

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202392050 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.09.25

(51) Int. Cl. *A61K 31/4439* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.01.19

(54) ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ ФЕРРОПОРТИНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ (МДС)

(31) 63/139,586; 21170897.9

(72) Изобретатель:

(32) 2021.01.20; 2021.04.28

Винчи Франческа (US), Манолова
Ваня, Дюрренбергер Франц (CH)

(33) US; EP

(86) PCT/EP2022/051108

(74) Представитель:

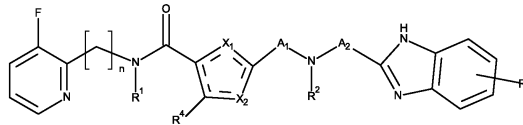
(87) WO 2022/157185 2022.07.28

Салинник Е.А., Ляджин А.В. (KZ)

(71) Заявитель:

ВИФОР (ИНТЕРНЭШНЛ) АГ (CH)

(57) Изобретение относится к применению соединений ингибитора ферропортина общей формулы (I)



для лечения миелодиспластических синдромов (МДС).

202392050

A1

A1

202392050

ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ ФЕРРОПОРТИНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ (МДС)

ОПИСАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ

Изобретение относится к применению соединений общей формулы (I), выступающих в роли ингибиторов ферропортина, для лечения миелодиспластических синдромов (МДС), а также связанных с ними симптомов и патологических состояний.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Железо является важным элементом практически для всех живых организмов ввиду его ключевой роли в эритропоэзе и транспортировке кислорода. Баланс метаболизма железа в основном регулируется на уровне восстановления железа из гемоглобина стареющих эритроцитов, из запасов железа в печени и абсорбции железа, содержащегося в пище, двенадцатиперстной кишкой. Элементарное железо всасывается энтероцитами двенадцатиперстной кишки через специфические системы переноса (DMT-1, ферропортин), переносится в кровотоки и, таким образом, передается в соответствующие ткани и органы, связанные с его носителем трансферрина. Железо играет очень важную роль в организме человека *помимо прочего* для транспортировки кислорода, усвоения кислорода, клеточных функций, например, транспорта электронов в митохондриях, когнитивных функций и т. д., а также, в конечном итоге, для всего энергетического обмена. Организмы млекопитающих не могут выводить или высвобождать железо из организма через активную систему. Гомеостаз железа контролируется печеночным пептидным гормоном гепсидином, который регулирует активность ферропортина, являющегося единственным известным экспортером железа, а следовательно, высвобождение железа из макрофагов, гепатоцитов и энтероцитов. Гепсидин контролирует абсорбцию железа через кишечник и плаценту, а также повторную переработку железа из ретикулоэндотелиальной системы. Выработка гепсидина регулируется непосредственно уровнем железа у организмов, т. е., если организм получает достаточное или избыточное количество железа и кислорода, то вырабатывается большее количество гепсидина, а если уровни железа и кислорода низкие или если имеет место повышенный эритропоэз, то вырабатывается меньшее количество гепсидина. В клетках слизистой оболочки тонкого кишечника и макрофагах гепсидин связывается с ферропортином, тем самым блокируя его функцию экспорта, а также способствуя его

интернализации и деградации. Через этот механизм гепсидин снижает истечение железа из клеток в кровоток. Транспортный белок ферропортин представляет собой трансмембранный белок, состоящий из 571 аминокислоты и экспрессирующийся в печени, селезенке, почках, сердце, кишке и плаценте. В частности, ферропортин локализуется в базолатеральной мембране эпителиальных клеток кишки. Таким образом, ферропортин действует для экспорта диетического железа в кровь. Если гепсидин связывается с ферропортином, то ферропортин транспортируется во внутреннее пространство клетки, где происходит его распад, так что высвобождение железа из клеток впоследствии блокируется. Если ферропортин деактивирован или ингибирован гепсидином таким образом, что он не может экспортировать железо, которое находится в клетках слизистой оболочки, то абсорбция железа в кишечнике блокируется. Снижение гепсидина приводит к повышению активного ферропортина, что обеспечивает возможность усиленной абсорбции диетического железа и высвобождения хранящегося железа, а также приводит к повышенному уровню железа сыворотки.

В случаях патологии повышенный уровень железа приводит к перегрузке железом. Например, поглощение избыточного железа такими органами, как печень и сердце, приводит к накоплению железа. Кроме того, накопление железа в головном мозгу наблюдалось у пациентов, страдающих от нейродегенеративных заболеваний, таких как, например, болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона. Основная часть циркулирующего железа связывается с трансферрином, являющимся классической молекулой транспортировки железа, что предотвращает образование свободного реакционноспособного железа. Фракции железа, которые не связаны с трансферрином (или с другими традиционными связывающимися с железом молекулами, например, гемом, апоферритином, гемосидерином и т. д.), совместно называют железом, не связанным с трансферрином (NTBI). Еще в одном аспекте состояний и заболеваний, связанных с перегрузкой железом, многие проблемы и патологические состояния возникают вследствие избыточных уровней свободного железа в кровотоке, т. е. NTBI.

Ключевым неблагоприятным аспектом такого избытка свободного железа является нежелательное образование радикалов. В частности, ионы железа (II) катализируют образование (в частности, за счет реакции Фентона) активных форм кислорода (АФК). АФК вызывают поражение ДНК, липидов, белков и углеводов, что приводит к масштабным последствиям в клетках, тканях и органах. Образование АФК хорошо известно и, как описано в литературе, вызывает так называемый оксидативный стресс. Подробно описано, что NTBI обладает сильной склонностью к индуцированию АФК, имеющим потенциальную токсичность в отношении клеток и главных органов, в том

числе сердца, печени, поджелудочной железы, почек и костного мозга. Следовательно, перегрузка железом поражает ткани и органы, например, сердце, печень и эндокринной железы (Vinchi, Hell, Platzbecker “Controversies on the consequences of iron overload and chelation in MDS” *Hemasphere*, 27;4(3), 2020; Patel M. et al. “Non Transferrin Bound Iron: Nature, Manifestations and Analytical Approaches for Estimation” *Ind. J. Clin. Biochem.*, 2012; 27(4): 322-332 and Brissot P. et al. Review “Non-transferrin bound iron: A key role in iron overload and iron toxicity” *Biochimica et Biophysica Acta*, 2012; 1820, 403-410).

Миелодиспластические синдромы (МДС) представляют собой группу гетерогенных клональных нарушений костного мозга, которые характеризуются неэффективным гематопозом, приводящим к цитопении периферической крови, а также риском трансформации в лейкоз. МДС является одним из наиболее часто встречающихся приобретенных синдромов отказа костного мозга у взрослых пациентов. Генетические и эпигенетические изменения, которые влияют на гематопозитические стволовые клетки (HSC), а также изменения в гематопозитической нише, приводящие к дегенерации и апоптозу гематопозитических стволовых клеток и клеток-предшественников (HSPC), делают основной вклад в неэффективный гематопоз.

МДС относятся к группе раковых заболеваний, при которых отсутствует созревание HSPC в костном мозгу, поэтому они не становятся здоровыми клетками крови. Как правило на ранних стадиях симптомы не наблюдаются, а поздние симптомы могут включать в себя чувство усталости, одышку, нарушения свертываемости, анемию и частые инфекционные заболевания. Некоторые типы МДС могут развиваться до острого миелоидного лейкоза. При МДС выработка клеток крови является неэффективной, что приводит к нерациональному количеству эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов. Некоторые типы МДС характеризуются повышением количества незрелых клеток крови, называемых миелобластами, в костном мозгу и/или крови. Основой для типов МДС являются специфические изменения в клетках крови и костном мозгу.

Международная прогностическая балльная система (IPSS) и пересмотренная IPSS (IPSS-R) характеризуют различные классы МДС. МДС низкого риска определяются в соответствии с IPSS как имеющие риск 1 от низкого до промежуточного, или в соответствии с пересмотренной IPSS [IPSS-R] как имеющие очень низкий, низкий или промежуточный риск.

В соответствии с IPSS или IPSS-R, миелодиспластические синдромы низкого риска наиболее часто проявляются вместе с симптоматической анемией. В частности, у пожилых пациентов хроническая анемия связана с множественными осложнениями, в том числе с сердечно-сосудистыми осложнениями, повышенными рисками падений и

переломов, а также более короткой выживаемостью. Большая часть пациентов с миелодиспластическими синдромами низкого риска в конечном итоге становится зависимыми от переливания эритроцитов (зависимыми от переливаний), что представляет собой ситуацию, связанную с пониженным качеством жизни и общей выживаемостью.

За счет повышения реализуемости секвенирования и выявления соматических генных мутаций в клинической практике стало возможным выявление дополнительных подтипов МДС, определяемых генетическим сбоем. Такими подтипами является МДС с выделенной *del(5q)* или МДС с мутацией *SF3B1*, и они дополнительно описаны в специальной статье-отчете авторства *L. Malcovati et al.*: “*SF3B1-mutant MDS as a distinct disease subtype: a proposal from the International Working Group for the Prognosis of MDS*”; *Blood, Vol. 136, No. 2, 157-170, 2020.*

Общая биологическая характеристика МДС низкого риска включает в себя дефект самовосстановления и дифференциации гематopoэтической стволовой клетки и клетки-предшественника, что приводит к цитопении. Приблизительно от 60% до 80% пациентов с МДС испытывают симптоматическую анемию, а от 80% до 90% пациентам с МДС и анемией необходимо проводить переливания эритроцитов (RBC) в качестве поддерживающей терапии.

Перегрузка железом является общей характеристикой для МДС как следствие повышенной абсорбции железа кишечником для поддержания расширенного эритропоэза и хронических переливаний RBC, которые зачастую очень важны для коррекции анемии в этой популяции пациентов.

Главными движущими факторами перегрузки железом у пациентов с МДС являются неэффективный эритропоэз и терапия переливаниями крови. Перегрузка железом начинает развиваться у пациентов с МДС перед тем, как они станут зависимыми от переливаний. Это означает, что у пациентов с МДС может развиваться перегрузка железом перед проведением переливаний ввиду имеющегося неэффективного эритропоэза, что активирует усиленную абсорбцию железа для поддержания расширенного эритропоэза при попытке исключить анемию. Облегчение состояния при анемии посредством переливаний RBC является центральной точкой поддерживающей терапии при МДС и как правило переливания остаются преобладающей причиной перегрузки железом в этой популяции пациентов. Неэффективный эритропоэз приводит к подавлению гормона железа гепсидина, что, в свою очередь, запускает естественную абсорбцию железа через энтероциты двенадцатиперстной кишки. Этот механизм делает возможным повышенный приток железа в кровотоки для поддержания первичного эритропоэза в костном мозгу, тем самым формируя перегрузку железом при МДС. Таким

образом, коррекция несбалансированной абсорбции железа путем индукции синтеза гепсидина или дополнения миметиков гепсидина, согласно оценкам, является привлекательным терапевтическим подходом для нормализации разрегулированного метаболизма железа при МДС.

Необходимость проведения хронической терапии переливаниями для пациентов с МДС зачастую приводит к вторичной перегрузке железом с возникающими в результате этого последствиями, опасными для жизни пациентов в этой популяции. При том, что зависимость от переливаний как таковая является негативным прогностическим фактором, отражающим плохую работу костного мозга, последующая перегрузка железом ввиду переливаний оказывает дополнительное дозозависимое негативное воздействие на выживаемость пациентов с МДС низкого риска. Недавно полученные данные в действительности делают предположение, что маркеры перегрузки железом предвещают относительно плохой прогноз, а ретроспективный анализ демонстрирует, что железохелатирующая терапия связана с продленной выживаемостью пациентов с МДС, которые зависят от переливаний.

Диагноз подозрения на МДС основывается на клиническом и гематологическом анализе, дополненном генетическим анализом на наличие возможных генетических нарушений. До настоящего времени лечение МДС включало в себя поддерживающую терапию, терапию лекарственными средствами и трансплантацию гематopoэтических стволовых клеток. Поддерживающая терапия может включать в себя периодические или регулярные переливания крови, прием лекарственных препаратов для повышения выработки эритроцитов, в том числе эритропоэтин-стимулирующих препаратов, а также прием антибиотиков. Известные лекарственные средства, применяемые для лечения МДС, включают в себя леналидомид, антитимоцитарный глобулин и азацитидин. Еще одним вариантом лечения для пациентов с МДС является химиотерапия с последующей трансплантацией стволовых клеток от донора.

Поскольку накопление железа является ранним событием в подгруппе пациентов с МДС с потенциально негативными эффектами, а хелаторы железа зачастую демонстрируют нежелательные побочные эффекты, в том числе желудочно-кишечные симптомы, существует потребность в новых подходах для борьбы с состоянием перегрузки железом, связанным с МДС, и реализации текущих доступных терапевтических стратегий с целью повышения качества жизни и прогноза для этой популяции пациентов, а также задержки развития лейкоза. Поскольку МДС в основном влияет на популяцию пожилых пациентов, большинство пациентов не может переносить подходы с интенсивной терапией, например, трансплантацию аллогенных

гематопоэтических стволовых клеток. Кроме того, пожилые пациенты сложно переносят необходимость в регулярных переливаниях крови. Таким образом, существует потребность в новых терапевтических подходах, в которых исключены недостатки доступных способов лечения.

В новом терапевтическом подходе под названием Луспатерцепт рекомбинантный сконструированный белок слияния, который связывает лиганды семейства трансформирующего фактора роста β для уменьшения сигналинга SMAD2 и SMAD3, продемонстрировал обнадеживающие результаты в исследовании фазы 2 (P. Fenaux et al.: “Luspatercept in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes”; *N Engl J Med*, 382: 140-151, 2020).

Луспатерцепт вводят парентеральным путем. Луспатерцепт и его применение в лечении симптомов бета-талассемии, в том числе выработки дефектных эритроцитов в костном мозгу и неэффективного эритропоэза, описано, например, в WO2016183280.

Парентеральное введение лекарственных средств как правило требует помощи со стороны медицинского персонала, что может повысить затраты на лечение и повлиять на комплаентность пациента, накладывая на него дополнительное бремя. Пероральный прием лекарственных средств обладает преимуществами по сравнению с парентеральным введением, например, простотой приема для пациентов, в частности, для пожилых пациентов, высокой степенью гибкости в отношении дозировок и состава, рентабельностью, меньшими ограничениями в связи со стерильностью и риском инфекции, развития реакции в месте инфекции и выработки антител к лекарственному средству.

Учитывая значительно опасную ситуацию для жизни пациентов, страдающих от МДС, очевидна необходимость в новых и улучшенных вариантах лечения, которые обеспечивали бы повышенную выживаемость и улучшенное качество жизни для пациентов, страдающих от МДС,

Помимо описанного лечения Луспатерцептом, МДС до этого момента традиционно лечили с помощью проведения регулярных переливаний крови (переливаний RBC), которые сопровождалась регулярным сопутствующим лечением железохелатирующими соединениями с целью постоянного удаления избыточного железа, являющегося результатом вторичной перегрузки железом, вызванной регулярными переливаниями крови.

К общепризнанным лекарственным средствам, применяемым в хелаторной терапии, относится дефероксамин (также известен как дезферриоксамин В или Десферал®). Двумя новыми лекарственными средствами для железохелатирующей

терапии, которые были лицензированы для применения на пациентах, которым проводят регулярные переливания крови для лечения талассемии, приводящей к развитию перегрузки железом, являются деферазирокс (также известен как Эксиджад®) и деферипрон (также известен как Феррипрокс®).

В WO2013/086312 A1 описаны составы для перорального применения, в том числе аналоги полиэфира десазадесферритиоцина (DADFT-PE) для лечения перегрузки железом, например, врожденной и приобретенной анемии с зависимостью от переливаний, посредством хелатирования железа в качестве основного механизма действия.

Недостатком лечения МДС регулярными переливаниями крови является продолжающаяся потребность в регулярных переливаниях и регулярном удалении избыточного железа хелаторной терапией для пациентов. Кроме того, известно, что общепризнанные лекарственные средства для железохелатирующей терапии обладают токсическим потенциалом, что потенциально становится проблемой при продолжительном введении вследствие продолжительной потребности в терапии переливаниями.

Низкомолекулярные соединения, обладающие активностью в качестве ингибиторов ферропортина, описаны в международных заявках WO2017/068089 и WO2017/068090. Кроме того, международная заявка WO2018/192973 относится к специфическим солям выбранных ингибиторов ферропортина, описанных в WO2017/068089 и WO2017/068090. Ингибиторы ферропортина, описанные в упомянутых трех международных заявках, пересекаются с соединениями согласно формулы (I), используемыми в настоящей заявке. Ссылка на потенциальное лечение МДС упоминается в них лишь в общем смысле в перечне возможных предписаний, не предоставляя при этом каких-либо данных. В неопубликованной международной заявке PCT/EP2020/070391 описано применение выбранной группы ингибиторов ферропортина в лечении зависимой от переливаний талассемии.

В статье авторства Manolova Vania et al. "Oral ferroportin inhibitor ameliorates ineffective erythropoiesis in a model of [beta]-thalassemia", The Journal of Clinical Investigation, Vol. 130, №1, 02.01.2020, страницы 491-506, XP055844753, описаны экспериментальные исследования, проведенные с выбранным соединением перорального ингибитора ферропортина (VIT-2763, которое соответствует Примеру соединения 127 в настоящей заявке), которые демонстрируют, что VIT-2763 уменьшает неэффективный эритропоэз и улучшает состояние при анемии, а также предотвращает нагрузку печени железом в мышинной модели β-талассемии. В статье делается предположение о

потенциальной (ожидаемой) эффективности VIT-2763 при коррекции неэффективного эритропоэза и перегрузке железом при ряде заболеваний, в том числе, помимо прочего, потенциальной эффективности в улучшении состояния при миелопролиферативном/миелодиспластическом нарушении, таком как МДС.

В статье авторства Frank Richard et al: “Oral ferroportin inhibitor VIT-2763: First-in-human, phase 1 study in healthy volunteers”, American Journal Of Hematology, Vol. 95, №1, 19.11.2019, страницы 68-77, XP055657378, представлены результаты первого исследования фазы 1 с участием человека, в котором оценивали безопасность, переносимость, фармакокинетику и т. д. соединения перорального ингибитора ферропортина VIT-2763 у здоровых добровольцев. Как и в вышеуказанной статье авторства Manolova et al. (2020), в разделе обсуждений данной статьи также делается предположение о потенциале VIT-2763 ввиду его способности к ограничению абсорбции железа для улучшения эритропоэза и состояния при анемии у пациентов с неэффективным эритропоэзом, например, при МДС.

Патогенез, лежащий в основе МДС и β -талассемии, значительно отличается. Значительные отличия в механизмах неэффективного эритропоэза при β -талассемии по сравнению с МДС имеют место с учетом нескольких аспектов, являющихся уникальными для МДС, но отсутствующими для β -талассемии.

Неэффективный эритропоэз при МДС в сравнении с β -талассемией:

Неэффективный эритропоэз является характерным признаком других заболеваний, например, талассемии. Неэффективный эритропоэз развивается в условиях, при которых эритроидные клетки-предшественники или не созревают, умирая в процессе превращения в эритроциты, или развиваются до атипичных эритроцитов и преждевременно умирают. Несмотря на то, что как при талассемии, так и при МДС, наблюдается неэффективный эритропоэз, лежащие в основе молекулярные механизмы отличаются между собой.

При β -талассемии неэффективный эритропоэз характеризуется размножением, ограниченной дифференциацией и преждевременной гибелью эритроидных предшественников, процессом, который опосредуется факторами, вовлеченными в клеточный цикл, всасывание железа и синтез гемов. В частности, дисбаланс выработки α - и β -глобиновых цепей приводит к избытку гемов, а α -глобиновые элементы накапливаются в виде гемихромов. Гемихромы представляют собой токсичные агрегаты, которые усиливают оксидативный стресс и приводят к гибели клеток ввиду наличия реакционноспособного фрагмента железа. Гемихромы осаждаются на мембранах эритроцитов (RBC), вызывая изменения структуры мембраны, индуцируя перекисное

окисление липидов и приводя к оголению анионных фосфолипидов, что в совокупности приводит к преждевременному выходу RBC из кровотока. При β -талассемии ограничение железа в эритроидных предшественниках действует в роли компенсаторного механизма, за счет чего сниженное клеточное железо приводит к пониженному синтезу гемов и меньшему количеству гемихромов. Доставка меньших количеств железа большему количеству эритроидных предшественников приводит к пониженной средней клеточной концентрации гемоглобина (MCH) и меньшему количеству гемихромов. Ввиду того, что гемихромы и АФК вызывают неэффективный эритропоэз при β -талассемии, ограничение железа и пониженное эритроидное всасывание железа дает более эффективный эритропоэз, нормализует структуру RBC и продолжительность жизни, повышает циркулирующий Hb и обеспечивает реверсию спленомегалии. Таким образом, применение лекарственных средств, которые снижают всасывание железа из диеты, улучшает эритропоэз при β -талассемии.

Несмотря на то, что неэффективный эритропоэз характеризуется управляемым эритропоэтином размножением эритроидных предшественников ранней стадии, связанным с апоптозом эритроидных предшественников как при β -талассемии, так и при МДС, размножение эритронов является более серьезным при β -талассемии, а клеточные и молекулярные механизмы, лежащие в основе неэффективного эритропоэза и его усугубления ввиду избытка железа, отличаются при β -талассемии и МДС. В отличие от β -талассемии, где железо является центральным фактором патогенеза заболевания за счет осаждения гемихрома, МДС является заболеванием HSC, которое потенциально усугубляется, хотя и не управляется прямым образом, железом, а также характеризуется неэффективным эритропоэзом и гематопозом. В то время, как при β -талассемии неэффективный эритропоэз вызван преждевременной гибелью эритроидных предшественников ввиду образования гемихрома, при МДС он был связан с задержкой дифференциации и повышенным апоптозом эритроидных предшественников, индуцированных генетическими очагами, исходящими из HSPC, а также избыточными провоспалительными цитокинами и иммунными нарушениями в нише костного мозга, и он является независимым от гемихром, которые не вырабатываются при МДС.

Таким образом, избыток железа с большой долей вероятности усугубляется, а его ограничение улучшает эти механизмы, как описано ниже:

(1) Вклад железа в неэффективный эритропоэз при МДС:

Ввиду отсутствия образования гемихрома, природа внесения вклада железом в неэффективный эритропоэз при МДС отличается от случая с β -талассемией.

- Железо напрямую влияет на HSPC, вероятно, делая свой вклад в истощение HSPC и, следовательно, неэффективный эритропоэз. АФК тесно связаны с гематопоезом: в то время как некоторое количество АФК является критическим для координированной пролиферации и дифференциации HSPC, избыточное количество АФК приводит к повышенному обмену стволовых клеток и в результате к истощению HSC. Таким образом, воздействие избыточного железа на HSC в нише костного мозга способствует образованию АФК в HSC, индуцируя апоптоз в гематопоетических предшественниках и делая вклад в неэффективный эритропоэз.
- Железо напрямую влияет на эритроидный отросток. Воздействие повышенного количества железа на эритроидные предшественники индуцирует диспластические изменения, а также существенно ухудшает дифференциацию эритробластов и созревание RBC, вызывая общее снижение образования колоний взрывообразующих единиц и апоптоза эритробластов. Хелатирующие и антиоксидантные средства обращают эти события в противоположном направлении. В соответствии с этими наблюдениями, HSC от обработанного железом животного с МДС и от пациентов с МДС, имеющих умеренно повышенный сывороточный ферритин (>250 мкг/л), демонстрируют нарушенную пролиферацию исключительно в эритроидном отростке. Недавно обнаруженные данные позволяют предположить, что внутриклеточный оксидативный стресс нарушает развитие эритроидов, что может быть активно облегчено путем модуляции экспрессии ферропортина на этих клетках. Повышенная чувствительность эритроидных предшественников к токсичности железа может быть вызвана эффектом от воздействия лабильного железа и/или удержания железа в митохондриях, особенно при МДС-КС (МДС с кольцевыми сидеробластами). При МДС-КС эритроидные предшественники накапливают железо в митохондриях (проявляясь в виде кольцевых сидеробластов). Удержания железа в митохондриях приводит к снижению включения железа в гемы, что делает вклад в оксидативный стресс и гипоксию, дополнительно подпитывая расширенный, но неэффективный эритропоэз при МДС. Естественно, железо в кольцевых сидеробластах осаждается в митохондриальном ферритине, уровни которого коррелировали с ранним апоптозом эритробластов при МДС-КС. Прежде всего, это позволяет предположить, что избыток железа усугубляет неэффективный эритропоэз за счет усиления дефекта дифференциации и предрасположенности к апоптозу у эритроидных предшественников при МДС.

(2) Вклад железа в прогрессирование лейкоза:

Помимо неэффективного эритропоэза, было сделано предположение, что при МДС наличие лабильного железа плазмы и связанного повышения лабильного клеточного железа, а также выработка АФК, играют роль в патогенезе заболевания за счет повышенной скорости апоптоза и геномной нестабильности HSPC, изменений микросреды костного мозга и прогрессирования заболевания в сторону острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) и связанных с МДС признаков. Образование АФК и маркеры оксидативного повреждения ДНК усиливаются и дополнительно усугубляются трансфузионной перегрузкой железом в костном мозгу пациентов с МДС и корректируются железохелатирующей терапией. Избыток железа также был вовлечен в индуцирование эпигенетических нарушений и эрозию теломер. Общий оксидативный стресс, индуцированный железом, повреждение ДНК и сокращение теломер, вероятно, делают вклад в мутагенез костного мозга, делая акцент на железе, как на потенциальном дополнительном драйвере геномной нестабильности и злокачественной трансформации при МДС. Несмотря на неспособность активации лейкозной трансформации стволовых клеток как таковой, перегрузка железом может ускорить прогрессирование лейкоза путем опосредования генотоксического стресса в сильно пролиферирующих HSPC. Более того, истощение нормальных HSC ввиду их выхода из состояния покоя, индуцированного повышением АФК, управляемым железом, вероятно, делает вклад в выборочное размножение клона МДС. Это свидетельствует о том, что железо, способствуя злокачественной трансформации и нормальному истощению HSC, может играть роль в клональном размножении и прогрессировании миелоидного лейкоза.

(3) Вклад железа в нарушение микросреды костного мозга:

Нарушение микросреды костного мозга играет важнейшую роль в патогенезе МДС и развитии МДС низкого риска до более агрессивного заболевания. Ввиду ключевой функции микросреды костного мозга в поддержании, самовосстановлении и дифференциации HSC, ее изменения были вовлечены в нарушение гематопоза, а также в апоптоз клеток-предшественников и дисплазию. Железо делает вероятный вклад в пониженную выживаемость и функциональное нарушение множества типов клеток в микросреде костного мозга, в том числе мезенхимальных стромальных клеток (МСК), костных клеток, иммуноцитов и сосудистых эндотелиоцитов. Управляемые железом изменения компартмента мезенхимальных клеток влияют на их функцию поддержания гематопоза. Действительно, экспрессия нескольких молекул адгезии и секреция цитокинов изменяется в клетках стромы костного мозга в условиях перегрузки железом, нарушая их способность к поддержанию роста гематопоэтических клеток. Более того, иммуномодуляторная роль железа и переливания ввиду индуцирования измененных

функций клеток и выработки цитокинов в иммунocyтах, вероятно, играют роль в дисфункции ниши костного мозга и нарушенном гематопозе у пациентов с МДС, которые зачастую представляют собой провоспалительную нишу.

(4) Вклад перегрузки железом в токсичность для органов:

Помимо костного мозга, изменения метаболизма железа также могут влиять на другие органы. Подобно β -талассемии, было продемонстрировано, что перегрузка железом при МДС, которая вызвана множественными переливаниями, является токсичной для различных органов, таких как печень, сердце, поджелудочная железа, щитовидная железа и шишковидная железа, приводя к повышенной заболеваемости и смертности.

Авторами настоящего изобретения неожиданно было обнаружено, что соединения ингибитора ферропортина, которые описаны в настоящему документе, не только блокируют ферропортин, но также дополнительно улучшают следующие аспекты при МДС в устойчивом состоянии:

- неэффективный эритропоэз,
- выживаемость HSC,
- размножение миелоидных клеток,
- воспаление в микросреде костного мозга,
- перегрузка железом в тканях.

Несмотря на то, что неэффективный эритропоэз улучшается за счет ограничения железа, опосредованного ингибитором ферропортина, как при β -талассемии, так и при МДС, лежащий в основе механизм фокусируется на снижении образования гемихром в эритроидных предшественниках при β -талассемии, тогда как при МДС он фокусируется на мультифакторном улучшении качества и количества HSC и эритроидных предшественников (например, снижение апоптоза, улучшение созревания) ввиду пониженного количества АФК при сниженной доступности железа.

Улучшения аспектов, являющихся уникальными для МДС, в том числе ограниченное истощение пула HSC, уменьшение размножения миелоидных клеток и прогрессирования лейкоза, а также пониженное воспаление в микросреде костного мозга, неожиданно демонстрируют эффективность также и при МДС, будучи основанными на дополнительном и другом режиме действия по сравнению с β -талассемией.

Важно отметить, что обнаруженные авторами настоящего изобретения данные доказывают, что усиленная абсорбция железа является патологически релевантной, а ее ингибирование через ингибиторы ферропортина, описанные в настоящем документе, имеют терапевтическую пользу при МДС в устойчивом состоянии за счет модуляции

лежащих в основе патофизиологических механизмов, в том числе неэффективного эритропоэза, истощения HSC и размножения миелоидных клонов.

ЗАДАЧА ИЗОБРЕТЕНИЯ

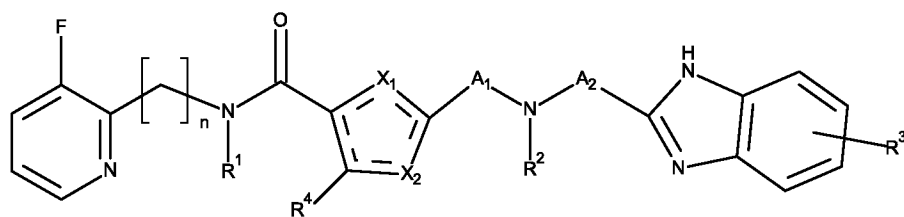
Задачей настоящего изобретения является представление нового способа лечения миелодиспластических синдромов (МДС). В качестве конкретной задачи настоящего изобретения можно рассматривать представление новых лекарственных соединений для эффективного лечения МДС, а также связанных с ними симптомов и патологических состояний, или снижения нагрузки, связанной с традиционными способами лечения МДС. В частности, должны быть представлены новые лекарственные соединения для лечения МДС, а также связанных с ними симптомов и патологических состояний, или снижения нагрузки, связанной с традиционными способами лечения МДС, с использованием улучшенных путей введения, таких как, в частности, пероральный прием, для упрощения введения, уменьшения побочных эффектов, возникающих в результате парентерального введения, улучшения комплаентности пациентов, экономии затрат на лечение и снижения терапевтической нагрузки для пациентов. В качестве еще одного аспекта изобретения можно рассматривать представление соединений для лечения МДС, а также связанных с ними симптомов и патологических состояний, которые будут более простыми и дешевыми в получении по сравнению с лекарственными средствами, основанными на рекомбинантных сконструированных белках или генетически сконструированных лекарственных соединениях.

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Авторами настоящего изобретения неожиданно было обнаружено, что соединения общей формулы (I), описанные в настоящем документе, которые действуют в роли ингибитора ферропортина (Fpn1), могут применяться для лечения МДС, а также связанных с ним симптомов и патологических состояний, таких как, в частности, выработка дефектных эритроцитов в костном мозгу, неэффективный гематопоз, такой как, в частности, неэффективный эритропоэз, низкие уровни гемоглобина/анемия, перегрузка железом и множественная дисфункция органов, перегрузка печени и почек железом, а также перегрузка сердца железом. Еще в одном аспекте соединения ингибитора ферропортина, описанные в настоящем документе, могут применяться для снижения количества незрелых клеток костного мозга и миелобластов у пациентов с МДС, а следовательно, размножения миелоидных клеток, обеспечивая возможную

профилактику или задержку развития лейкоза у пациентов с МДС, для снижения выработки воспалительных цитокинов в виде $\text{TNF}\alpha$ и $\text{IL-1}\beta$ макрофагами и/или улучшения микросреды костного мозга. В частности, новые и неожиданные результаты, демонстрирующие задержку развития лейкоза, предлагают новый подход в лечении лейкоза соединениями ингибитора ферропортина, описанными в настоящем документе.

Следовательно, первый аспект настоящего изобретения относится к соединениям приведенной ниже формулы (I) для применения в лечении миелодиспластических синдромов (МДС):



(I)

где

X^1 представляет собой N или O; и

X^2 представляет собой N, S или O;

при условии, что X^1 и X^2 отличаются;

R^1 выбран из группы, состоящей из

- водорода и
- необязательно замещенного алкила;

n представляет собой целое число от 1 до 3;

A^1 и A^2 независимо выбраны из группы алкандиола

R^2 представляет собой

- водород или
- необязательно замещенный алкил;

или

R^1 и R^2 вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют необязательно замещенное 4-6-членное кольцо;

R^3 представляет собой 1, 2 или 3 необязательных заместителя, которые могут быть независимо выбраны из группы, состоящей из

- галогена,
- циано,
- необязательно замещенного алкила,
- необязательно замещенного алкокси и
- карбоксильной группы;

R^4 выбран из группы, состоящей из

- водорода,
- галогена,
- C_1 - C_3 -алкила и
- галогензамещенного алкила;

в том числе также к его фармацевтически приемлемым солям, сольватам, гидратам и полиморфам.

Показание

Настоящее изобретение относится к выбранному медицинскому применению соединений формулы (I), а также его солей, сольватов, гидратов и полиморфов, как описано в настоящем документе, для лечения МДС.

Лечение миелодиспластических синдромов (МДС) и/или связанных с ними симптомов включает в себя лечение неэффективного гематопоеза, в частности, неэффективного эритропоеза.

Лечение МДС и/или связанных с ними симптомов дополнительно включает купирование, профилактику или задержку развития лейкоза, уменьшение количества незрелых клеток костного мозга и размножения миелоидных клеток, снижение выработки воспалительных цитокинов в виде $TNF\alpha$ и $IL-1\beta$ макрофагами и/или улучшение микросреды костного мозга.

Как было указано выше, несколько подтипов МДС классифицируются в международной прогностической балльной системе (IPSS) и пересмотренной IPSS (IPSS-R). МДС низкого риска определяются в соответствии с IPSS как имеющие риск от низкого

до промежуточного 1, или в соответствии с пересмотренной IPSS [IPSS-R] как имеющие очень низкий, низкий или промежуточный риск.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы (I) или его солям, сольватам, гидратам и полиморфам для лечения МДС, причем пациенты с МДС выбраны из индивидуумов, страдающих от миелодиспластических синдромов очень низкого риска, низкого риска или среднего риска согласно балльной системе IPSS / IPSS-R. Предпочтительным является лечение МДС низкого риска (IPSS).

Кроме того, определяются генетические подтипы МДС, такие как МДС с выделенной del(5q) или МДС с мутацией SF3B1. В статье-отчете авторства Malcovati et al. (2020), которая была упомянута выше, также определены подтипы МДС и диагностические критерии для случаев МДС, которые перечислены в представленной далее Таблице 1:

Наименование	Отростки	Цитопении	RS (%)*	Бласты КМ и ПК (%)	Цитогенетика
MDS-SLD	1	1 или 2	<15/<5‡	КМ <5, ПК <1, телец Ауэра нет	Любая, если не удовлетворяет всем критериям для МДС с выделенной del(5q)
MDS-MLD	2 или 3	1-3	<15/<5‡	КМ <5, ПК <1, телец Ауэра нет	Любая, если не удовлетворяет всем критериям для МДС с выделенной del(5q)
MDS-RS MDS-RS-SLD	1	1 или 2	≥15/≥5‡	КМ <5, ПК <1, телец Ауэра нет	Любая, если не удовлетворяет всем критериям для МДС с выделенной del(5q)
MDS-RS-MLD	2 или 3	1-3	≥15/≥5‡	КМ <5, ПК <1, телец Ауэра нет	Любая, если не удовлетворяет всем критериям для МДС с выделенной del(5q)
MDS выделенной del(5q)	1-3	1-2	Нет или любой	КМ <5, ПК <1, телец Ауэра нет	Любая, если не удовлетворяет всем критериям для МДС с выделенной del(5q) Del(5q) отдельно или с 1 дополнительной аномалией за исключением – 7 или del(7q)

MDS-EB					
MDS-EB-1	0-3	1-3	Нет или любой	КМ 5-9 или ПК 2-4, телец Ауэра нет	Любая
MDS-EB-2	0-3	1-3	Нет или любой	КМ 10-19 или ПК 5-19, телец Ауэра нет	Любая
MDS-U					
1% бластов крови	1-3	1-3	Нет или любой	КМ <5, ПК = 1, § телец Ауэра нет	Любая
SLD и панцитопения	1	3	Нет или любой	КМ <5, ПК <1, телец Ауэра нет	Любая
Определение цитогенетической аномалии	0	1-3			МДС-определяющая аномалия
Рефрактерная цитопения в детстве	1-3	1-3	<15	КМ <5, ПК <1, телец Ауэра нет	Любая
			Нет	КМ <5, ПК <2	

КМ, костный мозг; MDS-EB, МДС с избыточными бластами; MDS-U, МДС неклассифицируемая; ПК, периферическая кровь

*RS в виде процента эритроидных элементов костного мозга.

† Цитогенетика с помощью традиционного кариотипного анализа.

‡ Если присутствует мутация SF3B1

§ Один процент бластов ПК должен записываться в ≥ 2 отдельных случаях.

|| Случаи с $\geq 15\%$ RS по определению имеют значительную эритроидную дисплазию и классифицируются как MSD-RS-SLD

Еще один аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы (I) или их солям, сольватам, гидратам и полиморфам для лечения МДС, выбранного из одного из случаев МДС, определенных в приведенной выше Таблице 1.

Еще в одном аспекте изобретения пациенты с МДС, подлежащие лечению, выбраны из одной или более следующих групп пациентов, причем индивидуумы характеризуются одним или более из следующих признаков:

- страдают от миелодиспластических синдромов с кольцевыми сидеробластами (КС), согласно критериям Всемирной организации

здоровоохранения, которые характеризуются наличием $\geq 15\%$ кольцевых сидеробластов или $\geq 5\%$ кольцевых сидеробластов, если присутствует мутация SF3B1, или $< 5\%$ бластов костного мозга;

- страдают от миелодиспластических синдромов с уровнями эритропоэтина выше 200 ед/литр;
- страдают от эритроидной дисплазии;
- страдают от цитопении, в частности, периферической цитопении;
- количество бластов костного мозга $< 5\%$;
- количество бластов периферической крови $< 1\%$;
- страдают от миелодиспластических синдромов со сниженной реакцией на агентов, стимулирующих эритропоэз, или с ее отсутствием;
- страдают от миелодиспластических синдромов с делецией хромосомы 5q (del[5q]);
- являются пациентами с мутацией SF3B1;
- являются пациентами с сильно даун-регулируемыми генами PPOX и/или ABCB7 по сравнению со здоровыми индивидуумами;
- они зависимы от переливаний или им проводят регулярные переливания эритроцитов в количестве ≥ 2 единиц каждые 8 недель.

Один аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы (I) или их солям, сольватам, гидратам и полиморфам для лечения МДС, зависящего от переливаний.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы (I) или их солям, сольватам, гидратам и полиморфам для лечения МДС, зависящего от переливаний, т. е. к лечению МДС, согласно настоящему изобретению, причем выбранная группа пациентов характеризуется потребностью в проведении регулярных переливаний крови или представляет собой группу зависящих от переливаний пациентов. Такие регулярные переливания крови или зависимость от переливаний характеризуется:

- а) повторными переливаниями крови с одинаковыми единицами эритроцитов (RBC) через разные последовательные интервалы времени или
- б) повторными переливаниями крови с одинаковыми единицами RBC через одинаковые последовательные интервалы времени, или
- в) повторными переливаниями крови с разными единицами RBC через одинаковые последовательные интервалы времени, или
- г) повторными переливаниями крови с разными единицами RBC через разные последовательные интервалы времени.

Термин «лечить», «лечение» или «лечат» в контексте применения настоящего изобретения включает в себя смягчение по меньшей мере одного симптома или патологического состояния, связанного с МДС. Неограничивающие примеры симптомов или патологических состояний, связанных с МДС, включают в себя выработку дефектных эритроцитов в костном мозгу, неэффективный гематопоз, такой как, в частности, неэффективный эритропоз, дефицитные уровни гемоглобина, множественную дисфункцию органов, перегрузку железом, анемию, перегрузку печени железом и перегрузки сердца железом, а также симптомы, которые описаны выше и ниже в примере.

Термин «лечить», «лечение» или «лечат» в контексте настоящего изобретения также включает в себя профилактику, например, путем введения соединений по настоящему изобретению перед или одновременно с переливанием крови, проводимым пациентам с МДС, которые зависят от переливаний крови, для профилактики или по меньшей мере смягчения возникновения патологических состояний, вызываемых переливаниями.

Пациенты с МДС могут иметь острую перегрузку железом ввиду регулярных переливаний крови (ПК). Основными целями терапии переливаниями крови при лечении МДС являются коррекция анемического состояния и подавление эритропоза. Считается, что ее проводят при уровне $Hb \geq 9$ г/дл. Таким образом, еще в одном аспекте лечения пациентов с МДС введение соединений ингибитора ферропортина формулы (I), согласно настоящему изобретению, способствует предотвращению кишечной абсорбции железа в течение интервалов между переливаниями, что помогает дополнительно снизить нагрузку железом у пациентов с МДС.

Наблюдалось, что у пациентов с МДС имеются повышенные уровни железа, не связанного с трансферрином (NTBI). NTBI выделяется макрофагами, которые рециркулируют поврежденные RBC, возникшие в результате образование незрелых RBC в костном мозгу и/или содержащиеся в перелитых единицах RBC, и запускает оксидативный стресс, поражение сосудов и перегрузку органов железом (*Baek J. H. et al, "Iron accelerates hemoglobin oxidation increasing mortality in vascular diseased guinea pigs following transfusion of stored blood." JCI Insight, 2017; 2(9)*).

Авторами настоящего изобретения было обнаружено, что соединения формулы (I) по настоящему изобретению особенно пригодны для лечения МДС путем ослабления неэффективного эритропоза через ограничение избытка железа, опосредованное соединениями формулы (I). Кроме того, предполагается, что соединения формулы (I) по настоящему изобретению особенно пригодны для лечения МДС путем ограничения

активных форм кислорода (АФК) в эритроидных предшественниках, тем самым улучшая эритропоэз у пациентов, страдающих от МДС. В результате, большее количество RBC с увеличенной продолжительностью жизни улучшают состояние при анемии у пациентов с МДС и улучшают оксигенацию тканей. При МДС соединения формулы (I) также эффективно снижают повышенные уровни NTBI, что помогает предотвратить возникновение патологических состояний из-за них, таких как, например, перегрузка железом печени, почек и сердца, а следовательно, дисфункцию органов и другие заболевания.

NTBI, которое включает в себя все формы сывороточного железа, которые не связаны тесно с трансферрином или другими молекулами, является химически и функционально гетерогенным. LPI (лабильное железо плазмы) представляет собой компонент NTBI, который является редокс-активным и поддается хелатированию, способен проникать в органы и индуцировать перегрузку железом в тканях. Соединения формулы (I) обладают потенциалом эффективно снижать повышенные уровни NTBI и, следовательно, уровни LPI при МДС.

Следующие показатели могут определяться для оценки эффективности соединений по настоящему изобретению при медицинском применении для лечения МДС: сывороточное железо, уровни NTBI, уровни LPI (лабильного железа плазмы), эритропоэтин, TSAT (уровень насыщения трансферрином), Hb (гемоглобин), Hct (гематокрит), MCV (средний объем эритроцитов), среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), RDW (относительная ширина распределения эритроцитов по объему) и количества ретикулоцитов, общий анализ крови, количество миелобластов в костном мозгу и периферической крови, масса селезенки, эритропоэз в костном мозгу и селезенке, содержание железа в печени, селезенке и почках. Это определение может проводиться с использованием стандартных способов, известных из уровня техники, в частности, способов, которые более подробно описаны ниже. Соединения (I) по настоящему изобретению пригодны для улучшения по меньшей мере одного из этих показателей.

Как было объяснено авторами *Patel et al. (2012; указано выше)*, в нормальных физиологических состояниях уровень трансферрина достаточен для полного удаления абсорбированного и рециклированного железа, что гарантирует отсутствие NTBI, а следовательно, уровни NTBI у нормальных здоровых индивидуумов не превышают значение 0,1 мкмоль/л и практически не выявляются большинством общепринятых методов. При отсутствии трансферрина наблюдалось, что уровни NTBI составляют вплоть до 20 мкмоль/л, а в присутствии недостаточного количества трансферрина или сильно насыщенного трансферрина было обнаружено, что уровни NTBI составляют

вплоть до 10 мкмоль/л. Однако, как было описано авторами *Patel et al. (2012)* и *Brissot et al. (2012)*, определение сильно зависит от применяемого метода и используемых анализов, а также следует принимать во внимание технические сложности, возникающие в результате определения гетерогенных химических форм циркулирующего NTBI. Например, измерения флуоресценции с повторяемостью до 0,1 мкмоль/л были описаны авторами *Hider et al. (2010)*, как упомянуто авторами *Brissot et al. (2012)*. Согласно *Patel et al. (2012; Таблица 1)*, повышенные уровни NTBI в условиях клинической перегрузки железом находятся в диапазоне от 0,25 до 4,0 мкмоль/л (при различной точности и различных методах определения). Учитывая это, в контексте настоящего изобретения уровни NTBI считаются повышенными, если их можно обнаружить с помощью известных методов (например, описанных в *Patel et al. (2012)* или в *Brissot et al. (2012)*), предпочтительно, при превышении ими значения 0,1 мкмоль/л.

В конкретном аспекте лечение МДС, согласно настоящему изобретению, обеспечивает у пациента уровни NTBI, которые понижены по меньшей мере на 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или по меньшей мере на 100%, что определяется в любой момент в течение периода времени до 72 часов, до 60 часов, до 48 часов, до 36 часов, до 24 часов или до 12, 8, 6, 5, 4, 3, 2, 1 и 0,5 часа после введения и по сравнению с уровнями NTBI у пациента, определенными в любой момент времени в течение 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 24, 36 или 48 часов, или до < 1 недели перед началом лечения, согласно изобретению. NTBI может быть определено с помощью анализов, описанных ниже в Примерах.

В конкретном аспекте лечение МДС, согласно настоящему изобретению, обеспечивает у пациента уровни LPI, которые понижены по меньшей мере на 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или по меньшей мере на 100%, что определяется в любой момент в течение периода времени до 72 часов, до 60 часов, до 48 часов, до 36 часов, до 24 часов или до 12, 8, 6, 5, 4, 3, 2, 1 и 0,5 часа после введения и по сравнению с общими уровнями LPI у пациента, определенными в любой момент времени в течение 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 24, 36 или 48 часов, или до < 1 недели перед началом лечения, согласно изобретению. LPI может быть определено с помощью анализа, описанного ниже в Примерах.

Активные формы кислорода (АФК) приводят к сокращенной продолжительности жизни RBC, анемии и гипоксии тканей. Воздействие соединений по настоящему изобретению на уровни АФК в RBC может отслеживаться с помощью доступного в продаже дальнекрасного или зеленого излучающего датчика, чувствительного к АФК, как, например, описано ниже в Примерах.

Еще в одном аспекте лечение МДС, согласно настоящему изобретению, обеспечивает в RBC пациентов уровни АФК, которые понижены по меньшей мере на 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или по меньшей мере на 100%, что определяется в любой момент в течение периода времени до 5 дней, до 6 дней, до 7 дней, до 8 дней, до 9 дней, до 10 дней, до 11 дней, до 12 дней, до 13 дней, до 14 дней, до 15 дней, до 16 дней, до 17 дней, до 18 дней, до 19 дней, до 20 дней, до 21 дня и до 1 месяца после первого введения и/или после ишемического события, а также по сравнению с уровнями АФК в RBC пациента, определенными в любой момент времени в течение 12 часов, 24 часов, 36 часов, 48 часов, 1 недели, 2 недель, 3 недель или 4 недель перед началом лечения, согласно изобретению. Уровни АФК в RBC могут быть определены с помощью анализа, описанного ниже в Примерах.

Как было объяснено выше, снижение повышенных уровней NTBI и LPI способствует снижению концентрации железа в печени, почках и сердечной мышце.

Следовательно, еще в одном аспекте лечение МДС, согласно настоящему изобретению, может обеспечивать снижение концентрации железа в печени пациента по меньшей мере на 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или по меньшей мере на 100%, что определяется в любой момент в течение периода времени до 1 недели, до 2 недель, до 3 недель, до 4 недель, до 3 месяцев после первого введения и по сравнению с уровнями концентрации железа в печени пациента, определенными в любой момент времени в течение 1 недели, 2 недель, 3 недель или 4 недель перед началом лечения, согласно изобретению. Концентрация железа в печени может быть определена с помощью анализа, описанного ниже в Примерах.

Следовательно, еще в одном аспекте лечение МДС, согласно настоящему изобретению, может обеспечивать снижение концентрации железа в почках пациента по меньшей мере на 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или по меньшей мере на 100%, что определяется в любой момент в течение периода времени до 1 недели, до 2 недель, до 3 недель, до 4 недель, до 3 месяцев после первого введения и по сравнению с уровнями концентрации железа в почках пациента, определенными в любой момент времени в течение 1 недели, 2 недель, 3 недель или 4 недель перед началом лечения, согласно изобретению. Концентрация железа в почках может быть определена с помощью анализа, описанного ниже в Примерах.

Еще в одном аспекте лечение МДС, согласно настоящему изобретению, может обеспечивать снижение концентрации железа в сердечной мышце пациента по меньшей мере на 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или по меньшей мере на 100 %, что определяется в любой момент в течение периода времени до 1 недели, до 2 недель, до 3 недель, до 4 недель, до 3 месяцев после первого введения и по сравнению с концентрацией железа в сердечной мышце субъекта, определенной в любой момент времени в течение 1 недели, 2 недель, 3 недель или 4 недель перед началом лечения, согласно изобретению. Концентрация железа в сердечной мышце может быть определена с помощью анализа, описанного ниже в Примерах.

Еще в одном аспекте лечение МДС, согласно настоящему изобретению, может обеспечивать улучшение по меньшей мере одного из показателей Hb, Hct, количества RBC, MCV, MCH, RDW и количества ретикулоцитов у пациента по меньшей мере на 1%, MCV, MCH, RDW, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или по меньшей мере на 100 %, что определяется в любой момент в течение периода времени до 1 недели, до 2 недель, до 3 недель, до 4 недель, до 3 месяцев после первого введения и по сравнению с соответствующим показателем у субъекта, определенным в любой момент времени в течение 1 недели, 2 недель, 3 недель или 4 недель перед началом лечения, согласно изобретению. Указанные показатели могут быть определены традиционными способами.

Еще в одном аспекте лечение МДС, согласно изобретению, может обеспечивать эритроидную реакцию, которая может включать в себя снижение необходимости в переливаниях у пациента по меньшей мере на 33%, предпочтительно, по меньшей мере на 50%. В принципе, эритроидная реакция может включать в себя снижение необходимости в переливаниях у пациента по меньшей мере на 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 33%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% или 100%. Еще в одном аспекте лечение МДС, согласно настоящему изобретению, может обеспечивать эритроидную реакцию, которая может включать в себя снижение необходимости в переливаниях у пациента по меньшей мере на 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 33%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% или 100% в течение по меньшей мере 2 недель, 3 недель, 4 недель, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 12 месяцев, до 18 месяцев, до 24 месяцев или даже больше вплоть до достижения независимости от переливаний. Еще в одном аспекте лечение МДС, согласно

изобретению, может обеспечивать эритроидную реакцию, которая может включать в себя снижение переливаний эритроцитов у пациента по меньшей мере на 1, 2, 3, 4 или больше единиц эритроцитов. Еще в одном аспекте лечение МДС, согласно настоящему изобретению, может обеспечивать эритроидную реакцию, которая включает в себя снижение переливаний эритроцитов у пациента по меньшей мере на 1, 2, 3, 4 или больше единиц эритроцитов в течение по меньшей мере 2 недель, 3 недель, 4 недель, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 12 месяцев, до 18 месяцев, до 24 месяцев или даже больше вплоть до достижения независимости от переливаний эритроцитов. Эритроидная реакция также может включать в себя одно или более из упомянутых выше улучшений. Эритроидная реакция может быть определена так, как описано в Примерах ниже.

В них одна единица эритроцитов означает количество эритроцитарной массы, полученное приблизительно из 200-500 мл сданной крови. Как правило переливания крови регулируются в зависимости от возраста, степени серьезности заболевания и изначальных показателей крови пациента. Руководства в отношении выбора рекомендуемого количества переливаний крови, например, следующие:

		ГЕМАТОКРИТ ДОНОРСКИХ ЭРИТРОЦИТОВ			
		50%	60%	75%	80%
Целевое повышение уровня гемоглобина	2 г/дл	12 мл/кг	10 мл/кг	8 мл/кг	7,5 мл/кг
	3 г/дл	18 мл/кг	15 мл/кг	12 мл/кг	11,2 мл/кг
	4 г/дл	24 мл/кг	20 мл/кг	16 мл/кг	15 мл/кг

Индивидуальный объем переливания крови также может быть вычислен по следующей формуле:

$$(\text{желаемый} - \text{фактический Hb}) \times \text{масса тела [кг]} \times 3 / \text{гематокрит перелитой} \\ \text{единицы} = \text{мл для переливания}$$

В соответствии с рекомендованной схемой переливания для МДС, в год проводят переливание эквивалента от 100 до 200 мл чистых эритроцитов (RBC) на один кг массы тела.

Еще в одном аспекте лечение МДС, согласно настоящему изобретению, может обеспечить снижение необходимости пациента в переливаниях по сравнению с необходимостью пациента в переливаниях в течение 1 недели, 2 недель, 3 недель или 4

недель, 2 месяцев, 3 месяцев, 4 месяцев, 6 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 12 месяцев, 24 месяцев перед началом лечения, согласно изобретению.

Еще в одном аспекте лечение МДС, согласно настоящему изобретению, может обеспечивать достижение того, что пациент с МДС, получающий лечение способом по настоящему изобретению, не требует переливания эритроцитов в течение по меньшей мере 2 недель, 3 недель, 4 недель, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 12 месяцев, 18 месяцев, 24 месяцев или даже больше вплоть до достижения независимости от переливаний эритроцитов после лечения.

Еще в одном аспекте лечение МДС, согласно настоящему изобретению, может обеспечивать уменьшение ежедневной железохелатирующей терапии у пациентов с МДС, которым проводят переливания, такое как, например, уменьшение дозы или частоты приема одного или более железохелатирующих терапевтических средств, вводимых пациенту. Неограничивающие примеры железохелатирующих терапевтических средств включают в себя те, которые были упомянуты выше.

Еще в одном аспекте лечение МДС, согласно настоящему изобретению, может обеспечивать уменьшение терапии эритропоэтин-стимулирующими средствами, такими как эритропоэтин (ЕРО), такое как, например, уменьшение дозы или частоты приема эритропоэтин-стимулирующих средств, вводимых пациенту с МДС.

Еще в одном аспекте лечение МДС, согласно настоящему изобретению, может обеспечивать снижение уровней сывороточного ферритина у пациента по меньшей мере на 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или по меньшей мере на 100 %, что определяется в любой момент в течение периода времени до 1 недели, до 2 недель, до 3 недель, до 4 недель, до 3 месяцев после первого введения и по сравнению с уровнями сывороточного ферритина у пациента, определенными в любой момент времени в течение 1 недели, 2 недель, 3 недель или 4 недель перед началом лечения, согласно изобретению. Уровни сывороточного ферритина могут определяться с помощью традиционных анализов.

Еще в одном аспекте лечение МДС, согласно настоящему изобретению, может обеспечивать ослабление симптомов, связанных с одним или более клиническими осложнениями после МДС. Неограничивающие примеры симптомов МДС включают в себя бледность, желтуху, слабость и клинические осложнения после хронических переливаний эритроцитов, такие как, например, инфицирование вирусом гепатита В, инфицирование вирусом гепатита С и инфицирование вирусом иммунодефицита

человека, аллоиммунизацию и поражения органов вследствие перегрузки железом, такие как, например, поражение печени, поражение сердца и поражение эндокринной железы.

Еще в одном аспекте лечение МДС, согласно настоящему изобретению, может обеспечивать повышение качества жизни у пациентов по сравнению с качеством жизни пациентов, определенным в течение 1, 2, 3 или 4 недель перед началом лечения по изобретению. Повышение качества жизни определяют в течение 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21 или 24 месяцев после начала лечения. Качество жизни может быть определено с помощью анализа, описанного ниже в Примерах.

Благодаря лечению МДС, согласно настоящему изобретению, может быть достигнуто одно или более из вышеуказанных улучшений.

Группа пациентов

Настоящее изобретение относится к медицинскому применению соединений формулы (I) и их солей, сольватов, гидратов и полиморфов, как описано в настоящем документе, для лечения МДС, в частности, одного или более случаев / подтипов МДС, приведенных выше.

В принципе, субъекты, подлежащие лечению посредством применения, согласно изобретению, могут быть любыми млекопитающими, такими как грызуны и приматы, а в предпочтительном аспекте медицинское применение относится к лечению людей. Субъекты, страдающие от МДС и подлежащие лечению способом, согласно изобретению, также являются «пациентами» или «индивидуумами».

В частности, пациенты с МДС, подлежащие лечению в соответствии с настоящим изобретением, характеризуются наличием у них основных патофизиологических механизмов, которые были подробно объяснены выше, в том числе они страдают неэффективного эритропоэза, истощения HSC и размножения миелоидных клонов.

Субъекты, подлежащие лечению, могут быть субъектами любого возраста. Предпочтительный аспект изобретения относится к лечению пожилых людей. Следовательно, в предпочтительном аспекте изобретения возраст субъектов, подлежащих лечению новыми способами, описанными в настоящем документе, составляет более 25 лет. Еще в одном аспекте изобретения возраст субъектов, подлежащих лечению новыми способами, описанными в настоящем документе, составляет от 25 до 30 лет или более 30 лет, например, предпочтительно, от 25 до 30 лет, от 30 до 35 лет, от 35 до 40 лет, от 40 до 45 лет, от 45 до 50 лет, от 50 до 55 лет, от 55 до 60 лет или более 60 лет. В предпочтительном варианте лечения пожилых пациентов возраст субъектов, подлежащих

лечению новыми способами, описанными в настоящему документе, составляет от 60 до 65 лет, от 65 до 70 лет, от 70 до 75 лет, от 75 до 80 лет или более 80 лет.

Лечение пожилых пациентов является особенно предпочтительным ввиду значительных преимуществ, обеспечиваемых лечением соединениями ингибитора ферропортина формулы (I), согласно настоящему изобретению. Указанные соединения могут приниматься перорально, что является преимуществом по сравнению с парентеральным введением доступных до настоящего момента лекарственных средств (например, Луспатерцепта). Кроме того, было выявлено, что биологически доступные ингибиторы ферропортина для перорального приема по настоящему изобретению обладают умеренной биодоступностью и периодом полураспада в организме, а следовательно, они достаточно быстро вымываются. Это обеспечивает меньшее количество побочных эффектов и более быструю обратимость лекарственного средства, что особенно важно при лечении пожилых пациентов.

Группу или популяцию пациентов, страдающих от МДС и подлежащих лечению способом, согласно изобретению, выбирают из субъектов (пациентов), характеризующихся указанными выше признаками. Еще в одном аспекте изобретения группу или популяцию пациентов, страдающих от МДС и подлежащих лечению способом, согласно изобретению, выбирают из субъектов (пациентов), имеющих повышенные уровни NTBI. Уровни NTBI считаются повышенными, если это можно определить с помощью известных способов, как было описано выше. Предпочтительно, у пациентов с МДС повышенными считаются уровни NTBI $\geq 0,1$ мкмоль/л. Более предпочтительно, повышенные уровни NTBI у пациентов с МДС, согласно настоящему изобретению, являются значениями NTBI, превышающими значения, определенные у здоровых индивидуумов в соответствующем способе определения, как описано в *de Swart et al. "Second international round robin for the quantification of serum non-transferrin-bound iron and labile plasma iron in patients with iron-overload disorders" Haematologica, 2016; 101(1): 38–45.*

Еще в одном аспекте изобретения группу или популяцию пациентов, страдающих от МДС и подлежащих лечению способом, согласно изобретению, выбирают из субъектов (пациентов), имеющих повышенные уровни LPI. Уровни LPI считаются повышенными, если это можно определить с помощью известных способов, как было описано выше. Предпочтительно, повышенные уровни LPI у пациентов с МДС, согласно настоящему изобретению, являются значениями LPI, превышающими значения, определенные у здоровых индивидуумов в соответствующем способе определения, как описано в *de Swart et al. "Second international round robin for the quantification of serum non-transferrin-bound*

iron and labile plasma iron in patients with iron-overload disorders” Haematologica, 2016; 101(1): 38–45.

Еще в одном аспекте изобретения группу или популяцию пациентов, страдающих от МДС и подлежащих лечению способом, согласно изобретению, выбирают из субъектов (пациентов), имеющих повышенные уровни TSAT. Предпочтительно, повышенные уровни TAST у пациентов с МДС, согласно настоящему изобретению, являются уровнями TAST, превышающими средний «нормальный» уровень TAST, определенный у здоровых индивидуумов с помощью соответствующего способа определения. Уровень TAST приблизительно 25% считается средним. Однако эталонные диапазоны зависят от множества факторов, таких как возраст, пол, раса и испытательные устройства. Большинство лабораторий берут в качестве «нормального» значения максимум 30% для женщин и максимум 45% для мужчин. При значении выше 50% риск возникновения токсического железа, не связанного с трансферрином (NTBI), растет по экспоненте, потенциально вызывая поражения органов. Уровень TAST также может использоваться для непрямого отображения NTBI и, следовательно, может быть использован в качестве трансляционного маркера.

Еще в одном аспекте изобретения группу или популяцию пациентов, страдающих от МДС и подлежащих лечению способом, согласно изобретению, выбирают из субъектов (пациентов) с дисфункциональными и проапоптотическими гематопозитическими стволовыми клетками и клетками-предшественниками (HSPC), имеющими мутации МДС.

Как правило применяется один или более следующих критериев диагностики МДС:

- (1) цитопения, определяемая стандартными гематологическими значениями,
- (2) генетический анализ на наличие соматической мутации SF3B1,
- (3) морфологическая дисплазия (с или без КС),
- (4) бласты костного мозга <5% и бласты периферической крови < 1%,
- (5) прогрессирование лейкоза, развитие ОМЛ.

Одним из наиболее важных гематологических значений является уровень гемоглобина (Hb). У пациентов, страдающих от МДС, уровни Hb составляют от 5 до 10 г/дл. Пациентов, страдающих от МДС, как правило классифицируют как анемических, если уровень Hb составляет < 9 г/дл или < 8 г/дл. Уровни Hb у пациентов с МДС могут составлять всего от 4 до 5 г/дл. Несмотря на то, что согласно международным рекомендациям, пациентам необходимо проводить переливания с достижением диапазона гемоглобина 9-10 г/дл при оптимальном диапазоне после переливания 13-14 г/дл, в

клинической практике уровни Hb >7 г/дл как правило считаются достаточными без регулярных переливаний, а затем при переливании обычной целью является поддержание уровней гемоглобина у пациентов в диапазоне от 9,5 до 10 г/дл. Однако, в зависимости от условий, может быть выявлено, что пациентам с уровнем Hb от 7 до 8 г/дл требуется проведение переливания. Достижение рекомендованных повышенных уровней Hb 13-14 г/дл требовало бы ненужного увеличения необходимости в переливаниях. Однако требуемое количество крови сильно варьируется от пациента к пациенту и на него во многом влияет масса тела пациента и целевой уровень гемоглобина.

Учитывая это, еще в одном аспекте изобретения группа или популяция пациентов, страдающих от МДС и подлежащих лечению способом, согласно изобретению, может быть выбрана из субъектов (пациентов), имеющих уровни гемоглобина ниже 8 г/дл.

Еще в одном аспекте изобретения группа или популяция пациентов, страдающих от МДС и подлежащих лечению способом, согласно изобретению, может быть выбрана из субъектов (пациентов), имеющих MCV от 50 до 70 фл.

Еще в одном аспекте изобретения группа или популяция пациентов, страдающих от МДС и подлежащих лечению способом, согласно изобретению, может быть выбрана из субъектов (пациентов), имеющих MCH от 12 до 20 пг.

Еще в одном аспекте группа или популяция пациентов, страдающих от МДС и подлежащих лечению способом, согласно изобретению, может быть выбрана из субъектов (пациентов), имеющих одну или более характеристик, включающих в себя а) уровни Hb ниже 8 г/дл, б) MCV от 50 до 70 фл и в) MCH от 12 до 20 пг.

Еще в одном аспекте изобретения группе или популяции пациентов, страдающих от МДС и подлежащих лечению способом, согласно изобретению, проводят регулярные переливания крови. Однако другие клинические симптомы и показатели также играют важную роль в определении МДС, как было подробно описано выше.

Кроме того, регулярные переливания крови означают более одного повторяемого переливания единиц эритроцитов (RBC) с интервалами времени по меньшей мере до двух месяцев или с более короткими интервалами. Интервалы могут иметь одинаковую продолжительность или могут варьироваться в зависимости от отдельного пациента, динамики заболевания, степени его остроты и реакции на лечение. Кроме того, регулярные переливания крови могут включать в себя повторяемые переливания одинаковых или разных единиц переливания в последующие моменты времени переливания. Регулярные переливания крови могут включать в себя:

- повторные переливания крови с одинаковыми единицами RBC через разные последовательные интервалы времени, или

- повторные переливания крови с одинаковыми единицами RBC через одинаковые последовательные интервалы времени, или
- повторные переливания крови с разными единицами RBC через одинаковые последовательные интервалы времени, или
- повторные переливания крови с разными единицами RBC через разные последовательные интервалы времени.

Еще в одном аспекте изобретения регулярные переливания крови предполагают периоды без переливаний не более 3 месяцев, предпочтительно, не более 2 месяцев.

Еще в одном аспекте изобретения группу или популяцию пациентов, страдающих от МДС и подлежащих лечению способом, согласно изобретению, выбирают из субъектов (пациентов), требующих проведения регулярной железохелатирующей терапии. Такая группа или популяция пациентов, требующих проведения регулярной железохелатирующей терапии, также может характеризоваться одной или более характеристиками, определенными выше.

Пути введения

Еще в одном аспекте изобретения лечение МДС включает пероральный прием одного или более соединений формулы (I), его солей, сольватов, гидратов или полиморфов, каждое из которых описано в любом месте в настоящем документе, нуждающимся пациентом.

Для этой цели, соединения формулы (I), согласно изобретению, предпочтительно, представлены в лекарственных препаратах или фармацевтических композициях в виде форм для перорального приема, в том числе, например, пилюль, таблеток, таких как таблетки с энтеросолюбильным покрытием, таблетки с пленочной оболочкой и слоистые таблетки, составы с замедленным высвобождением для перорального приема, составы с пролонгированным действием, драже, гранулы, эмульсии, дисперсии, микрокапсулы, микросоставы, наносоставы, липосомальные составы, капсулы, такие как капсулы с энтеросолюбильным покрытием, порошки, микрокристаллические составы, пластыри, капли, ампулы, растворы и суспензии для перорального приема.

В предпочтительном варианте реализации соединения формулы (I), согласно изобретению, принимают в форме таблетки или капсулы, как определено выше. Они могут присутствовать, например, в виде кислотоустойчивых форм или с pH-зависимыми покрытиями.

Следовательно, еще один аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы (I), согласно изобретению, в том числе к его фармацевтически приемлемым

солям, сольватам, гидратам и полиморфам, а также к содержащим их лекарственным препаратам, композициям и комбинированным препаратам, предназначенным для применения в лечении МДС в виде форм для перорального приема.

Режим дозирования

Еще один аспект изобретения относится к соединениям формулы (I), согласно изобретению, для применения в соответствии с настоящим изобретением, причем лечение характеризуется одним из следующих режимов дозирования:

В одном аспекте соединения формулы (I), согласно изобретению, могут вводиться нуждающемуся пациенту в дозе от 0,001 до 500 мг, например, от 1 до 4 раз в сутки. Однако доза может быть повышена или понижена в зависимости от возраста, массы тела, состояния пациента, степени остроты заболевания или типа введения. Еще в одном аспекте изобретения соединения формулы (I) могут вводиться в дозе 0,1 мг, 0,2 мг, 0,3 мг, 0,4 мг, 0,5 мг, 0,6 мг, 0,7 мг, 0,8 мг, 0,9 мг, 1 мг, 1,5 мг, 2 мг, 2,5 мг, 3 мг, 3,5 мг, 4 мг, 4,5 мг, 5 мг, 6 мг, 7 мг, 8 мг, 9 мг, 10 мг, 11 мг, 12 мг, 13 мг, 14 мг, 15 мг, 16 мг, 17 мг, 18 мг, 19 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 35 мг, 40 мг, 45 мг, 50 мг, 55 мг, 60 мг, 65 мг, 70 мг, 75 мг, 80 мг, 85 мг, 90 мг, 95 мг, 100 мг, 105 мг, 110 мг, 115 мг, 120 мг, 125 мг, 130 мг, 135 мг, 140 мг, 145 мг, 150 мг, 155 мг, 160 мг, 165 мг, 170 мг, 175 мг, 180 мг, 185 мг, 190 мг, 195 мг, 200 мг, 205 мг, 210 мг, 215 мг, 220 мг, 225 мг, 230 мг, 235 мг, 240 мг, 245 мг, 250 мг, 255 мг, 260 мг, 265 мг, 270 мг, 275 мг, 280 мг, 285 мг, 290 мг, 295 мг, 300 мг, 325 мг, 350 мг, 375 мг, 400 мг, 425 мг, 450 мг, 475 мг, 500 мг.

Предпочтительной является доза от 0,5 до 500 мг, более предпочтительно, от 1 до 300 мг или от 3 до 300 мг, более предпочтительно, от 1 до 250 мг или от 5 до 250 мг.

Наиболее предпочтительной является доза 5 мг, 15 мг, 60 мг, 120 мг или 240 мг.

Возможным является введение приведенных выше доз в виде общей суточной дозы или одной дозой один раз в сутки, или с разделением на части дозы для приема два или более раз в сутки.

Еще в одном аспекте может быть предусмотрено введение дозы от 0,001 до 35 мг/кг массы тела, от 0,01 до 35 мг/кг массы тела, от 0,1 до 25 мг/кг массы тела или от 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 и до 20 мг/кг массы тела. Особенно предпочтительной является доза 120 мг для пациентов, масса тела которых составляет > 50 кг, и 60 мг для пациентов, масса тела которых составляет < 50 кг, один или два раза в сутки в каждом случае.

Еще в одном аспекте возможен выбор одной из приведенных выше доз в качестве начальной дозы и последующее введение 1 или более раз той же самой или других

приведенных выше доз с повторяющимися интервалами от 1 до 7 суток, от 1 до 5 суток, предпочтительно, от 1 до 3 суток, или каждые вторые сутки.

Начальная доза и последующие дозы могут быть выбраны из числа приведенных выше доз и отрегулированы/изменены в пределах указанных диапазонов в соответствии с потребностью пациента с МДС.

В частности, количество последующих доз может быть соответствующим образом выбрано в зависимости от отдельного пациента, динамики заболевания и реакции на лечение. Возможным является введения 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и более последующих доз.

Возможно, что начальная доза идентична или отличается от одной или более последующих доз. Кроме того, возможно, что последующие дозы идентичны или отличаются.

Повторяющиеся интервалы могут иметь одинаковую продолжительность или могут варьироваться в зависимости от отдельного пациента, динамики заболевания и реакции на лечение.

Предпочтительно, величина последующих доз уменьшается при увеличении величины последующей дозировки.

Предпочтительно, дозу от 3 мг до 300 мг, более предпочтительно, от 5 мг до 250 мг, наиболее предпочтительно, 5 мг, 15 мг, 60 мг, 120 мг или 240 мг, вводят один раз в сутки в течение периода лечения, составляющего по меньшей мере 3 суток, по меньшей мере 5 суток, по меньшей мере 7 суток. Еще в одном предпочтительном аспекте дозу 60 мг или 120 мг вводят один раз в сутки. Еще в одном предпочтительном аспекте общую суточную дозу 120 мг вводят путем введения дозы 60 мг дважды в сутки.

Еще в одном предпочтительном аспекте общую суточную дозу 240 мг вводят путем введения дозы 120 мг дважды в сутки. Было определено, что указанные дозы являются безопасными и хорошо переносятся.

Предпочтительный режим дозировки также продемонстрировал быструю абсорбцию с выявляемыми уровнями уже через 15-30 минут после дозировки. Уровень абсорбции может поддерживаться устойчивым даже после повторяемой дозировки, при этом критическое накопление не наблюдается.

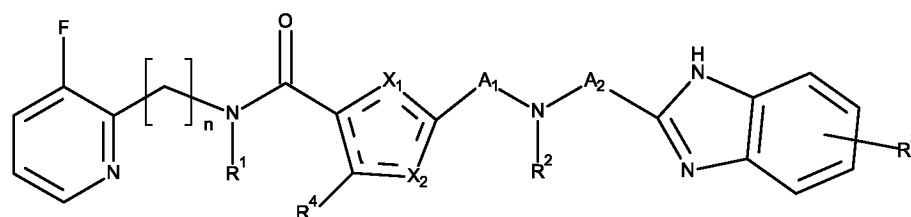
Кроме того, было определено, что предпочтительный режим дозировки эффективно снижает уровни среднего сывороточного железа и среднее рассчитанное насыщение трансферрином, а также смещает пик среднего сывороточного гепсидина, что свидетельствует о его эффективности для лечения МДС.

Еще в одном аспекте изобретения начальную и одну или более последующих дозировок регулируют в зависимости от концентрации гемоглобина у пациента,

получающего лечение. Концентрацию гемоглобина определяют традиционными способами.

Соединения ингибитора ферропортина (Fpn)

Настоящее изобретение относится к новому медицинскому применению соединений формулы (I), определенных в настоящем документе:



(I)

Здесь и в рамках всего изобретения группы заместителя имеют значение, определенное подробное в любом месте в настоящем документе:

Необязательно замещенный алкил, предпочтительно, включает в себя: линейный или разветвленный алкил, предпочтительно, содержащий от 1 до 8, более предпочтительно, от 1 до 6, особенно предпочтительно, от 1 до 4, еще более предпочтительно, 1, 2 или 3 атома углерода, что также обозначается как C₁-C₄-алкил или C₁-C₃-алкил.


Необязательно замещенный алкил также включает в себя циклоалкил, предпочтительно, содержащий от 3 до 8, более предпочтительно, 5 или 6 атомов углерода.

Примеры алкильных остатков, содержащих от 1 до 8 атомов углерода, включают в себя: метильную группу, этильную группу, н-пропильную группу, изопропильную группу, н-бутильную группу, изобутильную группу, втор-бутильную группу, т-бутильную группу, н-пентильную группу, изопентильную группу, втор-пентильную группу, т-пентильную группу, 2-метилбутильную группу, н-гексильную группу, 1-метилпентильную группу, 2-метилпентильную группу, 3-метилпентильную группу, 4-метилпентильную группу, 1-этилбутильную группу, 2-этилбутильную группу, 3-этилбутильную группу, 1,1-диметилбутильную группу, 2,2-диметилбутильную группу, 3,3-диметилбутильную группу, 1-этил-1-метилпропильную группу, н-гептильную группу, 1-метилгексильную группу, 2-метилгексильную группу, 3-метилгексильную группу, 4-метилгексильную группу, 5-метилгексильную группу, 1-этилпентильную группу, 2-этилпентильную группу, 3-этилпентильную группу, 4-этилпентильную группу, 1,1-диметилпентильную группу, 2,2-диметилпентильную группу, 3,3-

диметилпентильную группу, 4,4-диметилпентильную группу, 1-пропилбутильную группу, н-октильную группу, 1-метилгептильную группу, 2-метилгептильную группу, 3-метилгептильную группу, 4-метилгептильную группу, 5-метилгептильную группу, 6-метилгептильную группу, 1-этилгексильную группу, 2-этилгексильную группу, 3-этилгексильную группу, 4-этилгексильную группу, 5-этилгексильную группу, 1,1-диметилгексильную группу, 2,2-диметилгексильную группу, 3,3-диметилгексильную группу, 4,4-диметилгексильную группу, 5,5-диметилгексильную группу, 1-пропилпентильную группу, 2-пропилпентильную группу и т. д. Предпочтительными являются те, которые содержат от 1 до 4 атомов углерода (C₁-C₄-алкил), в частности, такие как метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил и т-бутил. Более предпочтительным является C₁-C₃ алкил, в частности, метил, этил, пропил и изопропил. Наиболее предпочтительными являются C₁ и C₂ алкил, например, метил и этил.

Предпочтительно, циклоалкильные остатки, содержащие от 3 до 8 атомов углерода, включают в себя: циклопропильную группу, циклобутильную группу, циклопентильную группу, циклогексильную группу, циклогептильную группу и циклооктильную группу. Предпочтительными являются циклопропильная группа, циклобутильная группа, циклопентильная группа и циклогексильная группа. Особенно предпочтительной является циклопропильная группа.

Заместители вышеприведенного необязательно замещенного алкила, предпочтительно, включают в себя 1, 2 или 3 одинаковых или разных заместителя, которые выбраны, например, из группы, состоящей из: галогена, как определено ниже, такого как, предпочтительно, F, циклоалкила, как определено выше, такого как, предпочтительно, циклопропил, необязательно замещенного гетероарила, как определено ниже, такого как, предпочтительно, бензимидазолильная группа, необязательно замещенного амина, как определено ниже, такого как, предпочтительно, аминогруппа или бензилоксикарбониламино, карбоксильной группы, аминокарбонильной группы, как определено ниже, а также алкиленовой группы, такой как, в частности, метилен-группа,

образуя, например, метилен-замещенную этиловую группу (CH₃-(C=CH₂)- или , где * обозначает участок связывания).

Согласно контексту настоящего изобретения, галоген включает в себя фтор, хлор, бром и йод, предпочтительно, фтор или хлор, наиболее предпочтительно, он представляет собой фтор.

Примеры линейного или разветвленного алкильного остатка, замещенного галогеном и содержащего от 1 до 8 атомов углерода, включают в себя: фторметильную

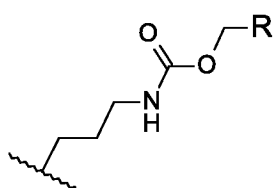
группу, дифторметильную группу, трифторметильную группу, хлорметильную группу, дихлорметильную группу, трихлорметильную группу, бромметильную группу, дибромметильную группу, трибромметильную группу, 1-фторэтильную группу, 1-хлорэтильную группу, 1-бромэтильную группу, 2-фторэтильную группу, 2-хлорэтильную группу, 2-бромэтильную группу, дифторэтильную группу, например, 1,2-дифторэтильную группу, 1,2-дихлорэтильную группу, 1,2-дибромэтильную группу, 2,2-дифторэтильную группу, 2,2-дихлорэтильную группу, 2,2-дибромэтильную группу, 2,2,2-трифторэтильную группу, гептафторэтильную группу, 1-фторпропильную группу, 1-хлорпропильную группу, 1-бромпропильную группу, 2-фторпропильную группу, 2-хлорпропильную группу, 2-бромпропильную группу, 3-фторпропильную группу, 3-хлорпропильную группу, 3-бромпропильную группу, 1,2-дифторпропильную группу, 1,2-дихлорпропильную группу, 1,2-дибромпропильную группу, 2,3-дифторпропильную группу, 2,3-дихлорпропильную группу, 2,3-дибромпропильную группу, 3,3,3-трифторпропильную группу, 2,2,3,3,3-пентафторпропильную группу, 2-фторбутильную группу, 2-хлорбутильную группу, 2-бромбутильную группу, 4-фторбутильную группу, 4-хлорбутильную группу, 4-бромбутильную группу, 4,4,4-трифторбутильную группу, 2,2,3,3,4,4,4-гептафторбутильную группу, перфторбутильную группу, 2-фторпентильную группу, 2-хлорпентильную группу, 2-бромпентильную группу, 5-фторпентильную группу, 5-хлорпентильную группу, 5-бромпентильную группу, перфторпентильную группу, 2-фторгексильную группу, 2-хлоргексильную группу, 2-бромгексильную группу, 6-фторгексильную группу, 6-хлоргексильную группу, 6-бромгексильную группу, перфторгексильную группу, 2-фторгептильную группу, 2-хлоргептильную группу, 2-бромгептильную группу, 7-фторгептильную группу, 7-хлоргептильную группу, 7-бромгептильную группу, перфторгептильную группу и т. д. В частности, можно отметить фторалкил, дифторалкил и трифторалкил, при этом предпочтительными являются трифторметил, а также моно- и дифторэтил. Особенно предпочтительным является трифторметил.

Примеры циклоалкил-замещенной алкильной группы включают в себя вышеуказанные алкильные остатки, содержащие от 1 до 3, предпочтительно, 1 циклоалкильную группу, как, например: циклопропилметил, циклобутилметил, циклопентилметил, циклогексилметил, 2-циклопропилэтил, 2-циклобутилэтил, 2-циклопентилэтил, 2-циклогексилэтил, 2- или 3-циклопропилпропил, 2- или 3-циклобутилпропил, 2- или 3-циклопентилпропил, 2- или 3-циклогексилпропил и т. д. Предпочтительным является циклопропилметил.

Примеры гетероарил-замещенной алкильной группы включают в себя вышеуказанные алкильные остатки, содержащие от 1 до 3, предпочтительно, 1 (необязательно замещенную) гетероарильную группу, как, например, пиридинил, пиридазинил, пиримидинил, пиазинил, пиазолил, имидазолил, бензимидазолил, тиофенил, или оксазолилную группу, как пиридин-2-ил-метил, пиридин-3-ил-метил, пиридин-4-ил-метил, 2-пиридин-2-ил-этил, 2-пиридин-1-ил-этил, 2-пиридин-3-ил-этил, пиридазин-3-ил-метил, пиримидин-2-ил-метил, пиримидин-4-ил-метил, пиазин-2-ил-метил, пиазол-3-ил-метил, пиазол-4-ил-метил, пиазол-5-ил-метил, имидазол-2-ил-метил, имидазол-5-ил-метил, бензимидазол-2-ил-метил, тиофен-2-ил-метил, тиофен-3-ил-метил, 1,3-оксазол-2-ил-метил.

Предпочтительной является алкильная группа, которая замещена бензимидазолильной группой, такой как бензимидазол-2-ил-метил и бензимидазол-2-ил-этил.

Примеры амино-замещенного алкильного остатка включают в себя вышеуказанные алкильные остатки, содержащие от 1 до 3, предпочтительно, 1 (необязательно замещенную) аминогруппу, как определено ниже, такие как, например, аминоалкил (NH_2 -алкил) или моно- или диалкиламино-алкил, например, аминометил, 2-аминоэтил, 2- или 3-аминопропил, метиламинометил, метиламиноэтил, метиламинопропил, 2-этиламинометил, 3-этиламинометил, 2-этиламиноэтил, 3-этиламиноэтил и т. д., при этом предпочтительным является 3-аминопропил, или алкильную группу, которая может быть замещена необязательно замещенной группой алкилоксикарбониламино, например, группой формулы



, где R определяет фенильную группу, образуя бензилоксикарбониламинопропильную группу.

Необязательно замещенный амино, согласно изобретению, предпочтительно, включает в себя: амино ($-\text{NH}_2$), необязательно замещенный моно- или диалкиламино (алкил- NH -, (алкил) $_2\text{N}$ -), причем относительно «алкила» может быть сделана ссылка на приведенное выше определение необязательно замещенного алкила. Предпочтительным является моно- или диметиламино, моно- или диэтиламино и монопропиламино. Наиболее предпочтительной является аминогруппа ($-\text{NH}_2$) и монопропиламино.

Кроме того, в контексте настоящего изобретения карбоксильная группа обозначает группу $[-(\text{C}=\text{O})-\text{OH}]$, а аминокarbонильная группа обозначает группу $[\text{NH}_2-(\text{C}=\text{O})-]$.

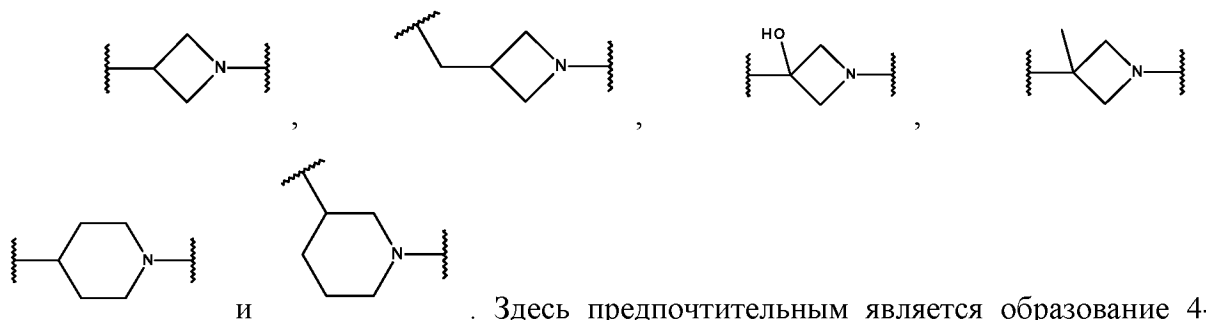
Необязательно замещенный алкокси включает в себя обязательно замещенную алкил-О-группу, при этом ссылка может быть сделана на приведенное выше определение алкильной группы. Предпочтительными алкоксигруппами являются линейные или разветвленные алкоксигруппы, содержащие до 6 атомов углерода, такие как метоксигруппа, этоксигруппа, н-пропилоксигруппа, изопропилоксигруппа, н-бутилоксигруппа, изобутилоксигруппа, втор-бутилоксигруппа, т-бутилоксигруппа, н-пентилоксигруппа, изопентилоксигруппа, втор-пентилоксигруппа, т-пентилоксигруппа, 2-метилбутоксигруппа, н-гексиллоксигруппа, изогексиллоксигруппа, т-гексиллоксигруппа, втор-гексиллоксигруппа, 2-метилпентилоксигруппа, 3-метилпентилоксигруппа, 1-этилбутилоксигруппа, 2-этилбутилоксигруппа, 1,1-диметилбутилоксигруппа, 2,2-диметилбутилоксигруппа, 3,3-диметилбутилоксигруппа, 1-этил-1-метилпропилоксигруппа, а также циклоалкилоксигруппы, такие как циклопентилоксигруппа или циклогексиллоксигруппа. Предпочтительными являются метоксигруппа, этоксигруппа, н-пропилоксигруппа и изопропилоксигруппа. Более предпочтительными являются метокси- и этоксигруппа. Особенно предпочтительной является метоксигруппа.

В изобретении обязательно замещенный алкандиил, предпочтительно, представляет собой двухвалентный неразветвленный или разветвленный алкандиильный радикал, имеющий от 1 до 6, предпочтительно, от 1 до 4, более предпочтительно, 1, 2 или 3 атома углерода, которые обязательно могут иметь от 1 до 3, предпочтительно, 1 или 2 заместителя, выбранные из группы, состоящей из галогена, гидроксила (-ОН), оксогруппы (C=O; образующей карбонильную или ацильную группу $[-(C=O)-]$) и алкильной группы, приведенной выше, такой как, предпочтительно, метил. В качестве предпочтительных примеров можно привести следующее: метилен, этан-1,2-диил, этан-1,1-диил, пропан-1,3-диил, пропан-1,1-диил, пропан-1,2-диил, пропан-2,2-диил, бутан-1,4-диил, бутан-1,2-диил, бутан-1,3-диил, бутан-2,3-диил, бутан-1,1-диил, бутан-2,2-диил, бутан-3,3-диил, пентан-1,5-диил и т. д. Особенно предпочтительными являются метилен, этан-1,2-диил, этан-1,1-диил, пропан-1,3-диил, пропан-2,2-диил и бутан-2,2-диил. Наиболее предпочтительными являются метилен, этан-1,2-диил и пропан-1,3-диил.

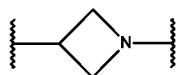
Предпочтительным замещенным алкандиильным радикалом является гидроксизамещенный алкандиил, такой как гидроксизамещенный этандиил, оксозамещенный алкандиил, такой как оксозамещенный метиленовый или этандиильный радикал, образующий карбонильную или ацильную (ацетильную) группу, галогензамещенная алкандиильная группа, такая как алкандиильная группа, замещенная одним или двумя

атомами галогена, выбранными из F и Cl, предпочтительно, 2,2-ди-фтор-этандиил, или алкандиильная группа, которая замещена метильной группой.

В соответствии с настоящим изобретением также возможно, что A^1 , означающий линейную или разветвленную алкандиильную группу, как определено выше, и R^2 , означающий необязательно замещенную алкильную группу, как определено выше, вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют необязательно замещенное 4-6-членное кольцо, которое может быть замещено от 1 до 3 заместителями, определенными выше. Следовательно, A^1 и R^2 вместе могут образовывать группу согласно одной из следующих формул



. Здесь предпочтительным является образование 4-членного (замещенного или незамещенного) кольца, такого как, в частности, группа

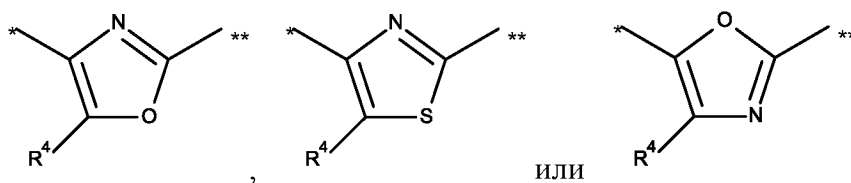


. Здесь левый участок связывания обозначает участок прямого связывания с гетероциклическим 5-членным кольцом между положениями X^1 и X^2 в формуле (I) по настоящему изобретению. Правый участок связывания обозначает участок связывания с группой A^2 , означающей алкандиильную группу, как определено в настоящем документе.

В формуле (I), как определено в любом месте в настоящем документе, n означает целое число от 1 до 3, в том числе 1, 2 или 3, тем самым означая метиленовую группу, этан-1,2-диильную группу или пропан-1,3-диильную группу. Более предпочтительно, n равняется 1 или 2, а еще более предпочтительно, n равняется 1, означая метиленовую группу.

В настоящем изобретении отдельные заместители в приведенной выше формуле (I) могут иметь следующее значение:

- A) X^1 представляет собой N или O; и
 X^2 представляет собой N, S или O;
при условии, что X^1 и X^2 отличаются;
тем самым образуя 5-членные гетероциклы согласно формуле



где * обозначает участок связывания с аминокарбонильной группой, а ** означает участок связывания с А¹-группой.

Б) n представляет собой целое число 1, 2 или 3; предпочтительно, n равняется 1 или 2, более предпочтительно, n равняется 1.

В) R^1 выбран из группы, состоящей из

- водорода и
- необязательно замещенного алкила (как определено выше);

предпочтительно, R^1 представляет собой водород или метил, более предпочтительно, R^1 представляет собой водород.

Г) R^2 выбран из группы, состоящей из

- водорода и
- необязательно замещенного алкила (как определено выше);

предпочтительно, R^2 представляет собой водород или С₁-С₄-алкил, более предпочтительно, R^2 представляет собой водород или метил, еще более предпочтительно, R^2 представляет собой водород.

Д) R^3 обозначает 1, 2 или 3 необязательных заместителя, которые могут быть независимо выбраны из группы, состоящей из

- галогена (как определено выше),
- циано,
- необязательно замещенного алкила (как определено выше),
- необязательно замещенного алкокси (как определено выше) и
- карбоксильной группы (как определено выше);

предпочтительно, R^3 обозначает 1 или 2 необязательных заместителя, которые могут быть независимо выбраны из

- галогена,
- циано,

- алкила (как определено выше), который может быть замещен 1, 2 или 3 атомами галогена (как определено выше),

необязательно замещенного алкокси (как определено выше) и карбоксильной группы (как определено выше);

более предпочтительно, R^3 обозначает 1 или 2 необязательных заместителя, которые могут быть независимо выбраны из группы, состоящей из

- F и Cl,

- циано,

- трифторметила,

- метокси и

- карбоксильной группы;

еще более предпочтительно, R^3 представляет собой водород, обозначая незамещенное концевое бензимидазолилное кольцо в формуле (I).

Е) R^4 выбран из группы, состоящей из

- водорода,

- галогена (как определено выше),

- C_1 - C_3 -алкила и

- галогензамещенного алкила (как определено выше);

предпочтительно, R^4 выбран из группы, состоящей из

- водорода,

- Cl,

- метила, этила, изопропила и

- трифторметила;

более предпочтительно, R^4 выбран из группы, состоящей из

- водорода,

- Cl,

- метила и

- трифторметила;

более предпочтительно, R^4 выбран из группы, состоящей из

- водорода,

- Cl и

- метила;

еще более предпочтительно, R^4 представляет собой водород.

- Ж) A^1 представляет собой алкандиил;
предпочтительно, A^1 представляет собой метилен или этан-1,2-диил, более предпочтительно, A^1 представляет собой этан-1,2-диил.
- З) A^2 представляет собой алкандиил;
предпочтительно, A^2 представляет собой метилен, этан-1,2-диил или пропан-1,3-диил;
более предпочтительно, A^2 представляет собой метилен или этан-1,2-диил;
еще более предпочтительно, A^2 представляет собой этан-1,2-диил.
- И) или A^1 и R^2 вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют необязательно замещенное 4-6-членное кольцо, как определено выше;
при этом A^1 и R^2 вместе с атомом азота, с которым они связаны, предпочтительно, образуют необязательно замещенное 4-членное кольцо, как определено выше;
при этом A^1 и R^2 вместе с атомом азота, с которым они связаны, более предпочтительно, образуют незамещенное 4-членное кольцо (азетидинильное кольцо).

В частности, заместители в соединениях формулы (I) могут иметь следующее значение:

n имеет любое из значений согласно пункту Б) выше, а остальные заместители могут иметь любое из значений, определенных в пунктах А) и В)-И).

R^1 имеет любое из значений согласно пункту В) выше, а остальные заместители могут иметь любое из значений, определенных в пунктах А) и Б) и Г)-И).

R^2 имеет любое из значений согласно пункту Г) выше, а остальные заместители могут иметь любое из значений, определенных в пунктах А)-В) и Д)-З).

R^3 имеет любое из значений согласно пункту Д) выше, а остальные заместители могут иметь любое из значений, определенных в пунктах А)-Г) и Е)-И).

R^4 имеет любое из значений согласно пункту Е) выше, а остальные заместители могут иметь любое из значений, определенных в пунктах А)-Д) и Ж)-И).

A^1 имеет любое из значений согласно пункту Ж) выше, а остальные заместители могут иметь любое из значений, определенных в пунктах А)-Е) и З) или И).

A^2 имеет любое из значений согласно пункту З) выше, а остальные заместители могут иметь любое из значений, определенных в пунктах А)-Ж) и И).

R^2 и A^1 имеют любое из значений, определенных в пункте И), а остальные заместители могут иметь любое из значений, определенных в пунктах А)-В), Д), Е) и З).

В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения соединения общей формулы (I) определены следующим образом:

X^1 представляет собой N или O; и

X^2 представляет собой N, S или O;

при условии, что X^1 и X^2 отличаются;

R^1 представляет собой водород;

n равняется 1, 2 или 3;

A^1 представляет собой метилен или этан-1,2-диил;

A^2 представляет собой метилен, этан-1,2-диил или пропан-1,3-диил;

R^2 представляет собой водород или C_1 - C_4 -алкил;

или

A^1 и R^2 вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют необязательно замещенное 4-членное кольцо;

R^3 представляет собой 1 или 2 необязательных заместителя, которые могут быть независимо выбраны из группы, состоящей из

- галогена,
- циано,
- алкила, который может быть замещен 1, 2 или 3 атомами галогена,
- необязательно замещенного алкокси и
- карбоксильной группы;

R^4 выбран из группы, состоящей из

- водорода,
- Cl,
- метила, этила, изопропила и
- трифторметила.

Еще в одном предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения соединения общей формулы (I) определены следующим образом:

X^1 представляет собой N или O; и

X^2 представляет собой N, S или O;

при условии, что X^1 и X^2 отличаются;

R^1 представляет собой водород;

n равняется 1 или 2;

A^1 представляет собой метилен или этан-1,2-диил;

A^2 представляет собой метилен, этан-1,2-диил или пропан-1,3-диил;

R^2 представляет собой водород или метил;

или A^1 и R^2 вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют незамещенное 4-членное кольцо;

R^3 представляет собой 1 или 2 необязательных заместителя, которые могут быть независимо выбраны из группы, состоящей из

- F и Cl,
- циано,
- трифторметила,
- метокси и
- карбоксильной группы;

R^4 выбран из группы, состоящей из

- водорода,
- Cl,
- метила и
- трифторметила.

Еще в одном предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения соединения общей формулы (I) определены следующим образом:

X^1 представляет собой N или O; и

X^2 представляет собой N, S или O;

при условии, что X^1 и X^2 отличаются;

R^1 представляет собой водород;

n равняется 1;

A^1 представляет собой метилен или этан-1,2-диил;

A^2 представляет собой метилен, этан-1,2-диил или пропан-1,3-диил;

R^2 представляет собой водород;

или A^1 и R^2 вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют незамещенное 4-членное кольцо;

R^3 обозначает водород, тем самым образуя незамещенное концевое бензимидазолильное кольцо;

R^4 выбран из группы, состоящей из

- водорода,

- Cl и
- метила.

Еще в одном предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения соединения общей формулы (I) определены следующим образом:

X^1 представляет собой N или O; и

X^2 представляет собой N, S или O;

при условии, что X^1 и X^2 отличаются;

R^1 представляет собой водород;

n равняется 1;

A^1 представляет собой метилен или этан-1,2-диил;

A^2 представляет собой метилен, этан-1,2-диил или пропан-1,3-диил;

R^2 представляет собой водород;

или A^1 и R^2 вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют незамещенное 4-членное кольцо;

R^3 обозначает водород, тем самым образуя незамещенное концевое бензимидазолильное кольцо; и

R^4 представляет собой водород.

Еще в одном аспекте настоящее изобретение относится к новому применению и способу лечения, определенному в настоящем документе, причем соединения формулы (I) или их соли, сольваты, гидраты и полиморфы выбраны из соединений формулы (I), как показано выше, где

n = 1;

R^3 = водород;

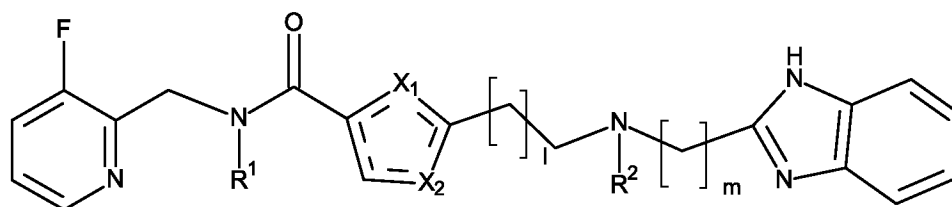
R^4 = водород;

A^1 = метилен или этан-1,2-диил;

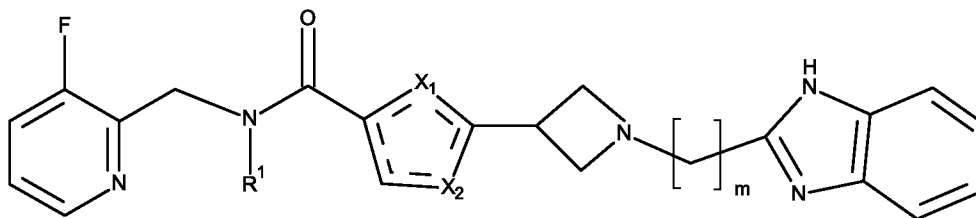
A^2 = метилен, этан-1,2-диил или пропан-1,3-диил;

или A^1 и R^2 вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют необязательно замещенное 4-членное кольцо,

образуя соединения формулы (II) или (III):



(II),



(III),

причем в формуле (II) и/или (III)

l равняется 0 или 1;

m представляет собой целое число 1, 2 или 3, и

X^1 , X^2 , R^1 и R^2 имеют значения, которые определены для соединений формулы (I) в любом месте в настоящем документе.

Предпочтительно, в формулах (II) и (III) X^1 и X^2 имеют значения, как определено выше в пункте А).

В формуле (II) R^1 и R^2 , предпочтительно, представляют собой водород.

В формуле (III) R^1 , предпочтительно, представляет собой водород, а m , предпочтительно, равняется 2.

Еще в одном предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения соединения общей формулы (III) определены следующим образом:

X^1 и X^2 выбраны из N и O, а также отличаются друг от друга;

R^1 = водород;

R^2 = водород;

l = 1; и

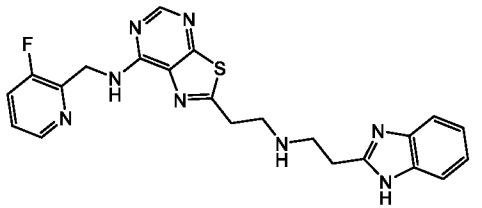
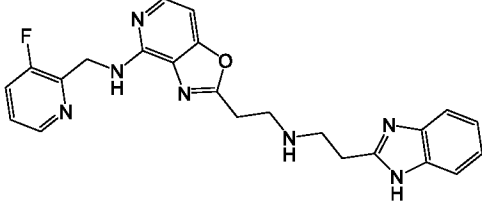
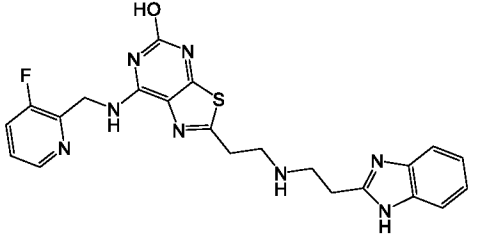
m = 2.

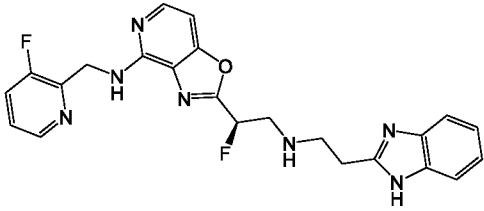
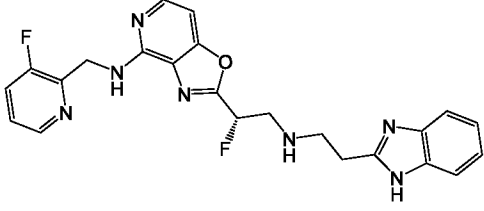
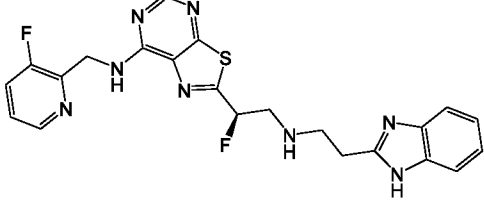
Еще в одном предпочтительном аспекте настоящее изобретение относится к новому применению и способу лечения, как определено в настоящем документе, причем

соединения формулы (I) применяют в форме их фармацевтически приемлемых солей или сольватов, гидратов и полиморфов.

В отношении подходящих фармацевтически приемлемых солей соединений формул (I), (II) и (III), как определено в любом месте в настоящем документе, делается ссылка на международные заявки WO2017/068089, WO2017/068090 и, в частности, WO2018/192973. Определение фармацевтически приемлемых солей, раскрытых в настоящем документе, ссылкой включено в настоящий документ.

Другие соединения, действующие в роли ингибиторов ферропортина и пригодные для лечения МДС, как определено в настоящем документе, представляют собой соединения, описанные в WO2020/123850 A1, все сведения о которых ссылкой включены в настоящий документ. Конкретные соединения из числа описанных в WO2020/123850 A1, которые пригодны для лечения МДС, как определено в настоящем документе, могут быть выбраны из группы, состоящей из:

Структура	Наименование по IUPAC	Определенная масса (M+1)
	2-(2-{[2-(1H-1,3-бензодиазол-2-ил)этил]амино}этил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-[1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-7-амин	449,2
	2-(2-{[2-(1H-1,3- бензодиазол-2-ил)этил]амино}этил)-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-[1,3]оксазоло[4,5-с]пиридин-4-амин	432,2
	2-(2-{[2-(1H-1,3- бензодиазол-2- ил)этил]амино}этил)-7-[[3-фторпиридин-2-ил)метил]амино]-[1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-5-ол	465,1

Структура	Наименование по IUPAC	Определенная масса (M+1)
	2-[(1R)-2-{[2-(1H-1,3-бензодиазол-2-ил)этил]амино}-1-фторэтил]-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-[1,3]оксазоло[4,5-с]пиридин-4-амин	450,2
	2-[(1S)-2-{[2-(1H-1,3-бензодиазол-2-ил)этил]амино}-1-фторэтил]-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-[1,3]оксазоло[4,5-с]пиридин-4-амин	450,2
	2-[(1R)-2-{[2-(1H-1,3-бензодиазол-2-ил)этил]амино}-1-фторэтил]-N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-[1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-7-амин	467

Еще в одном предпочтительном аспекте настоящее изобретение относится к применению и способу лечения, как определено в настоящем документе, причем фармацевтически приемлемые соли соединений формул (I), (II) или (III), или соединения согласно WO2020/123850 A1, выбраны из солей с кислотами из группы, состоящей из бензойной кислоты, лимонной кислоты, фумаровой кислоты, соляной кислоты, молочной кислоты, яблочной кислоты, малеиновой кислоты, метансульфоновой кислоты, фосфорной кислоты, янтарной кислоты, серной кислоты, винной кислоты и толуолсульфоновой кислоты. Предпочтительные кислоты выбраны из группы, состоящей из лимонной кислоты, соляной кислоты, малеиновой кислоты, фосфорной кислоты и серной кислоты.

Еще в одном предпочтительном аспекте настоящее изобретение относится к новому применению и способу лечения, как определено в настоящем документе, причем фармацевтически приемлемые соли соединений формул (I), (II) или (III) выбраны из моносолей (солей 1:1), тройных солей (солей 1:3) и солей, характеризующихся

соотношением соединения (I), (II) или (III) к кислоте, составляющим 1-2 : 1-3; в том числе его сольватов, гидратов и полиморфов.

Здесь соли соединений (I), (II) или (III) могут характеризоваться выбранным соотношением основа : кислота, т. е. соединение (I), (II) или (III) : кислоты, как определено выше, в диапазоне от 1,0 до 2,0 (моль основы) : от 1,0 до 3,0 (моль кислоты). В конкретном варианте реализации выбранное соотношение основа : кислота составляет от 1,0 до 2,0 (моль основы) : от 1,0 до 2,0 (моль кислоты).

Конкретные примеры включают в себя следующие соотношения основа : кислота, т. е. соединение (I), (II) или (III) : кислоты, как определено выше:

- 1,0 (моль основы) : 1,0 (моль кислоты);
- 1,0 (моль основы) : 1,25 (моль кислоты);
- 1,0 (моль основы) : 1,35 (моль кислоты);
- 1,0 (моль основы) : 1,5 (моль кислоты);
- 1,0 (моль основы) : 1,75 (моль кислоты);
- 1,0 (моль основы) : 2,0 (моль кислоты);
- 1,0 (моль основы) : 3,0 (моль кислоты); и
- 2,0 (моль основы) : 1,0 (моль кислоты).

Здесь соль, имеющая соотношение основа : кислоты, составляющее 1 : 1, также называется «моносолю(-ями)» или «солю(-ями) 1 : 1». Например, моносоль HCl также обозначается как 1HCl или соль 1HCl.

Здесь соль, имеющая соотношение основа : кислоты, составляющее 1 : 2, также называется «дисолю(-ями)» или «солю(-ями) 1 : 2». Например, дисоль HCl также обозначается как 2HCl или соль 2HCl.

Здесь соль, имеющая соотношение основа : кислоты, составляющее 1 : 3, также называется «трисолю(-ями)», «тройной(-ыми) солю(-ями)» или «солю(-ями) 1 : 3». Например, трисоль HCl также обозначается как 3HCl или соль 3HCl.

Соль, имеющая соотношение основа : кислоты, составляющее 1 : 1,25, также называется «солю(-ями) 1 : 1,25».

Соль, имеющая соотношение основа : кислоты, составляющее 1 : 1,35, также называется «солю(-ями) 1 : 1,35».

Соль, имеющая соотношение основа : кислоты, составляющее 1 : 1,5, также называется «солю(-ями) 1 : 1,5».

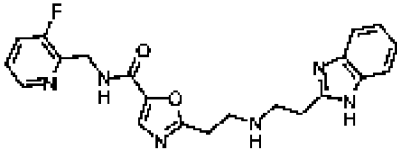

Соль, имеющая соотношение основа : кислоты, составляющее 1 : 1,75, также называется «солю(-ями) 1 : 1,75».

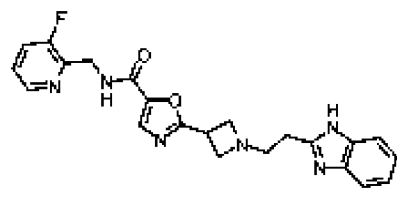
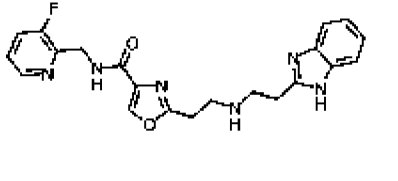
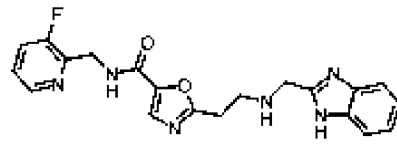
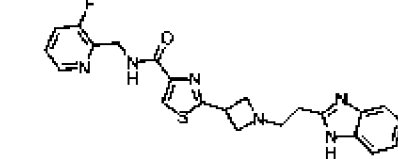
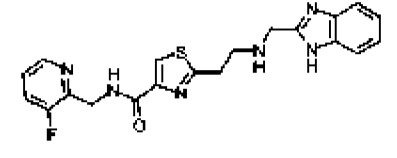
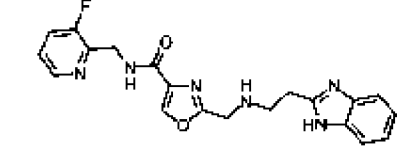
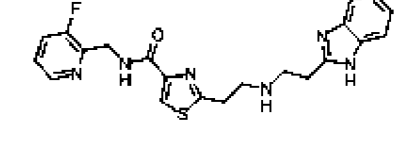
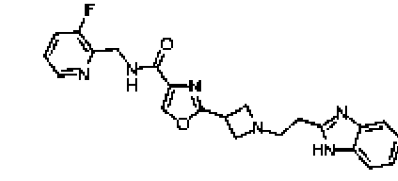
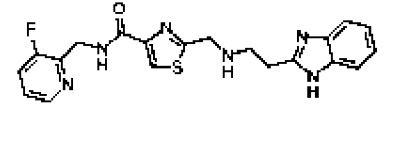
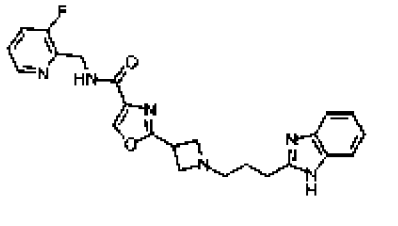
Соль, имеющая соотношение основа : кислоты, составляющее 2 : 1, также называется «гемисолью(-ями)» или «солью(-ями) 2 : 1».

Соли соединений формул (I), (II) или (III), согласно настоящему изобретению, могут присутствовать в аморфной, полиморфной, кристаллической и/или полукристаллической (частично кристаллической) форме, а также в форме сольвата соли. Предпочтительно, соли соединений формул (I), (II) или (III), согласно настоящему изобретению, присутствуют в кристаллической и/или полукристаллической (частично кристаллической) форме и/или в форме их сольватов.

Предпочтительная кристалличность солей или сольватов соли может быть определена с помощью традиционных аналитических способов, таких как, в частности, использование различных рентгенологических способов, которые обеспечивают возможность выполнения четкого и простого анализа соединений соли. В частности, степень кристалличности может быть определена или подтверждена с помощью способов порошковой рентгеновской дифракции (отражения) или с помощью способов порошковой рентгеновской дифракции (пропускания) (PXRD). В случае кристаллических твердых веществ, имеющих одинаковый химический состав, различные получаемые в результате кристаллические решетки обобщены термином полиморфизм. В отношении сольватов, гидратов и полиморфов, а также солей, имеющих конкретную кристалличность, делается ссылка на международную заявку WO2018/192973, которая ссылкой включена в настоящий документ.

Еще в одном предпочтительном аспекте настоящее изобретение относится к применению и способу лечения, как определено в настоящем документе, причем соединения формулы (I), (II) или (III) выбраны из группы, состоящей из:

Эксп №	Структура	Эксп. №	Структура
1		126	

Эксп. №	Структура	Эксп. №	Структура
2		127	
4		193	
40		206	
94		208	
118		233	

и к его фармацевтически приемлемым солям, сольватам, гидратам и полиморфам.

Еще в одном предпочтительном аспекте настоящее изобретение относится к новому применению и способу лечения, как определено в настоящем документе, причем соединения формулы (I), (II) или (III) выбраны из группы, состоящей из:

Эксп. №	Структура	Эксп. №	Структура
1		127	
40		208	
94			

и к его фармацевтически приемлемым солям, сольватам, гидратам и полиморфам.

Еще в одном предпочтительном аспекте настоящее изобретение относится к новому применению и способу лечения, как определено в настоящем документе, причем соединения формулы (I), (II) или (III) выбраны из группы, состоящей из:

Эксп. №	Структура	Эксп. №	Структура
1		127	

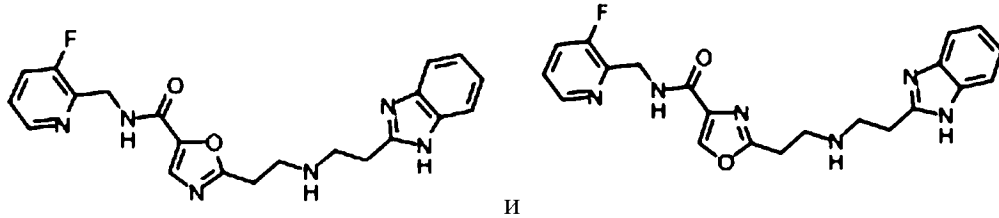
Эксп. №	Структура	Эксп. №	Структура
2		206	
4		208	
126		233	

Еще в одном предпочтительном аспекте настоящее изобретение относится к новому применению и способу лечения, как определено в настоящем документе, причем соединения формулы (I), (II) или (III) выбраны из группы, состоящей из:

Эксп. №	Структура	Эксп. №	Структура
1		127	
208			

и к его фармацевтически приемлемым солям, сольватам, гидратам и полиморфам.

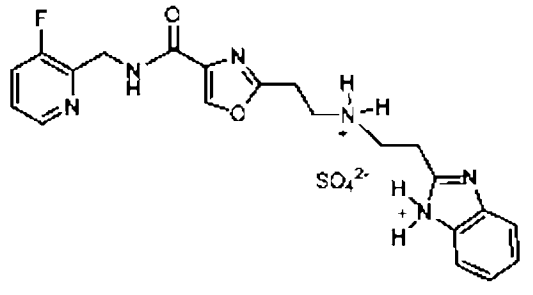
Еще в одном более предпочтительном аспекте изобретения соединения формулы (I), (II) или (III) выбраны из группы, состоящей из:



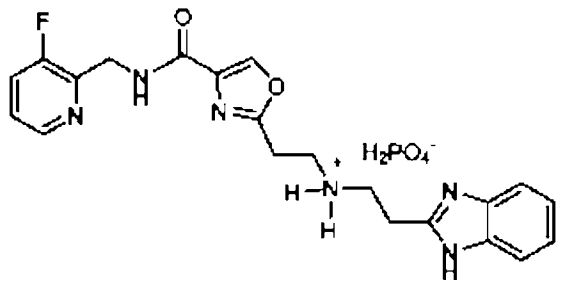
и к его фармацевтически приемлемым солям, сольватам, гидратам и полиморфам.

Еще в одном предпочтительном аспекте изобретения соединения формулы (I), (II) или (III) выбраны из группы, состоящей из следующих солей:

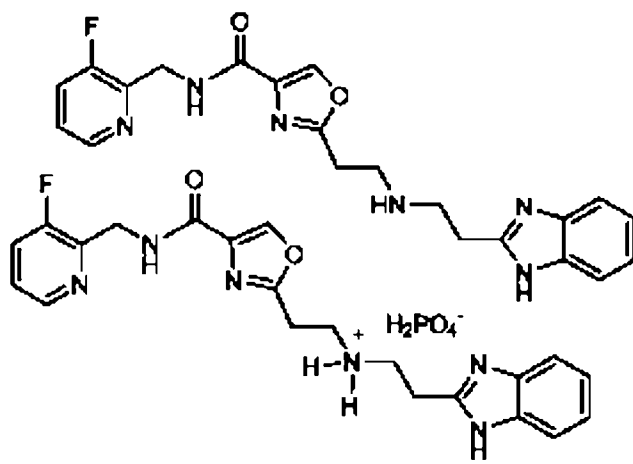
сульфатная соль 1:1, имеющая формулу



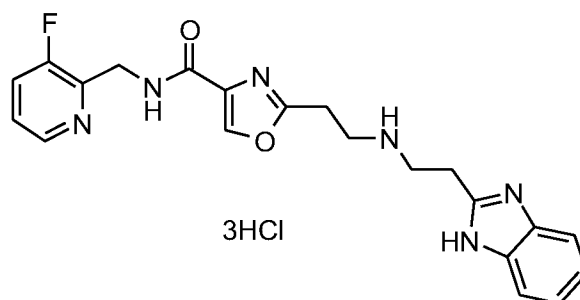
фосфатная соль 1:1, имеющая формулу



фосфатная соль 2 : 1 (гемифосфат)



соль HCl 1:3, имеющая формулу,



и их полиморфы.

Как описано в WO2017/068089, WO2017/068090 и WO2018/192973, соединения формулы (I) действуют в качестве ингибиторов ферропортина. Следовательно, в отношении активности соединений как ингибиторов ферропортина делается ссылка на указанные международные заявки.

Лекарственные препараты, содержащие соединения ингибитора ферропортина

Еще один аспект изобретения относится к лекарственному препарату или фармацевтической композиции, содержащей одно или более соединений формулы (I), (II) или (III), как определено в любом месте в настоящем документе, для нового применения и способа лечения МДС, как определено в любом месте в настоящем документе.

Такой лекарственный препарат может дополнительно содержать один или более фармацевтических носителей и/или одно или более вспомогательных веществ, и/или один или более растворителей.

Предпочтительно, лекарственный препарат представлен в виде формы для перорального приема, например, как определено выше.

Предпочтительно, фармацевтические носители и/или вспомогательные вещества, и/или растворители, выбраны из соединений, которые подходят для приготовления форм для перорального приема.

Указанные фармацевтические композиции содержат, например, до 99% по массе или до 90% по массе, или до 80% по массе, или до 70% по массе соединений ингибитора ферропортина по настоящему изобретению, а остальную часть образуют фармакологические приемлемые носители и/или вспомогательные вещества, и/или растворители, и/или необязательные другие фармацевтически активные соединения.

Здесь фармацевтически приемлемые носители, вспомогательные вещества или растворители представляют собой общеизвестные фармацевтические носители, вспомогательные вещества или растворители, в том числе различные органические или неорганические носители и/или вспомогательные материалы, традиционно используемые в фармацевтических целях, в частности, для твердых лекарственных составов. Примеры включают в себя вспомогательные вещества, такие как сахароза, крахмал, маннит, сорбит, лактоза, глюкоза, целлюлоза, тальк, фосфат кальция, карбонат кальция; связующие вещества, такие как целлюлоза, метилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, полипропилпирролидон, желатин, аравийская камедь, полиэтиленгликоль, сахароза, крахмал; дезинтегрирующие вещества, такие как крахмал, гидролизованный крахмал, карбоксиметилцеллюлоза, кальциевая соль карбоксиметилцеллюлозы, гидроксипропилкрахмал, натрийгликолят крахмала, бикарбонат натрия, фосфат кальция, цитрат кальция; смачивающие вещества, такие как стеарат магния, тальк, лаурилсульфат натрия; ароматизаторы, такие как лимонная кислота, ментол, глицин, порошок апельсина; консерванты, такие как бензоат натрия, бисульфит натрия, парабен (например, метилпарабен, этилпарабен, пропилпарабен, бутилпарабен); стабилизаторы, такие как лимонная кислота, цитрат натрия, уксусная кислота и многоатомные карбоновые кислоты титриплексного ряда, такие как, например, диэтилентриаминпентауксусная кислота (ДТРА); суспендирующие вещества, такие как метилцеллюлоза, поливинилпирролидон, стеарат алюминия; диспергирующие вещества; разбавители, такие как вода, органические растворители; воски, жиры и масла, такие как пчелиный воск, какао-масло; полиэтиленгликоль; белый вазелин; и т. д.

Жидкие составы лекарственных препаратов, такие как растворы, суспензии и гели, как правило содержат жидкий носитель, такой как вода и/или фармацевтически приемлемые органические растворители. Кроме того, такие жидкие составы также могут содержать вещества для регулирования pH, эмульгаторы или диспергирующие вещества, буферизирующие вещества, консерванты, смачивающие вещества, желатинизирующие

вещества (например, метилцеллюлозу), красители и/или ароматизаторы, например, как определено выше. Композиции могут быть изотоническими, то есть они могут иметь такое же осмотическое давление, что и кровь. Изотоничность композиции может быть отрегулирована с использованием хлорида натрия и других фармацевтически приемлемых средств, таких как, например, декстроза, мальтоза, борная кислота, тартрат натрия, пропиленгликоль и другие неорганические или органические растворимые вещества. Вязкость жидких композиций может быть отрегулирована посредством фармацевтически приемлемого загустителя, такого как метилцеллюлоза. Другие подходящие загустители включают в себя, например, ксантановую камедь, карбоксиметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, карбомер и подобное. Предпочтительная концентрация загустителя будет зависеть от выбранного средства.

Фармацевтически приемлемые консерванты могут использоваться для увеличения срока хранения жидкой композиции. Для этого может подойти бензиловый спирт, хотя также может быть использовано множество консервантов, в том числе, например, парабен, тимеросал, хлорбутанол и бензалкония хлорид.

Комбинированная терапия

Еще одна задача настоящего изобретения относится к лекарственным препаратам или комбинированным препаратам, содержащим одно или более соединений ингибитора ферропортина, как определено в любом месте в настоящем документе, и по меньшей мере одно дополнительное фармацевтически активное соединение («соединение для комбинированной терапии»), предпочтительно, дополнительное активное соединение, подходящее для лечения МДС, как определено в настоящем документе. В частности, предпочтительные соединения для комбинированной терапии представляют собой соединения, применяемые в профилактике и лечении неэффективного эритропоэза, в том числе эритропоэтин-стимулирующие средства, эритропоэтин (ЭПО) и антибиотики, а также иммуносупрессивные средства. Известные лекарственные средства, применяемые для лечения МДС, включают в себя леналидомид, антитимоцитарный глобулин и азациитидин. Еще одним вариантом лечения для пациентов с МДС является химиотерапия с последующим трансплантатом стволовых клеток от донора. Другие предпочтительные соединения для комбинированной терапии выбраны из лекарственных препаратов для лечения перегрузки железом и связанных симптомов. Наиболее предпочтительные соединения для комбинированной терапии представляют собой железохелатирующие соединения или соединения для профилактики и лечения любого из состояний, расстройств или заболеваний, сопровождающихся или возникающих в результате

перегрузки железом и МДС. Подходящие соединения лекарственных средств для комбинированной терапии (дополнительные лекарственные средства) могут быть выбраны из фармацевтически активных соединений для профилактики и лечения МДС и связанных симптомов. В частности, предпочтительными являются дополнительные лекарственные средства для лечения неэффективного гематопоеза, в частности, неэффективного эритропоеза, такие как эритропоэтин-стимулирующие средства или эритропоэтин. Еще в одном варианте реализации указанное по меньшей мере одно дополнительное фармацевтически активное соединение для комбинированной терапии выбрано из лекарственных средств для снижения перегрузки железом (например, Tmprss6-ASO) и хелаторов железа, в частности, куркумина, SSP-004184, Деферитрина, деферазирокса, дефероксамина и деферипрона, а также гидроксимочевины или с ингибиторами JAK2.

Другие предпочтительные соединения для комбинированной терапии могут быть выбраны из лекарственных средств для лечения МДС, таких как леналидомид, антитимоцитарный глобулин и азациитидин или антибиотики, а также иммуносупрессивных средств.

Другие возможные дополнительные лекарственные средства включают в себя средства для созревания эритроидов, такие как Луспатерцепт, или другие средства для созревания эритроидов / средства для стимулирования эритроидов, такие как, например, ЭПО, эпоэтин или дарбэпоэтин, или синтетический гепсидин человека (LJPC-401), пептидомиметик гепсидина PTG-300 и антисмысловой олигонуклеотид, нацеленный на Tmprss6 (IONIS-TMPRSS6-L RX).

Еще в одном аспекте настоящее изобретение относится к применению и медицинскому лечению МДС, как определено в настоящем документе, причем соединения ингибитора ферропортина, как определено в настоящем документе, вводят пациенту, нуждающемуся в комбинированной терапии, вместе с одним или более соединениями для комбинированной терапии (дополнительными лекарственными средствами), определенными выше, в фиксированной дозе или свободной комбинации доз для последовательного применения. Такая комбинированная терапия включает в себя совместное введение соединений ингибитора ферропортина, как определено в настоящем изобретении, с по меньшей мере одним дополнительным фармацевтически активным соединением (лекарственным средством/соединением для комбинированной терапии).

Комбинированная терапия с фиксированной дозой включает в себя совместное введение соединений ингибитора ферропортина, как определено в настоящем документе,

с по меньшей мере одним дополнительным фармацевтически активным соединением в составе фиксированной дозы.

Комбинированная терапия со свободной дозой включает в себя совместное введение соединений ингибитора ферропортина, как определено в настоящем документе, и по меньшей мере одного дополнительного фармацевтически активного соединения в свободных дозах соответствующих соединений путем одновременного введения отдельных соединений или путем последовательного применения отдельных соединений в течение определенного периода времени.

В предпочтительном варианте реализации комбинированная терапия включает в себя одновременное введение перорального ингибитора ферропортина, согласно Примеру соединения №127, описанному в настоящем документе, и эритропоэтина.

Еще в одном варианте реализации комбинированная терапия включает в себя одновременное введение перорального ингибитора ферропортина, согласно Примеру соединения №127, описанному в настоящем документе, и Луспатерцепта.

Еще в одном варианте реализации комбинированная терапия включает в себя одновременное введение перорального ингибитора ферропортина, согласно Примеру соединения №127, описанному в настоящем документе, и хелатора железа деферазирокса.

Еще один вариант реализации настоящего изобретения относится к комбинированной терапии, как описано в настоящем документе, причем соединение ингибитора ферропортина представляет собой соединение, выбранное из описанных в WO2020/123850 A1, в частности, одно из конкретных примеров соединений, описанных выше. Предпочтительно, такая комбинированная терапия включает одновременное введение соединения ингибитора ферропортина и хелатора железа деферазирокса.

ОПИСАНИЕ ФИГУР

Фигура 1: Анемия у MDS-мышей возрастом 3 месяца. Показатели крови (гемоглобин, количество эритроцитов, гематокрит, средний объем эритроцитов и количество лейкоцитов) у контрольных мышей дикого типа (WT) и миелодиспластических (MDS) мышей возрастом 3 месяца.

Фигура 2: MDS-мыши демонстрируют очень слабовыраженную, слабовыраженную и умеренную анемию при возрасте 3 месяца. Показатели крови (гемоглобин, количество эритроцитов, гематокрит и количество лейкоцитов) у контрольных мышей дикого типа (WT) и миелодиспластических (MDS) мышей возрастом 3 месяца в соответствии с уровнями анемии

(отсутствие/очень слабовыраженная анемия: $Hb > 13$ г/дл; слабовыраженная анемия: 10 г/дл $< Hb < 13$ г/дл; умеренная анемия: 8 г/дл $< Hb < 10$ г/дл; острая анемия: $Hb < 8$ г/дл).

- Фигура 3: Лечение Fpn127 снижает уровни сывороточного железа и образование NTBI у MDS-мышей. Измерение общего железа (SFBC) и железа, не связанного с трансферрином (NTBI), в сыворотке контрольных мышей дикого типа (WT) и миелодиспластических (MDS) мышей возрастом 6 месяцев без лечения или получавших лечение $0,5$ мг/мл Fpn127 (MDS+VIT) в течение 3 месяцев.
- Фигура 4: Лечение Fpn127 предотвращает нагрузку железом у MDS-мышей. Содержание железа в печени, почках и селезенке контрольных мышей дикого типа (WT) и миелодиспластических (MDS) мышей возрастом 6 месяцев без лечения или получавших лечение $0,5$ мг/мл Fpn127 (MDS+VIT) в течение 3 месяцев.
- Фигура 5: Лечение Fpn127 улучшает состояние при анемии у MDS-мышей. Показатели эритроцитов (гемоглобин, количество эритроцитов, гематокрит, средний объем эритроцитов, среднее содержание гемоглобина в клетках и количество ретикулоцитов) у контрольных мышей дикого типа (WT) и миелодиспластических (MDS) мышей возрастом 6 месяцев без лечения или получающих лечение $0,5$ мг/мл Fpn127 (MDS+VIT) в течение 3 месяцев.
- Фигура 6: Лечение Fpn127 демонстрирует тенденцию в снижении прогрессирования лейкоза у MDS-мышей. Показатели лейкоцитов (количество лейкоцитов, тромбоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов) у контрольных мышей дикого типа (WT) и миелодиспластических (MDS) мышей возрастом 6 месяцев без лечения или получающих лечение $0,5$ мг/мл Fpn127 (MDS+VIT) в течение 3 месяцев.
- Фигура 7: Лечение Fpn127 улучшает созревание эритроидов костного мозга у MDS-мышей. Популяции с незрелыми-зрелыми эритроидами подвергали мониторингу по прогрессирующей потере экспрессии CD71 на эритроидных клетках Ter119+ костного мозга у контрольных мышей дикого типа (WT) и миелодиспластических (MDS) мышей возрастом 6 месяцев без лечения или получающих лечение $0,5$ мг/мл Fpn127 (MDS+VIT) в течение 3 месяцев.

- Фигура 8: Лечение Fpn127 улучшает созревание эритроидов костного мозга у MDS-мышей. Созревание эритроидов оценивали путем анализа популяций эритроидов от I до V (I: проэритробласты; II: базофильные эритробласты; III: полихромные эритробласты; IV: ортохромные эритробласты/ретикулоциты; V: эритроциты) по прогрессирующей потере экспрессии CD71 на эритроидных клетках Ter119+ костного мозга у контрольных мышей дикого типа (WT) и миелодиспластических (MDS) мышей возрастом 6 месяцев без лечения или получающих лечение 0,5 мг/мл Fpn127 (MDS+VIT) в течение 3 месяцев.
- Фигура 9: Лечение Fpn127 улучшает созревание эритроидов селезенки у MDS-мышей. Популяции с незрелыми-зрелыми эритроидами подвергали мониторингу по прогрессирующей потере экспрессии CD71 на эритроидных клетках Ter119+ селезенки у контрольных мышей дикого типа (WT) и миелодиспластических (MDS) мышей возрастом 6 месяцев без лечения или получающих лечение 0,5 мг/мл Fpn127 (MDS+VIT) в течение 3 месяцев.
- Фигура 10: Лечение Fpn127 улучшает созревание эритроидов селезенки у MDS-мышей. Созревание эритроидов оценивали путем анализа популяций эритроидов от I до V (I: проэритробласты; II: базофильные эритробласты; III: полихромные эритробласты; IV: ортохромные эритробласты/ретикулоциты; V: эритроциты) по прогрессирующей потере экспрессии CD71 на эритроидных клетках Ter119+ селезенки у контрольных мышей дикого типа (WT) и миелодиспластических (MDS) мышей возрастом 6 месяцев без лечения или получающих лечение 0,5 мг/мл Fpn127 (MDS+VIT) в течение 3 месяцев.
- Фигура 11: Лечение Fpn127 улучшает созревание эритроидов у MDS-мышей. Улучшение созревания эритроидов с помощью Fpn127 было подтверждено посредством мониторинга потери экспрессии CD71 на эритроидных клетках Ter119+ костного мозга и селезенки у контрольных мышей дикого типа (WT) и миелодиспластических (MDS) мышей возрастом 6 месяцев без лечения или получающих лечение 0,5 мг/мл Fpn127 (MDS+VIT) в течение 3 месяцев.
- Фигура 12: Лечение Fpn127 облегчает анемию путем уменьшения оксидативного стресса и апоптоза предшественников эритроидов у MDS-мышей. Накопление железа (лабильного железа), оксидативный стресс (АФК) и апоптоз (аннексин V) подвергали мониторингу путем проточной

цитометрии в эритроидных клетках Ter119+ костного мозга и селезенки у контрольных мышей дикого типа (WT) и миелодиспластических (MDS) мышей возрастом 6 месяцев без лечения или получающих лечение 0,5 мг/мл Fpn127 (MDS+VIT) в течение 3 месяцев.

Фигура 13: Лечение Fpn127 улучшает общее состояние гематopoэтических LSK-клеток у MDS-мышей. Клеточный процент, накопление железа (лабильного железа), оксидативный стресс (АФК) и апоптоз (аннексин V) и двухнитевой разрыв (γ H2AX) подвергали мониторингу путем проточной цитометрии в гематopoэтических клетках Lin- Sca-1+ ckit+ (LSK) костного мозга у контрольных мышей дикого типа (WT) и миелодиспластических (MDS) мышей возрастом 6 месяцев без лечения или получающих лечение 0,5 мг/мл Fpn127 (MDS+VIT) в течение 3 месяцев.

Фигура 14: Лечение Fpn127 улучшает состояние при анемии у MDS-мышей более старшего возраста. Показатели эритроцитов (гемоглобин, количество эритроцитов, гематокрит) у контрольных мышей дикого типа (WT) и миелодиспластических (MDS) мышей возрастом от 8 до 10 месяцев без лечения или получающих лечение 0,5 мг/мл Fpn127 (MDS+VIT) в течение от 3 до 5 месяцев

Фигура 15: Лечение Fpn127 снижает смертность, связанную с лейкозом, у MDS-мышей более старшего возраста. Количество WBC у контрольных мышей дикого типа (WT) и миелодиспластических (MDS) мышей возрастом от 8 до 10 месяцев без лечения или получавших лечение 0,5 мг/мл Fpn127 (MDS+VIT) в течение от 3 до 5 месяцев. Как обозначено, 2 MDS-мыши, не получавших лечение, умерли от лейкоза, тогда как 2 MDS-мыши, получавшие лечение Fpn127, умерли от МДС, о чем также может свидетельствовать низкое количество WBC.

Фигура 16: Лечение VIT-2763 улучшает состояние при анемии у MDS-мышей. Многосуточный мониторинг показателей крови (гемоглобин - Hb, гематокрит - HCT, эритроциты - RBC) у контрольных мышей дикого типа (WT) и миелодиспластических (MDS) мышей без лечения или получавших лечение 0,5 мг/мл VIT-2763 (MDS+VIT) возрастом от 3 месяцев.

Фигура 17: Лечение VIT-2763 улучшает состояние при анемии у MDS-мышей. Улучшение (D, дельта) Hb, HCT и RBC у миелодиспластических (MDS) мышей без лечения или получавших лечение 0,5 мг/мл VIT-2763

(MDS+VIT) возрастом от 3 месяцев. D показано через 2, 3 и 4 месяца лечения (возраст 5, 6 и 7 месяцев).

- Фигура 18: Лечение VIT-2763 замедляет развитие лейкоза у MDS-мышей. Многосуточный мониторинг общего количества лейкоцитов, моноцитов и нейтрофилов у контрольных мышей дикого типа (WT) и миелодиспластических (MDS) мышей без лечения или получавших лечение 0,5 мг/мл VIT-2763 (MDS+VIT) возрастом от 3 месяцев.
- Фигура 19: Лечение VIT-2763 повышает выживаемость MDS-мышей. Кривая Каплана-Мейера у контрольных мышей дикого типа (WT) и миелодиспластических (MDS) мышей без лечения или получавших лечение 0,5 мг/мл VIT-2763 (MDS+VIT) возрастом от 3 месяцев.
- Фигура 20: Лечение VIT-2763 уменьшает количество незрелых клеток костного мозга у MDS-мышей. Процент клеток cKit⁺ и Lin⁺ cKit⁺ в костном мозгу контрольных мышей дикого типа (WT) и миелодиспластических (MDS) мышей без лечения или получавших лечение 0,5 мг/мл VIT-2763 (MDS+VIT) возрастом от 3 до 6 месяцев. Незрелые бласты входят в популяцию Lin⁺ cKit⁺.
- Фигура 21: Лечение VIT-2763 уменьшает размножение миелоидных клеток в костном мозгу MDS-мышей. Процент иммунных клеток CD45⁺, миелоидных клеток CD11b⁺ и лимфоидных клеток CD3⁺ CD19⁺ в костном мозгу контрольных мышей дикого типа (WT) и миелодиспластических (MDS) мышей без лечения или получавших лечение 0,5 мг/мл VIT-2763 (MDS+VIT) возрастом от 3 до 6 месяцев.
- Фигура 22: Лечение VIT-2763 уменьшает размножение миелоидных клеток в костном мозгу MDS-мышей. Процент всех супрессорных клеток миелоидного происхождения (MDSC), моноцитарных CD11b⁺ Ly6C⁺ и гранулоцитарных CD11b⁺ Ly6G⁺ MDSC в костном мозгу контрольных мышей дикого типа (WT) и миелодиспластических (MDS) мышей без лечения или получавших лечение 0,5 мг/мл VIT-2763 (MDS+VIT) возрастом от 3 до 6 месяцев.
- Фигура 23: Лечение VIT-2763 повышает количество макрофагов в костном мозгу MDS-мышей. Процент всех макрофагов, эритробластического «островка» и макрофагов HSC в костном мозгу контрольных мышей дикого типа (WT) и

миелодиспластических (MDS) мышей без лечения или получавших лечение 0,5 мг/мл VIT-2763 (MDS+VIT) возрастом от 3 до 6 месяцев.

Фигура 24: Лечение VIT-2763 ограничивает опосредованное макрофагами воспаление костного мозга у MDS-мышей. Выработка TNF α и IL-1 β в общих макрофагах костного мозга контрольных мышей дикого типа (WT) и миелодиспластических (MDS) мышей без лечения или получавших лечение 0,5 мг/мл VIT-2763 (MDS+VIT) возрастом от 3 до 6 месяцев.

Фигура 25: Лечение VIT-2763 улучшает состояние при анемии у MDS-мышей. Многосуточный мониторинг показателей крови (гемоглобин - Hb, гематокрит - HCT, эритроциты - RBC) у контрольных мышей дикого типа (WT) и миелодиспластических (MDS) мышей без лечения или получавших лечение 0,5 мг/мл VIT-2763 (MDS+VIT) возрастом от 5 месяцев.

Фигура 26: Лечение VIT-2763 замедляет развитие лейкоза у MDS-мышей. Многосуточный мониторинг количества лейкоцитов у контрольных мышей дикого типа (WT) и миелодиспластических (MDS) мышей без лечения или получавших лечение 0,5 мг/мл VIT-2763 (MDS+VIT) возрастом от 5 месяцев.

Фигура 27: Лечение VIT-2763 повышает выживаемость MDS-мышей. Кривая Каплана-Мейера у контрольных мышей дикого типа (WT) и миелодиспластических (MDS) мышей без лечения или получавших лечение 0,5 мг/мл VIT-2763 (MDS+VIT) возрастом от 5 месяцев.

На Фигурах «VIT-2763» или «VIT» обозначает испытуемое соединение Fpn127 (Пример Соединения №127).

ПРИМЕРЫ

Изобретение более подробно проиллюстрировано в примерах, представленных далее. Примеры являются лишь иллюстративными, и специалист в данной области техники сможет расширить конкретные примеры до дополнительных соединений ингибитора ферропортина в соответствии с настоящим изобретением.

I. Примеры соединений ингибитора ферропортина

В отношении получения конкретных примеров соединений ингибитора ферропортина №1, 2, 4, 40, 94, 118, 126, 127, 193, 206, 208 и 233, как описано в настоящем

документе, и получения их фармацевтически приемлемых солей, делается ссылка на международные заявки WO2017/068089, WO2017/068090 и WO2018/192973.

В отношении получения конкретных соединений ингибитора ферропортина, описанных в WO2020/123850 A1, делается ссылка на способы получения, описанные в указанной международной заявке WO2020/123850 A1.

II. Фармакологические анализы

II.1 Введение

Было продемонстрировано, что биодоступные ингибиторы ферропортина для перорального приема, такие как соединение клинической стадии, согласно Примеру Соединения №127 (Fpn127), улучшают состояние при неэффективном эритропоэзе, облегчают состояние при анемии, а также предотвращают образование NTBI и нагрузку железа на печень в мышинной модели МДС. Ингибиторы ферропортина, такие как Пример Соединения №127 клинической стадии, дополнительно ограничивают доступность железа и активные формы кислорода (АФК) в эритроидах-предшественниках и тем самым предотвращают их апоптоз, а также улучшают состояние при неэффективном эритропоэзе. В результате, большее количество RBC с увеличенной продолжительностью жизни улучшают состояние при анемии и улучшают оксигенацию тканей.

Исходя из этого, авторы настоящего изобретения обнаружили, что описанные ингибиторы ферропортина особенно эффективны в лечении МДС, в частности, неэффективного эритропоэза. Пациенты с МДС, страдающие от неэффективного эритропоэза, имеют пониженные уровни Hb, что обычно лечат переливаниями крови (ПК), приводящими к серьезной перегрузке железом. Еще в одном аспекте предотвращение абсорбции железа кишечником ингибиторами ферропортина во время интервалов между переливаниями способствует дополнительному снижению перегрузки железом у пациентов с МДС. Кроме того, железо, не связанное с трансферрином (NTBI), высвобождается макрофагами, рециклирующими поврежденные RBC, и активирует оксидативный стресс и повреждение сосудов. Было обнаружено, что пациенты с МДС имеют повышенные уровни NTBI, и это применимо к пациентам с МДС, которым проводили и не проводили переливания.

Теперь было обнаружено, что ингибитора ферропортина для перорального приема, согласно настоящему изобретению, такие как Пример Соединения №127 ингибитора ферропортина, имеют потенциал предотвращения этих вредных эффектов путем изоляции железа в макрофагах. Благодаря благоприятным эффектам, достигаемым с помощью терапии ингибированием ферропортина и оказываемым на уровни гемоглобина, уровни NTBI и уровни LPI у пациентов с МДС, соединения ингибитора ферропортина по настоящему изобретению имеют потенциал к улучшению гематологических значений у пациентов с МДС, а еще в одном аспекте могут достигать снижения единиц RBC при переливании, а следовательно, уменьшения необходимости в переливаниях для пациентов с МДС,

II.2 Оценка соединения ингибитора ферропортина Fpn127 в доклинической мышинной модели МДС

Общая информация

Пациенты с миелодиспластическими синдромами (МДС) имеют предрасположенность к развитию перегрузки железом вследствие неэффективного эритропоэза, что вызывает повышенную абсорбцию железа, а также к хроническим переливаниям, которые зачастую важны для лечения анемии в этой популяции пациентов. Эффект соединений ингибитора ферропортина, согласно настоящему изобретению, при независимом и зависимом от переливаний МДС, оценивают с помощью Примера Соединения Fpn127 с целью демонстрации того, что ограничение железа ограничивает абсорбцию железа, снижает образование железа, не связанного с трансферрином (NTBI), отложение железа в тканях и опосредует его перераспределение, а также с целью демонстрации того, являются ли ингибиторы ферропортина по настоящему изобретению полезными для снижения общей нагрузки железом, путем снижения притока железа в организм в результате активируемой эритропоэзом супрессии гепсидина при независимом от переливаний МДС. Считается, что пониженные уровни железа и NTBI оказывают влияние на МДС путем ослабления активируемых железом уровней клеточной токсичности (гибели клеток, выработки АФК) и поражений органов, улучшая работоспособность костного мозга, при этом положительно влияя на микросреду и эритропоэз, ограничивая окислительное повреждение гематопозитических стволовых клеток (HSC). При зависимом от переливаний МДС считается, что помимо снижения абсорбции железа ингибирование FPN обеспечивает стратегию ограничения получаемого

из RBC железа, приводя к его перераспределению из чувствительных к железу тканей в рециркулирующие макрофаги. Считается, что это снижает уровни NTBI и, следовательно, оказывает положительные эффекты при зависимом от переливаний МДС, особенно путем уменьшения влияния NTBI на костный мозг. Кроме того, считается, что комбинация ингибиторов ферропортина в соответствии с настоящим изобретением, вводимая при комбинированной терапии с хелатором железа, обеспечивает новую и более эффективную стратегию для удаления железа из организма в условиях зависимого от переливаний МДС.

Определение эффекта ограничения железа, индуцированного введением Fpn127 в мышинной модели МДС в стабильном состоянии

Соединение ингибитора ферропортина Fpn127 испытывали на MDS-мышьях NUP98-НОХD13. Fpn127 вводили вместе с питьевой водой, содержащей 1% глюкозы при концентрации 0,5 мг/мл.

Превентивное действие:

Для изучения защитного действия ингибиторов ферропортина по изобретению на прогрессирующее развитие перегрузки железом и соответствующей токсичности всего 15 MDS-мышьях возрастом 3 месяца лечили Примером Соединения Fpn127 и сравнивали с соответствующими по возрасту и полу 15 MDS-мышьями, не получавшими лечение, и контрольными мышьями дикого типа (всего 3 повторяемых эксперимента). Мышьях лечили в течение 3 месяцев, когда их возраст составлял от 3 до 6 месяцев. В ходе периода лечения погибло 2 MDS-мышья без лечения и 1 MDS-мышья, получавшая лечение.

MDS-мышья возрастом 3 месяца уже демонстрируют определенную степень анемии, что поддерживает применение ингибиторов ферропортина в ходе лечения, начиная с 3 месяцев, для улучшения эритропоэза и облегчения анемии (Фигура 1).

Приблизительно 60-70% MDS-мышьях демонстрируют анемию от слабовыраженной до умеренной при возрасте 3 месяца. В соответствии с уровнями Hb, MDS-мышьях возрастом 3 месяца могут быть разделены на 3 группы: очень слабовыраженная, слабовыраженная и умеренная анемия (отсутствие/очень слабовыраженная анемия: $Hb > 13$ г/дл; слабовыраженная анемия: $10 \text{ г/дл} < Hb < 13$ г/дл; умеренная анемия: $8 \text{ г/дл} < Hb < 10$ г/дл) (Фигура 2). Редко MDS-мышьях демонстрируют острую анемию при возрасте 3 месяца (острая анемия: $Hb < 8$ г/дл). Это отражает

ситуацию, когда у 70-80% пациентов с МДС в диагнозе присутствует анемия с разной степенью тяжести.

У MDS-мышей возрастом от 3 до 6 месяцев, получавших лечение Fpn127 в течение 3 месяцев, отслеживали следующие показатели:

- уровни сывороточного железа и NTBI;
- накопление железа в печени;
- анемия и показатели крови;
- эритропоэз, в том числе созревание RBC, апоптоз эритроидных предшественников и АФК;
- гематopoэтические стволовые клетки, в том числе апоптоз, АФК и повреждение ДНК;
- макрофаги костного мозга и супрессорные клетки миелоидного происхождения (не показано).

На Фигурах 3-15 показаны результаты, полученные в качестве среднего по 3 независимым экспериментам.

Уровни сывороточного железа и NTBI:

Уровни сывороточного железа и NTBI повышены у MDS-мышей по сравнению с контрольными мышами и значительно понижаются в результате лечения Fpn127 (Фигура 3).

Накопление железа в печени:

Содержание железа в печени и почках повышено у MDS-мышей по сравнению с контрольными и значительно понижается в результате лечения Fpn127 (как у самцов, так и у самок) (Фигура 4). В отличие от этого, железо в селезенке, которое немного, но не значительно повышено у MDS-мышей ввиду усиленной абсорбции железа и незначительного размножения эритроидов, также повышается после лечения VIT в соответствии с VIT-опосредованным ингибированием FPN и накопления железа в макрофагах селезенки (Фигура 4).

Анемия и показатели крови:

Hb, RBC и HCT понижены у MDS-мышей по сравнению с контрольными животными и значительно улучшаются в результате лечения Fpn127. Ретикулоциты демонстрируют тенденцию к улучшению после лечения Fpn127. MCV и MCH остаются без изменений (Фигура 5).

Показатели лейкоцитов:

Количество WBC понижено у MDS-мышей. Только у MDS-мышей, у которых развиваются формы лейкоза, наблюдается значительное повышение количества WBC в линии лимфоидных или миелоидных клеток. При том, что в группе без лечения у 3 мышей наблюдалось повышенное количество WBC (у одной развился лейкоз), в группе лечения Fpn127 только у одной мыши наблюдалась тенденция к повышенному содержанию WBC. Ретикулоциты демонстрируют тенденцию к улучшению после лечения Fpn127. Количество тромбоцитов понижено у MDS-мышей и остается без изменений после лечения Fpn127 (Фигура 6).

Эритропоэз:

Эритропоэз значительно ухудшен в костном мозгу и селезенке MDS-мышей по сравнению с контрольными и значительно улучшается в результате лечения Fpn127. В соответствии с данными анализа при потере CD71 и потере CD44 на клетках Ter119+, созревание эритроидных клеток улучшается путем ограничения железа, давая уменьшение процента клеток в незрелых популяциях и его увеличение в зрелых популяциях (Фигуры 7-10). В целом, это свидетельствует об улучшенном созревании RBC и пониженном неэффективном эритропоэзе (как в костном мозгу, так и в селезенке). Это подтверждается значительным снижением экспрессии CD71 на эритроидах-предшественниках Ter119+, в частности, в костном мозгу (Фигура 11).

Эритропоэз:

Улучшение состояния при анемии после лечения Fpn127 связано с уменьшенным образованием АФК и апоптозом у эритроидов-предшественников Ter119+, позволяя сделать предположение о том, что ограниченный оксидативный стресс и повышенная выживаемость клеток автоматически делают свой вклад в улучшение эритропоэза (Фигура 12).

Гематопозитические стволовые клетки:

Ограничение железа путем лечения Fpn127 связано с общим улучшением состояния гематopoэтических стволовых клеток LSK (Фигура 13). Пул клеток LSK уменьшен у MDS-мышей и с большой долей вероятности сохраняется за счет лечения Fpn127. Клетки LSK у MDS-мышей, получавших лечение Fpn127, демонстрируют сниженное накопление железа, пониженную выработку АФК и повышенную выживаемость клеток (уменьшенный апоптоз), позволяя сделать предположение о том, что изменение этих явлений лучше сохранит пул HSC. Кроме того, клетки LSK демонстрируют уменьшенные двухнитевые разрывы (DSB; пониженное γ H2AX) у MDS-мышей, получавших лечение Fpn127, по сравнению с животными без лечения. DSB вероятно вносят вклад в прогрессирование лейкоза через накопление мутаций в HSPC, которые приобретают повышенную склонность к пролиферации и клональности.

Результирующее действие:

Для изучения лечебного действия ингибиторов ферропортина по изобретению на выявленную перегрузку железом и соответствующие уровни токсичности всего 8 MDS-мышей возрастом 5 месяцев лечили Примером Соединения Fpn127 и сравнивали с соответствующими по полу MDS-мышами возрастом 8 месяцев, не получавшими лечение и контрольными мышами дикого типа (1 эксперимент). Мышей лечили, начиная с 5-месячного возраста. В ходе периода лечения погибло 3 MDS-мыши без лечения и 3 MDS-мыши, получавших лечение. В этой когорте мышей не удалось наблюдать улучшение состояния при анемии через 3 месяца лечения (при возрасте от 5 до 8 месяцев). Однако результаты по мышам возрастом 9 и 10 месяцев позволили сделать предположение о том, что на подгруппу мышей может оказывать положительное воздействие лечение Fpn127 с частичным улучшением состояния при анемии (Фигура 14). Мыши гибли по различным причинам – 2 MDS-мыши, не получавшие лечение, погибли от AML и TLL; 2 MDS-мыши, получавшие лечение Fpn127, погибли от МДС без явного прогрессирования лейкоза (Фигура 15). Еще 2 мыши погибли без возможности отследить показатели. Молекулярный анализ мышей возрастом 5 месяцев, получавших лечение, не был получен, поскольку эту когорту сохраняли для дальнейшего наблюдения и мониторинга. Чтобы лучше отслеживать модуляцию отдельных показателей крови, непрерывно анализировали две когорты мышей, лечение которых начинали при возрасте 3 и 5 месяцев соответственно, один раз в месяц в ходе лечения.

Дополнительные результаты:

Как и в мышинной модели МДС, описанной выше, кинетические эффекты VIT-2763, которое вводили в питьевую воду (0,5 мг/мл), исследовали в модели МДС NUP98-NOXD13.

Превентивное действие - Дополнительные результаты:

Для изучения защитного действия соединения на прогрессирующее развитие перегрузки железом и соответствующей токсичности MDS-мышей возрастом 3 месяца лечили и сравнивали с соответствующими по возрасту и полу MDS-мышами, не получавшими лечение, и контрольными мышами дикого типа. Мышей лечили VIT-2763, начиная с 3-месячного возраста, для непрерывного отслеживания показателей крови и выживаемости (Фигуры 16-19) или в течение 3 месяцев, т. е. при возрасте от 3 до 6 месяцев, для клеточного и биохимического анализов (Фигуры 20-24).

Анемия и показатели крови - Дополнительные результаты:

Hb, HCT и RBC понижены у MDS-мышей по сравнению с контрольными животными и значительно улучшаются в результате лечения VIT-2763 при возрасте от 5 до 7 месяцев (Фигура 16). Лечение VIT улучшило уровни Hb до приблизительно 2 г/дл у MDS-мышей (Фигура 17).

Показатели лейкоцитов - Дополнительные результаты:

Количество WBC изначально было понижено у MDS-мышей. Только у MDS-мышей, у которых развился лейкоз, наблюдалось значительное повышение количества WBC. Следует отметить, что у нескольких MDS-мышей в группе без лечения наблюдалось повышенное количество WBC и развитый лейкоз, тогда как в группе лечения VIT-2763 такое повышение WBC в периферической крови не наблюдалось или было с задержкой (Фигура 18).

В соответствии со сниженной/задержанной тенденцией развития лейкоза, количество незрелых клеток Lin⁺ sKit⁺, содержащих миелобласты, было увеличено у MDS-мышей и уменьшено после 3-месячного лечения VIT (Фигура 20).

Размножение миелоидных клеток было понижено у MDS-мышей после лечения VIT, о чем позволяет сделать предположение пониженный процент миелоидных клеток

CD11b⁺ в костном мозгу, а также моноцитарных и гранулоцитарных супрессорных клеток миелоидного происхождения (MDSC) (Фигуры 21 и 22).

Макрофаги костного мозга были значительно уменьшены у MDS-мышей. Это может быть следствием плохой миелоидной концевой дифференциации и вносить вклад в неэффективный эритропоэз и потерю HSC. Лечение VIT повышает количество макрофагов в костном мозгу MDS-мышей (Фигура 23). В дополнение к этому, выработка воспалительных цитокинов в виде TNF α и IL-1 β макрофагами была снижена посредством лечения VIT (Фигура 24) при потенциальном благоприятном действии на эритропоэз, HSPC и микросреду костного мозга.

Лечебное действие - Дополнительные результаты:

Для изучения лечебного действия соединения на выявленную перегрузку железом и соответствующие уровни токсичности при МДС, MDS-мышей возрастом 5 месяцев лечили и сравнивали с соответствующими по возрасту и полу MDS-мышами, не получавшими лечение, и контрольными мышами дикого типа. Мышей лечили, начиная с 5-месячного возраста.

В этой когорте мышей наблюдалось улучшение состояния при анемии через 5 месяца лечения (при возрасте 10 месяцев). Состояние при анемии у MDS-мышей имеет тенденцию к ухудшению, начиная с 5-месячного возраста. Эти результаты позволяют сделать предположение о том, что в начале мыши едва получают пользу от лечения, подгруппа мышей может получать пользу при возрасте приблизительно 10 месяцев с частичным улучшением состояния при анемии (Фигура 25).

Следует отметить, что у MDS-мышей, получавших лечение VIT, наблюдалась задержка развития лейкоза (Фигура 26) подобно тому, что наблюдалось у мышей, получавших лечение, начиная с 3-месячного возраста.

При том, что большинство MDS-мышей погибли при возрасте 12/13 месяцев, две MDS-мышы, получавшие лечение VIT из общего количества 10 особей, все еще были живы при возрасте 15 месяцев и имели стабильные показатели крови (Hb приблизительно 9 г/дл), а одна из них достигла 20-месячного возраста (Фигура 25).

В целом, лечение VIT MDS-мышей более старшего возраста давало незначительное-умеренное улучшение выживаемости приблизительно на 16 дней по сравнению с мышами, не получавшими лечение (Фигура 27). Однако это явным образом

продемонстрировало то, что на подгруппу мышей может оказывать благоприятное воздействие, в частности, лечение VIT, при этом все МДС животные, не получавшие лечение, гибли в течение 400 дней жизни, тогда как МДС животные, получавшие лечение VIT, доживали до 600 дней.

III. Необходимость в переливаниях

Необходимость в проведении переливаний субъекту, получающему лечение способами по настоящему изобретению, может быть оценена путем определения потребности пациента в переливаниях, например, через необходимое количество и/или частоту переливаний эритроцитов с помощью традиционного и клинически признанного способа оценки.

IV. Уровни железа

Уровни железа, такие как, например, уровни железа в печени, почках или сердечной мышце, могут быть определены традиционным(-и) способом(-ами) анализа. Например, уровни железа (например, концентрация железа в печени, концентрация железа в почках или концентрация железа в сердечной мышце) могут быть определены магнитно-резонансная томографией.

V. Определение уровня сывороточного ферритина

Уровни сывороточного ферритина могут быть определены традиционным(-и) способом(-ами) анализа.

VI. Эритроидная реакция

Длительность эритроидной реакции может быть рассчитана для субъекта, достигающего реакции, с помощью следующего алгоритма:

Первый день реакции = первый день первого 12-недельного интервала, демонстрирующего реакцию. Последний день реакции = последний день последнего 129-недельного интервала, демонстрирующего реакцию.

День последнего анализа = дата последнего визита для субъектов, все еще получающих лекарственное средство, или дата прекращения лечения для субъектов, прекративших получать лечение.

Длительность эритроидной реакции может быть рассчитана следующим образом в зависимости от того, заканчивается ли реакция до даты последней оценки или нет:

1. для субъекта, реакция которого не продолжается до конца периода лечения, длительность реакции не ослеплена, она рассчитывается как:

Длительность реакции = Последний день реакции - Первый день реакции + 1;

2. для субъекта, у которого продолжает проявляться эритроидная реакция в конце периода лечения, конечная дата реакции ослеплена, длительно реакции рассчитывается как:

Длительность реакции = Дата последней оценки реакции - Первый день реакции + 1.

Время до первой эритроидной реакции может быть рассчитано следующим образом:

день от первой дозы исследуемого лекарственного средства до первого дня начала реакции будет рассчитан следующим образом:

Время реакции = Первый день реакции - Дата первого приема лекарственного средства + 1.

VII. Определение гемоглобина

Уровни гемоглобина могут быть определены традиционным(-и) способом(-ами) анализа.

VIII. Качество жизни

Оценка качества жизни может быть оценена с использованием краткого (36) опросника состояния здоровья (SF-26) и/или функциональной оценки противоопухолевой терапии-анемии (FACS-An), как описано, например, в WO2016/183280.

IX. Эффективность ингибитора ферропортина VIT-2653 (Пример Соединения №40) для уменьшения железа в плазме, оксидативного стресса и повреждения почек после переливания эритроцитов у морских свинок

Эффективность соединений ингибитора ферропортина по настоящему изобретению в лечении МДС дополнительно поддерживается результатами, представленными *J. H. Baek et al. "Ferroportin inhibition attenuates plasma iron, oxidant stress, and renal injury following red blood cell transfusion in guinea pigs"; Transfusion 2020 Mar; 60(3):513-523.*

Эксперименты, описанные в этом документе, проводились путем внутривенного введения низкомолекулярного ингибитора ферропортина VIT-2653, соответствующего Примеру Соединения №40 по настоящему изобретению, а также дополнительно подтверждают некоторые результаты, найденные благодаря настоящему изобретению.

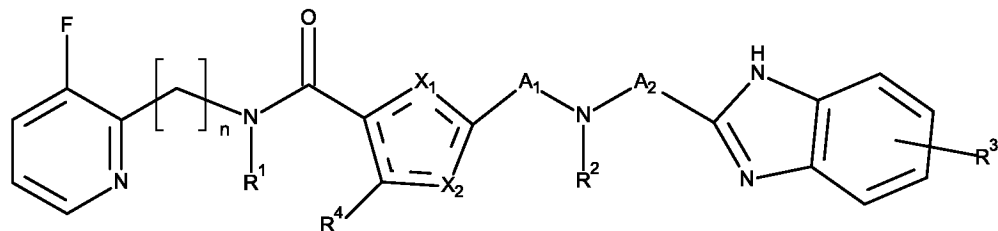
Уровни NTBI и Hb после обменного переливания были значительно улучшены благодаря дозированию ингибитора ферропортина.

Кроме того, общее содержание железа в почках после переливания может быть уменьшено благодаря дозированию ингибитора ферропортина. Вклад циркулирующего Hb на нагрузку почек железом, а также последующие эффекты на оксидативный стресс и клеточные повреждения, оценивали с выявлением того, что дозирование ингибитора ферропортина морским свинкам, которым проводили переливание, значительно снизило возникновение изменений креатинина плазмы $> 0,3$ мг/дл, что используется в качестве индикатора раннего острого поражения почек (ОПП).

С подробной информацией об эксперименте, а также условиями и конкретными результатами исследования, можно ознакомиться в указанной выше статье.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединения формулы (I) для применения в профилактике или лечении миелодиспластических синдромов (МДС) и/или связанных с ними симптомов



(I),

где

X^1 представляет собой N или O; и

X^2 представляет собой N, S или O;

при условии, что X^1 и X^2 отличаются;

R^1 выбран из группы, состоящей из

- водорода и

- необязательно замещенного алкила;

n представляет собой целое число от 1 до 3;

A^1 и A^2 независимо выбраны из группы алкандиила

R^2 представляет собой

- водород или

- необязательно замещенный алкил;

или

A^1 и R^2 вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют необязательно замещенное 4-6-членное кольцо;

R^3 представляет собой 1, 2 или 3 необязательных заместителя, которые могут быть независимо выбраны из группы, состоящей из

- галогена,
- циано,
- обязательно замещенного алкила,
- обязательно замещенного алкокси и
- карбоксильной группы;

R⁴ выбран из группы, состоящей из

- водорода,
- галогена,
- C₁-C₃-алкила и
- галогензамещенного алкила;

и их фармацевтически приемлемые соли, сольваты, гидраты и полиморфы.

2. Соединения формулы (I) или их соли, сольваты, гидраты и полиморфы для применения по п. 1, отличающиеся тем, что лечение миелодиспластических синдромов (МДС) и/или связанных с ними симптомов включает в себя лечение неэффективного гематопоеза, в частности, неэффективного эритропоеза.

3. Соединения формулы (I) или их соли, сольваты, гидраты и полиморфы для применения по п. 1, отличающиеся тем, что лечение миелодиспластических синдромов (МДС) и/или связанных с ними симптомов включает в себя смягчение, профилактику или задержку развития лейкоза, уменьшение количества незрелых клеток костного мозга, уменьшение размножения миелоидных клеток, уменьшение выработки воспалительных цитокинов в виде TNF α и IL-1 β макрофагами и/или улучшение микросреды костного мозга.

4. Соединения формулы (I) или их соли, сольваты, гидраты и полиморфы для применения по любому одному из предыдущих пунктов, отличающиеся тем, что пациенты, подлежащие лечению, выбраны из индивидуумов, страдающих от миелодиспластических синдромов очень низкого риска, низкого риска или среднего риска согласно балльной системе IPSS.

5. Соединения формулы (I) или их соли, сольваты, гидраты и полиморфы для применения по любому одному из предыдущих пунктов, отличающиеся тем, что пациенты,

подлежащие лечению, выбраны из индивидуумов, характеризующихся одним или более из следующих признаков:

- страдают от миелодиспластических синдромов с кольцевыми сидеробластами, согласно критериям Всемирной организации здравоохранения, которые характеризуются наличием $\geq 15\%$ кольцевых сидеробластов или $\geq 5\%$ кольцевых сидеробластов, если присутствует мутация SF3B1, или $< 5\%$ бластов костного мозга;
- страдают от миелодиспластических синдромов с уровнями эритропоэтина выше 200 ед/литр;
- страдают от эритроидной дисплазии;
- страдают от цитопении, в частности, периферической цитопении;
- количество бластов костного мозга $< 5\%$;
- количество бластов периферической крови $< 1\%$;
- страдают от миелодиспластических синдромов со сниженной реакцией на агентов, стимулирующих эритропоэз, или с ее отсутствием;
- страдают от миелодиспластических синдромов с делецией хромосомы 5q (del[5q]);
- являются пациентами с мутацией SF3B1;
- являются пациентами с сильно даун-регулированными генами PPOX и/или ABCB7 по сравнению со здоровыми индивидуумами;
- они зависимы от переливаний или им проводят регулярные переливания эритроцитов в количестве ≥ 2 единиц каждые 8 недель.

6. Соединения формулы (I) или их соли, сольваты, гидраты и полиморфы для применения по любому одному из предыдущих пунктов, отличающиеся тем, что пациенты характеризуются следующими признаками:

- а) демонстрируют выявляемые уровни NTBI и/или
- б) имеют уровни Hb ниже 8 г/дл, и/или
- в) имеют MCV от 50 до 70 фл, и/или
- г) имеют MCH от 12 до 20 пг, и/или
- д) имеют уровень TSAT $> 45\%$.

7. Соединения формулы (I) или их соли, сольваты, гидраты и полиморфы для применения по любому одному из предыдущих пунктов, отличающиеся тем, что пациенты,

подлежащие лечению, выбраны из зависимых от переливаний пациентов, характеризующихся тем, что им проводят регулярные переливания крови, включая:

- а) повторные переливания крови с одинаковыми единицами эритроцитов (RBC) через разные последовательные интервалы времени или
- б) повторные переливания крови с одинаковыми единицами RBC через одинаковые последовательные интервалы времени, или
- в) повторные переливания крови с разными единицами RBC через одинаковые последовательные интервалы времени, или
- г) повторные переливания крови с разными единицами RBC через разные последовательные интервалы времени.

8. Соединения формулы (I) или их соли, сольваты, гидраты и полиморфы для применения по любому одному из предыдущих пунктов, отличающиеся тем, что лечение включает в себя пероральный прием одного или более соединений формулы (I), его солей, сольватов, гидратов или полиморфов нуждающимся пациентом.

9. Соединения формулы (I) или их соли, сольваты, гидраты и полиморфы для применения по любому одному из предыдущих пунктов, отличающиеся тем, что лечение включает в себя введение нуждающемуся пациенту дозы 5 мг, 15 мг, 60 мг, 120 мг или 240 мг; предпочтительно, дозы 120 мг для пациентов массой тела > 50 кг и 60 мг для пациентов массой тела < 50 кг один или два раза в сутки.

10. Соединения формулы (I) или их соли, сольваты, гидраты и полиморфы для применения по любому одному из предыдущих пунктов, отличающиеся тем, что в формуле (I)

$$n = 1;$$

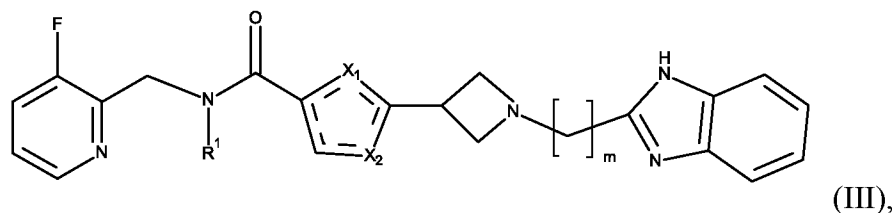
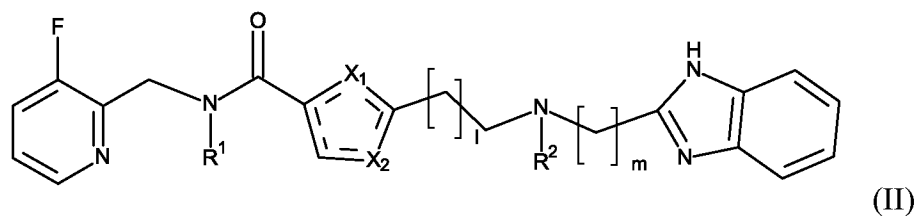
$$R^3 = \text{водород};$$

$$R^4 = \text{водород};$$

$$A^1 = \text{метилен или этан-1,2-диил};$$

$$A^2 = \text{метилен, этан-1,2-диил или пропан-1,3-диил};$$

или A^1 и R^2 вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют необязательно замещенное 4-членное кольцо, образуя соединения формулы (II) или (III):



причем в формулах (II) и (III)

l равняется 0 или 1;

m представляет собой целое число 1, 2 или 3, и

X^1 , X^2 и R^1 имеют значение, определенное в п. 1.

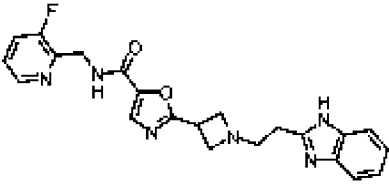
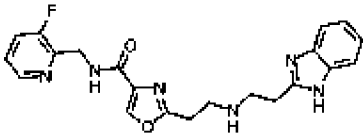
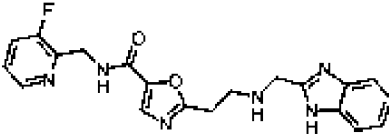
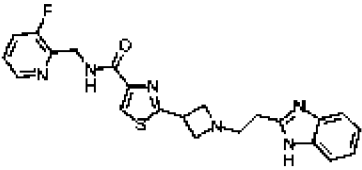
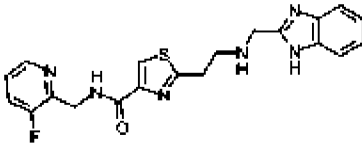
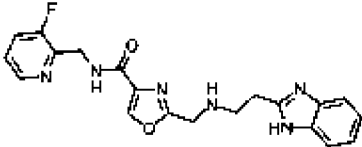
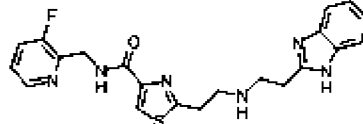
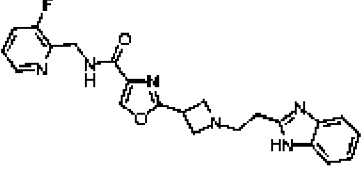
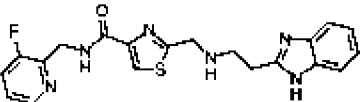
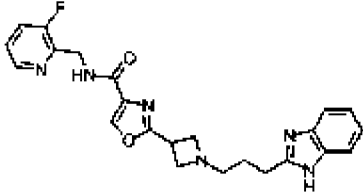
11. Соединения формулы (I) для применения по любому одному из предыдущих пунктов, которые представлены в форме фармацевтически приемлемой соли с помощью кислот из группы, состоящей из бензойной кислоты, лимонной кислоты, fumarовой кислоты, соляной кислоты, молочной кислоты, яблочной кислоты, maleиновой кислоты, метансульфоновой кислоты, фосфорной кислоты, янтарной кислоты, серной кислоты, винной кислоты и толуолсульфоновой кислоты,

предпочтительно, с помощью кислот, выбранных из группы, состоящей из лимонной кислоты, соляной кислоты, maleиновой кислоты, фосфорной кислоты и серной кислоты;

и их сольваты, гидраты и полиморфы.

12. Соединения формулы (I) для применения по любому одному из предыдущих пунктов, отличающиеся тем, что соединения формулы (I) выбраны из группы, состоящей из:

Эксп. №	Структура	Эксп. №	Структура
1		126	

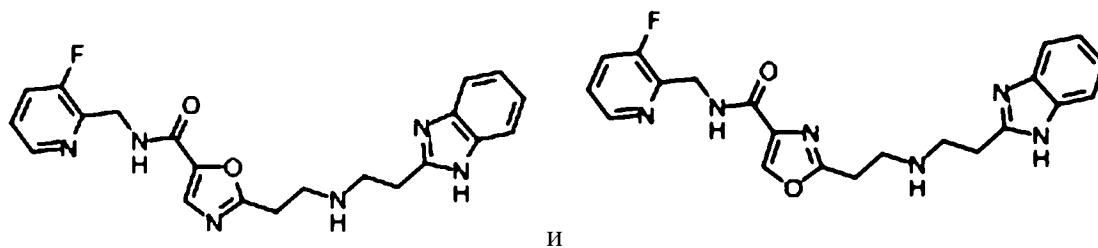
Эксп. №	Структура	Эксп. №	Структура
2		127	
4		193	
40		206	
94		208	
118		233	

предпочтительно, соединения формулы (I) выбраны из группы, состоящей из:

Эксп. №	Структура	Эксп. №	Структура
1		127	
40		208	
94			

и их фармацевтически приемлемые соли, сольваты, гидраты и полиморфы.

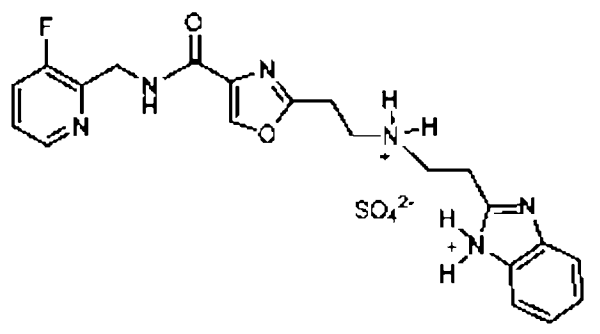
13. Соединения формулы (I) для применения по любому одному из предыдущих пунктов, отличающиеся тем, что соединения формулы (I) выбраны из группы, состоящей из:



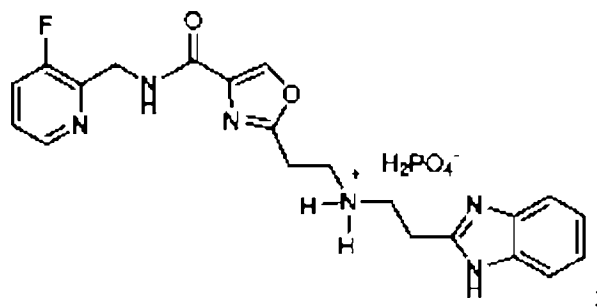
и их фармацевтически приемлемые соли, сольваты, гидраты и полиморфы;

или из группы следующих солей:

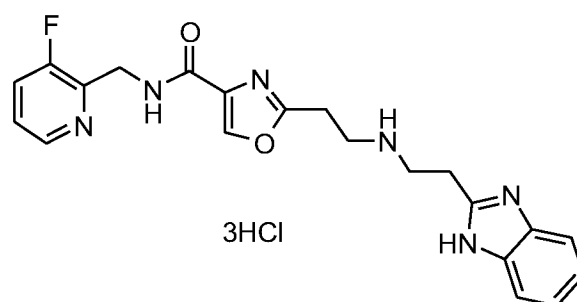
сульфатная соль 1:1, имеющая формулу



фосфатная соль 1:1, имеющая формулу



соль HCl 1:3, имеющая формулу,



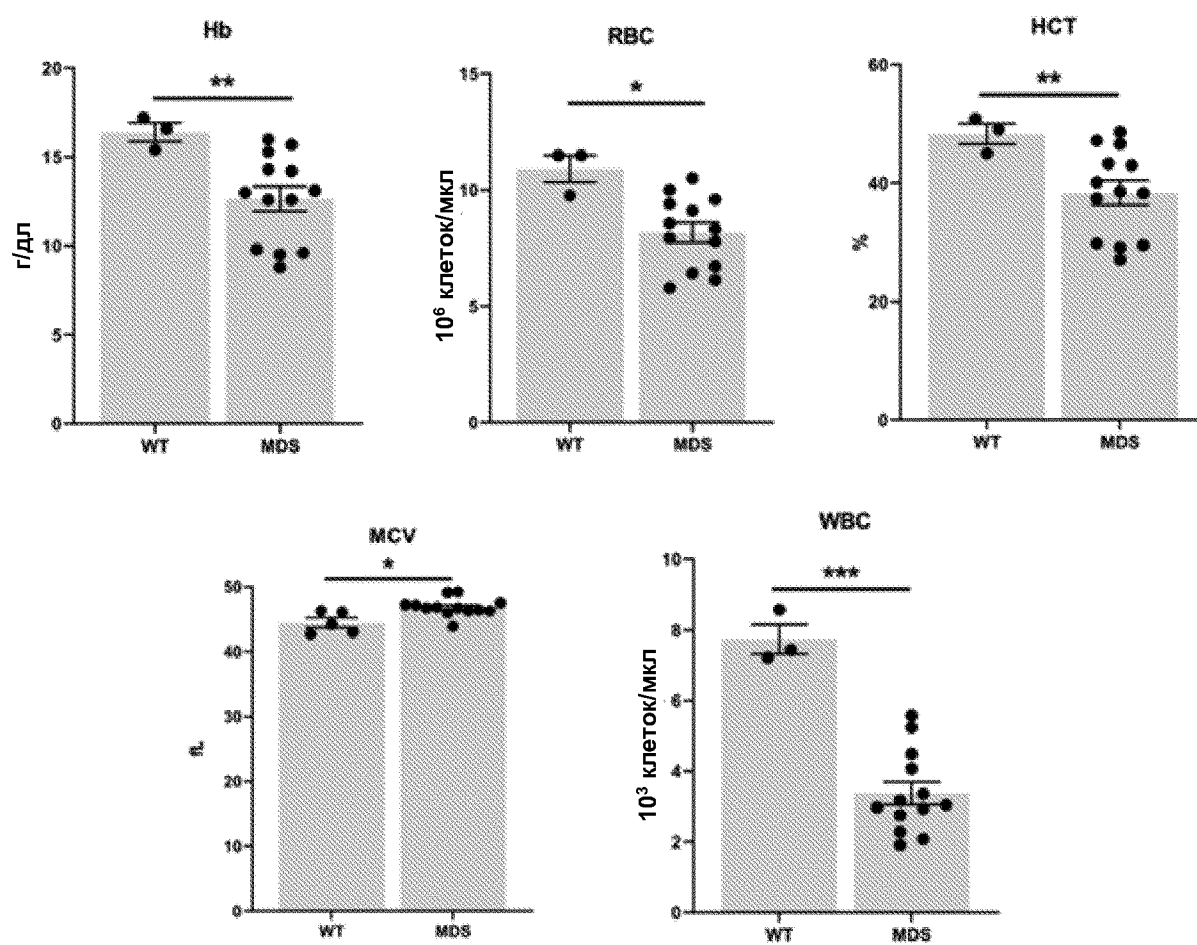
и их полиморфы.

14. Лекарственный препарат, содержащий одно или более соединений по любому одному из предыдущих пунктов 1 и 9-13, для применения по любому одному из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что он дополнительно содержит один или более фармацевтических носителей и/или вспомогательных веществ, и/или растворителей, и/или одно или более дополнительных фармацевтически активных соединений.

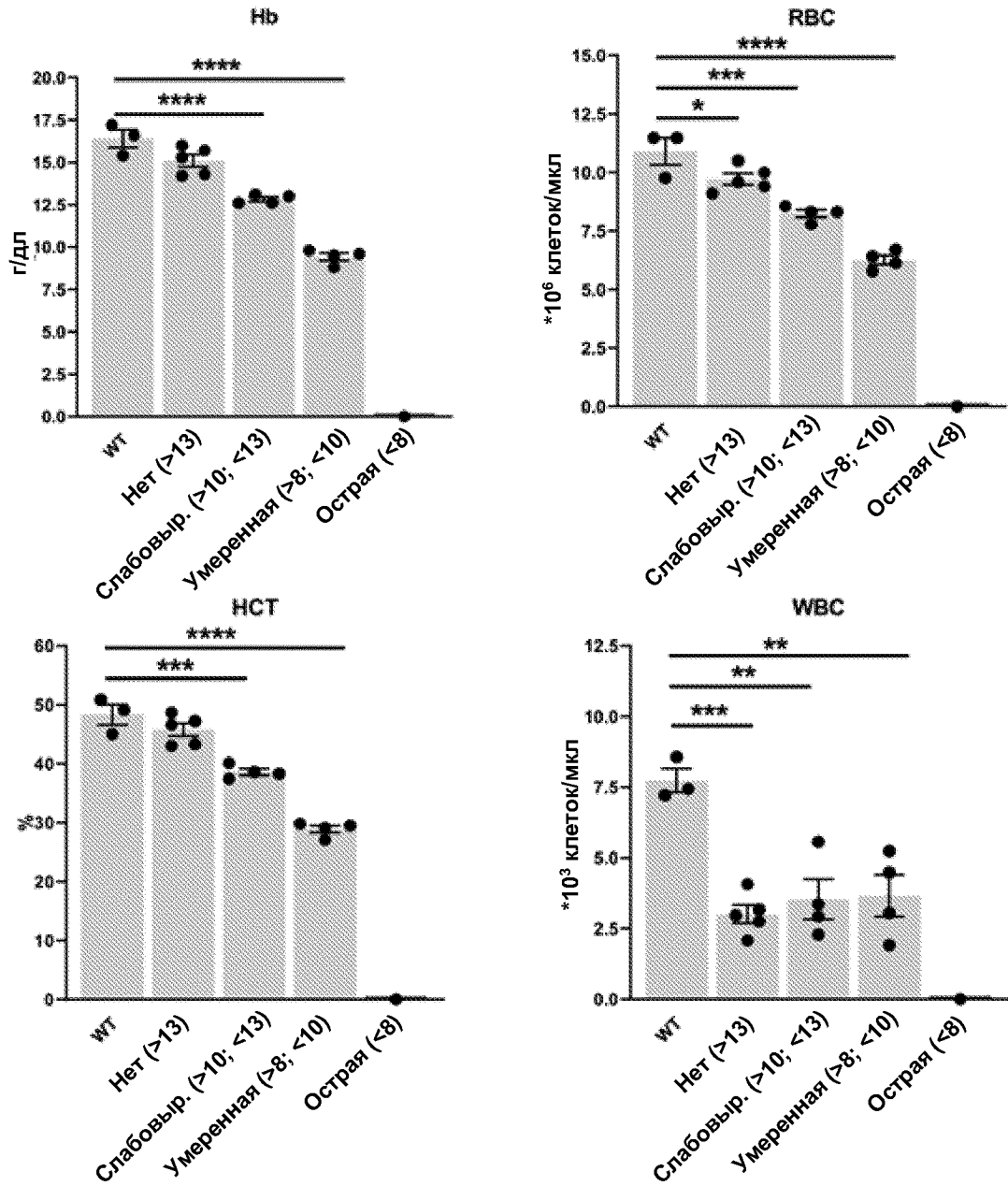
15. Соединения формулы (I) или их соли, сольваты, гидраты и полиморфы для применения в комбинированной терапии для лечения миелодиспластических синдромов по любому одному из предыдущих пунктов, отличающиеся тем, что комбинированная терапия включает в себя совместное введение соединение по любому одному из предыдущих пунктов, в том числе их солей, сольватов, гидратов и полиморфов, с одним или более другими дополнительными фармацевтически активными соединениями,

причем совместное введение в рамках комбинированной терапии может осуществляться в виде комбинированной терапии с фиксированной дозой путем совместного введения соединений по любому из предыдущих пунктов, в том числе их солей, сольватов, гидратов и полиморфов, с одним или более другими дополнительными фармацевтически активными соединениями в составе фиксированной дозы, или

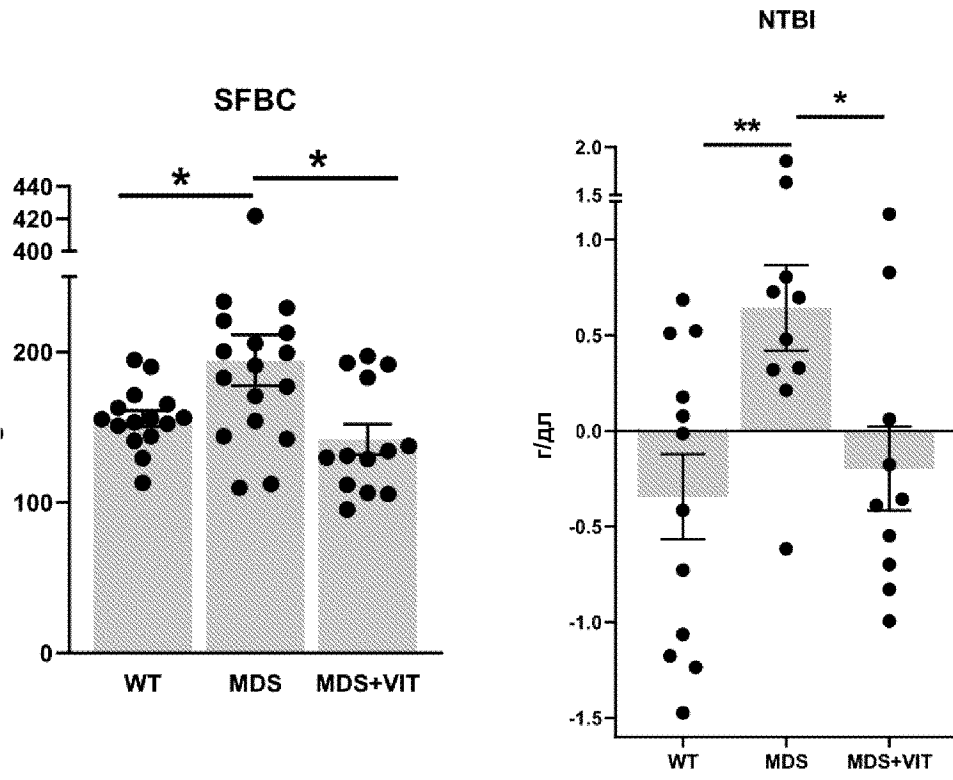
причем совместное введение в рамках комбинированной терапии может осуществляться в виде комбинированной терапии со свободной дозой путем совместного введения соединений по любому из предыдущих пунктов, в том числе их солей, сольватов, гидратов и полиморфов, с одним или более другими дополнительными фармацевтически активными соединениями в свободных дозах соответствующих соединений путем одновременного введения отдельных соединений или путем последовательного применения отдельных соединений, вводимых в течение определенного периода времени.



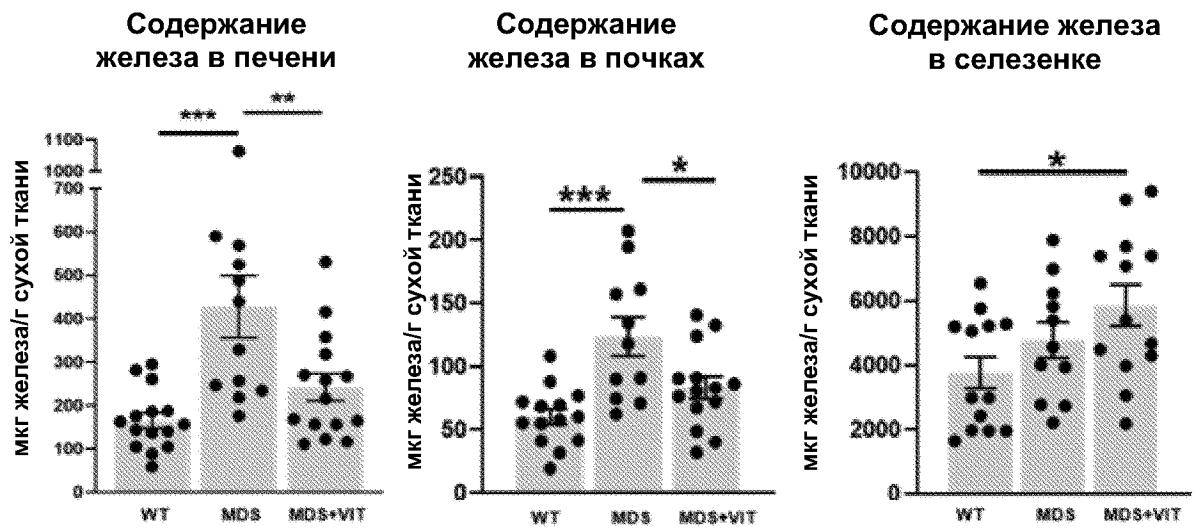
Фиг. 1



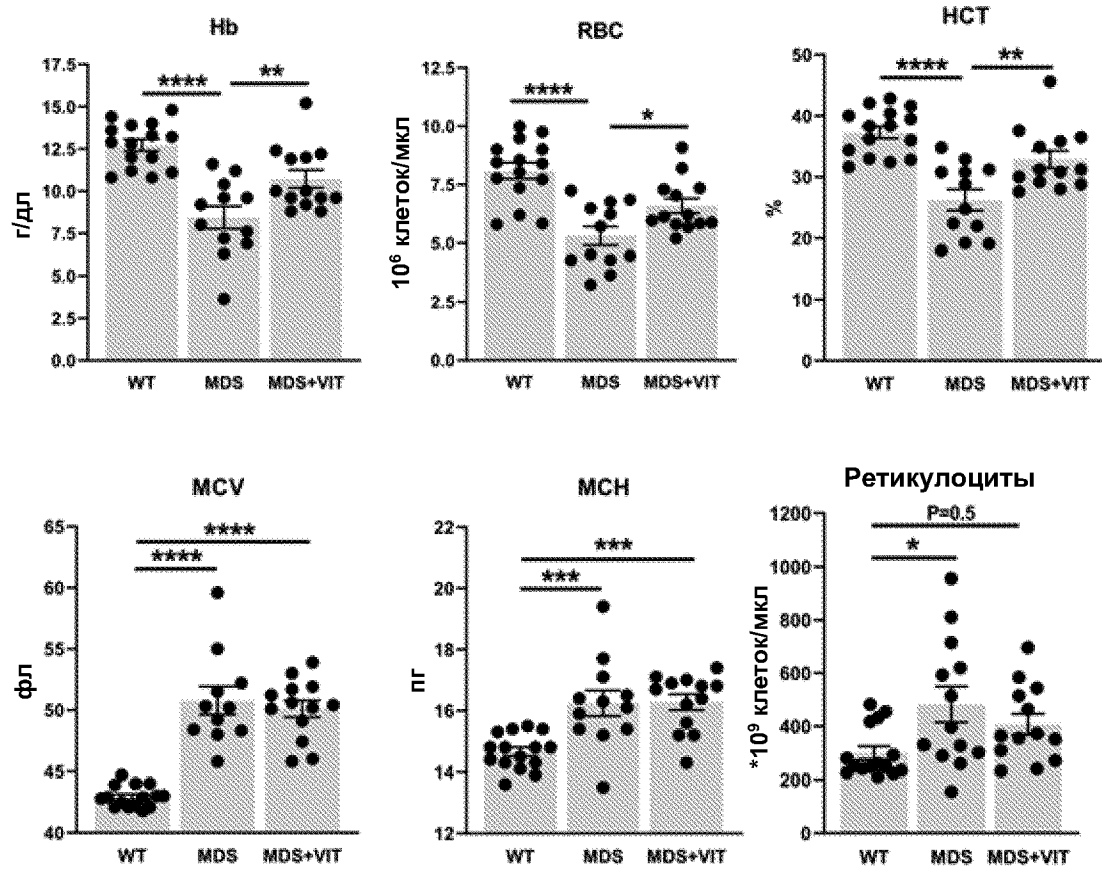
Фиг. 2



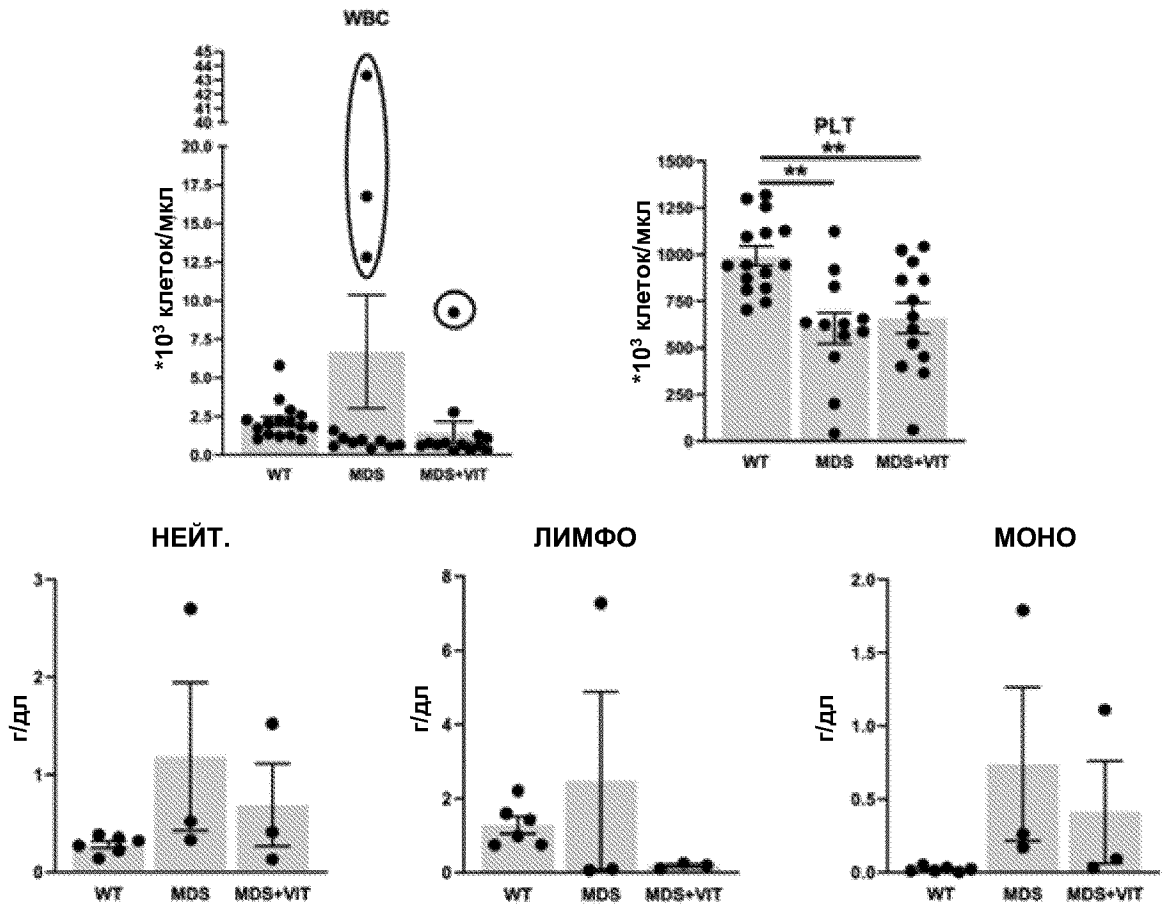
Фиг. 3



Фиг. 4

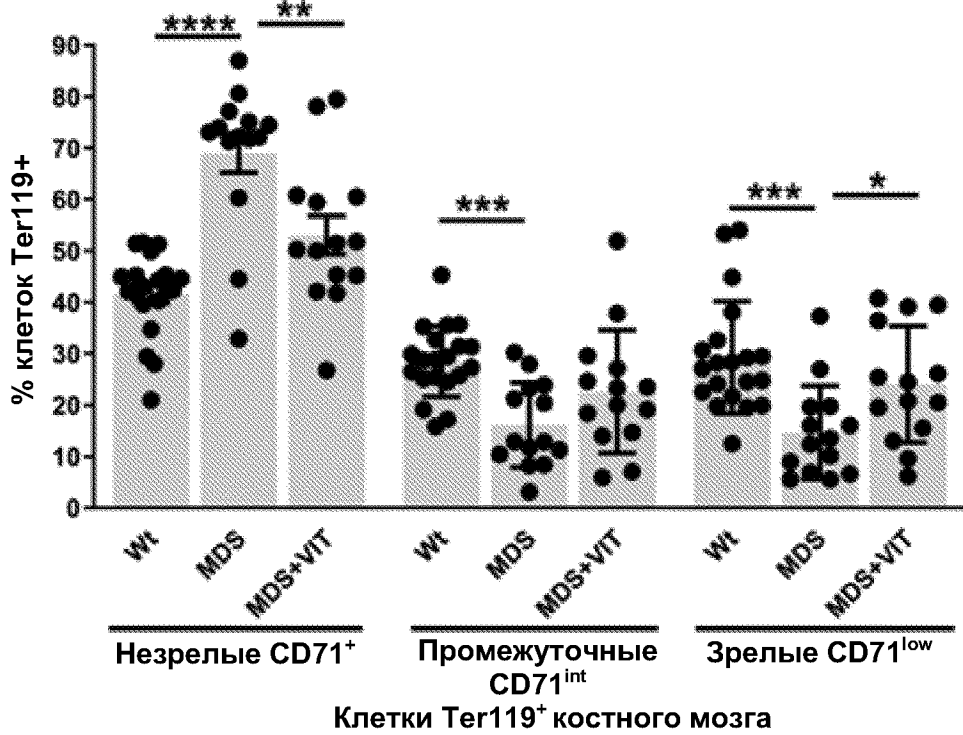


Фиг. 5

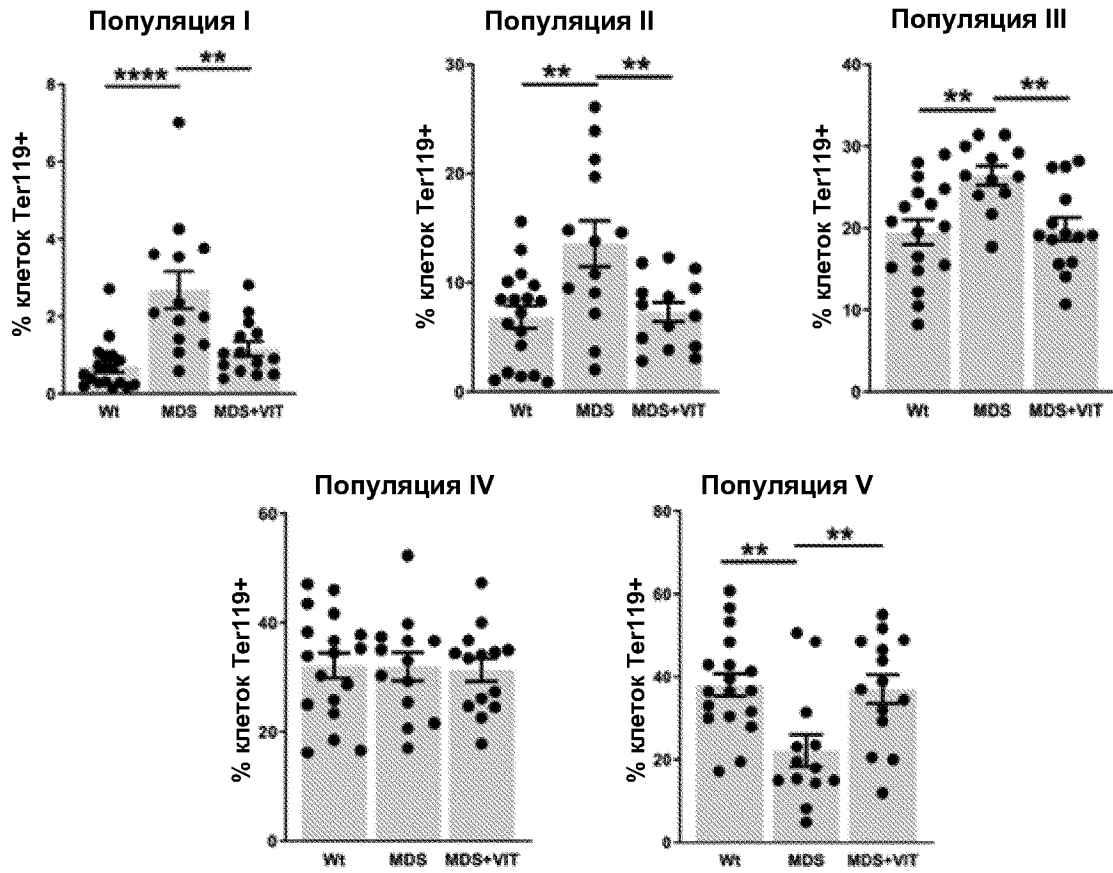


Фиг. 6

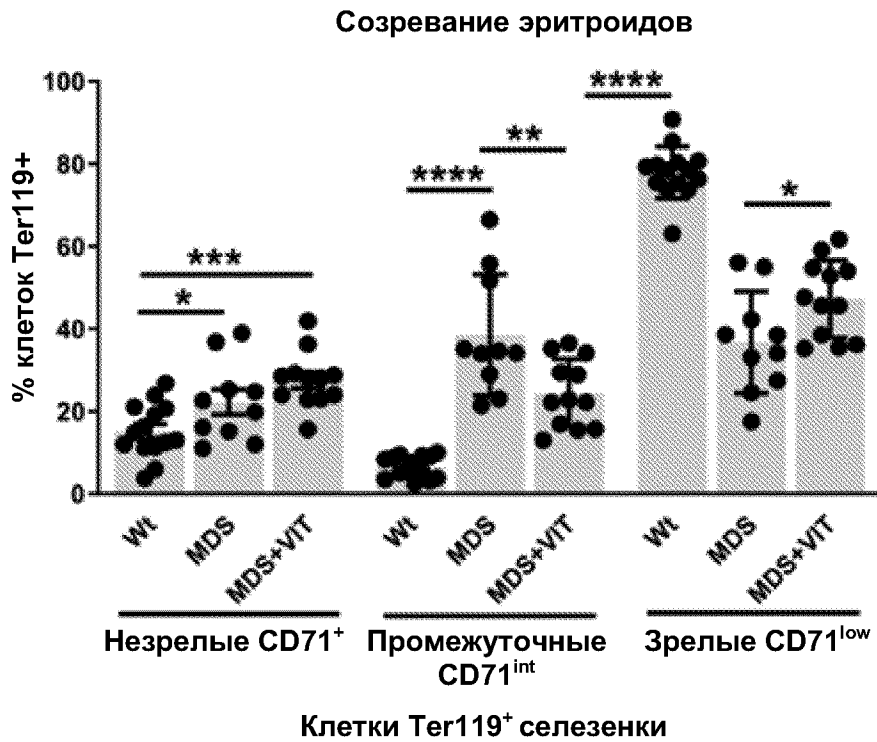
Созревание эритроидов



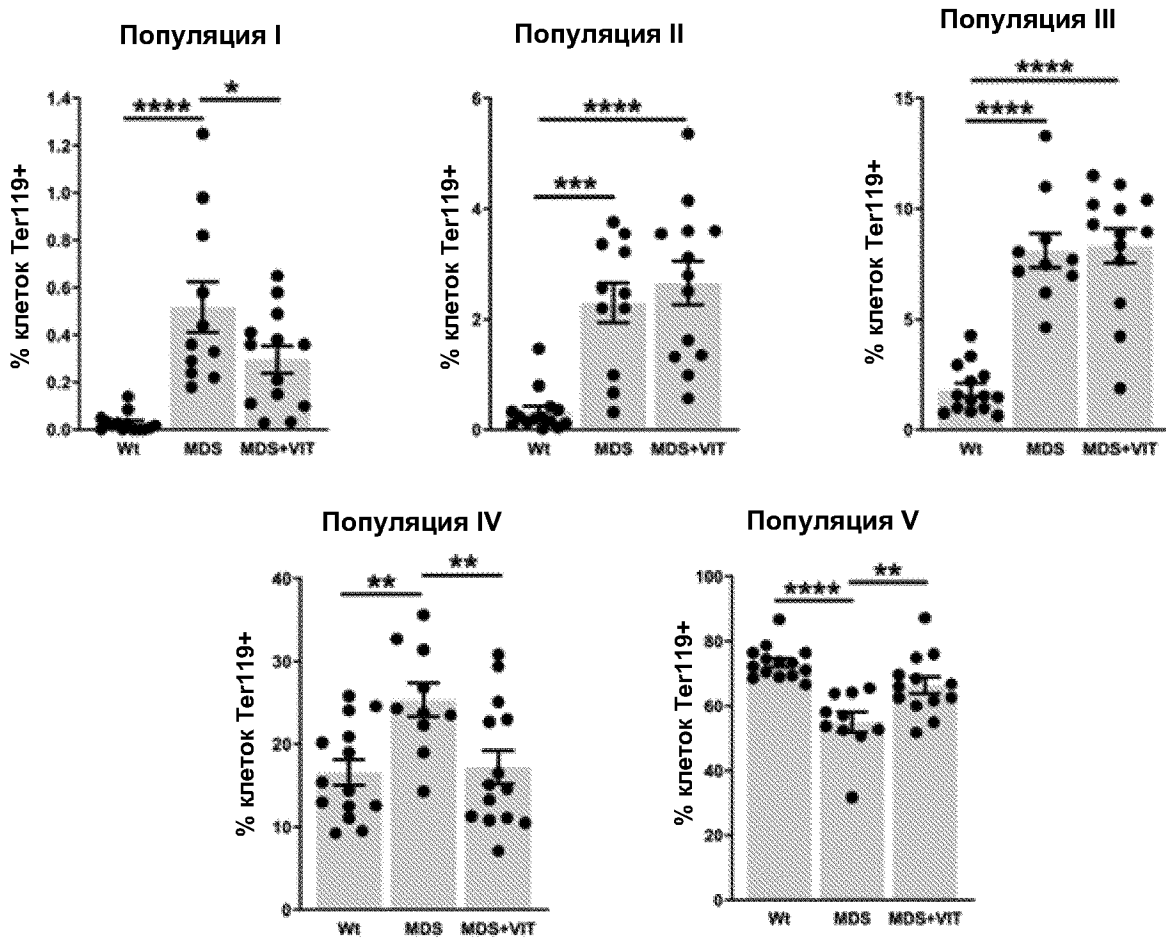
Фиг. 7



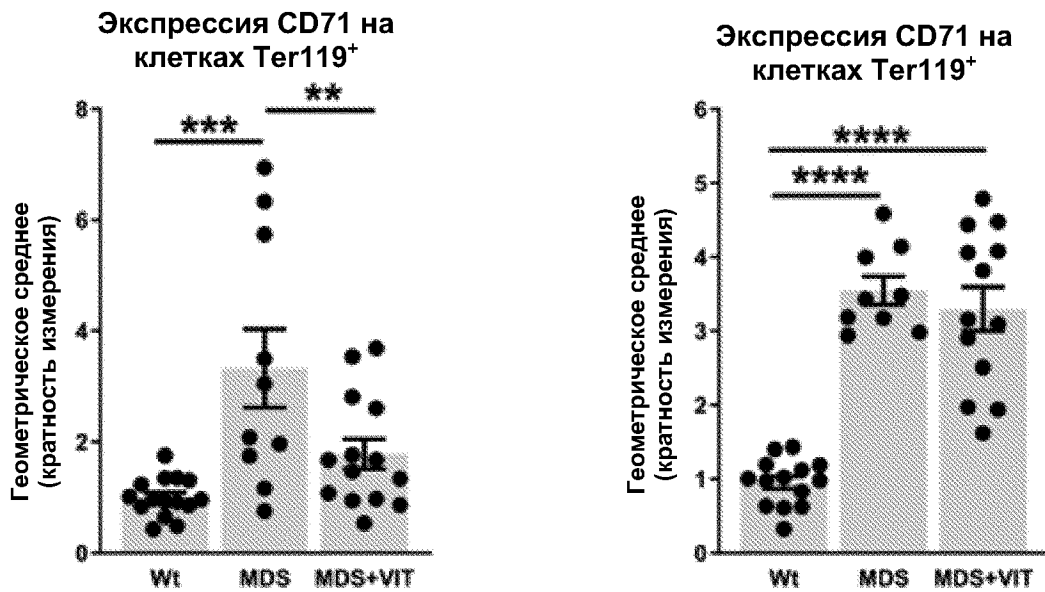
Фиг. 8



Фиг. 9

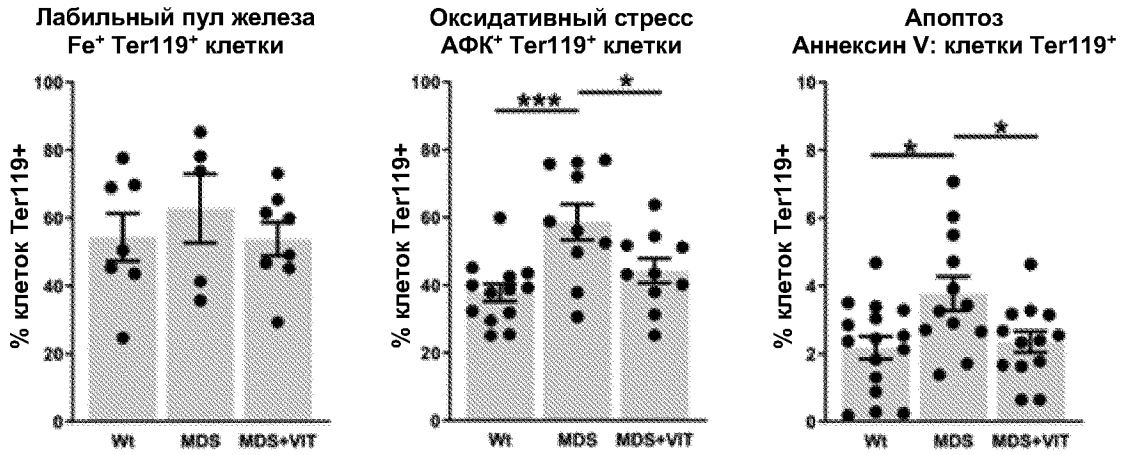


Фиг. 10

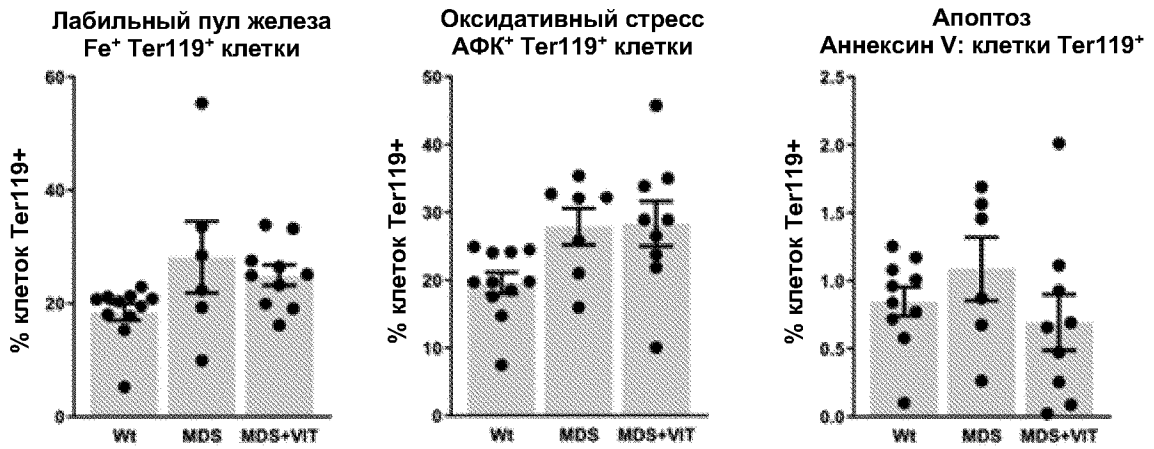


Фиг. 11

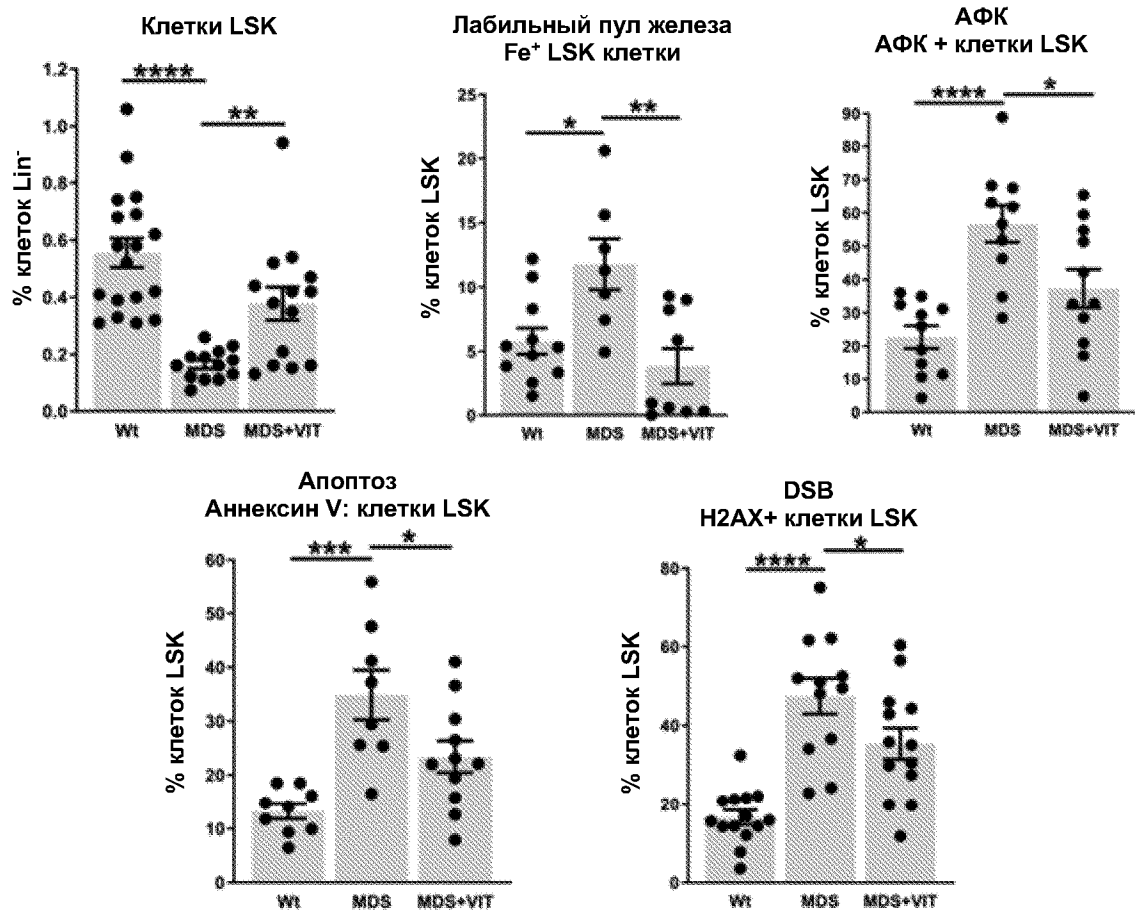
KM



Селезенка

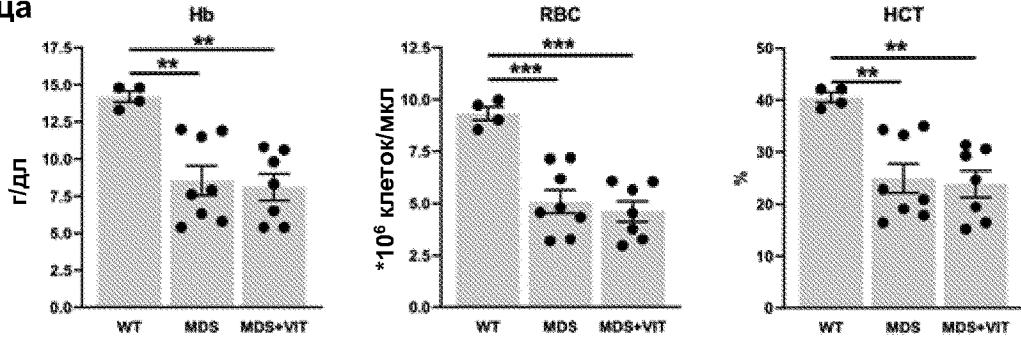


Фиг. 12

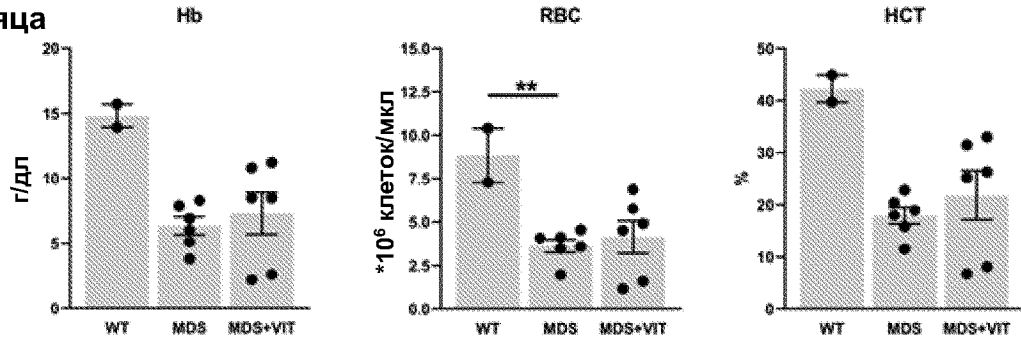


Фиг. 13

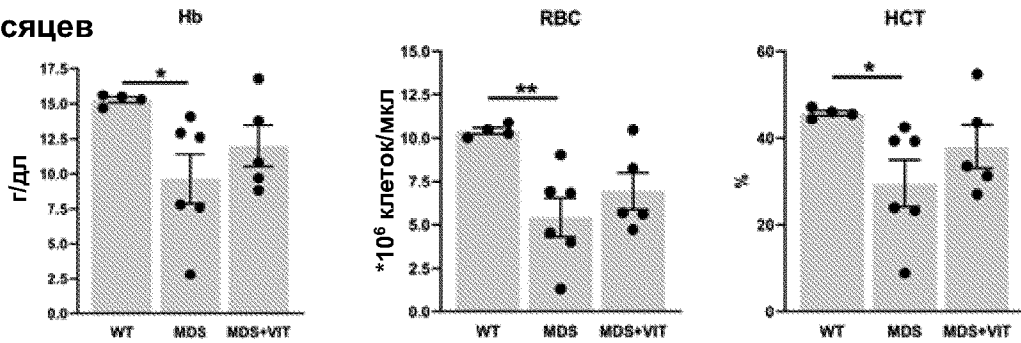
Лечение:
3 месяца



4 месяца

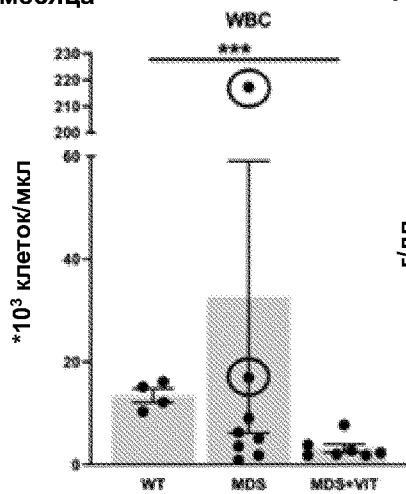


5 месяцев

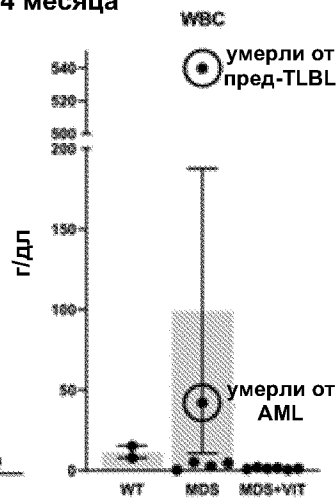


Фиг. 14

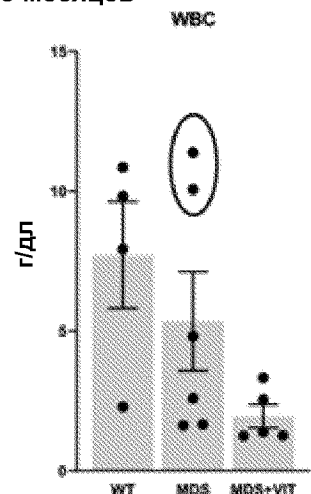
Лечение: 3 месяца



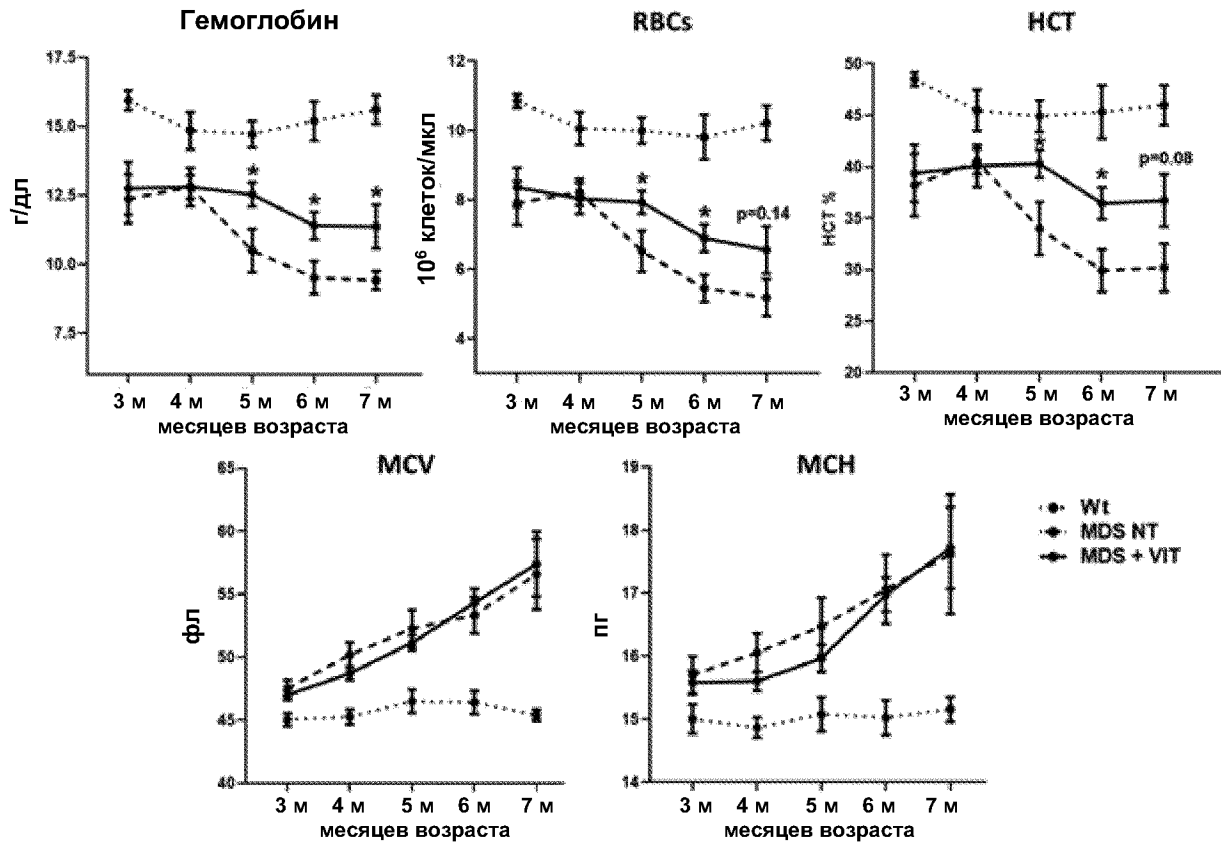
4 месяца



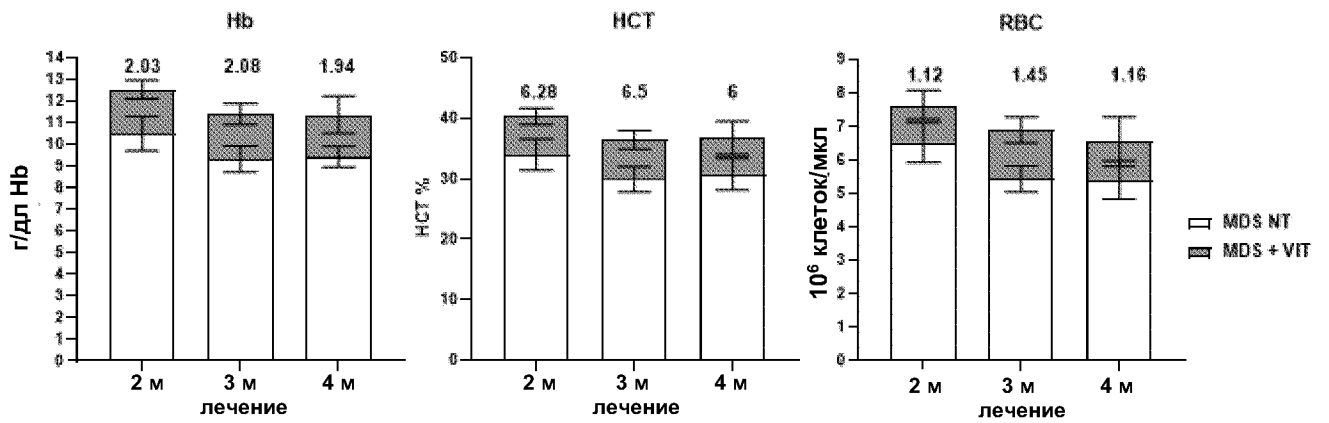
5 месяцев



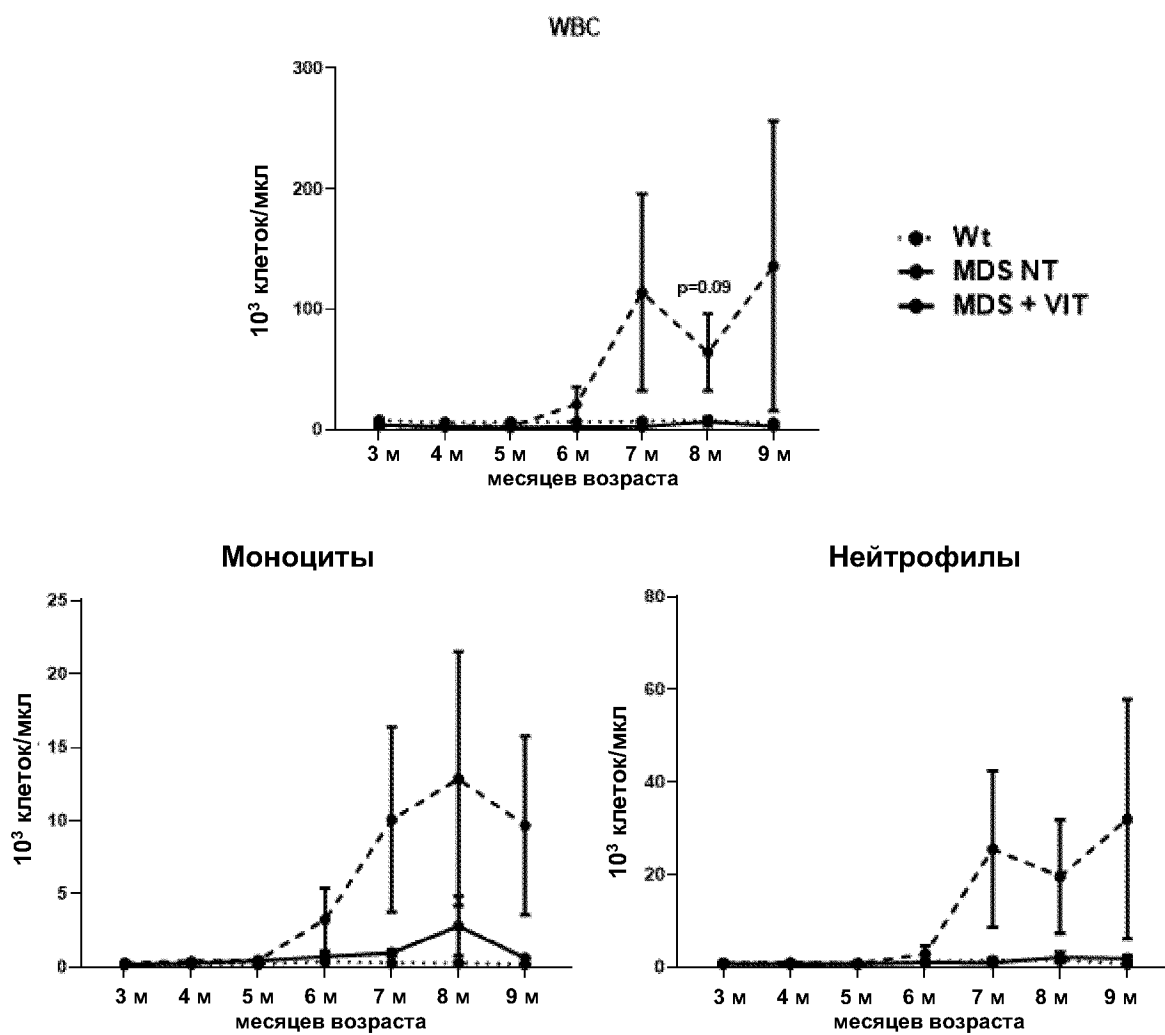
Фиг. 15



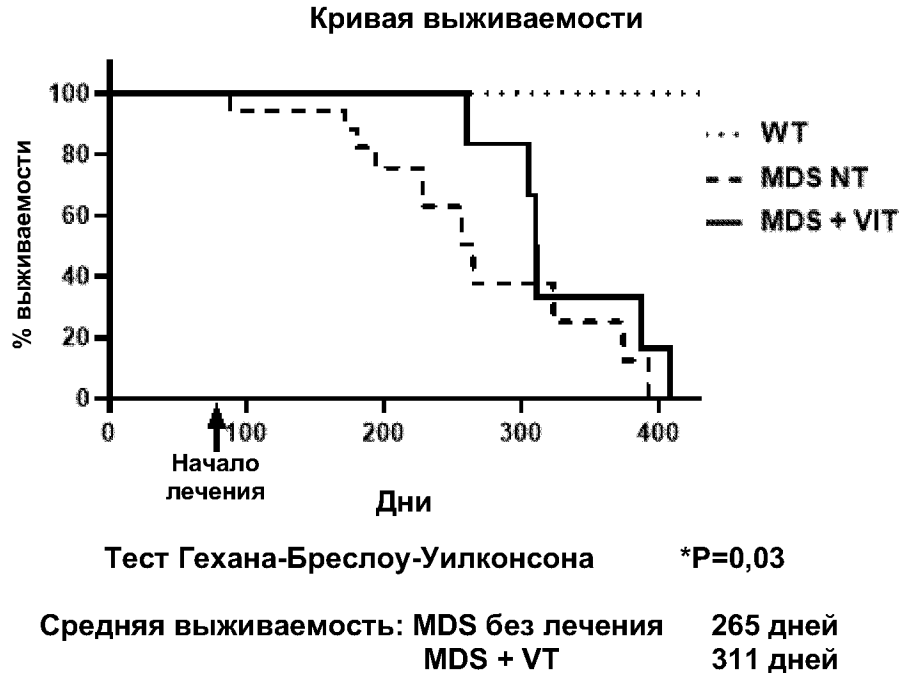
Фиг. 16



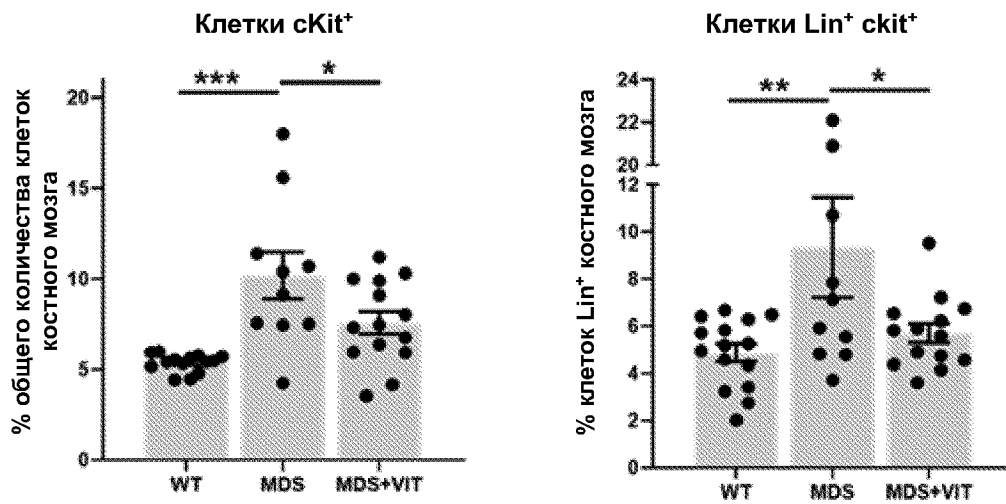
Фиг. 17



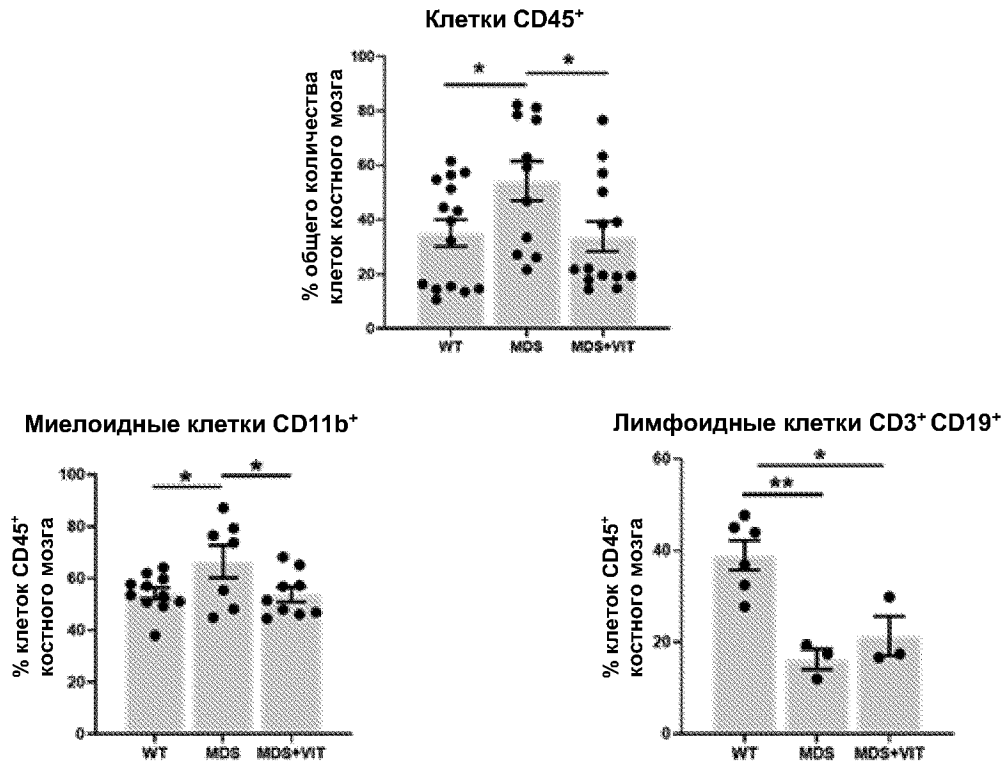
Фиг. 18



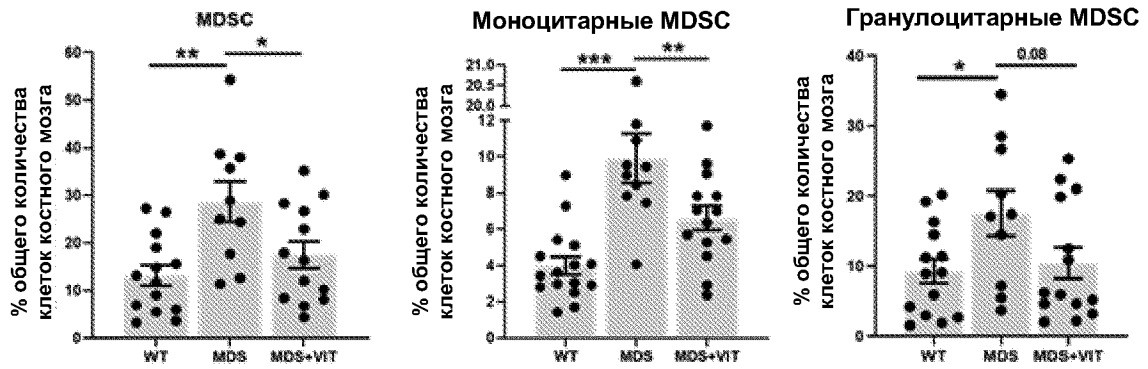
Фиг. 19



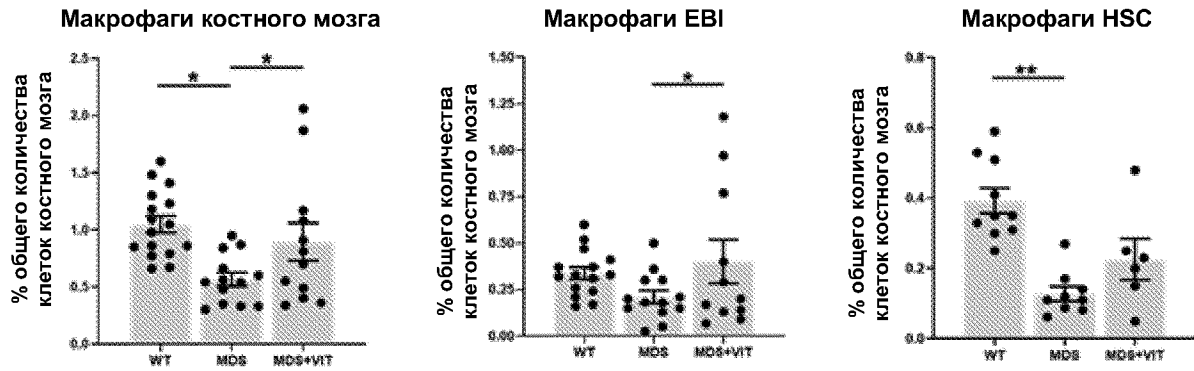
Фиг. 20



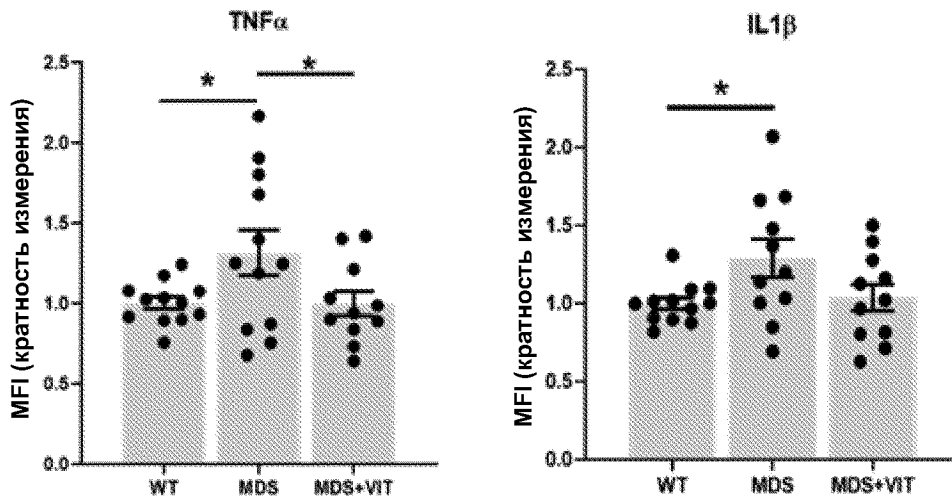
Фиг. 21



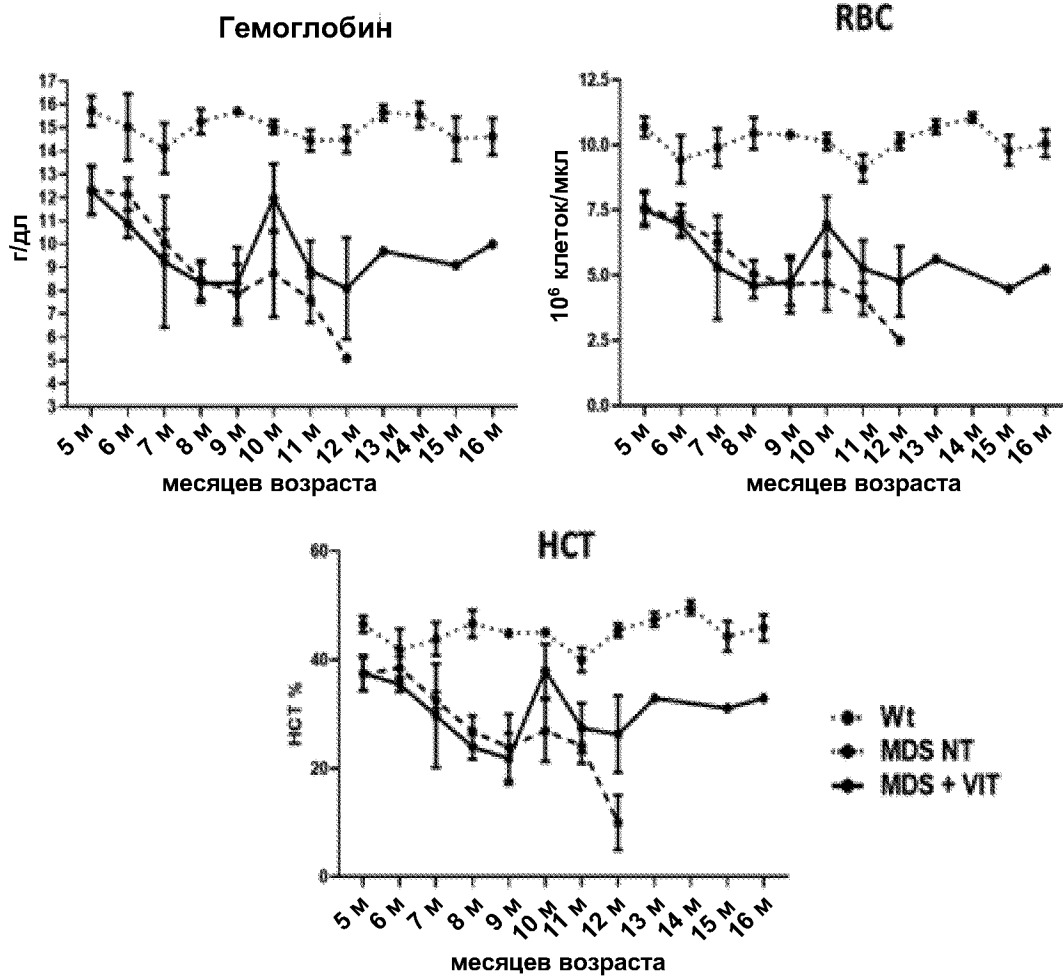
Фиг. 22



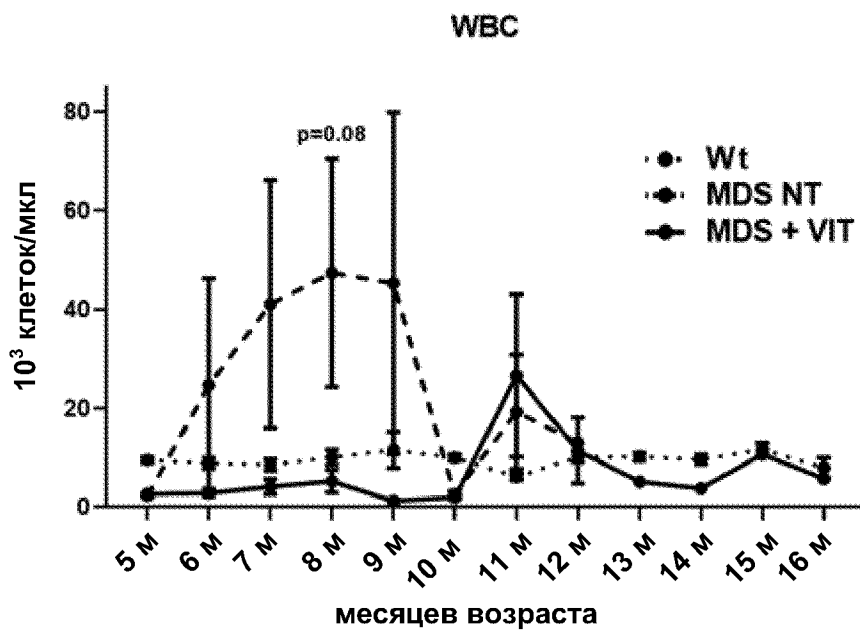
Фиг. 23



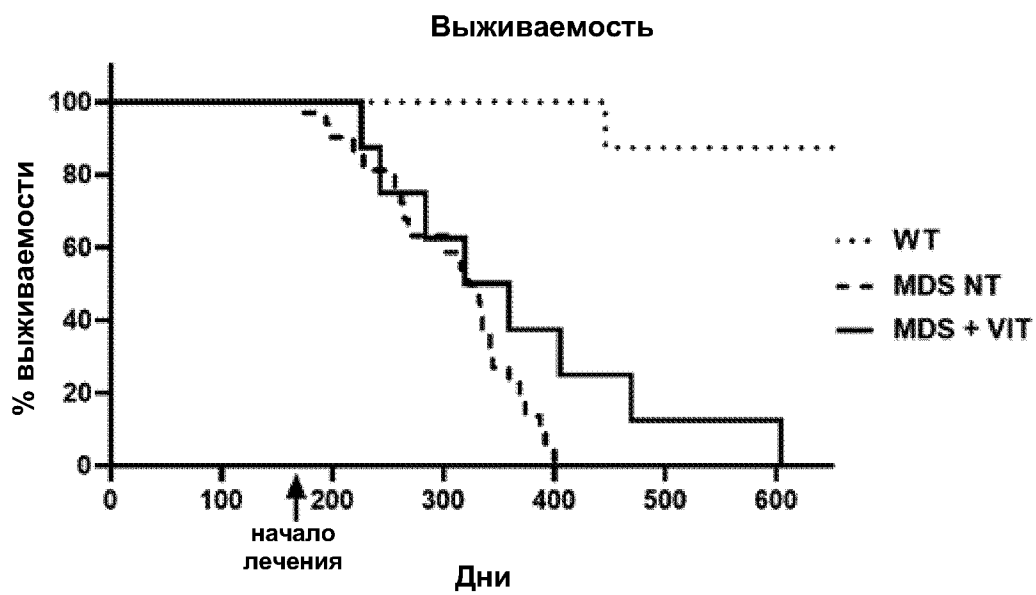
Фиг. 24



Фиг. 25



Фиг. 26



Тест логарифмического ряда (Мантела-Кокса)

P=0,08

Фиг. 27