

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202191503** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.11.15

(51) Int. Cl. *A61K 31/706* (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2019.11.26

(54) КОМБИНИРОВАННЫЕ ТЕРАПИИ ДЛЯ МДС ВЫСОКОГО И ОЧЕНЬ ВЫСОКОГО РИСКА

(31) 62/773,490

(32) 2018.11.30

(33) US

(86) PCT/US2019/063360

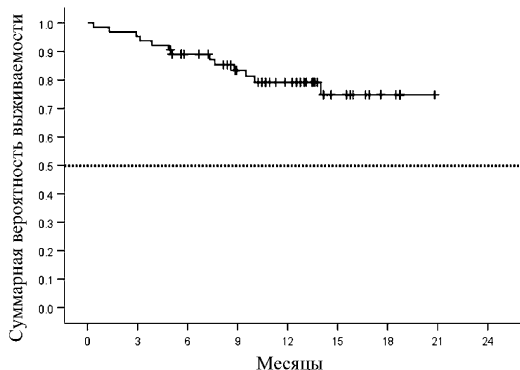
(87) WO 2020/112848 2020.06.04

(71) Заявитель:
МЕЙ ФАРМА, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Гали Ричард (US)

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

(57) В настоящем документе предусмотрены способы лечения МДС высокого и очень высокого риска, предусматривающие введение прапиноста и агента, гипометилирующего ДНК.



A1

202191503

202191503

A1

КОМБИНИРОВАННЫЕ ТЕРАПИИ ДЛЯ МДС ВЫСОКОГО И ОЧЕНЬ ВЫСОКОГО РИСКА

Описание

Ссылка

[0001] Согласно настоящей заявке на выдачу патента испрашивается преимущество в соответствии с предварительной заявкой на выдачу патента США № 62/773490, поданной 30 ноября 2018 г., которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

[0002] Локальная архитектура хроматина, как правило, считается важным фактором в регуляции экспрессии генов. Архитектура хроматина, комплекса белок-ДНК, находится под сильным влиянием посттрансляционных модификаций гистонов, которые являются белковыми компонентами. Обратимое ацетилирование гистонов представляет собой ключевой компонент в регуляции экспрессии генов путем изменения доступности факторов транскрипции для ДНК. В целом, повышенные уровни ацетилирования гистонов ассоциированы с повышенной транскрипционной активностью, тогда как пониженные уровни ацетилирования ассоциированы с подавлением экспрессии генов. В нормальных клетках гистондеацетилазы (HDAC) и гистонацетилтрансфераза вместе контролируют уровень ацетилирования гистонов для поддержания баланса. Ингибирование HDAC приводит к накоплению ацетилированных гистонов, что приводит к различным клеточным ответам, зависящим от типа клеток, таким как апоптоз, некроз, дифференцировка, выживаемость клеток, ингибирование пролиферации и цитостаз.

[0003] Ингибиторы HDAC были изучены на предмет их терапевтического воздействия на раковые клетки. Например, субероиланилидгидроксамовая кислота (SAHA) является мощным индуктором дифференцировки и/или апоптоза в мышинных клеточных линиях эритролейкоза, мочевого пузыря и миеломы. Было показано, что SAHA подавляет рост клеток рака предстательной железы *in vitro* и *in vivo*. Другие ингибиторы HDAC, которые широко исследовались на предмет их противораковой активности, представляют собой трихостатин А (TSA) и трапоксин В. Трихостатин А представляет собой обратимый ингибитор HDAC млекопитающих. Трапоксин В представляет собой циклический тетрапептид, который является необратимым ингибитором HDAC млекопитающих. Однако из-за нестабильности этих соединений *in vivo* они являются менее желательными в качестве противораковых лекарственных средств. Активность *in vivo* недавно раскрытых

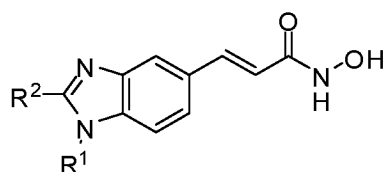
ингибиторов можно напрямую подвергать мониторингу по их способности увеличивать количество ацетилированных гистонов в биологическом образце. Сообщалось, что ингибиторы HDAC препятствуют нейродегенеративным процессам, например, ингибиторы HDAC останавливают полиглутамин-зависимую нейродегенерацию. Кроме того, известно, что ингибиторы HDAC ингибируют продукцию цитокинов, таких как TNF, IFN, IL-1, которые, как известно, участвуют в воспалительных заболеваниях и/или нарушениях иммунной системы.

[0004] Тем не менее, все еще существует потребность в получении дополнительных комбинаций ингибиторов HDAC, которые, как ожидается, будут иметь применимые улучшенные фармацевтические свойства при лечении таких заболеваний, как рак, нейродегенеративные заболевания, нарушения, связанные с ангиогенезом, и воспалительные нарушения и/или нарушения иммунной системы.

Сущность настоящего изобретения

[0005] В настоящем документе раскрыт способ лечения миелодиспластических синдромов (МДС) высокого или очень высокого риска у нуждающегося в этом пациента; причем способ предусматривает введение пациенту следующего:

- (i) агент, гипометилирующий ДНК; и
- (ii) около 45 мг соединения формулы (I):



Формула (I)

где

R^1 представляет собой $-(CR^{20}R^{21})_m-(CR^{22}R^{23})_n-(CR^{24}R^{25})_o-NR^{26}R^{27}$;

R^2 представляет собой алкил, фторалкил, циано, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил или гетероалкил, необязательно замещенный =O;

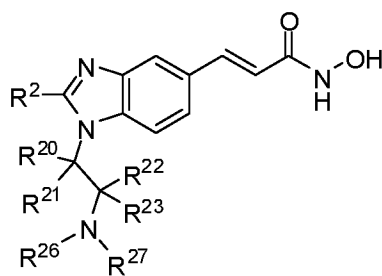
каждый R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} и R^{25} представляет собой независимо H или метил;

каждый R^{26} и R^{27} представляет собой независимо H, гидроксиалкил или алкил; и

m , n и o представляют собой независимо целые числа 0, 1, 2, 3 или 4;

или его фармацевтически приемлемой соли, изотопного варианта или пролекарственного средства.

[0006] Согласно некоторым вариантам осуществления способа лечения миелодиспластических синдромов (МДС) высокого или очень высокого риска соединение формулы (I) характеризуется структурой:

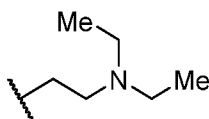


Формула (Ia).

[0007] Согласно некоторым вариантам осуществления способа лечения миелодиспластических синдромов (МДС) высокого или очень высокого риска R^{26} и R^{27} представляют собой независимо H или алкил.

[0008] Согласно некоторым вариантам осуществления способа лечения миелодиспластических синдромов (МДС) высокого или очень высокого риска R^{26} и R^{27} представляют собой независимо H, метил, этил, изопропил, пропил, бутил, изобутил, пентил, гексил или гептил.

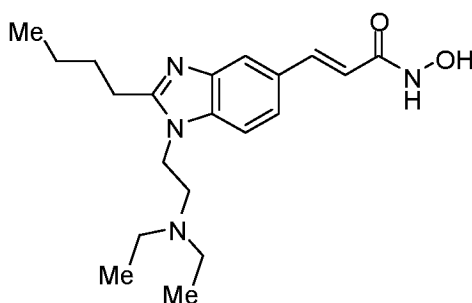
[0009] Согласно некоторым вариантам осуществления способа лечения миелодиспластических синдромов (МДС) высокого или очень высокого риска R^1 характеризуется структурой



[0010] Согласно некоторым вариантам осуществления способа лечения миелодиспластических синдромов (МДС) высокого или очень высокого риска R^2 представляет собой этил, 1-метилэтил, 2,2,2-трифторэтил, пропил, 2-метилпропил, 2,2-диметилпропил, 3,3,3-трифторпропил, бутил, 3,3-диметилбутил, пентил, 2,4,4-триметилпентил, гексил или октил.

[0011] Согласно некоторым вариантам осуществления способа лечения миелодиспластических синдромов (МДС) высокого или очень высокого риска R^2 представляет собой бутил.

[0012] Согласно некоторым вариантам осуществления способа лечения миелодиспластических синдромов (МДС) высокого или очень высокого риска соединение формулы (I) представляет собой прациностат:



или его фармацевтически приемлемую соль, изотопный вариант или пролекарственное средство.

[0013] Согласно некоторым вариантам осуществления способа лечения миелодиспластических синдромов (МДС) высокого или очень высокого риска агент, гипометилирующий ДНК, представляет собой 5-азацитидин (азацитидин), 5-азадезоксцитидин (децитабин), SGI-110, зебуларин или прокаин.

[0014] Согласно некоторым вариантам осуществления способа лечения миелодиспластических синдромов (МДС) высокого или очень высокого риска агент, гипометилирующий ДНК, представляет собой 5-азацитидин (азацитидин).

[0015] Согласно некоторым вариантам осуществления способа лечения миелодиспластических синдромов (МДС) высокого или очень высокого риска агент, гипометилирующий ДНК, представляет собой 5-азадезоксцитидин (децитабин).

[0016] Согласно некоторым вариантам осуществления способа лечения миелодиспластических синдромов (МДС) высокого или очень высокого риска способ предназначен для лечения миелодиспластических синдромов (МДС) высокого риска.

[0017] Согласно некоторым вариантам осуществления способа лечения миелодиспластических синдромов (МДС) высокого или очень высокого риска способ предназначен для лечения миелодиспластических синдромов (МДС) очень высокого риска.

[0018] Согласно некоторым вариантам осуществления способа лечения миелодиспластических синдромов (МДС) высокого или очень высокого риска нуждающийся в этом пациент ранее не получил лечение с помощью агента, гипометилирующего ДНК.

[0019] Согласно некоторым вариантам осуществления способа лечения миелодиспластических синдромов (МДС) высокого или очень высокого риска нуждающийся в этом пациент ранее получил лечение с помощью переливаний крови, гемопоэтических факторов роста или иммуносупрессивной терапии.

[0020] Согласно некоторым вариантам осуществления способа лечения миелодиспластических синдромов (МДС) высокого или очень высокого риска МДС

является рефрактерным, нечувствительным или устойчивым к химиотерапии и/или гаплоидентичной трансплантации стволовых клеток.

[0021] Согласно некоторым вариантам осуществления способа лечения миелодиспластических синдромов (МДС) высокого или очень высокого риска агент, гипометилирующий ДНК, вводят в количестве от около 5 мг/м² до около 125 мг/м².

[0022] Согласно некоторым вариантам осуществления способа лечения миелодиспластических синдромов (МДС) высокого или очень высокого риска агент, гипометилирующий ДНК, вводят в количестве, составляющем около 75 мг/м².

[0023] Согласно некоторым вариантам осуществления способа лечения миелодиспластических синдромов (МДС) высокого или очень высокого риска соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, изотопный вариант или пролекарственное средство, вводят перорально и гипометилирующий агент вводят внутривенно или подкожно.

[0024] Согласно некоторым вариантам осуществления способа лечения миелодиспластических синдромов (МДС) высокого или очень высокого риска соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, изотопный вариант или пролекарственное средство и агент, гипометилирующий ДНК, вводят циклами, составляющими 28 дней.

[0025] Согласно некоторым вариантам осуществления способа лечения миелодиспластических синдромов (МДС) высокого или очень высокого риска соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, изотопный вариант или пролекарственное средство и агент, гипометилирующий ДНК, вводят в течение по меньшей мере 3 циклов.

[0026] Согласно некоторым вариантам осуществления способа лечения миелодиспластических синдромов (МДС) высокого или очень высокого риска соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, изотопный вариант или пролекарственное средство и агент, гипометилирующий ДНК, вводят в течение по меньшей мере 4 циклов.

[0027] Согласно некоторым вариантам осуществления способа лечения миелодиспластических синдромов (МДС) высокого или очень высокого риска соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, изотопный вариант или пролекарственное средство и агент, гипометилирующий ДНК, вводят в течение по меньшей мере 5 циклов.

[0028] Согласно некоторым вариантам осуществления способа лечения миелодиспластических синдромов (МДС) высокого или очень высокого риска соединение

формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, изотопный вариант или пролекарственное средство и агент, гипометилирующий ДНК, вводят в течение по меньшей мере 6 циклов.

[0029] Согласно некоторым вариантам осуществления способа лечения миелодиспластических синдромов (МДС) высокого или очень высокого риска соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, изотопный вариант или пролекарственное средство и агент, гипометилирующий ДНК, вводят в течение по меньшей мере 7 циклов.

[0030] Согласно некоторым вариантам осуществления способа лечения миелодиспластических синдромов (МДС) высокого или очень высокого риска соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, изотопный вариант или пролекарственное средство и агент, гипометилирующий ДНК, вводят в течение по меньшей мере 8 циклов.

[0031] Согласно некоторым вариантам осуществления способа лечения миелодиспластических синдромов (МДС) высокого или очень высокого риска соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, изотопный вариант или пролекарственное средство и агент, гипометилирующий ДНК, вводят в течение по меньшей мере 9 циклов.

[0032] Согласно некоторым вариантам осуществления способа лечения миелодиспластических синдромов (МДС) высокого или очень высокого риска соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, изотопный вариант или пролекарственное средство и агент, гипометилирующий ДНК, вводят в течение по меньшей мере 10 циклов.

[0033] Согласно некоторым вариантам осуществления способа лечения миелодиспластических синдромов (МДС) высокого или очень высокого риска соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, изотопный вариант или пролекарственное средство и агент, гипометилирующий ДНК, вводят до тех пор, пока не будет наблюдаться полная ремиссия (CR).

[0034] Согласно некоторым вариантам осуществления способа лечения миелодиспластических синдромов (МДС) высокого или очень высокого риска соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, изотопный вариант или пролекарственное средство, вводят в течение 3 дней каждую неделю в течение 3 недель подряд, после чего следует 1 неделя отдыха каждого 28-дневного цикла.

[0035] Согласно некоторым вариантам осуществления способа лечения миелодиспластических синдромов (МДС) высокого или очень высокого риска способ

дополнительно предусматривает введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, изотопного варианта или пролекарственного средства, в течение 3 дней каждую неделю в течение 2 недель подряд, после чего следует 2 недели отдыха каждого 28-дневного цикла.

[0036] Согласно некоторым вариантам осуществления способа лечения миелодиспластических синдромов (МДС) высокого или очень высокого риска агент, гипометилирующий ДНК, вводят в течение 7 дней каждого 28-дневного цикла.

[0037] Согласно некоторым вариантам осуществления способа лечения миелодиспластических синдромов (МДС) высокого или очень высокого риска агент, гипометилирующий ДНК, вводят по схеме 5-2-2: агент, гипометилирующий ДНК, в течение 5 дней подряд после чего следует 2 дня отдыха, после чего следует введение агента, гипометилирующего ДНК, в течение 2 дней подряд каждого 28-дневного цикла.

[0038] Согласно некоторым вариантам осуществления способа лечения миелодиспластических синдромов (МДС) высокого или очень высокого риска процент пациентов, прекративших терапию из-за нежелательных явлений, составляет меньше чем 25%, меньше чем 20%, меньше чем 15%, меньше чем 10%, меньше чем 8%, меньше чем 5%.

[0039] Согласно некоторым вариантам осуществления способа лечения миелодиспластических синдромов (МДС) высокого или очень высокого риска процент пациентов, прекративших терапию из-за нежелательных явлений, составляет около 4%.

[0040] Согласно некоторым вариантам осуществления способа лечения миелодиспластических синдромов (МДС) высокого или очень высокого риска нежелательное явление выбрано из запора, тошноты, утомляемости, снижения аппетита, диареи, периферического отека, гипоальбуминемии, одышки, гипокалиемии, рвоты, головокружения, фебрильной нейтропении, анемии, нейтропении и тромбоцитопении.

[0041] Кроме того, в настоящем документе раскрыт способ лечения миелодиспластических синдромов (МДС) высокого или очень высокого риска у нуждающегося в этом пациента; причем способ предусматривает введение пациенту следующего:

- (i) агент, гипометилирующий ДНК; и
- (ii) около 45 мг прациностата или его фармацевтически приемлемой соли, изотопного варианта или пролекарственного средства, причем прациностат вводят перорально пациенту 3 дня каждую неделю в течение 3 недель подряд, после чего следует 1 неделя отдыха, 28-дневными циклами.

[0042] Согласно некоторым вариантам осуществления способа лечения миелодиспластических синдромов (МДС) высокого или очень высокого риска агент,

гипометилирующий ДНК, и прациностат или его фармацевтически приемлемую соль, изотопный вариант или пролекарственное средство вводят в течение по меньшей мере 3 циклов.

[0043] Согласно некоторым вариантам осуществления способа лечения миелодиспластических синдромов (МДС) высокого или очень высокого риска агент, гипометилирующий ДНК, и прациностат или его фармацевтически приемлемую соль, изотопный вариант или пролекарственное средство вводят в течение по меньшей мере 4 циклов.

[0044] Согласно некоторым вариантам осуществления способа лечения миелодиспластических синдромов (МДС) высокого или очень высокого риска агент, гипометилирующий ДНК, и прациностат или его фармацевтически приемлемую соль, изотопный вариант или пролекарственное средство вводят в течение по меньшей мере 5 циклов.

[0045] Согласно некоторым вариантам осуществления способа лечения миелодиспластических синдромов (МДС) высокого или очень высокого риска агент, гипометилирующий ДНК, и прациностат или его фармацевтически приемлемую соль, изотопный вариант или пролекарственное средство вводят в течение по меньшей мере 6 циклов.

[0046] Согласно некоторым вариантам осуществления способа лечения миелодиспластических синдромов (МДС) высокого или очень высокого риска агент, гипометилирующий ДНК, и прациностат или его фармацевтически приемлемую соль, изотопный вариант или пролекарственное средство вводят в течение по меньшей мере 3 циклов, после чего следует дополнительное введение прациностата или его фармацевтически приемлемой соли, изотопного варианта или пролекарственного средства, в течение 3 дней каждую неделю в течение 2 недель подряд, после чего следует 2 недели отдыха каждого 28-дневного цикла в течение по меньшей мере 1 цикла.

[0047] Кроме того, в настоящем документе раскрыт способ лечения миелодиспластических синдромов (МДС) высокого или очень высокого риска у нуждающегося в этом пациента; причем способ предусматривает введение пациенту следующего:

(i) около 75 мг/м² 5-азацитидина (азацитидина), причем 5-азацитидин (азацитидин) вводят внутривенно или подкожно в течение 7 дней каждого 28-дневного цикла; и

(ii) около 45 мг прациностата или его фармацевтически приемлемой соли, изотопного варианта или пролекарственного средства, причем прациностат вводят

перорально в течение 3 дней каждую неделю в течение 3 недель подряд, после чего следует 1 неделя отдыха, 28-дневными циклами.

[0048] Согласно некоторым вариантам осуществления способа лечения миелодиспластических синдромов (МДС) высокого или очень высокого риска 5-азациитидин (азацитидин) и працинонат или его фармацевтически приемлемую соль, изотопный вариант или пролекарственное средство вводят в течение по меньшей мере 3 циклов.

[0049] Согласно некоторым вариантам осуществления способа лечения миелодиспластических синдромов (МДС) высокого или очень высокого риска 5-азациитидин (азацитидин) и працинонат или его фармацевтически приемлемую соль, изотопный вариант или пролекарственное средство вводят в течение по меньшей мере 4 циклов.

[0050] Согласно некоторым вариантам осуществления способа лечения миелодиспластических синдромов (МДС) высокого или очень высокого риска 5-азациитидин (азацитидин) и працинонат или его фармацевтически приемлемую соль, изотопный вариант или пролекарственное средство вводят в течение по меньшей мере 5 циклов.

[0051] Согласно некоторым вариантам осуществления способа лечения миелодиспластических синдромов (МДС) высокого или очень высокого риска 5-азациитидин (азацитидин) и працинонат или его фармацевтически приемлемую соль, изотопный вариант или пролекарственное средство вводят в течение по меньшей мере 6 циклов.

[0052] Согласно некоторым вариантам осуществления способа лечения миелодиспластических синдромов (МДС) высокого или очень высокого риска 5-азациитидин (азацитидин) и працинонат или его фармацевтически приемлемую соль, изотопный вариант или пролекарственное средство вводят в течение по меньшей мере 3 циклов, после чего следует дополнительное введение прациноната или его фармацевтически приемлемой соли, изотопного варианта или пролекарственного средства, в течение 3 дней каждую неделю в течение 2 недель подряд, после чего следует 2 недели отдыха каждого 28-дневного цикла в течение по меньшей мере 1 цикла.

Включение посредством ссылки

[0053] Все публикации, патенты и заявки на выдачу патентов, упомянутые в настоящем описании, включены в настоящий документ посредством ссылки в той же

степени, как если бы каждая отдельная публикация, патент или заявка на выдачу патента были специально и индивидуально указаны для включения посредством ссылки.

Краткое описание графических материалов

[0054] На фиг. 1 показана суммарная вероятность выживаемости после лечения прапиноостатом и азацитидином.

[0055] На фиг. 2 показано сравнение общей выживаемости при монотерапии азацитидином (AZA) и AZA в комбинации с леналидомидом (LEN) или вориноостатом (VOR).

[0056] На фиг. 3 показана общая выживаемость после лечения азацитидином или общепринятого лечения: наилучшая поддерживающая терапия, низкие дозы цитарабина или интенсивная химиотерапия.

[0057] На фиг. 4 показана общая выживаемость после лечения панобиноостатом и азацитидином при МДС и ОМЛ.

[0058] На фиг. 5 показана общая выживаемость после лечения азацитидином с энтиноостатом или без него у пациентов с миелодиспластическим синдромом и хроническим миеломоноцитарным лейкозом.

Подробное описание настоящего изобретения

[0059] Хотя в настоящем документе были показаны и описаны предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения, для специалистов в настоящей области техники будет очевидно, что такие варианты осуществления представлены только в качестве примера. Многочисленные вариации, изменения и замены теперь будут очевидны специалистам в настоящей области техники без отклонения от настоящего изобретения. Следует понимать, что различные альтернативы вариантам осуществления изобретения, описанным в настоящем документе, могут быть использованы при практической реализации настоящего изобретения. Подразумевается, что нижеследующая формула изобретения определяет объем настоящего изобретения и что способы и структуры в пределах объема этой формулы изобретения и их эквиваленты охвачены ею.

[0060] Существует постоянная потребность в разработке и получении эффективных видов терапии для лечения заболеваний и нарушений, ассоциированных с нарушением регуляции гистондеацетилазы (например, рака). Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе описана комбинированная терапия для лечения рака.

Некоторые определения

[0061] Используемые в настоящем документе и в прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа включают в себя обозначаемые объекты во множественном числе, если контекст явно не диктует иное. Таким образом, например, ссылка на «агент» включает в себя множество таких агентов, а ссылка на «клетку» включает в себя ссылку на одну или более клеток (или на множество клеток) и их эквиваленты, известные специалистам в настоящей области техники, и так далее. Когда в настоящем документе используются диапазоны для физических свойств, таких как молекулярная масса, или химических свойств, таких как химические формулы, предполагается, что в них включены все комбинации и подкомбинации диапазонов и конкретных вариантов осуществления. Термин «около» при ссылке на число или числовой диапазон означает, что указанное число или числовой диапазон является приблизительным в пределах колебания показаний от эксперимента к эксперименту (или в пределах статистической экспериментальной ошибки), и, таким образом, число или числовой диапазон в некоторых случаях будут варьироваться от 1% до 15% от указанного числа или числового диапазона. Термин «содержащий» (и связанные с ним термины, такие как «содержат» или «содержит», или «характеризующийся» или «включающий в себя») не предназначен для исключения того, что согласно другим определенным вариантам осуществления, например, вариант осуществления любого соединения, композиции, способа или процесса или тому подобного, описанного в настоящем документе, «состоят из» или «состоят по существу из» описанных функций.

[0062] Используемые в настоящем описании и прилагаемой формуле изобретения, если не указано иное, следующие термины имеют значение, указанное ниже.

[0063] Если не указано иное, терминология, используемая в настоящем документе, должна иметь ее обычное значение, понятное специалисту в настоящей области техники.

[0064] Используемый в настоящем документе термин «незамещенный» означает отсутствие заместителя или то, что единственными заместителями являются атомы водорода.

[0065] Термин «необязательно замещенная», используемый в настоящем описании, означает, что группа может быть или может не быть дополнительно замещена или конденсирована (с образованием конденсированной полициклической системы) с одной или более группами заместителей. Предпочтительно группы заместителей представляют собой одну или более групп, независимо выбранных из группы, состоящей из следующего: галоген, =O, =S, -CN, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, алкил, алкенил, алкинил, галогеналкил, галогеналкенил, галогеналкинил, гетероалкил, циклоалкил, циклоалкенил,

гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил, арил, гетероарил, циклоалкилалкил, гетероциклоалкилалкил, гетероарилалкил, арилалкил, циклоалкилалкенил, гетероциклоалкилалкенил, арилалкенил, гетероарилалкенил, циклоалкилгетероалкил, гетероциклоалкилгетероалкил, арилгетероалкил, гетероарилгетероалкил, гидроксигидроксиалкил, алкокси, алкоксиалкил, алкоксициклоалкил, алкоксигетероциклоалкил, алкоксиарил, алкоксигетероарил, алкоксикарбонил, алкиламинокарбонил, алкенилокси, алкинилокси, циклоалкилокси, циклоалкенилокси, гетероциклоалкилокси, гетероциклоалкенилокси, арилокси, фенокси, бензилокси, гетероарилокси, арилалкилокси, арилалкил, гетероарилалкил, циклоалкилалкил, гетероциклоалкилалкил, арилалкилокси, амино, алкиламино, ациламино, аминоксил, ариламино, сульфониламино, сульфониламино, сульфонил, алкилсульфонил, арилсульфонил, аминосульфонил, сульфенил, алкилсульфенил, арилсульфенил, аминосульфениламиноалкил, $-\text{COOH}$, $-\text{COR}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$, CONHR^5 , NHCOR^5 , NHCOOR^5 , NHCONHR^5 , $\text{C}(\text{=NOH})\text{R}^5$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}^5$, $-\text{OR}^5$ и ацил.

[0066] «Алкил» как группа или часть группы относится к неразветвленной или разветвленной алифатической углеводородной группе, предпочтительно $\text{C}_1\text{-C}_{14}$ алкилу, более предпочтительно $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ алкилу, предпочтительно $\text{C}_1\text{-C}_6$ или $\text{C}_1\text{-C}_3$, если не указано иное. Примеры подходящих неразветвленных и разветвленных $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкильных заместителей включают в себя метил, этил, н-пропил, 2-пропил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, гексил и тому подобное. Группа может представлять собой концевую группу или мостиковую группу.

[0067] «Алкиламино» включает в себя как моноалкиламино, так и диалкиламино, если не указано иное. «Моноалкиламино» означает $-\text{NH}$ -алкильную группу, в которой алкил является таким, как определено выше. «Диалкиламино» означает группу $-\text{N}(\text{алкил})_2$, в которой каждый алкил может быть одинаковым или различным, и каждый из них является таким, как определено в настоящем документе для алкила. Алкильная группа предпочтительно представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкильную группу. Группа может представлять собой концевую группу или мостиковую группу.

[0068] «Ариламино» включает в себя как моноариламино, так и диариламино, если не указано иное. Моноариламино означает группу формулы арил- NH -, в которой арил является таким, как определено в настоящем документе. Диариламино означает группу формулы $(\text{арил})_2\text{-N-}$, где каждый арил может быть одинаковым или различным, и каждый из них является таким, как определено в настоящем документе для арила. Группа может представлять собой концевую группу или мостиковую группу.

[0069] «Ацил» означает группу алкил-СО-, в которой алкильная группа является такой, как описано в настоящем документе. Примеры ацила включают в себя ацетил и бензоил. Алкильная группа предпочтительно представляет собой C_1 - C_6 алкильную группу. Группа может представлять собой концевую группу или мостиковую группу.

[0070] «Алкенил» как группа или часть группы обозначает алифатическую углеводородную группу, содержащую по меньшей мере одну двойную углерод-углеродную связь и которая может являться неразветвленной или разветвленной, предпочтительно с 2-14 атомами углерода, более предпочтительно с 2-12 атомами углерода, наиболее предпочтительно с 2-6 атомами углерода в нормальной цепи. Группа может содержать множество двойных связей в нормальной цепи, и ориентация относительно каждой из них представляет собой независимо E или Z. Примеры алкенильных групп включают в себя без ограничения этенил, пропенил, бутенил, пентенил, гексенил, гептенил, октенил и ноненил. Группа может представлять собой концевую группу или мостиковую группу.

[0071] «Алкокси» относится к -О-алкильной группе, в которой алкил определен в настоящем описании. Предпочтительно алкокси представляет собой C_1 - C_6 алкокси. Примеры включают в себя без ограничения метокси и этокси. Группа может представлять собой концевую группу или мостиковую группу.

[0072] «Алкенилокси» относится к -О-алкенильной группе, в которой алкенил является таким, как определено в настоящем документе. Предпочтительные алкенилоксигруппы представляют собой C_1 - C_6 алкенилоксигруппы. Группа может представлять собой концевую группу или мостиковую группу.

[0073] «Алкинилокси» относится к -О-алкинильной группе, в которой алкинил является таким, как определено в настоящем документе. Предпочтительные алкинилоксигруппы представляют собой C_1 - C_6 алкинилоксигруппы. Группа может представлять собой концевую группу или мостиковую группу.

[0074] «Алкоксикарбонил» относится к -С(О)-О-алкильной группе, в которой алкил является таким, как определено в настоящем документе. Алкильная группа представляет собой предпочтительно C_1 - C_6 алкильную группу. Примеры включают в себя без ограничения метоксикарбонил и этоксикарбонил. Группа может представлять собой концевую группу или мостиковую группу.

[0075] «Алкилсульфинил» означает -S(O)-алкильную группу, в которой алкил является таким, как определено выше. Алкильная группа представляет собой предпочтительно C_1 - C_6 алкильную группу. Иллюстративные алкилсульфинильные группы включают в себя без ограничения метилсульфинил и этилсульфинил. Группа может представлять собой концевую группу или мостиковую группу.

[0076] «Алкилсульфонил» относится к $-S(O)_2$ -алкильной группе, в которой алкил является таким, как определено выше. Алкильная группа представляет собой предпочтительно C_1 - C_6 алкильную группу. Примеры включают в себя без ограничения метилсульфонил и этилсульфонил. Группа может представлять собой концевую группу или мостиковую группу.

[0077] «Алкинил как группа или часть группы означает алифатическую углеводородную группу, содержащую тройную углерод-углеродную связь и которая может являться неразветвленной или разветвленной, предпочтительно содержащей 2-14 атомов углерода, более предпочтительно, 2-12 атомов углерода, более предпочтительно 2-6 атомов углерода в нормальной цепи. Иллюстративные структуры включают в себя без ограничения этинил и пропинил. Группа может представлять собой концевую группу или мостиковую группу.

[0078] «Алкиламинокарбонил» относится к алкиламинокарбонильной группе, в которой алкиламино является таким, как определено выше. Группа может представлять собой концевую группу или мостиковую группу.

[0079] «Циклоалкил» относится к насыщенному или частично насыщенному, моноциклическому, или конденсированному, или спирополициклическому карбоциклу, предпочтительно содержащему от 3 до 9 атомов углерода на кольцо, такому как циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил и т.п., если не указано иное. Он включает в себя моноциклические системы, такие как циклопропил и циклогексил, бициклические системы, такие как декалин, и полициклические системы, такие как адамантан. Группа может представлять собой концевую группу или мостиковую группу.

[0080] «Циклоалкенил» означает неароматическую моноциклическую или полициклическую кольцевую систему, содержащую по меньшей мере одну двойную углерод-углеродную связь и предпочтительно содержащую 5-10 атомов углерода на кольцо. Иллюстративные моноциклические циклоалкенильные кольца включают в себя циклогептенил, циклогексенил или циклогептенил. Циклоалкенильная группа может быть замещена одной или более группами заместителей. Группа может представлять собой концевую группу или мостиковую группу.

[0081] Вышеупомянутое обсуждение алкильных и циклоалкильных заместителей также применимо к алкильным частям других заместителей, таких как без ограничения алкокси, алкиламины, алкилкетоны, арилалкильные, гетероарилалкильные, алкилсульфонильные и сложноэфирные заместители и тому подобное.

[0082] «Циклоалкилалкил» означает циклоалкилалкильную группу, в которой циклоалкильный и алкильный фрагменты являются такими, как описано ранее.

Иллюстративные моноциклоалкилалкильные группы включают в себя циклопропилметил, циклопентилметил, циклогексилметил и циклогептилметил. Группа может представлять собой концевую группу или мостиковую группу.

[0083] «Галоген» представляет собой хлор, фтор, бром или йод.

[0084] «Гетероциклоалкил» относится к насыщенному или частично насыщенному моноциклическому, бициклическому или полициклическому кольцу, содержащему по меньшей мере один гетероатом, выбранный из азота, серы, кислорода, предпочтительно от 1 до 3 гетероатомов по меньшей мере в одном кольце. Каждое кольцо предпочтительно является 3-10-членным, более предпочтительно 4-7- членным. Примеры подходящих гетероциклоалкильных заместителей включают в себя пирролидил, тетрагидрофурил, тетрагидротиофуранил, пиперидил, пиперазил, тетрагидропиранил, морфилино, 1,3-диазапан, 1,4-диазапан, 1,4-оксазепан и 1,4-оксатиapan. Группа может представлять собой концевую группу или мостиковую группу.

[0085] «Гетероциклоалкенил» относится к гетероциклоалкилу, как описано выше, но содержащему по меньшей мере одну двойную связь. Группа может представлять собой концевую группу или мостиковую группу.

[0086] «Гетероциклоалкилалкил» относится к гетероциклоалкилалкильной группе, в которой гетероциклоалкильный и алкильный фрагменты являются такими, как описано ранее. Иллюстративные гетероциклоалкилалкильные группы включают в себя (2-тетрагидрофурил)метил, (2-тетрагидротиофуранил)метил. Группа может представлять собой концевую группу или мостиковую группу.

[0087] «Гетероалкил» относится к алкильной группе с неразветвленной или разветвленной цепью, предпочтительно содержащей от 2 до 14 атомов, более предпочтительно от 2 до 10 атомов в цепи, один или более из которых представляют собой гетероатом, выбранный из S, O и N. Иллюстративные гетероалкилы включают в себя простые алкиловые эфиры, вторичные и третичные алкиламины, алкилсульфиды и т.п. Группа может представлять собой концевую группу или мостиковую группу.

[0088] «Арил» как группа или часть группы обозначает (i) необязательно замещенный моноциклический или конденсированный полициклический ароматический карбоцикл (кольцевая структура, содержащая кольцевые атомы, все из которых представляют собой атомы углерода), предпочтительно содержащий от 5 до 12 атомов на кольцо. Примеры арильных групп включают в себя фенил, нафтил и тому подобное; (ii) необязательно замещенный частично насыщенный бициклический ароматический карбоциклический фрагмент, в котором фенил и C₅₋₇ циклоалкильная или C₅₋₇ циклоалкенильная группа сконденсированы вместе с образованием циклической

структуры, такой как тетрагидронафтил, инденил или инданил. Группа может представлять собой концевую группу или мостиковую группу.

[0089] «Арилалкенил» означает арилалкенильную группу, в которой арил и алкенил являются такими, как описано ранее. Иллюстративные арилалкенильные группы включают в себя фенилаллил. Группа может представлять собой концевую группу или мостиковую группу.

[0090] «Арилалкил» означает арилалкильную группу, в которой арильный и алкильный фрагменты являются такими, как описано ранее. Предпочтительные арилалкильные группы содержат C_{1-5} алкильный фрагмент. Иллюстративные арилалкильные группы включают в себя бензил, фенэтил и нафтиленметил. Группа может представлять собой концевую группу или мостиковую группу.

[0091] «Арилацил» означает арилацильную группу, в которой арильный и ацильный фрагменты являются такими, как описано ранее. Как правило, арильный фрагмент прикреплен к алкильной части ацильного фрагмента, как правило, к концевому атому углерода алкильной части ацильного фрагмента. Предпочтительные арилацильные группы содержат C_1 - C_5 алкильный фрагмент в ацильном фрагменте. Иллюстративные арилацильные группы включают в себя 2-фенилацетил. Группа может представлять собой концевую группу или мостиковую группу.

[0092] «Гетероарил» либо отдельно, либо часть группы относится к группам, содержащим ароматическое кольцо (предпочтительно 5- или 6-членное ароматическое кольцо), содержащее один или более гетероатомов в качестве атомов кольца в ароматическом кольце, при этом остальные атомы кольца представляют собой атомы углерода. Подходящие гетероатомы включают в себя азот, кислород и серу. Примеры гетероарила включают в себя тиафен, бензотиафен, бензофуран, бензимидазол, бензоксазол, бензотиазол, бензизотиазол, нафто[2,3-b]тиафен, фуран, изоиндолизин, ксантилин, феноксатин, пиррол, имидазол, пиразол, пиридин, пиразин, пиримидин, пиридазин, индол, изоиндол, 1H-индазол, пурин, хинолин, изохинолин, фталазин, нафтиридин, хиноксалин, циннолин, карбазол, фенантридин, акридин, феназин, тиазол, изотиазол, фенотиазин, оксазол, изооксазол, фуразан, феноксазин, 2-, 3- или 4-пиридил, 2-, 3-, 4-, 5- или 8-хинолил, 1-, 3-, 4- или 5-изохинолинил, 1-, 2- или 3-индолил и 2- или 3-тиенил. Группа может представлять собой концевую группу или мостиковую группу.

[0093] «Гетероарилалкил» означает гетероарилалкильную группу, в которой гетероарильный и алкильный фрагменты являются такими, как описано ранее. Предпочтительные гетероарилалкильные группы содержат низший алкильный фрагмент.

Иллюстративные гетероарилалкильные группы включают в себя пиридилметил. Группа может представлять собой концевую группу или мостиковую группу.

[0094] «Низший алкил» как группа означает, если не указано иное, алифатическую углеводородную группу, которая может являться неразветвленной или разветвленной, содержащей от 1 до 6 атомов углерода в цепи, более предпочтительно от 1 до 4 атомов углерода, такую как метил, этил, пропил (н-пропил или изопропил) или бутил (н-бутил, изобутил или трет-бутил). Группа может представлять собой концевую группу или мостиковую группу.

[0095] В формуле (I), а также в формулах (Ia) - (If), определяющих подгруппы соединений в пределах формулы (I), показана бензимидазольная кольцевая система. В этой кольцевой системе есть замещаемые положения в положениях 4, 5, 6 и 7 кольца. В каждой из формул (I), (Ia) и (Ib) существует потребность в присоединении кислотного фрагмента в одном из положений кольца. Этот кислотный фрагмент может быть обеспечен, но не ограничивается ими, группами, содержащими гидроксамовую кислоту или солевые производные такой кислоты, которые при гидролизе будут давать кислотный фрагмент. Согласно некоторым вариантам осуществления кислотный фрагмент может быть прикреплен к положению кольца через алкиленовую группу, такую как $-\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, или алкениленовую группу, такую как $-\text{CH}=\text{CH}-$. Предпочтительными положениями для прикрепления кислотного фрагмента являются положения 5 и 6 кольца.

[0096] Следует понимать, что в семейство соединений формулы (I) включены изомерные формы, включая в себя диастереоизомеры, энантиомеры, таутомеры и геометрические изомеры в конфигурационном изомере «E» или «Z» или смесь изомеров E и Z. Также следует понимать, что некоторые изомерные формы, такие как диастереомеры, энантиомеры и геометрические изомеры, могут быть разделены физическими и/или химическими способами и специалистами в настоящей области техники.

[0097] Некоторые из соединений раскрытых вариантов осуществления могут существовать в виде индивидуальных стереоизомеров, рацематов и/или смесей энантиомеров и диастереомеров. Предполагается, что все такие индивидуальные стереоизомеры, рацематы и их смеси входят в объем описанного и заявленного предмета изобретения.

[0098] Кроме того, формула (I) предназначена для охвата, где это применимо, сольватированных, а также несольватированных форм соединений. Таким образом, каждая формула включает в себя соединения, характеризующиеся указанной структурой, включая в себя гидратированные, а также негидратированные формы.

[0099] В дополнение к соединениям формулы (I) агенты, ингибирующие HDAC, согласно различным вариантам осуществления включают в себя фармацевтически приемлемые соли, пролекарственные средства и активные метаболиты таких соединений, а также фармацевтически приемлемые соли таких метаболитов.

[00100] Термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к солям, которые сохраняют желаемую биологическую активность идентифицированных выше соединений, и включают в себя фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот и соли присоединения оснований. Подходящие фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот соединений формулы (I) можно получить из неорганической кислоты или из органической кислоты. Примерами таких неорганических кислот являются соляная, серная и фосфорная кислоты. Подходящие органические кислоты могут быть выбраны из классов алифатических, циклоалифатических, ароматических, гетероциклических карбоновых и сульфоновых классов органических кислот, примерами которых являются муравьиная, уксусная, пропионовая, янтарная, гликолевая, глюконовая, молочная, яблочная, винная, лимонная, фумаровая, малеиновая, алкилсульфоновая, арилсульфоновая. Подходящие фармацевтически приемлемые соли присоединения оснований соединений формулы (I) включают в себя соли металлов, полученные из лития, натрия, калия, магния, кальция, алюминия и цинка, и органические соли, полученные из органических оснований, таких как холин, диэтаноламин, морфолин. Другими примерами органических солей являются соли аммония, четвертичные соли, такие как соль тетраметиламмония; соли присоединения аминокислот, такие как соли с глицином и аргинином. Дополнительную информацию о фармацевтически приемлемых солях можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences, 19-е издание, Mack Publishing Co., Easton, PA 1995. В случае агентов, которые являются твердыми веществами, специалистам в настоящей области техники понятно, что соединения, агенты и соли согласно настоящему изобретению могут существовать в различных кристаллических или полиморфных формах, все из которых находятся в пределах объема настоящего изобретения и указанных формул.

[00101] «Пролекарственное средство» означает соединение, которое способно превращаться *in vivo* метаболическими средствами (например, путем гидролиза, восстановления или окисления) в соединение формулы (I). Например, сложноэфирное пролекарственное средство соединения формулы (I), содержащее гидроксильную группу, может быть преобразовано путем гидролиза *in vivo* в исходную молекулу. Подходящие сложные эфиры соединений формулы (I), содержащие гидроксильную группу, представляют собой, например, ацетаты, цитраты, лактаты, тартраты, малонаты, оксалаты, салицилаты, пропионаты, сукцинаты, фумараты, малеаты, метилен-бис-β-

гидроксинафтоаты, гентизаты, изотионаты, ди-п-толуилтартраты, метансульфонаты, этансульфонаты, бензолсульфонаты, п-толуолсульфонаты, циклогексилсульфаматы и хинаты. В качестве другого примера сложноэфирное пролекарственное средство соединения формулы (I), содержащее карбоксильную группу, может быть преобразовано путем гидролиза *in vivo* в исходную молекулу. (Примеры пролекарственных средств на основе сложных эфиров описаны F. J. Leinweber, Drug Metab. Res., 18:379, 1987).

[00102] Термин «терапевтически эффективное количество» или «эффективное количество» означает количество, достаточное для достижения благоприятных или желаемых результатов. Эффективное количество можно вводить за одно или более введений. Эффективное количество, как правило, является достаточным, чтобы смягчить, облегчить, стабилизировать, обратить вспять, замедлить или отсрочить прогрессирование болезненного состояния. Терапевтически эффективное количество может быть легко определено лечащим врачом-диагностом с использованием общепринятых методик и путем наблюдения за результатами, полученными при аналогичных обстоятельствах. При определении терапевтически эффективного количества необходимо учитывать ряд факторов, включая в себя без ограничения вид животного, его размер, возраст и общее состояние здоровья, конкретное состояние, тяжесть состояния, ответ пациента на лечение, конкретное вводимое соединение, способ введения, биодоступность вводимого препарата, выбранный режим введения доз, использование других лекарственных средств и другие соответствующие обстоятельства.

[00103] «Процент пациентов, прекративших терапию» определяется как количество пациентов или субъектов, которые прекращают прием исследуемых лекарственных средств до завершения исследования, деленное на количество пациентов или субъектов, получавших лечение.

[00104] «Полная ремиссия» или «CR» достигается при соблюдении следующих критериев (ответы должны длиться по меньшей мере 28 дней):

- Костный мозг: $\leq 5\%$ миелобластов при нормальном созревании всех клеточных линий.
- Будет отмечена стойкая дисплазия.
- Периферическая кровь (гемоглобин ≥ 11 г/дл, тромбоциты $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$ и бласты 0%)

[00105] «Частичная ремиссия» или «PR» достигается при соблюдении следующих критериев (ответы должны длиться по меньшей мере 28 дней): все критерии CR, если они были патологическими до лечения, за исключением бластов костного мозга, уменьшились на $\geq 50\%$ по сравнению с состоянием до начала лечения, но все же $> 5\%$.

[00106] «Стабильное заболевание» достигается, когда не удастся достичь по меньшей мере PR, но нет признаков прогрессирования в течение > 8 недель.

[00107] «Полная ремиссия костного мозга» или «CR костного мозга» достигается при соблюдении следующих критериев (ответы должны длиться по меньшей мере 28 дней):

- Костный мозг: $\leq 5\%$ миелобластов и уменьшается на $\geq 50\%$ по сравнению с состоянием до лечения
- Периферическая кровь: если ответы НІ (гематологическое улучшение).

[00108] «Прогрессирование заболевания» оценивают следующим образом:

- Для пациентов с: менее 5% бластов: $\geq 50\%$ увеличение количества бластов до > 5% бластов.
- Для пациентов с: 5%-10% бластов: $\geq 50\%$ увеличение до > 10% бластов
- Для пациентов с: 10%-20% бластов: $\geq 50\%$ увеличение до > 20% бластов.
- Для пациентов с: 20%-30% бластов: $\geq 50\%$ увеличение до > 30% бластов.
- По меньшей мере 50% снижение от максимальной ремиссии/ответа в отношении гранулоцитов или тромбоцитов.
- Снижение гемоглобина на ≥ 2 г/дл
- Зависимость от переливания крови.

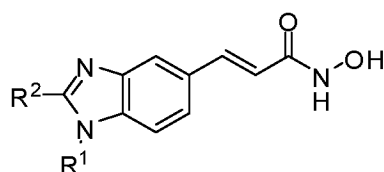
[00109] «Гематологические улучшения» определяются следующим образом:

Модифицированные критерии ответа IWG для гематологического улучшения	
Гематологическое улучшение*	Критерии ответа (ответы должны длиться по меньшей мере 5 недель)
Ответ клеток эритроидного ряда (до начала лечения, <11 г/дл) (НІ-Е)	Увеличение гемоглобина на $\geq 1,5$ г/дл. Релевантное сокращение единиц переливаний эритроцитов на абсолютное число по меньшей мере 4 переливаний эритроцитов/8 недель по сравнению числом переливаний до начала лечения в предыдущие 8 недель. Только переливания эритроцитов, которые дали в результате гемоглобин $\leq 9,0$ г/дл, будут учитываться в оценке ответа на переливание эритроцитов†
Ответ тромбоцитов (до начала лечения, < $100 \times 10^9/\text{л}$) (НІ-Р)	Абсолютное увеличение, составляющее $> 30 \times 10^9/\text{л}$ для пациентов, начинающих с $> 20 \times 10^9/\text{л}$ тромбоцитов Увеличение от $< 20 \times 10^9/\text{л}$ до $> 20 \times 10^9/\text{л}$ и по меньшей мере на 100%†

Ответ нейтрофилов (до начала лечения, $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$) (НН-N)	По меньшей мере 100% увеличение и абсолютное увеличение $> 0,5 \times 10^9/\text{л}^\dagger$
Прогрессирование или рецидив после НН ††	По меньшей мере 1 из следующего: - по меньшей мере 50% снижение от уровней максимального ответа в отношении гранулоцитов и тромбоцитов - снижение гемоглобина на $\geq 1,5$ г/дл - зависимость от переливаний

Агенты, ингибирующие HDAC

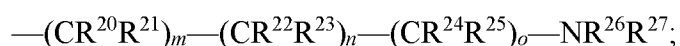
[00110] Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к соединению формулы (I):



Формула (I)

где

R^1 представляет собой группу, характеризующуюся формулой:



R^2 представляет собой алкил, фторалкил, циано, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил или гетероалкил, необязательно замещенный =O;

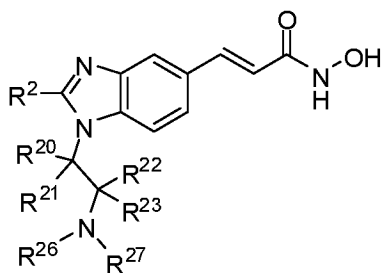
каждый R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} и R^{25} представляет собой независимо H или метил;

каждый R^{26} и R^{27} представляет собой независимо H, гидроксипалкил или алкил; и

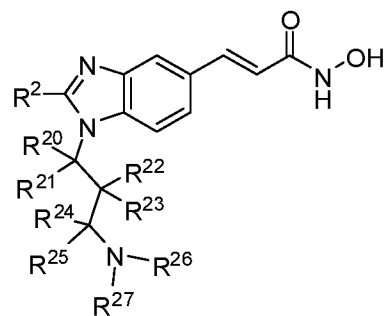
m , n и o представляют собой независимо целые числа 0, 1, 2, 3 или 4;

или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарственному средству.

[00111] Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) характеризуется структурой формулы (Ia) или (Ib):



Формула (Ia)



Формула (Ib)

где

R^2 представляет собой алкил, фторалкил, циано, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил или гетероалкил, необязательно замещенный =O;

каждый R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} и R^{25} представляет собой независимо H или метил; и

каждый R^{26} и R^{27} представляет собой независимо H, гидроксиалкил или алкил;

или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарственное средство.

[00112] Согласно каждому из вышеупомянутых вариантов осуществления настоящего изобретения R^{20} и R^{21} могут представлять ряд различных переменных. Согласно одному варианту осуществления R^{20} и R^{21} независимо выбраны из группы, состоящей из H, алкила, алкенила и алкинила. Согласно другому варианту осуществления R^{20} и R^{21} независимо выбраны из группы, состоящей из H и алкила. Согласно еще одному варианту осуществления R^{20} и R^{21} независимо выбраны из группы, состоящей из H, метила, этила, изопропила, пропила, 2-этилпропила, 3,3-диметилпропила, бутила, изобутила, 3,3-диметилбутила, 2-этилбутила, пентила, 2-метила, пентила, пент-4-енила, гексила, гептила и октила. Согласно конкретному варианту осуществления R^{20} и R^{21} оба представляют собой H.

[00113] Согласно каждому из вышеупомянутых вариантов осуществления настоящего изобретения R^{22} и R^{23} могут представлять ряд различных переменных. Согласно одному варианту осуществления R^{22} и R^{23} независимо выбраны из группы, состоящей из H, алкила, алкенила и алкинила. Согласно другому варианту осуществления R^{22} и R^{23} независимо выбраны из группы, состоящей из H и алкила. Согласно еще одному варианту осуществления R^{22} и R^{23} независимо выбраны из группы, состоящей из H, метила, этила, изопропила, пропила, 2-этилпропила, 3,3-диметилпропила, бутила, изобутила, 3,3-диметилбутила, 2-этилбутила, пентила, 2-метила, пентила, пент-4-енила, гексила, гептила и октила. Согласно дополнительному варианту осуществления R^{22} и R^{23} независимо выбраны из группы, состоящей из алкила. Согласно наиболее конкретному варианту осуществления R^{22} и R^{23} оба представляют собой метил.

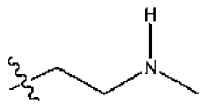
[00114] Согласно каждому из вышеупомянутых вариантов осуществления настоящего изобретения R^{24} и R^{25} могут представлять ряд различных переменных. Согласно одному варианту осуществления R^{24} и R^{25} предпочтительно независимо выбраны из группы, состоящей из H, алкила, алкенила и алкинила. Согласно другому варианту осуществления R^{24} и R^{25} независимо выбраны из группы, состоящей из H и алкила. Согласно еще одному варианту осуществления R^{24} и R^{25} независимо выбраны из группы, состоящей из H, метила, этила, изопропила, пропила, 2-этилпропила, 3,3-диметилпропила, бутила, изобутила, 3,3-диметилбутила, 2-этилбутила, пентила, 2-метила, пентила, пент-4-енила, гексила, гептила и октила. Согласно конкретному варианту осуществления R^{24} и R^{25} оба представляют собой H.

[00115] Согласно каждому из вышеупомянутых вариантов осуществления существует ряд значений для R^{26} и R^{27} . Согласно одному варианту осуществления R^{26} и R^{27} независимо выбраны из группы, состоящей из следующего: H, алкил, алкенил, алкинил, алкоксиалкил и ацил. Согласно другому варианту осуществления R^{26} и R^{27} независимо выбраны из группы, состоящей из следующего: H, алкил и ацил. Согласно дополнительному варианту осуществления R^{26} и R^{27} независимо выбраны из группы, состоящей из следующего: H, метил, этил, изопропил, пропил, 2-этилпропил, 3,3-диметилпропил, бутил, изобутил, 3,3-диметилбутил, 2-этилбутил, пентил, 2-метил, пентил, пент-4-енил, гексил, гептил, октил, ацетил и 2-метоксиэтил.

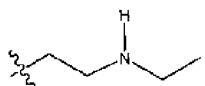
[00116] Согласно одному конкретному варианту осуществления R^1 представляет собой группу формулы:



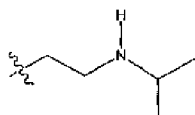
[00117] Согласно другому конкретному варианту осуществления R^1 представляет собой группу формулы:



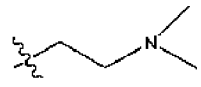
[00118] Согласно другому конкретному варианту осуществления R^1 представляет собой группу формулы:



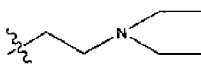
[00119] Согласно еще одному конкретному варианту осуществления R^1 представляет собой группу формулы:



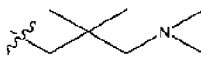
[00120] Согласно другому конкретному варианту осуществления R^1 представляет собой группу формулы:



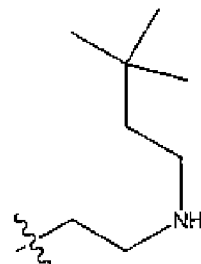
[00121] Согласно другому конкретному варианту осуществления R^1 представляет собой группу формулы:



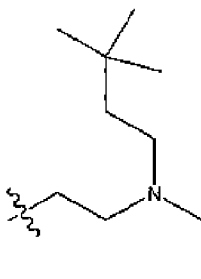
[00122] Согласно другому конкретному варианту осуществления R^1 представляет собой группу формулы:



[00123] Согласно другому конкретному варианту осуществления R^1 представляет собой группу формулы:



[00124] Согласно другому конкретному варианту осуществления R^1 представляет собой группу формулы:



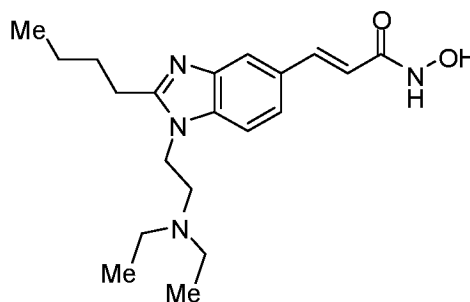
[00125] Согласно одной форме этого варианта осуществления R^2 представляет собой алкил. Согласно одному варианту осуществления алкил представляет собой C_1 - C_{10} алкил. Согласно другой форме этого варианта осуществления алкил представляет собой C_1 - C_6 алкильную группу. Согласно другой форме этого варианта осуществления R^2 выбран из группы, состоящей из следующего: метил; этил; пропил; 2-метилпропил, 2-2-

диметилпропил; изопропил; 3,3,3-трифторпропил; бутил; изобутил; 3,3- диметилбутил; пентил; 2,4,4-триметилпентил; гексил; гептил, октил, нонил и 2-метоксинонил.

[00126] Согласно одной форме этого варианта осуществления R^2 представляет собой алкенил. Согласно одной форме этого варианта осуществления алкенил представляет собой C_1 - C_{10} алкенил. Согласно другой форме этого варианта осуществления алкенил представляет собой C_1 - C_6 алкенильную группу. Согласно другой форме этого варианта осуществления R^2 выбран из группы, состоящей из следующего: этенил, проп-1-енил, проп-2-енил, бут-1-енил, бут-2-енил, бут-3-енил, пент-1-енил, пент-2-енил, пент-3-енил, пент-4-енил, гекс-1-енил, гекс-2-енил, гекс-3-енил, гекс-4-енил и гекс-5-енил.

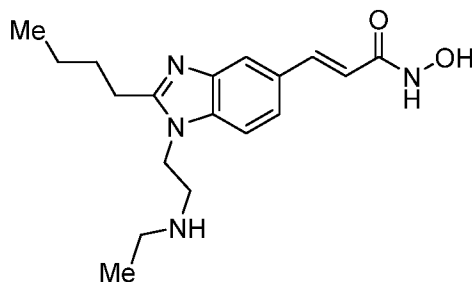
[00127] Согласно дополнительному варианту осуществления необязательные заместители выбраны из группы, состоящей из следующего: галоген, =O, =S, -CN, -NO₂, алкил, алкенил, гетероалкил, галогеналкил, алкинил, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, гетероарил, гидроксигруппа, гидроксипропила, алкокси, алкиламино, аминалкил, ациламино, феноксигруппа, алкоксипропила, бензилокси, алкилсульфонил, арилсульфонил, аминосульфонила, -C(O)OR⁵, COOH, SH и ацил.

[00128] Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы



(I) представляет собой прациностат: или его фармацевтически приемлемую соль, изотопный вариант или пролекарственное средство. Прациностат может находиться в кристаллической полиморфной форме, такой как форма 3, или любой из форм, описанных в международной заявке № PCT/US201 7/030414, опубликованной как WO 2017/192451 и озаглавленной «POLYMORPHIC FORMS OF 3-[2-BUTYL-1-(2-DIETHYLAMINO-ETHYL)-1H-BENZOIMIDAZOL-5-YL]-N-HYDROXY-ACRYLAMIDE AND USES THEREOF» («Полиморфные формы 3-[2-бутил-1-(2-диэтиламино-этил)-1H-бензоимидазол-5-ил]-N-гидроксиакриламида и их применение», который полностью включен в настоящий документ посредством ссылки.

[00129] Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы



(I) представляет собой: или его фармацевтически приемлемую соль, изотопный вариант или пролекарственное средство.

[00130] Помимо соединений формулы (I), раскрытые варианты осуществления также относятся к фармацевтически приемлемым солям, фармацевтически приемлемым пролекарственным средствам и изотопному варианту таких соединений. Такие соединения, соли, пролекарственные средства и изотопный вариант иногда обобщенно в настоящем документе называются «агентами, ингибирующими HDAC» или «ингибиторами HDAC».

[00131] Соединения формулы (I), описанные в настоящем документе, включают в себя раскрытие, содержащееся в международной заявке № PCT/SG2006/000217, озаглавленной «HETEROCYCLIC COMPOUNDS» («Гетероциклические соединения»), поданной 1 августа 2006 г., которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки. Соединения формулы (I) и варианты осуществления, раскрытые в настоящем документе, ингибируют гистондеацетилазы. Согласно определенным вариантам осуществления ингибитор гистондеацетилазы взаимодействует и/или снижает активность более чем одной известной гистондеацетилазы в клетке, которая может принадлежать либо к одному и тому же классу гистондеацетилазы, либо к другому классу гистондеацетилазы. Согласно некоторым другим вариантам осуществления ингибитор гистондеацетилазы взаимодействует и снижает активность преимущественно одной гистондеацетилазы, например HDAC-1, HDAC-2, HDAC-3 или HDAC-8, которая принадлежит к ферментам HDAC класса I. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) обладают значительными антипролиферативными эффектами и способствуют дифференцировке, остановке клеточного цикла в фазе G1 или G2 и индуцируют апоптоз.

Агенты, гипометилирующие ДНК

[00132] Любой подходящий гипометилирующий агент можно использовать в комбинации с соединением формулы (I). Агенты, гипометилирующие ДНК, для применения в способах, представленных в настоящем документе, включают в себя без ограничения 5-азациитидин (азациитидин), 5-азадезоксцитидин (децитабин), SGI-110,

зебуларин и прокаин. Согласно определенным конкретным вариантам осуществления агент, гипометилирующий ДНК, представляет собой 5-азацитидин (азацитидин).

Способы

[00133] В настоящем документе предусмотрены способы лечения заболевания или нарушения, ассоциированного с нарушением регуляции гистондеацетилазы, предусматривающие введение пациенту или субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества (i) агента, гипометилирующего ДНК, и (ii) около 45 мг соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, изотопного варианта или пролекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления агент, гипометилирующий ДНК, действует аддитивно с соединением формулы (I). Согласно некоторым вариантам осуществления агент, гипометилирующий ДНК, действует синергетически с соединением формулы (I). Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) представляет собой працинонат.

[00134] Согласно некоторым вариантам осуществления, предусмотренным в настоящем документе, описаны способы лечения нарушения, вызванного, ассоциированного или сопровождаемого нарушениями пролиферации клеток и/или ангиогенеза, предусматривающие введение терапевтически эффективного количества агента, гипометилирующего ДНК, и 45 мг соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, изотопного варианта или пролекарственного средства.

[00135] Кроме того, согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе предусмотрены агенты для лечения нарушения, вызванного, ассоциированного или сопровождаемого нарушениями пролиферации клеток и/или ангиогенеза. Согласно некоторым вариантам осуществления агенты представляют собой агент, гипометилирующий ДНК, и соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, изотопный вариант или пролекарственное средство.

[00136] Некоторые варианты осуществления, предусмотренные в настоящем документе, относятся к применению агента, гипометилирующего ДНК, и соединения формулы (I) в получении лекарственного средства для лечения нарушения, вызванного, ассоциированного или сопровождаемого нарушениями пролиферации клеток и/или ангиогенеза. Согласно одному варианту осуществления нарушение представляет собой пролиферативное нарушение. Согласно конкретному варианту осуществления нарушение представляет собой рак. Согласно некоторым вариантам осуществления комбинированная терапия агентом, гипометилирующим ДНК, и соединением формулы (I) демонстрирует низкую токсичность. Согласно некоторым вариантам осуществления комбинированная

терапия агентом, гипометилирующим ДНК, и соединением формулы (I) демонстрирует сильную антипролиферативную активность.

[00137] Другие варианты осуществления, предусмотренные в настоящем документе, относятся к способу лечения нарушения, заболевания или состояния, которое можно лечить путем ингибирования гистондеацетилазы, предусматривающему введение терапевтически эффективного количества агента, гипометилирующего ДНК, и соединения формулы (I).

[00138] Кроме того, в настоящем документе описаны агенты для лечения нарушения, заболевания или состояния, которое можно лечить путем ингибирования гистондеацетилазы. Согласно одному варианту осуществления агент представляет собой противоопухолевый агент. Согласно некоторым вариантам осуществления агенты представляют собой агент, гипометилирующий ДНК, и соединение формулы (I). Некоторые варианты осуществления, предусмотренные в настоящем документе, относятся к способу ингибирования пролиферации клеток, предусматривающему введение эффективного количества агента, гипометилирующего ДНК, и соединения согласно формуле (I).

[00139] Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем документе предусмотрен способ лечения химиорезистентного рака, предусматривающий введение пациенту или субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества агента, гипометилирующего ДНК, и соединения формулы (I). Согласно некоторым вариантам осуществления рак является рефрактерным, нечувствительным или устойчивым к химиотерапии. Согласно некоторым вариантам осуществления рак является рефрактерным, нечувствительным или устойчивым к гаплоидентичной трансплантации стволовых клеток. Согласно некоторым вариантам осуществления рак является устойчивым к азациитдину, децитабину, SGI-110, леналидомиду, ТХА-127 или их комбинациям. Согласно некоторым вариантам осуществления рак является устойчивым к азациитдину, децитабину, леналидомиду, ТХА-127 или их комбинациям.

[00140] Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой миелодиспластический синдром (МДС) высокого или очень высокого риска в соответствии с IPSS-R. Согласно некоторым конкретным вариантам осуществления рак представляет собой миелодиспластический синдром (МДС) высокого риска согласно IPSS-R. Согласно некоторым конкретным вариантам осуществления рак представляет собой миелодиспластический синдром (МДС) очень высокого риска согласно IPSS-R. Согласно некоторым вариантам осуществления МДС является рефрактерным, нечувствительным или устойчивым к химиотерапии и/или гаплоидентичной трансплантации стволовых клеток.

[00141] Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе способы являются применимыми при лечении различных форм рака, включая в себя без ограничения следующее: рак костей, включая в себя саркому Юинга, остеосаркому, хондросаркому и тому подобное, опухоли головного мозга и ЦНС, включая в себя невриному слухового нерва, нейробластомы, глиому и другие опухоли головного мозга, опухоли спинного мозга, формы рака молочной железы, включая в себя протоковую аденокарциному, метастатическую протоковую карциному молочной железы, формы рака толстой и прямой кишки, распространенные аденокарциномы толстой и прямой кишки, формы рака толстой кишки, формы рака эндокринных желез, включая в себя карциному надпочечников, рак поджелудочной железы, рак гипофиза, рак щитовидной железы, рак паращитовидной железы, рак тимуса, множественные эндокринные новообразования, формы рака желудочно-кишечного тракта, включая в себя рак желудка, рак пищевода, рак тонкой кишки, рак печени, рак внепеченочных желчных протоков, карциноидную опухоль желудочно-кишечного тракта, рак желчного пузыря, формы рака мочеполовой системы, включая в себя рак яичек, рак полового члена, рак предстательной железы, гинекологические формы рака, включая в себя рак шейки матки, рак яичников, рак влагалища, рак матки/эндометрия, рак вульвы, гестационный трофобластический рак, рак маточной трубы, саркому матки, рак головы и шеи, включая в себя рак полости рта, рак губы, рак слюнной железы, рак гортани, рак гортаноглотки, рак ротоглотки, рак носа, рак околоносовых пазух, рак носоглотки, лейкозы, включая в себя лейкоз детского возраста, острый лимфолейкоз, острый миелоидный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, волосатоклеточный лейкоз, острый промиелоцитарный лейкоз, плазмоклеточный лейкоз, эритролейкоз, миеломы, гематологические нарушения, включая в себя миелодиспластические синдромы, миелопролиферативные нарушения, апластическую анемию, анемию Фанкони, макроглобулинемию Вальденстромса, рак легких, включая в себя мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, мезотелиома, лимфомы, включая в себя болезнь Ходжкина, неходжкинскую лимфому, кожную Т-клеточную лимфому, периферическую Т-клеточную лимфому, лимфому, связанную со СПИД, В-клеточную лимфому, лимфому Беркитта, формы рака глаза, включая в себя ретинобластому, внутриглазную меланому, формы рака кожи, включая в себя меланому, немеланомный рак кожи, плоскоклеточную карциному, рак из клеток Меркеля, саркомы мягких тканей, такие как саркома мягких тканей у детей, саркома мягких тканей у взрослых, саркома Капоши, формы рака мочевыделительной системы, включая в себя рак почки, опухоль Вильмса, рак мочевого пузыря, рак уретры и переходноклеточный рак.

[00142] Согласно некоторым вариантам осуществления заболевание или нарушение, ассоциированное с нарушением регуляции гистондеацетилазы, представляет собой рак. Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой гематологическое злокачественное новообразование. Согласно некоторым вариантам осуществления гематологическое злокачественное новообразование представляет собой острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ), хронический миеломоноцитарный лейкоз, тромболитический лейкоз, миелодиспластический синдром (МДС), миелопролиферативное нарушение, рефрактерную анемию, синдром предлейкоза, лимфоидный лейкоз, лимфому, неходжкинскую лимфому или недифференцированный лейкоз. Согласно некоторым конкретным вариантам осуществления рак представляет собой миелодиспластический синдром (МДС) или острый миелоидный лейкоз (ОМЛ). Неограничивающие примеры неходжкинской лимфомы включают в себя диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (ДВККЛ), мантийноклеточную лимфому (МКЛ) и хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ).

[00143] Другие иллюстративные формы рака, которые можно лечить описанными в настоящем документе способами, включают в себя без ограничения лейкозы, такие как эритролейкоз, острый промиелоцитарный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, острый Т-клеточный лейкоз и лимфому, такую как В-клеточная лимфома (например, лимфома Беркитта), кожная Т-клеточная лимфома (КТКЛ) и периферическая Т-клеточная лимфома.

[00144] Некоторые иллюстративные формы рака, которые можно лечить описанными в настоящем документе способами, включают в себя солидные опухоли и гематологические злокачественные новообразования. Согласно другому варианту осуществления предпочтительными формами рака, которые можно лечить соединениями согласно настоящему изобретению, являются рак толстой кишки, рак предстательной железы, гепатома и рак яичников.

[00145] Согласно некоторым вариантам осуществления нуждающийся в этом пациент ранее не получил лечение с помощью агента, гипометилирующего ДНК. Согласно некоторым вариантам осуществления нуждающийся в этом пациент ранее не получил лечение с помощью 5-азациитидина. Согласно некоторым вариантам осуществления нуждающийся в этом пациент ранее не получил лечение с помощью 5-азадезоксцитидина. Согласно некоторым вариантам осуществления нуждающийся в этом пациент ранее получил лечение с помощью переливаний крови, гемопоэтических факторов роста или иммуносупрессивной терапии.

[00146] Согласно некоторым вариантам осуществления способы, описанные в настоящем документе, обеспечивают высокий общий процент пациентов с объективным ответом (ORR), определяемый по оценке опухоли с помощью радиологических тестов и/или медицинского осмотра. В некоторых случаях оценка ответа проводится после 2 и 6 циклов терапии, а затем каждые 6 месяцев или по клиническим показаниям. Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе способы обеспечивают полную ремиссию. Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе способы обеспечивают полную ремиссию, начиная с 12 месяцев лечения и продолжаясь ≥ 6 месяцев. Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе способы обеспечивают полный ответ (CR) и/или отсутствие признаков заболевания (NED), начиная с 12 месяцев лечения и продолжаясь ≥ 6 месяцев. Согласно некоторым вариантам осуществления общий процент пациентов с объективным ответом, оцененный после 6 циклов терапии, составляет $\geq 20\%$. Согласно некоторым вариантам осуществления общий процент пациентов с объективным ответом, оцененный после 6 циклов терапии, составляет $\geq 25\%$. Согласно некоторым вариантам осуществления общий процент пациентов с объективным ответом, оцененный после 6 циклов терапии, составляет $\geq 30\%$. Согласно некоторым вариантам осуществления общий процент пациентов с объективным ответом, оцененный после 6 циклов терапии, составляет $\geq 35\%$. Согласно некоторым вариантам осуществления общий процент пациентов с объективным ответом, оцененный после 6 циклов терапии, составляет $\geq 40\%$.

[00147] Согласно некоторым вариантам осуществления способы лечения и схемы введения доз, описанные в настоящем документе, улучшают частоту, тяжесть и время до начала нежелательных явлений (AE) у пациентов, получающих лечение, описанное в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления нежелательное явление выбрано из запора, тошноты, утомляемости, снижения аппетита, диареи, периферического отека, гипоальбуминемии, одышки, гипокалиемии, рвоты, головокружения, фебрильной нейтропении, анемии, нейтропении и тромбоцитопении.

[00148] Согласно некоторым вариантам осуществления способы лечения и схемы введения доз, описанные в настоящем документе, позволяют избежать или уменьшить неблагоприятные или нежелательные побочные эффекты, ассоциированные с применением ингибиторов HDAC, такие как запор, тошнота, утомляемость, снижение аппетита, диарея, периферический отек, гипоальбуминемия, одышка, гипокалиемия, рвота, головокружение, фебрильная нейтропения, анемия, нейтропения и тромбоцитопения. Согласно некоторым вариантам осуществления способы лечения и схемы введения доз, описанные в настоящем документе, позволяют избежать или уменьшить цитопению,

тошноту, рвоту, утомляемость или их комбинации у пациентов, получающих лечение, описанное в настоящем документе. Согласно определенным вариантам осуществления описанные в настоящем документе способы позволяют избежать, снизить или минимизировать частоту возникновения цитопении. Согласно определенным вариантам осуществления описанные в настоящем документе способы позволяют избежать, уменьшить или минимизировать частоту возникновения тошноты. Согласно определенным вариантам осуществления описанные в настоящем документе способы позволяют избежать, уменьшить или минимизировать частоту возникновения рвоты. Согласно определенным вариантам осуществления описанные в настоящем документе способы позволяют избежать, уменьшить или минимизировать частоту возникновения утомляемости.

[00149] Согласно некоторым вариантам осуществления процент пациентов, прекративших терапию из-за нежелательных явлений, составляет меньше чем 25%, меньше чем 20%, меньше чем 15%, меньше чем 10%, меньше чем 8%, меньше чем 5%. Согласно некоторым вариантам осуществления процент пациентов, прекративших терапию из-за нежелательных явлений, составляет меньше чем 25%. Согласно некоторым вариантам осуществления процент пациентов, прекративших терапию из-за нежелательных явлений, составляет меньше чем 20%. Согласно некоторым вариантам осуществления процент пациентов, прекративших терапию из-за нежелательных явлений, составляет меньше чем 15%. Согласно некоторым вариантам осуществления процент пациентов, прекративших терапию из-за нежелательных явлений, составляет меньше чем 10%. Согласно некоторым вариантам осуществления процент пациентов, прекративших терапию из-за нежелательных явлений, составляет меньше чем 8%. Согласно некоторым вариантам осуществления процент пациентов, прекративших терапию из-за нежелательных явлений, составляет около 4%.

[00150] Согласно некоторым вариантам осуществления процент пациентов, прекративших терапию из-за нежелательных явлений, составляет меньше, чем процент пациентов, прекративших терапию, наблюдаемый, когда пациентам вводят около 60 мг соединения формулы (I) и агент, гипометилирующий ДНК.

[00151] Согласно некоторым вариантам осуществления процент пациентов, прекративших терапию из-за нежелательных явлений, составляет меньше чем процент пациентов, прекративших терапию, наблюдаемый, когда пациентам вводят агент, гипометилирующий ДНК, отдельно.

Дозы

[00152] Количество соединения формулы (I), вводимого нуждающемуся в этом пациенту, будет зависеть от пациента или субъекта, которого лечат. Согласно некоторым вариантам осуществления количество вводимого соединения формулы (I) составляет меньше чем около 60 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления количество вводимого соединения формулы (I) составляет около 10 мг - около 55 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления количество вводимого соединения формулы (I) составляет около 20 мг - около 55 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления количество вводимого соединения формулы (I) составляет около 30 мг - около 55 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления количество вводимого соединения формулы (I) составляет около 40 мг - около 55 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления количество вводимого соединения формулы (I) составляет около 10 мг, около 15 мг, около 20 мг, около 25 мг, около 30 мг, около 35 мг, около 40 мг, около 45 мг, около 50 мг или около 55 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления количество вводимого соединения формулы (I) составляет около 45 мг. Согласно определенным вариантам осуществления вводят около 45 мг прациностата.

[00153] Количество агента, гипометилирующего ДНК, будет зависеть от пациента или субъекта, которого лечат. В некоторых случаях, когда пациентом или субъектом является человек, доза, как правило, определяется лечащим врачом, при этом дозировка, как правило, варьируется в зависимости от возраста, пола, диеты, массы тела, общего состояния здоровья и ответа отдельного пациента, степени тяжести симптомов пациента, точного показания или состояния, которое лечат, тяжести показания или состояния, которое лечат, времени введения, пути введения, фармакокинетики композиции, скорости выведения и собственного усмотрения лечащего врача. Согласно некоторым вариантам осуществления общая суточная доза делится и вводится порциями в течение дня при необходимости. Согласно некоторым вариантам осуществления комбинированные применения, в которых описанная в настоящем документе комбинированная терапия не является единственной терапией, позволяют вводить меньшие количества агента, гипометилирующего ДНК, и соединения формулы (I).

[00154] Согласно конкретным вариантам осуществления эффективное количество агента, гипометилирующего ДНК, составляет от около 5 мг/м² до около 1000 мг/м², от около 5 мг/м² до около 125 мг/м², от около 10 мг/м² до около 1000 мг/м², от около 10 мг/м² до около 800 мг/м², от около 10 мг/м² до около 700 мг/м², от около 10 мг/м² до около 600 мг/м², от около 10 мг/м² до около 500 мг/м², от около 10 мг/м² до около 400 мг/м², от около 10 мг/м² до около 350 мг/м², от около 10 мг/м² до около 300 мг/м², от около 10

мг/м² до около 200 мг/м², от около 10 мг/м² до около 175 мг/м², от около 10 мг/м² до около 150 мг/м², от около 10 мг/м² до около 125 мг/м², от около 10 мг/м² до около 115 мг/м², от около 10 мг/м² до около 100 мг/м², от около 10 мг/м² до около 80 мг/м², от около 10 мг/м² до около 60 мг/м², от около 10 мг/м² до около 20 мг/м², от около 5 мг/м² до около 20 мг/м², от около 50 мг/м² до около 500 мг/м², от около 50 мг/м² до около 400 мг/м², от около 10 мг/м² до около 350 мг/м², от около 50 мг/м² до около 300 мг/м², от около 50 мг/м² до около 250 мг/м², от около 50 мг/м² до около 225 мг/м², от около 50 мг/м² до около 200 мг/м², от около 50 мг/м² до около 175 мг/м², от около 50 мг/м² до около 150 мг/м², от около 50 мг/м² до около 125 мг/м², от около 50 мг/м² до около 100 мг/м², от около 50 мг/м² до около 90 мг/м², от около 50 мг/м² до около 80 мг/м², от около 60 мг/м² до около 80 мг/м², от около 75 мг/м² до около 250 мг/м², от около 75 мг/м² до около 200 мг/м², от около 75 мг/м² до около 150 мг/м², от около 75 мг/м² до около 125 мг/м², меньше чем 1000 мг/м², меньше чем 900 мг/м², меньше чем 800 мг/м², меньше чем 700 мг/м², меньше чем 600 мг/м², меньше чем 500 мг/м², меньше чем 400 мг/м², меньше чем 350 мг/м², меньше чем 300 мг/м², меньше чем 275 мг/м², меньше чем 250 мг/м², меньше чем 225 мг/м², меньше чем 200 мг/м², меньше чем 175 мг/м², меньше чем 150 мг/м², меньше чем 125 мг/м², меньше чем 115 мг/м², меньше чем 100 мг/м², меньше чем 90 мг/м², меньше чем 80 мг/м², меньше чем 70 мг/м², меньше чем 60 мг/м², меньше чем 50 мг/м², меньше чем 40 мг/м², меньше чем 30 мг/м², меньше чем 20 мг/м², меньше чем 10 мг/м², около 1000 мг/м², около 900 мг/м², около 800 мг/м², около 700 мг/м², около 600 мг/м², около 500 мг/м², около 400 мг/м², около 350 мг/м², около 300 мг/м², около 250 мг/м², около 225 мг/м², около 200 мг/м², около 175 мг/м², около 150 мг/м², около 140 мг/м², около 130 мг/м², около 125 мг/м², около 115 мг/м², около 100 мг/м², около 90 мг/м², около 95 мг/м², около 90 мг/м², около 85 мг/м², около 80 мг/м², около 75 мг/м², около 70 мг/м², около 65 мг/м², около 60 мг/м², около 50 мг/м², около 55 мг/м², около 45 мг/м², около 40 мг/м², около 35 мг/м², около 30 мг/м², около 25 мг/м², около 20 мг/м², около 15 мг/м², около 11 мг/м², около 10 мг/м², около 5 мг/м² или около 2 мг/м². Согласно определенному конкретному варианту осуществления эффективное количество агента, гипометилирующего ДНК, вводимого согласно любому из способов, описанных в настоящем документе, составляет около 75 мг/м². Согласно определенным вариантам осуществления вводят около 75 мг/м² 5-азациитидина.

Введение

[00155] Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) и агент, гипометилирующий ДНК, вводят пациенту или субъекту (например, человеку) любыми приемлемыми способами энтерального введения, такими как пероральный или

ректальный, или парентеральным введением, таким как подкожный, внутримышечный, внутривенный и внутрикожный пути. Согласно некоторым вариантам осуществления инъекция представляет собой болюс, постоянную или периодическую инфузию. Согласно различным вариантам осуществления комбинация соединения формулы (I) и агента, гипометилирующего ДНК, избирательно токсична или более токсична для быстро пролиферирующих клеток, например раковых опухолей, чем для нормальных клеток.

[00156] Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить отдельно или в форме фармацевтической композиции в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем, разбавителем или вспомогательным веществом. Соединения согласно настоящему изобретению, хотя они и эффективны сами по себе, как правило, составляют и вводят в форме их фармацевтически приемлемых солей, поскольку эти формы, как правило, более стабильны, легче кристаллизуются и обладают повышенной растворимостью.

[00157] Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) и агент, гипометилирующий ДНК, используют в форме фармацевтических композиций, которые составляют в зависимости от требуемого способа введения. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция включает в себя соединение формулы (I) и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество. Согласно другим вариантам осуществления фармацевтическая композиция включает в себя агент, гипометилирующий ДНК, и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество. Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтическая композиция включает в себя соединение формулы (I), агент гипометилирования ДНК и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, разбавители или вспомогательное вещество. Согласно определенным конкретным вариантам осуществления соединение формулы (I) представляет собой прациностат. Согласно определенным конкретным вариантам осуществления агент, гипометилирующий ДНК, представляет собой 5-азацитидин. Согласно определенным конкретным вариантам осуществления агент, гипометилирующий ДНК, представляет собой 5-азадезоксцитидин.

[00158] Согласно некоторым вариантам осуществления, предусмотренным в настоящем документе, описаны фармацевтические композиции для парентеральной инъекции, содержащие фармацевтически приемлемые стерильные водные или неводные растворы, дисперсии, суспензии или эмульсии, а также стерильные порошки для восстановления в стерильные растворы или дисперсии для инъекций непосредственно перед применением. Неограничивающие примеры подходящих водных и неводных

носителей, разбавителей, растворителей или носителей включают в себя воду, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и т.п.) и их подходящие смеси, растительные масла (такие как оливковое масло) и сложные органические эфиры для инъекций, такие как этилолеат. Согласно некоторым вариантам осуществления надлежащая текучесть поддерживается, например, за счет использования материалов покрытия, таких как лецитин, путем поддержания необходимого размера частиц в случае дисперсий и за счет использования поверхностно-активных веществ.

[00159] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе предусмотрены композиции, содержащие адъюванты, такие как консервант, смачивающие агенты, эмульгирующие агенты и диспергирующие агенты. Согласно некоторым вариантам осуществления для предотвращения действия микроорганизмов включены различные антибактериальные и противогрибковые агенты, например парабен, хлорбутанол, фенолсорбиновая кислота и т.п. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция включает в себя изотонические агенты, такие как сахара, хлорид натрия и тому подобное. Согласно некоторым вариантам осуществления пролонгированная абсорбция инъекционной фармацевтической формы достигается за счет включения агентов, замедляющих абсорбцию, таких как моностеарат алюминия и желатин.

[00160] Согласно некоторым вариантам осуществления для более эффективного распределения активные агенты включены в системы медленного высвобождения или нацеленной доставки, такие как полимерные матрицы, липосомы и микросферы.

[00161] Согласно определенным вариантам осуществления инъекционный состав стерилизуют, например, путем фильтрации через задерживающий бактерии фильтр или путем включения стерилизующих агентов в форме стерильных твердых композиций, которые растворены или диспергированы в стерильной воде или другой стерильной среде для инъекций непосредственно перед использованием.

[00162] Твердые лекарственные формы для перорального введения включают в себя капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых лекарственных формах активное соединение смешано по меньшей мере с одним инертным фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом или носителем, таким как цитрат натрия или дикальцийфосфат, и/или следующим: а) наполнители или наполнители, влияющие на свойства, такие как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и кремниевая кислота, б) связующие, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и гуммиарабик, с) увлажнители,

такие как глицерин, d) агенты для улучшения распадаемости, такие как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия, e) агенты, замедляющие растворение, такие как парафин, f) ускорители абсорбции, такие как соединения четвертичного аммония, g) смачивающие агенты, такие как, например, цетиловый спирт и моностеарат глицерина, h) абсорбенты, такие как каолин и бентонитовая глина и i) смазывающие агенты, такие как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси. В случае капсул, таблеток и пилюль лекарственная форма может также содержать буферные агенты.

[00163] Согласно некоторым вариантам осуществления твердые композиции содержат наполнители в мягких и твердых желатиновых капсулах с использованием таких вспомогательных веществ, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и тому подобное.

[00164] В некоторых случаях твердые лекарственные формы таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул получают с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области получения фармацевтических препаратов. Согласно некоторым вариантам осуществления твердые лекарственные формы необязательно содержат агенты, придающее непрозрачность, и высвобождают активный(е) ингредиент(ы) только или предпочтительно в определенной части кишечного тракта, необязательно, замедленным образом. Примеры композиций для заливки, которые можно использовать, включают полимерные вещества и воски.

[00165] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения включены в системы медленного высвобождения или нацеленной доставки, такие как полимерные матрицы, липосомы и микросферы.

[00166] В некоторых случаях активные соединения находятся в микрокапсулированной форме, если это необходимо, с одним или более из вышеупомянутых вспомогательных веществ.

[00167] Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают в себя фармацевтически приемлемые эмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. В некоторых случаях жидкие лекарственные формы содержат инертные разбавители, обычно используемые в настоящей области техники, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизующие агенты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное масло, масло из зародышей растений, оливковое, касторовое и

кунжутное), глицерин, тетрагидрофурфуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот и сорбитана, и их смеси.

[00168] В некоторых случаях оральные композиции также включают в себя адъюванты, такие как смачивающие агенты, эмульгирующие и суспендирующие агенты, подсластители, ароматизаторы и отдушки.

[00169] Согласно некоторым вариантам осуществления любое соединение формулы (I) вводят внутривенно, подкожно или перорально. Согласно определенным вариантам осуществления соединение формулы (I) вводят перорально. Согласно определенным конкретным вариантам осуществления прациностат вводят перорально. Согласно определенным конкретным вариантам осуществления прациностат вводят внутривенно.

[00170] Согласно некоторым вариантам осуществления агент, гипометилирующий ДНК, вводят внутривенно, подкожно или перорально. Согласно определенным вариантам осуществления агент, гипометилирующий ДНК, вводят внутривенно. Согласно другим вариантам осуществления агент, гипометилирующий ДНК, вводят подкожно. Согласно определенным конкретным вариантам осуществления 5-азациитидин вводят внутривенно. Согласно другим конкретным вариантам осуществления 5-азациитидин вводят подкожно. Согласно определенным конкретным вариантам осуществления 5-азадезоксцитидин вводят внутривенно. Согласно другим конкретным вариантам осуществления 5-азадезоксцитидин вводят подкожно.

[00171] Согласно некоторым вариантам осуществления, предусмотренным в настоящем документе, описана комбинированная терапия, содержащая соединение формулы (I) и агент, гипометилирующий ДНК, причем соединение формулы (I) и агент, гипометилирующий ДНК, вводят в комбинации друг с другом. В некоторых случаях соединение формулы (I) и агент, гипометилирующий ДНК, вводят одновременно. В других случаях соединение формулы (I) и агент, гипометилирующий ДНК, вводят последовательно. В других случаях соединение формулы (I) и агент, гипометилирующий ДНК, вводят в пределах одной и той же недели.

[00172] Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) вводят ежедневно, через день, через день 3 раза в неделю, каждые 3 дня, каждые 4 дня, каждые 5 дней, каждые 6 дней, каждую неделю, раз в две недели, 3 раза в неделю, 4 раза в неделю, 5 раз в неделю, 6 раз в неделю, раз в месяц, два раза в месяц, 3 раза в месяц, один раз каждые 2 месяца, один раз каждые 3 месяца, один раз каждые 4 месяца, один раз каждые 5 месяцев или один раз каждые 6 месяцев. Согласно некоторым вариантам осуществления агент, гипометилирующий ДНК, вводят ежедневно, через день, через день 3 раза в неделю,

каждые 3 дня, каждые 4 дня, каждые 5 дней, каждые 6 дней, каждую неделю, раз в две недели, 3 раза в неделю, 4 раза в неделю, 5 раз в неделю, 6 раз в неделю, раз в месяц, два раза в месяц, 3 раза в месяц, один раз каждые 2 месяца, один раз каждые 3 месяца, один раз каждые 4 месяца, один раз каждые 5 месяцев или один раз каждые 6 месяцев.

[00173] В некоторых случаях соединение формулы (I) или агент, гипометилирующий ДНК, необязательно вводят непрерывно; в качестве альтернативы, доза вводимого лекарственного средства временно снижается или временно приостанавливается на определенный период времени (например, «лекарственные каникулы»). Продолжительность лекарственных каникул может варьироваться от 2 дней до 1 года, включая в себя только в качестве примера 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 12 дней, 15 дней, 20 дней, 28 дней, 35 дней, 50 дней, 70 дней, 100 дней, 120 дней, 150 дней, 180 дней, 200 дней, 250 дней, 280 дней, 300 дней, 320 дней, 350 дней или 365 дней. Снижение дозы во время лекарственных каникул включает в себя от 10% до 100%, включая в себя, только в качестве примера, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100%.

[00174] Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) и агент, гипометилирующий ДНК, вводят в нескольких циклах химиотерапии. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) и агент, гипометилирующий ДНК, вводят циклами по 28 дней. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) и агент, гипометилирующий ДНК, вводят в течение по меньшей мере 3 циклов. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) и агент, гипометилирующий ДНК, вводят в течение по меньшей мере 4 циклов. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) и агент, гипометилирующий ДНК, вводят в течение по меньшей мере 5 циклов. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) и агент, гипометилирующий ДНК, вводят в течение по меньшей мере 6 циклов. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) и агент, гипометилирующий ДНК, вводят в течение по меньшей мере 7 циклов. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) и агент, гипометилирующий ДНК, вводят в течение по меньшей мере 8 циклов. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) и агент, гипометилирующий ДНК, вводят в течение по меньшей мере 9 циклов. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) и агент, гипометилирующий ДНК, вводят в течение по меньшей мере 10 циклов.

[00175] Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) и агент, гипометилирующий ДНК, вводят до тех пор, пока не будет наблюдаться полная ремиссия (CR).

[00176] В некоторых случаях соединение формулы (I) вводят перорально один раз в день, 3 дня каждую неделю в течение 3 недель, после чего следует 1 неделя отдыха. Циклы лечения повторяют каждые 28 дней, если они не откладываются из-за токсичности.

[00177] Согласно некоторым вариантам осуществления интервал между двумя последовательными дозами соединения формулы (I) составляет около 48 часов.

[00178] Согласно некоторым вариантам осуществления в более поздних циклах (например, после цикла 4) пациенту перорально вводят 45 мг соединения формулы (I) 3 дня каждую неделю в течение 2 недель каждого 28-дневного цикла. Согласно некоторым вариантам осуществления допускается временное прекращение приема, чтобы справиться с токсичностью, такой как утомляемость, токсичность для желудочно-кишечного тракта или миелосупрессия.

[00179] Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе способы предусматривают введение пациенту агента, гипометилирующего ДНК, в дозе 75 мг/м^2 в течение 7 дней каждого 28-дневного цикла. Согласно некоторым вариантам осуществления введение осуществляется путем подкожной инъекции или внутривенной инфузии, если подкожные инъекции не переносятся, по одной из двух схем:

Схема 1 - ежедневная терапия с дня 1 по 7; или

Схема 2 - схема 5-2-2, в которой агент, гипометилирующий ДНК, вводят пациенту в течение 5 дней подряд (дни 1 - 5) с отдыхом в дни 6 и 7 и возобновляют введение доз агента, гипометилирующего ДНК, в первые два дня следующей недели (дни 8 и 9) каждого 28-дневного цикла.

[00180] Согласно определенным вариантам осуществления способ лечения миелодиспластических синдромов (МДС) высокого или очень высокого риска у нуждающегося в этом пациента предусматривает введение пациенту (i) около 75 мг/м^2 5-азациитидина (азациитидина), причем 5-азациитидин (азациитидин) вводят внутривенно или подкожно в течение 7 дней каждого 28-дневного цикла; и (ii) около 45 мг прациностата или его фармацевтически приемлемой соли, изотопного варианта или пролекарственного средства, причем прациностат вводят перорально в течение 3 дней каждую неделю в течение 3 недель подряд, после чего следует 1 неделя отдыха, 28-дневными циклами. Согласно дальнейшим или дополнительным вариантам осуществления комбинированную терапию (5-азациитидин (азациитидин) и прациностат или его фармацевтически приемлемую

соль, изотопный вариант или пролекарственное средство) вводят в течение по меньшей мере 3 циклов. Согласно дальнейшим или дополнительным вариантам осуществления комбинированную терапию (5-азацитидин (азацитидин) и прациностат или его фармацевтически приемлемую соль, изотопный вариант или пролекарственное средство) вводят в течение по меньшей мере 4 циклов. Согласно дальнейшим или дополнительным вариантам осуществления комбинированную терапию (5-азацитидин (азацитидин) и прациностат или его фармацевтически приемлемую соль, изотопный вариант или пролекарственное средство) вводят в течение по меньшей мере 5 циклов. Согласно дальнейшим или дополнительным вариантам осуществления комбинированную терапию (5-азацитидин (азацитидин) и прациностат или его фармацевтически приемлемую соль, изотопный вариант или пролекарственное средство) вводят в течение по меньшей мере 6 циклов. Согласно дальнейшим или дополнительным вариантам осуществления комбинированную терапию (5-азацитидин (азацитидин) и прациностат или его фармацевтически приемлемую соль, изотопный вариант или пролекарственное средство) вводят в течение по меньшей мере 3 циклов, после чего следует дополнительное введение прациностата или его фармацевтически приемлемой соли, изотопного варианта или пролекарственного средства, в течение 3 дней каждую неделю в течение 2 недель подряд, после чего следует 2 недели отдыха в течение по меньшей мере одного 28-дневного цикла.

[00181] Согласно определенным вариантам осуществления способ лечения миелодиспластических синдромов (МДС) очень высокого риска у нуждающегося в этом пациента предусматривает введение пациенту (i) около 75 мг/м^2 5-азацитидина (азацитидина), причем 5-азацитидин (азацитидин) вводят внутривенно или подкожно в течение 7 дней каждого 28-дневного цикла; и (ii) около 45 мг прациностата или его фармацевтически приемлемой соли, изотопного варианта или пролекарственного средства, причем прациностат вводят перорально в течение 3 дней каждую неделю в течение 3 недель подряд, после чего следует 1 неделя отдыха, 28-дневными циклами. Согласно дальнейшим или дополнительным вариантам осуществления комбинированную терапию (5-азацитидин (азацитидин) и прациностат или его фармацевтически приемлемую соль, изотопный вариант или пролекарственное средство) вводят в течение по меньшей мере 3 циклов. Согласно дальнейшим или дополнительным вариантам осуществления комбинированную терапию (5-азацитидин (азацитидин) и прациностат или его фармацевтически приемлемую соль, изотопный вариант или пролекарственное средство) вводят в течение по меньшей мере 4 циклов. Согласно дальнейшим или дополнительным вариантам осуществления комбинированную терапию (5-азацитидин (азацитидин) и прациностат или его фармацевтически приемлемую соль, изотопный вариант или пролекарственное средство)

вводят в течение по меньшей мере 5 циклов. Согласно дальнейшим или дополнительным вариантам осуществления комбинированную терапию (5-азацитидин (азацитидин) и працинонат или его фармацевтически приемлемую соль, изотопный вариант или пролекарственное средство) вводят в течение по меньшей мере 6 циклов. Согласно дальнейшим или дополнительным вариантам осуществления комбинированную терапию (5-азацитидин (азацитидин) и працинонат или его фармацевтически приемлемую соль, изотопный вариант или пролекарственное средство) вводят в течение по меньшей мере 3 циклов, после чего следует дополнительное введение прациноната или его фармацевтически приемлемой соли, изотопного варианта или пролекарственного средства, в течение 3 дней каждую неделю в течение 2 недель подряд, после чего следует 2 недели отдыха в течение по меньшей мере одного 28-дневного цикла.

[00182] Согласно некоторым вариантам осуществления, предусмотренным в настоящем документе, описана комбинированная терапия, которую используют или вводят в комбинации с одним или более дополнительными лекарственными средствами, которые являются химиотерапевтическими лекарственными средствами или лекарственными средствами-ингибиторами HDAC, и/или процедурами (например, хирургическое вмешательство, лучевая терапия) для лечения упомянутого нарушения/заболевания. Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительное(ые) лекарственное(ые) средство(а) вводят в том же составе или в отдельных составах. Согласно некоторым вариантам осуществления, если вводят в отдельных составах, комбинированную терапию вводят последовательно или одновременно (в виде комбинированного препарата) с дополнительным(и) лекарственным(и) средством(ами).

Наборы

[00183] Согласно некоторым вариантам осуществления, предусмотренным в настоящем документе, описана фармацевтическая упаковка или набор, содержащие один или более контейнеров, заполненных соединением формулы (I), и один или более контейнеров, заполненных агентом, гипометилирующим ДНК. Согласно некоторым вариантам осуществления набор содержит один контейнер, заполненный соединением формулы (I) и агентом, гипометилирующим ДНК. Согласно некоторым вариантам осуществления набор содержит контейнер, содержащий стандартную дозу агента(ов). Согласно определенным вариантам осуществления наборы включают в себя одну или более композиций, содержащих соединение формулы (I) и агент, гипометилирующий ДНК (включая в себя лиофилизированные композиции), которые могут быть дополнительно разбавлены перед использованием, или они могут быть предоставлены в концентрации

использования, где флаконы могут включать в себя одну или более дозировок. Удобно, что в наборах разовые дозировки могут быть предусмотрены в стерильных флаконах, так что врач может использовать флаконы напрямую, где флаконы будут содержать требуемое количество и концентрацию агента(ов). С таким контейнером(ами) могут быть связаны различные письменные материалы, такие как инструкции по применению или уведомление в форме, предписанной государственным органом, регулирующим производство, использование или продажу фармацевтических или биологических продуктов, причем уведомление отражает одобрение агентством производства, использования или продажи для введения человеку.

[00184] Согласно некоторым вариантам осуществления набор содержит контейнер, заполненный 3-[2-бутил-1-(2-диэтиламино-этил)-1H-бензимидазол-5-ил]-N-гидроксиакриламидом и 5-азацитидином. Согласно другим вариантам осуществления набор содержит контейнер, заполненный 3-[2-бутил-1-(2-диэтиламино-этил)-1H-бензимидазол-5-ил]-N-гидроксиакриламидом и 5-азадезоксцитидином. Согласно другим вариантам осуществления набор содержит один или более контейнеров, заполненных 3-[2-бутил-1-(2-диэтиламино-этил)-1H-бензимидазол-5-ил]-N-гидроксиакриламидом, и один или более контейнеров, заполненных с 5-азацитидином. Согласно другим вариантам осуществления набор содержит один или более контейнеров, заполненных 3-[2-бутил-1-(2-диэтиламино-этил)-1H-бензимидазол-5-ил]-N-гидроксиакриламидом, и один или более контейнеров, заполненных с 5-азадезоксцитидином.

ПРИМЕРЫ

Пример 1: Клиническое испытание праиностата и азацитидина на пациентах-людях у пациентов с миелодиспластическими синдромами высокого и очень высокого риска по IPSS-R, ранее не получавших лечения

Гипометилирующие агенты

Дизайн исследования

[00185] Это многоцентровое открытое двухэтапное исследование, причем фаза 2 исследования проводится в 24 центрах.

[00186] Вплоть до 40 субъектов должны были быть включены в стадию 1, и включенные участники получали праиностат в дозе 45 мг 3 дня в неделю в течение 3 недель подряд, после чего следует 1 неделя отдыха, вместе с AZA в дозе 75 мг/м² в течение 7 дней каждого 28-дневного цикла.

[00187] Изучаемые лекарственные средства вводили до прогрессирования заболевания, возникновения непереносимой токсичности или направления на аллогенную

трансплантацию стволовых клеток (SCT), избегая досрочного прекращения лечения (<6 месяцев) из-за отсутствия ответа.

Основные критерии включения

- Возраст ≥ 65 лет с гистологически или цитологически подтвержденным МДС в соответствии с классификацией ВОЗ
- Классифицируется как МДС с высоким или очень высоким риском согласно IPSS-R
- Разрешены подтипы ХММЛ-1 и ХММЛ-2 (ХММЛ - хронический миеломоноцитарный лейкоз)
- Биопсия и/или аспирация костного мозга не позднее 28 дней до дня 1
- Оценка общего состояния онкологического больного по шкале Восточной объединенной онкологической группы (ECOG) 0-2
- Ранее не получавшие лечение с помощью НМА (разрешена предварительная терапия с помощью переливания крови, гемопоэтических факторов роста или иммуносупрессивной терапии) и клинические показания для лечения с помощью AZA

Основные критерии исключения

- Бласты костного мозга $\geq 20\%$, что указывает на диагноз острого миелоидного лейкоза (ОМЛ)
- Получали какой-либо исследуемый агент в пределах 14 дней или 5 периодов полужизни до включения в исследование, гидроксимочевину в пределах 48 часов до первого дня исследуемого лечения или гематопоэтические факторы роста: эритропоэтин, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF), гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) или агонисты рецепторов тромбопоэтина по меньшей мере за 7 дней (14 дней для аранеспа) до включения в исследование
- Крупное хирургическое вмешательство в пределах 28 дней до первого дня исследуемого лечения
- Текущая нестабильная аритмия, требующая лечения, наличие в анамнезе симптоматической застойной сердечной недостаточности (класс III или IV Нью-Йоркской

кардиологической ассоциации [NYHA]), инфаркт миокарда в анамнезе в пределах 6 месяцев до включения в исследование или текущая нестабильная стенокардия

- Предшествующее лечение МДС ингибитором HDAC или экспериментальным агентом, обладающим значительным действием в качестве ингибитора HDAC

Результаты

[00188] Промежуточный анализ расширения когорты выполняли в мае 2018 г.; было включено 40 пациентов, которые получили ≥ 1 дозу исследуемого лекарственного средства, из которых 20 пациентов считались подлежащими оценке, получив ≥ 3 цикла терапии или прекратившими прием исследуемого лекарственного средства из-за нежелательного явления до начала цикла 4.

[00189] 2/20 (10%) прекратили прием из-за побочных эффектов в первых 3 циклах, 1 после 1 цикла из-за нейтропенической лихорадки и другой после 2 циклов из-за грибкового эзофагита и нейтропенической лихорадки.

[00190] У 18 субъектов, оцениваемых для оценки ответа в конце цикла ≥ 2 , ORR составлял 28% (1 полный ответ, 4 частичных ответа).

[00191] Этот процент пациентов, досрочно прекративших терапию, равный 10%, соответствовал заранее запланированному порогу промежуточного анализа для расширения когорты, и IDMC (Комитет по оценке результатов и безопасности исследования) санкционировал расширение когорты до стадии 2.

Исходные характеристики

[00192] С июня 2017 г. по октябрь 2018 г. в общей сложности 55 пациентов были включены в испытание в 17 центрах США и получили ≥ 1 дозы исследуемого лекарственного средства. Большинство пациентов составляли мужчины (64%) с медианным возрастом, составляющим 68 лет. Медианное время с момента постановки диагноза составляло 1 месяц, и пациентов, как правило, разделяли на МДС высокого и очень высокого риска.

Распределение пациентов

[00193] По состоянию на 25 октября 2018 г. 23 пациента (42%) прекратили прием исследуемых лекарственных средств (таблица 1).

[00194] Пять пациентов (9%) прекратили лечение из-за нежелательных явлений, из которых 2 (4%) считались досрочным прекращением лечения (в пределах первых 3 месяцев/циклов).

[00195] Для 32 пациентов, проходящих лечение (58%), медианная продолжительность терапии составляет 4,7 месяца (диапазон 0,5-13 месяцев). 14 пациентов (25%) получили > 6 циклов терапии.

Таблица 1. Причины прекращения приема (N = 23)

Причина	Кол-во пациентов (%) N = 55	Неделя прекращения приема
Аллогенная трансплантация стволовых клеток (SCT)	8 (15%)	12, 16, 19, 25, 30, 32, 34, 39
Отзыв согласия	6 (11%)	0*, 9, 16, 20, 21, 40
Нежелательное явление	5 (9%)	0*, 7, 13, 15, 39
Прогрессирующее заболевание	3 (5%)	6, 8, 34
Решение врача/страхование	1 (2%)	0*

* прекратили в день 1 после приема 1 дозы исследуемого лекарственного средства;

Безопасность

[00196] Наиболее частыми негематологическими АЕ являлись запор (49%), тошнота (47%), утомляемость (35%) и снижение аппетита (35%); наиболее частыми гематологическими АЕ являлись фебрильная нейтропения (40%) и анемия (35%) (таблица 2).

Таблица 2. Нежелательные явления у ≥20% пациентов (N = 55)

Нежелательное явление	Степень ≥3 n (%)	Все степени n (%)
Негематологическое		
Запор	0 (0)	27 (49)
Тошнота	1 (2)	26 (47)
Утомляемость	4 (7)	19 (35)
Снижение аппетита	1 (2)	19 (35)
Диарея	1 (2)	15 (27)

Нежелательное явление	Степень ≥ 3 n (%)	Все степени n (%)
Периферический отек	0 (0)	14 (26)
Гипоальбуминемия	2 (4)	13 (24)
Одышка	2 (4)	12 (22)
Гипокалиемия	1 (2)	12 (22)
Рвота	2 (4)	11 (20)
Головокружение	0 (0)	11 (20)
Гематологическое		
Фебрильная нейтропения	21 (38)	22 (40)
Анемия	18 (33)	19 (35)
Нейтропения	18 (33)	18 (33)
Тромбоцитопения	14 (26)	15 (27)

[00197] Показатели частоты возникновения основных нежелательных явлений, которые привели к досрочным прекращением приема в предыдущем исследовании, были ниже в текущем исследовании для большинства АЕ (таблица 3).

Таблица 3. Основные нежелательные явления в текущем исследовании по сравнению с предыдущим исследованием (Garcia-Manero G, et al. Cancer 2017)

Нежелательное явление	Степень ≥ 3 (% пациентов)		Все степени (%пациентов)	
	Текущее исследование N = 55	Предыдущее исследование N = 51	Текущее исследование N = 55	Предыдущее исследование N = 51
Негематологическое				
Запор	0	2	49	53
Тошнота	2	4	47	69
Утомляемость	7	24	35	55
Рвота	4	4	20	47
Гематологическое				

Фебрильная нейтропения	38	33	40	33
Анемия	33	20	35	31
Нейтропения	33	45	33	45
Тромбоцитопения	26	47	27	49

Летальные исходы

[00198] Девять пациентов (16%) умерли, 5 из-за PD (прогрессирующее заболевание) и 4 из-за АЕ (нежелательные явления); из этих 5 пациентов (9%) умерли во время исследования или в пределах 28 дней после прекращения приема исследуемого лекарственного средства (2 из-за PD, 3 из-за АЕ).

[00199] Два пациента умерли в первые 2 месяца исследования, что составило 3,6% 60-дневной смертности от всех причин.

Эффективность

[00200] По состоянию на 25 октября 2018 г. у 45 пациентов, которых считали пригодными для оценки ответа, ORR (общий процент пациентов с объективным ответом) составлял 29% (таблица 4).

Таблица 4. Лучший ответ заболевания

Конечная точка	Пациенты, оцениваемые по эффективности из подгруппы промежуточного анализа * (N = 19)	Все пациенты, оцениваемые по ответу в цикле 2 и/или в более поздних циклах* (N = 45)	Все пациенты, которые достигли цикла 6 или прекратили лечение до цикла 6** (N = 33)
Полный ответ (CR)	7 (37%)	13 (29%)	12 (36%)
Частичный ответ (PR)	---	---	---
Общий процент пациентов с объективным ответом (ORR)	7 (37%)	13 (29%)	12 (36%)

CR костного мозга + гематологическое улучшение (HI)	2 (10%)	5 (11%)	4 (12%)
CR костного мозга	2 (10%)	9 (20%)	6 (18%)
Стабильное заболевание + HI	3 (16%)	4 (9%)	4 (12%)
Стабильное заболевание	3 (16%)	11 (24%)	4 (12%)
Прогрессирующее заболевание (PD)	2 (10%)	3 (7%)	3 (9%)

* По меньшей мере одна оценка заболевания после исходного уровня

** Гематологическое улучшение по меньшей мере в 1 клеточной линии

[00201] Это исследование, оценивающее эффективность и безопасность прапиноста + AZA у пациентов с МДС высокого/очень высокого риска, показало, что более низкая доза прапиноста в 45 мг переносится лучше, чем доза в 60 мг, оцененная в предыдущем исследовании.

[00202] Показатели частоты нежелательных явлений, которые привели к досрочным прекращением терапии в предыдущем исследовании, были ниже для негематологических явлений и по меньшей мере сопоставимы для гематологических явлений в текущем исследовании; примечательно, что пациенты в этом исследовании имели более высокий риск МДС, чем в предыдущем исследовании.

[00203] Процент пациентов, прекративших терапию из-за нежелательных явлений в первые 3 месяца, составляющий 4%, существенно ниже, чем показатель 26%, о котором сообщалось в предыдущем исследовании (Garcia-Manero G, et al. Cancer 2017), и показатель, о котором сообщалось в предыдущих исследованиях с AZA отдельно.

[00204] Процент пациентов с полной ремиссией составил 29%.

[00205] Промежуточный анализ проводили 1 июля 2019 г. 64 пациента были включены в исследование и получили ≥ 1 дозы исследуемого лекарственного средства.

[00206] Характеристики заболевания

	N = 64
Тип МДС по классификации ВОЗ	
МДС-EB-1	16 (25%)
МДС-EB2	29 (45%)

МДС- мультилинейная дисплазия	14 (22%)
МДС с кольцевидными сидеробластами	1 (2%)
МДС с изолированной Del(5q)	1 (2%)
МДС неклассифицируемый с однолинейной дисплазией	1 (2%)
Не установлено	2 (3%)
Шкала оценки IPSS-R	
Очень высокий риск	30 (47%)
Высокий риск	32 (50%)
Промежуточный риск	1 (1.5%)
Не установлено	1 (1.5%)
ХММЛ	4 (6%)

МДС = миелодиспластический синдром

ЕВ = избыточные бласты

Del(5q) = делеция хромосомы 5q

IPSS-R = Пересмотренная международная система оценки прогнозов

ХММЛ = хронический миеломоноцитарный лейкоз

Распределение пациентов

[00207] По состоянию на 1 июля 2019 г. 39 пациентов (61%) прекратили прием исследуемых лекарственных средств (таблица 5).

Таблица 5. Причины прекращения приема (N = 39)

Причина	Кол-во пациентов (61%) N = 64
Аллогенная трансплантация стволовых клеток (SCT)	15
Нежелательное явление	4
Прогрессирующее заболевание	5
Другие:	15
• Отзыв согласия	4
• Другое (1 смерть из-за АЕ)	6
• Смерть (обе из-за АЕ)	2
• Несоблюдение режима и схемы лечения субъектом	2
• Пропуск последующего наблюдения	1

АЕ = нежелательное явление

Эффективность

[00208] Наилучшие показатели ответа, классифицированные по критериям Международной рабочей группы (IWG), показаны в таблице 6, а гематологическое улучшение по клеточным линиям показано в таблице 7.

Таблица 6. Лучший ответ заболевания

Конечная точка	Пациенты, оцениваемые по эффективности на основе промежуточного анализа
	(N = 60*)
Полный ответ (CR)	20 (33%)
Частичный ответ (PR)	1 (2%)
CR костного мозга (mCR)	23 (38%)
Стабильное заболевание	13 (22%)
Прогрессирующее заболевание (PD)	3 (5%)

* 4 пациента не проходили оценку костного мозга в последующем наблюдении после исходного уровня и не подлежат оценке.

Таблица 7. Гематологические улучшения по клеточной линии

Клеточная линия	Показатель Н1*
Клетки эритроидного ряда	33/56 (59%)
Тромбоциты	35/51 (69%)
Нейтрофилы	24/35 (69%)

* Число пациентов с гематологическим улучшением/число пациентов, подлежащих оценке

Пример 2: Сравнение с другими исследованиями азациитидина (AZA)

[00209] Общую выживаемость после лечения прациностатом (PRAC) + азациитидином (фиг. 1) сравнивали с другими видами лечения, как можно видеть в исследовании № 1 (и фиг. 2), исследовании № 2 (и фиг. 3), исследовании № 3 (и фиг. 4) и исследовании № 4 (и фиг. 5).

[00210] Исследование №1: рандомизированное исследование фазы II азациитидина отдельно или в комбинации с леналидомидом или с вориностатом при

миелодиспластических синдромах повышенного риска и хроническом миеломоноцитарном лейкозе: Североамериканское межгрупповое исследование SWOG S1117 (Sekeres et al, JCO 2017)

	Монотерапия AZA (N = 92)	AZA + леналидомид (N = 93)	AZA + вориностат (N = 92)	Всего 3 группы (N = 277)	Оцениваемая терапия PRAC-AZA (N = 60)
ORR = CR + PR + mCR (%)	38	49	27	38	73
CR/PR/HI (%)	24/0/14	24/1/25	17/1/9	22/1/16	31/2/36
CR костного мозга (%)	12	9	14	12	38
Аллогенная SCT (%)	16	11	16	14	25

Фактор риска согласно IPSS

Низкий = 7 (3%)

Промежуточный 1 = 76 (27%)

Промежуточный 2 = 128 (46%)

Высокий = 57 (21%)

[00211] Исследование № 2: Исследование фазы 3 AZA по сравнению с общепринятым лечением при МДС (Fenaux et al, Lancet Haematol 2009).

	Монотерапия AZA (N = 179)	Оцениваемая терапия PRAC- AZA (N = 60)
CR + PR	29% (17 + 12)	35% (33 + 2)

SD (включают в себя CR костного мозга)	42%	60%
HI	49%	69%

[00212] Исследование №3: Двойное эпигенетическое нацеливание с помощью панобиностата (Pano) и азацитидина при ОМЛ и МДС высокого риска (Tan et al, Blood Cancer J 2014)

	Pano-AZA (N = 10)	PRAC-AZA (N = 60)
CR + PR + mCR	5 (50%)	73%
SD	1 (10%)	22%
PD	3 (30%)	5%
NE	1 (10%)	

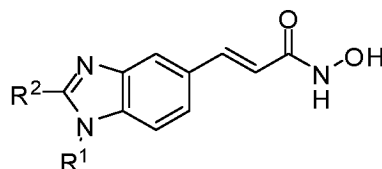
[00213] Исследование №4: Длительное введение азацитидина с энтиноставом или без него для лечения МДС и ОМЛ с изменениями, связанными с миелодисплазией: результаты межгруппового испытания лейкоза в США E1905 (Prebet, JCO 2014).

[00214] Хотя в настоящем документе были показаны и описаны предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения, для специалистов в настоящей области техники будет очевидно, что такие варианты осуществления представлены только в качестве примера. Многочисленные вариации, изменения и замены теперь будут очевидны специалистам в настоящей области техники без отклонения от настоящего изобретения. Следует понимать, что различные альтернативы вариантам осуществления настоящего изобретения, описанным в настоящем документе, могут быть использованы при практической реализации настоящего изобретения. Предполагается, что нижеследующая формула изобретения определяет объем настоящего изобретения и что способы и структуры в пределах объема этой формулы изобретения и их эквиваленты охвачены ею.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения миелодиспластических синдромов (МДС) высокого или очень высокого риска у нуждающегося в этом пациента; причем способ предусматривает введение пациенту следующего:

- (i) агент, гипометилирующий ДНК; и
- (ii) около 45 мг соединения формулы (I):



Формула (I)

где

R^1 представляет собой $-(CR^{20}R^{21})_m-(CR^{22}R^{23})_n-(CR^{24}R^{25})_o-NR^{26}R^{27}$;

R^2 представляет собой алкил, фторалкил, циано, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил или гетероалкил, необязательно замещенный =O;

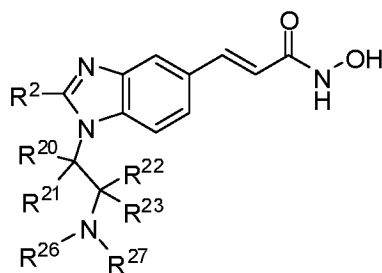
каждый R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} и R^{25} представляет собой независимо H или метил;

каждый R^{26} и R^{27} представляет собой независимо H, гидроксиалкил или алкил; и

m, n и o представляют собой независимо целые числа 0, 1, 2, 3 или 4;

или его фармацевтически приемлемой соли, изотопного варианта или пролекарственного средства.

2. Способ по п. 1, при котором соединение формулы (I) характеризуется структурой:

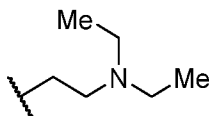


Формула (Ia).

3. Способ по пп. 1 или 2, при котором R^{26} и R^{27} представляют собой независимо H или алкил.

4. Способ по любому из пп. 1-3, при котором R^{26} и R^{27} представляют собой независимо H, метил, этил, изопропил, пропил, бутил, изобутил, пентил, гексил или гептил.

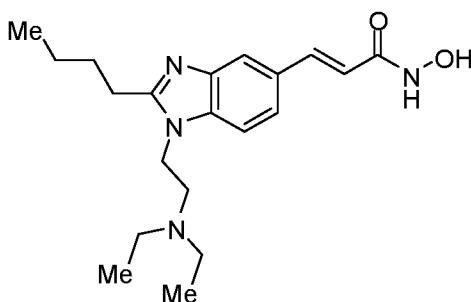
5. Способ по любому из пп. 1-4, при котором R^1 характеризуется структурой



6. Способ по любому из пп. 1-5, при котором R^2 представляет собой этил, 1-метилэтил, 2,2,2-трифторэтил, пропил, 2-метилпропил, 2,2-диметилпропил, 3,3,3-трифторпропил, бутил, 3,3-диметилбутил, пентил, 2,4,4-триметилпентил, гексил или октил.

7. Способ по любому из пп. 1-6, при котором R^2 представляет собой бутил.

8. Способ по любому из пп. 1-7, при котором соединение формулы (I) представляет собой прациностат:



или его фармацевтически приемлемую соль, изотопный вариант или пролекарственное средство.

9. Способ по любому из пп. 1-8, при котором агент, гипометилирующий ДНК, представляет собой 5-азацитидин (азацитидин), 5-азадезоксцитидин (децитабин), SGI-110, зебуларин или прокаин.

10. Способ по любому из пп. 1-9, при котором агент, гипометилирующий ДНК, представляет собой 5-азацитидин (азацитидин).

11. Способ по любому из пп. 1-9, при котором агент, гипометилирующий ДНК, представляет собой 5-азадезоксцитидин (децитабин).

12. Способ по любому из пп. 1-11, причем способ предназначен для лечения миелодиспластических синдромов (МДС) высокого риска.

13. Способ по любому из пп. 1-11, причем способ предназначен для лечения миелодиспластических синдромов (МДС) очень высокого риска.

14. Способ по любому из пп. 1-13, при котором нуждающийся в этом пациент ранее не получил лечение с помощью агента, гипометилирующего ДНК.

15. Способ по любому из пп. 1-14, при котором нуждающийся в этом пациент ранее получил лечение с помощью переливаний крови, гемопоэтических факторов роста или иммуносупрессивной терапии.

16. Способ по любому из пп. 1-13, при котором МДС является рефрактерным, нечувствительным или устойчивым к химиотерапии и/или гаплоидентичной трансплантации стволовых клеток.

17. Способ по любому из пп. 1-16, при котором агент, гипометилирующий ДНК, вводят в количестве от около 5 мг/м^2 до около 125 мг/м^2 .

18. Способ по любому из пп. 1-17, при котором агент, гипометилирующий ДНК, вводят в количестве, составляющем около 75 мг/м^2 .

19. Способ по любому из пп. 1-18, при котором соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, изотопный вариант или пролекарственное средство, вводят перорально и гипометилирующий агент вводят внутривенно или подкожно.

20. Способ по любому из пп. 1-19, при котором соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, изотопный вариант или пролекарственное средство и агент, гипометилирующий ДНК, вводят циклами, составляющими 28 дней.

21. Способ по любому из пп. 1-20, при котором соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, изотопный вариант или пролекарственное средство и агент, гипометилирующий ДНК, вводят в течение по меньшей мере 3 циклов.

22. Способ по любому из пп. 1-20, при котором соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, изотопный вариант или пролекарственное средство и агент, гипометилирующий ДНК, вводят в течение по меньшей мере 4 циклов.

23. Способ по любому из пп. 1-20, при котором соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, изотопный вариант или пролекарственное средство и агент, гипометилирующий ДНК, вводят в течение по меньшей мере 5 циклов.

24. Способ по любому из пп. 1-20, при котором соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, изотопный вариант или пролекарственное средство и агент, гипометилирующий ДНК, вводят в течение по меньшей мере 6 циклов.

25. Способ по любому из пп. 1-20, при котором соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, изотопный вариант или пролекарственное средство и агент, гипометилирующий ДНК, вводят в течение по меньшей мере 7 циклов.

26. Способ по любому из пп. 1-20, при котором соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, изотопный вариант или пролекарственное средство и агент, гипометилирующий ДНК, вводят в течение по меньшей мере 8 циклов.

27. Способ по любому из пп. 1-20, при котором соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, изотопный вариант или пролекарственное средство и агент, гипометилирующий ДНК, вводят в течение по меньшей мере 9 циклов.

28. Способ по любому из пп. 1-20, при котором соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, изотопный вариант или пролекарственное средство и агент, гипометилирующий ДНК, вводят в течение по меньшей мере 10 циклов.

29. Способ по любому из пп. 1-20, при котором соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, изотопный вариант или пролекарственное средство и агент, гипометилирующий ДНК, вводят до тех пор, пока не будет наблюдаться полная ремиссия (CR).

30. Способ по любому из пп. 1-29, при котором соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, изотопный вариант или пролекарственное средство,

вводят в течение 3 дней каждую неделю в течение 3 недель подряд, после чего следует 1 неделя отдыха каждого 28-дневного цикла.

31. Способ по любому из пп. 1-30, дополнительный предусматривающий введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, изотопного варианта или пролекарственного средства, в течение 3 дней каждую неделю в течение 2 недель подряд, после чего следует 2 недели отдыха каждого 28-дневного цикла.

32. Способ по любому из пп. 1-31, при котором агент, гипометилирующий ДНК, вводят в течение 7 дней каждого 28-дневного цикла.

33. Способ по любому из пп. 1-31, при котором агент, гипометилирующий ДНК, вводят по схеме 5-2-2: агент, гипометилирующий ДНК, в течение 5 дней подряд после чего следует 2 дня отдыха, после чего следует введение агента, гипометилирующего ДНК, в течение 2 дней подряд каждого 28-дневного цикла.

34. Способ по любому из пп. 1-33, при котором процент пациентов, прекративших терапию из-за нежелательных явлений, составляет меньше чем 25%, меньше чем 20%, меньше чем 15%, меньше чем 10%, меньше чем 8%, меньше чем 5%.

35. Способ по любому из пп. 1-33, при котором процент пациентов, прекративших терапию из-за нежелательных явлений, составляет около 4%.

36. Способ по п. 34 или 35, при котором нежелательное явление выбрано из запора, тошноты, утомляемости, снижения аппетита, диареи, периферического отека, гипоальбуминемии, одышки, гипокалиемии, рвоты, головокружения, фебрильной нейтропении, анемии, нейтропении и тромбоцитопении.

37. Способ лечения миелодиспластических синдромов (МДС) высокого или очень высокого риска у нуждающегося в этом пациента; причем способ предусматривает введение пациенту следующего:

- (i) агент, гипометилирующий ДНК; и
- (ii) около 45 мг прациностата или его фармацевтически приемлемой соли, изотопного варианта или пролекарственного средства, причем прациностат вводят

перорально пациенту 3 дня каждую неделю в течение 3 недель подряд, после чего следует 1 неделя отдыха, 28-дневными циклами.

38. Способ по п. 37, при котором агент, гипометилирующий ДНК, и прациностат или его фармацевтически приемлемую соль, изотопный вариант или пролекарственное средство вводят в течение по меньшей мере 3 циклов.

39. Способ по п. 37, при котором агент, гипометилирующий ДНК, и прациностат или его фармацевтически приемлемую соль, изотопный вариант или пролекарственное средство вводят в течение по меньшей мере 4 циклов.

40. Способ по п. 37, при котором агент, гипометилирующий ДНК, и прациностат или его фармацевтически приемлемую соль, изотопный вариант или пролекарственное средство вводят в течение по меньшей мере 5 циклов.

41. Способ по п. 37, при котором агент, гипометилирующий ДНК, и прациностат или его фармацевтически приемлемую соль, изотопный вариант или пролекарственное средство вводят в течение по меньшей мере 6 циклов.

42. Способ по п. 38, при котором агент, гипометилирующий ДНК, и прациностат или его фармацевтически приемлемую соль, изотопный вариант или пролекарственное средство вводят в течение по меньшей мере 3 циклов, после чего следует дополнительное введение прациностата или его фармацевтически приемлемой соли, изотопного варианта или пролекарственного средства, в течение 3 дней каждую неделю в течение 2 недель подряд, после чего следует 2 недели отдыха каждого 28-дневного цикла в течение по меньшей мере 1 цикла.

43. Способ лечения миелодиспластических синдромов (МДС) высокого или очень высокого риска у нуждающегося в этом пациента; причем способ предусматривает введение пациенту следующего:

(i) около 75 мг/м^2 5-азацитидина (азацитидина), причем 5-азацитидин (азацитидин) вводят внутривенно или подкожно в течение 7 дней каждого 28-дневного цикла; и

(ii) около 45 мг прациностата или его фармацевтически приемлемой соли, изотопного варианта или пролекарственного средства, причем прациностат вводят

перорально в течение 3 дней каждую неделю в течение 3 недель подряд, после чего следует 1 неделя отдыха, 28-дневными циклами.

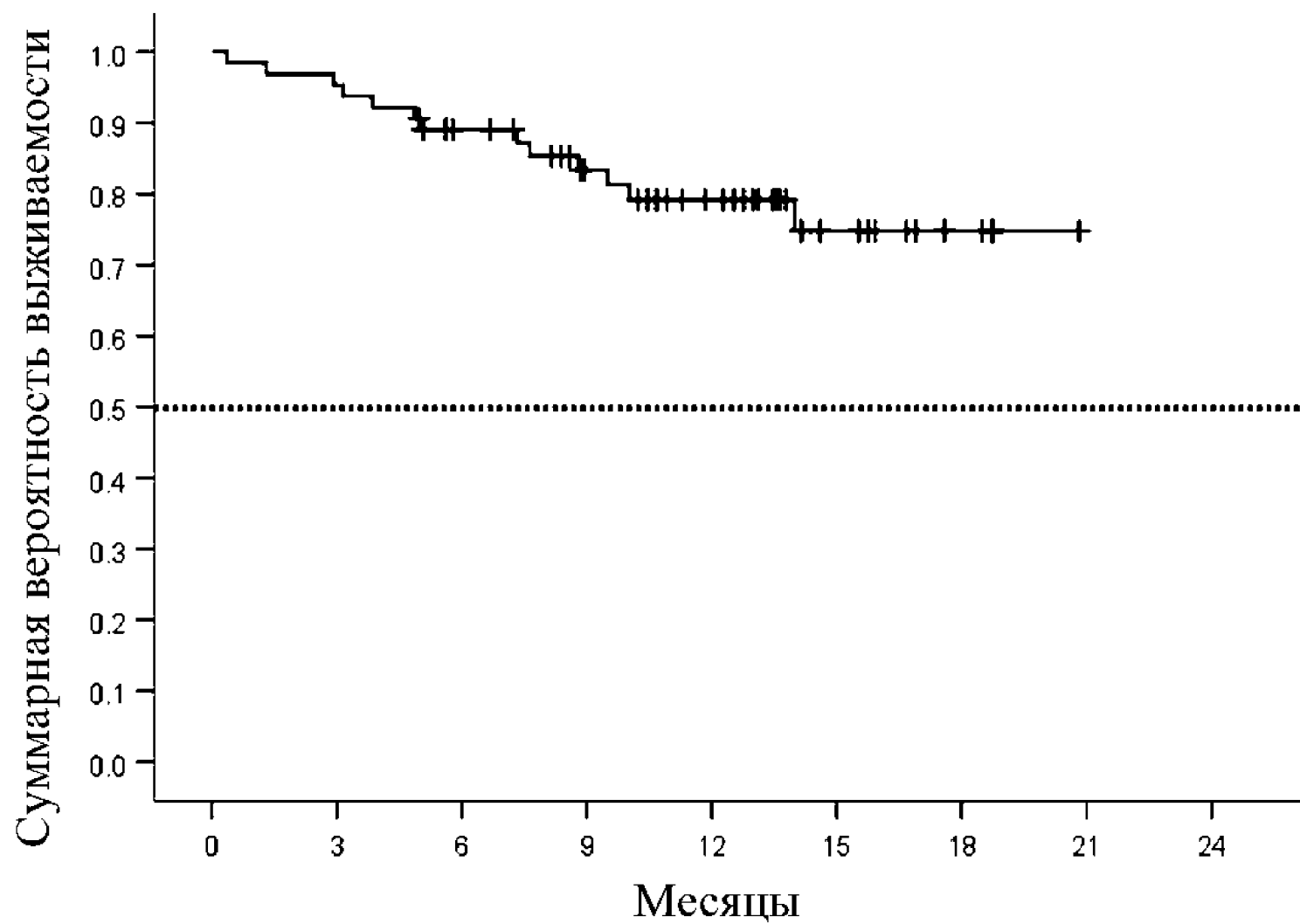
44. Способ по п. 43, при котором 5-азацитидин (азацитидин) и працинонат или его фармацевтически приемлемую соль, изотопный вариант или пролекарственное средство вводят в течение по меньшей мере 3 циклов.

45. Способ по п. 43, при котором 5-азацитидин (азацитидин) и працинонат или его фармацевтически приемлемую соль, изотопный вариант или пролекарственное средство вводят в течение по меньшей мере 4 циклов.

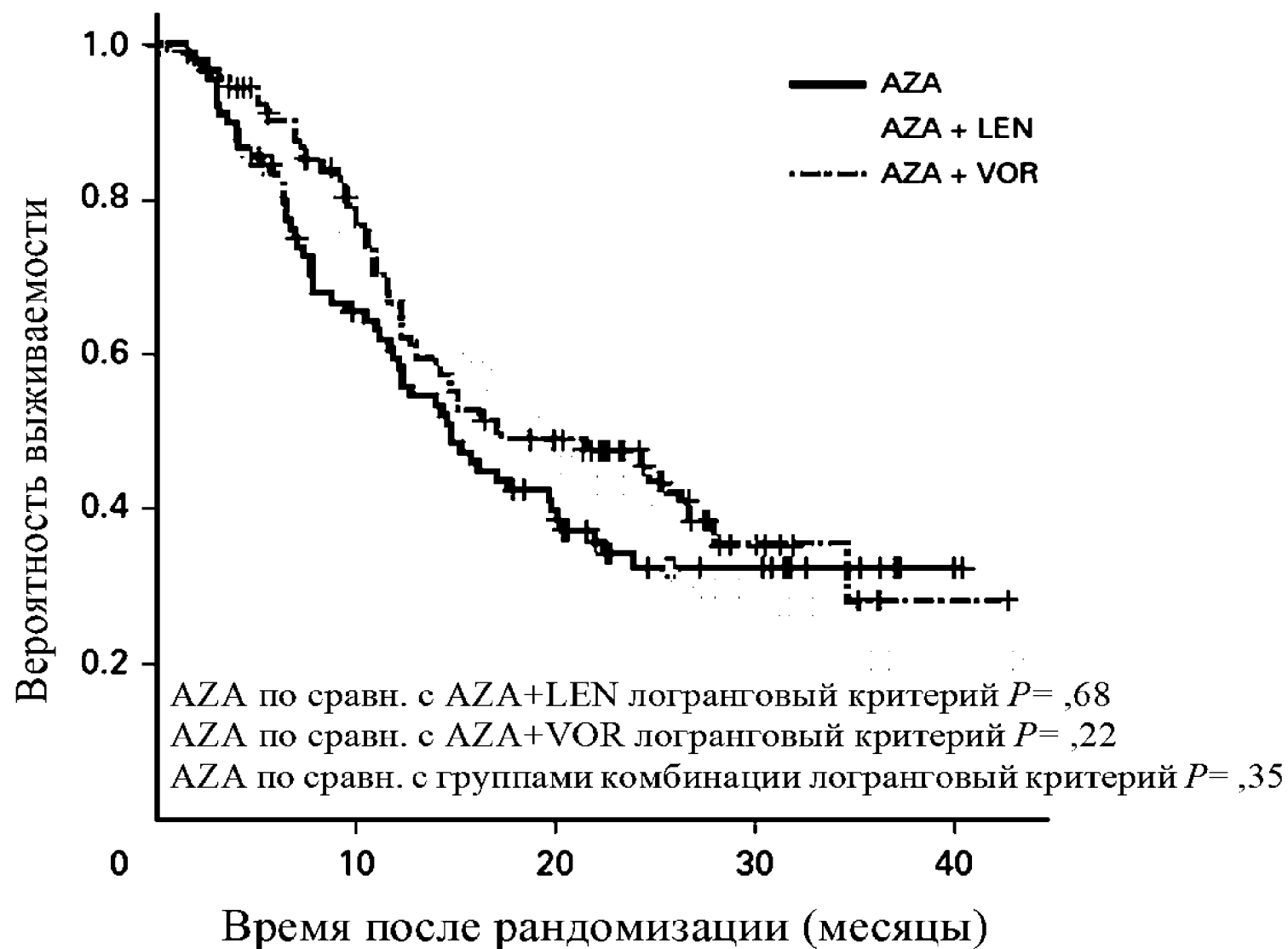
46. Способ по п. 43, при котором 5-азацитидин (азацитидин) и працинонат или его фармацевтически приемлемую соль, изотопный вариант или пролекарственное средство вводят в течение по меньшей мере 5 циклов.

47. Способ по п. 43, при котором 5-азацитидин (азацитидин) и працинонат или его фармацевтически приемлемую соль, изотопный вариант или пролекарственное средство вводят в течение по меньшей мере 6 циклов.

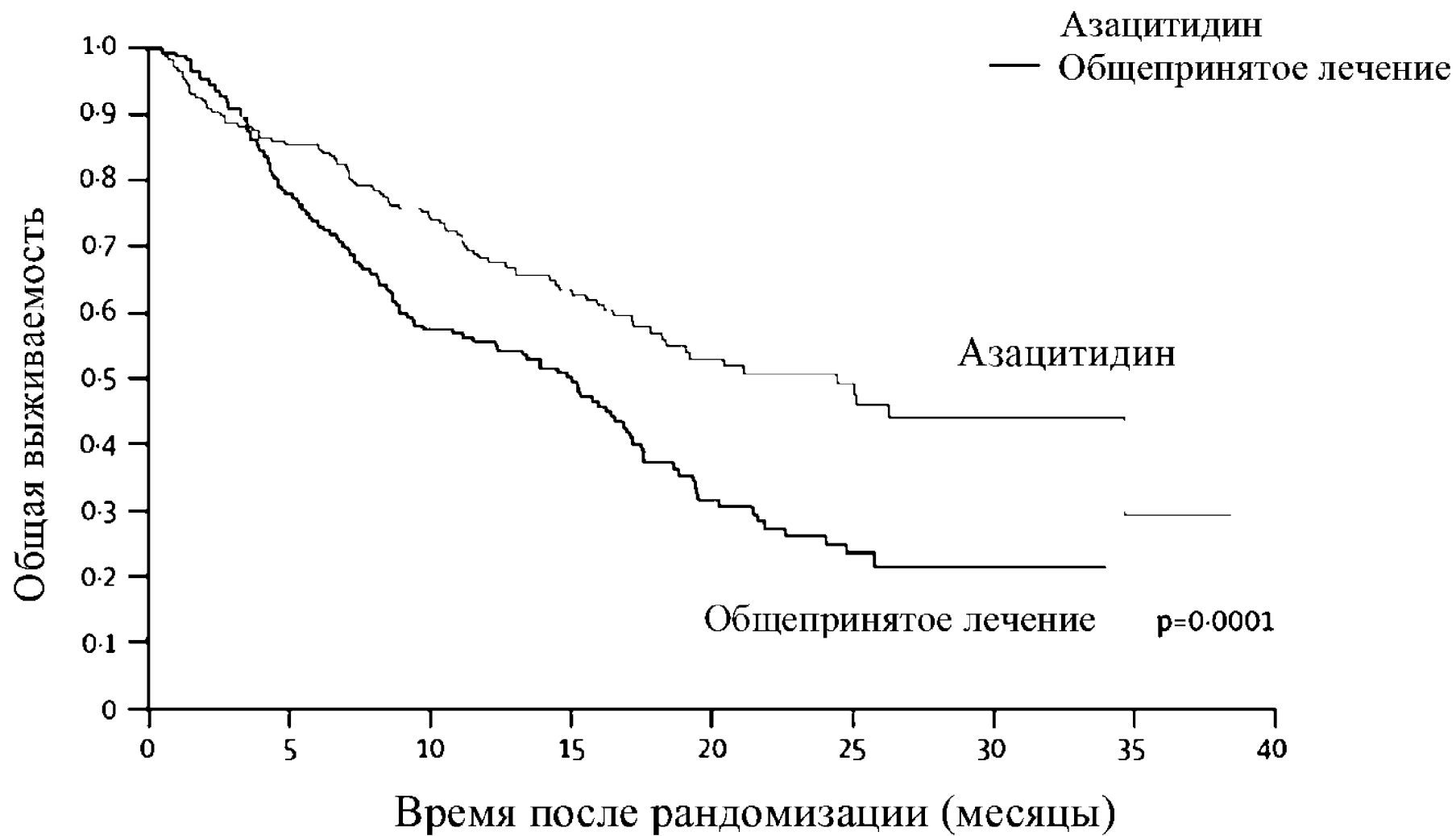
48. Способ по п. 44, при котором 5-азацитидин (азацитидин) и працинонат или его фармацевтически приемлемую соль, изотопный вариант или пролекарственное средство вводят в течение по меньшей мере 3 циклов, после чего следует дополнительное введение прациноната или его фармацевтически приемлемой соли, изотопного варианта или пролекарственного средства, в течение 3 дней каждую неделю в течение 2 недель подряд, после чего следует 2 недели отдыха каждого 28-дневного цикла в течение по меньшей мере 1 цикла.



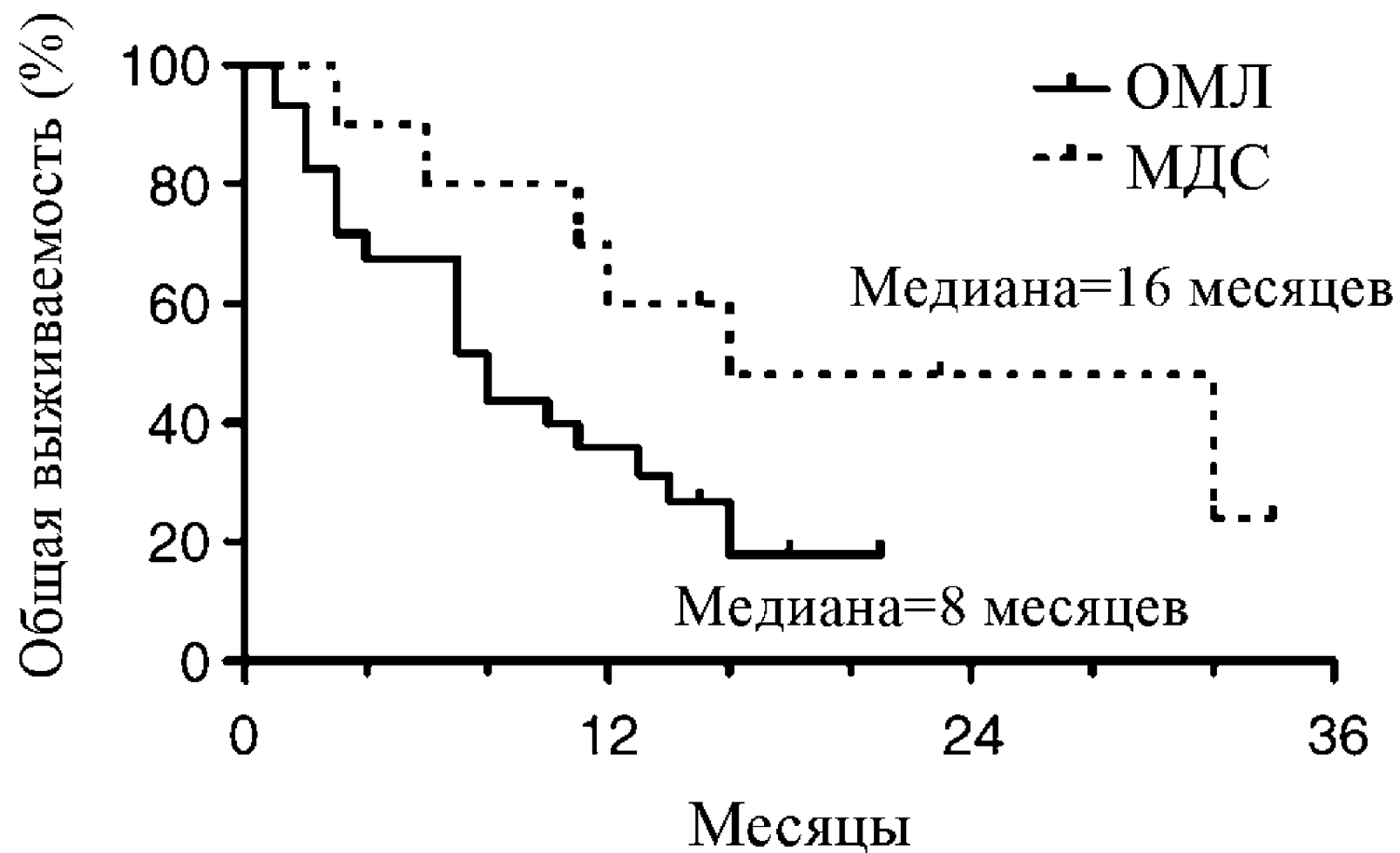
ФИГУРА 1



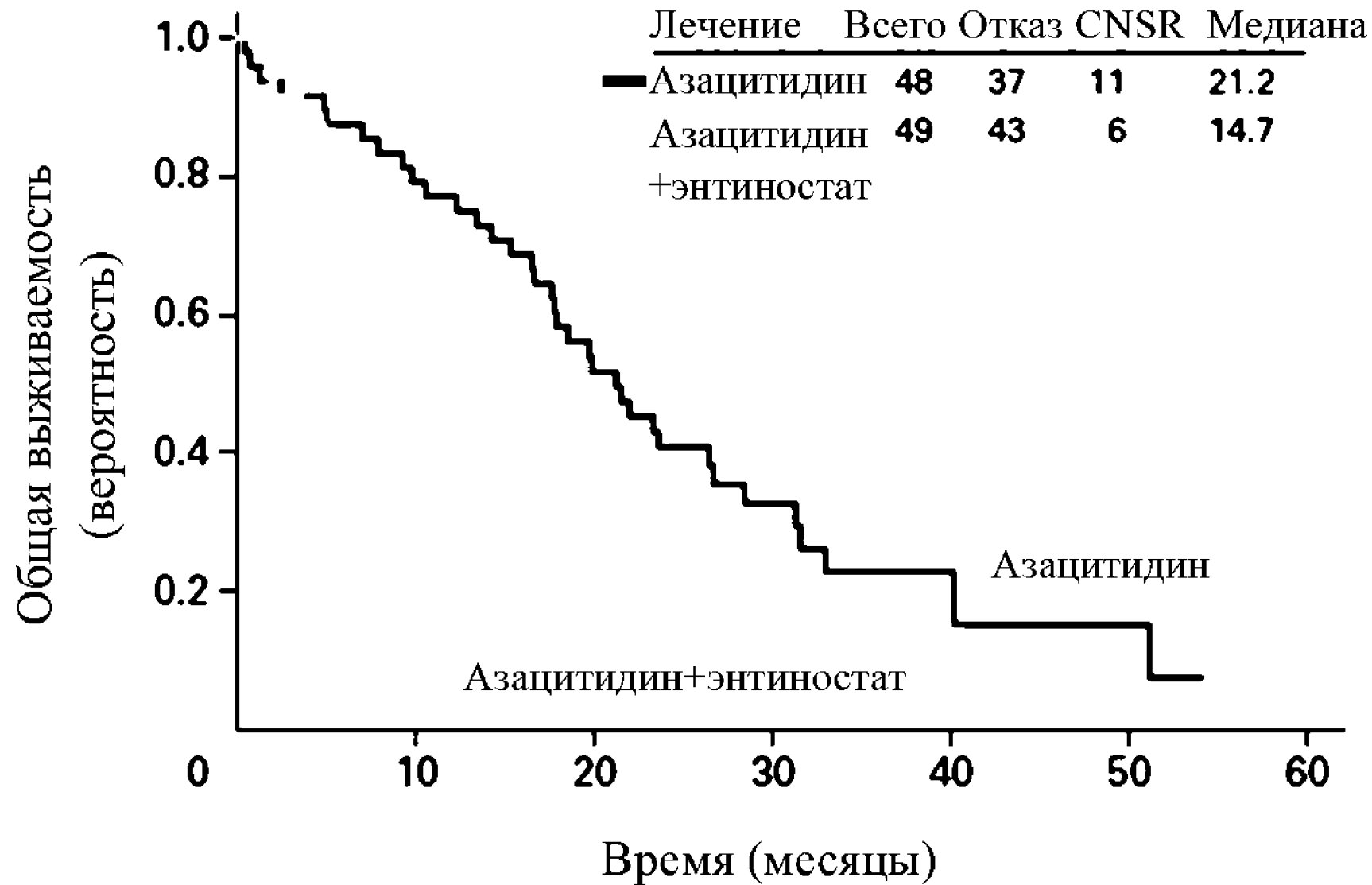
ФИГУРА 2



ФИГУРА 3



ФИГУРА 4



ФИГУРА 5