

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202491229 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.07.10

(51) Int. Cl. *A61K 31/496* (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01)
A61P 7/06 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.11.15

(54) СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АНЕМИЙ И ДРУГИХ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С MDS

(31) 63/280,069; 63/357,240

(32) 2021.11.16; 2022.06.30

(33) US

(86) PCT/US2022/049969

(87) WO 2023/091414 2023.05.25

(71) Заявитель:
АДЖИОС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,
ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Бейнон Ванесса, Бхатиа Суман Джой,
Данг Ленни, Дибакко Мелисса Л.,
Айер Варша В., Кунг Чарльз,
Линч Меган, Инь Офелия Ципин,
Урбстонайтис Роландас, Сяо Чжэнь
(US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) В настоящем документе предложено применение определенных активаторов пируваткиназы или их фармацевтически приемлемых солей или композиций для лечения анемии и других патологических состояний, ассоциированных с MDS.

A1

202491229
672167202

202491229

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-581100EA/061

СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АНЕМИЙ И ДРУГИХ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С MDS

РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке США № 63/280 069, поданной 16 ноября 2021 г., и предварительной заявке США № 63/357 240, поданной 30 июня 2022 г., каждая из которых в полном объеме включена в данный документ.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

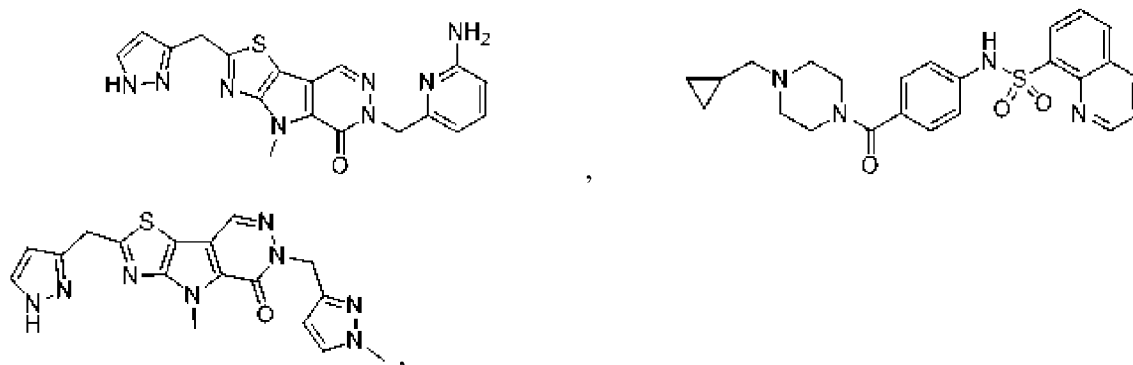
[0002] Миелодиспластические синдромы (MDS) - гетерогенная группа редких гематологических злокачественных новообразований, характеризующихся нарушением кроветворения, прогрессирующей цитопенией и повышенным риском прогрессирования в острый миелолейкоз (AML). MDS возникает, когда кроветворные клетки костного мозга становятся аномальными (диспластическими) и испытывают проблемы с выработкой новых клеток крови. Многие клетки крови, образованные клетками костного мозга, часто гибнут или разрушаются организмом, в результате чего у человека остается недостаточно нормальных клеток крови. Хотя этому явлению подвержены разные типы клеток, наиболее частым проявлением MDS является нехватка эритроцитов (анемия). Однако гемолитическая анемия также встречается, хотя и редко, у пациентов, страдающих MDS. См., например, *Leukemia Research Reports*, Vol. 5, 2016, pp 23-26.

[0003] При среднем возрасте на момент постановки диагноза 71 год, на пациентов с MDS может серьезно влиять хронически низкий уровень гемоглобина. Это может привести к утомляемости, ухудшению сердечно-легочной функции, увеличению частоты падений и значительному снижению когнитивных функций. Таким образом, лечение анемии имеет важное значение для общего состояния здоровья и качества жизни. В настоящее время переливание эритроцитарной массы (PRBC) является стандартом лечения анемии, ассоциированной с MDS. Однако проблема пациентов с трансфузионно-зависимой MDS-ассоциированной анемией заключается в том, что эти пациенты подвергаются более высокому риску перегрузки железом и реакций на трансфузию, а также сообщают о снижении качества жизни.

[0004] Поэтому необходимы альтернативные подходы к лечению анемий, ассоциированных с MDS.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0005] В настоящее время обнаружено, что некоторые активаторы пируваткиназы также могут быть эффективны при лечении анемии, ассоциированной с MDS, особенно анемии, ассоциированной с MDS очень низкого, низкого и среднего риска. К таким активаторам относятся активаторы, имеющие следующие структурные формулы:



и

а также их фармацевтически приемлемые соли. В одном аспекте было обнаружено, что описанные активаторы пируваткиназы повышают уровни гемоглобина, уменьшают количество ретикулоцитов и/или улучшают функциональность эритроцитов (RBC) на животных моделях MDS. См., например, **Фиг. 1 и 2**.

[0006] Таким образом, в настоящем изобретении предлагаются способы лечения анемии, ассоциированной с MDS, и других патологических состояний у субъекта, включающие введение указанному субъекту одного или большего количества описанных активаторов пируваткиназы, или их фармацевтически приемлемой соли или композиции.

[0007] Также предлагаются способы повышения уровня гемоглобина у субъекта, страдающего MDS, включающие введение указанному субъекту одного или большего количества описанных активаторов пируваткиназы, или их фармацевтически приемлемой соли или композиции.

[0008] Также предлагаются способы лечения приобретенного дефицита РК (PKD) у субъекта, страдающего MDS, включающие введение указанному субъекту одного или большего количества описанных активаторов пируваткиназы, или их фармацевтически приемлемой соли или композиции.

[0009] Также предлагаются способы лечения анемий, ассоциированных с приобретенным PKD, у субъекта, страдающего MDS, включающие введение указанному субъекту одного или большего количества описанных активаторов пируваткиназы, или их фармацевтически приемлемой соли или композиции.

[0010] Также предлагаются способы лечения цитопении у субъекта, страдающего MDS, включающие введение указанному субъекту одного или большего количества описанных активаторов пируваткиназы, или их фармацевтически приемлемой соли или композиции.

[0011] Кроме того, предлагаются способы лечения гемолитической анемии у субъекта, страдающего MDS, включающие введение указанному субъекту одного или большего количества описанных активаторов пируваткиназы, или их фармацевтически приемлемой соли или композиции.

[0012] Кроме того, предлагаются способы лечения неэффективного эритропоэза у субъекта, страдающего MDS, включающие введение указанному субъекту одного или большего количества описанных активаторов пируваткиназы, или их фармацевтически приемлемой соли или композиции.

[0013] Кроме того, предлагаются способы замедления прогрессирования заболевания у субъектов, страдающих MDS. В некоторых аспектах введение субъекту одного или большего количества описанных активаторов пируваткиназы, или их фармацевтически приемлемой соли или композиции, уменьшает воспаление в костном мозге указанного субъекта, тем самым снижая прогрессирование заболевания у субъекта.

[0014] Кроме того, предлагаются способы лечения заболеваний, связанных с митохондриальной дисфункцией, у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение указанному субъекту одного или большего количества описанных активаторов пируваткиназы, или их фармацевтически приемлемой соли или композиции.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0015] **Фиг. 1A-D** демонстрируют влияние уровня гемоглобина в мышечной модели анемии, ассоциированной с MDS, после введения митапивата в рацион в течение 6 недель (**Фиг. 1A**), 8 недель (**Фиг. 1B**), 12 недель (**Фиг. 1C**) и 18 недель (**Фиг. 1D**).

[0016] **Фиг. 2A-D** демонстрируют результаты гематологических параметров количества эритроцитов (RBC) (**Фиг. 2A**), процент ретикулоцитов (**Фиг. 2B**), концентрации ретикулоцитов (**Фиг. 2C**) и процент гематокрита (**Фиг. 2D**) на мышечной модели анемии, ассоциированной с MDS, после введения митапивата.

[0017] **Фиг. 3** демонстрирует дизайн многофазного клинического исследования по лечению анемии, ассоциированной с MDS.

[0018] **Фиг. 4** демонстрирует обзор дизайна исследования фазы 2a с применением Соединения 1 у субъектов с анемией, обусловленной миелодиспластическими синдромами низкого риска (LR-MDS).

[0019] **Фиг. 5** демонстрирует обзор дизайна исследования фазы 2b с применением Соединения 1 у субъектов с анемией, обусловленной миелодиспластическими синдромами низкого риска (LR-MDS).

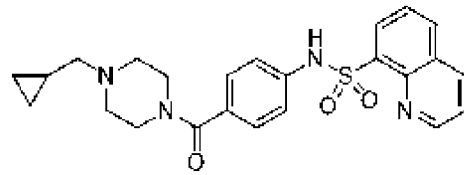
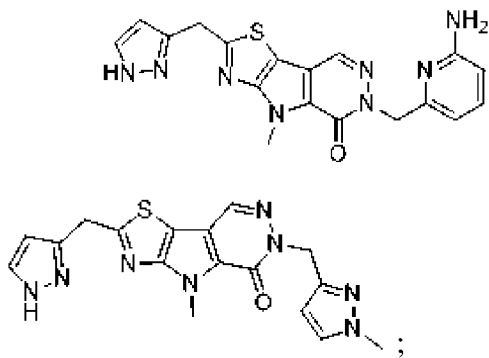
[0020] **Фиг. 6A-E** демонстрируют данные проточной цитометрии аспиратов костного мозга мышей Polg^{D257A} после применения Соединения 1.

[0021] **Фиг. 7A-D** демонстрируют данные проточной цитометрии аспиратов костного мозга мышей NHD13 после применения митапивата или Соединения 1.

[0022] **Фиг. 8A-C** демонстрируют результаты гематологических параметров гемоглобина (**Фиг. 8A**), эритроцитов (**Фиг. 8B**) и концентрацию ретикулоцитов (**Фиг. 8C**) у мышей NHD13 после применения митапивата или Соединения 1.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

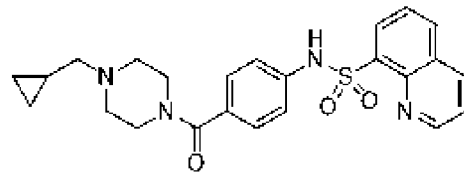
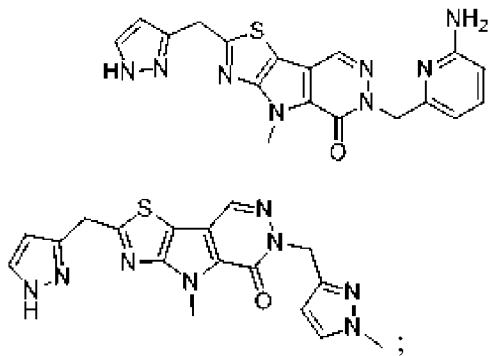
[0023] В первом варианте осуществления настоящего изобретения предлагается способ лечения анемии, ассоциированной с миелодиспластическим синдромом (MDS), у субъекта, страдающего MDS, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения, имеющего структурную формулу, выбранную из:



И

или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных соединений.

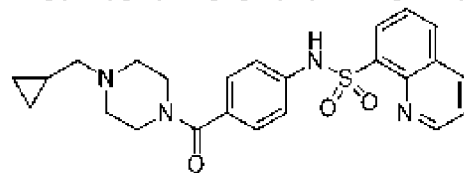
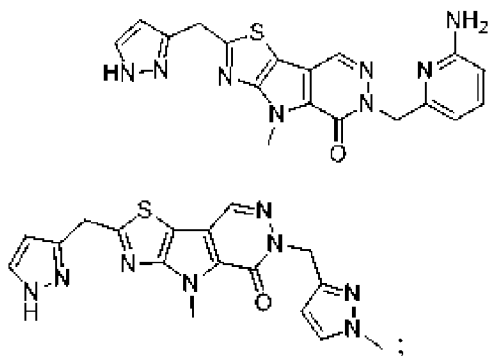
[0024] Во втором варианте осуществления настоящего изобретения предлагается способ лечения гемолитической анемии, ассоциированной с миелодиспластическим синдромом (MDS), у субъекта, страдающего MDS, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения, имеющего структурную формулу, выбранную из:



И

или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных соединений.

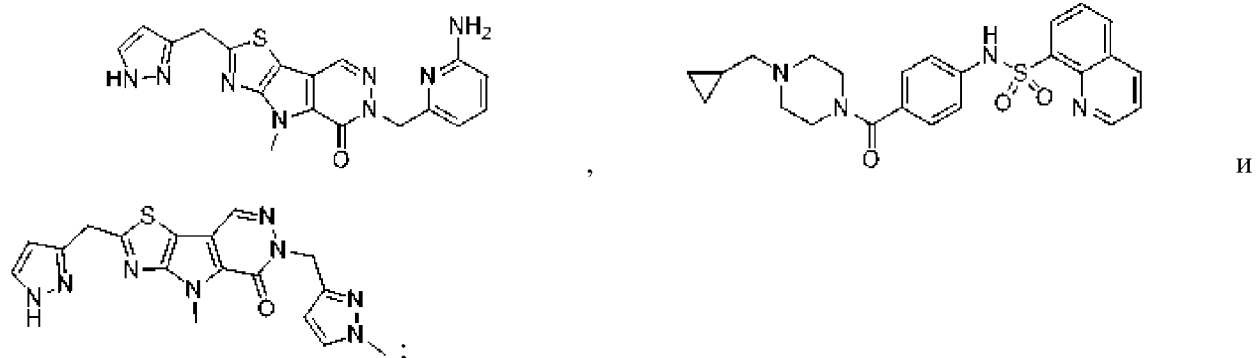
[0025] В третьем варианте осуществления настоящего изобретения предлагается способ повышения уровня гемоглобина у субъекта, страдающего миелодиспластическим синдромом (MDS), включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения, имеющего структурную формулу, выбранную из:



И

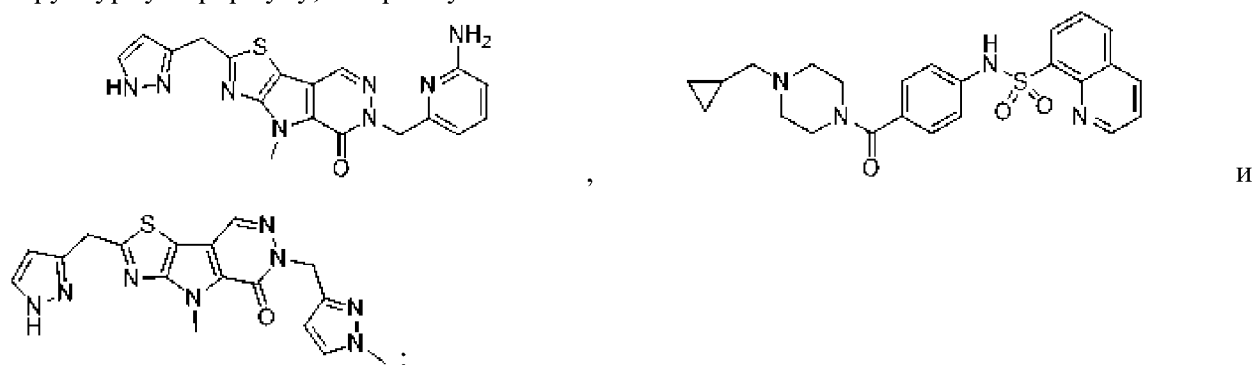
или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных соединений.

[0026] В четвертом варианте осуществления настоящего изобретения предлагается способ лечения приобретенного дефицита РК (PKD) у субъекта, страдающего миелодиспластическим синдромом (MDS), включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения, имеющего структурную формулу, выбранную из:



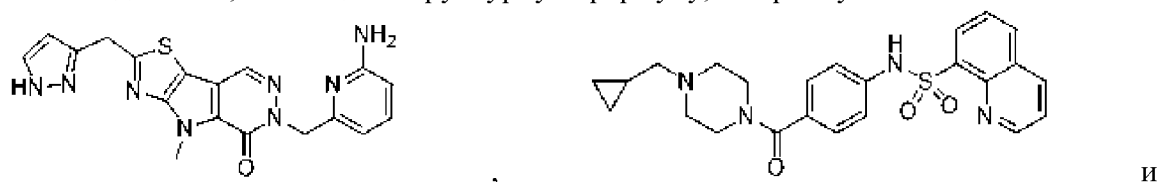
или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных соединений.

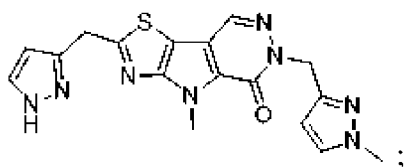
[0027] В пятом варианте осуществления настоящего изобретения предлагается способ лечения анемии, ассоциированной с приобретенным дефицитом РК (PKD), у субъекта, страдающего миелодиспластическим синдромом (MDS), включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения, имеющего структурную формулу, выбранную из:



или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных соединений.

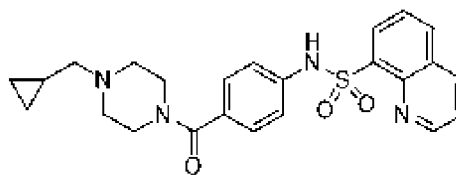
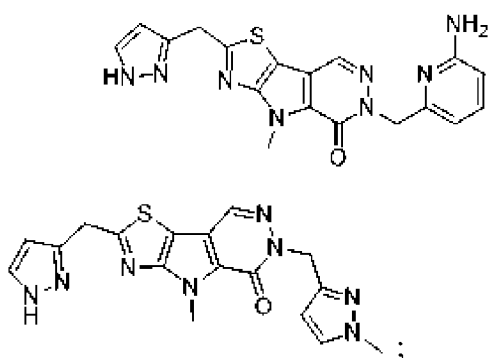
[0028] В шестом варианте осуществления настоящего изобретения предлагается способ лечения цитопении у субъекта, страдающего миелодиспластическим синдромом (MDS), включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения, имеющего структурную формулу, выбранную из:





или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных соединений.

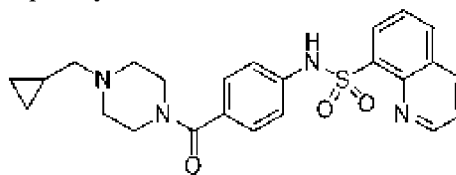
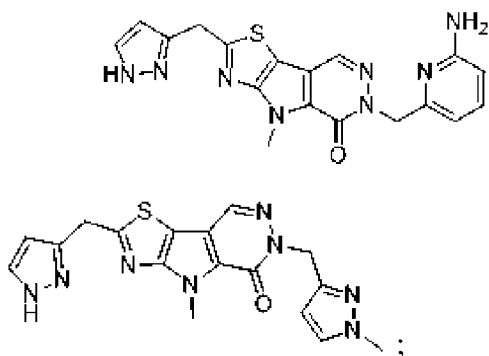
[0029] В седьмом варианте осуществления настоящего изобретения предлагается способ лечения заболеваний, связанных с митохондриальной дисфункцией, у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения, имеющего структурную формулу, выбранную из:



и

или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных соединений.

[0030] В восьмом варианте осуществления настоящего изобретения предлагается способ лечения неэффективного эритропоэза у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения, имеющего структурную формулу, выбранную из:



и

или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных соединений.

[0031] В контексте данного документа термин «гемолитическая анемия» относится к подтипу анемии, при котором низкое количество эритроцитов у субъекта вызвано разрушением, а не недостаточной продукцией эритроцитов. Если не указано иное, в контексте данного документа термин «анемия» относится к низкому количеству

эритроцитов, которое вызвано недостаточной продукцией эритроцитов, включая неэффективный эритропоэз.

[0032] Термины «MDS-ассоциированная анемия», «анемия, ассоциированная с MDS», и «анемия вследствие MDS» являются синонимами и относятся к анемии, которая развилась или была приобретена у субъекта в результате наличия или проявления MDS.

[0033] Термины «анемия, ассоциированная с приобретенным дефицитом РК (PKD)» и «PKD-ассоциированная анемия» являются синонимами и относятся к анемии, которая развилась у субъекта в результате приобретенного PKD, возникшей в результате наличия или проявления MDS. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения анемия, ассоциированная с приобретенным дефицитом РК у субъекта, страдающего MDS, представляет собой гемолитическую анемию.

[0034] Термины «субъект» и «пациент» являются синонимами и относятся к млекопитающим, нуждающимся в лечении, например, домашним животным (например, собаки, кошки и т.п.), сельскохозяйственным животным (например, коровы, свиньи, лошади, овцы, козы и т.п.) и лабораторным животным (например, крысы, мыши, морские свинки и т.п.). Если не указано иное, субъектом является человек, нуждающийся в лечении. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения субъектом является взрослый человек (например, в возрасте ≥ 18 лет). В других вариантах осуществления настоящего изобретения субъектом является ребенок (например, в возрасте < 18 лет). В других вариантах осуществления настоящего изобретения субъектом является человек женского пола (взрослый или ребенок). В других вариантах осуществления настоящего изобретения субъектом является человек мужского пола (взрослый или ребенок).

[0035] Термины «вводить», «введение» или «применение» относятся к предоставлению, имплантации, абсорбции, проглатыванию, инъекции, ингаляции или иному введению соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или композиции, субъекту или на поверхность тела субъекта.

[0036] Термины «лечение», «лечить» и «воздействие» относятся к обращению вспять, облегчению, задержке начала или ингибированию прогрессирования заболевания или одного или большего количества симптомов заболевания, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения лечение можно назначать после того, как развился или был обнаружен один или большее количество признаков или симптомов заболевания (т.е. терапевтическое лечение). В других вариантах осуществления настоящего изобретения лечение можно проводить при отсутствии признаков или симптомов заболевания. Например, лечение может быть назначено восприимчивому субъекту до появления симптомов (т.е. профилактическое лечение) (например, с учетом наличия симптомов в анамнезе и/или с учетом воздействия патогена). Лечение также можно продолжить после исчезновения симптомов, например, чтобы отсрочить или предотвратить рецидив. В некоторых вариантах осуществления

настоящего изобретения лечение включает задержку появления по меньшей мере одного симптома нарушения на определенный период времени.

[0037] Термины «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в данном документе, относятся к количеству соединения или его фармацевтически приемлемой соли, которое достаточно для обеспечения терапевтического эффекта при лечении патологического состояния, описанного в данном документе. В одном аспекте эффективное количество составляет от около 0,01 до около 100 мг/кг массы тела/день предлагаемого соединения или фармацевтически приемлемой соли, например, от около 0,1 до около 100 мг/кг массы тела/день. В другом аспекте эффективное количество составляет от около 0,01 до около 2000 мг предлагаемого соединения или его фармацевтически приемлемой соли, которое можно вводить один или два раза в день.

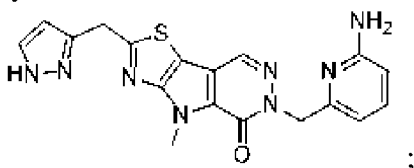
[0038] В данном документе указание диапазона значений предназначено служить в качестве сокращенного метода индивидуального указания на каждое отдельное значение, попадающее в диапазон, а также на самые высокие и самые низкие значения, которые определяют диапазон, и каждое значение включено в описание, как если бы это было изложено в данном документе отдельно, если прямо не указано иное. Например, диапазон значений от X до Y включает как X, так и Y, а также все значения между X и Y.

[0039] Использование любых и всех примеров или примерных формулировок (например, «такой как»), представленных в данном документе, предназначено для лучшей иллюстрации изобретения и не является ограничением объема изобретения, если не заявлено иное. Никакие формулировки в описании не должны быть истолкованы как указывающие на какой-либо не заявленный элемент как существенный для практической реализации изобретения.

[0040] Термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к тем солям, которые, в пределах рационального медицинского заключения, пригодны для применения в контакте с тканями человека и низших животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергического ответа и тому подобного и являются соразмерными с разумным соотношением польза/риска. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области техники, например, Berge et al. подробно описывают фармацевтически приемлемые соли в *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66:1-19. Фармацевтически приемлемые соли соединений, описанных в данном документе, включают соли, полученные из подходящих неорганических и органических кислот. Примерами фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей являются соли аминокислот, образованные с неорганическими кислотами, такими как соляная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и хлорная кислота, или с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или с помощью других методов, известных в данной области техники, таких как ионный обмен. Другие фармацевтически приемлемые соли включают адипат, альгинат, аскорбат,

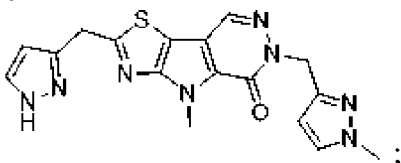
аспарат, бензолсульфонат, бензоат, бисульфат безилата, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, формиат, фумарат, глюкогептонат, глицерофосфат, глюконат, гентизат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гидройодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактобионат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пикрат, пивалат, пропионат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, тозилат, п-толуолсульфонат, ундеканоат, соли валерата и т.п.

[0041] В одном аспекте, как часть девятого варианта осуществления настоящего изобретения, соединение, вводимое субъекту (например, как в любом из вариантов осуществления настоящего изобретения с первого по восьмой), имеет структурную формулу:



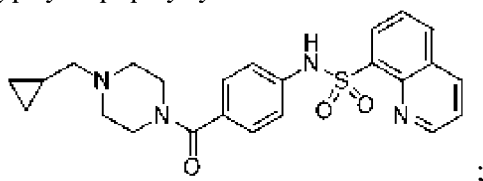
или его фармацевтически приемлемой соли. Это соединение также упоминается в данном документе под своим химическим названием 2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((6-аминопиридин-2-ил)метил)-4-метил-4H-тиазоло[5',4':4,5]пирроло[2,3-d]пиридазин-5(6H)-он или просто как Соединение 1.

[0042] В одном аспекте, как часть десятого варианта осуществления настоящего изобретения, соединение, вводимое субъекту (например, как в любом из вариантов осуществления настоящего изобретения с первого по восьмой), имеет структурную формулу:



или его фармацевтически приемлемой соли. Это соединение также упоминается в данном документе под своим химическим названием 2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-4-метил-6-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)-4H-тиазоло[5',4':4,5]пирроло[2,3-d]пиридазин-5(6H)-он или просто как Соединение 2.

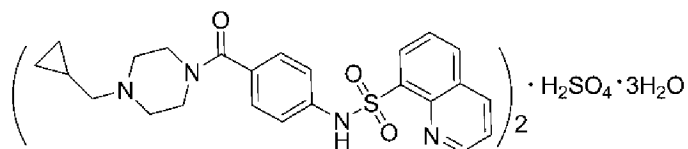
[0043] В одном аспекте, как часть одиннадцатого варианта осуществления настоящего изобретения, соединение, вводимое субъекту (например, как в любом из вариантов осуществления настоящего изобретения с первого по восьмой), имеет структурную формулу:



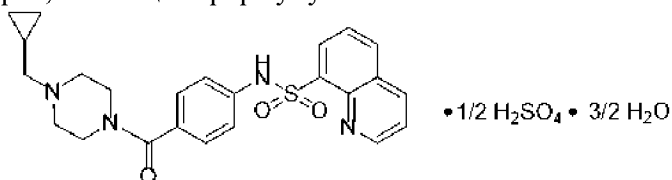
или его фармацевтически приемлемой соли. Это соединение также известно как митапиват, AG-348 или по его химическому названию N-(4-(4-(циклопропилметил)пиперазин-1-карбонил)фенил)хинолин-8-сульфонамид. В альтернативном варианте осуществления настоящего изобретения, как часть одиннадцатого варианта осуществления настоящего изобретения, митапиват или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту (например, как в любом из вариантов осуществления настоящего изобретения с первого по восьмой) в кристаллической форме. В другом альтернативном варианте осуществления настоящего изобретения, как часть одиннадцатого варианта осуществления настоящего изобретения, митапиват или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту (например, как в любом из вариантов осуществления настоящего изобретения с первого по восьмой) в аморфной форме. В дополнительном альтернативном варианте осуществления настоящего изобретения, как часть одиннадцатого варианта осуществления настоящего изобретения, митапиват или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту (например, как в любом из вариантов осуществления настоящего изобретения с первого по восьмой) в виде смеси твердотельных форм (например, смесь одной или большего количества кристаллических форм или смесь одной или большего количества кристаллических форм и аморфной формы).

[0044] В одном аспекте, как часть двенадцатого варианта осуществления настоящего изобретения, соединение, вводимое субъекту (например, как в любом из вариантов осуществления настоящего изобретения с первого по восьмой), представляет собой фармацевтически приемлемую соль митапивата. В альтернативном варианте осуществления настоящего изобретения, как часть двенадцатого варианта осуществления настоящего изобретения, соединение, вводимое субъекту (например, как в любом из вариантов осуществления настоящего изобретения с первого по восьмой), представляет собой сульфатную соль митапивата. В другом альтернативном варианте осуществления настоящего изобретения, как часть двенадцатого варианта осуществления настоящего изобретения, соединение, вводимое субъекту (например, как в любом из вариантов осуществления настоящего изобретения с первого по восьмой), представляет собой гемисульфатную соль митапивата. В другом альтернативном варианте осуществления настоящего изобретения, как часть двенадцатого варианта осуществления настоящего изобретения, соединение, вводимое субъекту (например, как в любом из вариантов осуществления настоящего изобретения с первого по восьмой), представляет собой гидратированную гемисульфатную соль митапивата. В другом альтернативном варианте осуществления настоящего изобретения, как часть двенадцатого варианта осуществления настоящего изобретения, соединение, вводимое субъекту (например, как в любом из вариантов осуществления настоящего изобретения с первого по восьмой), представляет

собой гемисульфатную сесквигидратную соль митапивата, также известную как митапиватсульфат или 1-(циклопропилметил)-4-(4-(хинолин-8-сульфонамидо)бензоил)пиперазин-1-ий гемисульфат сесквигидрат, имеющий формулу А:



Формула А. В другом альтернативном варианте осуществления настоящего изобретения, как часть двенадцатого варианта осуществления настоящего изобретения, соединение, вводимое субъекту (например, как в любом из вариантов осуществления настоящего изобретения с первого по восьмой), представляет собой тригидратную соль сульфата, также называемую (и эквивалентную) тригидрат митапивата или 1-(циклопропилметил)-4-(4-(хинолин-8-сульфонамидо)бензоил)пиперазин-1-ий сульфат тригидрат, имеющий формулу В:



Формула В. Гемисульфатная сесквигидратная соль митапивата (т.е. сульфат митапивата) может быть кристаллической, например, в форме А, как описано в публикации США № 20200277279. Форма А характеризуется одной или большим количеством из следующих профилей порошковых рентгенограмм при углах 2Θ ($\pm 0,2^\circ$) с использованием $\text{Cu K}\alpha$ -излучения: $9,9^\circ$, $15,8^\circ$ и $22,6^\circ$; $15,0^\circ$, $17,1^\circ$, $21,3^\circ$ и $21,9^\circ$; $9,9^\circ$, $15,0^\circ$, $15,8^\circ$, $17,1^\circ$, $21,3^\circ$, $21,9^\circ$ и $22,6^\circ$; $9,9^\circ$, $11,4^\circ$, $15,0^\circ$, $15,3^\circ$, $15,8^\circ$, $17,1^\circ$, $17,7^\circ$, $21,3^\circ$, $21,9^\circ$, $22,6^\circ$ и $23,5^\circ$; или $4,9^\circ$, $9,9^\circ$, $11,0^\circ$, $11,4^\circ$, $11,7^\circ$, $12,3^\circ$, $12,8^\circ$, $13,6^\circ$, $13,9^\circ$, $14,2^\circ$, $15,0^\circ$, $15,3^\circ$, $15,8^\circ$, $17,1^\circ$, $17,4^\circ$, $17,7^\circ$, $18,8^\circ$, $19,1^\circ$, $19,8^\circ$, $21,3^\circ$, $21,9^\circ$, $22,6^\circ$, $23,0^\circ$, $23,2^\circ$, $23,5^\circ$, $23,8^\circ$, $24,1^\circ$, $24,5^\circ$, $25,3^\circ$, $25,6^\circ$, $26,1^\circ$, $27,1^\circ$, $28,1^\circ$ и $29,8^\circ$. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения форма А характеризуется пиками порошковой рентгеновской дифракции при углах 2Θ ($\pm 0,2^\circ$): $9,9^\circ$, $15,8^\circ$ и $22,6^\circ$. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения форма А характеризуется пиками порошковой рентгеновской дифракции при углах 2Θ ($\pm 0,2^\circ$): $9,9^\circ$, $15,8^\circ$ и $22,6^\circ$ и по меньшей мере одним дополнительным пиком порошковой рентгеновской дифракции при углах 2Θ ($\pm 0,2^\circ$), выбранных из $15,0^\circ$, $17,1^\circ$, $21,3^\circ$ и $21,9^\circ$. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения форма А характеризуется пиками порошковой рентгеновской дифракции при углах 2Θ ($\pm 0,2^\circ$): $9,9^\circ$, $15,8^\circ$ и $22,6^\circ$; и по меньшей мере двумя дополнительными пиками порошковой рентгеновской дифракции при углах 2Θ ($\pm 0,2^\circ$), выбранных из $15,0^\circ$, $17,1^\circ$, $21,3^\circ$ и $21,9^\circ$. В еще одном альтернативном варианте осуществления настоящего изобретения форма А характеризуется пиками порошковой рентгеновской дифракции при углах 2Θ ($\pm 0,2^\circ$): $9,9^\circ$, $15,8^\circ$ и $22,6^\circ$; и по меньшей мере три дополнительных пика порошковой рентгеновской дифракции при углах 2Θ ($\pm 0,2^\circ$),

выбранных из $15,0^\circ$, $17,1^\circ$, $21,3^\circ$ и $21,9^\circ$. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения форма А характеризуется пиками порошковой рентгеновской дифракции при углах 2Θ ($\pm 0,2^\circ$): $9,9^\circ$, $15,0^\circ$, $15,8^\circ$, $17,1^\circ$, $21,3^\circ$, $21,9^\circ$ и $22,6^\circ$. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения форма А характеризуется пиками порошковой рентгеновской дифракции при углах 2Θ ($\pm 0,2^\circ$): $9,9^\circ$, $11,4^\circ$, $15,0^\circ$, $15,3^\circ$, $15,8^\circ$, $17,1^\circ$, $17,7^\circ$, $21,3^\circ$, $21,9^\circ$, $22,6^\circ$ и $23,5^\circ$. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения форма А характеризуется пиками порошковой рентгеновской дифракции при углах 2Θ ($\pm 0,2^\circ$): $4,9^\circ$, $9,9^\circ$, $11,0^\circ$, $11,4^\circ$, $11,7^\circ$, $12,3^\circ$, $12,8^\circ$, $13,6^\circ$, $13,9^\circ$, $14,2^\circ$, $15,0^\circ$, $15,3^\circ$, $15,8^\circ$, $17,1^\circ$, $17,4^\circ$, $17,7^\circ$, $18,8^\circ$, $19,1^\circ$, $19,8^\circ$, $21,3^\circ$, $21,9^\circ$, $22,6^\circ$, $23,0^\circ$, $23,2^\circ$, $23,5^\circ$, $23,8^\circ$, $24,1^\circ$, $24,5^\circ$, $25,3^\circ$, $25,6^\circ$, $26,1^\circ$, $27,1^\circ$, $28,1^\circ$ и $29,8^\circ$. В еще одном альтернативном варианте осуществления настоящего изобретения форма А характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), содержащей пики эндотерм при температурах около $159^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$ и $199^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$. В еще одном альтернативном варианте осуществления настоящего изобретения кристаллическая форма А характеризуется термограммой термогравиметрического анализа (TGA) с потерей веса около $4,5 \pm 0,5\%$ при температуре $180^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения гемисульфатная сесквигидратная соль митапивата представляет собой 1-(циклопропилметил)-4-(4-(хинолин-8-сульфонамидо)бензоил)пиперазин-1-ий гемисульфат сесквигидрат, форма А.

[0045] Термин «аморфный» означает твердое вещество, которое присутствует в некристаллическом состоянии или форме. Аморфные твердые тела представляют собой неупорядоченное расположение молекул и поэтому не обладают различной кристаллической решеткой или элементарной ячейкой и, следовательно, не имеют поддающегося определению дальнего порядка. Упорядочение твердых тел в твердом состоянии можно определить стандартными методами, известными в данной области техники, например, порошковой рентгеновской дифракцией (XRPD) или дифференциальной сканирующей калориметрией (DSC). Аморфные твердые вещества также можно отличить от кристаллических твердых тел, например, по двойному лучепреломлению с использованием микроскопии поляризованного света.

[0046] Значения 2-тета профилей порошковых рентгеновских дифрактограмм для кристаллических форм, описанных в данном документе, могут незначительно варьироваться от одного прибора к другому, а также в зависимости от изменений в подготовке образцов и изменений от партии к партии из-за таких факторов, как изменение температуры, смещение образца, а также наличие или отсутствие внутреннего стандарта. Поэтому, если не указано иное, XRPD-профили/назначения, приведенные в данном документе, не следует рассматривать как абсолютные и они могут изменяться на $\pm 0,2$ градуса. В данной области техники хорошо известно, что эта изменчивость будет учитывать вышеуказанные факторы, не препятствуя однозначной идентификации кристаллической формы. Если не указано иное, значения 2-тета, представленные в данном документе, были получены с использованием излучения $\text{Cu K}\alpha 1$.

[0047] Соединения или фармацевтически приемлемые соли, описанные в данном документе, например, как в любом из вариантов осуществления настоящего изобретения с первого по двенадцатый, могут быть составлены и введены в виде фармацевтической композиции. Фармацевтические композиции можно приготовить с помощью способов, известных в области фармакологии. В одном аспекте фармацевтические композиции вводят перорально в приемлемой для перорального применения лекарственной форме, включая, помимо прочего, гранулы или минитаблетки, капсулы, таблетки, эмульсии и водные суспензии, дисперсии и растворы.

[0048] В одном аспекте, как часть тринадцатого варианта осуществления настоящего изобретения, у субъекта, которого лечат посредством описанного соединения, фармацевтически приемлемой соли или композиции (включая субъектов и соединения, описанные в любом из вариантов осуществления настоящего изобретения с первого, второго и четвертого по двенадцатый), наблюдается ответ гемоглобина.

[0049] В контексте данного документа термин «ответ гемоглобина» относится к увеличению показателя Hb (т.е. концентрации Hb) по сравнению с исходным уровнем у субъекта, при этом ответ гемоглобина субъекта измеряют в течение периода времени во время лечения соединением, описанным в данном документе, или его фармацевтически приемлемой солью или композицией, или после введения соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или композиции. Если не указано иное, термины «во время лечения» или «после введения», когда они используются в связи с описанным соединением, фармацевтически приемлемой солью или композицией, относятся к продолжающемуся лечению или введению (т.е. субъекта будут продолжать лечить или вводить ему описанное соединение, его фармацевтически приемлемую соль или композицию). Термины «уровень гемоглобина (Hb)» и «концентрация гемоглобина» используются в данном документе как синонимы. В контексте данного документа термин «исходный уровень» относится к уровню или концентрации, которые измеряются или устанавливаются до лечения или во время лечения соединением, описанным в данном документе, или его фармацевтически приемлемой солью или композицией. Например, в контексте данного документа термин «исходный уровень гемоглобина» относится к уровню гемоглобина (Hb) субъекта, который измеряется или устанавливается до лечения или во время лечения соединением, описанным в данном документе, или его фармацевтически приемлемой солью или композицией. В одном аспекте «ответ гемоглобина» относится к увеличению показателя Hb (т.е. концентрации Hb) по сравнению с исходным уровнем, при этом ответ гемоглобина у субъекта измеряют в течение определенного периода времени во время лечения. В другом аспекте «ответ гемоглобина» относится к увеличению показателя Hb (т.е. концентрации Hb) по сравнению с исходным уровнем, при этом ответ гемоглобина у субъекта измеряют в течение определенного периода времени после введения, например, в течение 1 недели после лечения, 2 недель после лечения, 3 недель после лечения, 4 недель после лечения, 3 месяцев после лечения, 6 месяцев после лечения или 1 года после лечения или дольше.

[0050] В одном аспекте, как часть четырнадцатого варианта осуществления настоящего изобретения, уровень гемоглобина у субъекта, которого лечат (включая любой из вариантов осуществления настоящего изобретения с первого по тринадцатый), увеличивается по сравнению с исходным уровнем в течение периода, составляющего по меньшей мере 1 неделю, по меньшей мере 2 недели, по меньшей мере 3 недели, по меньшей мере 4 недели, по меньшей мере 6 недель, по меньшей мере 8 недель, по меньшей мере 10 недель, по меньшей мере 12 недель, по меньшей мере 14 недель, по меньшей мере 16 недель, по меньшей мере 18 недель, по меньшей мере 20 недель, по меньшей мере 30 недель, по меньшей мере 40 недель или по меньшей мере 50 недель во время лечения описанным соединением или его фармацевтически приемлемой солью или композицией. В другом аспекте, как часть четырнадцатого варианта осуществления настоящего изобретения, уровень гемоглобина у субъекта, которого лечат (включая любой из вариантов осуществления настоящего изобретения с первого по тринадцатый), увеличивается по сравнению с исходным уровнем в течение периода, составляющего по меньшей мере 1 неделю, по меньшей мере 2 недели, по меньшей мере 3 недели, по меньшей мере 4 недели, по меньшей мере 6 недель, по меньшей мере 8 недель, по меньшей мере 10 недель, по меньшей мере 12 недель, по меньшей мере 14 недель, по меньшей мере 16 недель, по меньшей мере 18 недель, по меньшей мере 20 недель, по меньшей мере 30 недель, по меньшей мере 40 недель или по меньшей мере 50 недель во время лечения описанным соединением или его фармацевтически приемлемой солью или композицией. В альтернативном варианте осуществления настоящего изобретения, как часть четырнадцатого варианта осуществления настоящего изобретения, уровень гемоглобина у субъекта, которого лечат (включая любой из вариантов осуществления настоящего изобретения с первого по тринадцатый), увеличивается по сравнению с исходным уровнем в течение периода, составляющего по меньшей мере 4 недели, по меньшей мере 6 недель, по меньшей мере 8 недель, по меньшей мере 10 недель, по меньшей мере 12 недель, по меньшей мере 14 недель, по меньшей мере 16 недель, по меньшей мере 18 недель или по меньшей мере 20 недель во время лечения описанным соединением или его фармацевтически приемлемой солью или композицией. В другом альтернативном варианте осуществления настоящего изобретения, как часть четырнадцатого варианта осуществления настоящего изобретения, уровень гемоглобина у субъекта, которого лечат (включая любой из вариантов осуществления настоящего изобретения с первого по тринадцатый), увеличивается по сравнению с исходным уровнем с 1 недели по 20 недель, с 1 недели по 18 недель, с 1 недели по 16 недель, с 4 недели по 20 недель, с 4 недели по 18 недель, с 4 недели по 16 недель, с 6 недели по 20 недель, с 6 недели по 18 недель, с 6 недели по 16 недель, с 8 недели по 20 недель, с 8 недели по 18 недель, с 8 недели по 16 недель, с 10 недели по 20 недель, с 10 недели по 18 недель или с 10 недели по 16 недель во время лечения описанным соединением или его фармацевтически приемлемой солью или композицией. В другом альтернативном варианте осуществления настоящего изобретения, как часть четырнадцатого варианта

осуществления настоящего изобретения, уровень гемоглобина у субъекта, которого лечат (включая любой из вариантов осуществления настоящего изобретения с первого по тринадцатый), увеличивается по сравнению с исходным уровнем с 8 недели по 16 неделю во время лечения описанным соединением или его фармацевтически приемлемой солью или композицией. В другом альтернативном варианте осуществления настоящего изобретения, как часть четырнадцатого варианта осуществления настоящего изобретения, уровень гемоглобина у субъекта, которого лечат (включая любой из вариантов осуществления настоящего изобретения с первого по тринадцатый), увеличивается по сравнению с исходным уровнем в ≥ 2 , ≥ 3 , ≥ 4 , ≥ 5 или ≥ 6 последовательных моментах времени с 1 недели по 20 неделю, с 1 недели по 18 неделю, с 1 недели по 16 неделю, с 4 недели по 20 неделю, с 4 недели по 18 неделю, с 4 недели по 16 неделю, с 6 недели по 20 неделю, с 6 недели по 18 неделю, с 6 недели по 16 неделю, с 8 недели по 20 неделю, с 8 недели по 18 неделю, с 8 недели по 16 неделю, с 10 недели по 20 неделю, с 10 недели по 18 неделю или с 10 недели по 16 неделю во время лечения описанным соединением или его фармацевтически приемлемой солью или композицией. В другом альтернативном варианте осуществления настоящего изобретения, как часть четырнадцатого варианта осуществления настоящего изобретения, уровень гемоглобина у субъекта, которого лечат (включая любой из вариантов осуществления настоящего изобретения с первого по тринадцатый), увеличивается по сравнению с исходным уровнем в ≥ 2 последовательных моментах времени с 8 недели по 16 неделю во время лечения описанным соединением или его фармацевтически приемлемой солью или композицией. В другом альтернативном варианте осуществления настоящего изобретения, как часть четырнадцатого варианта осуществления настоящего изобретения, уровень гемоглобина у субъекта, которого лечат (включая любой из вариантов осуществления настоящего изобретения с первого по тринадцатый), увеличивается по сравнению с исходным уровнем в течение ≥ 1 недели подряд, ≥ 2 недель подряд, ≥ 3 недель подряд, ≥ 4 недель подряд, ≥ 5 недель подряд, ≥ 6 недель подряд, ≥ 7 недель подряд, ≥ 8 недель подряд, ≥ 9 недель подряд или ≥ 10 недель подряд во время лечения описанным соединением или его фармацевтически приемлемой солью или композицией. В другом альтернативном варианте осуществления настоящего изобретения, как часть четырнадцатого варианта осуществления настоящего изобретения, уровень гемоглобина у субъекта, которого лечат (включая любой из вариантов осуществления настоящего изобретения с первого по тринадцатый), увеличивается по сравнению с исходным уровнем в течение ≥ 8 недель подряд во время лечения описанным соединением или его фармацевтически приемлемой солью или композицией.

[0051] В одном аспекте, как часть пятнадцатого варианта осуществления настоящего изобретения, уровень гемоглобина у субъекта, которого лечат (включая любой из вариантов осуществления настоящего изобретения с первого по четырнадцатый), улучшается на по меньшей мере 1,0 г/дл (например, увеличение на $\geq 1,0$ г/дл по сравнению с исходным уровнем) во время лечения описанным соединением или его фармацевтически приемлемой солью или композицией. В альтернативном варианте

осуществления настоящего изобретения, как часть пятнадцатого варианта осуществления настоящего изобретения уровень гемоглобина у субъекта, которого лечат (включая любой из вариантов осуществления настоящего изобретения с первого по четырнадцатый), улучшается на по меньшей мере 1,5 г/дл (например, увеличение на $\geq 1,5$ г/дл по сравнению с исходным уровнем) во время лечения описанным соединением или его фармацевтически приемлемой солью или композицией. В другом альтернативном варианте осуществления настоящего изобретения, как часть пятнадцатого варианта осуществления настоящего изобретения, уровень гемоглобина у субъекта, которого лечат (включая любой из вариантов осуществления настоящего изобретения с первого по четырнадцатый), улучшается на по меньшей мере 2,0 г/дл (например, увеличение на $\geq 2,0$ г/дл по сравнению с исходным уровнем) во время лечения описанным соединением или его фармацевтически приемлемой солью или композицией. В другом альтернативном варианте осуществления настоящего изобретения, как часть пятнадцатого варианта осуществления настоящего изобретения, уровень гемоглобина у субъекта, которого лечат (включая любой из вариантов осуществления настоящего изобретения с первого по четырнадцатый), улучшается более чем на 2,0 г/дл (например, увеличение на $\geq 2,0$ г/дл по сравнению с исходным уровнем) во время лечения описанным соединением или его фармацевтически приемлемой солью или композицией.

[0052] В одном аспекте, как часть шестнадцатого варианта осуществления настоящего изобретения, субъект, которого лечат описанным соединением или его фармацевтически приемлемой солью или композицией (включая любой из вариантов осуществления настоящего изобретения с первого по пятнадцатый), классифицируется как субъект, не зависящий от трансфузии (NTD) до начала лечения.

[0053] В контексте данного документа термины «независимый от трансфузии (NTD)» и «не получавший трансфузию» относятся к тем субъектам, которым не требуются регулярные переливания крови перед лечением описанным соединением или его фармацевтически приемлемой солью или композицией. В одном аспекте термин «NTD» относится к тем субъектам, у которых имеется <3 единиц эритроцитов (RBC) в течение 16-недельного периода до введения первой дозы описанного соединения или его фармацевтически приемлемой соли или композиции и не была проведена трансфузия в течение 8-недельного периода до введения первой дозы описанного соединения или его фармацевтически приемлемой соли или композиции.

[0054] В контексте данного документа термин «зависимый от трансфузии (TD)» относится к тем субъектам, которым требуется регулярное переливание крови.

[0055] В одном аспекте, как часть семнадцатого варианта осуществления настоящего изобретения, субъект, которого лечат описанным соединением или его фармацевтически приемлемой солью или композицией (включая любой из вариантов осуществления настоящего изобретения с первого по пятнадцатый), становится независимым от трансфузии во время лечения. В некоторых аспектах, как часть семнадцатого варианта осуществления настоящего изобретения, субъект, которого лечат

описанным соединением или его фармацевтически приемлемой солью или композицией (включая любой из вариантов осуществления настоящего изобретения с первого по пятнадцатый), становится независимым от трансфузии на определенный период времени во время лечения.

[0056] В контексте данного документа термины «независимый от трансфузии» или «независимость от трансфузии» используются взаимозаменяемо и относятся к тем субъектам, которые свободны от (т.е. не имели) трансфузий эритроцитов в течение определенного периода времени (также называемого в данном документе как период, «свободный от трансфузии»). В некоторых аспектах термины «независимый от трансфузии» или «независимость от трансфузии» относятся к субъектам, которым не проводилась трансфузия эритроцитов в течение периода 16 недель подряд. В некоторых аспектах субъекты, которым не проводилась трансфузия эритроцитов в течение периода 16 недель подряд, называются «свободными от трансфузии». В других аспектах термины «независимый от трансфузии» или «независимость от трансфузии» относятся к субъектам, которым не проводилась трансфузия эритроцитов в течение периода ≥ 8 недель подряд. В некоторых аспектах субъекты, которым не проводилась трансфузия эритроцитов в течение периода ≥ 8 недель подряд, называются «свободными от трансфузии».

[0057] В одном аспекте, как часть восемнадцатого варианта осуществления настоящего изобретения, субъект, которого лечат описанным соединением или его фармацевтически приемлемой солью или композицией (включая любой из вариантов осуществления настоящего изобретения с первого по пятнадцатый или семнадцатый), классифицируется как имеющий высокую трансфузионную нагрузку (НТВ). В альтернативном варианте осуществления настоящего изобретения, как часть восемнадцатого варианта осуществления настоящего изобретения, субъект, которого лечат описанным соединением или его фармацевтически приемлемой солью или композицией (включая любой из вариантов осуществления настоящего изобретения с первого по пятнадцатый или семнадцатый), классифицируется как имеющий высокую трансфузионную нагрузку (НТВ) до лечения. В другом альтернативном варианте осуществления настоящего изобретения, как часть восемнадцатого варианта осуществления настоящего изобретения, субъект, которого лечат описанным соединением или его фармацевтически приемлемой солью или композицией (включая любой из вариантов осуществления настоящего изобретения с первого по пятнадцатый или семнадцатый), классифицируется как имеющий высокую трансфузионную нагрузку (НТВ), которая характеризуется тем, что субъект получает по меньшей мере 8 единиц эритроцитов (RBC) в течение курса 16 недель и имеет 4 или большее количество эпизодов трансфузии в течение курса 8 недель. В другом альтернативном варианте осуществления настоящего изобретения, как часть восемнадцатого варианта осуществления настоящего изобретения, субъект, которого лечат описанным соединением или его фармацевтически приемлемой солью или композицией (включая любой из вариантов осуществления настоящего изобретения с первого по пятнадцатый или семнадцатый), классифицируется

как имеющий высокую трансфузионную нагрузку (НТВ), которая характеризуется тем, что субъект получает по меньшей мере 8 единиц RBC в течение курса 16 недель и имеет 4 или большее количество эпизодов трансфузии в течение курса 8 недель до лечения. В другом альтернативном варианте осуществления настоящего изобретения, как часть восемнадцатого варианта осуществления настоящего изобретения, субъект, которого лечат описанным соединением или его фармацевтически приемлемой солью или композицией (включая любой из вариантов осуществления настоящего изобретения с первого по пятнадцатый или семнадцатый), классифицируется как имеющий высокую трансфузионную нагрузку (НТВ), которая характеризуется тем, что субъект получает по меньшей мере 8 единиц RBC в течение периода 16 недель и получает по меньшей мере 4 единицы RBC в течение периода 8 недель в рамках курса 16 недель до лечения.

[0058] В одном аспекте, как часть девятнадцатого варианта осуществления настоящего изобретения, субъект, которого лечат описанным соединением или его фармацевтически приемлемой солью или композицией (включая любой из вариантов осуществления настоящего изобретения с первого по пятнадцатый или семнадцатый), классифицируется как имеющий высокую трансфузионную нагрузку (НТВ). В альтернативном варианте осуществления настоящего изобретения, как часть девятнадцатого варианта осуществления настоящего изобретения, субъект, которого лечат описанным соединением или его фармацевтически приемлемой солью или композицией (включая любой из вариантов осуществления настоящего изобретения с первого по пятнадцатый или семнадцатый), классифицируется как имеющий низкую трансфузионную нагрузку (ЛТВ) до лечения. В другом альтернативном варианте осуществления настоящего изобретения, как часть девятнадцатого варианта осуществления настоящего изобретения, субъект, которого лечат описанным соединением или его фармацевтически приемлемой солью или композицией (включая любой из вариантов осуществления настоящего изобретения с первого по пятнадцатый или семнадцатый), классифицируется как имеющий низкую трансфузионную нагрузку (ЛТВ), которая характеризуется тем, что субъект получает от 3 до 7 единиц RBC в течение 16 недель в по меньшей мере 2 эпизодах трансфузии и максимум в 3 эпизодах трансфузии в течение курса 8 недель до лечения. В другом альтернативном варианте осуществления настоящего изобретения, как часть девятнадцатого варианта осуществления настоящего изобретения, субъект, которого лечат описанным соединением или его фармацевтически приемлемой солью или композицией (включая любой из вариантов осуществления настоящего изобретения с первого по пятнадцатый или семнадцатый), классифицируется как имеющий низкую трансфузионную нагрузку (ЛТВ), которая характеризуется тем, что субъект получает от 3 до 7 единиц RBC в течение 16 недель в по меньшей мере 2 эпизодах трансфузии и максимум в 3 эпизодах трансфузии в течение курса 8 недель на определенном этапе лечения.

[0059] В одном аспекте, как часть двадцатого варианта осуществления настоящего изобретения, субъект, которого лечат описанным соединением или его фармацевтически

приемлемой солью или композицией (включая любой из вариантов осуществления настоящего изобретения с первого по двадцать первый), становится независимым от трансфузии в течение ≥ 1 недели подряд, в течение ≥ 2 недель подряд, в течение ≥ 3 недель подряд, в течение ≥ 4 недель подряд, в течение ≥ 5 недель подряд, в течение ≥ 6 недель подряд, в течение ≥ 7 недель подряд, в течение ≥ 8 недель подряд, в течение ≥ 9 недель подряд или в течение ≥ 10 недель подряд во время лечения. В альтернативном варианте осуществления настоящего изобретения, как часть двадцатого варианта осуществления настоящего изобретения, субъект, которого лечат описанным соединением или его фармацевтически приемлемой солью или композицией (включая любой из вариантов осуществления настоящего изобретения с первого по двадцать первый) становится независимым от трансфузии в течение ≥ 8 недель подряд во время лечения. В другой альтернативном варианте осуществления настоящего изобретения, как часть двадцатого варианта осуществления настоящего изобретения, субъект, которого лечат описанным соединением или его фармацевтически приемлемой солью или композицией (включая любой из вариантов осуществления настоящего изобретения с первого по двадцать первый), становится независимым от трансфузии в течение ≥ 8 недель подряд во время лечения, при этом субъект классифицируется как имеющий низкую трансфузионную нагрузку (LTV) до лечения.

[0060] В одном аспекте, как часть двадцать первого варианта осуществления настоящего изобретения, у субъекта, которого лечат описанным соединением или его фармацевтически приемлемой солью или композицией (включая любой из вариантов осуществления настоящего изобретения с первого по двадцатый), наблюдается изменение общего количества перелитых единиц эритроцитов (RBC) по сравнению с исходным уровнем во время лечения. В другом аспекте, как часть двадцать первого варианта осуществления настоящего изобретения, у субъекта, которого лечат описанным соединением или его фармацевтически приемлемой солью или композицией (включая любой из вариантов осуществления настоящего изобретения с первого по двадцатый), наблюдается снижение общего количества перелитых единиц эритроцитов (RBC) во время лечения по сравнению с исходным уровнем общего количества перелитых единиц эритроцитов (RBC) субъекта.

[0061] В одном аспекте, как часть двадцать первого варианта осуществления настоящего изобретения, у субъекта, которого лечат описанным соединением или его фармацевтически приемлемой солью или композицией (включая любой из вариантов осуществления настоящего изобретения с первого по двадцать первый), наблюдается изменение общего количества перелитых единиц эритроцитов (RBC) по сравнению с исходным уровнем, которое характеризуется $\geq 10\%$, $\geq 20\%$, $\geq 30\%$, $\geq 40\%$, $\geq 50\%$, $\geq 60\%$, $\geq 70\%$ или $\geq 80\%$ снижением общего количества перелитых единиц RBC во время лечения. В альтернативном варианте осуществления настоящего изобретения, как часть двадцать второго варианта осуществления настоящего изобретения, у субъекта, которого лечат описанным соединением или его фармацевтически приемлемой солью или композицией

(включая любой из вариантов осуществления настоящего изобретения с первого по двадцать первый), наблюдается изменение общего количества перелитых единиц эритроцитов (RBC) по сравнению с исходным уровнем, которое характеризуется $\geq 10\%$, $\geq 20\%$, $\geq 30\%$, $\geq 40\%$, $\geq 50\%$, $\geq 60\%$, $\geq 70\%$ или $\geq 80\%$ снижением общего количества перелитых единиц RBC, характеризующиеся снижением общего количества перелитых единиц RBC в течение периода ≥ 1 недели подряд, ≥ 2 недель подряд, ≥ 3 недель подряд, ≥ 4 недель подряд, ≥ 5 недель подряд, ≥ 6 недель подряд, ≥ 7 недель подряд, ≥ 8 недель подряд, ≥ 9 недель подряд или ≥ 10 недель подряд во время лечения. В другом альтернативном варианте осуществления настоящего изобретения, как часть двадцать второго варианта реализации, у субъекта, которого лечат описанным соединением или его фармацевтически приемлемой солью или композицией (включая любой из вариантов осуществления настоящего изобретения с первого по двадцать первый), наблюдается изменение общего количества перелитых единиц эритроцитов (RBC) по сравнению с исходным уровнем, которое характеризуется $\geq 50\%$ снижением общего количества перелитых единиц RBC во время лечения. В другом альтернативном варианте осуществления настоящего изобретения, как часть двадцать второго варианта реализации, у субъекта, которого лечат описанным соединением или его фармацевтически приемлемой солью или композицией (включая любой из вариантов осуществления настоящего изобретения с первого по двадцать первый), наблюдается изменение общего количества перелитых единиц эритроцитов (RBC) по сравнению с исходным уровнем, которое характеризуется $\geq 50\%$ снижением общего количества перелитых единиц RBC, характеризующиеся снижением общего количества перелитых единиц RBC в течение периода ≥ 1 недели подряд, ≥ 2 недель подряд, ≥ 3 недель подряд, ≥ 4 недель подряд, ≥ 5 недель подряд, ≥ 6 недель подряд, ≥ 7 недель подряд, ≥ 8 недель подряд, ≥ 9 недель подряд или ≥ 10 недель подряд во время лечения. В другом альтернативном варианте осуществления настоящего изобретения, как часть двадцать второго варианта реализации, у субъекта, которого лечат описанным соединением или его фармацевтически приемлемой солью или композицией (включая любой из вариантов осуществления настоящего изобретения с первого по двадцать первый), наблюдается изменение общего количества перелитых единиц эритроцитов (RBC) по сравнению с исходным уровнем, которое характеризуется $\geq 50\%$ снижением общего количества перелитых единиц RBC в течение периода ≥ 8 недель подряд во время лечения. В другом альтернативном варианте осуществления настоящего изобретения, как часть двадцать второго варианта реализации, у субъекта, которого лечат описанным соединением или его фармацевтически приемлемой солью или композицией (включая любой из вариантов осуществления настоящего изобретения с первого по двадцать первый), наблюдается изменение общего количества перелитых единиц эритроцитов (RBC) по сравнению с исходным уровнем, которое характеризуется $\geq 50\%$ снижением общего количества перелитых единиц RBC в течение периода ≥ 8 недель подряд во время

лечения, при этом субъект классифицируется как имеющий высокую трансфузионную нагрузку (НТВ) до лечения.

[0062] В одном аспекте, как часть двадцать третьего варианта осуществления настоящего изобретения, у субъекта, которого лечат описанным соединением или его фармацевтически приемлемой солью или композицией (включая любой из вариантов осуществления настоящего изобретения с первого по двадцать второй), наблюдается снижение концентрации 2,3-дифосфоглицерата (2,3-DPG) во время лечения по сравнению с концентрацией 2,3-DPG у субъекта на исходном уровне.

[0063] В одном аспекте, как часть двадцать четвертого варианта осуществления настоящего изобретения, у субъекта, которого лечат описанным соединением или его фармацевтически приемлемой солью или композицией (включая любой из вариантов осуществления настоящего изобретения с первого по двадцать третий), наблюдается увеличение концентрации аденозинтрифосфата (АТФ) во время лечения (по сравнению с концентрацией АТФ у субъекта на исходном уровне). В альтернативном варианте осуществления настоящего изобретения, как часть двадцать четвертого варианта осуществления настоящего изобретения, у субъекта, которого лечат описанным соединением или его фармацевтически приемлемой солью или композицией (включая любой из вариантов осуществления настоящего изобретения с первого по двадцать третий), наблюдается увеличение концентрации аденозинтрифосфата (АТФ) на более чем 50%, более чем 55%, более чем 60%, более чем 65%, более чем 70% и более чем 75% во время лечения (по сравнению с концентрацией АТФ у субъекта на исходном уровне). В другом альтернативном варианте осуществления настоящего изобретения, как часть двадцать четвертого варианта осуществления настоящего изобретения, у субъекта, которого лечат описанным соединением или его фармацевтически приемлемой солью или композицией (включая любой из вариантов осуществления настоящего изобретения с первого по двадцать третий), наблюдается увеличение концентрации аденозинтрифосфата (АТФ) на 68%, 71% или 74% во время лечения (по сравнению с концентрацией АТФ у субъекта на исходном уровне). В другом альтернативном варианте осуществления настоящего изобретения, как часть двадцать четвертого варианта осуществления настоящего изобретения, у субъекта, которого лечат описанным соединением или его фармацевтически приемлемой солью или композицией (включая любой из вариантов осуществления настоящего изобретения с первого по двадцать третий), наблюдается увеличение концентрации аденозинтрифосфата (АТФ) на более чем 50%, более чем 55%, более чем 60%, более чем 65%, более чем 70% и более чем 75% через 10, через 20, через 30, через 40, через 50, после 60 или после 65 дней ежедневного приема (по сравнению с концентрацией АТФ у субъекта на исходном уровне). В другом альтернативном варианте осуществления настоящего изобретения, как часть двадцать четвертого варианта осуществления настоящего изобретения, у субъекта, которого лечат описанным соединением или его фармацевтически приемлемой солью или композицией (включая любой из вариантов осуществления настоящего изобретения с первого по двадцать

третьей), наблюдается увеличение концентрации аденозинтрифосфата (АТФ) на 68% после 56 дней ежедневного приема, на 71% после 56 дней ежедневного приема или на 74% после 56 дней ежедневного приема (по сравнению с концентрацией АТФ у субъекта на исходном уровне).

[0064] В одном аспекте, как часть двадцать пятого варианта осуществления настоящего изобретения, MDS, описанный в данном документе (включая любой из вариантов осуществления настоящего изобретения с первого по шестой и с десятого по двадцать четвертый), представляет собой MDS низкого риска согласно классификации по пересмотренной Международной бальной системе прогностической оценки (IPSS- P) для MDS. См., например, Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al. Revised International

Prognostic Scoring System for myelodysplastic syndromes. Blood. 2012;120:2454-2465. MDS низкого риска включает, например, балл IPSS-R от 1,5 до 3. В альтернативном варианте осуществления настоящего изобретения, как часть двадцать пятого варианта осуществления настоящего изобретения, MDS, описанный в данном документе (включая любой из вариантов осуществления настоящего изобретения с первого по шестой и с десятого по двадцать четвертый), представляет собой MDS низкого риска согласно классификации по пересмотренной Международной бальной системе прогностической оценки (IPSS-P) для MDS. MDS очень низкого риска включает, например, балл IPSS-R менее или равный 1,5. В другом альтернативном варианте осуществления настоящего изобретения, как часть двадцать пятого варианта осуществления настоящего изобретения, MDS, описанный в данном документе (включая любой из вариантов осуществления настоящего изобретения с первого по шестой и с десятого по двадцать четвертый), представляет собой MDS среднего риска согласно классификации по пересмотренной Международной бальной системе прогностической оценки (IPSS-P) для MDS. MDS промежуточного риска включает, например, балл IPSS-R от 3 до 4,5. В еще одном альтернативном варианте осуществления настоящего изобретения, как часть двадцать пятого варианта осуществления настоящего изобретения, MDS, описанный в данном документе (включая любой из вариантов осуществления настоящего изобретения с первого по шестой и с десятого по двадцать четвертый), термин MDS низкого риска охватывает MDS очень низкого риска и MDS низкого риска, как описано выше.

[0065] В одном аспекте, как часть двадцать шестого варианта осуществления настоящего изобретения, описанный в данном документе субъект (включая любой из вариантов осуществления настоящего изобретения с первого по двадцать пятый) является субъектом мужского пола. В альтернативном варианте осуществления настоящего изобретения, как часть двадцать шестого варианта осуществления настоящего изобретения, описанный в данном документе субъект (включая любой из вариантов осуществления настоящего изобретения с первого по двадцать пятый) является субъектом женского пола. В альтернативном варианте осуществления настоящего изобретения, как часть двадцать шестого варианта осуществления настоящего изобретения, описанный в данном документе субъект (включая любой из вариантов осуществления настоящего

изобретения с первого по двадцать пятый) является взрослым субъектом мужского пола. В альтернативном варианте осуществления настоящего изобретения, как часть двадцать шестого варианта осуществления настоящего изобретения, описанный в данном документе субъект (включая любой из вариантов осуществления настоящего изобретения с первого по двадцать пятый) является взрослым субъектом женского пола. В другом альтернативном варианте осуществления настоящего изобретения, как часть двадцать шестого варианта осуществления настоящего изобретения, описанный в данном документе субъект (включая любой из вариантов осуществления настоящего изобретения с первого по двадцать пятый) является ребенком мужского пола или ребенком женского пола. В альтернативном варианте осуществления настоящего изобретения, как часть двадцать шестого варианта осуществления настоящего изобретения, описанный в данном документе субъект (включая любой из вариантов осуществления настоящего изобретения с первого по двадцать пятый) является взрослым субъектом (т. е. в возрасте ≥ 18 лет) В еще одном альтернативном варианте осуществления настоящего изобретения, как часть двадцать шестого варианта осуществления настоящего изобретения, описанный в данном документе субъект (включая любой из вариантов осуществления настоящего изобретения с первого по двадцать пятый) является ребенком (т. е. в возрасте < 18 лет)

[0066] В одном аспекте, как часть двадцать седьмого варианта осуществления настоящего изобретения, субъекту, описанному в данном документе (включая любой из вариантов осуществления настоящего изобретения с первого по двадцать шестой), вводят терапевтически эффективное количество 2-((1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-((6-аминопиридин-2-ил)метил)-4-метил-4Н-тиазоло[5',4':4,5]пирроло[2,3-d]пиридазин-5(6Н)-она или его фармацевтически приемлемой соли. В альтернативном варианте осуществления настоящего изобретения, как часть двадцать седьмого варианта осуществления настоящего изобретения, субъекту, описанному в данном документе (включая любой из вариантов осуществления настоящего изобретения с первого по двадцать шестой), вводят композицию, содержащую терапевтически эффективное количество 2-((1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-((6-аминопиридин-2-ил)метил)-4-метил-4Н-тиазоло[5',4':4,5]пирроло[2,3-d]пиридазин-5(6Н)-она или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемого носителя.

[0067] В одном аспекте, как часть двадцать восьмого варианта осуществления настоящего изобретения, терапевтически эффективное количество 2-((1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-((6-аминопиридин-2-ил)метил)-4-метил-4Н-тиазоло[5',4':4,5]пирроло[2,3-d]пиридазин-5(6Н)-она, описанного в данном документе (включая любой из вариантов осуществления настоящего изобретения с первого по двадцать седьмой), составляет 2 мг в день, 3 мг в день или 5 мг в день. В альтернативном варианте осуществления настоящего изобретения, как часть двадцать восьмого варианта осуществления настоящего изобретения, терапевтически эффективное количество 2-((1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-((6-аминопиридин-2-ил)метил)-4-метил-4Н-тиазоло[5',4':4,5]пирроло[2,3-d]пиридазин-5(6Н)-она, описанного в данном документе (включая любой из вариантов осуществления

настоящего изобретения с первого по двадцать седьмой), составляет 2 мг, вводимых один раз в день (1 р/д), 3 мг, вводимых 1 р/д, или 5 мг, вводимых 1 р/д. В другом альтернативном варианте осуществления настоящего изобретения,

как часть двадцать восьмого варианта осуществления терапевтически эффективное количество фармацевтически приемлемой соли 2 -((1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-((6-аминопиридин-2-ил)метил)-4 -метил-4Н-тиазоло[5',4':4,5]пирроло[2,3-d]пиридазин-5(6Н)-она), описанного в данном документе (включая любой из вариантов осуществления настоящего изобретения с первого по двадцать седьмой), представляет собой количество, эквивалентное 2 мг в день, 3 мг в день или 5 мг в день 2 -((1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-((6-аминопиридин-2-ил)метил)-4 -метил-4Н-тиазоло[5',4':4,5]пирроло[2,3-d]пиридазин-5(6Н)-она в виде свободного основания. В другом альтернативном варианте осуществления настоящего изобретения, как часть двадцать восьмого варианта осуществления настоящего изобретения, терапевтически эффективное количество фармацевтически приемлемой соли 2 -((1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-((6-аминопиридин-2-ил) метил)-4-метил-4Н-тиазоло[5',4':4,5]пирроло[2,3-d]пиридазин-5(6Н)-она, описанного в данном документе (включая любой из вариантов осуществления настоящего изобретения с первого по двадцать седьмой) представляет собой количество, которое эквивалентно дозе 2 мг, вводимой один раз в день (1 р/д), 3 мг, вводимой 1 р/д, или 5 мг, вводимой 1 р/д 2 -((1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-((6-аминопиридин-2-ил)метил)-4-метил-4Н-тиазоло[5',4':4,5]пирроло[2,3-d]пиридазин-5(6Н)-она в виде свободного основания. В другом альтернативном варианте осуществления настоящего изобретения, как часть двадцать восьмого варианта осуществления настоящего изобретения, терапевтически эффективное количество 2-((1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-((6-аминопиридин-2-ил)метил)-4-метил-4Н-тиазоло[5',4':4,5]пирроло[2,3-d]пиридазин-5(6Н)-она, описанного в данном документе (включая любой из вариантов осуществления настоящего изобретения с первого по двадцать седьмой), находится в диапазоне от 0,5 от мг до 10 мг 1 р/д. В другом альтернативном варианте осуществления настоящего изобретения, как часть двадцать восьмого варианта осуществления настоящего изобретения, терапевтически эффективное количество фармацевтически приемлемой соли 2 -((1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-((6-аминопиридин-2-ил) метил)-4-метил-4Н-тиазоло[5',4':4,5]пирроло[2,3-d]пиридазин-5(6Н)-она, описанного в данном документе (включая любой из вариантов осуществления настоящего изобретения с первого по двадцать седьмой) представляет собой количество, которое эквивалентно диапазону от 0,5 до 10 мг 1 р/д 2 -((1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-((6-аминопиридин-2-ил)метил)- 4-метил-4Н-тиазоло[5',4':4,5]пирроло[2,3-d]пиридазин-5(6Н)-она в виде свободного основания. В другом альтернативном варианте осуществления настоящего изобретения, как часть двадцать восьмого варианта осуществления настоящего изобретения, терапевтически эффективное количество 2-((1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-((6-аминопиридин-2-ил)метил)-4- метил-4Н-тиазоло[5',4':4,5]пирроло[2,3-d]пиридазин-5(6Н)-она, описанного в данном документе (включая любой из вариантов осуществления настоящего изобретения с первого по двадцать седьмой), находится в

диапазоне от 0,5 от мг до 10 мг 2 раза в день (2 р/д). В другом альтернативном варианте осуществления настоящего изобретения, как часть двадцать восьмого варианта осуществления настоящего изобретения, терапевтически эффективное количество фармацевтически приемлемой соли 2 -((1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-((6-аминопиридин-2-ил) метил)-4-метил-4Н-тиазоло[5',4':4,5]пирроло[2,3-d]пиридазин-5(6Н)-она, описанного в данном документе (включая любой из вариантов осуществления настоящего изобретения с первого по двадцать седьмой) представляет собой количество, которое эквивалентно диапазону от 0,5 до 10 мг 2 р/д 2 -((1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-((6-аминопиридин-2-ил)метил)- 4-метил-4Н-тиазоло[5',4':4,5]пирроло[2,3-d]пиридазин-5(6Н)-она в виде свободного основания. В другом альтернативном варианте осуществления настоящего изобретения, как часть двадцать восьмого варианта осуществления настоящего изобретения, терапевтически эффективное количество Соединения **1**, описанного в данном документе (включая любой из вариантов осуществления настоящего изобретения с первого по двадцать седьмой), находится в диапазоне от 0,25 мг до 15 мг в день. В другом альтернативном варианте осуществления настоящего изобретения, как часть двадцать восьмого варианта осуществления настоящего изобретения, терапевтически эффективное количество фармацевтически приемлемой соли Соединения **1**, описанного в данном документе (включая любой из вариантов осуществления настоящего изобретения с первого по двадцать седьмой), представляет собой количество, которое эквивалентно диапазону от 0,25-15 мг в день в виде свободного основания. В другом альтернативном варианте осуществления настоящего изобретения, как часть двадцать восьмого варианта осуществления настоящего изобретения, терапевтически эффективное количество Соединения **1**, описанного в данном документе (включая любой из вариантов осуществления настоящего изобретения с первого по двадцать седьмой), находится в диапазоне от 0,25 мг до 2 мг 1 р/д или 2 р/д, или от 1,5 мг до 5,5 мг 1 р/д или 2 р/д, или от 4 мг до 6 мг 1 р/д или 2 р/д. В другом альтернативном варианте осуществления настоящего изобретения, как часть двадцать восьмого варианта осуществления настоящего изобретения, терапевтически эффективное количество фармацевтически приемлемой соли Соединения **1**, описанного в данном документе (включая любой из вариантов осуществления настоящего изобретения с первого по двадцать седьмой), представляет собой количество, которое эквивалентно диапазону от 0,25 мг до 2 мг 1 р/д или 2 р/д, или от 1,5 до 5,5 мг 1 р/д или 2 р/д, или от 4 до 6 мг 1 р/д или 2 р/д в виде свободного основания. В другом альтернативном варианте осуществления настоящего изобретения, как часть двадцать восьмого варианта осуществления настоящего изобретения, терапевтически эффективное количество Соединения **1**, описанного в данном документе (включая любой из вариантов осуществления настоящего изобретения с первого по двадцать седьмой), составляет 1 мг или 5 мг 1 р/д или 2 р/д. В другом альтернативном варианте осуществления настоящего изобретения, как часть двадцать восьмого варианта осуществления настоящего изобретения, терапевтически эффективное количество фармацевтически приемлемой соли Соединения **1**, описанного в данном

документе (включая любой из вариантов осуществления настоящего изобретения с первого по двадцать седьмой), представляет собой количество, которое эквивалентно 1 мг или 5 мг 1 р/д или 2 р/д в виде свободного основания.

[0068] В одном аспекте, как часть двадцать девятого варианта осуществления настоящего изобретения, субъекта, описанного в данном документе (включая любой из вариантов осуществления настоящего изобретения с первого по двадцать восьмой), лечат (т.е. вводят соединение, фармацевтически приемлемую соль или композицию, описанные в данном документе) в течение периода по меньшей мере 12 недель, по меньшей мере 14 недель, по меньшей мере 16 недель, по меньшей мере 24 недель, по меньшей мере 30 недель или по меньшей мере 6 недель. В альтернативном варианте осуществления настоящего изобретения, как часть двадцать девятого варианта осуществления настоящего изобретения, субъекта, описанного в данном документе (включая любой из вариантов осуществления настоящего изобретения с первого по двадцать восьмой), лечат (т.е. вводят соединение, фармацевтически приемлемую соль или композицию, описанные в данном документе) в течение периода до 12 недель, до 14 недель, до 16 недель, до 24 недель, до 30 недель, до 36 недель, до 50 недель, до 100 недель или до 160 недель. В другом альтернативном варианте осуществления настоящего изобретения, как часть двадцать девятого варианта осуществления настоящего изобретения, субъектов, описанных в данном документе (включая любой из вариантов осуществления настоящего изобретения с первого по двадцать восьмой), лечат (т.е. вводят соединение, фармацевтически приемлемую соль или композицию, описанные в данном документе) в течение периода 16 недель, 24 недель или 156 недель. В другом альтернативном варианте осуществления настоящего изобретения, как часть двадцать девятого варианта осуществления настоящего изобретения, субъектов, описанных в данном документе (включая любой из вариантов осуществления настоящего изобретения с первого по двадцать восьмой), лечат (т.е. вводят соединение, фармацевтически приемлемую соль или композицию, описанные в данном документе) в течение неопределенного срока или всей оставшейся жизни субъекта.

[0069] В одном аспекте предлагается применение одного или большего количества описанных активаторов пируваткиназы или их фармацевтически приемлемой соли или композиции для изготовления лекарственного средства для лечения описанного патологического состояния (например, как в любом из вариантов осуществления настоящего изобретения, описанных выше). В другом аспекте также предлагается применение одного или большего количества описанных активаторов пируваткиназы или их фармацевтически приемлемой соли или композиции для лечения описанного патологического состояния (например, как в любом из вариантов осуществления настоящего изобретения, описанных выше).

[0070] Дополнительные подробности описаны в разделе Примеры ниже и включены как часть настоящего изобретения.

ПРИМЕРЫ

Приготовление соединений

[0071] Пример 1: Приготовление 2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((6-аминопиридин-2-ил)метил)-4-метил-4H-тиазоло[5',4':4,5]пирроло[2,3-d]пиридазин-5(6H)-она (Соединение 1).

[0072] 2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((6-аминопиридин-2-ил)метил)-4-метил-4H-тиазоло[5',4':4,5]пирроло[2,3-d]пиридазин-5(6H)-он можно получить, следуя процедурам, описанным для соединения E8-4 по Примеру 8A в патенте США № 11 040 036, полное содержание которого включено в данный документ посредством ссылки. Фармацевтически приемлемые соли 2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((6-аминопиридин-2-ил)метил)-4-метил-4H-тиазоло[5',4':4,5]пирроло[2,3-d]пиридазин-5(6H)-она также можно получить на основании описания патента США № 11 040 036.

[0073] 2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-4-метил-6-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)-4H-тиазоло[5',4':4,5]пирроло[2,3-d]пиридазин-5(6H)-он можно получить, следуя процедурам, описанным для соединения E8-41 в патенте США № 11 040 036, полное содержание которого включено в данный документ посредством ссылки. Фармацевтически приемлемые соли 2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-4-метил-6-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)-4H-тиазоло[5',4':4,5]пирроло[2,3-d]пиридазин-5(6H)-она также можно получить на основании описания патента США № 11 040 036.

[0074] Митапиват можно получить в соответствии с процедурой, описанной для соединения VIII-8 в публикации WO 2011/002817, все содержание которой включено в данный документ посредством ссылки. Дополнительные способы, соли и кристаллические формы также можно найти в публикации WO 2016/201227, а соли и кристаллические формы можно найти в публикациях WO 2019/104134 и WO 2020/237047, каждая из которых включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Мышиные модели анемии, ассоциированной с MDS

[0075] Были проведены исследования на мышах *in vivo* для определения влияния митапивата и Соединения 1 на созревание популяций эритробластов в условиях неэффективного эритропоэза, сравнимого с таковым у пациентов с MDS. Для этого были использованы две известные мышиные модели, демонстрирующие неэффективный эритропоэз. Для определения воздействия митапивата и Соединения 1 в этих условиях собирали аспираты костного мозга больных мышей и оценивали популяции эритробластов на различных стадиях созревания с помощью проточной цитометрии. Также контролировали уровень гемоглобина (Hb), количество эритроцитов (RBC) и фракции ретикулоцитов каждые 4 недели в цельной крови на гематологическом анализаторе Sysmex XN-1000TM, чтобы определить, можно ли обнаружить бремя болезни и влияние на созревание эритробластов на периферии. Также был проведен анализ фармакодинамики и фармакокинетики для подтверждения соответствующего воздействия и целевого взаимодействия соединений (данные не показаны).

[0076] Пример 2: Исследование митапивата на мышинной модели Polg^{D257A}

[0077] Нарушение митохондрий связано с развитием анемии у пациентов с MDS (см., например, публикацию Chen et al. Blood. 2009;114(19):4045-53). Митохондрии

играют ключевую роль в регуляции апоптоза, который представляет собой механизм, выявленный при нарушенном гемопоэзе при MDS (Green et al., Science 1998;281(5381):1309-1312, Kerbauy et al., Exp Hematol. 2007;35(11): 1739-1746; Ahlqvist et al. Nature Communications. 2015;6:6494). B6.129S7(Cg)-Polg^{tm1Prol/J}, или Polg^{D257A}, представляет собой мышиную модель с мутацией на N-конце γ гена ДНК-полимеразы, которая приводит к нарушению корректирующей активности в митохондриях, в результате чего усиливается мутагенеза mtДНК (Jackson Laboratory #017341). См. публикации Chen et al. Blood. 2009;114(19):4045-53 и Ahlqvist et al. Nature Communications. 2015;6:6494. Накопление этих мутаций приводит к нарушению регуляции гемопоэза и повышенному апоптозу, что сравнимо с механизмом заболевания, наблюдаемым у пациентов с MDS (Chen et al. Blood. 2009;114(19):4045-53). Кроме того, некоторые доказательства свидетельствуют о приобретенном дефиците пирувата при MDS, что позволяет предположить, что PKR может быть потенциальной терапевтической мишенью при данном заболевании (Bovin P et al. British Journal of hematology. 1975; 18(3): 175-87; Valentine WN et al. Blood. 1973;41(6):857-75; Arnold H et al. Clinica Chimica Acta. 1974;57:187-9; Lin G et al. Chin J Hematol. 1997;18(7):350-3). В этом примере авторы использовали мышиную модель Polg^{D257A} для оценки терапевтической пользы активатора РК, митапивата, при этом механизме анемии.

[0078] Самцам и самкам мышей Polg^{D257A} вводили 200 мг/кг/день митапивата с кормом, *ad libitum*, в течение 18 недель, начиная с возраста 7,5 месяцев, как только гематологическим анализом был установлен анемический фенотип. Цельную кровь собирали через хвостовую вену в пробирки с EDTA и анализировали с помощью гематологической системы Sysmex XN-2000TM в соответствии с протоколом производителя. Уровень гемоглобина, количество эритроцитов (RBC) и ретикулоцитов контролировали каждые 2-4 недели для отслеживания прогрессирования и тяжести заболевания. После 18 недель лечения митапиватом количество эритроцитов повысилось на 45%, а уровень гемоглобина увеличился на 2,4 г/дл у мышей, получавших митапиват, по сравнению с мышами-мутаторами, не получавшими лечения. В дополнение к этому, у пролеченных мышей снизилось количество ретикулоцитов на 30%, что свидетельствует об улучшении эритропоэза по сравнению с мышами, не получавшими лечения.

[0079] См. **Фиг. 1А-Д** и **Фиг. 2А-Д** (мышь C57BL/6J использовались в качестве контроля). Интересно, что мыши-мутаторы мужского пола демонстрировали признаки терапевтического эффекта, начиная с 6 недель после лечения, с увеличением гемоглобина на 1-2 г/дл, тогда как мыши-мутаторы женского пола ответили на лечение через 18 недель. Соразмерно повышению гемоглобина наблюдалось заметное снижение (на около 30%) количества ретикулоцитов. См. **Фиг. 2С**.

[0080] Пример 3: Исследование митапивата и Соединения 1 на мышинной модели Polg^{D257A}

[0081] Второй эксперимент был проведен с использованием модели Polg^{D257A} (RRID:IMSR_JAX:017341) из Примера 2. В этом эксперименте 20 мышам (10 самцов и 10

самок на группу) вводили митапиват или Соединение 1 с кормом, как описано в Примере 2. Для группы митапивата, доза соединения составляла 200 мг/кг/день, а для группы Соединения 1 доза Соединения 1 составляла 10 мг/кг/день. Лечение начинали, когда мышам было 4 месяца, и продолжали в течение 8 месяцев (постоянный набор). Через 8 месяцев лечения (в возрасте 12 месяцев) проводили оценку аспиринов костного мозга с помощью проточной цитометрии с использованием хорошо известных маркеров эритропоэза по модифицированной процедуре, описанной в публикации Suragani et al., Nat Med 2014 Apr; 20(4):408-14. Аспираты костного мозга обрабатывали лизирующим буфером АСК в течение 3 минут для удаления эритроцитов из образца. Оставшиеся клетки промывали и поддерживали в PBS+5% FBS до конца процедуры. Панель проточной цитометрии включала живые/погибшие антитела (Indo1), B220 (BV421), CD5 (BV421), CD71 (AF700) и Ter119 (PE). Стратегия гейтирования, использованная для анализа, была следующей: Живые/B220-CD5-/Ter119+. Клетки Ter119+ затем были выделены в популяции с использованием CD71 и FSC, как описано в литературе (Suragani et al., Nat Med, 2014 Apr; 20(4):408-14; **ФИГ. 6Е**). Как видно из данных проточной цитометрии костного мозга, показанных на **Фиг. 6А-Д**, введение Соединения 1 приводило к уменьшению количества базофильных эритробластов (EryA) в сочетании с увеличением количества поздних базофильных и полихроматических эритробластов (EryB), а также ортохроматических эритробластов и ретикулоцитов (EryC), что позволяет предположить, что лечение Соединением 1 улучшало созревание эритробластов в костном мозге мышей Polg^{D257A}. Эти данные свидетельствуют об улучшении эритропоэза при лечении Соединением 1 в модели Polg^{D257A}. Также наблюдалось увеличение популяции ProE (проэритроцитов) у мышей Pol^{D257A}, однако не было никакого дополнительного воздействия на популяцию ProE при введении Соединении 1 (по сравнению с мышами Polg^{D257A}, получавшими носитель в качестве контроля). **Фиг. 6Д**. Данные проточной цитометрии мышей Polg^{D257A}, получавших митапиват, недоступны, поскольку курс лечения митапиватом еще не завершен.

[0082] Анализ гемоглобина, эритроцитов и ретикулоцитов в цельной крови показал, что в этой модели было установлено значительное бремя болезни: у мышей Polg^{D257A} из группы, получавшей носитель в качестве контроля, средняя концентрация гемоглобина составляла 7,9 г/дл по сравнению с 13,9 г/дл в контрольной группе мышей дикого типа. Данные не показаны. Через 24 недели (на данный момент 6 месяцев) лечения, митапиват увеличил количество гемоглобина и эритроцитов на 7% у мышей Polg^{D257A} без изменений в ретикулоцитах. Данные не показаны. После 32 недель лечения Соединением 1 не наблюдалось никаких изменений в уровне Hb, количестве эритроцитов или фракции ретикулоцитов. Данные не показаны.

[0083] Модель Polg^{D257A} также обосновывает применение описанных активаторов РК при лечении заболеваний или нарушений, связанных с митохондриальной дисфункцией. Хотя эритроциты лишены митохондрий, они сохраняются на поздних этапах процесса кроветворения. Таким образом, влияние активаторов РК на эритропоэз и

увеличение продукции гемоглобина является результатом активации ПК в стволовых клетках-предшественниках клеток крови. Модель Polg^{D257A} имеет митохондриальную ДНК-полимеразу с дефектом корректуры и оказывает расширяющее действие на дифференцировку гемопоэтических стволовых клеток (HSC) (см. публикацию Cell Stem Cell Volume 8, Issue 5, 6 May 2011, Pages 499-510). Последствие быстрого накопления мутаций митохондриальной ДНК вызывает дифференцировку стволовых клеток-предшественников и потерю последующих предшественников. Этот дефицит, вероятно, обусловлен снижением выработки АТФ из дисфункциональных митохондрий. Поскольку HSC экспрессируют как PKR, так и PKM2 во время дифференцировки, и поскольку описанные активаторы ПК усиливают функцию обоих изоферментов, увеличение генерации АТФ по гликолитическому пути компенсирует потерю генерации АТФ в клетках с митохондриальной дисфункцией. Улучшения в многолинейной дифференцировке стволовых клеток HSC, продемонстрированные активаторами ПК, указывают на потенциальную возможность активаторов ПК поддерживать дифференцировку соматических стволовых клеток у пациентов, у которых функция митохондрий может быть нарушена.

[0084] Пример 4: Мышиная модель NHD13

[0085] Мышиная модель, ассоциированная с трансгенным MDS, NUP98-HOXD13 (NHD13), также будет использоваться для оценки терапевтической пользы описанных соединений. См., например, публикации Lin et al., Blood 2005 Jul 1;106(1):287-95 и Suragani et al., Nat Med 2014 Apr;20(4):408-14. Мышам-самцам и мышам-самкам NHD13 в возрасте до 4 или 10 месяцев будут вводить описанное соединение в корм, *ad libitum* (например, митапиват или Соединение 1) ежедневно. После 2 месяцев лечения будет проведен полный анализ крови и анализ эритроидных предшественников, результаты которого будут оценены.

[0086] Данные о влиянии описанных активаторов PKR на неэффективный эритропоэз, которое можно ожидать при MDS (например, MDS очень низкого риска, низкого риска и промежуточного риска) включают: особенности неэффективного эритропоэза схожи между талассемией и MDS; активаторы PKR могут улучшать выживание и дифференцировку эритроидных клеток в костном мозге; и активаторы PKR улучшают функциональность RBC посредством увеличения энергии АТФ, биосинтеза нуклеотидов и реакций против оксидативного стресса посредством активации гликолиза. Предлагаемое клиническое исследование на людях проиллюстрировано на **Фиг. 3**.

[0087] Пример 5: Исследование митапивата или Соединения 1 на мышинной модели NHD13 (возраст 4 месяца)

[0088] Используя Пример 4, 20 мышей NHD13 (10 самцов и 10 самок на группу; RRID:IMSR_JAX:010505) в возрасте 4 месяцев были рандомизированы на группы лечения с учетом соответствующего распределения уровней гемоглобина. Мышам вводили митапиват или Соединение 1 в течение 20 недель таким же образом (в корм, *ad libitum*), как в Примере 3. После 20 недель лечения митапиватом или Соединением 1 аспиранты

костного мозга мышей NHD13 собирали, как описано выше, и анализировали с помощью проточной цитометрии. Результаты оценки популяций эритробластов в костном мозге показали очень небольшую разницу между популяциями эритробластов у мышей дикого типа и мышей NHD13, получавших носитель в качестве контроля. Кроме того, не наблюдалось значительного снижения выживаемости мышей NHD13 из группы получавших носитель в качестве контроля, как сообщалось ранее (Lin et al., Neoplasia 2005 July;106(1)). В совокупности эти данные позволяют предположить, что модель NHD13 вызывала более легкую форму заболевания, чем описанная в литературе, что усложняет оценку эффектов лечения. В результате было трудно обнаружить какую-либо терапевтическую пользу от введения митапивата или Соединения 1 по данным проточной цитометрии (Фиг. 7A-D). Эта легкая тяжесть заболевания также была подтверждена анализом цельной крови. В возрасте девяти месяцев, мыши NHD13, получавшие стандартный корм (носитель в качестве контроля), имели средний уровень гемоглобина 10,4 г/дл, что всего на 4 г/дл ниже контрольной группы мышей дикого типа. При оценке эффекта лечения на мышах NHD13, как митапиват, так и Соединение 1 продемонстрировали значительное снижение фракции ретикулоцитов (20%). (Фиг.8С) Лечение митапиватом или Соединением 1 также продемонстрировало значительное снижение количества ретикулоцитов (митапиват - на 15% и Соединение 1 - на 25%). Данные не показаны. Эти данные демонстрируют улучшение эритропоэза у мышей NHD13 при лечении, однако наблюдался минимальный ответ по уровню гемоглобина или количеству эритроцитов по сравнению с прогрессирующей анемией в группе мышей, получавших носитель в качестве контроля (Фиг. 8A-B).

[0089] Пример 6: Исследование митапивата или Соединения 1 на мышинной модели NHD13 (возраст 10 месяца)

[0090] Второй эксперимент на мышах NHD13 в возрасте 10 месяцев также может быть проведен с расчетом на то, что бремя болезни будет более прогрессирующим и, вероятно, обнаруживаемым в костном мозге с помощью проточной цитометрии, как описано в Примере 5. Для этого исследования, мыши NHD13 в возрасте 10 месяцев могут быть рандомизированы на группы лечения с учетом соответствующего распределения уровней гемоглобина, по 20 мышей в каждой группе лечения (10 самцов и 10 самок). Митапиват и/или Соединение 1 можно вводить в корм *ad libitum*, как описано в Примере 5, в течение 8 недель. Уровень гемоглобина, количество эритроцитов и фракцию ретикулоцитов можно контролировать каждые 4 недели. Терминальный сбор, включая анализ методом проточной цитометрии костного мозга, может проводиться в возрасте 12 месяцев.

Исследование 2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((6-аминопиридин-2-ил)метил)-4-метил-4H-тиазоло[5',4':4,5]пирроло[2,3-d]пиридазин-5(6H)-она, фаза 2a/2b, у субъекта с анемией вследствие миелодиспластических синдромов низкого риска

[0091] Будет проведено многоцентровое исследование фазы 2a/2b по оценке эффективности и безопасности 2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-((6-аминопиридин-2-

ил)метил)-4-метил-4Н-тиазоло[5',4':4,5]пирроло[2,3-d]пиридазин-5(6Н)-она, обозначаемого в данном документе как Соединение **1**, у субъектов с анемией вследствие миелодиспластических синдромов низкого риска (LR-MDS).

[0092] *Дизайн исследования*

[0093] Частью исследования фазы 2а является независимая оценка 1 уровня дозы Соединения **1** (5 мг один раз в день [1 р/д]) для подтверждения концепции применения Соединения **1** при LR-MDS. Подходящие субъекты будут получать Соединение **1** путем перорального введения в течение 16-недельного основного периода. Субъекты, завершившие 16-недельный основной период, будут иметь право продолжать получать ту же дозу Соединения **1** в течение до 156 недель в расширенном периоде. Обзор дизайна исследования фазы 2а проиллюстрирован на **Фиг. 4**.

[0094] Часть исследования фазы 2b представляет собой двойную заслепленную рандомизированную плацебо-контролируемую оценку эффективности и безопасности Соединения **1** (2 мг 1 р/д, 3 мг 1 р/д и 5 мг 1 р/д) по сравнению с плацебо. Начало фазы 2b исследования будет основано на заранее установленных критериях «продолжить/прекратить». Подходящие субъекты будут рандомизированы в соотношении 1:1:1:1 для получения 2 мг 1 р/д Соединения **1** (Уровень дозы 1), 3 мг Соединения **1** (Уровень дозы 2), 5 мг 1 р/д Соединения **1** (Уровень дозы 3) или соответствующего плацебо путем перорального приема 1 р/д. Субъекты, завершившие 24-недельный двойной заслепленный период, будут иметь право на получение Соединения **1** в течение до 156 недель в расширенном периоде. Рандомизация будет стратифицирована по трансфузионной нагрузке на исходном уровне (низкая трансфузионная нагрузка [субъекты, являющиеся NTD, и субъекты, являющиеся LTV], высокая трансфузионная нагрузка (НТВ)). Обзор дизайна исследования фазы 2b проиллюстрирован на **Фиг. 5**.

[0095] В течение расширенного периода фазы 2b все субъекты будут получать Соединение **1**. Субъекты, которые получали плацебо в течение двойного заслепленного периода, будут рандомизированы 1:1:1 для получения 2 мг 1 р/д Соединения **1** (Уровень дозы 1), 3 мг 1 р/д Соединения **1** (Уровень дозы 2) или 5 мг 1 р/д Соединения **1** (Уровень дозы 3), чтобы обеспечить возможность оценки долгосрочной безопасности и эффективности этих многократных доз Соединения **1**. Субъекты, которые получали Соединение **1** в течение двойного заслепленного периода, будут иметь право продолжать получать ту же дозу Соединения **1**.

[0096] *Критерии включения*

[0097] Субъекты могут быть включены в фазу 2а исследования при соответствии всем следующим критериям:

1. Возраст не менее 18 лет на момент подписания формы информированного согласия.

2. Задokumentированный диагноз MDS согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), соответствующий классификации заболевания низкого риска IPSS-R (оценка риска: $\leq 3,5$) и $< 5\%$ бластов, что определяется при анализе

биоптата/аспирата костного мозга участника в течение периода скрининга.

3. Субъект, ранее не получавший трансфузию, или субъект с LTB, на основании истории трансфузии из медицинской карты участника, в соответствии с пересмотренными критериями IWG 2018: а. NTD: < 3 единиц RBC в течение 16-недельного периода до введения первой дозы исследуемого препарата и отсутствие трансфузий в течение 8-недельного периода до введения первой дозы исследуемого препарата, или б. LTB: от 3 до 7 единиц RBC в течение 16 недель до введения первой дозы исследуемого препарата и < 4 единиц RBC в течение 8 недель до введения первой дозы исследуемого препарата.

4. Концентрация гемоглобина < 11,0 г/дл в течение 4-недельного периода скрининга.

5. Оценка общего состояния субъекта по шкале Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) составляет 0, 1 или 2.

6. Если субъект принимает терапию хелаторами железа, доза терапии хелаторами железа должна быть стабильной, и при этом терапия должна начинаться за ≥ 56 дней до приема первой дозы исследуемого препарата.

7. Женщины детородного возраста (WOCBP) и мужчины, имеющие женщин-партнеров, являющихся WOCBP, должны воздерживаться от сексуальной активности, которые могут привести к беременности, что должно стать частью их обычного образа жизни или согласиться использовать 2 формы контрацепции, 1 из которых должна считаться высокоэффективной, с момента подписания формы информированного согласия, на протяжении всего исследования и в течение 28 дней после приема последней дозы исследуемого препарата для женщин и 90 дней после приема последней дозы исследуемого препарата для мужчин. Вторая форма контрацепции может быть приемлемым барьерным методом.

8. Письменное информированное согласие участника перед проведением каких-либо процедур, связанных с исследованием, и готовность соблюдать все процедуры исследования на протяжении всего исследования.

[0098] Субъекты могут быть включены в фазу 2b исследования при соответствии всем следующим критериям:

1. Возраст не менее 18 лет на момент подписания формы информированного согласия.

2. Задokumentированный диагноз MDS согласно классификации ВОЗ, соответствующий классификации заболевания низкого риска IPSS-R (оценка риска: $\leq 3,5$) и < 5% бластов, что определяется при анализе биоптата/аспирата костного мозга участника в течение периода скрининга.

3. Субъект, ранее не получавший трансфузию, субъект с LTB, или субъект с NTB, на основании истории трансфузии из медицинской карты участника, в соответствии с пересмотренными критериями IWG 2018: а. NTD: < 3 единиц RBC в течение 16-недельного периода до рандомизации и отсутствие трансфузий в течение 8-недельного периода до рандомизации, или б. LTB: от 3 до 7 единиц RBC в течение 16-недельного

периода до рандомизации и < 4 единиц RBC в течение 8-недельного периода до рандомизации, или с. НТВ: ≥ 8 единиц RBC в течение 16-недельного периода до рандомизации и ≥ 4 единиц RBC в течение 8-недельного периода до рандомизации.

4. Концентрация гемоглобина $< 11,0$ г/дл в течение 4-недельного периода скрининга.

5. До 2 предшествующих курсов лечения, включая агенты, стимулирующие эритропоэз (ESA) (например, эритропоэтин [EPO], EPO+гранулоцитарный колониестимулирующий фактор [G-CSF]) и/или луспатерцепт.

6. Оценка общего состояния субъекта по шкале ECOG составляет 0, 1 или 2.

7. Если субъект принимает терапию хелаторами железа, доза терапии хелаторами железа должна быть стабильной, и при этом терапия должна начинаться за ≥ 56 дней до рандомизации.

8. Женщины WOCBP и мужчины, имеющие женщин-партнеров, являющихся WOCBP, должны воздерживаться от сексуальной

активности, которая может привести к беременности, что должно стать частью их обычного образа жизни или согласиться использовать 2 формы контрацепции, 1 из которых должна считаться высокоэффективной, с момента подписания формы информированного согласия, на протяжении всего исследования и в течение 28 дней после приема последней дозы исследуемого препарата для женщин и 90 дней после приема последней дозы исследуемого препарата для мужчин. Вторая форма контрацепции может быть приемлемым барьерным методом.

9. Письменное информированное согласие участника до проведения каких-либо процедур, связанных с исследованием, и готовность соблюдать все процедуры исследования на протяжении всего исследования.

[0099] Критерий исключения

[00100] Субъекты исключаются из фазы 2a исследования при соответствии какому-либо из следующих критериев:

1. Острый миелоидный лейкоз (AML) в анамнезе.

2. Вторичный MDS, определяемый как MDS, который, как известно, возник в результате химического поражения или лечения химиотерапией и/или лучевой терапией других заболеваний.

3. Предыдущее воздействие активатора пируваткиназы, лечение, применяемое по поводу MDS высокого риска (гипометилирующие агенты [HMA], ингибиторы изоцитратдегидрогеназы [IDH] или аллогенная или аутологичная трансплантация стволовых клеток), и/или применение агентов, модифицирующих заболевание (например, иммуномодулирующие препараты, такие как леналидомид). Если участник получал ≤ 1 недели

лечение агентом, модифицирующим заболевание, за ≥ 8 недель до введения первой дозы исследуемого препарата, то такой участник может не исключаться по усмотрению исследователя.

4. Субъект в настоящее время получает лечение луспATERцептом, EPO или G-CSF. Лечение EPO или G-CSF должно быть прекращено за ≥ 28 дней до введения первой дозы исследуемого препарата; лечение луспATERцептом должно быть прекращено за ≥ 65 дней до приема первой дозы исследуемого препарата.

5. Наличие активных и/или неконтролируемых заболеваний сердца или легких в течение 6 месяцев до подписания информированного согласия, включая, помимо прочего:

a. Сердечная недостаточность III или IV класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации или клинически значимая аритмия.

b. Инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия или нестабильная гипертензия; тромбоз высокого риска; геморрагический, эмболический или тромботический инсульт; тромбоз глубоких вен; или легочная или артериальная эмболия

c. Интервал QT с коррекцией по частоте сердечных сокращений по формуле Fridericia: ≥ 470 миллисекунд для женщин и ≥ 450 миллисекунд для мужчин, за исключением блокады правой или левой ножки пучка Гиса.

d. Тяжелый фиброз легких, определяемый тяжелой гипоксией, признаками правожелудочковой сердечной недостаточности и рентгенологическим фиброзом легких $> 50\%$.

e. Тяжелая легочная гипертензия, определяемая тяжелыми симптомами, ассоциированными с гипоксией, правосторонней сердечной недостаточностью и кислородом.

6. Гепатобилиарные нарушения в анамнезе, определяемые следующими параметрами:

a. Сывороточный уровень АСТ $> 2,5 \times$ верхняя граница нормы (ВГН) (если это не обусловлено гемолизом и/или отложением железа в печени) и АЛТ $> 2,5 \times$ ВГН (если это не обусловлено отложением железа в печени)

b. Сывороточный билирубин $> ВГН$, если его повышение связано с клинически симптомными следующими патологиями: холедохолитиаз, холецистит, обструкция желчевыводящих путей или гепатоцеллюлярное заболевание.

7. Почечная дисфункция, определяемая по расчетной скорости клубочковой фильтрации (eGFR) < 45 мл/мин.

8. Активная инфекция, требующая системной противомикробной терапии на момент подписания информированного согласия. Если в период скрининга требуется противомикробная терапия, процедуры скрининга не следует проводить во время приема противомикробной терапии, а последняя доза противомикробной терапии должна быть принята за ≥ 7 дней до введения первой дозы исследуемого препарата.

9. Серьезное хирургическое вмешательство в течение 12 недель до введения первой дозы исследуемого препарата. Субъекты должны полностью восстановиться после любого предыдущего хирургического вмешательства, прежде чем

получить первую дозу исследуемого препарата.

10. Любое злокачественное новообразование в анамнезе, за исключением

немеланоматозного рака кожи *in situ*, рака шейки матки *in situ* или рака молочной железы *in situ*. Субъекты не должны иметь активного заболевания или не должны получать противораковое лечение в течение <5 лет до подписания информированного согласия.

11. Положительный тест на антитела (Ab) к вирусу гепатита С (HCV) с признаками активной инфекции HCV или положительный тест на поверхностный антиген гепатита В (HBsAg).

12. Положительный тест на антитела к HIV-1 или антитела к HIV-2.

13. Абсолютное число нейтрофилов (ANC) < 500/мкл ($0,5 \times 10^9/\text{л}$).

14. Количество тромбоцитов < 75 000/мкл ($75 \times 10^9/\text{л}$), оцененное при отсутствии переливания тромбоцитов в течение 28 дней до скрининга.

15. Концентрация триглицеридов натощак >500 мг/дл.

16. Прием ингибиторов Р-гликопротеина (P-gp), который не прекращался в течение ≥ 5 дней или периода времени, эквивалентного 5 периодам полураспада (в зависимости от того, что дольше) перед введением первой дозы исследуемого препарата.

17. Участие в настоящее время или участие в прошлом (в течение 4 недель или периода времени, эквивалентного 5 периодам полураспада исследуемого препарата до введения первой дозы исследуемого препарата или, в зависимости от того, что дольше) в любом другом клиническом исследовании, включающем исследуемое лечение или устройство.

18. Известная аллергия на Соединение **1** или его вспомогательные вещества (силицированная микрокристаллическая целлюлоза, кроскармеллоза натрия, стеарилфумарат натрия и пленочное покрытие Opadry® II Blue [поливиниловый спирт, диоксид титана, макрогол/полиэтиленгликоль, тальк, FD&C синий #2/индигокармин алюминиевое озеро/E132]).

19. Беременность или кормление грудью.

20. Любое медицинское, гематологическое, психологическое или поведенческое состояние или предыдущая или текущая терапия, которые, по мнению исследователя, могут создать неприемлемый риск при участии в исследовании и/или могут исказить интерпретацию данных исследования.

[00101] Субъекты исключаются из фазы 2b исследования при соответствии какому-либо из следующих критериев:

1. AML в анамнезе.

2. Вторичный MDS, определяемый как MDS, который, как известно, возник в результате химического поражения или лечения химиотерапией и/или лучевой терапией других заболеваний.

3. Предыдущее воздействие активатора пируваткиназы, включая воздействие Соединения **1** в Фазе 2a данного исследования, лечение, назначенное при MDS высокого риска (HMA, ингибиторы IDH или аллогенная или аутологичная трансплантация стволовых клеток) и/или агенты, модифицирующие заболевание (например, иммуномодулирующие препараты, такие как леналидомид). Если участник получал ≤ 1

недели лечение агентом, модифицирующим заболевание, за ≥ 8 недель до рандомизации, то такой участник может не исключаться по усмотрению исследователя.

4. Субъект в настоящее время получает лечение луспатерцептом, EPO или G-CSF. Лечение EPO или G-CSF должно быть прекращено за ≥ 28 дней до введения первой дозы исследуемого препарата; лечение луспатерцептом должно быть прекращено за ≥ 65 дней до рандомизации

5. Наличие активных и/или неконтролируемых заболеваний сердца или легких в течение 6 месяцев до подписания информированного согласия, включая, помимо прочего:

a. Сердечная недостаточность III или IV класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации или клинически значимая аритмия.

b. Инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия или нестабильная гипертензия; тромбоз высокого риска; геморрагический, эмболический или тромботический инсульт; тромбоз глубоких вен; или легочная или артериальная эмболия

c. Интервал QT с коррекцией по частоте сердечных сокращений по формуле Fridericia: ≥ 470 миллисекунд для женщин и ≥ 450 миллисекунд для мужчин, за исключением блокады правой или левой ножки пучка Гиса.

d. Тяжелый фиброз легких, определяемый тяжелой гипоксией, признаками правожелудочковой сердечной недостаточности и рентгенологическим фиброзом легких $> 50\%$.

e. Тяжелая легочная гипертензия, определяемая тяжелыми симптомами, ассоциированными с гипоксией, правосторонней сердечной недостаточностью и кислородом.

6. Гепатобилиарные нарушения в анамнезе, определяемые следующими параметрами:

a. Сывороточный уровень АСТ $> 2,5 \times$ ВГН (если это не обусловлено гемолизом и/или отложением железа в печени) и АЛТ $> 2,5 \times$ ВГН (если это не обусловлено отложением железа в печени)

b. Сывороточный билирубин $> 3 \times$ ВГН, если его повышение связано с клинически симптомными следующими патологиями: холедохолитиаз, холецистит, обструкция желчевыводящих путей или гепатоцеллюлярное заболевание.

7. Почечная дисфункция, определяемая $eGFR < 45$ мл/мин.

8. Активная инфекция, требующая системной противомикробной терапии на момент подписания информированного согласия. Если в период скрининга требуется противомикробная терапия, процедуры скрининга не следует проводить во время приема противомикробной терапии, а последняя доза противомикробной терапии должна быть принята за ≥ 7 дней до рандомизации.

9. Серьезное хирургическое вмешательство в течение 12 недель до рандомизации. Субъекты должны полностью восстановиться после любого предыдущего хирургического вмешательства, прежде чем быть рандомизированными.

10. Любое злокачественное новообразование в анамнезе, за исключением

немеланоматозного рака кожи *in situ*, рака шейки матки *in situ* или рака молочной железы *in situ*. Субъекты не должны иметь активного заболевания или не должны получать противораковое лечение в течение <5 лет до подписания информированного согласия.

11. Положительный тест на антитела к HCV с признаками активной инфекции HCV или положительный тест на HBsAg.

12. Положительный тест на антитела к HIV-1 или антитела к HIV-2.

13. ANC < 500/мкл ($0,5 \times 10^9/\text{л}$).

14. Количество тромбоцитов < 50 000/мкл ($50 \times 10^9/\text{л}$), оцененное при отсутствии переливания тромбоцитов в течение 28 дней до скрининга.

15. Концентрация триглицеридов натощак >500 мг/дл.

16. Прием ингибиторов P-gp, который не прекращался в течение ≥ 5 дней или периода времени, эквивалентного 5 периодам полураспада (в зависимости от того, что дольше) до рандомизации.

17. Участие в настоящее время или участие в прошлом (в течение 4 недель или периода времени, эквивалентного 5 периодам полураспада исследуемого препарата до рандомизации или, в зависимости от того, что дольше) в любом другом клиническом исследовании, включающем исследуемое лечение или устройство.

18. Известная аллергия на Соединение **1** или его вспомогательные вещества, включая плацебо (силицированная микрокристаллическая целлюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, кроскармеллоза натрия, маннит, стеарилфумарат натрия, стеарат магния и пленочное покрытие Opadry® II [поливиниловый спирт, гипромеллоза, диоксид титана, моногидрат лактозы, макрогол/полиэтиленгликоль, триацетин, тальк, FD&C синий #2/индигокармин алюминиевое озеро/E132]).

19. Беременность или кормление грудью.

20. Любое медицинское, гематологическое, психологическое или поведенческое состояние или предыдущая или текущая терапия, которые, по мнению исследователя, могут создать неприемлемый риск при

участии в исследовании и/или могут исказить интерпретацию данных исследования.

[00102] *Первичные конечные точки, фаза 2a*

[00103] Ответ гемоглобина

[00104] Ответ гемоглобина определяется как увеличение средней концентрации гемоглобина на $\geq 1,5$ г/дл по сравнению с исходным уровнем с Недели 8 по Неделю 16. Доля субъектов, у которых достигается ответ гемоглобина (частота ответа гемоглобина), будет суммирована и будет рассчитан двусторонний 95% точный ДИ с использованием метода Клоппера-Пирсона. Концентрации гемоглобина, оцененные в течение 14 дней после переливания эритроцитов, будут исключены из анализа первичной конечной точки. После применения этого исключения субъекты, у которых нет каких-либо оценок концентрации гемоглобина с Недели 8 по Неделю 16, будут считаться не ответившими на лечение.

[00105] Независимость от трансфузии

[00106] Независимость от трансфузии определяется как отсутствие трансфузии в течение ≥ 8 недель подряд в ходе основного периода (только субъекты с LTB). Доля субъектов, достигших TI (показатель TI), будет суммирована и будет рассчитан двусторонний 95% точный ДИ с использованием метода Клоппера-Пирсона.

[00107] *Вторичные конечные точки, фаза 2a*

[00108] Вторичные конечные точки фазы 2a включают:

AE, SAE, прекращение лечения из-за AE и отклонения лабораторных показателей в течение основного периода.

Ответ Hb 1,0+, определяемый как увеличение средней концентрации Hb на $\geq 1,0$ г/дл по сравнению с исходным уровнем с Недели 8 по Неделю 16.

Изменение концентрации гемоглобина по сравнению с исходным уровнем в течение основного периода.

Увеличение концентрации гемоглобина на $\geq 1,5$ г/дл по сравнению с исходным уровнем в ≥ 2 последовательных моментах времени с Недели 8 по Неделю 16.

Изменение общего количества перелитых единиц эритроцитов (RBC) по сравнению с исходным уровнем в течение основного периода.

Снижение общего количества перелитых единиц RBC на $\geq 50\%$ в течение ≥ 8 недель подряд в течение основного периода по сравнению с исходным уровнем.

Концентрация в плазме и фармакокинетические параметры Соединения **1** в течение основного периода.

Концентрации фармакодинамических параметров в цельной крови, включая 2,3-дифосфоглицерат (2,3-DPG) и аденозинтрифосфат (АТФ), в течение основного периода.

[00109] *Поисковые конечные точки, фаза 2a*

[00110] Поисковые конечные точки для фазы 2a включают:

Изменение по сравнению с исходным уровнем показателей поисковых биомаркеров, включая гепсидин, эритроферрон, растворимый рецептор трансферрина и фактор дифференциации роста 11 (GDF11), в течение основного периода.

Изменение по сравнению с исходным уровнем содержания железа, сывороточного ферритина, общей железосвязывающей способности и насыщения трансферрина в течение основного периода.

Изменение по сравнению с исходным уровнем показателей маркеров эритропоэза, включая абсолютное и процентное содержание ретикулоцитов, а также эритропоэтина в течение основного периода.

Изменение по сравнению с исходным уровнем биомаркеров костномозгового происхождения, включая эритроидных предшественников, в течение основного периода.

Изменение по сравнению с исходным уровнем показателей маркеров гемолиза, включая непрямой билирубин, лактатдегидрогеназу и гаптоглобин, в течение основного периода.

Изменение активности PKR по сравнению по сравнению с исходным уровнем в

течение основного периода.

Изменение по сравнению с исходным уровнем в течение расширенного периода следующих показателей:

- Общее количество перелитых единиц RBC (только субъекты с LTB)
- Концентрация гемоглобина
- Маркеры метаболизма железа
- Маркеры эритропоэза и гемолиза
- Биомаркеры костномозгового происхождения, включая эритроидных предшественников.

- Поисковые биомаркеры

AE, SAE, прекращение лечения из-за AE и отклонения лабораторных показателей в течение расширенного периода.

[00111] Первичные конечные точки, фаза 2b

[00112] Первичной конечной точкой для фазы 2b является ответ mHI-E, определяемый как: 1) увеличение концентрации гемоглобина на $\geq 1,5$ г/дл по сравнению с исходным уровнем в течение ≥ 8 недель подряд в ходе двойного заслепленного периода (субъекты, являющиеся NTD); 2) независимость от трансфузий, определяемая как отсутствие трансфузий в течение ≥ 8 недель подряд в ходе двойного заслепленного периода (только субъекты с LTB); и 3) снижение общего количества перелитых единиц RBC на $\geq 50\%$ в течение ≥ 8 недель подряд в ходе двойного заслепленного периода по сравнению с исходным уровнем (только субъекты с NTB). Концентрации гемоглобина, оцененные в течение 14 дней после переливания эритроцитов, будут исключены из анализа первичной конечной точки. После применения этого исключения субъекты, являющиеся NTD и субъекты с LTB будут считаться не ответившими, если у них не будет по меньшей мере 2 оценок концентрации гемоглобина, разделенных интервалом ≥ 8 недель до Недели 24.

[00113] Вторичные конечные точки, фаза 2b

[00114] Вторичные конечные точки фазы 2b включают:

AE, SAE, прекращение лечения из-за AE и отклонения лабораторных показателей в течение двойного заслепленного периода.

Изменение концентрации гемоглобина по сравнению с исходным уровнем в течение двойного заслепленного периода.

Изменение общего количества перелитых единиц RBC по сравнению с исходным уровнем с Недели 8 по Неделю 24.

Независимость от трансфузии, определяемая как отсутствие трансфузии в течение ≥ 8 недель подряд в ходе двойного заслепленного периода (только субъекты с LTB).

Время до первого ответа mHI-E в течение двойного заслепленного периода.

Максимальная продолжительность ответа mHI-E для субъектов, достигших ответа mHI-E в течение двойного заслепленного периода.

Концентрация в плазме и фармакокинетические параметры Соединения **1** в течение

двойного заслепленного периода.

Концентрации фармакодинамических параметров в цельной крови, включая 2,3-DPG и АТР, в течение двойного заслепленного периода.

Взаимосвязь «воздействие-ответ» (или взаимосвязь «фармакокинетика/фармакодинамика») между соответствующими фармакокинетическими параметрами и конечными точками, которые являются индикаторами клинической активности и безопасности в течение двойного заслепленного периода.

[00115] *Поисковые конечные точки, фаза 2b*

[00116] Поисковые конечные точки для фазы 2b включают:

Изменение частоты переливания RBC по сравнению с исходным уровнем в течение двойного заслепленного периода (только субъекты с LTB и НТВ)

Время до первого переливания в течение двойного заслепленного периода (только субъекты, являющиеся NTD)

Изменение по сравнению с исходным уровнем показателей поисковых биомаркеров, включая гепсидин, эритроферрон, растворимый рецептор трансферрина и GDF11, в течение двойного заслепленного периода

Изменение по сравнению с исходным уровнем содержания железа, сывороточного ферритина, общей железосвязывающей способности и насыщения трансферрина в течение двойного заслепленного периода

Изменение по сравнению с исходным уровнем показателей маркеров эритропоэза, включая абсолютное и процентное содержание ретикулоцитов, а также эритропоэтина в течение двойного заслепленного периода

Изменение по сравнению с исходным уровнем показателей биомаркеров костномозгового происхождения, включая эритроидных предшественников, в течение двойного заслепленного периода

Изменение по сравнению с исходным уровнем показателей маркеров гемолиза, включая непрямой билирубин, лактатдегидрогеназу и гаптоглобин, в течение двойного заслепленного периода

Изменение активности PKR по сравнению с исходным уровнем в течение двойного заслепленного периода. Изменение по сравнению с исходным уровнем балла по подшкале анемии по опроснику функциональной оценки терапии рака (FACT-An) в течение двойного заслепленного периода

Изменение по сравнению с исходным уровнем показателей качества жизни по шкале миелодисплазии (QUALMS) и подшкале физической нагрузки QUALMS (QUALMS-P) в течение двойного заслепленного периода

Улучшение общего впечатления пациента от тяжести симптомов анемии (PGIS) на по меньшей мере 1 категорию в течение двойного заслепленного периода по сравнению с исходным уровнем, или «без изменений», если на исходном уровне симптомы анемии имели легкую степень тяжести или отсутствовали

Улучшение общего впечатления пациента от изменений симптомов анемии (PGIC) в течение двойного заслепленного периода, или «без изменений», если на исходном уровне симптомы анемии имели легкую степень тяжести или отсутствовали, на основе показателя PGIS на исходном уровне

Изменение по сравнению с исходным уровнем результатов анкетирования по опроснику физической функции 4a в рамках Информационной системы измерения результатов, сообщаемых пациентами (PROMIS), в течение двойного заслепленного периода

Изменение по сравнению с исходным уровнем в течение расширенного периода следующих показателей:

- Общее количество перелитых единиц RBC (только субъекты с LTB и НТВ)
- Частота переливания RBC (только субъекты с LTB и НТВ)
- Концентрация гемоглобина
- Маркеры метаболизма железа
- Маркеры эритропоэза и гемолиза
- Биомаркеры костномозгового происхождения, включая эритроидных предшественников.

- Поисковые биомаркеры

AE, SAE, прекращение лечения из-за AE и отклонения лабораторных показателей в течение расширенного периода.

[00117] **Модификации дозы**

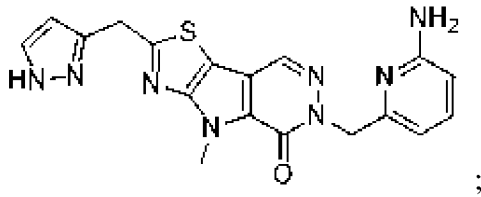
[00118] Чрезмерный ответ гемоглобина определяется как увеличение концентрации гемоглобина, превышающей верхнюю границу нормы (в зависимости от пола), без переливания RBC. В случае чрезмерного ответа гемоглобина и отсутствия переливания RBC. в течение ≥ 4 недель прием исследуемого препарата необходимо прекратить.

[00119] Если наблюдается резкое снижение количества тромбоцитов (например, снижение на $\geq 50\%$ от исходного уровня), то исследователь должен контролировать количество тромбоцитов еженедельно и при наличии клинических показаний приостановить прием исследуемого препарата на срок до 28 дней. При втором случае или в случае снижения количества тромбоцитов до 4 степени следует прекратить прием исследуемого препарата.

[00120] Несмотря на то, что был описан ряд вариантов осуществления, объем этого изобретения должен определяться прилагаемой формулой изобретения, а не конкретными вариантами его осуществления, которые были приведены в качестве примера. Содержание всех ссылок (включая ссылки на литературу, выданные патенты, опубликованные патентные заявки и совместно находящиеся на рассмотрении патентные заявки), цитируемых в этой заявке, настоящим прямо включено в данный документ во всей своей полноте посредством ссылки. Если не указано иное, всем техническим и научным терминам, используемым в данном документе, придается значение, обычно известное специалистам в данной области техники.

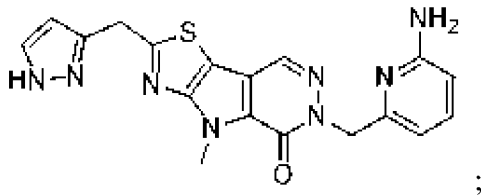
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения анемии, ассоциированной с миелодиспластическим синдромом (MDS), у субъекта, страдающего MDS, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения, имеющего структурную формулу:



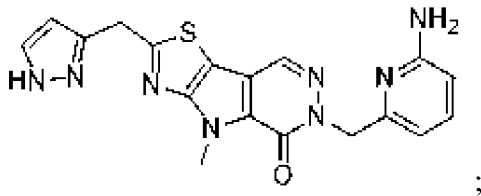
или его фармацевтически приемлемой соли.

2. Способ лечения гемолитической анемии, ассоциированной с миелодиспластическим синдромом (MDS), у субъекта, страдающего MDS, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения, имеющего структурную формулу:



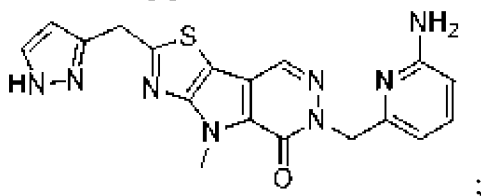
или его фармацевтически приемлемой соли.

3. Способ повышения уровня гемоглобина у субъекта, страдающего миелодиспластическим синдромом (MDS), включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения, имеющего структурную формулу:



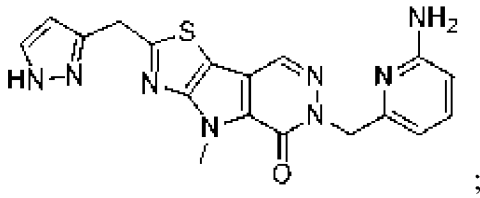
или его фармацевтически приемлемой соли.

4. Способ лечения приобретенного дефицита РК (PKD) у субъекта, страдающего миелодиспластическим синдромом (MDS), включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения, имеющего структурную формулу:



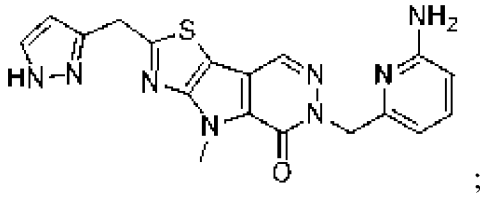
или его фармацевтически приемлемой соли.

5. Способ лечения анемии, ассоциированной с приобретенным дефицитом РК (PKD) у субъекта, страдающего миелодиспластическим синдромом (MDS), включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения, имеющего структурную формулу:



или его фармацевтически приемлемой соли.

6. Способ лечения цитопении у субъекта, страдающего миелодиспластическим синдромом (MDS), включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения, имеющего структурную формулу:



или его фармацевтически приемлемой соли.

7. Способ по любому из пп. 1-6, отличающийся тем, что уровень гемоглобина у субъекта увеличивается в течение периода по меньшей мере 4 недель, по меньшей мере 6 недель, по меньшей мере 8 недель, по меньшей мере 10 недель, по меньшей мере 12 недель, по меньшей мере 14 недель, по меньшей мере 16 недель, по меньшей мере 18 недель или по меньшей мере 20 недель во время лечения.

8. Способ по любому из пп. 1-6, отличающийся тем, что уровень гемоглобина у субъекта увеличивается по сравнению с исходным уровнем с 1 недели по 20 неделью, с 1 недели по 18 неделью, с 1 недели по 16 неделью, с 4 недели по 20 неделью, с 4 недели по 18 неделью, с 4 недели по 16 неделью, с 6 недели по 20 неделью, с 6 недели по 18 неделью, с 6 недели по 16 неделью, с 8 недели по 20 неделью, с 8 недели по 18 неделью, с 8 недели по 16 неделью, с 10 недели по 20 неделью, с 10 недели по 18 неделью или с 10 недели по 16 неделью во время лечения

9. Способ по любому из пп. 1-8, отличающийся тем, что уровень гемоглобина у субъекта увеличивается по сравнению с исходным уровнем с 8 недели по 16 неделью во время лечения.

10. Способ по любому из пп. 1-9, отличающийся тем, что уровень гемоглобина у субъекта увеличивается по сравнению с исходным уровнем в ≥ 2 , ≥ 3 , ≥ 4 , ≥ 5 или ≥ 6 последовательных моментах времени с 1 недели по 20 неделью, с 1 недели по 18 неделью, с 1 недели по 16 неделью, с 4 недели по 20 неделью, с 4 недели по 18 неделью, с 4 недели по 16 неделью, с 6 недели по 20 неделью, с 6 недели по 18 неделью, с 6 недели по 16 неделью, с 8 недели по 20 неделью, с 8 недели по 18 неделью, с 8 недели по 16 неделью, с 10 недели по 20 неделью, с 10 недели по 18 неделью или с 10 недели по 16 неделью во время лечения.

11. Способ по любому из пп. 1-10, отличающийся тем, что уровень гемоглобина у субъекта увеличивается по сравнению с исходным уровнем в ≥ 2 последовательных моментах времени с 8 недели по 16 неделью во время лечения.

12. Способ по любому из пп. 1-11, отличающийся тем, что уровень гемоглобина у

субъекта увеличивается по сравнению с исходным уровнем на $\geq 1,0$ г/дл во время лечения.

13. Способ по любому из пп. 1-12, отличающийся тем, что уровень гемоглобина у субъекта увеличивается по сравнению с исходным уровнем на $\geq 1,5$ г/дл во время лечения.

14. Способ по любому из пп. 1-13, отличающийся тем, что уровень гемоглобина у субъекта увеличивается по сравнению с исходным уровнем на $\geq 2,0$ г/дл во время лечения.

15. Способ по любому из пп. 1-14, отличающийся тем, что субъект становится независимым от трансфузии во время лечения.

16. Способ по любому из пп. 1-15, отличающийся тем, что до лечения субъект классифицируется как имеющий низкую трансфузионную нагрузку.

17. Способ по любому из пп. 1-16, отличающийся тем, что субъект становится независимым от трансфузии в течение ≥ 1 недели подряд, в течение ≥ 2 недель подряд, в течение ≥ 3 недель подряд, в течение ≥ 4 недель подряд, в течение ≥ 5 недель подряд, в течение ≥ 6 недель подряд, в течение ≥ 7 недель подряд, в течение ≥ 8 недель подряд, в течение ≥ 9 недель подряд или в течение ≥ 10 недель подряд во время лечения.

18. Способ по любому из пп. 1-17, отличающийся тем, что субъект становится независимым от трансфузии в течение ≥ 8 недель подряд во время лечения.

19. Способ по любому из пп. 1-18, отличающийся тем, что общее количество перелитых единиц эритроцитов (RBC) субъекту снижается по сравнению с исходным уровнем на $\geq 10\%$, $\geq 20\%$, $\geq 30\%$, $\geq 40\%$, $\geq 50\%$, $\geq 60\%$, $\geq 70\%$ или $\geq 80\%$ во время лечения.

20. Способ по любому из пп. 1-19, отличающийся тем, что общее количество перелитых единиц эритроцитов (RBC) субъекту снижается по сравнению с исходным уровнем на $\geq 50\%$ во время лечения.

21. Способ по любому из пп. 1-20, отличающийся тем, что общее количество перелитых единиц эритроцитов (RBC) субъекту снижается по сравнению с исходным уровнем на $\geq 50\%$ в течение периода ≥ 1 недели подряд, ≥ 2 недель подряд, ≥ 3 недель подряд, ≥ 4 недель подряд, ≥ 5 недель подряд, ≥ 6 недель подряд, ≥ 7 недель подряд, ≥ 8 недель подряд, ≥ 9 недель подряд или ≥ 10 недель подряд во время лечения.

22. Способ по любому из пп. 1-21, отличающийся тем, что общее количество перелитых единиц эритроцитов (RBC) субъекту снижается по сравнению с исходным уровнем на $\geq 50\%$ в течение периода ≥ 8 недель подряд во время лечения.

23. Способ по любому из пп. 1-22, отличающийся тем, что MDS представляет собой MDS низкого риска (согласно классификации по пересмотренной Международной бальной системе прогностической оценки (IPSS-R) для MDS).

24. Способ по любому из пп. 1-22, отличающийся тем, что MDS представляет собой MDS очень низкого риска (согласно классификации по пересмотренной Международной бальной системе прогностической оценки (IPSS-R) для MDS).

25. Способ по любому из пп. 1-22, отличающийся тем, что MDS представляет собой MDS промежуточного риска (согласно классификации по пересмотренной Международной бальной системе прогностической оценки (IPSS-R) для MDS).

26. Способ по любому из пп. 1-25, отличающийся тем, что субъектом является мужчина.

27. Способ по любому из пп. 1-25, отличающийся тем, что субъектом является женщина.

28. Способ по любому из пп. 1-27, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество соединения, вводимого субъекту, составляет 2 мг в день, 3 мг в день или 5 мг в день.

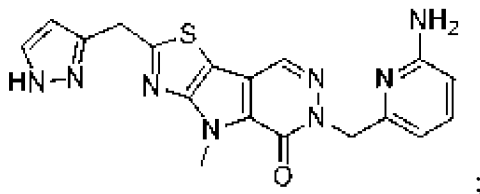
29. Способ по любому из пп. 1-28, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество соединения, вводимого субъекту, составляет 2 мг 1 р/д, 3 мг 1 р/д или 5 мг 1 р/д.

30. Способ по любому из пп. 1-29, отличающийся тем, что соединение или фармацевтически приемлемую соль вводят перорально.

31. Способ по любому из пп. 1-30, отличающийся тем, что соединение или фармацевтически приемлемая соль находятся в форме таблетки или одной или большего количества гранул.

32. Способ по любому из пп. 1-31, отличающийся тем, что соединение или фармацевтически приемлемая соль находятся в форме одной или большего количества гранул.

33. Способ лечения анемии, ассоциированной с MDS низкого риска, у субъекта, страдающего MDS, включающий пероральное введение субъекту 2 мг в день, 3 мг в день или 5 мг в день соединения, имеющего структурную формулу:



или его фармацевтически приемлемой соли в количестве, эквивалентном 2 мг в день, 3 мг в день или 5 мг в день соединения, при этом субъект классифицируется как субъект, не получавший трансфузию, субъект с низкой трансфузионной нагрузкой или субъект с высокой трансфузионной нагрузкой до введения.

34. Способ по п. 33, отличающийся тем, что до лечения субъект классифицируется как имеющий низкую трансфузионную нагрузку.

35. Способ по п. 34, отличающийся тем, что соединение или фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту в течение периода 16 недель.

36. Способ по п. 34 или 35, отличающийся тем, что субъект становится независимым от трансфузии в течение ≥ 8 недель подряд во время 16-недельного периода введения.

37. Способ по любому из пп. 34-36, отличающийся тем, что уровень гемоглобина у субъекта увеличивается по сравнению с исходным уровнем на $\geq 1,0$ г/дл, $\geq 1,5$ г/дл или $\geq 2,0$ г/дл с 8 недели по 16 неделю во время 16-недельного периода введения.

38. Способ по п. 34, отличающийся тем, что соединение или фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту в течение периода 24 недель.

39. Способ по п. 38, отличающийся тем, что субъект становится независимым от трансфузии в течение ≥ 8 недель подряд во время 24-недельного периода введения.

40. Способ по п. 33, отличающийся тем, что субъект классифицируется как не получавший трансфузию до лечения.

41. Способ по п. 40, отличающийся тем, что соединение или фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту в течение периода 24 недель.

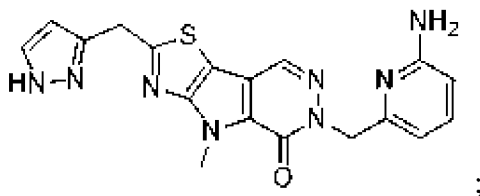
42. Способ по п. 41, отличающийся тем, что уровень гемоглобина у субъекта увеличивается по сравнению с исходным уровнем на $\geq 1,0$ г/дл, $\geq 1,5$ г/дл или $\geq 2,0$ г/дл в течение ≥ 8 недель подряд во время 24-недельного периода введения.

43. Способ по п. 33, отличающийся тем, что субъект классифицируется как имеющий высокую трансфузионную нагрузку до лечения.

44. Способ по п. 42, отличающийся тем, что соединение или фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту в течение периода 24 недель.

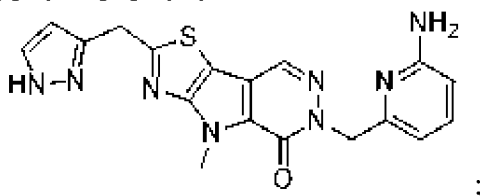
45. Способ по п. 43, отличающийся тем, что общее количество перелитых единиц эритроцитов (RBC) субъекту снижается по сравнению с исходным уровнем на $\geq 50\%$ в течение периода ≥ 8 недель подряд во время 24-недельного периода введения.

46. Способ лечения заболевания или нарушения, ассоциированного с митохондриальной дисфункцией, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения, имеющего структурную формулу



или его фармацевтически приемлемой соли.

47. Способ лечения заболевания или нарушения, ассоциированного с неэффективным эритропозом, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения, имеющего структурную формулу



или его фармацевтически приемлемой соли.

48. Способ по любому из пп. 1-27, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество соединения, вводимого субъекту, находится в диапазоне от 0,25 мг до 15 мг в день.

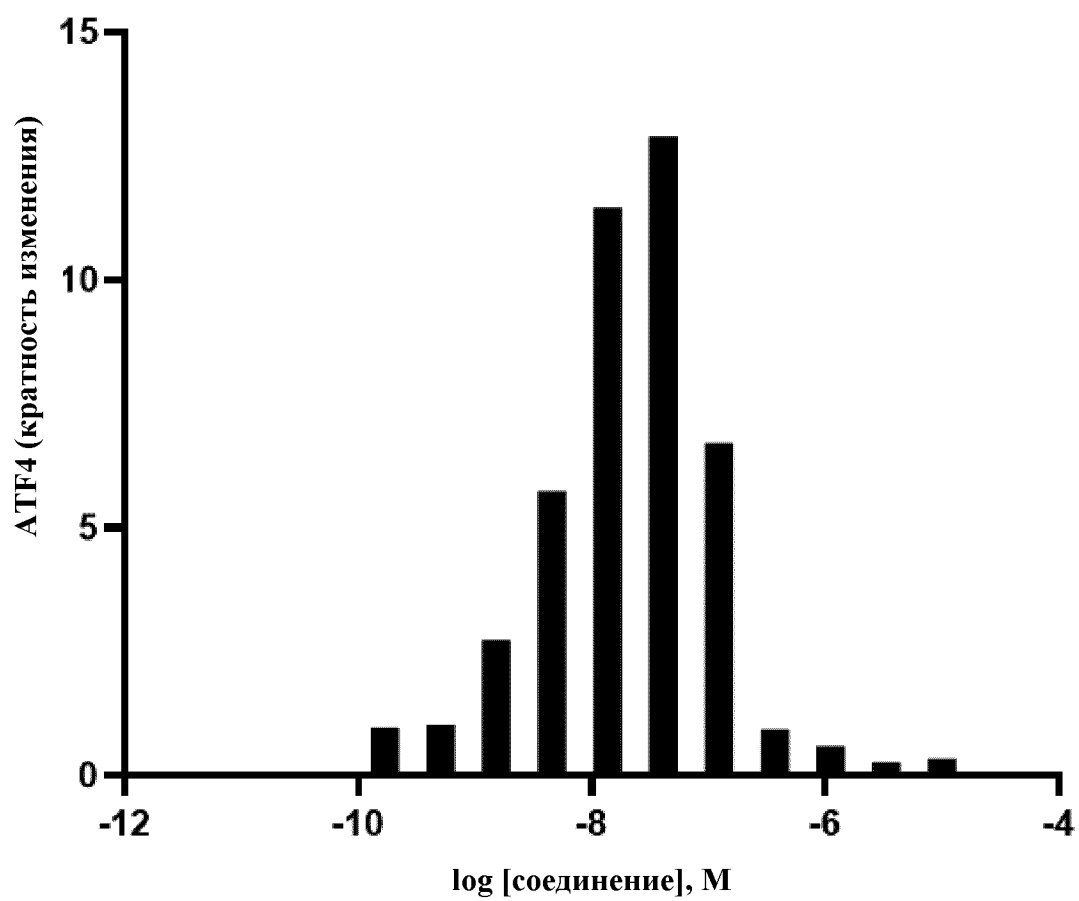
49. Способ по любому из пп. 1-27, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество соединения, вводимого субъекту, находится в диапазоне от 0,25 мг до 2 мг 1 р/д или 2 р/д, или от 1,5 до 5,5 мг 1 р/д или 2 р/д, или от 4 мг до 6 мг 1 р/д или 2 р/д.

50. Способ по любому из пп. 5 и 7-32, отличающийся тем, что анемия, ассоциированная с приобретенным дефицитом РК (PKD), представляет собой гемолитическую анемию.

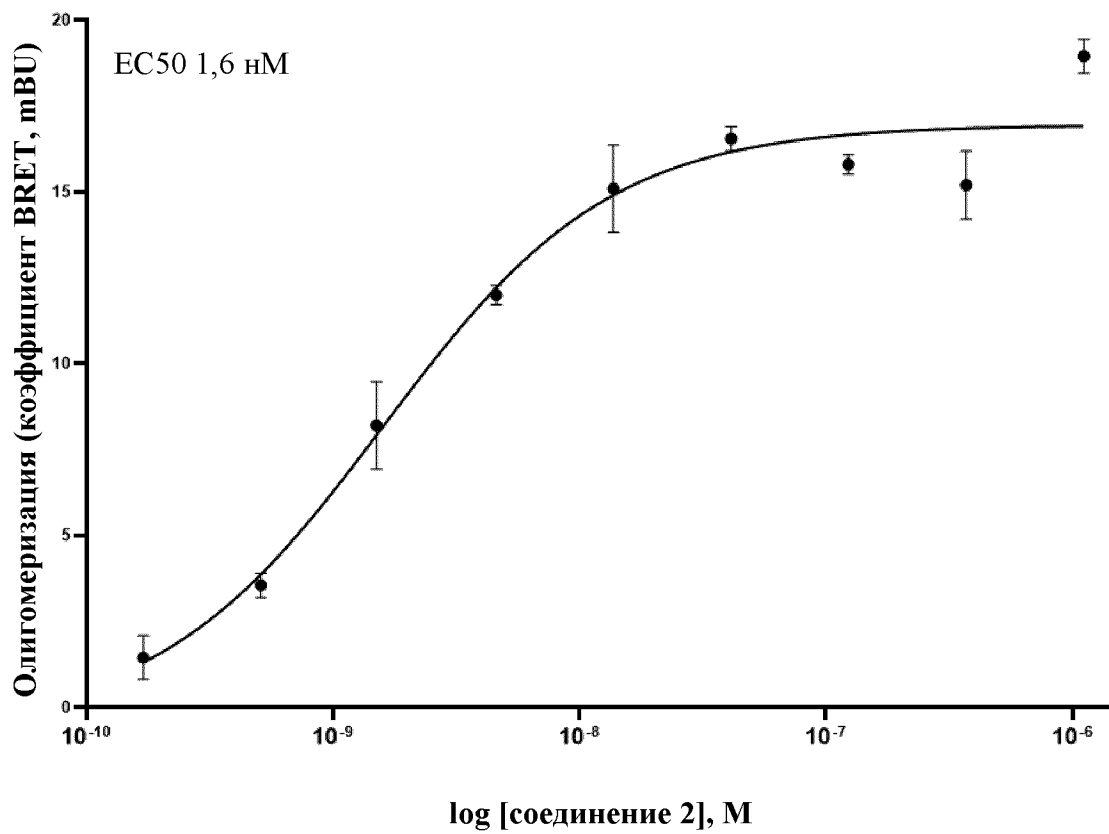
51. Способ по любому из пп. 33-45, отличающийся тем, что анемия, ассоциированная с приобретенным дефицитом РК (PKD), представляет собой гемолитическую анемию.

По доверенности

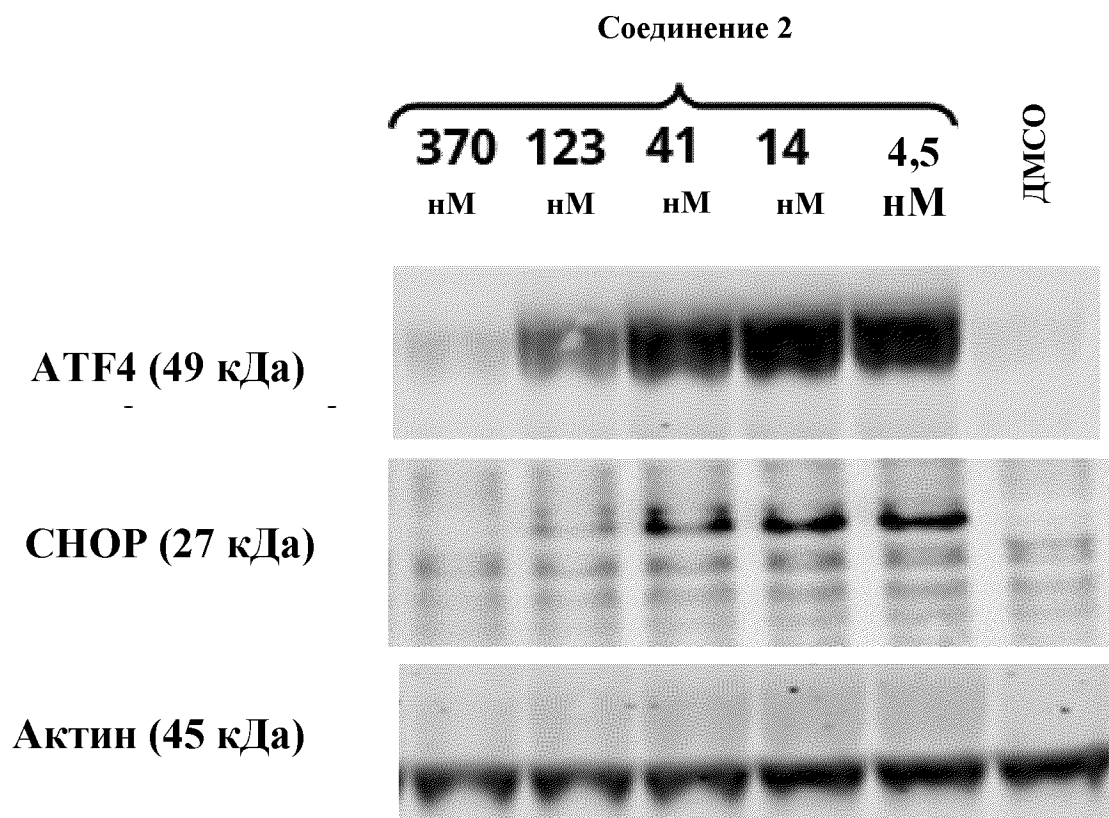
Изменение уровней ATF



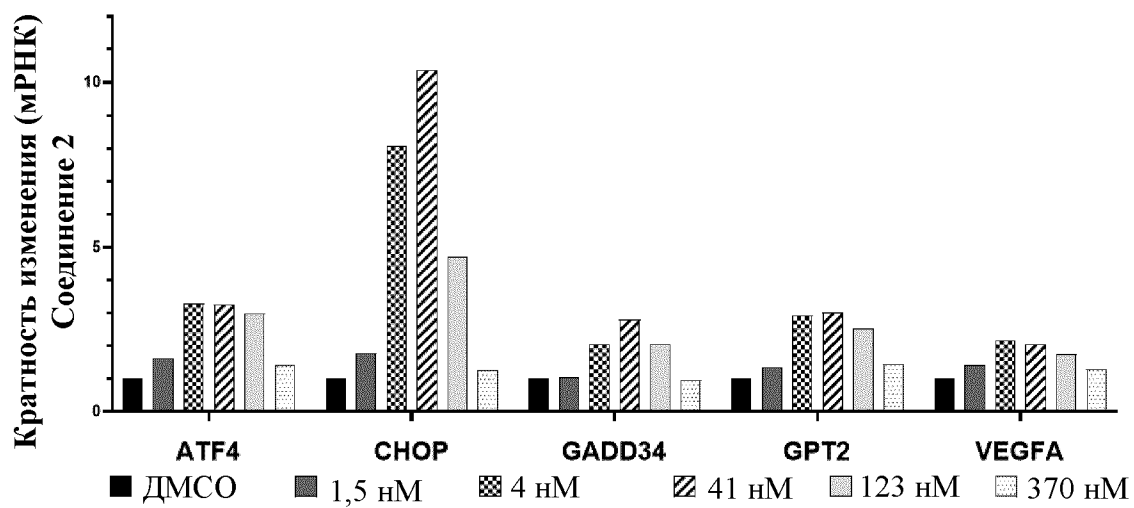
Фиг. 1



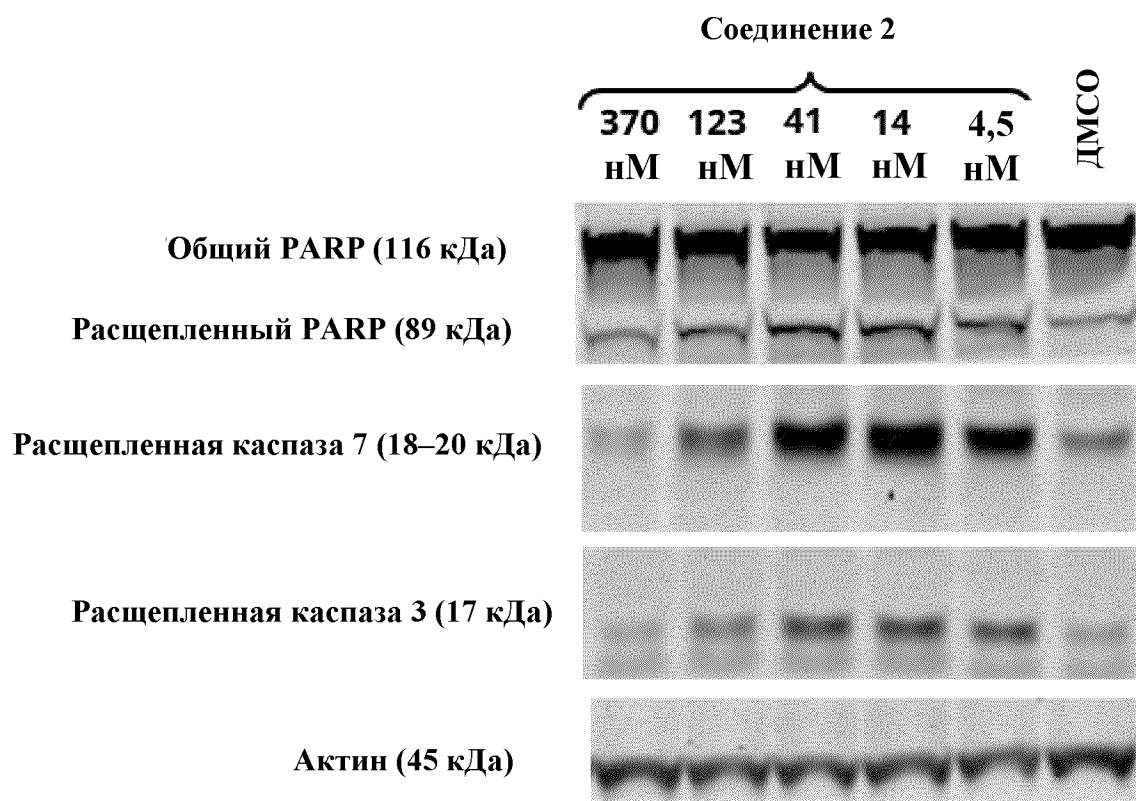
Фиг. 2



Фиг. 3

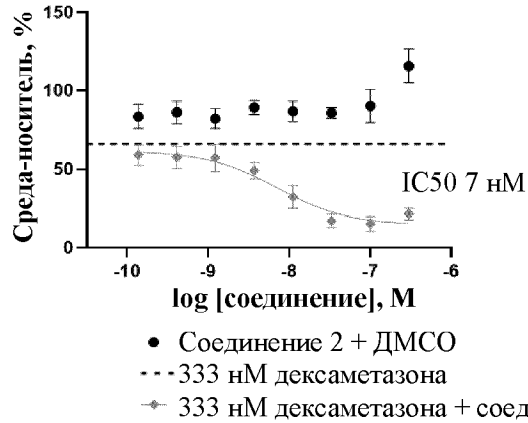


Фиг. 4

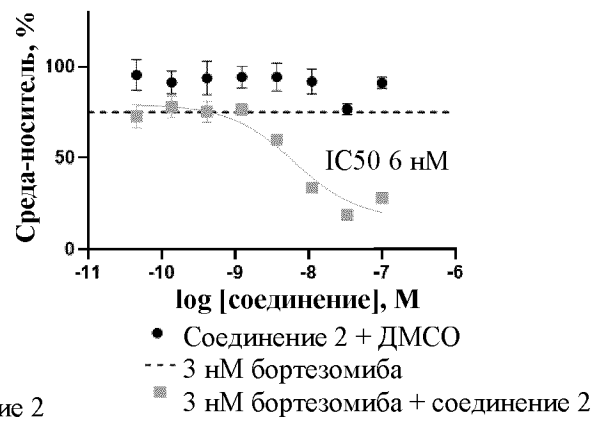


Фиг. 5

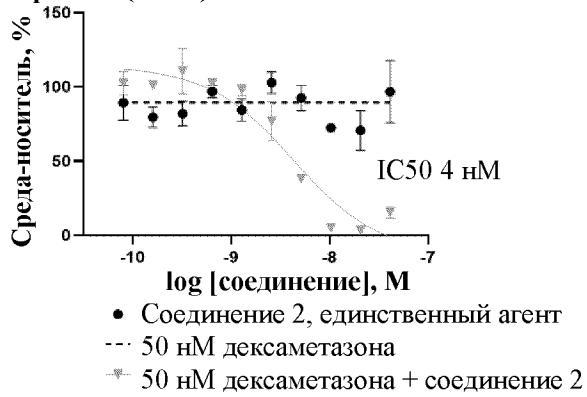
Фиг. 6А
Пролiferация клеток при множественной миеломе (RPMI8226)



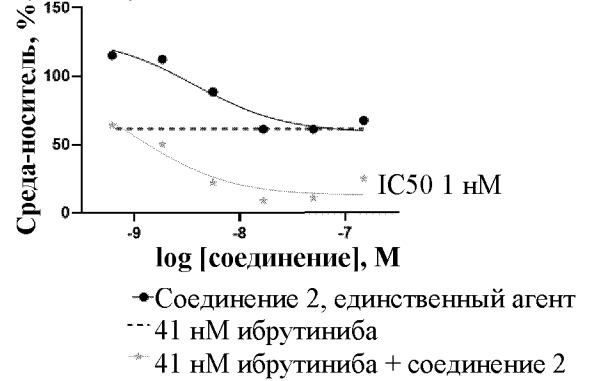
Фиг. 6В
Пролiferация клеток при множественной миеломе (H929)



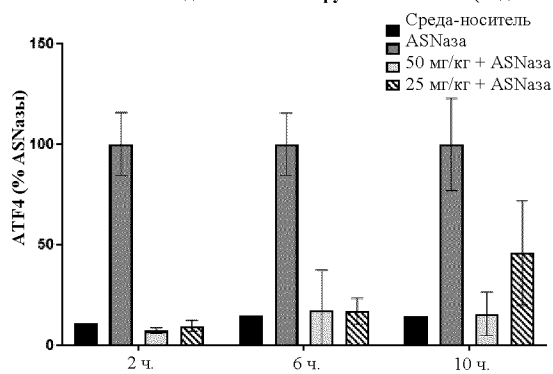
Фиг. 6С
Пролiferация клеток при лимфоме Беркитта (GA10)



Фиг. 6D
Пролiferация клеток при фолликулярной лимфоме (DoHH-2)



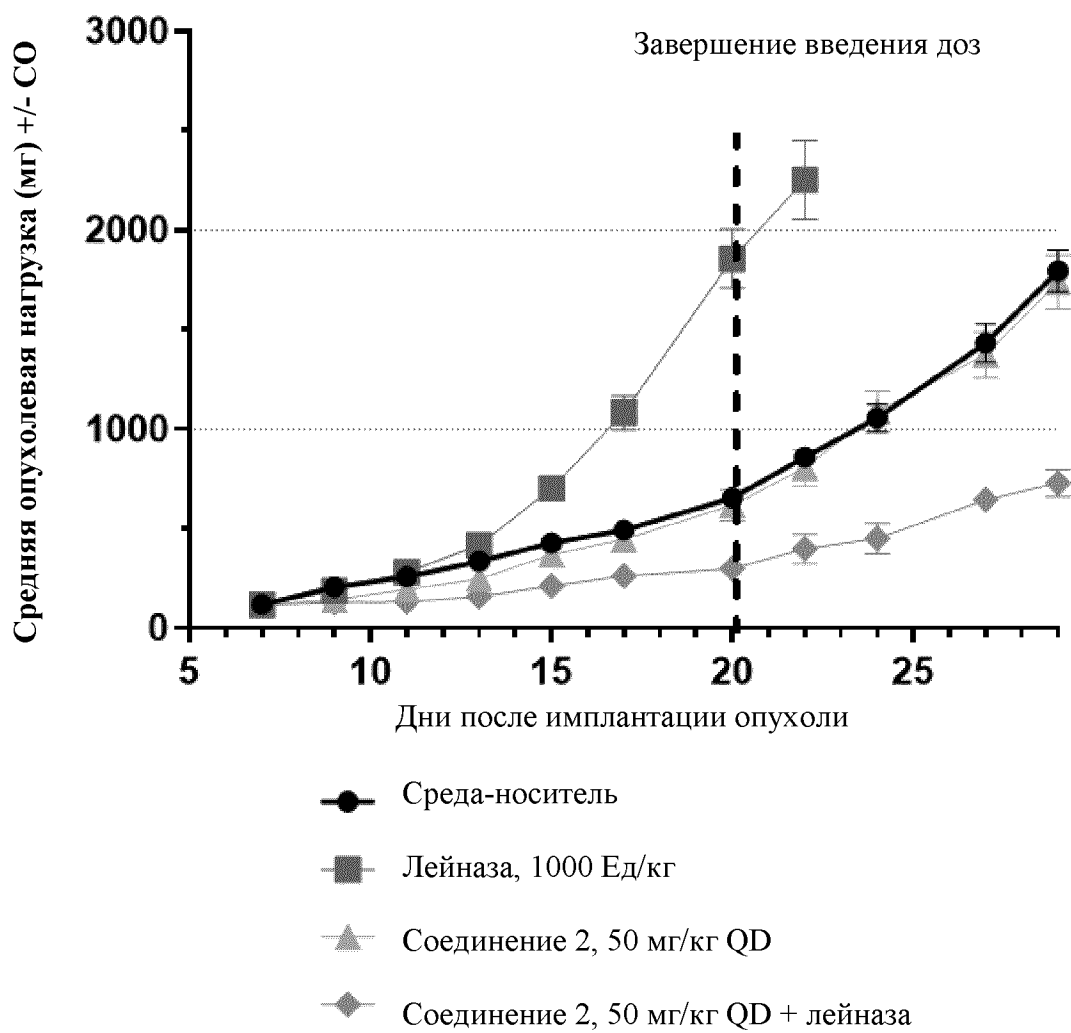
Фиг. 7А

Соединение 2 блокирует ATF4 *in vivo* (модель PK/PD)

Фиг. 7В

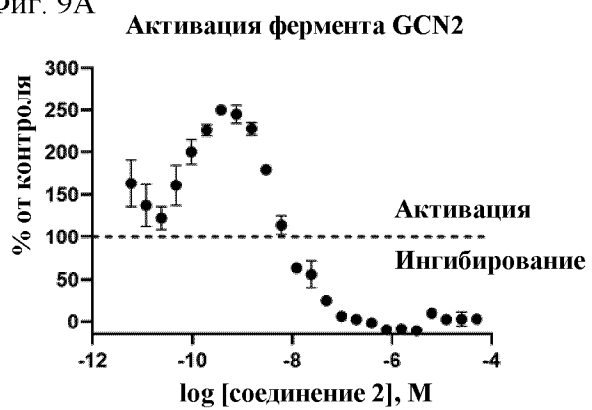
Доза (мг/кг)	Момент времени (ч.)	Уровни лекарственного средства в плазме крови (нг/мл)	Подавление ATF4, %
50	2	32603	88
50	6	28141	91
50	10	27880	87
25	2	11443	79
25	6	24759	93
25	10	2210	57

Рост опухоли MV-4-11

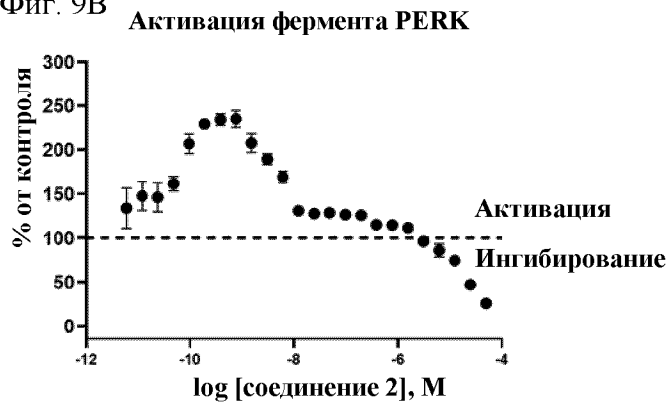


Фиг. 8

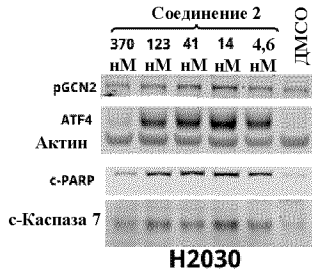
Фиг. 9А



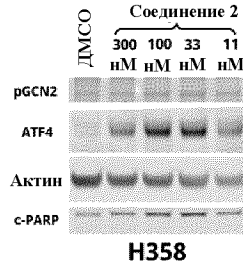
Фиг. 9В



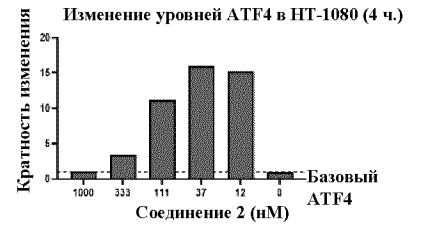
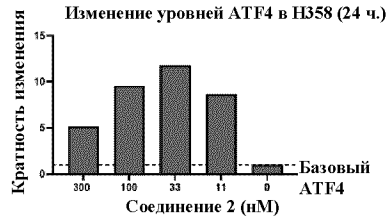
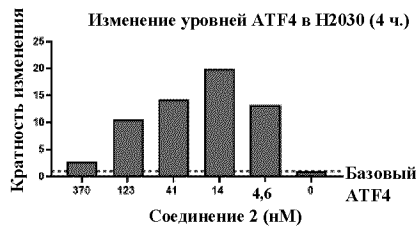
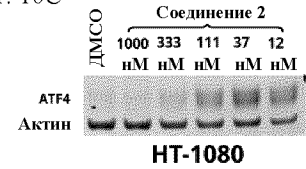
Фиг. 10А



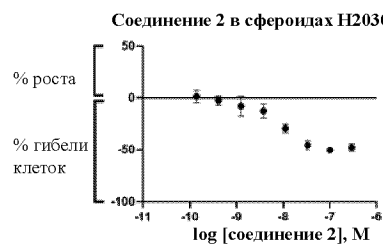
Фиг. 10В



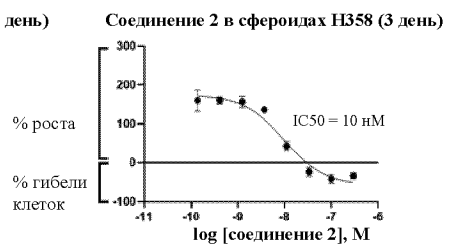
Фиг. 10С



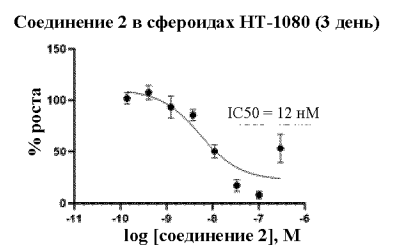
Фиг. 11А



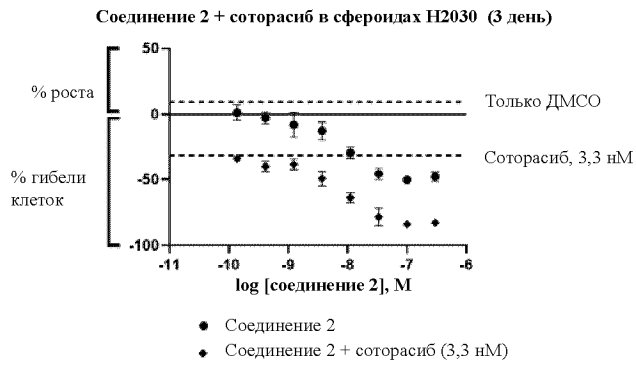
Фиг. 11В



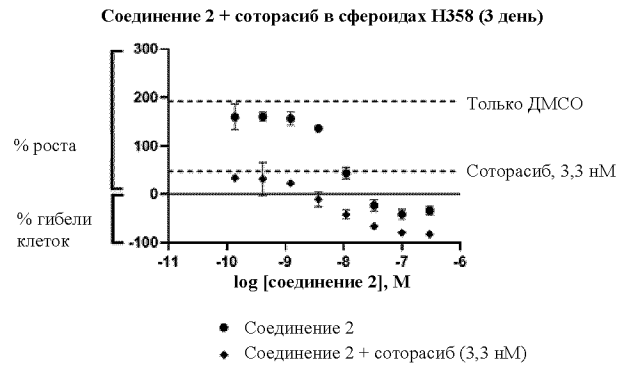
Фиг. 11С



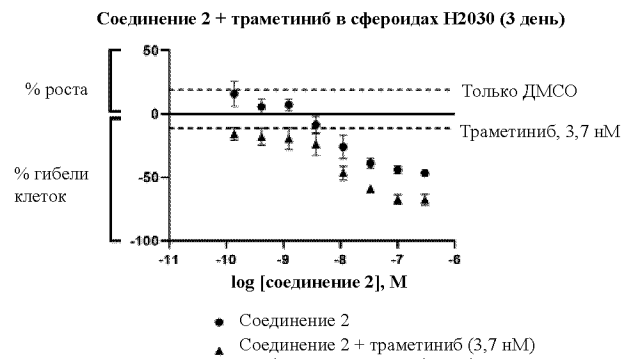
Фиг. 12А



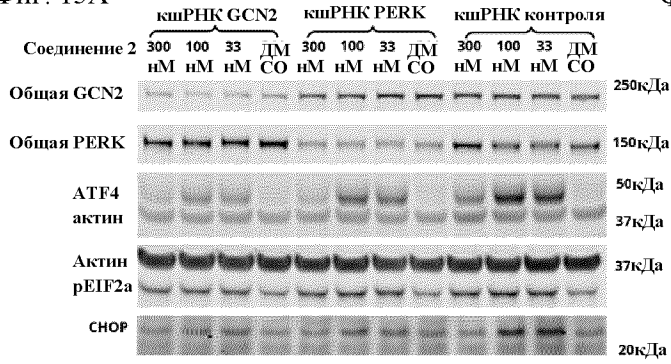
Фиг. 12В



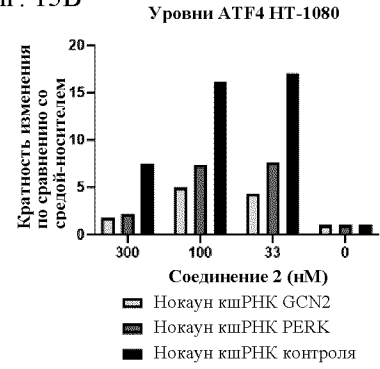
Фиг. 12С



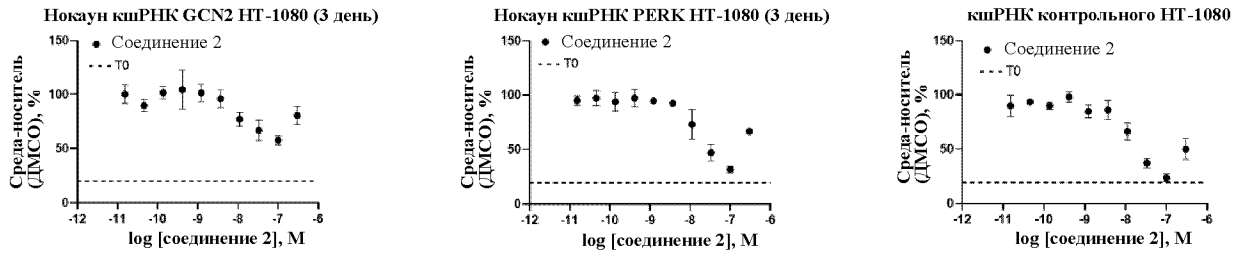
Фиг. 13А

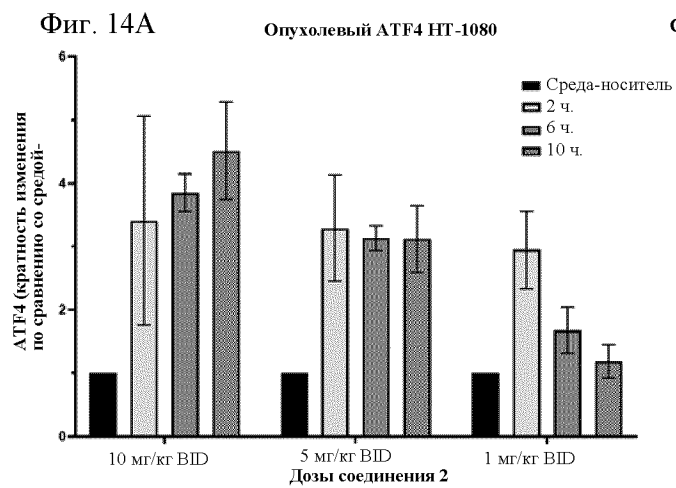


Фиг. 13В



Фиг. 13С

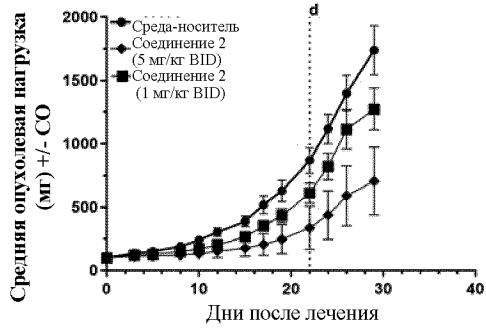




Фиг. 14В

Доза (мг/кг)	Момент времени (ч.)	Уровень соединения 2 в плазме (нг/мл)
10	2	12041
10	6	4797
10	10	2759
5	2	9497
5	6	842
5	10	470
1	2	812
1	6	362
1	10	199

Фиг. 15А Средняя опухолевая нагрузка LoVo (мг)
Конец введения доз



Фиг. 15В Средняя опухолевая нагрузка HT-1080 (мг)
Конец введения доз

