования (> 6 месяцев). В то время как селезенка пациента показала минимальные изменения при пальпации, уменьшение объема селезенки на 11% (1023 см³) было измерено с помощью МРТ через 3 месяца лечения CPI-0610. Его оценка по шкале MNS улучшилась на 19% после 2 месяцев приема дозы 175 мг один раз в день, а после 6 месяцев лечения соединением 1 степень фиброза костного мозга снизилась с MF-2 на исходном уровне до MF-1 на основе оценки местного патолога.

Хотя был описан ряд вариантов осуществления этого, очевидно, что приведенные основные примеры могут быть изменены с тем, чтобы предоставить другие варианты осуществления, в которых используются соединения и способы данного раскрытия. Следовательно, следует понимать, что объем этого раскрытия должен определяться прилагаемой формулой изобретения, а не конкретными вариантами осуществления, которые были представлены в качестве примера.

Содержание всех ссылок (включая литературные ссылки, выданные патенты, опубликованные заявки на патенты и одновременно рассматриваемые заявки на патенты), цитируемые по всему документу, явным образом включены в описание во всей своей полноте посредством ссылки. Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют значения, обычно известные среднему специалисту в данной области.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение 2-((4S)-6-(4-хлорфенил)-1-метил-4Н-бензо[с]изоксазоло[4,5-е]азепин-4-ил)ацетамида или его фармацевтически приемлемой соли для лечения миелофиброза у субъекта.

2. Применение по п.1, отличающееся тем, что субъект ранее подвергался лечению ингибитором янус-киназы (JAK).

3. Применение по п.1 или 2, отличающееся тем, что субъект характеризуется прогрессированием/рецидивированием заболевания при лечении ингибитором JAK.

4. Применение по п.1 или 2, отличающееся тем, что субъект характеризуется рефрактерностью/резистентностью к ингибитору JAK.

5. Применение по любому одному из пп.1-4, отличающееся тем, что субъект ранее подвергался лечению руксолитинибом.

6. Применение по любому одному из пп.1-5, дополнительно включающее применение терапевтически эффективного количества руксолитиниба.

7. Применение по любому одному из пп.1-6, отличающееся тем, что субъект характеризуется цитопенией.

8. Применение по любому одному из пп.1-7, отличающееся тем, что субъект характеризуется анемией.

9. Применение по любому одному из пп.1-8, отличающееся тем, что субъект характеризуется уровнем гемоглобина, составляющим менее чем 10 г/дл.

10. Применение по любому одному из пп.1-9, отличающееся тем, что субъект характеризуется тромбоцитопенией.

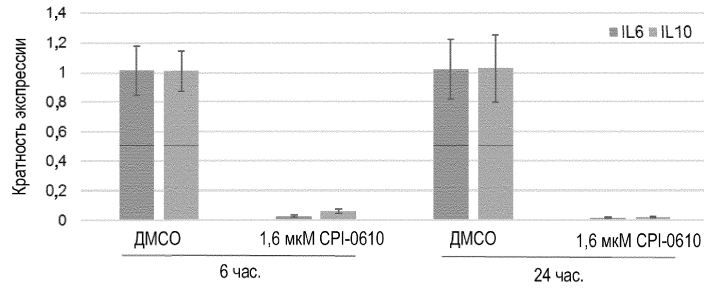
11. Применение по любому одному из пп.1-10, отличающееся тем, что субъект характеризуется количеством тромбоцитов, составляющим менее чем 120000 тромбоцитов/мкл.

12. Применение по любому одному из пп.1-11, отличающееся тем, что субъект характеризуется увеличенной селезенкой или печенью.

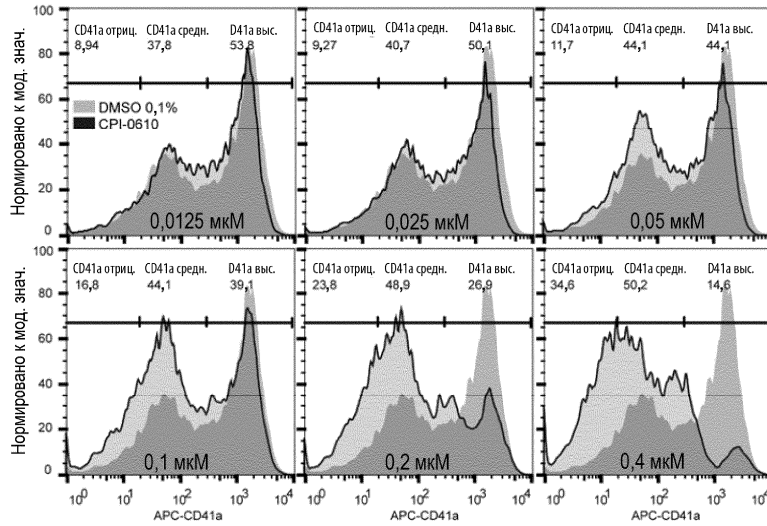
13. Применение по любому одному из пп.1-12, отличающееся тем, что субъект страдает от желудочно-кишечного дискомфорта, одышки при напряжении, раннего насыщения, утомляемости, головных болей, ночного потоотделения, головокружения, бессонницы, зуда или боли в костях.

14. Применение по любому одному из пп.1-13, отличающееся тем, что субъект характеризуется зависимостью от трансфузии.

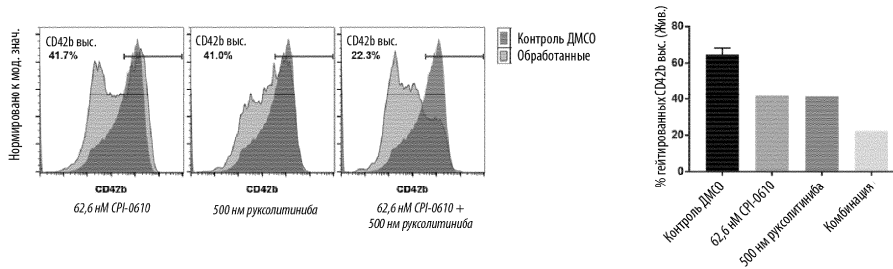
15. Применение по любому одному из пп.1-14, отличающееся тем, что субъекту вводят 125 мг/сутки 2-((4S)-6-(4-хлорфенил)-1-метил-4Н-бензо[с]изоксазоло[4,5-е]азепин-4-ил)ацетамида или его фармацевтически приемлемой соли.



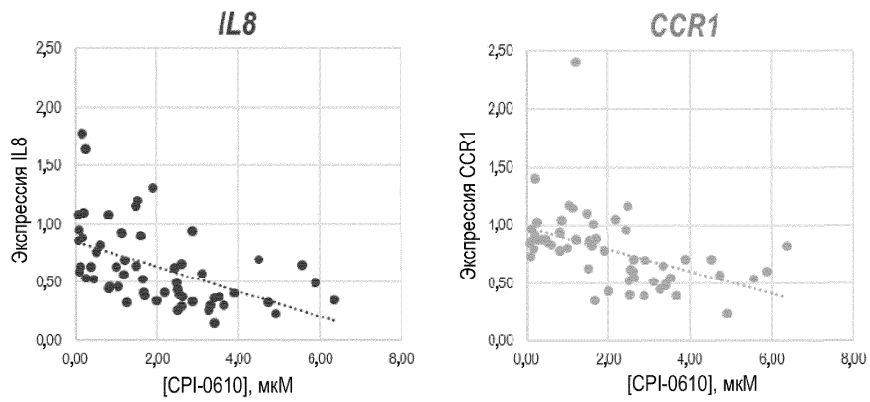
Фиг. 1



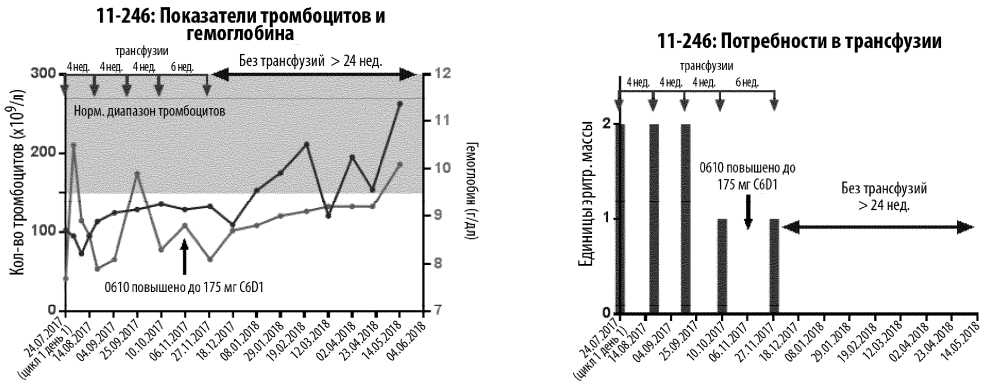
Фиг. 2



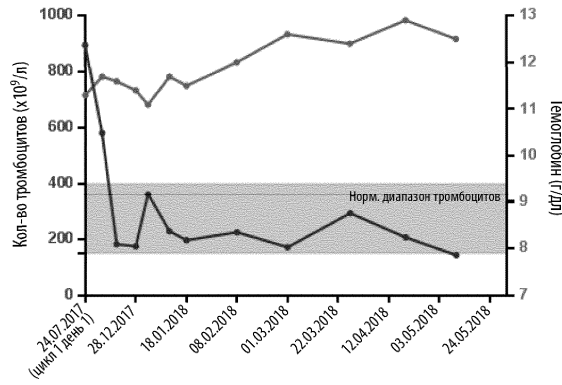
Фиг. 3



Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6

