



República Federativa do Brasil  
Ministério da Economia  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112021010134-9 A2



(22) Data do Depósito: 27/11/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 24/08/2021

(54) Título: MÉTODOS DE TRATAMENTO DE TRANSTORNOS MIELOPROLIFERATIVOS

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

(71) Depositante(es): CONSTELLATION PHARMACEUTICALS, INC..

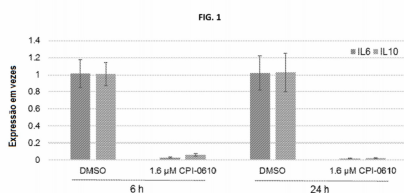
(72) Inventor(es): ADRIAN SENDEROWICZ; MICHAEL COOPER.

(86) Pedido PCT: PCT US2018062534 de 27/11/2018

(87) Publicação PCT: WO 2020/112086 de 04/06/2020

(85) Data da Fase Nacional: 25/05/2021

(57) Resumo: MÉTODOS DE TRATAMENTO DE TRANSTORNOS MIELOPROLIFERATIVOS. A presente invenção refere-se ao uso de 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida, e sais farmacologicamente aceitáveis, para o tratamento de mielofibrose.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para  
**"MÉTODOS DE TRATAMENTO DE TRANSTORNOS  
MIELOPROLIFERATIVOS".**

**ANTECEDENTES**

[001] As doenças mieloproliferativas são doenças da medula óssea e do sangue. A mielofibrose, por exemplo, é uma doença mieloproliferativa clonal caracterizada por anormalidades exageradas nos megacariócitos. Os megacariócitos anormais são atribuídos principalmente à desregulação da via JAK/STAT, embora também haja desregulação em várias outras vias. Devido às múltiplas vias afetadas e ao conjunto de efeitos posteriores, a mielofibrose é uma doença complexa e heterogênea com muitas características inter-relacionadas. Os megacariócitos anormais liberam plaquetas e citocinas em excesso, tanto pró-inflamatórias quanto pró-fibróticas (fator de crescimento transformador beta [TGF- $\beta$ ]), na medula óssea. As citocinas pró-inflamatórias levam a sintomas constitucionais debilitantes e exacerbam a deposição de colágeno sinalizada por vias pró-fibróticas. A fibrose da medula óssea é a marca registrada da mielofibrose, embora o diagnóstico não dependa necessariamente dela. A fibrose da medula óssea é a principal característica que causa a morbimortalidade associada à doença. A fibrose da medula óssea e o estado inflamatório da mielofibrose geralmente levam a citopenias, hematopoiese extramedular (EMH), organomegalia, como esplenomegalia e hepatomegalia, e uma miríade de sintomas constitucionais.

[002] A mielofibrose é uma doença grave, pois ameaça a vida e diminui muito a qualidade de vida do paciente antes de afetar a sobrevivência. As duas causas mais comuns de morte são a conversão para leucemia mieloide aguda (AML) e a progressão da doença. O paradigma do tratamento é ditado pelo número de fatores de risco

presentes, que então se correlacionam com diferentes taxas de sobrevivência. Embora o transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas (HCT) possa ser curativo, ele está associado à sua própria morbidade e mortalidade, o que limita seu uso para aqueles pacientes elegíveis cujo prognóstico é pior (< 5 anos) do que o risco de avançar com o transplante. Os demais tratamentos são de natureza mais paliativa, seja por seu mecanismo de ação (por exemplo, tratamentos especificamente focados na anemia que está frequentemente associada à mielofibrose) ou devido aos efeitos restritos que o tratamento pode provocar (por exemplo, o padrão de cuidado ruxolitinibe).

[003] Ruxolitinibe, um inibidor de JAK1/2, é a única terapia aprovada indicada para o tratamento de mielofibrose. JAK é um regulador chave na hematopoiese, regulação imunológica, crescimento e embriogênese (Stahl M, Zeidan AM (2017). Management of Myelofibrosis: JAK Inhibition and Beyond. Expert Rev Hematol; 17(5): 459-477). A sinalização JAK desregulada pode levar ao aumento da sinalização da trombopoietina, que se acredita ser uma das causas do aumento da produção de megacariócitos e plaquetas na mielofibrose. Além disso, a sinalização JAK está implicada na liberação de citocinas pró-inflamatórias e fatores de crescimento que causam sintomas constitucionais e esplenomegalia: JAK-1 desempenha um papel na sinalização de citocinas pró-inflamatórias (por exemplo, IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ), a causa dos sintomas sistêmicos na mielofibrose e JAK-2 afeta os fatores de crescimento e outras citocinas (por exemplo, IL-3, IL-5) que se acredita promover esplenomegalia na mielofibrose. Por meio desse mecanismo de ação, o ruxolitinibe demonstrou capacidade de reduzir os volumes do baço e os sintomas de pacientes com mielofibrose, melhorando assim sua qualidade de vida. Infelizmente, no entanto, existem várias limitações com o uso atual de ruxolitinibe.

[004] O ruxolitinibe é considerado um tratamento paliativo devido à falta de efeitos modificadores da doença. Não afeta a carga de alelos mutantes ou a fibrose da medula óssea (Novel Therapies for Myelofibrosis, 2017, Curr Hematol Malig Rep; 12(6): 611-624). Além disso, os sintomas constitucionais reverterão após uma semana sem tratamento com ruxolitinibe (ver Tefferi A (2017); Management of Primary Myelofibrosis; UpToDate; 1-23). Em seguida, a anemia afeta negativamente a qualidade de vida do paciente, tem o maior poder de prever a sobrevida reduzida e limita o acesso a um padrão ideal de atendimento. O ruxolitinibe não é uma opção de tratamento viável para alguns pacientes anêmicos porque o ruxolitinibe é conhecido por diminuir a produção de glóbulos vermelhos e os níveis de hemoglobina. Pacientes anêmicos, por exemplo, não são tratados com ruxolitinibe, recebendo uma dose mais baixa de ruxolitinibe levando a uma resposta inadequada, ou dão uma dose completa de ruxolitinibe, o que normalmente leva à necessidade de transfusões de hemácias (RBC). Veja, por exemplo, Haematologica. 2016 Dec; 101(12): e482–e484. Os pacientes que se tornaram dependentes de transfusões de RBC têm pior qualidade de vida e prognóstico. Outra necessidade médica não atendida é a falta de terapias alternativas para o tratamento da mielofibrose. Isso significa que i) aqueles que não obtiveram uma resposta adequada ao ruxolitinibe; ii) aqueles que são intolerantes ao ruxolitinibe; e iii) aqueles que progridem apesar do tratamento com ruxolitinibe têm poucas ou nenhuma opção de tratamento alternativa e aqueles que, apesar da resposta inicial progridem ao longo do tempo (aproximadamente 75% dos pacientes descontinuem o ruxolitinibe devido à progressão ou toxicidade).

### **Sumário**

[005] Foi agora descoberto que 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida, um inibidor da família

Bromodominio e Extra-Terminal (BET), é eficaz no tratamento da mielofibrose e tem inúmeras vantagens em relação ao padrão de tratamento atual, ou seja, ruxolitinibe.

[006] Ao contrário do ruxolitinibe, o tratamento de indivíduos mielofibróticos com 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida aumentou os níveis de hemoglobina. Isso é particularmente importante para indivíduos que também são anêmicos. Por exemplo, os pacientes 247 e 248 na seção de Exemplificação abaixo experimentaram um aumento nos níveis de hemoglobina de cerca de 8 g/dL para quase normal em cerca de 11,5 g/dL. Ver, por exemplo, **Figura 5**. Além disso, as contagens de plaquetas foram normalizadas de cerca de 8 g/dl para cerca de 10,9 g/dl. Ver, por exemplo, **Figura 5**.

[007] Outros resultados mostraram que a trombocitose não controlada poderia ser aliviada (ou seja, as plaquetas foram normalizadas) em um indivíduo que era refratário a todos os cuidados padrão, incluindo o inibidor de JAK ruxolitinibe, após o tratamento com o Composto **1**. Ver, por exemplo, a **Figura 6** e a seção de Exemplificação abaixo. Uma melhora nas dores de cabeça também foi encontrada.

[008] Outros resultados mostraram que a dependência de transfusão pode ser revertida após o tratamento com o Composto **1**. Por exemplo, o indivíduo que era dependente de transfusão enquanto tomava o inibidor de JAK ruxolitinibe tornou-se independente da transfusão após ser submetido ao tratamento com o Composto **1**, e permaneceu independente da transfusão por mais de 24 semanas. Ver, por exemplo, **Figura 5**. Resultados semelhantes foram observados usando uma combinação de ruxolitinibe e 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida. Ver, por exemplo, Pacientes 245 e 246 na seção Exemplificação abaixo. Ver, por exemplo, **Figura 6**.

[009] Como uma vantagem adicional, 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida diminuiu significativamente o tamanho do baço, mesmo em indivíduos que eram resistentes ao ruxolitinibe. Por exemplo, antes da administração do Composto 1, o Paciente 245, conforme descrito abaixo, tornou-se resistente ao ruxolitinibe com seu baço aumentando 25% de tamanho (o volume do baço era de 12 cm por palpação). No entanto, após 4 semanas de terapia com Composto 1 e ruxolitinibe, o tamanho do seu baço foi reduzido para 5 cm.

[0010] São fornecidos aqui, portanto, métodos de uso de 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida, ou um sal farmacologicamente aceitável, sozinho ou em combinação com um inibidor de JAK, como ruxolitinibe, para tratar mielofibrose.

[0011] Em certos aspectos, também são fornecidos aqui métodos de uso de 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, sozinho ou em combinação com um inibidor de JAK, como ruxolitinibe, para tratar mielofibrose em indivíduos com anemia.

### **Breve Descrição das Figuras**

[0012] **Figura 1** mostra os efeitos do Composto 1 em níveis de transcrito de mRNA de *IL6* e *IL10*.

[0013] **Figura 2** representa histogramas do efeito do Composto 1 na diferenciação de megacariócitos.

[0014] **Figura 3** representa os histogramas e a quantificação dos efeitos no marcador CD42b de megacariócito maduro após tratamento com Composto 1 e ruxolitinibe por 10 dias em culturas de megacariócitos derivados de células-tronco de doador 2 saudável, onde o histograma cinza é uma amostra tratada com DMSO, o histograma azul é a amostra tratada do Composto 1, e os cálculos de CD42b alto referem-se às amostras tratadas com Composto 1.

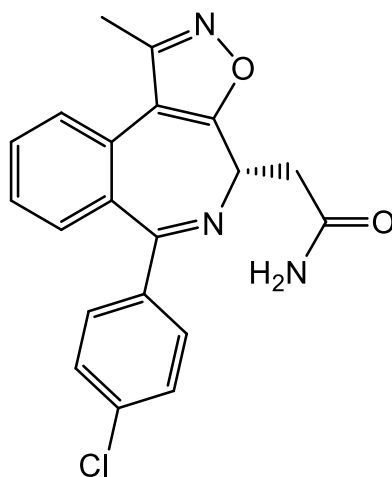
[0015] **Figura 4** mostra a repressão dos genes BET-alvo IL8 e CCR1 no sangue circulante duas horas após a dose como uma função da concentração plasmática do Composto 1.

[0016] **Figura 5** mostra as mudanças nos níveis de hemoglobina e requisitos de transfusão em um braço de combinação do Composto 1 e ruxolitinibe.

[0017] **Figura 6** mostra a mudança nos níveis de plaquetas e hemoglobina no paciente 247 do braço de monoterapia.

### Descrição Detalhada

[0018] 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida é exemplificado como Composto 144 na Patente U.S. 8.796.261, cujo conteúdo total é incorporado neste documento por referência. 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida é usado indistintamente aqui com o Composto 1, e é representado pela seguinte fórmula estrutural:



[0019] As formas cristalinas do Composto 1 são divulgadas em U.S. 9.969.747, cujo conteúdo total é aqui incorporado por referência.

[0020] O Composto 1 é uma pequena molécula potente e seletiva projetada para promover a atividade antitumoral inibindo seletivamente a função da proteína BET. Ver, por exemplo, J. Med. Chem., 2016; Feb. 25; 59(4): 1330-9. O Composto 1 está sendo investigado por seus profundos efeitos no tratamento de doenças hematológicas, incluindo

linfoma progressivo. Ver, por exemplo, U.S. Clinical Trials NCT02157636 e NCT01949883. Verificou-se agora, no entanto, que o Composto 1 também é eficaz no tratamento da mielofibrose. Para este fim, por exemplo, o Composto 1 aumentou os níveis de hemoglobina, normalizou a contagem de plaquetas e reduziu o tamanho do baço. Os indivíduos que eram anteriormente dependentes de transfusão tornaram-se independentes da transfusão após o tratamento.

[0021] Portanto, em uma primeira modalidade, é fornecido aqui um método de tratamento de mielofibrose em um indivíduo, compreendendo administrar ao indivíduo uma quantidade terapêuticamente eficaz de 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo. Também é fornecido o uso de 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo [4,5-e]azepin-4-il)acetamida, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, na fabricação de um medicamento para o tratamento de mielofibrose em um indivíduo. É ainda fornecido 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo [4,5-e]azepin-4-il)acetamida, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, para o tratamento de mielofibrose em um indivíduo.

[0022] Conforme usados neste documento, os termos "indivíduo" e "paciente" podem ser usados intercambiavelmente e significam um mamífero em necessidade de tratamento, *por exemplo*, animais de companhia (*por exemplo*, cães, gatos e semelhantes), animais de fazenda (*por exemplo*, vacas, porcos, cavalos, ovelhas, cabras e semelhantes) e animais de laboratório (*por exemplo*, ratos, camundongos, porquinhos-da-índia e semelhantes). Tipicamente, o indivíduo é um humano que precisa de tratamento.

[0023] Os termos "tratamento", "tratar" e "tratando" se referem a reverter, aliviar, reduzir a probabilidade de desenvolver ou inibir o progresso de mielofibrose, ou um ou mais sintomas dos mesmos,

conforme descrito neste documento. Em algumas modalidades, tratamento pode ser administrado após um ou mais sintomas terem se desenvolvido, *isto é*, tratamento terapêutico. Em outras modalidades, tratamento pode ser administrado na ausência de sintomas. Por exemplo, tratamento pode ser administrado a um indivíduo suscetível antes do início de sintomas (*por exemplo*, à luz de uma história de sintomas e/ou à luz de fatores genéticos ou outros fatores de suscetibilidade), *isto é*, tratamento profilático. O tratamento também pode ser continuado após os sintomas terem se resolvido, por exemplo, para prevenir ou retardar sua recorrência. Os sintomas específicos da mielofibrose incluem, mas não estão limitados a, desconforto abdominal, dispneia aos esforços, saciedade precoce, fadiga, dores de cabeça, suores noturnos, tontura, febre, calafrios, insônia, prurido ou dor óssea.

[0024] Conforme detalhado na seção de Exemplificação abaixo, o Composto 1 foi eficaz em indivíduos que foram submetidos a tratamento para mielofibrose com inibidores de JAK, como ruxolitinibe. Portanto, em uma segunda modalidade, é fornecido aqui um método de tratamento de mielofibrose em um indivíduo, compreendendo administrar ao indivíduo uma quantidade terapêuticamente eficaz de 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que o indivíduo foi previamente submetido a tratamento com um inibidor da janus quinase (JAK) (por exemplo, ruxolitinibe). Também é fornecido o uso de 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, na fabricação de um medicamento para o tratamento de mielofibrose em um indivíduo que foi previamente submetido a tratamento com inibidor da janus quinase (JAK) (por exemplo, ruxolitinibe). É ainda fornecido 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo

[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, para o tratamento de mielofibrose em um indivíduo que foi previamente submetido a tratamento com um inibidor da janus quinase (JAK) (por exemplo, ruxolitinibe).

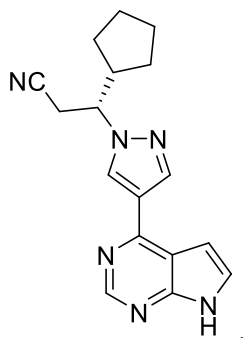
[0025] Em uma terceira modalidade, os indivíduos descritos na primeira e segunda modalidades são caracterizados como progrediram/recidivaram para um inibidor de JAK. Em uma quarta modalidade, os indivíduos descritos na primeira e segunda modalidades são caracterizados como refratários/resistentes a um inibidor de JAK.

[0026] Um indivíduo que é caracterizado como progredido/recidivante é aquele que já respondeu ao tratamento com um inibidor de JAK (por exemplo, ruxolitinibe), mas que não responde mais. Um indivíduo que é caracterizado como refratário/resistente é aquele que não responde ou demonstra piora da doença durante o tratamento com um inibidor de JAK (por exemplo, ruxolitinibe).

[0027] O Composto 1 também demonstrou ser eficaz como um tratamento de combinação com o inibidor de JAK ruxolitinibe. Portanto, em uma quinta modalidade, é fornecido aqui um método de tratamento de mielofibrose em um indivíduo, compreendendo administrar ao indivíduo uma quantidade terapêuticamente eficaz de 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida e uma quantidade terapêuticamente eficaz de um inibidor da janus quinase (JAK), (por exemplo, ruxolitinibe), ou um sal farmacologicamente aceitável de qualquer um dos anteriores. Também é fornecido o uso de 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo [4,5-e]azepin-4-il)acetamida e um inibidor de janus quinase (JAK) (por exemplo, ruxolitinibe), ou um sal farmacologicamente aceitável de qualquer um dos anteriores, na fabricação de um medicamento para o tratamento de mielofibrose em um indivíduo. É ainda fornecido 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida e um inibidor

de janus quinase (JAK) (por exemplo, ruxolitinibe), ou um sal farmacologicamente aceitável de qualquer um dos anteriores, para o tratamento de mielofibrose em um indivíduo.

[0028] Como utilizado neste documento, ruxolitinibe refere-se ao inibidor de JAK (R)-3-(4-(7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrila fosfato tendo a seguinte fórmula.



[0029] O termo "quantidade eficaz" ou "quantidade terapêuticamente eficaz" são usados indistintamente e incluem uma quantidade de um composto aqui descrito que irá provocar uma resposta médica desejada em um indivíduo com mielofibrose, por exemplo, reduzindo os sintomas e/ou retardando a progressão da doença.

[0030] Em uma sexta modalidade, o indivíduo tratado pelos métodos descritos neste documento (por exemplo, como em qualquer uma da primeira até a quinta modalidades) é citopênico. Citopênica refere-se a indivíduos nos quais a produção de um ou mais tipos de células sanguíneas cessa ou é muito reduzida. Os tipos de citopenia incluem, por exemplo, anemia (deficiência de glóbulos vermelhos), leucopenia ou neutropenia (deficiência de glóbulos brancos), trombocitopenia (deficiência de plaquetas) e pancitopenia (deficiência de todos os três glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e contagem de plaquetas).

[0031] Em uma sétima modalidade, o indivíduo tratado pelos métodos descritos neste documento (por exemplo, como em qualquer uma da primeira à sexta modalidades) é anêmico. Um indivíduo da

presente divulgação (por exemplo, como em qualquer uma da primeira até a sexta modalidades) é considerado anêmico se seu valor de hemoglobina for inferior a 13,5 g/dL de sangue para um indivíduo do sexo masculino ou inferior a 12,0 g/dL de sangue para um indivíduo do sexo feminino. Em alguns aspectos, um indivíduo (por exemplo, como em qualquer uma da primeira à sexta modalidades) é definido neste documento como anêmico se seu valor de hemoglobina for inferior a 10,0 g/dL. Indivíduos tratáveis pelos presentes métodos (por exemplo, como em qualquer uma da primeiras até a sexta modalidade), portanto, incluem aqueles com valores de hemoglobina menores que 13,0 g/dL, menores que 12,5 g/dL, menores que 12,0 g/dL, menores que 11,5 g/dL, menores que 11,0 g/dL, menores que 10,5 g/dL, menores que 10,0 g/dL, menores que 9,5 g/dL, menores que 9,0 g/dL ou menores que 8,5 g/dL para homens e menores que 11,5 g/dL, menores que 11,0 g/dL, menores que 10,5 g/dL, menores que 10,0 g/dL, menores que 9,5 g/dL, menores que 9,0 g/dL ou menores que 8,5 g/dL para indivíduos do sexo feminino. Em outros aspectos, um indivíduo (por exemplo, como em qualquer uma da primeira até a sexta modalidades) é definido aqui como anêmico se seu valor de hemoglobina varia de 7,5 g/dL de sangue a 13,5 g/dL de sangue para um indivíduo do sexo masculino ou de 7,5 g/dL de sangue a 12,0 g/dL de sangue para um indivíduo do sexo feminino. Em outros aspectos, um indivíduo (por exemplo, como em qualquer uma das primeiras até a sexta modalidades) é definido aqui como anêmico se seu valor de hemoglobina varia de 7,5 g/dL de sangue a 10,5 g/dL de sangue para um indivíduo do sexo masculino ou de 7,5 g/dL de sangue a 10,5 g/dL de sangue para um indivíduo do sexo feminino. Em outros aspectos, um indivíduo (por exemplo, como em qualquer uma da primeira até a sexta modalidades) é definido aqui como anêmico se seu valor de hemoglobina varia de 7,5 g/dL de sangue a 10,0 g/dL de sangue para um indivíduo do sexo masculino ou de 7,5

g/dL de sangue a 10,0 g/dL de sangue para um indivíduo do sexo feminino. Em outros aspectos, um indivíduo (por exemplo, como em qualquer uma das primeiras até a sexta modalidades) é definido aqui como anêmico se seu valor de hemoglobina varia de 7,7 g/dL de sangue a 10,7 g/dL de sangue para um indivíduo do sexo masculino ou de 7,7 g/dL de sangue a 10,5 g/dL de sangue para um indivíduo do sexo feminino. Em outros aspectos, um indivíduo (por exemplo, como em qualquer uma da primeira até a sexta modalidades) é definido aqui como anêmico se seu valor de hemoglobina varia de 7,7 g/dL de sangue a 10,0 g/dL de sangue para um indivíduo do sexo masculino ou de 7,7 g/dL de sangue a 10,0 g/dL de sangue para um indivíduo do sexo feminino.

[0032] Em uma oitava modalidade, os indivíduos tratados pelos métodos descritos neste documento (por exemplo, como em qualquer uma da primeira à sétima modalidades) são trombocitopênicos. Um indivíduo da presente divulgação (por exemplo, como em qualquer uma da primeira à sétima modalidades) é considerado trombocitopênico se sua contagem de plaquetas for inferior a 150.000 plaquetas/ $\mu$ L de sangue. Os indivíduos tratáveis pelos presentes métodos (por exemplo, como em qualquer uma da primeira até a sétima modalidades), portanto, incluem aqueles com níveis de plaquetas inferiores a 140.000 plaquetas/ $\mu$ L, inferiores a 130.000 plaquetas/ $\mu$ L, inferiores a 120.000 plaquetas/ $\mu$ L, inferiores a 110.000 plaquetas/ $\mu$ L, inferiores a 100.000 plaquetas/ $\mu$ L, inferiores a 90.000 plaquetas/ $\mu$ L, inferiores a 80.000 plaquetas/ $\mu$ L, inferiores a 70.000 plaquetas/ $\mu$ L, inferiores a 60.000 plaquetas/ $\mu$ L ou inferiores a 50.000 plaquetas/ $\mu$ L, sozinhas ou em combinação com um ou mais dos valores de hemoglobina descritos acima.

[0033] Em uma nona modalidade, os indivíduos tratados pelos métodos descritos neste documento (por exemplo, como em qualquer

uma da primeira à sétima modalidades) são trombocitêmicos. Um indivíduo dos indivíduos da presente divulgação tratados pelos métodos descritos neste documento (por exemplo, como em qualquer uma da primeira à sétima modalidades) é considerado trombocitêmico se sua contagem de plaquetas for superior a 450.000 plaquetas/ $\mu$ L de sangue. Os indivíduos tratáveis pelos presentes métodos (por exemplo, como em qualquer uma da primeira à sétima modalidades), portanto, incluem aqueles com níveis de plaquetas de mais que 450.000 plaquetas/ $\mu$ L, mais que 500.000 plaquetas/ $\mu$ L, mais que 550.000 plaquetas/ $\mu$ L, ou mais que 600.000 plaquetas/ $\mu$ L, sozinhas ou em combinação com um ou mais dos valores de hemoglobina descritos acima.

[0034] Em uma décima modalidade, o indivíduo tratado pelos métodos descritos neste documento (por exemplo, como em qualquer uma da primeira até a nona modalidades) é leucopênico. Um indivíduo (por exemplo, como em qualquer uma da primeira à nona modalidades) é considerado ser leucopênico se sua contagem de leucócitos (WBC) for inferior a 4.000 WBCs/ $\mu$ L de sangue. Em certos aspectos, os indivíduos tratáveis pelos presentes métodos (por exemplo, como em qualquer uma da primeira até a nona modalidades) incluem aqueles com contagens de WBCs de menos que 3.500 WBCs/ $\mu$ L, 3.200 WBCs/ $\mu$ L, 3.000 WBCs/ $\mu$ L, ou 2.500 WBCs/ $\mu$ L, sozinho ou em combinação com um ou mais dos valores de hemoglobina e/ou plaquetas descritos acima.

[0035] Em uma décima primeira modalidade, o indivíduo tratado pelos métodos descritos neste documento é (por exemplo, como em qualquer uma da primeira à décima modalidades) neutropênico. Em um aspecto, um indivíduo da presente divulgação (por exemplo, como em qualquer uma da primeira até a décima modalidades) é considerado neutropênico se sua contagem de neutrófilos for inferior a 1.500 neutrófilos/ $\mu$ L de sangue. Em certos aspectos, os indivíduos tratáveis

pelos presentes métodos (por exemplo, como em qualquer uma da primeira até a décima modalidade) incluem aqueles com contagens de neutrófilos de menos que 1.250 neutrófilos/ $\mu$ L, 1.000 neutrófilos/ $\mu$ L, 750 neutrófilos/ $\mu$ L, ou 500 neutrófilos/ $\mu$ L, sozinhos ou em combinação com um ou mais dos valores de hemoglobina, plaquetas e/ou WBC descritos acima.

[0036] A mielofibrose costuma estar associada a um aumento do baço. O aumento do baço pode resultar em sensação de plenitude, indigestão e perda de apetite. Em uma décima segunda modalidade, os indivíduos tratáveis pelos presentes métodos (por exemplo, como em qualquer uma das modalidades da primeira à décima primeira) incluem aqueles que têm baço ou fígado dilatado.

[0037] Em uma décima terceira modalidade, os indivíduos tratáveis pelos presentes métodos (por exemplo, como em qualquer uma da primeira até a décima segunda modalidades) também podem estar experimentando um ou mais sintomas adicionais. Esses sintomas incluem, mas não estão limitados a, desconforto abdominal, dispneia aos esforços, saciedade precoce, fadiga, dores de cabeça, suores noturnos, tontura, insônia, prurido ou dor óssea.

[0038] Em uma décima quarta modalidade, os indivíduos tratados pelos presentes métodos (por exemplo, como em qualquer uma da primeira à décima terceira modalidades) são dependentes de transfusão antes do tratamento com o Composto 1. Em alguns aspectos, "dependente de transfusão" significa que um indivíduo requer transfusões de glóbulos vermelhos (RBC) a fim de manter um nível aceitável de hemoglobina. Um nível aceitável de hemoglobina é determinado por aqueles versados na técnica e pode variar de, por exemplo, de 13,5 a 17,5 g/dL de sangue para homens e de 12,0 a 15,5 g/dL de sangue para mulheres. Será entendido que os indivíduos em tratamento com rux podem ter níveis de hemoglobina mais baixos do

que aqueles descritos acima e ainda ser considerados um nível "aceitável" para que o tratamento continue.

[0039] Os compostos dos métodos descritos neste documento podem ser formulados como composições farmacêuticas e administrados a um indivíduo, como um ser humano, em uma variedade de formas adaptadas à via de administração escolhida. As vias típicas de administração de tais composições farmacêuticas incluem, sem limitação, oral, tópica, bucal, transdérmica, inalação, parenteral, sublingual, retal, vaginal e intranasal. O termo parenteral, como utilizado neste documento, inclui injeções subcutâneas, intravenosas, intramusculares, intratecais, intraesternais ou técnicas de infusão. Os métodos de formulação de composições farmacêuticas são bem conhecidos na técnica, por exemplo, conforme divulgado em "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", University of the Sciences in Philadelphia, ed., 21st edition, 2005, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA.

[0040] As composições farmacêuticas da invenção podem ser preparadas combinando um composto dos métodos descritos neste documento com um transportador, diluente ou excipiente farmacêuticamente aceitável apropriado e podem ser formuladas em preparações em formas sólidas, semissólidas, líquidas ou gasosas, tais como comprimidos, cápsulas, pós, grânulos, pomadas, soluções, supositórios, injeções, inalantes, géis, microesferas e aerossóis. Assim, os presentes compostos dos métodos aqui descritos podem ser administrados sistemicamente, *por exemplo*, oralmente, em combinação com um excipiente farmacêuticamente aceitável, tal como um diluente inerte ou um transportador comestível assimilável. Eles podem ser encerrados em cápsulas de gelatina dura ou mole, podem ser comprimidos em comprimidos ou podem ser incorporados diretamente aos alimentos da dieta do paciente. Para a administração

terapêutica oral, o composto ativo pode ser combinado com um ou mais excipientes e usado na forma de comprimidos ingeríveis, comprimidos bucais, trociscos, cápsulas, elixires, suspensões, xaropes, bolachas e semelhantes.

[0041] Uma dosagem específica e regime de tratamento para qualquer paciente particular dependerá de uma variedade de fatores, incluindo a atividade do composto específico empregado, a idade, peso corporal, saúde geral, sexo, dieta, tempo de administração, taxa de excreção, combinação de drogas e o julgamento do médico assistente e a gravidade da doença específica a ser tratada. A quantidade de um composto descrito aqui a composição também dependerá do composto particular na composição. Em um aspecto, no entanto, quando usado como uma monoterapia (ou seja, sem um inibidor de JAK, como ruxolitinibe), o Composto 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, pode ser formulado em uma dose de 50 mg a 500 mg para, por exemplo, administração uma, duas ou três vezes ao dia. Por exemplo, em monoterapias, o Composto 1 pode ser administrado em uma dosagem de 100 mg a 300 mg/dia, de 150 mg a 250 mg/dia, ou a 150 mg/dia, 175 mg/dia, 200 mg/dia, 225 mg/dia ou 250 mg/dia. Em outros aspectos, quando usado em combinação com um inibidor de JAK, como ruxolitinibe, o Composto 1 um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, pode ser formulado a uma dose de 50 mg a 500 mg para, por exemplo, administração uma, duas ou três vezes por dia. Por exemplo, em terapias de combinação, o Composto 1 pode ser administrado a uma dosagem de 100 mg a 300 mg/dia, de 100 mg a 200 mg/dia ou a 100 mg/dia, 125 mg/dia, 150 mg/dia, 175 mg/dia ou 200 mg/dia.

### **Exemplificação**

[0042] O Composto 1 pode ser obtido seguindo os procedimentos descritos na Patente U.S. 8.796.261 e WO 2015/195862, ambos os quais são aqui incorporados por referência.

### Efeito Inibitório na Liberação de Citocinas in vitro

[0043] O Composto 1 foi avaliado quanto à sua capacidade de suprimir a expressão de genes alvo de NF-κB em duas experiências. Em um experimento, as linhagens de células de leucemia aguda THP-1 foram expostas ao tratamento com lipopolissacarídeo e depois ao Composto 1 por 16 horas. A liberação de IL6 das células de leucemia aguda THP-1 foi inibida, com um IC<sub>50</sub> de 0,069 μM. No outro experimento, a capacidade do Composto 1 de suprimir a expressão de *IL6* e *IL10* em células TMD8 ABC-DLBCL foi investigada (dados em arquivo). As células TMD8 foram incubadas com DMSO ou Composto 1 1,6 μM durante 6 ou 24 horas. O RNA foi então extraído das células e quantificado usando qRT-PCR. Conforme mostrado na **FIG. 1**, o Composto 1 suprimiu substancialmente a transcrição de mRNA de *IL6* e *IL10* após 6 e 24 horas de tratamento.

### Efeito do Composto 1 como um único agente na diferenciação de megacariócitos

[0044] Os efeitos do Composto 1 na diferenciação e proliferação de megacariócitos foram avaliados usando células CD34+ isoladas de medula óssea de doador saudável (dados em arquivo). As células CD34+ foram cultivadas em meio de diferenciação de células-tronco isentas de soro para diferenciação de megacariócitos com um coquetel de citocinas de condução de megacariócitos por 14 dias com DMSO ou Composto 1 em concentrações que variam de 3 nM a 500 nM. As células foram então coradas para CD34 (marcador progenitor), CD45 (marcador de leucócito) e CD41a (marcador de megacariócito maduro) e avaliadas por FACS quanto à viabilidade e expressão do marcador. A expressão de CD41a e o tamanho da célula foram usados como marcadores de diferenciação de megacariócitos. O Composto 1 reduziu o número de células com alta expressão de CD41a de uma maneira dependente da concentração. A mudança da expressão de CD41a alta para baixa

começou em aproximadamente 50 nM, com efeitos pronunciados observados em 200 a 500 nM, como mostrado na **Figura 2**. A perda de células que expressam CD41a-high sugere diferenciação prejudicada de megacariócitos e perda de megacariócitos maduros.

#### Efeitos do Composto 1 sozinho e em combinação com Ruxolitinibe na diferenciação e proliferação de megacariócitos

[0045] Em uma experiência semelhante, células CD34+ que foram isoladas da medula óssea de dois doadores saudáveis foram incubadas por 10 dias em meio de diferenciação de megacariócitos com DMSO; Composto 1 sozinho, a uma concentração de 30 a 500 nM; ruxolitinibe sozinho na concentração de 8 a 1000 nM; ou Composto 1 em combinação com ruxolitinibe nas mesmas concentrações em que foram testados isoladamente (dados em arquivo). As células foram então colhidas para análise FACS com coloração viva/morta e gating com CD34 (marcador progenitor) e CD41a e CD42b (marcadores de megacariócitos maduros). Embora o Composto 1 tenha mostrado efeitos limitados na viabilidade geral (porcentagem de células vivas por coloração viva/morta), ele demonstrou efeitos potentes na proliferação celular geral (contagem total de vivas) e na diferenciação de megacariócitos (porcentagem de células duplamente positivas para CD41a e CD42b), que levou a uma perda geral de megacariócitos maduros vivos ( $EC_{50}$  médio de 28 nM; **Tabela 1**).

[0046] Em contraste com o Composto 1, ruxolitinibe exerceu efeitos na diferenciação de megacariócitos em uma concentração semelhante que matou as células progenitoras (valores médios de  $EC_{50}$  de 526 e 644 nM, respectivamente; **Tabela 1**), sugerindo que os efeitos inibitórios de ruxolitinibe em megacariócitos são baseados em sua citotoxicidade. Quando as diluições em série do Composto 1 foram combinadas com as diluições em série de ruxolitinibe, um efeito inibitório aditivo foi observado na diferenciação de megacariotócitos (**Figura 3**). Um efeito

aditivo semelhante foi observado na proliferação celular global, onde o  $EC_{50}$  médio para o Composto 1 diminuiu de 38 para 17 nM (extrapolado), abaixo da dose mais baixa testada na presença de ruxolitinibe 250 nM, indicando que as concentrações do Composto 1 e ruxolitinibe perto de seus valores de  $IC_{50}$  para diferenciação e proliferação de megacariócitos foram eficazes na redução da quantidade do outro agente necessária para provocar o mesmo efeito.

**Tabela 3: Valores de  $EC_{50}$  do Composto 1 após 10 dias de tratamento de células CD34 +**

Parâmetro	Composto 1 $EC_{50}$ (nM)			Ruxolitinibe $EC_{50}$ (nM)		
	Doador 1	Doador 2	Média	Doador 1	Doador 2	Média
Viabilidade	300	>500	400	676	611	644
Contagem total de vivas	43	32	38	288	259	274
Diferenciação de megacariócitos	60	131	96	517	535	526
Contagem de megacariócitos vivos	26	29	28	312	258	285

#### Redução nos níveis de citocinas no sangue periférico

[0047] Um painel de genes alvo BET selecionados (*CCR1*, *CCR2*, *IL8*, *FN1*, *CSF1R* e *THBS1*) foi avaliado em amostras de sangue periférico de pacientes que participam dos estudos clínicos de Fase 1 do Composto 1, a fim de determinar a relação entre a exposição sistêmica do Composto 1 e supressão desses genes sensíveis ao inibidor BET. A análise da expressão genética, juntamente com os dados de concentração plasmática do Composto 1 versus tempo, mostra que há uma relação dependente do tempo e da concentração. Consistente com os dados não clínicos, as alterações induzidas pelo Composto 1 na expressão foram observadas de forma mais consistente para *IL8* e *CCR1* duas horas após o tratamento, indicando os efeitos

rápidos da inibição de BET na transcrição. Exemplos das relações de exposição-resposta para *CCR1* e *IL8* estão presentes na **Figura 4**. Os dados mostrados incluem amostras retiradas de pacientes com linfoma que foram tratados com o Composto **1** no Estudo 0610-01. Os valores de expressão genética foram normalizados para aqueles medidos em um único ponto de tempo pré-tratamento (100%). Esses dados demonstraram os efeitos rápidos no alvo da inibição de BET nos principais genes pró-inflamatórios e apoiam o uso deste ensaio de biomarcador clínico.

#### Sinais Clínicos de Atividade em Pacientes com Mielofibrose

[0048] Os primeiros quatro pacientes com mielofibrose inscritos no Estudo 0610-02 demonstraram benefício clínico que em julho de 2018 se estendeu por pelo menos 6 meses. Os primeiros dois pacientes com mielofibrose a se inscrever (Pacientes 245 e 246) receberam o Composto **1** em combinação com ruxolitinibe e receberam 18 ciclos de tratamento (11 meses de tratamento) até o momento desta redação. Os próximos dois pacientes a se inscrever (Pacientes 247 e 248) receberam 10 ciclos do Composto **1** como monoterapia (6 meses de tratamento) até agora. Todos os quatro pacientes permanecem em tratamento e experimentaram uma redução em seus sintomas constitucionais, uma diminuição no volume do baço e um aumento na hemoglobina. O único paciente que era dependente de transfusão no início do estudo tornou-se independente da transfusão (definido como > 12 semanas sem a necessidade de transfusão de glóbulos vermelhos (RBC) (em julho de 2018, 7 meses haviam se passado desde sua última transfusão). A medição de hemoglobina mais recente foi de 10,9g/dL. Consistente com esta descoberta, todos os quatro pacientes experimentaram um aumento em seus níveis de hemoglobina com múltiplos ciclos de tratamento com Composto **1**. Além disso, o único paciente que entrou no estudo com trombocitose não controlada (as

plaquetas basais eram  $895 \times 10^9/L$  experimentou uma normalização de suas contagens de plaquetas no primeiro mês de tratamento em monoterapia com **Composto 1** que foi mantido (a medição de plaquetas mais recente foi de  $132 \times 10^9/L$ ). A recuperação das plaquetas foi associada a uma melhora significativa nas dores de cabeça. Breves narrativas de todos os quatro pacientes tratados por pelo menos 6 meses são apresentadas a seguir.

#### Braço da Terapia de Combinação

[0049] A paciente 245, uma mulher de 66 anos de idade, foi diagnosticada com mielofibrose em maio de 2014, permaneceu sem tratamento até janeiro de 2016, quando iniciou o tratamento com ruxolitinibe 15 mg duas vezes ao dia (BID). O Panobinostat foi adicionado em fevereiro de 2016 e descontinuado em março de 2017, devido ao desenvolvimento de anemia. A partir de março de 2017, enquanto tomava ruxolitinibe sozinho, a paciente tornou-se resistente ao ruxolitinibe, com o baço aumentando 25% de tamanho.

[0050] No início do Estudo 0610-02 em julho de 2017, o volume do baço do Paciente 245 por MRI era de 1404 cc e era de 12 cm à palpação. O paciente apresentou saciedade precoce, suores noturnos e dispneia no início do estudo. Dentro de 4 meses de tratamento com o Composto 1, 125 mg QD e ruxolitinibe 15 mg BID, o paciente teve resolução da saciedade precoce; o baço tinha 5 cm à palpação e o fígado já não era palpável. O menor volume do baço por MRI foi de 1.144 cc, uma redução de 19%, na MRI de 6 meses. A dose de ruxolitinibe foi reduzida no Ciclo de 10 para 7,5 mg BID para abordar a diminuição da contagem de plaquetas. A contagem de plaquetas dela melhorou gradualmente após a redução da dose de ruxolitinibe; no entanto, ainda permanecem abaixo dos critérios especificados pelo protocolo de  $100 \times 10^9/L$  por dois ciclos de tratamento para permitir um aumento da dose no Composto 1. A paciente está bem, sem alterações substantivas em seus sintomas.

[0051] A paciente 246 é uma mulher de 53 anos que foi diagnosticada com mielofibrose em 2009. Durante 2002 e 2006, o paciente ciclou entre epoetina alfa, lenalidomida e talidomida, em seguida, recebeu lenalidomida por 7 anos até 2013. Ela precisou de transfusões de RBC durante 2013 e iniciou o interferon em 2014, o que permitiu que ela se tornasse independente da transfusão. O interferon foi interrompido quase um ano depois devido à fadiga. O paciente permaneceu independente da transfusão e sem tratamento até o final de 2016, quando voltou a ser dependente de transfusão. O ruxolitinibe 5 mg BID foi iniciado em janeiro de 2017. O ruxolitinibe foi aumentado para 10 mg BID em abril de 2017, mas o paciente permaneceu dependente de transfusão e sintomático. Ela foi considerada resistente ao ruxolitinibe devido ao aumento do tamanho do baço e sintomas exacerbados (fadiga extrema, falta de ar, desconforto aos esforços, náuseas ocasionais e suores noturnos) durante a terapia com ruxolitinibe.

[0052] Quando o Paciente 246 iniciou o tratamento combinado com Composto 1 125 mg QD e ruxolitinibe 10 mg BID em julho de 2017, seu volume do baço era de 607 cc por MRI e 2 cm por palpação e ela precisou de transfusões regulares (duas unidades de RBC a cada 3-4 semanas). A dose do Composto 1 foi titulada até 175 mg QD após cinco ciclos de tratamento e dentro de 7 meses de terapia de combinação, o paciente tornou-se independente da transfusão (definido como > 12 semanas sem uma transfusão e hemoglobina > 8 g/dL; ver **Figura 5**), que foi mantido por > 30 semanas (a medição de hemoglobina mais recente foi de 10,9g/dL). Ela também experimentou uma melhora clinicamente significativa em seus sintomas constitucionais associados (fadiga e dispneia) e teve uma diminuição incremental no volume do baço, alcançando uma redução de 37% no volume do baço no Ciclo 12 (380 cc).

*Braço de Monoterapia*

[0053] A paciente 247 é uma mulher de 46 anos que foi diagnosticada com mielofibrose em abril de 2014. Em 2009, suspeitou-se que a paciente apresentava trombocitose essencial (ET) para a qual recebeu tratamento com hidroxiureia de abril de 2009 a dezembro de 2017. O paciente também recebeu um mês de epoetina alfa em 2015, três meses de imetelstat em 2016 e quatro meses de pembrolizumabe em 2017. O ruxolitinibe foi administrado de outubro de 2015 a maio de 2016. O ruxolitinibe foi descontinuado devido ao agravamento da esplenomegalia sintomática, anemia, leucocitose e trombocitose.

[0054] Após a entrada no Estudo 0610-02 em dezembro de 2017, o Paciente 247 tinha um volume do baço de 858 cc por MRI e 5 cm por palpação e uma série de sintomas constitucionais, incluindo: desconforto abdominal, dispneia aos esforços, saciedade precoce, fadiga, dores de cabeça, suores noturnos, tonturas, insônia, prurido e dores nos ossos. O paciente também apresentou trombocitose não controlada no início do estudo (contagem de plaquetas de  $895 \times 10^9/L$  no início do estudo), apesar da hidroxiureia. Além disso, o paciente apresentava dores de cabeça persistentes e debilitantes que exigiam múltiplas internações hospitalares para controle da dor. Suas plaquetas foram normalizadas após receberem suas primeiras duas semanas de monoterapia com Composto **1** ( $183 \times 10^9/L$ ) e permaneceram dentro da faixa normal pelo restante do tempo em que estiveram no estudo (ver **Figura 6**). Dentro de 2 meses em monoterapia com Composto **1**, as fortes dores de cabeça do paciente haviam resolvido; seus suores noturnos eram menos frequentes; e uma redução de 37% nos sintomas foi avaliada pela pontuação Sintoma de neoplasia mieloproliferativa (MNS). Sua pontuação de desempenho ECOG diminuiu de 2 para 1 após dois ciclos de tratamento com CPI-0610 e uma diminuição de 25% no volume do baço (640 cc) foi avaliada por MRI após 8 ciclos de tratamento, a medição mais recente.

[0055] O paciente 248, um homem de 76 anos com diagnóstico de mielofibrose em setembro de 2011, foi tratado com fresolemunibe (dezembro de 2011 a outubro de 2012) e itacitinibe (dezembro de 2012 a julho de 2014). Ruxolitinibe 5 mg BID foi iniciado em janeiro de 2015 e aumentou para 15 mg BID em dezembro de 2015. O ruxolitinibe foi descontinuado em setembro de 2016 porque o paciente apresentava agravamento geral da fadiga, anemia e trombocitopenia. Após o tratamento com ruxolitinibe, o paciente recebeu imetalstat de junho de 2016 a março de 2017, seguido por pembrolizumabe de junho a outubro de 2017.

[0056] Em dezembro de 2017, o Paciente 248 iniciou a monoterapia com CPI-0610 no Estudo 0610-02. Naquela época, o paciente apresentava volume do baço de 1.148 cc à MRI e 5 cm à palpação. Seus sintomas constitucionais no início do estudo incluíam fadiga, saciedade precoce e dificuldade de concentração. O paciente não tolerou a dose inicial de 225 mg QD de CPI-0610 (apresentou náusea, diarreia, mal-estar e tontura), sendo necessária a interrupção da dose após as primeiras 5 doses do Ciclo 1. O paciente foi reiniciado com uma dose reduzida do Composto 1 de 175 mg no início do Ciclo 2, que foi tolerada pelo tempo restante do estudo (> 6 meses). Embora o baço do paciente tenha mostrado alteração mínima à palpação, uma redução do volume do baço de 11% (1.023 cc) foi medida por MRI após 3 meses de tratamento com CPI-0610. Sua pontuação MNS melhorou 19% após 2 meses na dose de 175 mg QD e após 6 meses de tratamento com o Composto 1 seu grau de fibrose da medula óssea diminuiu de MF-2 na linha de base para MF-1 com base na avaliação de um patologista local.

[0057] Embora tenhamos descrito uma série de modalidades desta, é evidente que nossos exemplos básicos podem ser alterados para fornecer outras modalidades que utilizam os compostos e métodos desta divulgação. Portanto, será apreciado que o escopo desta

divulgação será definido pelas reivindicações anexas em vez de pelas modalidades específicas que foram representadas a título de exemplo.

[0058] O conteúdo de todas as referências (incluindo referências de literatura, patentes publicadas, pedidos de patente publicados e pedidos de patentes copendentes) citados ao longo deste pedido estão por meio deste expressamente incorporados neste documento em suas totalidades por referência. A menos que definido de outro modo, todos os termos técnicos e científicos aqui utilizados estão de acordo com o significado comumente.

## REIVINDICAÇÕES

1. Método de tratamento de mielofibrose em um indivíduo, caracterizado pelo fato de que compreende administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

2. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o indivíduo foi previamente submetido a tratamento com um inibidor da janus quinase (JAK).

3. Método, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que o indivíduo progride/recidiva para um inibidor de JAK.

4. Método, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que o indivíduo é refratário/resistente a um inibidor de JAK.

5. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que o indivíduo foi previamente submetido a tratamento com ruxolitinibe.

6. Método de tratamento de mielofibrose em um indivíduo, caracterizado pelo fato de que compreende administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um inibidor da janus quinase (JAK), ou um sal farmaceuticamente aceitável de qualquer um dos anteriores.

7. Método, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que o inibidor de JAK é ruxolitinibe.

8. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de que o indivíduo é citopênico.

9. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que o indivíduo é anêmico.

10. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que o indivíduo tem uma contagem de hemoglobina inferior a 10 g/dL.

11. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que o indivíduo é trombocitopênico.

12. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizado pelo fato de que a contagem de plaquetas do indivíduo é inferior a 120.000 plaquetas/ $\mu$ L.

13. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que o indivíduo é trombocitêmico.

14. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10 e 13, caracterizado pelo fato de que a contagem de plaquetas do indivíduo é superior a 500.000 plaquetas/ $\mu$ L.

15. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, caracterizado pelo fato de que o indivíduo é neutropênico.

16. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, caracterizado pelo fato de que a contagem absoluta de neutrófilos do indivíduo é inferior a 1.000 neutrófilos/ $\mu$ L de sangue.

17. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16, caracterizado pelo fato de que o indivíduo tem baço ou fígado dilatado.

18. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, caracterizado pelo fato de que o indivíduo está sofrendo de desconforto abdominal, dispneia aos esforços, saciedade precoce, fadiga, dores de cabeça, suores noturnos, tontura, insônia, prurido ou dor óssea.

19. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 18, caracterizado pelo fato de que o indivíduo é dependente de transfusão.

20. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5 e 8 a 19, caracterizado pelo fato de que o indivíduo é administrado de 100 mg/dia a 300 mg/dia de 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

21. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5 e 8 a 20, caracterizado pelo fato de que o indivíduo é administrado de 150 mg/dia a 250 mg/dia de 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

22. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 6 a 19, caracterizado pelo fato de que o indivíduo é administrado de 100 mg/dia a 300 mg/dia de 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

23. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 6 a 19 e 22, caracterizado pelo fato de que o indivíduo é administrado de 100 mg/dia a 200 mg/dia de 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

24. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 23, caracterizado pelo fato de que o indivíduo é administrado com 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo [4,5-e]azepin-4-il)acetamida, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, uma vez por dia.

FIG. 1

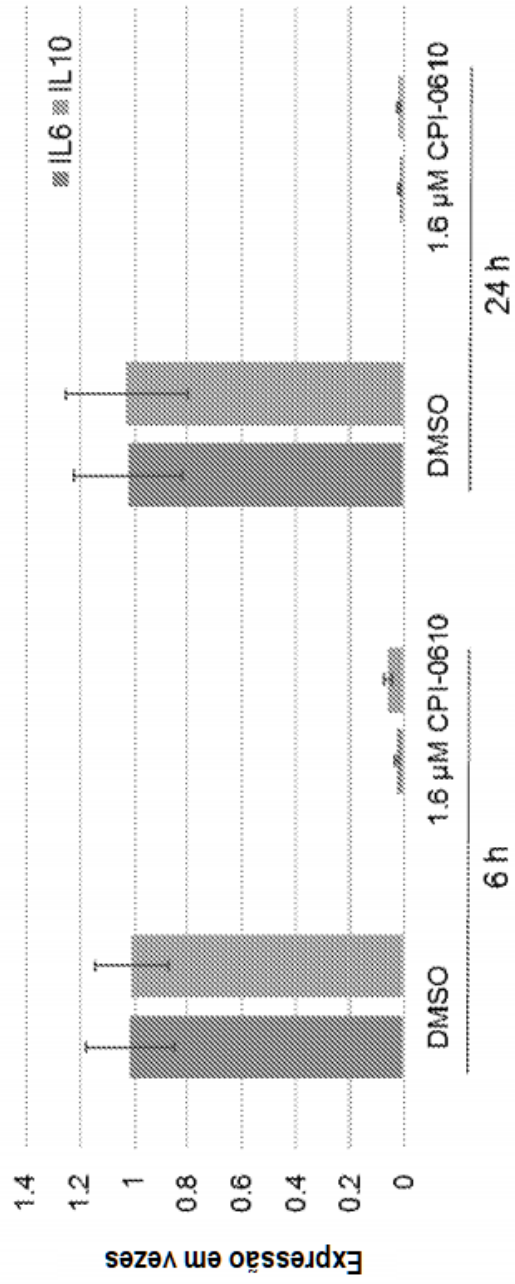


FIG. 2

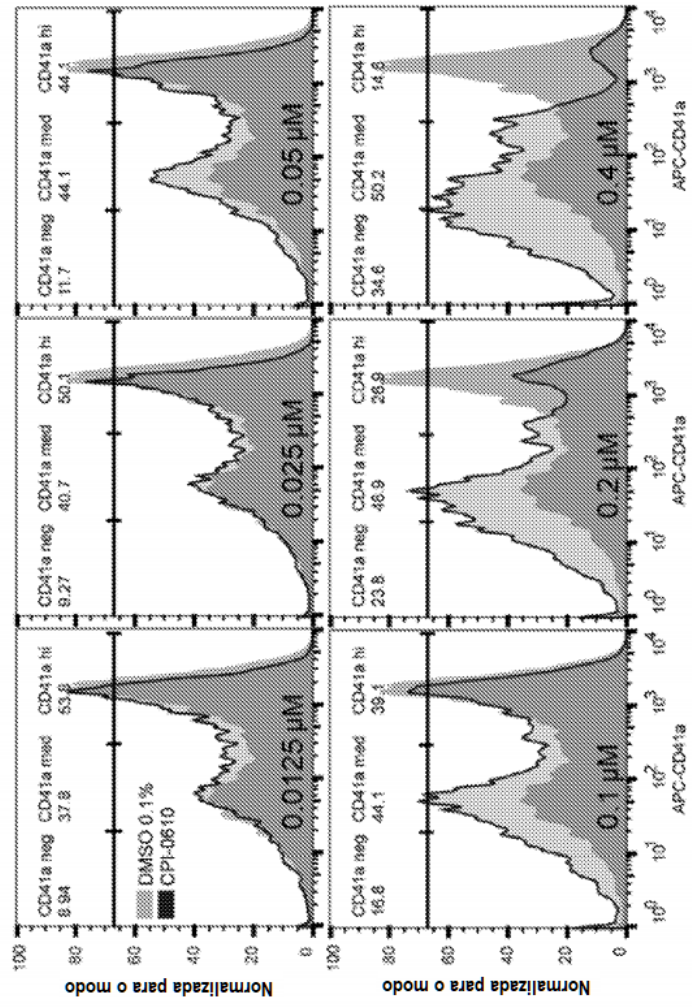


FIG. 3

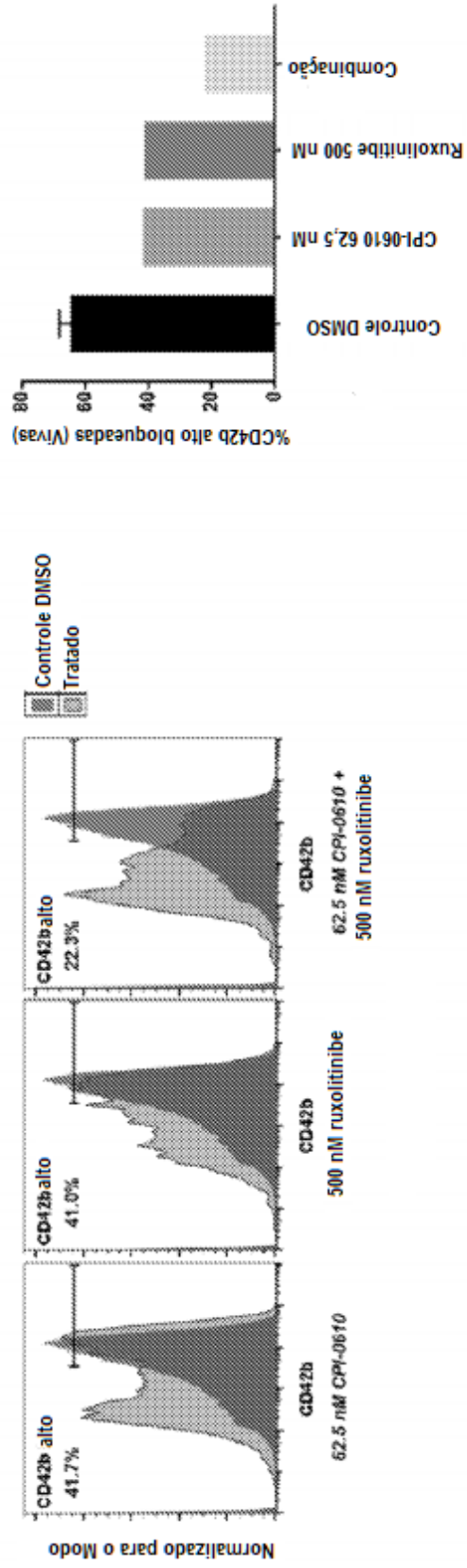
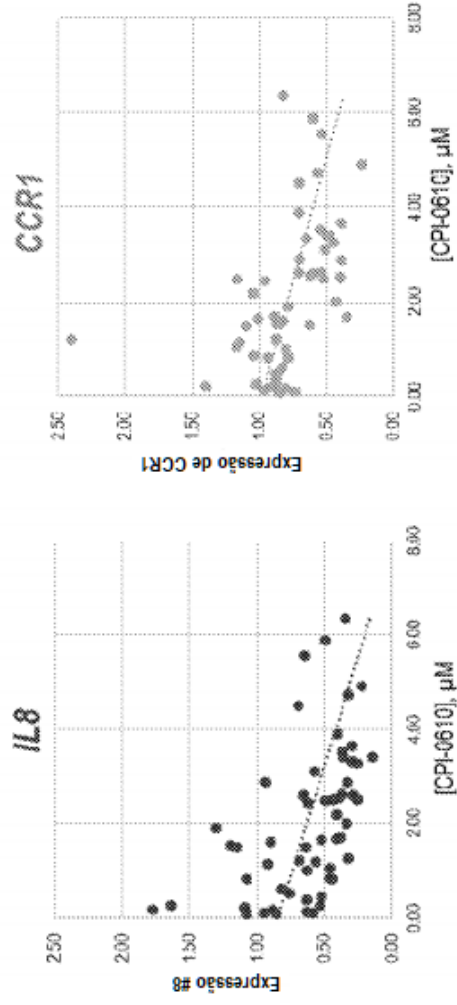


FIG. 4



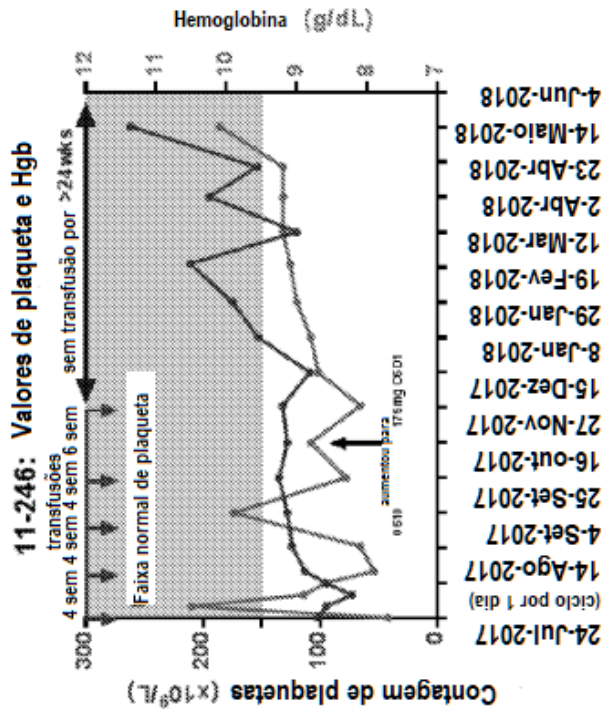
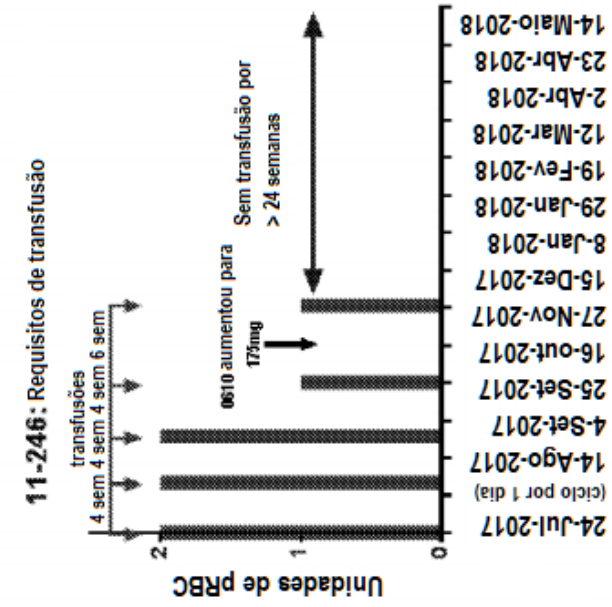
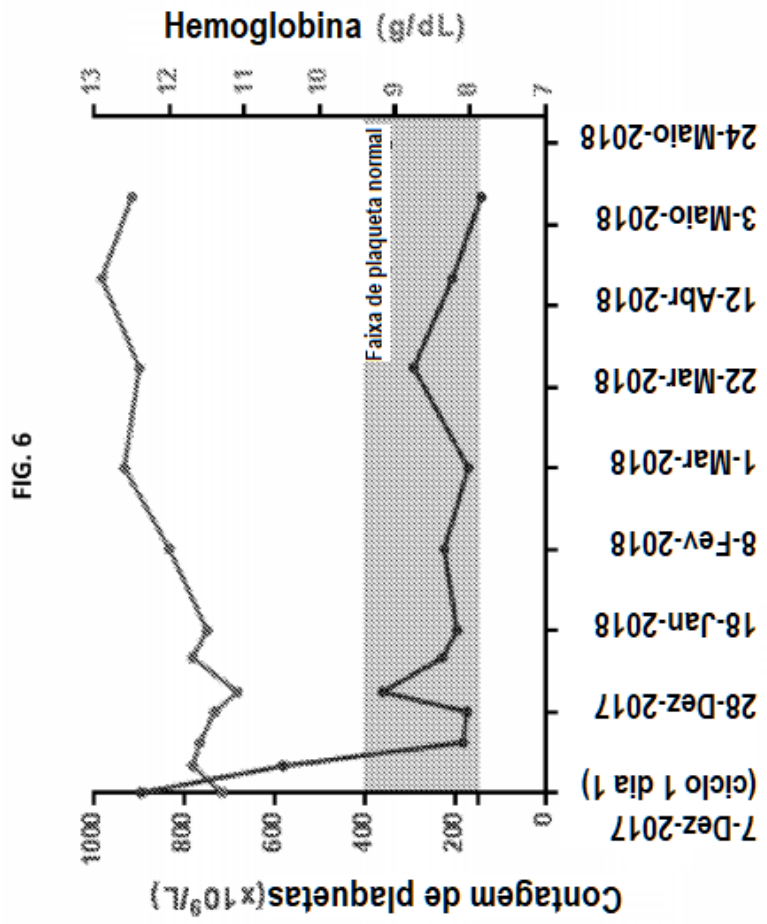


FIG. 5



## RESUMO

Patente de Invenção: **"MÉTODOS DE TRATAMENTO DE TRANSTORNOS MIELOPROLIFERATIVOS"**.

A presente invenção refere-se ao uso de 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida, e sais farmacêuticamente aceitáveis, para o tratamento de mielofibrose.