



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **116528** (13) **C2**
(51) МПК (2018.01)

A61P 35/00

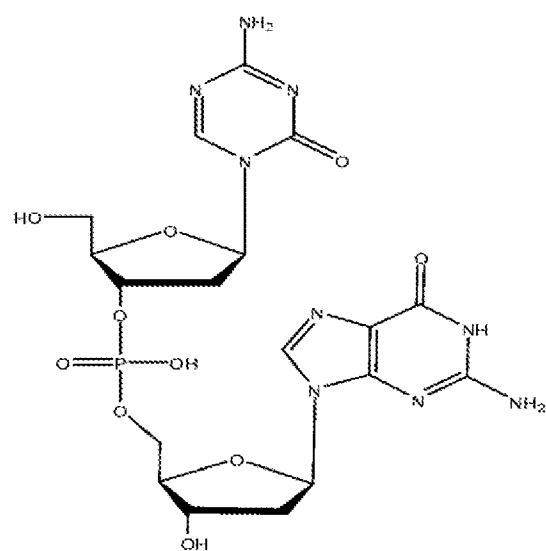
A61K 9/00**A61K 9/19** (2006.01)**A61K 47/10** (2017.01)**A61K 31/7068** (2006.01)**A61K 47/20** (2006.01)МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

(21) Номер заявки: а 2014 03130	(72) Винахідник(и): Джоши-Хангал Раджашрі (US), Танг Чунлін (US), Редкар Санджив (US), Равіварапу Харіш (US)
(22) Дата подання заявки: 29.08.2012	(73) Власник(и): АСТЕКС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ІНК., 4420 Rosewood Drive, Suite 200 Pleasanton, California 94588, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 10.04.2018	(74) Представник: Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 61/529,081	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: US 2003/229047 A1 (JOSHI-HANGAL RAJASHREE [US] ET AL.), 11.12.2003 CN 101361718 A (SHENZHEN MAIN LUCK PHARMACEUTI [CN]), 11.02.2009 US 2007/072796 A1 (PHIASIVONGSA PASIT [US] ET AL.), 29.03.2007 LIN K-T ET AL., "High-performance liquid chromatographic analysis of chemical stability of 5-aza-2'-deoxycytidine", JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, AMERICAN PHARMACEUTICAL ASSOCIATION, WASHINGTON, US, 01.11.1981, vol. 70, no. 11, pages 1228-1232
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 30.08.2011	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US	
(41) Публікація відомостей про заявку: 11.08.2014, Бюл.№ 15	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.04.2018, Бюл.№ 7	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ PCT/US2012/052816, 29.08.2012	

(54) СКЛАД, НАБІР, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЩО МІСТЯТЬ ПОХІДНІ ДЕЦИТАБІНУ, ЇХ ОТРИМАННЯ І ЗАСТОСУВАННЯ**(57) Реферат:**

У винаході пропонуються похідні децитабіну з більш високими хімічною стабільністю й строком придатності, що мають аналогічну фізіологічну активність. Похідні постачаються в безводній сполуці, що додатково стабілізує похідні. Описані способи лікування одного або більше мієлодиспластичних синдромів, лейкозу або солідних пухлин з використанням складів.

UA 116528 C2



РОДИННІ ЗАЯВКИ

[0001] Відповідно до 35 U.S.C. §119 проголошується пріоритет даної заявки у відношенні попередньої патентної заявки США 61/529081, поданої 30 серпня 2011, зміст якої включено сюди за допомогою посилання у всій повноті.

5 ВКЛЮЧЕННЯ ЗА ДОПОМОГОЮ ПОСИЛАННЯ

[0002] Усі публікації, патенти й патентні заявки, згадані в цьому описі, включені сюди за допомогою посилання тією самою мірою, як для кожної окремої публікації, патенту або патентної заявки було б конкретне й окремо зазначене про включення за допомогою посилання.

РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

10 [0003] У цей час децитабін досліджується в якості засобу для лікування хронічного мієлогенного лейкозу (ХМЛ), мієлодиспластичного синдрому (МДС), недрібноклітинного раку легені (НМКЛ), серповидноклітинної анемії й гострого мієлолейкозу (ГМЛ). Децитабін має безліч фармакологічних властивостей. Децитабін може бути вбудований у ДНК протягом S-фази клітинного циклу або може індукувати диференціювання клітини й проявляти гематологічну токсичність. Незважаючи на малий фізіологічний період напівжиття, децитабін має чудовий розподіл у тканинах.

15 [0004] Незважаючи на доведені протилежні ефекти при ХМЛ, МДС і ГМЛ, потенційне застосування децитабіну утрудняється через відкладену й тривалу мієлосупресію. Низькі дози децитабіну при введенні протягом більш тривалого періоду часу мінімізували мієлосупресію до коректованих рівнів, не зачіпаючи здатність пригнічувати онкологічне захворювання за допомогою ефекту гіпометилування. Використовувати більш високі дози не дозволяла токсичність. Однак лікування гематологічних і солідних пухлин децитабіном у максимально стерпних дозах було неефективним. Причини мієлосупресії не встановлені. Правдоподібно припущення про те, що оскільки децитабін випадково й активно вбудовується в ДНК клітин на S-фазі, включаючи клітини кісткового мозку, які беруть участь у нормальному гемопоезі, важке ушкодження ДНК внаслідок нестабільності децитабіну приводить до некрозу. Оскільки включення децитабіну не обмежується тільки CpG-багатими послідовностями, ДНК може розпадатися внаслідок нестабільності децитабіну й вимагати відновлення на безлічі ділянок поза острівцями CpG.

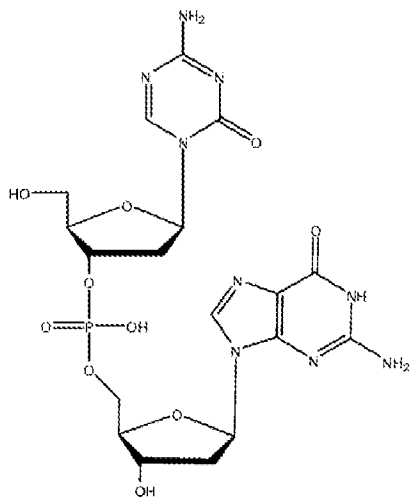
20 [0005] Децитабініаза цитидин нестабільні у водному середовищі й зазнають у ньому гідролітичне розкладання. Розпад відбувається повільніше всього при нейтральному рН.

[0006] Динуклеотидні сполуки, похідні від децитабіну й призначені для терапевтичних випробувань по тим же показанням, були описані в Патенті США № 7700567, який включений у всій повноті за допомогою посилання.

35 СУТНІСТЬ ВІНАХОДУ

[0007] У першому аспекті заданим винаходом пропонується склад, що містить:

(а) сполуку формули:



I-1

40 або її фармацевтично прийнятну сіль; розчинену в (б) практично безводному розчиннику, що містить від приблизно 45 % до приблизно 85 % пропіленгліколю, від приблизно 5 % до приблизно 45 % гліцерину й від 0 % до приблизно 30 % етанолу.

[0008] У деяких варіантах втілення зазначений розчинник містить від приблизно 65 % до приблизно 70 % пропіленгліколю, від приблизно 25 % до приблизно 30 % гліцерину й від 0 % до приблизно 10 % етанолу.

45 [0009] Було виявлено, що при використанні практично безводного розчинника в складах за

винаходом відбувається виражене підвищення розчинності (від приблизно 130 до приблизно 150 мг/мл для сполуки з формулою I-1). Це вдосконалює підшкірне введення, оскільки при таких високих концентраціях знижується об'єм ін'єкції й підвищується безпека сполуки, оскільки потрібні менші кількості допоміжних компонентів у порівнянні з випадками низьких концентрацій тієї ж сполуки.

[0010] Також було виявлено, що при використанні практично безводних розчинників у складах за винаходом спостерігається підвищення стабільності при зберіганні (див. Приклад 2 тут). Наприклад, відновлені дозовані форми, що мають вміст води, рівний 0,1 %, залишаються стабільними при 2-8 °C протягом щонайменше 12 місяців.

[0011] Етанол може включатися в якості додатку для зниження в'язкості або може виключатися зі збереженням підходящих характеристик обігу/відновлення.

[0012] У деяких варіантах втілення зазначений розчинник містить приблизно 65 % пропиленгліколю, приблизно 25 % гліцерину й приблизно 10 % етанолу, наприклад, 65 % пропиленгліколю, 25 % гліцерину й 10 % етанолу.

[0013] У деяких варіантах втілення зазначений розчинник містить від 65 % до 70 % пропиленгліколю й від 25 % до 30 % гліцерину, а залишок припадає на етанол.

[0014] У деяких варіантах втілення зазначений розчинник містить приблизно 70 % пропиленгліколю й приблизно 30 % гліцерину, а етанол відсутній.

[0015] У деяких варіантах втілення зазначений розчинник містить: від 45 % до 85 % пропиленгліколю, від 5 % до 45 % гліцерину й від 0 % до 30 % етанолу або від 65 % до 70 % пропиленгліколю, від 25 % до 30 % гліцерину й від 0 % до 10 % етанолу.

[0016] Необмежуючі приклади фармацевтично прийнятних солей включають будь-яку сіль, описану тут. У деяких варіантах втілення зазначена сіль є натрієвою сіллю. Сполука може перебувати в концентрації від приблизно 80 мг/мл до приблизно 110 мг/мл, наприклад, приблизно 100 мг/мл.

[0017] У деяких варіантах втілення сполука додатково містить диметилсульфоксид (ДМСО), необов'язково, у співвідношенні ДМСО:сполука, рівна приблизно 2: приблизно 1; приблизно 1: приблизно 1; приблизно 0,5: приблизно 1; приблизно 0,3: приблизно 1; або приблизно 0,2 - приблизно 0,3: приблизно 1.

[0018] У деяких варіантах втілення сполука, розкрита тут, придатна для введення шляхом підшкірної ін'єкції.

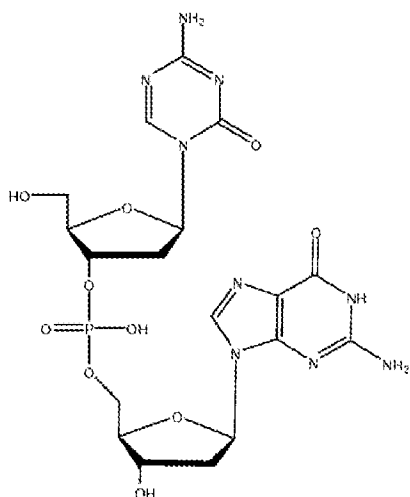
[0019] В іншому аспекті за винаходом пропонується набір, що містить: (а) перша судина, що містить сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль, як описано тут; і (б) другу судину, що містить практично безводний розчинник, що включає від приблизно 45 % до приблизно 85 % пропиленгліколю, від приблизно 5 % до приблизно 45 % гліцерину й від 0 % до приблизно 30 % етанолу.

[0020] У деяких варіантах втілення сполука в наборі за винаходом перебуває у формі практично безводного порошку, наприклад, ліофілізованого порошку. Сполука може перебувати в першій судині в кількості від приблизно 80 мг до приблизно 110 мг, наприклад, приблизно 100 мг. У деяких варіантах втілення до набору додатково додаються інструкції із введення шляхом підшкірної ін'єкції.

[0021] В іншому аспекті за винаходом пропонується спосіб виготовлення фармацевтичної композиції, спосіб, що включає розчинення сполуки, описаної тут, у практично безводному розчиннику. Необмежуючі приклади такого практично безводного розчинника включають будь-який практично безводний розчинник, описаний тут.

[0022] У деяких варіантах втілення спосіб додатково містить етапи: розчинення зазначеної сполуки в ДМСО з одержанням розчину зазначеної сполуки в ДМСО; і ліофілізації зазначеного розчину для одержання згаданої сполуки у вигляді практично безводного порошку.

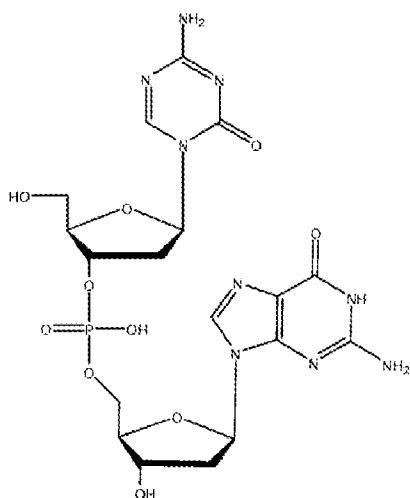
[0023] В іншому аспекті за винаходом пропонується спосіб виготовлення сполуки з формулою:



I-1

або її фармацевтично прийнятної солі у формі практично безводного порошку, спосіб, що містить розчинення зазначеної сполуки або її солі в ДМСО з одержанням розчину в ДМСО й наступну ліофілізацію зазначеного розчину для одержання згаданої сполуки або її солі у вигляді практично безводного порошку. Зазначений практично безводний порошок може містити ДМСО, наприклад, у кількості аж до приблизно 2000 мг/г, до приблизно 1000 мг/г, до приблизно 600 мг/г, до приблизно 500 мг/г, до приблизно 400 мг/г, до приблизно 300 мг/г або приблизно 200 - приблизно 300 мг/г зазначеної сполуки формули I-1. У деяких варіантах втілення порошок містить аж до приблизно 200 %, до приблизно 100 %, до приблизно 60 %, до приблизно 50 %, до приблизно 40 %, до приблизно 30 % або приблизно 20 % - приблизно 30 % мас/мас ДМСО/сполука формули I-1.

[0024] В іншому аспекті за винаходом пропонується практично безводний порошок, що складається переважно зі сполуки з формулою:



I-1

[0025] або її фармацевтично прийнятної солі й ДМСО, ДМСО є присутнім у кількості аж до приблизно 200 % мас/мас ДМСО/сполука формули I-1. В одному варіанті втілення ДМСО є присутнім у кількості аж до приблизно 100 %, до приблизно 60 %, до приблизно 50 %, до приблизно 40 % або до приблизно 30 % мас/мас ДМСО/сполука формули I-1. У деяких варіантах втілення ДМСО є присутнім у кількості приблизно 20 % – приблизно 30 % мас/мас ДМСО/сполука формули I-1. У деяких варіантах втілення сіль у порошок є натрієвою сіллю.

[0026] В іншому аспекті за винаходом пропонується фармацевтична композиція, що одержана способом згідно з винаходом.

[0027] В іншому аспекті за винаходом пропонується спосіб лікування онкологічного захворювання, мієлодиспластичного синдрому, лейкемії або солідної пухлини, що містить введення сполуки, набору, порошку або композиції за винаходом суб'єктові, що потребує в цьому або, що відчуває в цьому потребу.

[0028] В іншому аспекті за винаходом пропонується склад, набір, порошок або композиція за винаходом для використання в способі лікування онкологічного захворювання, мієлодиспластичного синдрому, лейкемії або солідної пухлини, зазначений спосіб містить

уведення зазначених сполуки, набору, порошку або композиції за винаходом суб'єктові.

[0029] В іншому аспекті за винаходом пропонується використання сполуки, набору, порошку або композиції за винаходом для виробництва лікарського препарату, використовуваного в способі лікування онкологічного захворювання, мієлодиспластичного синдрому, лейкемії або солідної пухлини, зазначений спосіб містить введення зазначених сполуки, набору, порошку або композиції за винаходом суб'єктові.

[0030] Способи, сполуки, композиції, набори, порошки або види використання за винаходом знаходять застосування для лікування великої кількості захворювань, чутливих до лікування децитабіном, включаючи ті, які описані тут, у якості необмежуваних прикладів.

[0031] У деяких варіантах втілення введення являє собою підшкірне введення.

[0032] Будь-яка сполука, описана тут, придатна для використання в будь-яких сполуках, порошках або наборах, описаних тут.

КОРОТКИЙ ОПИС КРЕСЛЕНЬ

[0033] На ФІГУРІ 1 показані середні концентрації сполуки I-1 у плазмів самців і самок яванських макак при щотижневому підшкірному введенні доз сполуки I-1 протягом фармакокінетичного дослідження.

[0034] На ФІГУРІ 2 показані середні концентрації в плазмі децитабіну в самців і самок яванських макак при щотижневому підшкірному введенні доз децитабіну у фармакокінетичному дослідженні.

[0035] На ФІГУРІ 3 показане зниження рівнів метилювання LINE1, що спостерігалось в зразках крові, узятих у яванських макак нарізну добу (D) після попереднього аналізу.

[0036] На ФІГУРІ 4 показана зміна суми родинних домішок у натрієвій солі для сполуки Формули I-1 у різних сполуках ДМСО й ДМСО/вода.

ДОКЛАДНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

[0037] У рамках поточної клінічної терапії децитабіном для мінімізації розпаду децитабін поставляють у вигляді ліофілізованого порошку й перед введенням відновлюють у холодному розчині, що містить щонайменше 40 % води (об'єм/об'єм), такому як вода для ін'єкцій (ВДІ). За цим способом потрібне охолодження децитабіну після розчинення, але такий вид зберігання незручний і економічно менш бажаний, чим зберігання при кімнатній температурі. Внаслідок швидкого розпаду децитабіну у водяному розчині відновлений розчин децитабіну можна переливати тільки протягом декількох годин після відновлення. Охолодження після відновлення небажане, оскільки переливання холодної рідини може викликати дискомфорт, біль і, згодом, неприхильність терапії в суб'єкта. У винаходах, описаних тут, вирішені ці проблеми шляхом надання сполук з похідними децитабіну в сполуках, стійких до хімічного розкладання, що й забезпечують більші зручність і універсальність терапевтичного режиму.

[0038] У винаходах описані сполуки сполук, похідних від децитабіну, з поліпшеною хімічною стабільністю й більш високою здатністю до доставки фармацевтично активного агента суб'єктові, що потребує в цьому або, що відчуває в цьому потребу. Сполуки містять 5-аза-цитозиноугрупу, необов'язково, у вигляді аза-5-аза-2'-дезоксцитидинової групи (децитабіну) або 5-аза-цитидинової групи. Сполуки також містять гуанінову групу, необов'язково, у вигляді 2'-дезоксигуанідинової групи або гуанідинової групи. 5-аза-цитозинова група й гуанінова група зв'язані одним з безлічі фосфоровмісних лінкерів.

[0039] Фосфоровмісний лінкер являє собою групу, що містить атом фосфору. У деяких варіантах втілення кількість атомів фосфору у фосфоровмісному лінкері рівно 1. Необмежуючі приклади фосфоровмісних лінкерів включають групи, що містять складний фосфо дієфір, складний фосфоротіоатний дієфір, складний боранофосфатний дієфір і складний метилфосфонатний дієфір.

[0040] Сполуки надаються в складах, які сприяють збереженню ефективності сполук шляхом забезпечення середовища, у якому сполуки мають гарну хімічну стабільність.

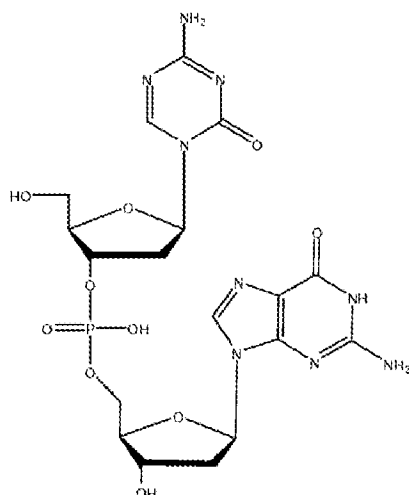
Сполуки

[0041] У деяких варіантах втілення за винаходом пропонується склад, що містить: а) сполуку Формули I або її фармацевтично прийнятну сіль:

(5-азацитозинова група)-L-(гуанінова група) (I),

де L є фосфоровмісним лінкером, у якому кількість атомів фосфору в L рівно 1; і (б) розчинник, що містить: від приблизно 45 % до приблизно 85 % пропиленгліколю, від приблизно 5 % до приблизно 45 % гліцерину й від 0 % до приблизно 30 % етанолу; і в) необов'язково, фармацевтично прийнятний допоміжний компонент.

[0042] У деяких варіантах втілення за винаходом пропонується склад, що містить: а) сполуку формули:



I-1:

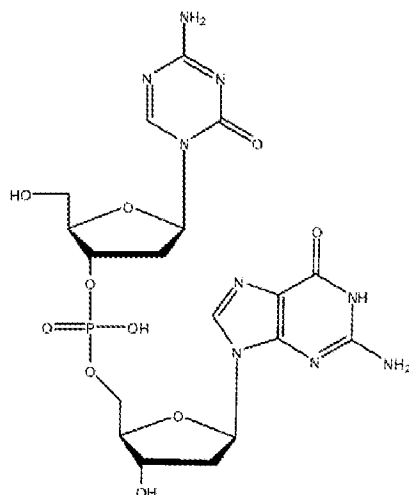
або її фармацевтично прийнятну сіль; (б) розчинник, що містить приблизно 65 % пропіленгліколю, приблизно 25 % гліцерину й приблизно 10 % етанолу, при цьому розчинник практично безводний; і в) необов'язково, фармацевтично прийнятний допоміжний компонент.

5 [0043] У деяких варіантах втілення за винаходом пропонується спосіб лікування одного або більш мієлодиспластичних синдромів, лейкемії або солідних пухлин, спосіб, що включає введення складу суб'єктові, що в цьому потребує, складу, що містить: а) терапевтично ефективну кількість сполуки Формули I або її фармацевтично прийнятної солі:

(5-азацитозинова група)-L-(гуанінова група) (I),

10 де L є фосфоровмісним лінкером, у якому кількість атомів фосфору в L рівно 1; (б) розчинник, що містить: від приблизно 45 % до приблизно 85 % пропіленгліколю, від приблизно 5 % до приблизно 45 % гліцерину й від 0 % до приблизно 30 % етанолу; і в) необов'язково, фармацевтично прийнятний допоміжний компонент.

15 [0044] У деяких варіантах втілення за винаходом пропонується спосіб лікування одного або більш мієлодиспластичних синдромів, лейкемії або солідних пухлин, спосіб, що включає введення сполуки суб'єктові, що в цьому потребує, складу, що містить: а) терапевтично ефективну кількість сполуки формули:



I-1:

20 або її фармацевтично прийнятної солі; (б) розчинник, що містить приблизно 65 % пропіленгліколю, приблизно 25 % гліцерину й приблизно 10 % етанолу, при цьому розчинник практично безводний; і в) необов'язково, фармацевтично прийнятний допоміжний компонент.

[0045] У деяких варіантах втілення за винаходом пропонуються сполуки, що містять сполуку Формули I або її фармацевтично прийнятну сіль:

(5-азацитозинова група)-L-(гуанінова група) (I),

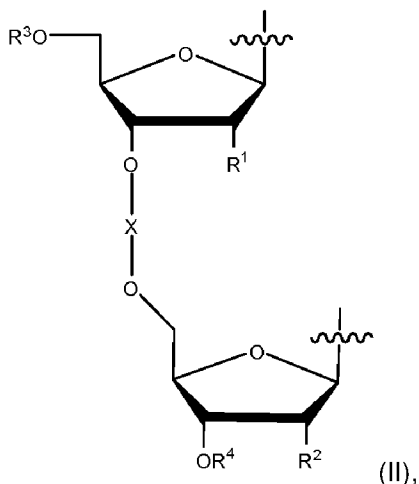
25 де L є фосфоровмісним лінкером, у якому кількість атомів фосфору в L рівно 1.

[0046] L є групою, придатною для зв'язування 5-азацитозинової групи з гуаніновою групою. У деяких варіантах втілення L включає вуглевод. У деяких варіантах втілення L включає більш ніж один вуглевод. У деяких варіантах втілення L включає два вуглеводи. Якщо L включає більш ніж один вуглевод, то вуглеводи можуть бути однаковими або різними. Вуглевод може бути

моносахаридом у формі закритого кільця, такої як піранозна або фуранозна форма. Вуглевод може бути заміщений у будь-якому положенні або деоксигенован у будь-якому положенні, яке оксигеновано в форму вуглеводу, що зустрічається в природі. У деяких варіантах втілення вуглевод є рибозою. У деяких варіантах втілення вуглевод є 2-дезоксирибозою. Рибоза або 2-дезоксирибоза можуть бути заміщені в будь-якому положенні.

[0047] Атом фосфору в L може перебувати в будь-якій природній або синтетичній функціональній групі, що містить атом фосфору. Необмежуючі приклади таких функціональних груп включають складні фосфо дієфіри, складні фосфоротіоатні дієфіри, складні боранофосфатні дієфіри й складні метилфосфонатні дієфіри.

[0048] У деяких варіантах втілення L містить Формулу II. У деяких варіантах втілення L є Формулою II:



де R^1 і R^2 незалежно є H, OH, алкоксильною групою, алкоксиалкоксильною групою, ацилоксильною групою, карбонатною групою, карбаматною групою або галогеном; R^3 є H або R^3 , разом з атомом кисню, з яким зв'язаний R^3 , утворює простий ефір, складний ефір, карбонат або карбамат; R^4 є H або R^4 , разом з атомом кисню, з яким зв'язаний R^4 , утворює простий ефір, складний ефір, карбонат або карбамат; а X, разом з атомами кисню, з якими зв'язаний X, утворює складний фосфо дієфір, складний фосфоротіоатний дієфір, складний боранофосфатний дієфір або складний метилфосфонатний дієфір.

[0049] 5-азацитозинова група може бути з'єднана з будь-яким кінцем L, а гуанінова група може бути пов'язана з іншим кінцем L, поки сполука містить одну 5-азацитозинову групу й одну гуанінову групу. Таким чином, структурні ізомери можуть бути отримані шляхом зміни взаємозв'язку 5-азацитозинової групи й гуанінової групи.

[0050] R_1 і R_2 можуть бути однаковими або різними. У деяких варіантах втілення R_1 і R_2 незалежно є H, OH, OMe, OEt, OPh, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OEt}$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OBn}$, OBn, OAc, OBz, OCOOMe , OCOOEt , OCOOBn , OCONH_2 , OCONMe_2 , OCONEt_2 , OCONBn_2 , OCONHMe , OCONHEt , OCONHBn , F, Cl, Br або I. У деяких варіантах втілення R^1 і R^2 незалежно є H, OH, OMe, OEt, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$, OBn або F. У деяких варіантах втілення R^1 і R^2 незалежно є H або OH. У деяких варіантах втілення R^1 і R^2 є OH.

[0051] R^3 і R^4 можуть бути однаковими або різними.

[0052] У деяких варіантах втілення R^3 є H або R^3 , разом з атомом кисню, з яким зв'язаний R^3 , утворює OH, OMe, OEt, OPh, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OEt}$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OBn}$, OBn, OAc, OBz, OCOOMe , OCOOEt , OCOOBn , OCONH_2 , OCONMe_2 , OCONEt_2 , OCONBn_2 , OCONHMe , OCONHEt або OCONHBn . У деяких варіантах втілення R^3 є H або R^3 , разом з атомом кисню, з яким зв'язаний R^3 , утворює OH, OMe, OEt, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$ або OBn. У деяких варіантах втілення R^3 є H.

[0053] У деяких варіантах втілення R^4 є H або R^4 , разом з атомом кисню, з яким зв'язаний R^4 , утворює OH, OMe, OEt, OPh, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OEt}$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OBn}$, OBn, OAc, OBz, OCOOMe , OCOOEt , OCOOBn , OCONH_2 , OCONMe_2 , OCONEt_2 , OCONBn_2 , OCONHMe , OCONHEt або OCONHBn .

У деяких варіантах втілення R^4 є H або R^4 , разом з атомом кисню, з яким зв'язаний R^4 , утворює OH, OMe, OEt, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$ або OBn. У деяких варіантах втілення R^4 є H.

[0054] У деяких варіантах втілення P(O)OH , P(O)SH , $\text{P(}\rightarrow\text{O)BH}_3$ -або P(O)Me . У деяких варіантах втілення X є P(O)OH . У деяких варіантах втілення X, разом з атомами кисню, з якими зв'язаний X, утворює складний фосфо дієфір.

[0055] Необмежуючі приклади алкілів включають лінійні, розгалужені й циклічні алкільні

групи. Необмежуючі приклади лінійних алкільних груп включають метил, етил, пропил, бутил, пентил, гексил, гептил, октил, нонил і децил.

[0056] Розгалужені алкільні групи включають будь-яку лінійну алкільну групу, заміщену будь-якою кількістю алкільних груп. Необмежуючі приклади розгалужених алкільних груп включають

[0057] Необмежуючі приклади циклічних алкільних груп включають групи циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил і циклооктил. Циклічні алкільні групи також включають злиті, мостикові й спіро-біцикло, а також вищі злиті, мостикові й спіро-системи.

Циклічна алкільна група може бути заміщена будь-якою кількістю лінійних або розгалужених алкільних груп.

[0058] Галоалкільна група може бути будь-якою алкільною групою, заміщеною будь-якою кількістю атомів галогену, наприклад, атомами фтору, хлору, бромів і йоду.

[0059] Алкоксильна група може бути, наприклад, атомом кисню, заміщеним будь-якою алкільною групою. Простий ефір або проста ефірна група містять алкоксильну групу. Необмежуючі приклади алкоксильних груп містять метокси, етокси, пропокси, ізопропокси й ізобутокси.

[0060] Алкоксиалкоксильна група може бути, наприклад, алкоксильною групою, заміщеною в будь-якому положенні будь-якою алкоксильною групою. Необмежуючі приклади алкоксиалкоксильних груп включають метоксиетокси, етоксиетокси, етоксиетоксиетокси, групи, похідні від будь-якого типу глиму, і групи, похідні від поліетиленгліколю.

[0061] Арильна група може бути гетероциклічною або негетероциклічною. Арильна група може бути моноциклічною або поліциклічною. Арильна група може бути заміщена, наприклад, будь-якою кількістю гідрокарбільних груп, алкільних груп і атомів галогену. Необмежуючі приклади арильних груп включають феніл, толуйл, нафтил, пірроліл, піридил, імідазоліл, тіофеніл і фурил.

[0062] Арилоксильна група може бути, наприклад, атомом кисню, заміщеним будь-якою арильною групою, такою як фенокси.

[0063] Арилалкільна група може бути, наприклад, будь-якою алкільною групою, заміщеною будь-якою арильною групою, такою як бензил.

[0064] Арилалкоксильна група може бути, наприклад, атомом кисню, заміщеним будь-якою арилалкільною групою, такою як бензилокси.

[0065] Гетероцикл може бути будь-яким кільцем, що містить у кільці атом, відмінний від вуглецю. Гетероцикл може бути заміщений, наприклад, будь-якою кількістю алкільних груп і атомів галогену. Необмежуючі приклади гетероциклів включають піррол, пірролідін, піридин, піперидин, сукцинамід, малеїмід, морфолін, імідазол, тіофен, фуран, тетрагідрофуран, піран й тетрагідропіран.

[0066] Ацильна група може бути, наприклад, карбонільною групою, заміщеною гідрокарбілом, алкілом, гідрокарбілоксильною групою, алкоксильною групою, арилом, арилоксильною групою, арилалкілом, арилалкоксильною групою або гетероциклом. Необмежуючі приклади ацилів включають ацетил, бензоїл, бензилоксикарбонил, феноксикарбонил, метоксикарбонил і етоксикарбонил.

[0067] Ацилоксильна група може бути атомом кисню, заміщеним ацильною групою. Складний ефір або складноефірна група містять ацилоксильну групу.

[0068] Карбонатна група може бути атомом кисню, заміщеним гідрокарбілоксикарбонілом, алкоксикарбонілом, арилоксикарбонілом або арилалкоксикарбонілом.

[0069] Карбаматна група може бути атомом кисню, заміщеним карбамоїльною групою, у якій атом азоту карбамоїльної групи незаміщений, однозаміщений або двохзаміщений одним або більш із гідрокарбілу, алкілу, арилу, гетероциклілу або аралкілу. Якщо атом азоту двохзаміщений, то два заступники разом з атомом азоту можуть утворювати гетероцикл.

[0070] Будь-яка функціональна група сполуки, описаної тут, може бути, необов'язково, заблокована захисною групою. Приклади захисних груп див. в Greene's Protective Groups In Organic Synthesis, 4th Ed. (Wiley 2006) (1980) і Protecting Groups, 3d Ed. (Thieme 2005) (1994), кожний з яких включений у всій повноті за допомогою посилання.

[0071] Необмежуючі приклади підходящих захисних груп для гідроксильної групи включають алкільну, галоалкільну, арильну, арилалкільну, карбонатну, карбаматну й ацильну групи.

[0072] Необмежуючі приклади підходящих захисних груп для азотних функціональних груп включають алкіл, арил, арилалкіл, ацильну групу, алкоксикарбонильну групу, арилоксикарбонильну групу й амінокарбонильну групу. Захисна група, разом з атомом азоту, до якого приєднана захисна група, може утворювати, наприклад, амід, карбамат, уретан, гетероцикл або амін. Дві захисні групи, пов'язані з тим самим атомом азоту, можуть утворювати,

разом з атомом азоту, гетероцикл.

[0073] За винаходом пропонуються фармацевтично прийнятні солі будь-якої сполуки, описаної тут. Фармацевтично прийнятні солі включають, наприклад, солі приєднання кислоти й солі приєднання основи. Кислота, яка додана до сполуки для утворення солі приєднання

кислоти, може бути органічною кислотою або неорганічною кислотою. Основа, яка додана до сполуки для утворення солі приєднання основи, може бути органічною основою або неорганічною основою. У деяких варіантах втілення фармацевтично прийнятна сіль є сіллю металу. У деяких варіантах втілення фармацевтично прийнятна сіль є сіллю амонію.

[0074] Солі приєднання кислоти можуть отримуватися при додаванні кислоти до сполуки, описаної тут. У деяких варіантах втілення кислота є органічною. У деяких варіантах втілення кислота є неорганічною. Необмежуючі приклади підходящих кислот включають соляну кислоту, бромистоводневу кислоту, йодистоводневу кислоту, азотну кислоту, азотисту кислоту, сірчану кислоту, сернисту кислоту, фосфорну кислоту, нікотинову кислоту, ізонікотинову кислоту, молочну кислоту, саліцилову кислоту, 4-аміносаліцилову кислоту, винну кислоту, аскорбинову кислоту, гентизинову кислоту, глюконову кислоту, глюкуронову кислоту, цукрову кислоту, мурашину кислоту, бензойну кислоту, глутамінову кислоту, пантотенову кислоту, оцтову кислоту, пропіонову кислоту, масляну кислоту, фумарову кислоту, янтарну кислоту, лимонну кислоту, щавелеву кислоту, малеїнову кислоту, гідроксималеїнову кислоту, метилмалеїнову кислоту, гліколеву кислоту, яблочну кислоту, коричну кислоту, мигдальну кислоту, 2-феноксibenзойну кислоту, 2-ацетоксибензойну кислоту, ембонову кислоту, фенілоцтову кислоту, N-циклогексилсульфамову кислоту, метансульфонову кислоту, етансульфонову кислоту, бензолсульфонову кислоту, п-толуолсульфонову кислоту, 2-гідроксietансульфонову кислоту, етан-1,2-дисульфонову кислоту, 4-метилбензолсульфонову кислоту, нафталін-2-сульфонову кислоту, нафталін-1,5-дисульфонову кислоту, 2-фосфогліциринову кислоту, 3-фосфогліциринову кислоту, глюкозо-6-фосфорну кислоту й амінокислоту.

[0075] Необмежуючі приклади підходящих кислих солей приєднання включають гідрохлоридну сіль, гідробромидну сіль, гідродридну сіль, нітратну сіль, нітритну сіль, сульфатну сіль, сульфитну сіль, фосфатну сіль, гідрофосфатну сіль, дигідрофосфатну сіль, карбонатну сіль, бікарбонатну сіль, нікотинатну сіль, ізонікотинатну сіль, лактатну сіль, саліцилатну сіль, 4-аміносаліцилатну сіль, тартратну сіль, аскорбатну сіль, гентизинатну сіль, глюконатну сіль, глюкуронатну сіль, сахаратну сіль, форміатну сіль, бензоатну сіль, глутаматну сіль, пантотенатну сіль, ацетатну сіль, пропіонатну сіль, бутиратну сіль, фумаратну сіль, сукцинатну сіль, цитратну сіль, оксалатну сіль, малеатну сіль, гідроксималеатну сіль, метилмалеатну сіль, гліколютну сіль, малатну сіль, циннаматну сіль, манделятну сіль, 2-феноксibenзоатну сіль, 2-ацетоксибензоатну сіль, ембонатну сіль, фенілацетатну сіль, N-циклогексилсульфаматну сіль, метансульфонатну сіль, етансульфонатну сіль, бензолсульфонатну сіль, п-толуолсульфонатну сіль, 2-гідроксietансульфонатну сіль, етан-1,2-дисульфонатну сіль, 4-метилбензолсульфонатну сіль, нафталін-2-сульфонатну сіль, нафталін-1,5-дисульфонатну сіль, 2-фосфогліцератну сіль, 3-фосфогліцератну сіль, глюкозо-6-фосфатну сіль й амінокислотну сіль.

[0076] Металеві солі можуть бути отримані при додаванні неорганічної основи до сполуки, описаної тут. Неорганічна основа складається з катіона металу, з'єданого з основним противоіоном, таким як, наприклад, гідроксид, карбонат, бікарбонат або фосфат. Метал може бути лужним металом, лужноземельним металом, перехідним металом або металом головної

групи. Необмежуючі приклади підходящих металів включають літій, натрій, калій, цезій, церій, магній, марганець, залізо, кальцій, стронцій, кобальт, титан, алюміній, мідь, кадмій і цинк.

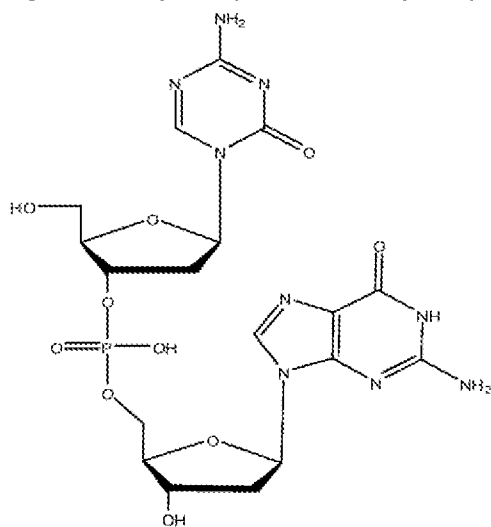
[0077] Необмежуючі приклади підходящих солей металів включають сіль літію, сіль натрію, сіль калію, сіль цезію, сіль церію, сіль магнію, сіль марганцю, сіль заліза, сіль кальцію, сіль стронцію, сіль кобальту, сіль титану, сіль алюмінію, сіль міді, сіль кадмію й сіль цинку.

[0078] Солі амонію можуть бути отримані при додаванні аміаку або органічного аміну до сполуки, описаної тут. Необмежуючі приклади підходящих органічних амінів включають триетиламін, диізопропиламін, етаноламін, диетаноламін, триетаноламін, морфолін, N-метилморфолін, піперидин, N-метилпіперидин, N-етилпіперидин, дибензиламін, піперазин, піридин, піразол, піперазол, імідазол, піразин, піперазин, етилендіамін, N, N'-дибензилетилендіамін, прокаїн, хлорпрокаїн, холін, дициклогексиламін й N-метилглюкамін.

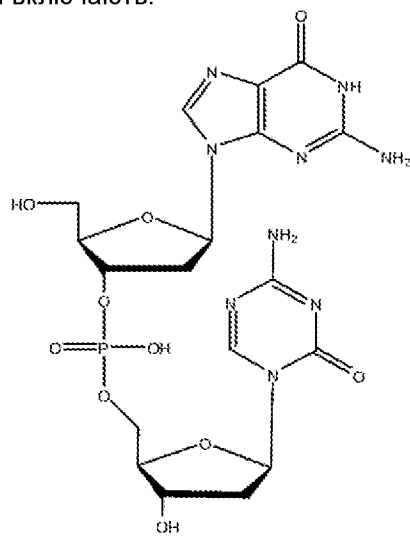
[0079] Необмежуючі приклади підходящих амонійних солей включають сіль триетиламіну, сіль диізопропиламіну, сіль етаноламіну, сіль диетаноламіну, сіль триетаноламіну, сіль морфоліну, сіль N-метилморфоліну, сіль піперидину, сіль N-метилпіперидину, сіль N-етилпіперидину, сіль дибензиламіну, сіль піперазину, сіль піридину, сіль піразолу, сіль піперазолу, сіль імідазолу, сіль піразину, сіль піперазину, сіль етилендіаміну, сіль N, N'-

дибензилетилендіаміну, сіль прокаїну, сіль хлорпрокаїну, сіль холіну, сіль дициклогексиламіну й сіль N-метилглюкаміну.

[0080] Необмежуючі приклади сполук Формули I включають:

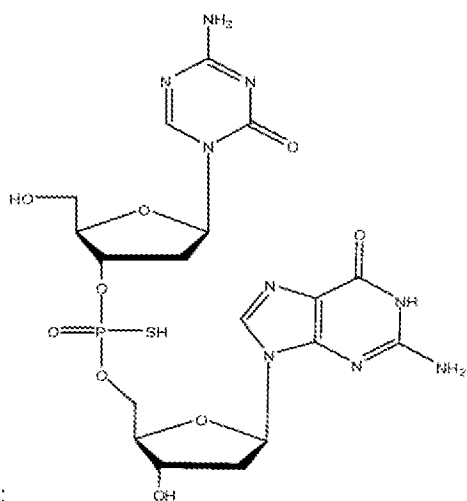


I-1:

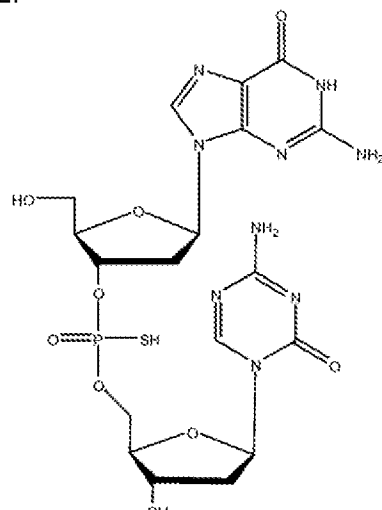


; I-2:

;



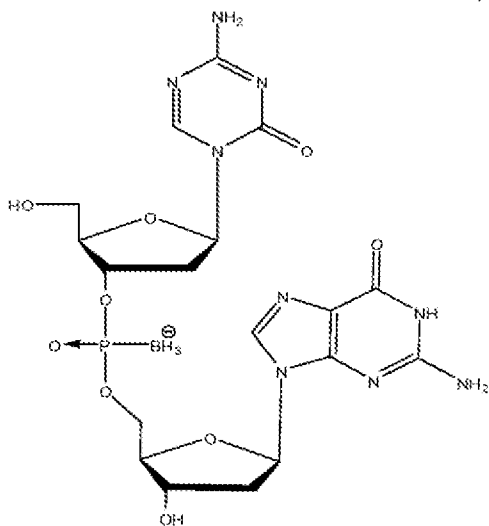
I-3:



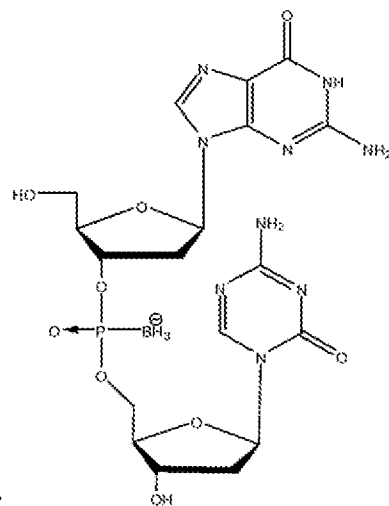
; I-4:

;

5

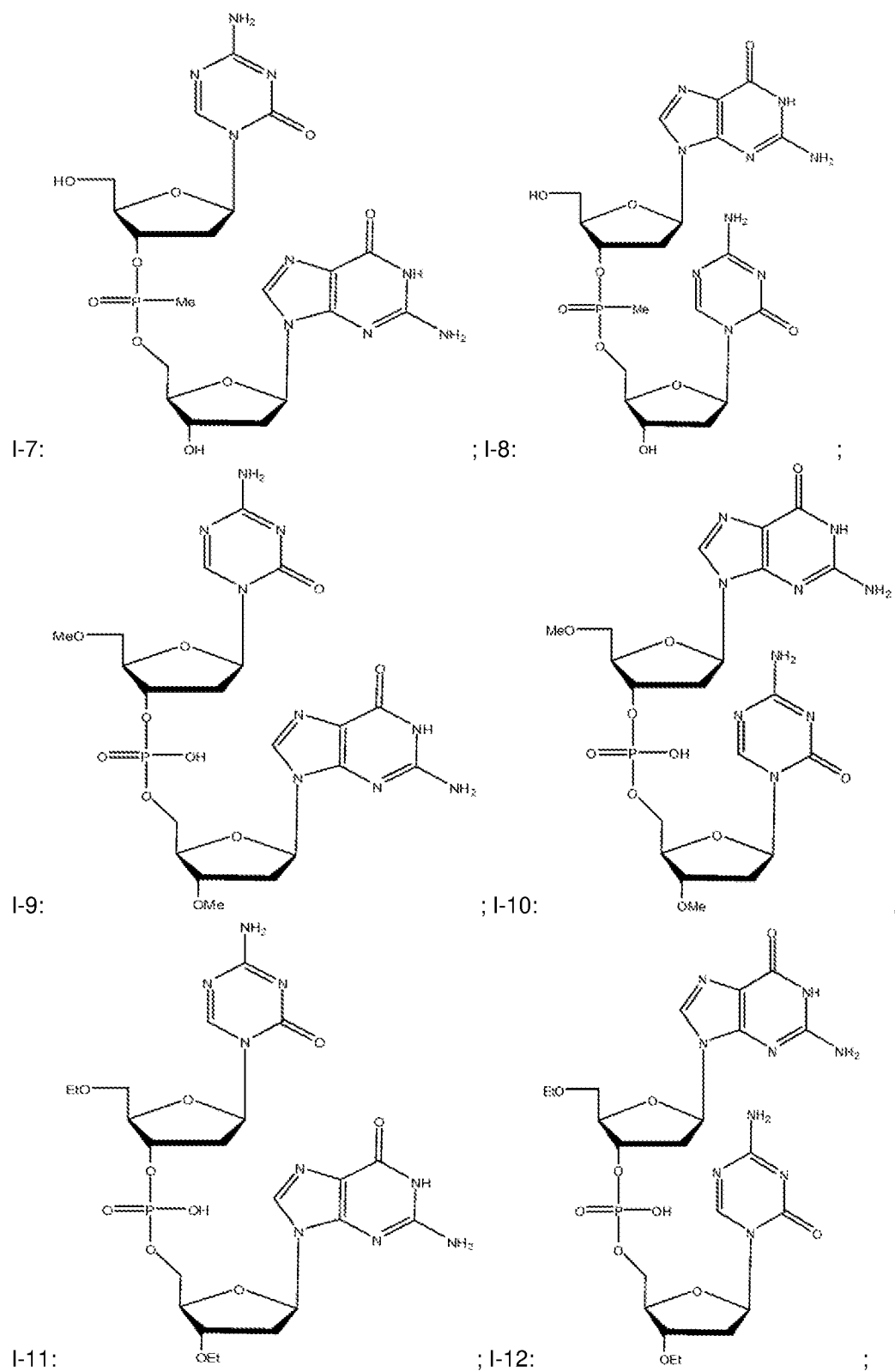


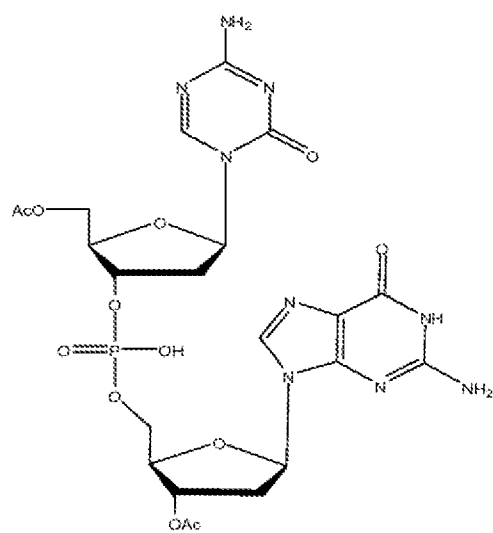
I-5:



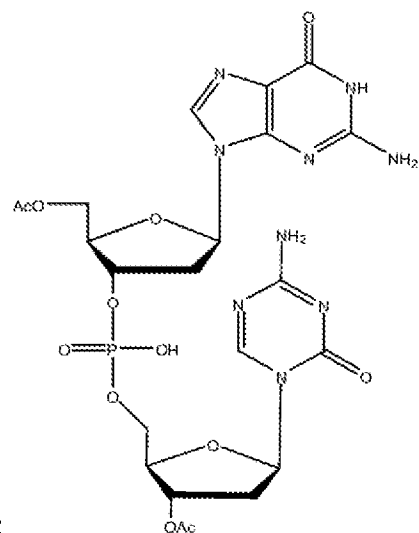
; I-6:

;



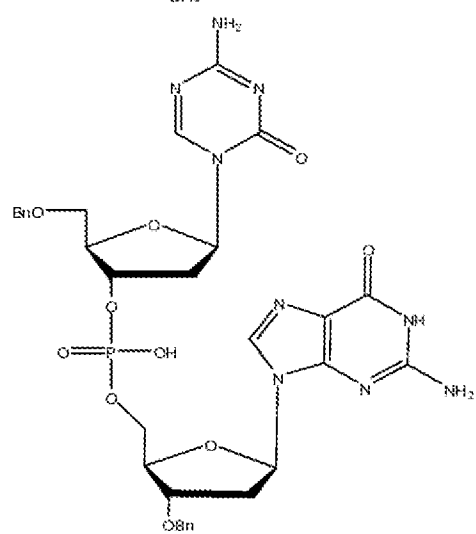


I-13:

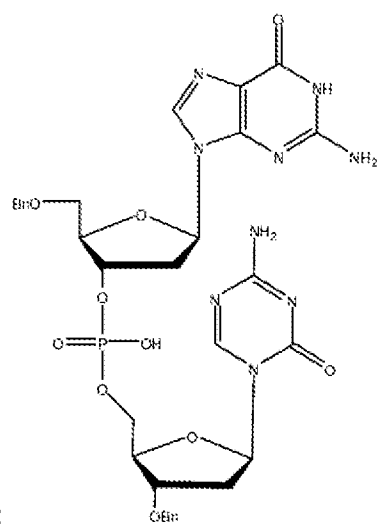


; I-14:

;

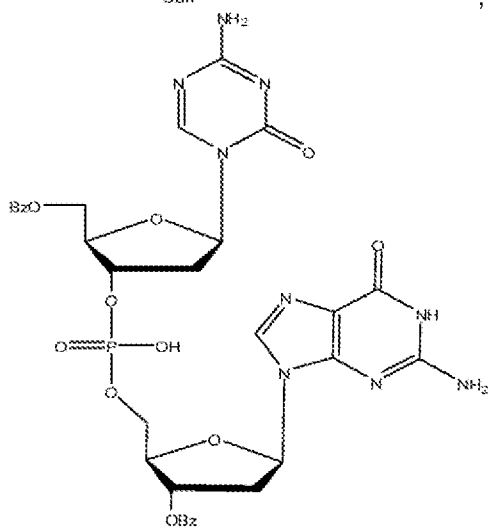


I-15:

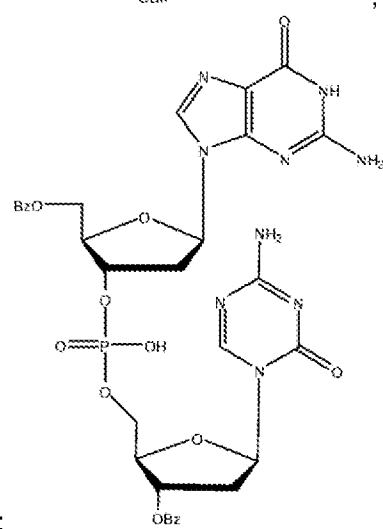


; I-16:

;



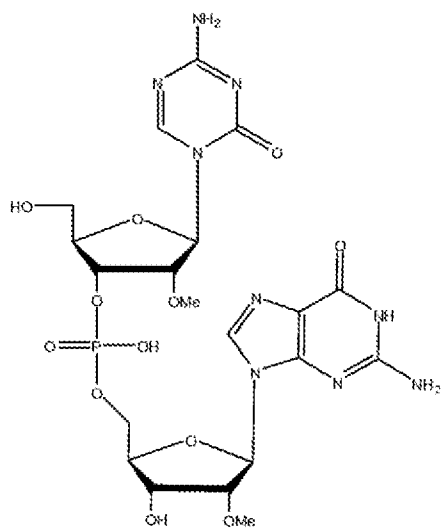
I-17:



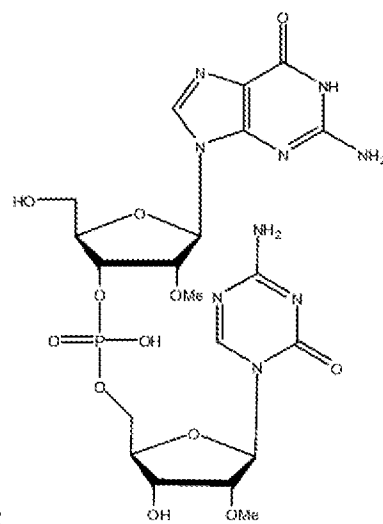
; I-18:

;

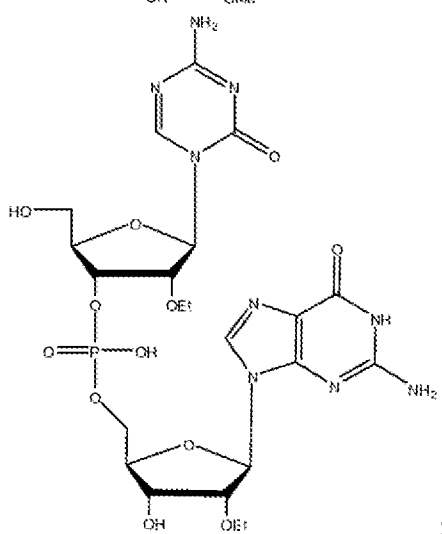




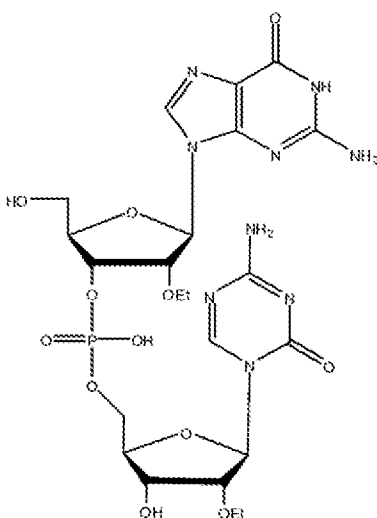
I-25:



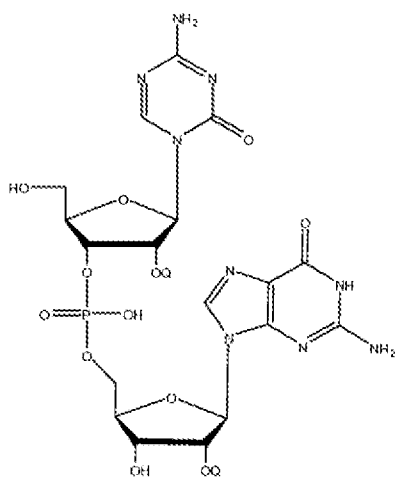
; I-26:



I-27:

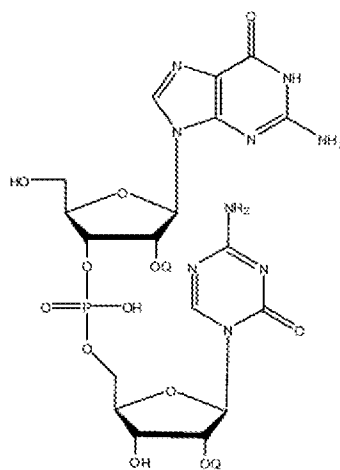


; I-28:



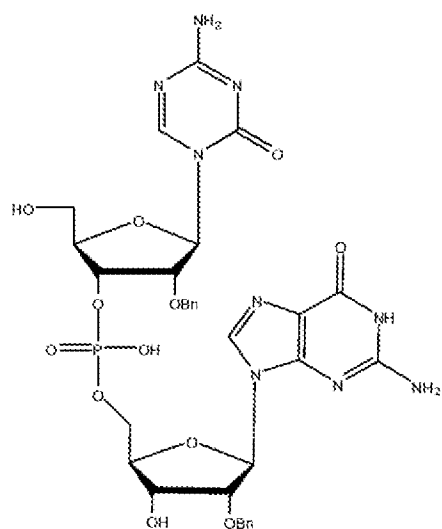
I-29:

OQ = OCH₂CH₂OMe

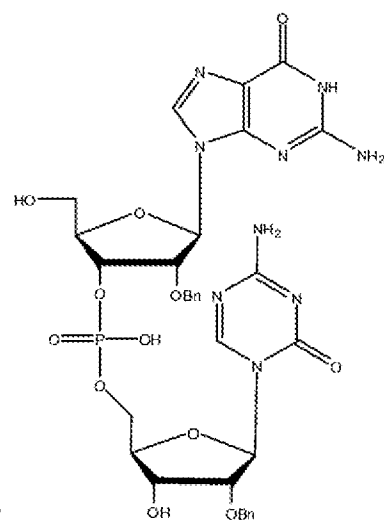


; I-30:

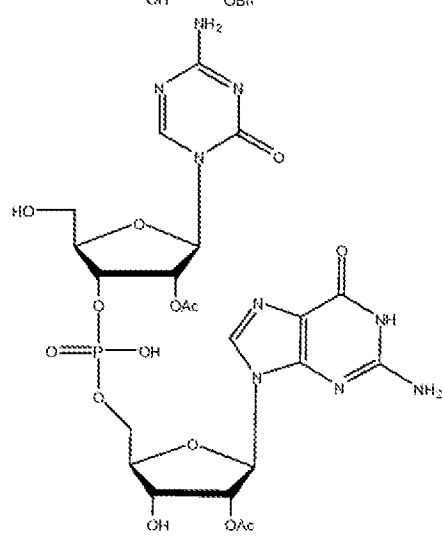
OQ = OCH₂CH₂OMe



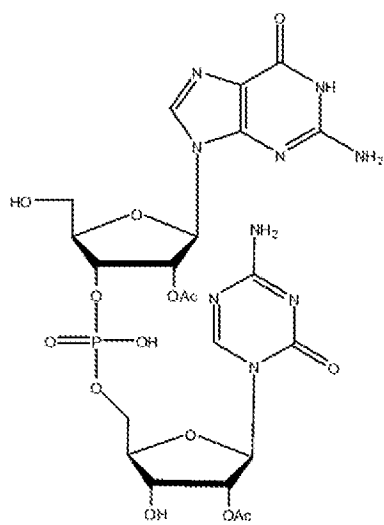
I-31:



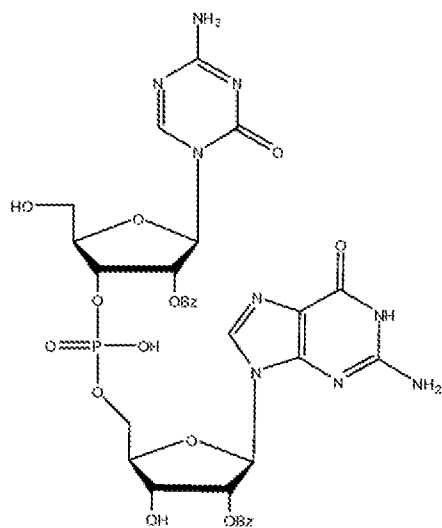
; I-32:



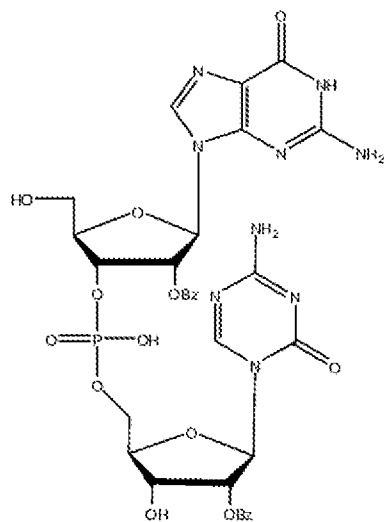
I-33:



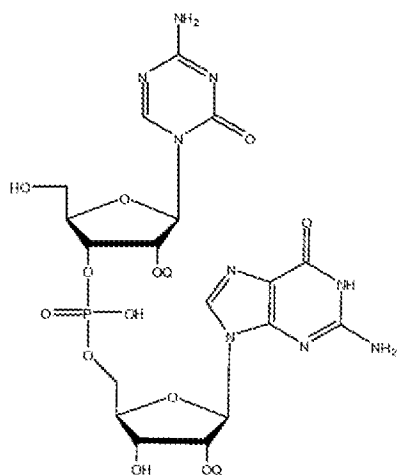
; I-34:



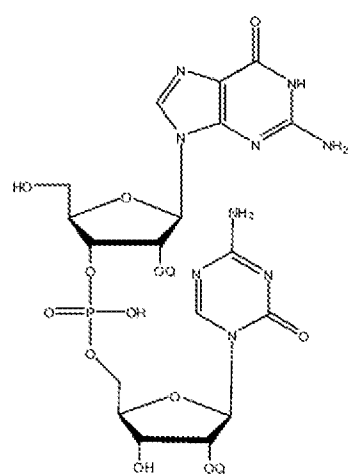
I-35:



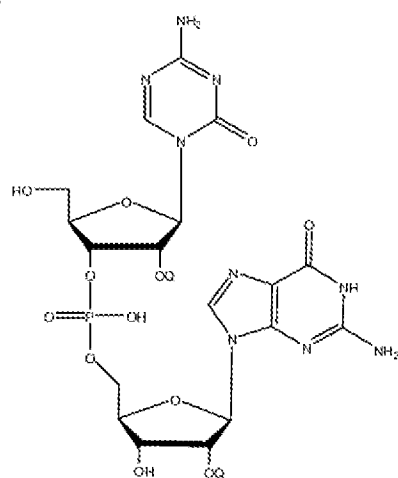
; I-36:



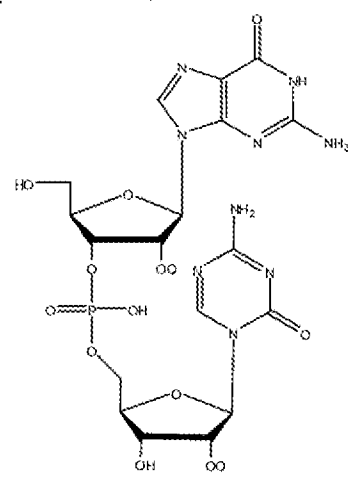
I-37: $OQ = OCOOEt$



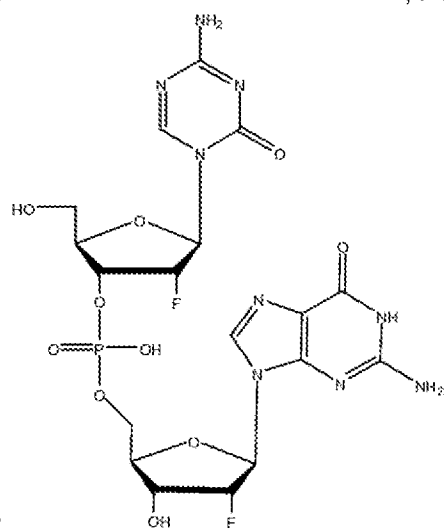
; I-38: $OQ = OCOOEt$;



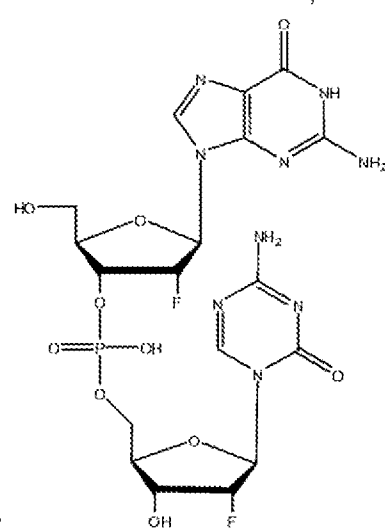
I-39: $OQ = OCON(Me)_2$



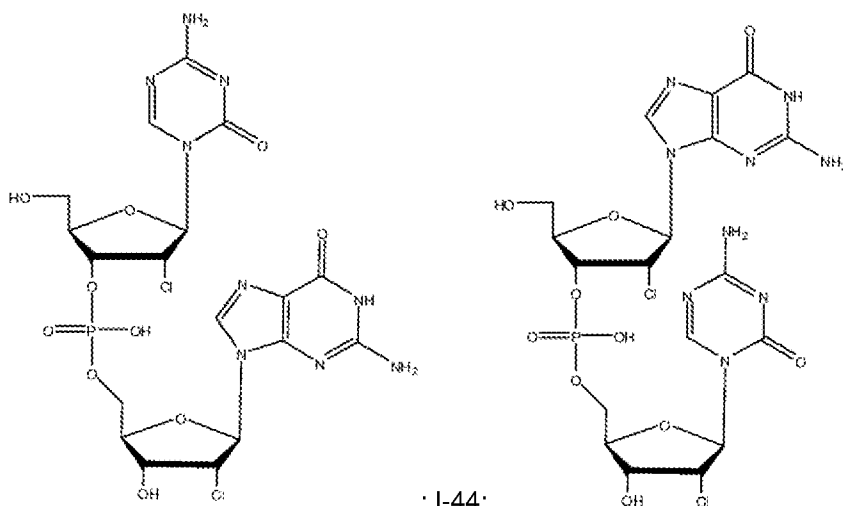
; I-40: $OQ = OCON(Me)_2$;



I-41:



; I-42: ;



I-43:

I-44:

і фармацевтично прийнятні солі кожної з перерахованого.

[0081] Сполуки, описані тут, можуть бути синтезовані способами, відомими в області техніки, наприклад, синтезом у розчині або твердофазним синтезом. Описи синтезу сполук за винаходом й опис механізму дії сполук за винаходом див. у Патенті США № 7700567, який включений сюди у всій повноті за допомогою посилання.

Склади за винаходом

[0082] Склади, описані тут, забезпечують фармацевтично корисні склади, що містять будь-яку сполуку, описану тут у формі з високою розчинністю, малим об'ємом ін'єкції й з гарною хімічною стабільністю, і строком зберігання. Завдяки цим властивостям виходять склади, які зберігають високий процентний рівень від вихідної ефективності й доставляють терапевтично ефективну кількість сполуки навіть після тривалого зберігання при кімнатній температурі або нижче її. У деяких варіантах втілення за винаходом пропонується склад, що містить сполуку

Формули I або її фармацевтично прийнятну сіль:

(5-азацитозина група)-L-(гуанінова група) (I),

де L є фосфоровмісним лінкером, у якому кількість атомів фосфору в L рівно 1. У деяких варіантах втілення за винаходом пропонується склад, що містить: а) сполуку Формули I або її фармацевтично прийнятну сіль:

(5-азацитозина група)-L-(гуанінова група) (I),

де L є фосфоровмісним лінкером, у якому кількість атомів фосфору в L рівно 1; і (б) розчинник, що містить: від приблизно 45 % до приблизно 85 % пропіленгліколю, від приблизно 5 % до приблизно 45 % гліцерину й від 0 % до приблизно 30 % етанолу; і в) необов'язково, фармацевтично прийнятний допоміжний компонент. Необмежуючі приклади сполук, придатних для використання в складах за винаходом, включають сполуки Формули I, у яких L має Формулу II. Необмежуючі приклади сполук, придатних для використання в складах за винаходом, включають сполуки I-(1-44).

[0083] Склади можуть бути розчинами або суспензіями сполуки в розчиннику або суміші розчинників. Необмежуючі приклади підходящих розчинників включають пропіленгліколь, гліцерин, етанол і будь-які комбінації перерахованого. Склади можуть виготовлятися у вигляді неводних складів. Склади можуть бути безводними або практично безводними.

[0084] Суміш розчинників може містити процентну кількість пропіленгліколю за масою або за об'ємом. У деяких варіантах втілення процентний вміст пропіленгліколю може бути щонайменше 10 %, щонайменше 20 %, щонайменше 30 %, щонайменше 40 %, щонайменше 50 %, щонайменше приблизно 10 %, щонайменше приблизно 20 %, щонайменше приблизно 30 %, щонайменше приблизно 40 % або щонайменше приблизно 50 %. У деяких варіантах втілення процентний вміст пропіленгліколю може бути максимально 90 %, максимально 80 %, максимально 70 %, максимально 60 %, максимально приблизно 90 %, максимально приблизно 80 %, максимально приблизно 70 % або максимально приблизно 60 %. У деяких варіантах втілення процентний вміст пропіленгліколю може становити від 30 % до 90 %, від 45 % до 85 %, від 55 % до 75 %, від 60 % до 70 %, від приблизно 30 % до приблизно 90 %, від приблизно 45 % до приблизно 85 %, від приблизно 55 % до приблизно 75 % або від приблизно 60 % до приблизно 70 %. У деяких варіантах втілення процентний вміст пропіленгліколю може становити 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, приблизно 30 %, приблизно 35 %, приблизно 40 %, приблизно 45 %, приблизно 50 %, приблизно 55 %, приблизно

60 %, приблизно 65 %, приблизно 70 %, приблизно 75 %, приблизно 80 %, приблизно 85 % або приблизно 90 %.

[0085] Суміш розчинників може містити процентну кількість гліцерину за масою або за об'ємом. У деяких варіантах втілення процентний вміст гліцерину може становити щонайменше 5 %, щонайменше 10 %, щонайменше 15 %, щонайменше 25 %, щонайменше 30 %, щонайменше приблизно 5 %, щонайменше приблизно 10 %, щонайменше приблизно 15 %, щонайменше приблизно 25 % або щонайменше приблизно 30 %. У деяких варіантах втілення процентний вміст гліцерину може бути максимально 70 %, максимально 60 %, максимально 50 %, максимально 40 %, максимально 30 %, максимально приблизно 70 %, максимально приблизно 60 %, максимально приблизно 50 %, максимально приблизно 40 % або максимально приблизно 30 %. У деяких варіантах втілення процентний вміст гліцерину може становити від 0 % до 50 %, від 5 % до 45 %, від 15 % до 35 %, від 20 % до 30 %, від 0 % до приблизно 50 %, від приблизно 5 % до приблизно 45 %, від приблизно 15 % до приблизно 35 % або від приблизно 20 % до приблизно 30 %. У деяких варіантах втілення процентний вміст гліцерину може становити 0 %, 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, приблизно 5 %, приблизно 10 %, приблизно 15 %, приблизно 20 %, приблизно 25 %, приблизно 30 %, приблизно 35 %, приблизно 40 %, приблизно 45 % або приблизно 50 %.

[0086] Суміш розчинників може містити процентну кількість етанолу за масою або за об'ємом. У деяких варіантах втілення процентний вміст етанолу може становити щонайменше 1 %, щонайменше 3 %, щонайменше 5 %, щонайменше 10 %, щонайменше 15 %, щонайменше приблизно 1 %, щонайменше приблизно 3 %, щонайменше приблизно 5 %, щонайменше приблизно 10 % або щонайменше приблизно 15 %. У деяких варіантах втілення процентний вміст етанолу може бути максимально 30 %, максимально 25 %, максимально 20 %, максимально 15 %, максимально 10 %, максимально приблизно 30 %, максимально приблизно 25 %, максимально приблизно 20 %, максимально приблизно 15 % або максимально приблизно 10 %. У деяких варіантах втілення процентний вміст етанолу може становити від 0 % до 30 %, від 0 % до 25 %, від 0 % до 20 %, від 5 % до 15 %, від 0 % до приблизно 30 %, від 0 % до приблизно 25 %, від 0 % до приблизно 20 % або від приблизно 5 % до приблизно 15 %. У деяких варіантах втілення процентний вміст етанолу може становити 0 %, 1 %, 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 %, 15 %, приблизно 1 %, приблизно 2 %, приблизно 3 %, приблизно 4 %, приблизно 5 %, приблизно 6 %, приблизно 7 %, приблизно 8 %, приблизно 9 %, приблизно 10 %, приблизно 11 %, приблизно 12 %, приблизно 13 %, приблизно 14 % або приблизно 15 %.

[0087] У деяких варіантах втілення розчинник або суміш розчинників містить від 45 % до 85 % пропиленгліколю, від 5 % до 45 % гліцерину й від 0 % до 30 % етанолу. У деяких варіантах втілення розчинник або суміш розчинників містить від приблизно 45 % до приблизно 85 % пропиленгліколю, від приблизно 5 % до приблизно 45 % гліцерину й від 0 % до приблизно 30 % етанолу. У деяких варіантах втілення розчинник або суміш розчинників складається, по суті, із пропиленгліколю в кількості від 45 % до 85 %, гліцерину в кількості від 5 % до 45 % і етанолу в кількості від 0 % до 30 %. У деяких варіантах втілення розчинник або суміш розчинників складається, по суті, із пропиленгліколю в кількості від приблизно 45 % до приблизно 85 %, гліцерину в кількості від приблизно 5 % до приблизно 45 % і етанолу в кількості від 0 % до приблизно 30 %. У деяких варіантах втілення розчинник або суміш розчинників містить від 45 % до 85 % пропиленгліколю, від 5 % до 45 % гліцерину й від 0 % до 30 % етанолу. У деяких варіантах втілення розчинник або суміш розчинників містить від приблизно 45 % до приблизно 85 % пропиленгліколю, від приблизно 5 % до приблизно 45 % гліцерину й від 0 % до приблизно 30 % етанолу.

[0088] У деяких варіантах втілення розчинник або суміш розчинників містить від 55 % до 75 % пропиленгліколю, від 15 % до 35 % гліцерину й від 0 % до 20 % етанолу. У деяких варіантах втілення розчинник або суміш розчинників містить від приблизно 55 % до приблизно 75 % пропиленгліколю, від приблизно 15 % до приблизно 35 % гліцерину й від 0 % до приблизно 20 % етанолу. У деяких варіантах втілення розчинник або суміш розчинників складається, по суті, із пропиленгліколю в кількості від 55 % до 75 %, гліцерину в кількості від 15 % до 35 % і етанолу в кількості від 0 % до 20 %. У деяких варіантах втілення розчинник або суміш розчинників складається, по суті, із пропиленгліколю в кількості від приблизно 55 % до приблизно 75 %, гліцерину в кількості від приблизно 15 % до приблизно 35 % і етанолу в кількості від 0 % до приблизно 20 %. У деяких варіантах втілення розчинник або суміш розчинників є від 55 % до 75 % пропиленгліколю, від 15 % до 35 % гліцерину й від 0 % до 20 % етанолу. У деяких варіантах втілення розчинник або суміш розчинників є від приблизно 55 % до приблизно 75 % пропиленгліколю, від приблизно 15 % до приблизно 35 % гліцерину й від 0 % до

приблизно 20 % етанолу.

[0089] У деяких варіантах втілення розчинник або суміш розчинників містить від 60 % до 70 % пропиленгліколю, від 20 % до 30 % гліцерину й від 5 % до 15 % етанолу. У деяких варіантах втілення розчинник або суміш розчинників містить від приблизно 60 % до приблизно 70 % пропиленгліколю, від приблизно 20 % до приблизно 30 % гліцерину й від приблизно 5 % до приблизно 15 % етанолу. У деяких варіантах втілення розчинник або суміш розчинників складається, по суті, із пропиленгліколю в кількості від 60 % до 70 %, гліцерину в кількості від 20 % до 30 % і етанолу в кількості від 5 % до 15 %. У деяких варіантах втілення розчинник або суміш розчинників складається, по суті, із пропиленгліколю в кількості від приблизно 60 % до приблизно 70 %, гліцерину в кількості від приблизно 20 % до приблизно 30 % і етанолу в кількості від приблизно 5 % до приблизно 15 %. У деяких варіантах втілення розчинник або суміш розчинників містить від 60 % до 70 % пропиленгліколю, від 20 % до 30 % гліцерину й від 5 % до 15 % етанолу. У деяких варіантах втілення розчинник або суміш розчинників містить від приблизно 60 % до приблизно 70 % пропиленгліколю, від приблизно 20 % до приблизно 30 % гліцерину й від приблизно 5 % до приблизно 15 % етанолу.

[0090] У деяких варіантах втілення розчинник або суміш розчинників містить 65 % пропиленгліколю, 25 % гліцерину й 10 % етанолу. У деяких варіантах втілення розчинник або суміш розчинників містить приблизно 65 % пропиленгліколю, приблизно 25 % гліцерину й приблизно 10 % етанолу. У деяких варіантах втілення розчинник або суміш розчинників складається в основному з 65 % пропиленгліколю, 25 % гліцерину й 10 % етанолу. У деяких варіантах втілення розчинник або суміш розчинників складається в основному із приблизно 65 % пропиленгліколю, приблизно 25 % гліцерину й приблизно 10 % етанолу. У деяких варіантах втілення розчинник або суміш розчинників містить 65 % пропиленгліколю, 25 % гліцерину й 10 % етанолу. У деяких варіантах втілення розчинник або суміш розчинників містить приблизно 65 % пропиленгліколю, приблизно 25 % гліцерину й приблизно 10 % етанолу.

[0091] Сполука може виготовлятися, зберігатися, транспортуватися й використовуватися в безводній або практично безводній формі. Розчинник може бути висушений перед виготовленням сполуки, а сполука може бути висушена, наприклад, ліофілізацією. Осушувач, або дессикант, може використовуватися при виготовленні, зберіганні, транспортуванні або використанні для регулювання змісту води. Необмежуючі приклади осушувачів включають силікагель, кальцію сульфат, кальцію хлорид, кальцію фосфат, натрію хлорид, натрію бікарбонат, натрію сульфат, натрію фосфат, монтмориллоніт, молекулярні сита (гранульовані або в порошок), оксид алюмінію, оксид титану, оксид цирконію й натрію пірофосфат. Осушувач може безпосередньо контактувати зі складом, може бути впроваджений у композицію у вигляді пакетика із проникною мембраною або зберігатися зі складом в закритому середовищі, наприклад, в ексікаторі, так, щоб осушувач і склад одночасно перебували в контакті з контролюваною атмосферою. Осушувач може бути вилучений з композиції, наприклад, фільтруванням або канюляцією. Крім цього, композиція може зберігатися в запечатаному контейнері в контрольованій атмосфері, що складається переважно з азоту або аргону, або збагачена ними.

[0092] Безводні або практично безводні умови продовжують строк зберігання при кімнатній й зниженій температурах складу, розкриті тут. Ця перевага знижує витрати, пов'язані зі зберіганням, транспортуванням і витоками складу, підвищує зручність зберігання й використання й дозволяє уникнути необхідності введення холодних складів, тим самим підвищуючи толерантність і прихильність суб'єкта режиму зі складом за винаходом.

[0093] Сполука може додатково включати фармацевтично прийнятний допоміжний компонент. Необмежуючі приклади допоміжних компонентів включають маннітол, сорбітол, лактозу, декстрозу й циклодекстрини. Допоміжні компоненти можуть додаватися для зміни щільності, реологічних властивостей, однорідності й в'язкості складу.

[0094] Склад може містити кислотні або лужні допоміжні компоненти для модулювання кислотності або лужності складу. Необмежуючі приклади кислот, придатних для підвищення кислотності сполуки, включають соляну кислоту, бромистоводневу кислоту, йодистоводневу кислоту, сірчану кислоту, фосфорну кислоту, азотну кислоту, аскорбінову кислоту, лимонну кислоту, винну кислоту, молочну кислоту, щавлеву кислоту, мурашину кислоту, бензолсульфонову кислоту, бензойну кислоту, малеїнову кислоту, глутамінову кислоту, бурштинову кислоту, аспарагінову кислоту, диатризойну кислоту й оцтову кислоту. Необмежуючі приклади основ, придатних для підвищення лужності складу, включають літію гідроксид, натрію гідроксид, калію гідроксид, натрію карбонат, натрію бікарбонат, натрію фосфат, калію фосфат, натрію ацетат, натрію бензоат, тетрабутиламмонію ацетат, тетрабутиламмонію бензоат і триалкіламіни. Також для модулювання кислотності або лужності

можуть використовуватися багатофункціональні добавки, такі як етилендіамінтетраоцтова кислота (ЕДТА).

[0095] Сполука, розкрита тут, може бути присутня у складі в будь-якій кількості. У деяких варіантах втілення сполука перебуває в концентрації від 1 мг/мл до 130 мг/мл, від 10 мг/мл до 130 мг/мл, від 40 мг/мл до 120 мг/мл, від 80 мг/мл до 110 мг/мл, від приблизно 1 мг/мл до приблизно 130 мг/мл, від приблизно 10 мг/мл до приблизно 130 мг/мл, від приблизно 40 мг/мл до приблизно 120 мг/мл або від приблизно 80 мг/мл до приблизно 110 мг/мл. У деяких варіантах втілення сполука перебуває в концентрації 10 мг/мл, 20 мг/мл, 30 мг/мл, 40 мг/мл, 50 мг/мл, 60 мг/мл, 70 мг/мл, 80 мг/мл, 90 мг/мл, 100 мг/мл, 110 мг/мл, 120 мг/мл, 130 мг/мл, 140 мг/мл, 150 мг/мл, 160 мг/мл, 170 мг/мл, 180 мг/мл, 190 мг/мл, 200 мг/мл, приблизно 10 мг/мл, приблизно 20 мг/мл, приблизно 30 мг/мл, приблизно 40 мг/мл, приблизно 50 мг/мл, приблизно 60 мг/мл, приблизно 70 мг/мл, приблизно 80 мг/мл, приблизно 90 мг/мл, приблизно 100 мг/мл, приблизно 110 мг/мл, приблизно 120 мг/мл, приблизно 130 мг/мл, приблизно 140 мг/мл, приблизно 150 мг/мл, приблизно 160 мг/мл, приблизно 170 мг/мл, приблизно 180 мг/мл, приблизно 190 мг/мл або приблизно 200 мг/мл. У деяких варіантах втілення сполука присутня в концентрації 100 мг/мл. У деяких варіантах втілення сполука присутня в концентрації приблизно 100 мг/мл.

[0096] Склад може бути виготовлений шляхом контактування сполуки, описаного тут, з розчинником або сумішшю розчинників. Альтернативна сполука може контактувати з одним розчинником з послідовним додаванням інших розчинників у суміші або окремо. Якщо підсумкова форма є розчином, то повне розчинення може бути досягнуте на будь-якому етапі способу, зручному для виробництва. Необов'язкові добавки можуть вводитися до складу на будь-якому етапі способу, зручному для виробництва.

[0097] Виготовлення складу, необов'язково, може бути прискорене шляхом перемішування, підігріву або продовження періоду розчинення. Необмежуючі приклади перемішування включають струшування, обробку ультразвуком, змішування, збовтування, вихрове перемішування і їх комбінації.

[0098] У деяких варіантах втілення склад, необов'язково, стерилізують. Необмежуючі приклади методик стерилізації включають фільтрування, хімічну дезінфекцію, опромінення й нагрівання.

[0099] Сполуки за винаходом ефективні для збереження терапевтичної сполуки й уповільнення розкладання при зберіганні й роботі з ним, тим самим підтримуючи ефективність сполуки й складу з ним.

[00100] Одним прикладом умов зберігання є зберігання складу за винаходом при 2-8 °C протягом періоду часу, наприклад, рівного добі, тижню, місяцю, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 або 12 місяцям, приблизно року або довше року. У деяких варіантах втілення склад зберігає приблизно 50 %, приблизно 55 %, приблизно 60 %, приблизно 65 %, приблизно 70 %, приблизно 75 %, приблизно 80 %, приблизно 85 %, приблизно 90 %, приблизно 95 % або приблизно 100 % ефективності після зберігання протягом 3 місяців при 2-8 °C.

[00101] Одним прикладом умов зберігання є зберігання складу за винаходом при 25 °C і 60 % відносної вологості протягом періоду часу, наприклад, рівного добі, тижню, місяцю, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 або 12 місяцям, приблизно року або довше року. У деяких варіантах втілення склад зберігає приблизно 50 %, приблизно 55 %, приблизно 60 %, приблизно 65 %, приблизно 70 %, приблизно 75 %, приблизно 80 %, приблизно 85 %, приблизно 90 %, приблизно 95 % або приблизно 100 % ефективності після зберігання протягом 3 місяців при 25 °C і 60 % відносної вологості.

Диметилсульфоксид (ДМСО) для використання за винаходом

[00102] При використанні ДМСО в якості розчинника за винаходом можна зменшити нефасований об'єм і об'єм наповнення (нефасований об'єм і об'єм наповнення можуть бути знижені до 1/5-ой від об'єму водних систем) і усунути тимчасові температурні обмеження при масштабуванні. Крім цього, при використанні практично безводного ДМСО суттєво підвищується стабільність: підвищення концентрації води корелює зі зниженням стабільності (як показано на Фігурі 4, де представлене % зміна загальної кількості родинних домішок у натрієвій солі сполуки формули I-1 при зберіганні в ДМСО або ДМСО/вода (вода для ін'єкцій, "ВДІ") при 25 °C/60 % відносної вологості протягом 24 годин).

[00103] За винаходом може використовуватися будь-яке джерело ДМСО. У деяких варіантах втілення джерело ДМСО придатний для медичного й лікарського застосування, наприклад, відповідає статтям фармакопеї США або Європейської фармакопеї, або проводиться відповідно до рекомендацій з належної виробничої практики активних фармацевтичних компонентів. За винаходом можуть використовуватися такі марки як безводний, для аналізу, для ВЕЖХ або фармацевтичний розчинник.

[00104] У деяких варіантах втілення ДМСО для використання за винаходом містить малі кількості домішок, наприклад, <0,2 % води за Карлом Фішером, <0,01 % нелетучого залишку й/або <0,1 % родинних сполук.

[00105] У деяких варіантах втілення замість ДМСО можуть використовуватися ізоетерні аналоги ДМСО. У деяких варіантах втілення ізоетерним аналогом ДМСО є речовина, у якому один або більш атом(ів) заміщене на родинний ізоотоп, наприклад, водень на дейтерій.

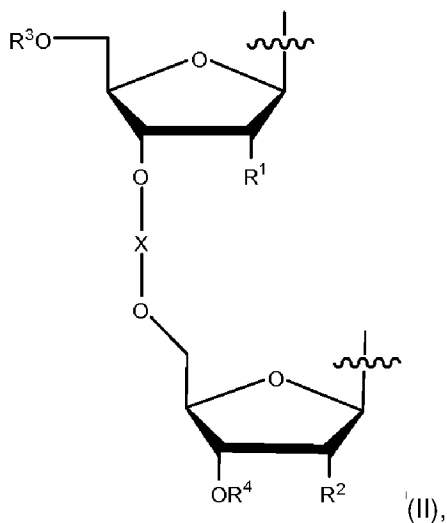
ДОДАТКОВІ ВАРІАНТИ ВТІЛЕННЯ

Варіант втілення 1. Склад, що містить: а) сполука Формули I або її фармацевтично прийнятну сіль:

(5-азацитозинова група)-L-(гуанінова група) (I),

де L є фосфоровмісним лінкером, у якому кількість атомів фосфору в L рівно 1; і (б) розчинник, що містить: від приблизно 45 % до приблизно 85 % пропиленгліколю, від приблизно 5 % до приблизно 45 % гліцерину й від 0 % до приблизно 30 % етанолу; і в) необов'язково, фармацевтично прийнятний допоміжний компонент.

Варіант втілення 2. Склад за варіантом втілення 1, що відрізняється тим, що L має формулу (II)



де R¹ і R² незалежно є H, OH, алкоксильною групою, алкоксиалкоксильною групою, ацилоксильною групою, карбонатною групою, карбаматною групою або галогеном; R³ є H або R³, разом з атомом кисню, з яким зв'язаний R³, утворює простий ефір, складний ефір, карбонат або карбамат; R⁴ є H або R⁴, разом з атомом кисню, з яким зв'язаний R⁴, утворює простий ефір, складний ефір, карбонат або карбамат; а X, разом з атомами кисню, з якими зв'язаний X, утворює складний фосфо діефір, складний фосфоротіоатний діефір, складний боранофосфатний діефір або складний метилфосфонатний діефір.

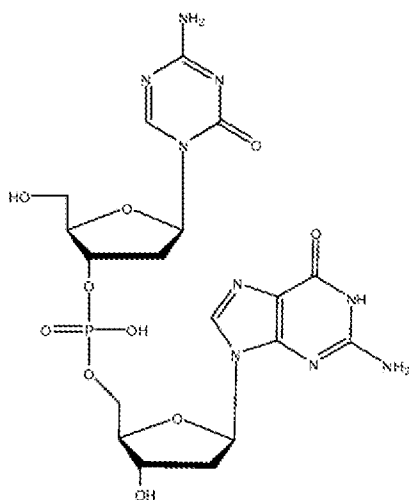
Варіант втілення 3. Склад за варіантом втілення 2, що відрізняється тим, що R¹ і R² незалежно є H, OH, OMe, OEt, OCH₂CH₂OMe, OBn або F.

Варіант втілення 4. Склад за кожним з варіантів втілення 2 і 3, що відрізняється тим, що X, разом з атомами кисню, з якими зв'язаний X, утворює складний фосфо діефір.

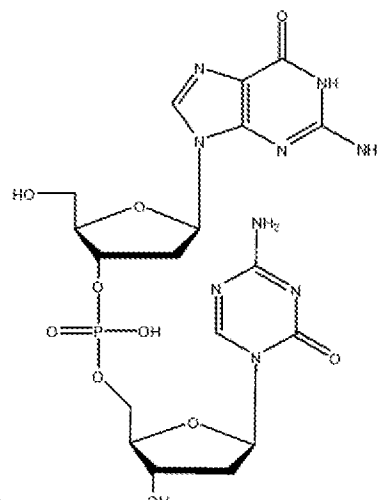
Варіант втілення 5. Склад за кожним з варіантів втілення 2-4, що відрізняється тим, що R¹ і R² є H.

Варіант втілення 6. Склад за кожним з варіантів втілення 1-5, що відрізняється тим, що сполука Формули I є кожним з I-(1-44).

Варіант втілення 7. Склад за кожним з варіантів втілення 1-6, що відрізняється тим, що сполука Формули I є:



I-1:



або I-2:

Варіант втілення 8. Склад за кожним з варіантів втілення 1-7, що відрізняється тим, що розчинник містить: приблизно 65 % пропіленгліколю, приблизно 25 % гліцерину й приблизно 10 % етанолу.

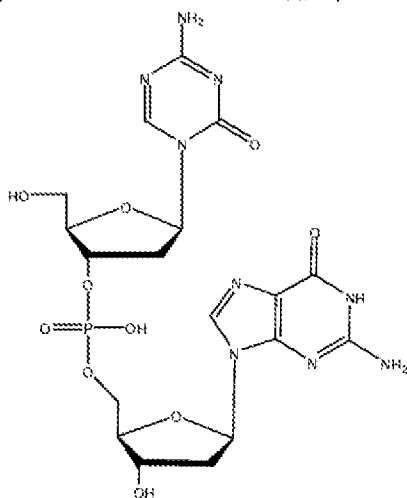
5 Варіант втілення 9. Склад за кожним з варіантів втілення 1-8, що відрізняється тим, що сполука практично безводна.

Варіант втілення 10. Склад за кожним з варіантів втілення 1-9, що відрізняється тим, що сполука присутня в концентрації від приблизно 10 мг/мл до приблизно 130 мг/мл.

10 Варіант втілення 11. Склад за кожним з варіантів втілення 1-10, що відрізняється тим, що склад є розчином.

Варіант втілення 12. Склад за кожним з варіантів втілення 1-11, що відрізняється тим, що склад зберігає приблизно 95 % ефективності після зберігання протягом 3 місяців при 2-8 °C або приблизно 68 % ефективності після зберігання протягом 3 місяців при 25 °C і 60 % відносної вологості.

15 Варіант втілення 13. Склад, що містить: а) сполуку формули:



I-1

або її фармацевтично прийнятну сіль; (б) розчинник, що містить приблизно 65 % пропіленгліколю, приблизно 25 % гліцерину й приблизно 10 % етанолу, при цьому розчинник практично безводний; і в) необов'язково, фармацевтично прийнятний допоміжний компонент.

20 Варіант втілення 14. Склад за варіантом втілення 13, що відрізняється тим, що сполука існує у вигляді натрієвої солі.

Варіант втілення 15. Склад за кожним з варіантів втілення 13 і 14, що відрізняється тим, що розчинник є 65 % пропіленгліколю, 25 % гліцерину й 10 % етанолу.

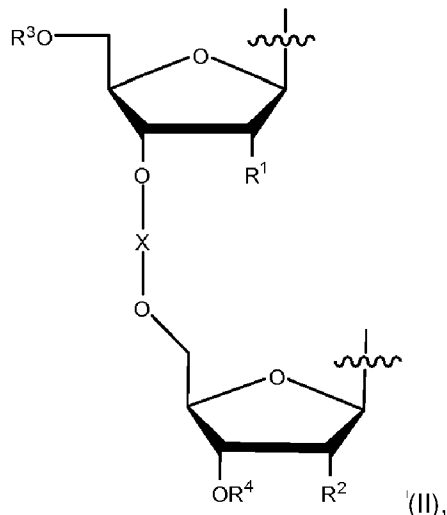
25 Варіант втілення 16. Склад за кожним з варіантів втілення 13-15, що відрізняється тим, що сполука присутня в концентрації приблизно 100 мг/мл.

Варіант втілення 17. Спосіб лікування одного або більш мієлодиспластичних синдромів, лейкемії або солідних пухлин, спосіб, що включає введення складу суб'єктові, що в цьому потребує, складу, що містить: а) терапевтично ефективна кількість сполуки Формули I або її фармацевтично прийнятної солі:

(5-азацитозинова група)-L-(гуанінова група) (I),

де L є фосфоровмісним лінкером, у якому кількість атомів фосфору в L рівно 1; (б) розчинник, що містить: від приблизно 45 % до приблизно 85 % пропіленгліколю, від приблизно 5 % до приблизно 45 % гліцерину й від 0 % до приблизно 30 % етанолу; і в) необов'язково, фармацевтично прийнятний допоміжний компонент.

Варіант втілення 18. Спосіб за варіантом втілення 17, що відрізняється тим, що L має формулу (II)



де R¹ і R² незалежно є H, OH, алкоксильною групою, алкоксиалкоксильною групою, ацилоксильною групою, карбонатною групою, карбаматною групою або галогеном; R³ є H або R³, разом з атомом кисню, з яким зв'язаний R³, утворює простий ефір, складний ефір або карбамат; R⁴ є H або R⁴, разом з атомом кисню, з яким зв'язаний R⁴, утворює простий ефір, складний ефір або карбамат; а X, разом з атомами кисню, з якими зв'язаний X, утворює складний фосфо діефір, складний фосфоротіоатний діефір, складний боранофосфатний діефір або складний метилфосфонатний діефір.

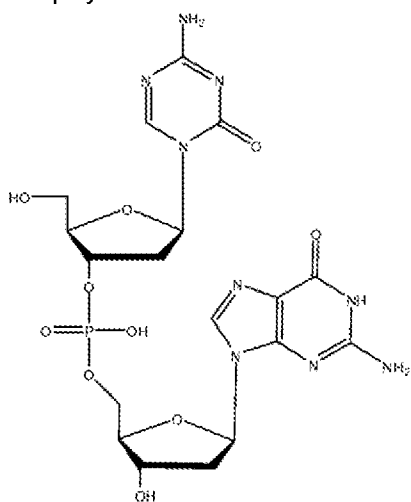
Варіант втілення 19. Спосіб за варіантом втілення 18, що відрізняється тим, що R¹ і R² незалежно є H, OH, OMe, OEt, OCH₂CH₂OMe, OBn або F.

Варіант втілення 20. Спосіб за кожним з варіантів втілення 18 і 19, що відрізняється тим, що X, разом з атомами кисню, з якими зв'язаний X, утворює складний фосфо діефір.

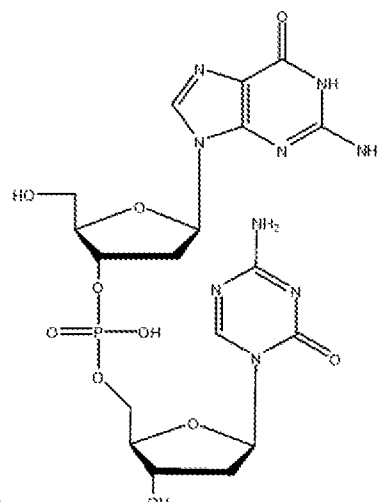
Варіант втілення 21. Спосіб за кожним з варіантів втілення 18-20, що відрізняється тим, що R¹ і R² є H.

Варіант втілення 22. Спосіб за кожним з варіантів втілення 17-21, що відрізняється тим, що сполука Формули I є кожною з I-(1-44).

Варіант втілення 23. Спосіб за кожним з варіантів втілення 17-22, що відрізняється тим, що сполука Формули I є:



I-1:



або I-2:

Варіант втілення 24. Спосіб за кожним з варіантів втілення 17-23, що відрізняється тим, що розчинник містить: приблизно 65 % пропіленгліколю, приблизно 25 % гліцерину й приблизно

10 % етанолу.

Варіант втілення 25. Спосіб за кожним з варіантів втілення 17-24, що відрізняється тим, що склад практично безводний.

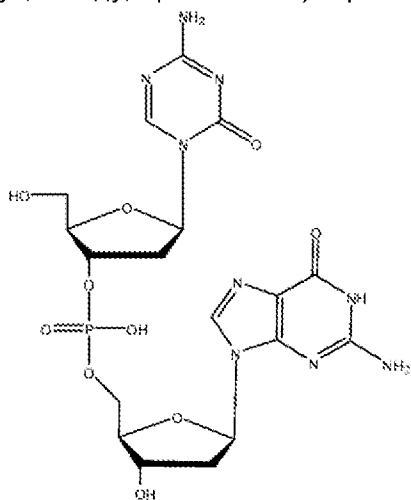
Варіант втілення 26. Спосіб за кожним з варіантів втілення 17-25, що відрізняється тим, що сполука присутня в концентрації від приблизно 10 мг/мл до приблизно 130 мг/мл.

Варіант втілення 27. Спосіб за кожним з варіантів втілення 17-26, що відрізняється тим, що склад є розчином.

Варіант втілення 28. Спосіб за кожним з варіантів втілення 17-27, що відрізняється тим, що мієлодиспластичний синдром є гострий мієлолейкоз (ГМЛ), гострий промієлоцитарний лейкоз (ГПЛ), гострий лімфобластний лейкоз (ГЛЛ) або хронічний мієлолейкоз (ХМЛ).

Варіант втілення 29. Спосіб за кожним з варіантів втілення 17-28, що відрізняється тим, що введення виконується підшкірно.

Варіант втілення 30. Спосіб лікування одного або більш мієлодиспластичних синдромів, лейкемії або солідних пухлин, спосіб, що включає введення сполуки суб'єктові, що в цьому потребує, складу, що містить: а) терапевтично ефективну кількість сполуки формули:



I-1:

або її фармацевтично прийнятної солі; (б) розчинник, що містить приблизно 65 % пропіленгліколю, приблизно 25 % гліцерину й приблизно 10 % етанолу, при цьому розчинник практично безводний; і в) необов'язково, фармацевтично прийнятний допоміжний компонент.

Варіант втілення 31. Спосіб за варіантом втілення 30, що відрізняється тим, що мієлодиспластичним синдромом є гострий мієлолейкоз (ГМЛ), гострий промієлоцитарний лейкоз (ГПЛ), гострий лімфобластний лейкоз (ГЛЛ) або хронічний мієлолейкоз (ХМЛ).

Варіант втілення 32. Спосіб за кожним з варіантів втілення 30 і 31, що відрізняється тим, що сполука існує у вигляді натрієвої солі.

Варіант втілення 33. Спосіб за кожним з варіантів втілення 30-32, що відрізняється тим, що розчинником є 65 % пропіленгліколю, 25 % гліцерину й 10 % етанолу.

Варіант втілення 34. Спосіб за кожним з варіантів втілення 30-33, що відрізняється тим, що сполука присутня в концентрації приблизно 100 мг/мл.

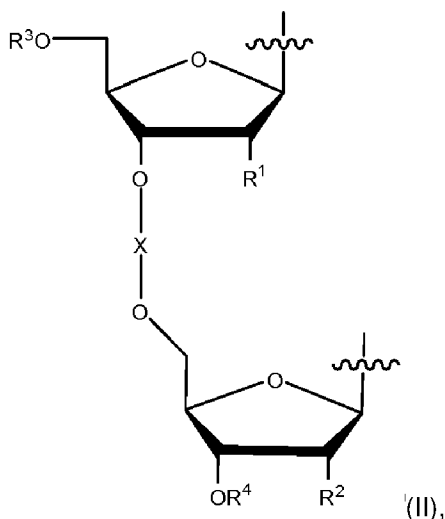
Варіант втілення 35. Спосіб за кожним з варіантів втілення 30-34, що відрізняється тим, що введення є підшкірним введенням.

Варіант втілення 36. Застосування сполуки при виготовленні лікарського засобу для лікування одного або більш мієлодиспластичних синдромів, лейкемії або солідних пухлин, лікарського засобу, що містить: а) терапевтично ефективна кількість сполуки Формули I або її фармацевтично прийнятної солі:

(5-азацитозинова група)-L-(гуанінова група) (I),

де L є фосфоровмісним лінкером, у якому кількість атомів фосфору в L рівно 1; (б) розчинник, що містить: від приблизно 45 % до приблизно 85 % пропіленгліколю, від приблизно 5 % до приблизно 45 % гліцерину й від 0 % до приблизно 30 % етанолу; і в) необов'язково, фармацевтично прийнятний допоміжний компонент.

Варіант втілення 37. Застосування за варіантом втілення 36, що відрізняється тим, що L має формулу (II)



(II),

де R¹ і R² незалежне Н, ОН, алкоксильною групою, алкоксиалкоксильною групою, ацилоксильною групою, карбонатною групою, карбаматною групою або галогеном; R³ є Н або R³, разом з атомом кисню, з яким зв'язаний R³, утворює простий ефір, складний ефір або карбамат; R⁴ є Н або R⁴, разом з атомом кисню, з яким зв'язаний R⁴, утворює простий ефір, складний ефір або карбамат; а X, разом з атомами кисню, з якими зв'язаний X, утворює складний фосфо діефір, складний фосфоротіоатний діефір, складний боранофосфатний діефір або складний метилфосфонатний діефір.

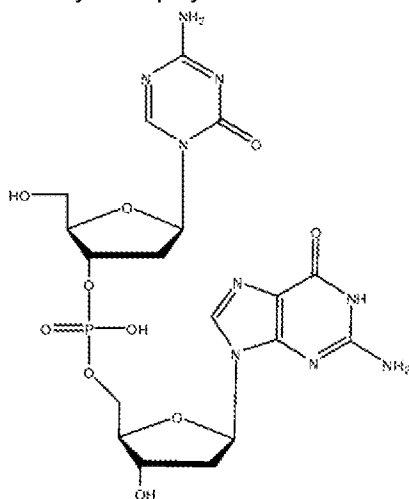
Варіант втілення 38. Застосування за варіантом втілення 37, що відрізняється тим, що R¹ і R² незалежно є Н, ОН, ОMe, OEt, OCH₂CH₂OMe, OBn або F.

Варіант втілення 39. Застосування за кожним з варіантів втілення 37 і 38, що відрізняється тим, що X, разом з атомами кисню, з якими зв'язаний X, утворює складний фосфо діефір.

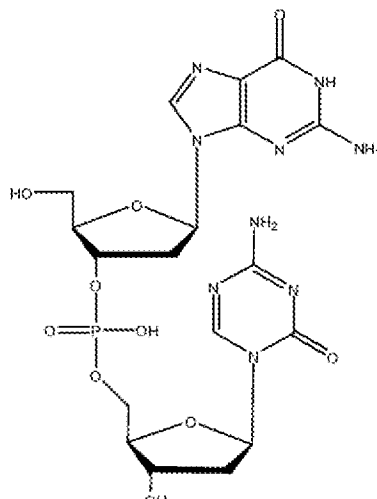
Варіант втілення 40. Застосування за кожним з варіантів втілення 37-39, що відрізняється тим, що R¹ і R² є Н.

Варіант втілення 41. Застосування за кожним з варіантів втілення 36-40, що відрізняється тим, що сполука Формули I є кожним з I-(1-44).

Варіант втілення 42. Застосування за кожним з варіантів втілення 36-41, що відрізняється тим, що сполука Формули I є:



I-1:



або I-2:

Варіант втілення 43. Застосування за кожним з варіантів втілення 36-42, що відрізняється тим, що розчинник містить: приблизно 65 % пропіленгліколю, приблизно 25 % гліцерину й приблизно 10 % етанолу.

Варіант втілення 44. Застосування за кожним з варіантів втілення 36-43, що відрізняється тим, що лікарський засіб практично безводний.

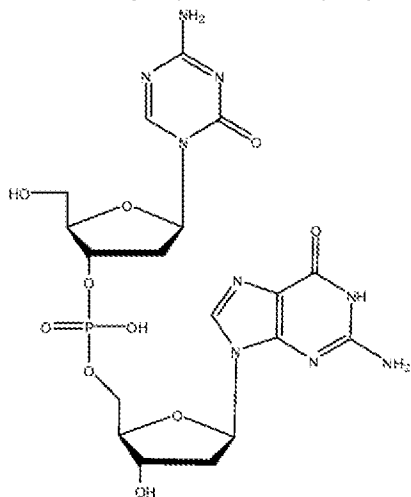
Варіант втілення 45. Застосування за кожним з варіантів втілення 36-44, що відрізняється тим, що сполука присутня в концентрації від приблизно 10 мг/мл до приблизно 130 мг/мл.

Варіант втілення 46. Застосування за кожним з варіантів втілення 36-45, що відрізняється тим, що лікарський засіб є розчином.

Варіант втілення 47. Застосування за кожним з варіантів втілення 36-46, що відрізняється тим, що мієлодиспластичним синдромом є гострий мієлолейкоз (ГМЛ), гострий промієлоцитарний лейкоз (ГПЛ), гострий лімфобластний лейкоз (ГЛЛ) або хронічний мієлолейкоз (ХМЛ).

5 Варіант втілення 48. Застосування за кожним з варіантів втілення 36-47, що відрізняється тим, що лікарський засіб придатний для підшкірного введення.

Варіант втілення 49. Застосування сполуки при виготовленні лікарського засобу для лікування одного або більш мієлодиспластичних синдромів, лейкозу або солідних пухлин, лікарського засобу, що містить: а) терапевтично ефективна кількість сполуки формули:



10 I-1:

або її фармацевтично прийнятної солі; (б) розчинник, що містить приблизно 65 % пропіленгліколю, приблизно 25 % гліцерину й приблизно 10 % етанолу, при цьому розчинник практично безводний; і в) необов'язково, фармацевтично прийнятний допоміжний компонент.

15 Варіант втілення 50. Застосування за варіантом втілення 49, що відрізняється тим, що мієлодиспластичним синдромом є гострий мієлолейкоз (ГМЛ), гострий промієлоцитарний лейкоз (ГПЛ), гострий лімфобластний лейкоз (ГЛЛ) або хронічний мієлолейкоз (ХМЛ).

Варіант втілення 51. Застосування за кожним з варіантів втілення 49 і 50, що відрізняється тим, що сполука існує у вигляді натрієвої солі.

20 Варіант втілення 52. Застосування за кожним з варіантів втілення 49-51, що відрізняється тим, що розчинник є 65 % пропіленгліколю, 25 % гліцерину й 10 % етанолу.

Варіант втілення 53. Застосування за кожним з варіантів втілення 49-52, що відрізняється тим, що сполука присутня в концентрації приблизно 100 мг/мл.

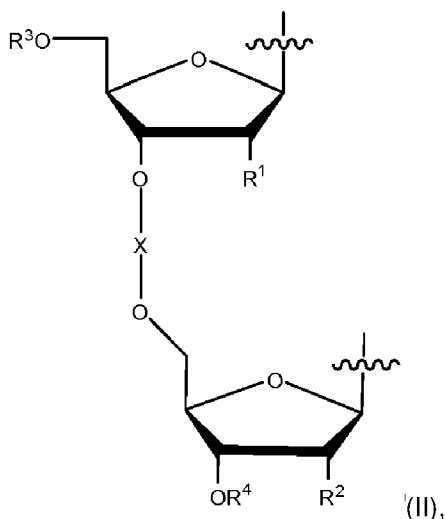
Варіант втілення 54. Застосування за кожним з варіантів втілення 49-53, що відрізняється тим, що лікарський засіб придатний для підшкірного введення.

25 Варіант втілення 55. Сполука для застосування при лікуванні одного або більш мієлодиспластичних синдромів, лейкемії або солідних пухлин, сполука, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки Формули I або її фармацевтично прийнятної солі:

(5-азацитозина група)-L-(гуанінова група) (I),

30 де L є фосфоровмісним лінкером, у якому кількість атомів фосфору в L рівно 1, причому сполука поставляється в розчиннику, що містить: від приблизно 45 % до приблизно 85 % пропіленгліколю, від приблизно 5 % до приблизно 45 % гліцерину й від 0 % до приблизно 30 % етанолу, і, необов'язково, з фармацевтично прийнятним допоміжним компонентом.

Варіант втілення 56. Сполука за варіантом втілення 55, що відрізняється тим, що L має формулу (II)



(II),

де R^1 і R^2 незалежне Н, ОН, алкоксильною групою, алкоксиалкоксильною групою, ацилоксильною групою, карбонатною групою, карбаматною групою або галогеном; R^3 є Н або R^3 , разом з атомом кисню, з яким зв'язаний R^3 , утворює простий ефір, складний ефір або карбамат; R^4 є Н або R^4 , разом з атомом кисню, з яким зв'язаний R^4 , утворює простий ефір, складний ефір або карбамат; а X , разом з атомами кисню, з якими зв'язаний X , утворює складний фосфо діефір, складний фосфоротіоатний діефір, складний боранофосфатний діефір або складний метилфосфонатний діефір.

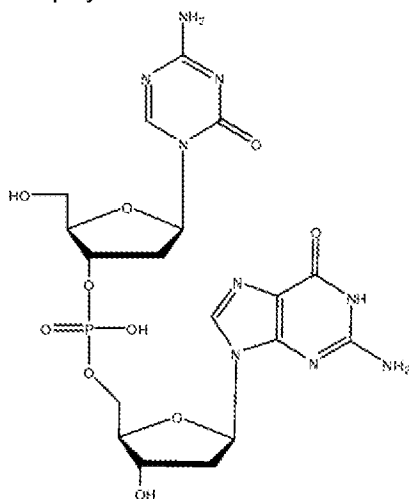
Варіант втілення 57. Сполука за варіантом втілення 56, що відрізняється тим, що R^1 і R^2 незалежно є Н, ОН, ОМе, ОЕт, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$, OBn або F.

Варіант втілення 58. Сполука за кожним з варіантів втілення 56 і 57, що відрізняється тим, що X , разом з атомами кисню, з якими зв'язаний X , утворює складний фосфо діефір.

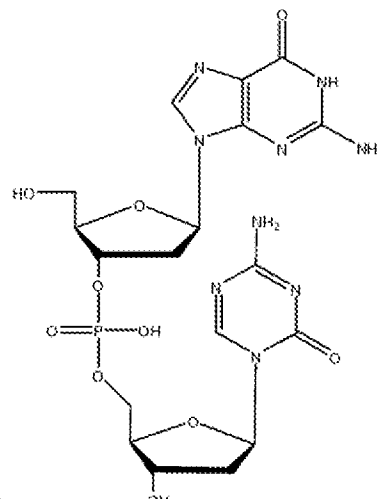
Варіант втілення 59. Сполука за кожним з варіантів втілення 56-58, що відрізняється тим, що R^1 і R^2 є Н.

Варіант втілення 60. Сполука за кожним з варіантів втілення 55-59, що відрізняється тим, що сполука Формули I є кожним з I-(1-44).

Варіант втілення 61. Сполука за кожним з варіантів втілення 55-60, що відрізняється тим, що сполука Формули I є:



I-1:



або I-2:

Варіант втілення 62. Сполука за кожним з варіантів втілення 55-61, що відрізняється тим, що розчинник містить: приблизно 65 % пропіленгліколю, приблизно 25 % гліцерину й приблизно 10 % етанолу.

Варіант втілення 63. Сполука за кожним з варіантів втілення 55-62, що відрізняється тим, що розчинник практично безводний.

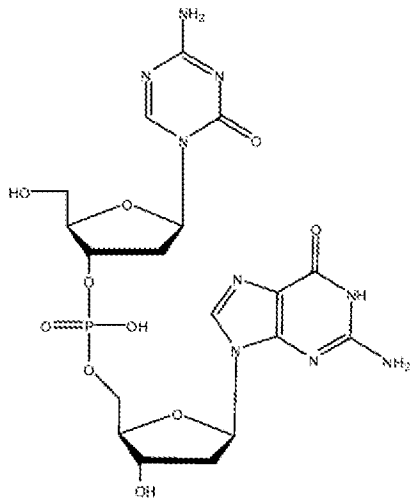
Варіант втілення 64. Сполука за кожним з варіантів втілення 55-63, що відрізняється тим, що сполука присутня в концентрації від приблизно 10 мг/мл до приблизно 130 мг/мл.

Варіант втілення 65. Сполука за кожним з варіантів втілення 55-64, що відрізняється тим, що сполука утворює розчин з розчинником.

Варіант втілення 66. Сполука за кожним з варіантів втілення 55-65, що відрізняється тим, що мієлодиспластичним синдромом є гострий мієлолейкоз (ГМЛ), гострий промієлоцитарний лейкоз (ГПЛ), гострий лімфобластний лейкоз (ГЛЛ) або хронічний мієлолейкоз (ХМЛ).

Варіант втілення 67. Сполука за кожним з варіантів втілення 55-66, що відрізняється тим, що сполука в розчиннику придатна для підшкірного введення.

Варіант втілення 68. Сполука для застосування при лікуванні одного або більш мієлодиспластичних синдромів, лейкемії або солідних пухлин, сполуку, що має формулу:



I-1:

або її фармацевтично прийнятна сіль, причому сполука перебуває в розчиннику, що містить приблизно 65 % пропіленгліколю, приблизно 25 % гліцерину й приблизно 10 % етанолу, при цьому розчинник практично безводний, і, необов'язково, з фармацевтично прийнятним допоміжним компонентом.

Варіант втілення 69. Сполука за варіантом втілення 68, що відрізняється тим, що мієлодиспластичним синдромом є гострий мієлолейкоз (ГМЛ), гострий промієлоцитарний лейкоз (ГПЛ), гострий лімфобластний лейкоз (ГЛЛ) або хронічний мієлолейкоз (ХМЛ).

Варіант втілення 70. Сполука за кожним з варіантів втілення 68 і 69, що відрізняється тим, що сполука існує у вигляді натрієвої солі.

Варіант втілення 71. Сполука за кожним з варіантів втілення 68-70, що відрізняється тим, що розчинник є 65 % пропіленгліколю, 25 % гліцерину й 10 % етанолу.

Варіант втілення 72. Сполука за кожним з варіантів втілення 68-71, що відрізняється тим, що сполука присутня в концентрації приблизно 100 мг/мл.

Варіант втілення 73. Сполука за кожним з варіантів втілення 68-72, що відрізняється тим, що сполука в розчиннику придатна для підшкірного введення.

Дозування й Введення

[00106] Дози складі за винаходом можуть уводитися суб'єктові способом, відомим в області техніки. Необмежуючі приклади способів введення включають підшкірну ін'єкцію, внутрішньовенну ін'єкцію й переливання. У деяких варіантах втілення суб'єкт випробовує необхідність або потребу в складі.

[00107] У деяких варіантах втілення за винаходом пропонується дозована форма, що містить сполуку Формули I або її фармацевтично прийнятну сіль:

(5-азацитозинова група)-L-(гуанінова група) (I),

де L є фосфоровмісним лінкером, у якому кількість атомів фосфору в L рівно 1. У деяких варіантах втілення за винаходом пропонується дозована форма, що містить: а) сполука Формули I або її фармацевтично прийнятну сіль:

(5-азацитозинова група)-L-(гуанінова група) (I),

де L є фосфоровмісним лінкером, у якому кількість атомів фосфору в L рівно 1; і (б) розчинник, що містить: від приблизно 45 % до приблизно 85 % пропіленгліколю, від приблизно 5 % до приблизно 45 % гліцерину й від 0 % до приблизно 30 % етанолу; і в) необов'язково, фармацевтично прийнятний допоміжний компонент. Необмежуючі приклади сполук, придатних для використання в дозованих формах за винаходом, включають сполуки Формули I, у яких L має Формулу II. Необмежуючі приклади сполук, придатних для використання в дозованих формах за винаходом, включають сполуки I-(1-44).

[00108] У деяких варіантах втілення за винаходом пропонується спосіб введення дозованої форми, що містить сполуку Формули I або її фармацевтично прийнятну сіль:

(5-азацитозинова група)-L-(гуанінова група) (I),

де L є фосфоровмісним лінкером, у якому кількість атомів фосфору в L рівно 1. У деяких варіантах втілення за винаходом пропонується спосіб введення дозованої форми, що містить:

а) сполука Формули I або її фармацевтично прийнятна сіль:

(5-азацитозинова група)-L-(гуанінова група) (I),

де L є фосфоровмісним лінкером, у якому кількість атомів фосфору в L рівно 1; і (б) розчинник, що містить: від приблизно 45 % до приблизно 85 % пропіленгліколю, від приблизно 5 % до приблизно 45 % гліцерину й від 0 % до приблизно 30 % етанолу; і в) необов'язково, фармацевтично прийнятний допоміжний компонент. Необмежуючі приклади сполук, придатних для введення, включають сполуки Формули I, у яких L має Формулу II. Необмежуючі приклади сполук, придатних для введення, включають сполуки I-(1-44).

[00109] Доза складу містить кількість, яка терапевтично ефективна для показання. У деяких варіантах втілення суб'єкт випробовує необхідність або потребу в терапії із приводу показання.

[00110] Терапевтично ефективна кількість сполуки за винаходом може виражатися в мг сполуки на кг маси тіла суб'єкта. У деяких варіантах втілення терапевтично ефективна кількість становить 1-1000 мг/кг, 1-500 мг/кг, 1-250 мг/кг, 1-100 мг/кг, 1-50 мг/кг, 1-25 мг/кг або 1-10 мг/кг. У деяких варіантах втілення терапевтично ефективна кількість становить 5 мг/кг, 10 мг/кг, 25 мг/кг, 50 мг/кг, 75 мг/кг, 100 мг/кг, 150 мг/кг, 200 мг/кг, 250 мг/кг, 300 мг/кг, 400 мг/кг, 500 мг/кг, 600 мг/кг, 700 мг/кг, 800 мг/кг, 900 мг/кг, 1000 мг/кг, приблизно 5 мг/кг, приблизно 10 мг/кг, приблизно 25 мг/кг, приблизно 50 мг/кг, приблизно 75 мг/кг, приблизно 100 мг/кг, приблизно 150 мг/кг, приблизно 200 мг/кг, приблизно 250 мг/кг, приблизно 300 мг/кг, приблизно 400 мг/кг, приблизно 500 мг/кг, приблизно 600 мг/кг, приблизно 700 мг/кг, приблизно 800 мг/кг, приблизно 900 мг/кг або приблизно 1000 мг/кг.

[00111] У деяких варіантах втілення терапевтично ефективна кількість може вводитися 1-35 раз у тиждень, 1-14 раз у тиждень або 1-7 раз у тиждень. У деяких варіантах втілення терапевтично ефективна кількість може вводитися 1-10 раз у день, 1-5 раз у день, 1 раз, 2 рази або 3 рази в день.

Терапевтичне застосування

[00112] Фармацевтичні складки за даним винаходом можуть використовуватися для лікування великої кількості захворювань, чутливих до лікування децитабіном, включаючи ті, які описані тут.

[00113] Приклади показань, які можна лікувати за допомогою фармацевтичних складів заданим винаходом, включають ті, які характеризуються небажаною або неконтрольованою проліферацією клітин. Такі показання включають доброякісні пухлини, різні типи злоякісних онкологічних захворювань, такі як первинні пухлини й пухлинні метастази, рестенози (наприклад, коронарні, каротидні й церебральні поразки), гематологічні порушення, аномальне стимулювання ендотеліальних клітин (атеросклероз), хірургічні ушкодження тканин тіла, аномальне загоєння ран, аномальний ангіогенез, захворювання, що призводять до фіброзу тканин, порушення від повторюваних рухів, ушкодження слабоваскуляризованих тканин і проліферативні відповідні реакції, пов'язані із трансплантатами органів.

[00114] У загальному клітини в доброякісній пухлині зберігають риси диференціації й не діляться повністю безконтрольно. Доброякісна пухлина звичайно локалізована й не метастазує. Конкретні типи доброякісних пухлин, які можна лікувати, використовуючи даний винахід, включають гемангіоми, печінковоклітинну аденому, кавернозну гемангіому, фокальну вузликову гіперплазію, невриному слухового нерва, нейрофіброму, аденому жовчної протоки, кистому жовчної протоки, фіброму, ліпоми, лейомиоми, мезотелиоми, тератоми, миксоми, вузликову регенеративну гіперплазію, трахоми й піогенні гранульоми.

[00115] У злоякісній пухлині клітини стають недиференційованими, не відповідають на сигнали контролю росту організму й ростуть неконтрольованим образом. Злоякісна пухлина інвазивна й може поширюватися в далекі ділянки (метастазувати). Злоякісні пухлини звичайно підрозділяють на дві категорії: первинні й вторинні. Первинні пухлини виникають безпосередньо із тканини, у якій перебувають. Вторинна пухлина, або метастаз, є пухлиною, що зародився в іншому місці організму, але що потрапила у віддалений орган. Звичайними шляхами метастазування є прямим проростанням в сусідні структури, поширення через судинну або лімфатичну системи й просування по тканевим площинам і в порожнинах організму (перітонеальна рідина, цереброспинальна рідина і т.д.).

[00116] Специфічні типи онкологічних захворювань або злоякісних пухлин, як первинних, так і вторинних, які можна лікувати, використовуючи даний винахід, включають рак молочної залози, рак шкіри, рак кісток, рак передміхурової залози, рак печінки, рак легені, рак головного мозку, рак гортані, жовчного міхура, підшлункової залози, прямої кишки, парашитовидної залози, щитовидної залози, надниркової залози, нервової тканини, голови й шиї, ободової кишки,

шлунка, бронхів, нирок, базальноклітинну карциному, плоскоклітинну карциному, що із'язвляється й папілярного типів, метастатичну карциному шкіри, остеосаркому, саркому Юінга, ретикулярноклітинну саркому, мієлому, гігантськоклітинну пухлину, дрібноклітинну пухлину легені, жовчні камені, пухлину островкових клітин, первинну пухлину мозку, гострі й

5 хронічні лімфоцитні й гранулоцитні пухлини, пухлину волосатих клітин, аденому, гіперплазію, медулярну карциному, феохромоцитому, мукозальні невриноми, кишкові гангліоневриноми, гіперпластичну корнеальну нервову пухлину, пухлину примарфаноїдному габітусі, пухлину Вильмса, семіному, пухлину яєчника, лейоміомну пухлину, цервікальну дисплазію й карциному

10 *in situ*, нейробластому, ретинобластому, саркому м'яких тканин, злоякісний карциноїд, місцеві поразки шкіри, грибкові мікози, рабдоміосаркому, саркому Капоші, остеогенні й інші види саркоми, злоякісну гіперкальціємію, пухлину ниркових клітин, поліцитемію віра, аденокарциному, мультиформну гліобластому, лейкози, лімфоми, злоякісні меланоми, епідермальні карциноми й інші карциноми й саркоми.

[00117] Гематологічні порушення включають аномальний ріст клітин крові, який може призводити до диспластичних змін клітин крові й гематологічним злоякісним пухлинам, таким як різні види лейкемії. Приклади гематологічних розладів включають, не обмежуючись

15 перерахованим, гострий мієлолейкоз, гострий промієлоцитарний лейкоз, гострий лімфобластний лейкоз, хронічний мієлогенний лейкоз, мієлодиспластичні синдроми й серповидноклітинну анемію.

[00118] Лікування аномальної проліферації клітин при хірургічних ушкодженнях тканин можливо при безлічі хірургічних процедур, включаючи хірургію суглобів, кишечника й келоїдних фляків. Це стосується захворювань, що призводять до утворення фіброзної тканини, включають емфізему.

[00119] Порушення від повторюваних рухів, які можна лікувати, використовувачи даний винахід, включають тунельний синдром зап'ястя. Прикладом клітинного проліферативного розладу, який можна лікувати, використовувачи даний винахід, служить кісткова пухлина.

[00120] Проліферативні відповіді, асоційовані із трансплантацією органа, які можна лікувати, використовувачи даний винахід, включають проліферативні відповіді, які роблять свій внесок у потенційне відторгнення органів або в асоційовані ускладнення. Зокрема, ці проліферативні

25 відповіді можуть виникати при трансплантації серця, легені, печінки, нирки й інших органів або систем органів тіла.

[00121] Аномальний ангиогенез, який можна лікувати, використовувачи даний винахід, включає види аномального ангиогенеза, які супроводжують ревматоїдний артрит, набряк і ушкодження мозку, пов'язані з ішемічною реперфузією, кортикальну ішемію, гіперплазію й гіперваскуляризацію яєчника (полікістозний синдром яєчника), ендометріоз, псоріаз, діабетичну ретинопатію й інші очні ангиогенні захворювання, такі як ретинопатія недоношених (ретролентальна фібропластична), м'язова дегенерація, відторгнення рогівкового трансплантата, нейрооккулярну глаукому й синдром Остера-Уеббера.

[00122] Захворювання, асоційовані з аномальним ангиогенезом, індуцирують ріст судин. Наприклад, корнеальний ангиогенез включає три фази: доваскулярний латентний період, активну неоваскуляризацію й дозрівання, і регресію судин. Ще має бути визначити приналежність і механізм різних ангиогенних факторів, включаючи елементи запальної відповіді, такі як лейкоцити, тромбоцити, цитокіни й ейкозаноїди, або неідентифіковані складові плазми.

[00123] У деяких варіантах втілення фармацевтичні складки за даним винаходом можуть використовуватися для лікування захворювань, асоційованих з небажаним або аномальним ангиогенезом. Спосіб містить введення пацієнтові, що страждає від небажаного або аномального ангиогенеза, фармацевтичних складів за даним винаходом окремо або в комбінації із протипухлинним засобом, активність якого як протипухлинного засобу *in vivo* у значній мірі зачіпається високими рівнями метилювання ДНК. Конкретне дозування цих засобів, необхідна

45 для інгібування ангиогенеза й/або захворювань, пов'язаних з ангиогенезом, може залежати від тяжкості стану, шляхи введення й зв'язаних факторів, про яких може судити лікар. У загальному прийнятними й ефективними добовими дозами є такі кількості, яких досить для ефективного інгібування ангиогенеза й/або захворювань, пов'язаних з ангиогенезом.

[00124] Фармацевтичні складки за даним винаходом можуть застосовуватися для лікування безлічі захворювань, асоційованих з небажаним ангиогенезом, таких як ретинальна/хороїдальна неоваскуляризація й корнеальна неоваскуляризація. Приклади ретинальної/хороїдальної неоваскуляризації включають, необмежуючись перерахованим, хвороба Беста, міопію, ямки дисказового нерва, хвороба Штаргардта, хвороба Педжета, оклюзії вен, оклюзії артерій, серповидноклітинну анемію, саркоїдоз, сифіліс, еластичну псевдоксантому, обструктивні

55 захворювання сонної артерії, хронічний увеїт/вітрит, мікобактеріальні інфекції, хворобу Лайму,

системну червону волчанку, ретинопатію недоношених, хворобу Ілзу, діабетичну ретинопатію, макулярну дегенерацію, хворобу Бехчетта, інфекції, що викликають ретиніт або хороїдит, передбачуваний окулярний гістоплазмоз, проміжний увеїт, хронічне відшаровування сітківки, синдроми підвищеної в'язкості, токсоплазмоз, ускладнення післятравматичних втручань, захворювання, асоційовані з рубеозом (неоваскуляризацією кута) і захворювання, викликані аномальною проліферацією фіброваскулярної або фіброзної тканини, включаючи всі форми проліферативної вітреоретинопатії. Приклади корнеальної неоваскуляризації включають, необмежуючись перерахованим, епідемічний кератокон'юктивіт, дефіцит вітаміну А, надлишкове носіння контактних лінз, атопічний кератит, кератит верхніх кінцівок, сухий птеригіум кератит, синдром Шегрена, акне розацеа, філектенулез, діабетичну ретинопатію, ретинопатію недоношених, відторгнення роговкового трансплантата, виразку Мурена, крайову дегенерацію Терієна, крайовий кератолізіс, поліартеріїт, саркоїдоз Вегенера, склерит, перифігійну радіальну кератотомію, неоваскулярну глаукому, ретролентальну фіброплазію, сифіліс, інфекції мікобактерій, ліпідну дегенерацію, хімічні опіки, бактеріальні виразки, грибові виразки, інфекції вірусу простого герпеса, інфекції вірусу простого герпеса, протозойні інфекції й саркому Капоши.

[00125] У деяких варіантах втілення фармацевтичні складки за даним винаходом можуть використовуватися для лікування хронічних запальних захворювань, асоційованих з аномальним ангиогенезом. Спосіб містить введення пацієнтові, що страждає від хронічного запального захворювання, асоційованого з аномальним ангиогенезом, фармацевтичних складів за даним винаходом окремо або в комбінації із протипухлинним засобом, активність якого як протипухлинного засобу *in vivo* у значній мірі зачіпається високими рівнями метилювання ДНК. Хронічне запалення залежить від безперервного утворення капілярних шляхів для підтримання притоку запальних клітин. Приток і присутність запальних клітин приводить до гранульом і тим самим підтримує хронічний запальний стан. Інгібування ангиогенезу з використанням фармацевтичних складів за даним винаходом може запобігати утворенню гранульом, тим самим полегшуючи перебіг хвороби. Приклади хронічних запальних захворювань включають, не обмежуючись перерахованим, запальні захворювання кишечника, такі як хвороба Крона й виразковий коліт, псоріаз, саркоїдоз і ревматоїдний артрит.

[00126] Запальні захворювання кишечника, такі як хвороба Крона й виразковий коліт, характеризуються хронічним запаленням і ангиогенезом у різних ділянках шлунково-кишкового тракту. Наприклад, хвороба Крона розвивається як хронічна трансмуральна запальна хвороба, яка найчастіше торкається дистальної ділянки підвздожної кишки й ободкової кишки, але також може розвинути в будь-якій частині шлунково-кишкового тракту від рота до ануса й періанальної області. У пацієнтів із хворобою Крона звичайно є хронічна діарея, асоційована з болем у животі, лихоманкою, анорексією, втратою маси тіла й здуттям живота. Виразковий коліт також є хронічним, неспецифічним, запальним і із'язвляючим захворюванням, що виникає у слизуватій ободковій кишці, і характеризується кривавим поносом. Ці запальні захворювання кишечника звичайно викликаються хронічним гранульоматозним запаленням у шлунково-кишковому тракті з утворенням нових капілярних проток, оточених циліндрами запальних клітин. Інгібування ангиогенезу з використанням фармацевтичних складів за даним винаходом може інгібувати утворення проток і запобігати утворенню гранульом. Запальні хвороби кишечника також проявляються додатковими кишковими проявами, такими як поразки шкіри. Такі поразки характеризуються запаленням і ангиогенезом і можуть з'являтися на безлічі ділянок поза шлунково-кишковим трактом. Інгібування ангиогенезу з використанням фармацевтичних складів за даним винаходом може знижувати приплив запальних клітин і запобігати утворенню поразок.

[00127] Саркоїдоз, інше хронічне запальне захворювання, характеризується як мультисистемне гранульоматозне порушення. Гранульоми при цьому захворюванні можуть утворюватися в будь-якому місці організму й, таким чином, симптоми залежать від місця розташування гранульом і ділянки активності захворювання. Гранульоми утворюються, оскільки ангиогенні капілярні протоки забезпечують постійний приплив запальних клітин. Використовуючи фармацевтичні сполуки за даним винаходом для інгібування ангиогенезу, можна інгібувати утворення подібних гранульом. Псоріаз, який також є хронічним рецидивуючим захворюванням, характеризується папулами й бляшками різних розмірів. Лікування з використанням фармацевтичних сполук за даним винаходом повинне запобігати утворенню нових кровоносних судин, необхідних для підтримки характерних поразок, і забезпечувати пацієнтові ослаблення симптомів.

[00128] Ревматоїдний артрит (РА) теж є хронічним запальним захворюванням, що характеризується неспецифічним запаленням периферичних суглобів. Уважається, що кровоносні судини синовіальної оболонки суглобів зазнають ангиогенезу. Крім утворення нових

судинних мереж, ендотеліальні клітини випускають фактори й види реактивного кисню, які призводять до росту паннуса й деструкції хряща. Фактори, залучені в ангіогенез, можуть давати активний внесок і підтримувати хронічно збуджений стан при ревматоїдному артриті. Лікування з використанням фармацевтичних складів за даним винаходом окремо або разом з іншими

5 протиревматоїдними засобами може запобігати утворенню нових кровоносних судин, необхідних для підтримки хронічного запалення, і забезпечувати хворому РА ослаблення симптомів.

[00129] У деяких варіантах втілення фармацевтичні складки за даним винаходом можуть використовуватися для лікування захворювань, асоційованих з аномальним синтезом гемоглобіну. Спосіб містить уведення фармацевтичних сполук за даним винаходом пацієнтові, що страждає від захворювання, асоційованого з аномальним синтезом гемоглобіну. Сполуки, що містять децитабін, стимулюють синтез фетального гемоглобіну, оскільки механізм інкорпорування в ДНК пов'язаний з гіпометилуванням ДНК. Приклади захворювань, асоційованих з аномальним синтезом гемоглобіну, включають, не обмежуючись

10 перерахованим, серповидноклітинну анемію й β -таласемію.

[00130] У деяких варіантах втілення фармацевтичні складки за даним винаходом можуть використовуватися для контролю експресії внутрішньоклітинного гена. Спосіб містить уведення фармацевтичних складів за даним винаходом пацієнтові, що страждає від захворювання, асоційованого з аномальними рівнями експресії гена. Метилування ДНК асоційоване з контролем експресії гена. Зокрема, метилування в промоторі або поруч із ним інгібує транскрипцію, у той час як деметилування відновлює експресію. Приклади можливих застосувань описаних механізмів включають, не обмежуючись перерахованим, терапевтично модульоване інгібування росту, індукування апоптоза й диференціацію клітин.

20

[00131] Активація гена, якій сприяють фармацевтичні складки за даним винаходом, може індукувати диференціацію клітин для терапевтичних цілей. Клітинна диференціація індукуює за допомогою механізму гіпометилування. Приклади морфологічної й функціональної диференціації включають, не обмежуючись перерахованим, диференціацію у бік утворення м'язових клітин, м'язових трубочок, клітинеритроїдного й лімфоїдного паростка.

25

[00132] Мієлодиспластичні синдроми (МДС) є гетерогенними порушеннями клональних гемопоетичних стовбурних клітин, асоційованими з наявністю диспластичних змін в одному або більш із гемопоетичних паростків, включаючи диспластичні зміни мієлоїдної, еритроїдної і мегакаріоцитної серій. Ці зміни призводять до цитопенії в одному або більш із трьох паростків. У суб'єктів, що страждають МДС, звичайно розвиваються ускладнення, пов'язані з анемією, нейтропенією (інфекціями) або тромбоцитопенією (кровоточивістю). В загалі, приблизно в 10 %-70 % суб'єктів із МДС розвивається гострий лейкоз. Типові мієлодиспластичні синдроми включають гострий мієлолейкоз, гострий промієлоцитарний лейкоз, гострий лімфобластний лейкоз і хронічний мієлогенний лейкоз.

30

[00133] Гострий мієлолейкоз (ГМЛ) є найчастішим типом гострого лейкозу в дорослих. З підвищеним ризиком ГМЛ асоційовані деякі спадкоємні генетичні порушення й імунodefіцитні стани. До них відносяться порушення з дефектами стабільності ДНК, що призводять до випадкових поломок хромосом, такі як синдром Блума, анемія Фанконі, синдром Лі-Фраумені, атаксія-телеангіектазія й Х-зв'язана агаммаглобулінемія.

35

[00134] Гострий промієлоцитарний лейкоз (ГПМЛ) являє собою окрему підгрупу ГМЛ. Цей підтип характеризується промієлоцитарними бластами, що містять хромосомну транслокацію 15; 17. Ця транслокація приводить до утворення злитого транскрипта рецептора, що містить послідовність, ретиноевої кислоти й послідовність промієлоцитарного лейкозу.

40

[00135] Гострий лімфобластний лейкоз (ГЛЛ) є гетерогенним захворюванням з окремими клінічними ознаками, що відображаються в різних підтипах. Було показано, що при ГЛЛ спостерігаються рецидивуючі цитогенетичні аномалії. Найбільш частою асоційованою цитогенетичною аномалією є транслокація 9; 22, яка приводить до утворення філадельфійської хромосоми.

45

[00136] Хронічний мієлолейкоз (ХМЛ) є клональним мієлопроліферативним порушенням плюрипотентних стовбурних клітин, що звичайно викликаним іонізуючим випромінюванням. ХМЛ характеризується специфічною хромосомною аномалією, при якій відбувається транслокація хромосом 9 і 22 з утворенням філадельфійської хромосоми.

50

[00137] Сполуки, описані тут, і складки з ними можуть використовуватися для забезпечення лікування із приводу МДС. У деяких варіантах втілення сполука або склад з ним можуть забезпечувати лікування більш ніж одного МДС в одному введенні. У деяких варіантах втілення за винаходом пропонується спосіб лікування одного або більш мієлодиспластичних синдромів, лейкозів або солідних пухлин, спосіб, що включає введення складу суб'єктів, що в цьому

55

потребує, складу, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки Формули I або її фармацевтично прийнятної солі:

(5-азацитозинова група)-L-(гуанінова група) (I),

де L є фосфоровмісним лінкером, у якому кількість атомів фосфору в L рівно 1. У деяких варіантах втілення за винаходом пропонується спосіб лікування одного або більш мієлодиспластичних синдромів, лейкемії або солідних пухлин, спосіб, що включає введення складу суб'єктові, що в цьому потребує, складу, що містить: а) терапевтично ефективну кількість сполуки Формули I або її фармацевтично прийнятної солі:

(5-азацитозинова група)-L-(гуанінова група) (I),

де L є фосфоровмісним лінкером, у якому кількість атомів фосфору в L рівно 1; і (б) розчинник, що містить: від приблизно 45 % до приблизно 85 % пропиленгліколю, від приблизно 5 % до приблизно 45 % гліцерину й від 0 % до приблизно 30 % етанолу; і в) необов'язково, фармацевтично прийнятний допоміжний компонент. Необмежуючі приклади сполук, придатних для введення, включають сполуки Формули I, у яких L має Формулу II. Необмежуючі приклади сполук, придатних для введення, включають сполуки I-(1-44).

[00138] У деяких варіантах втілення за винаходом пропонується спосіб лікування мієлодиспластичного синдрому (МДС). У деяких варіантах втілення за винаходом пропонується спосіб лікування одного або більш мієлодиспластичних синдромів, лейкозу або солідних пухлин. У деяких варіантах втілення за винаходом пропонується спосіб лікування гострого мієлолейкозу (ГМЛ). У деяких варіантах втілення за винаходом пропонується спосіб лікування гострого промієлоцитарного лейкозу (ГПМЛ) у суб'єкта. У деяких варіантах втілення за винаходом пропонується спосіб лікування гострого лімфобластного лейкозу (ГЛЛ). У деяких варіантах втілення за винаходом пропонується спосіб лікування хронічного мієлогенного лейкозу (ХМЛ).

[00139] У деяких варіантах втілення за винаходом пропонується використання сполуки при виготовленні лікарського засобу для лікування мієлодиспластичного синдрому (МДС). У деяких варіантах втілення за винаходом пропонується використання сполуки при виготовленні лікарського засобу для лікування одного або більш мієлодиспластичних синдромів, лейкозу або солідних пухлин. У деяких варіантах втілення за винаходом пропонується використання сполуки при виготовленні лікарського засобу для лікування гострого мієлолейкозу (ГМЛ). У деяких варіантах втілення за винаходом пропонується використання сполуки при виготовленні лікарського засобу для лікування гострого промієлоцитарного лейкозу (ГПМЛ) у суб'єкта. У деяких варіантах втілення за винаходом пропонується використання сполуки при виготовленні лікарського засобу для лікування гострого лімфобластного лейкозу (ГЛЛ). У деяких варіантах втілення за винаходом пропонується використання сполуки при виготовленні лікарського засобу для лікування хронічного мієлогенного лейкозу (ХМЛ).

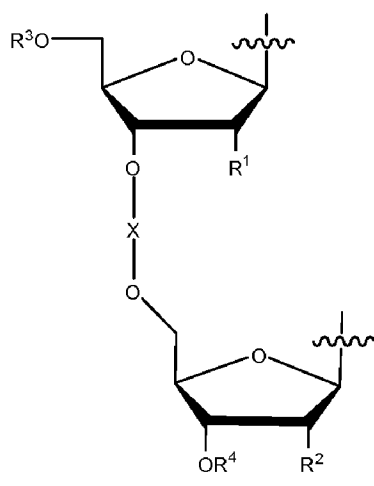
[00140] У деяких варіантах втілення за винаходом пропонується сполука для використання при лікуванні мієлодиспластичного синдрому (МДС). У деяких варіантах втілення за винаходом пропонується сполука для використання при лікуванні одного або більш мієлодиспластичних синдромів, лейкозу або солідних пухлин. У деяких варіантах втілення за винаходом пропонується сполука для використання при лікуванні гострого мієлолейкозу (ГМЛ). У деяких варіантах втілення за винаходом пропонується сполука для використання при лікуванні гострого промієлоцитарного лейкозу (ГПМЛ) у суб'єкта. У деяких варіантах втілення за винаходом пропонується сполука для використання при лікуванні гострого лімфобластного лейкозу (ГЛЛ). У деяких варіантах втілення за винаходом пропонується сполука для використання при лікуванні хронічного мієлогенного лейкозу (ХМЛ).

[00141] У деяких варіантах втілення за винаходом пропонується склад, що містить: а) сполуку Формули I або її фармацевтично прийнятну сіль:

(5-азацитозинова група)-L-(гуанінова група) (I),

де L є фосфоровмісним лінкером, у якому кількість атомів фосфору в L рівно 1; і (б) розчинник, що містить: від приблизно 45 % до приблизно 85 % пропиленгліколю, від приблизно 5 % до приблизно 45 % гліцерину й від 0 % до приблизно 30 % етанолу; і в) необов'язково, фармацевтично прийнятний допоміжний компонент.

[00142] У деяких варіантах втілення L має Формулу (II):



(II),

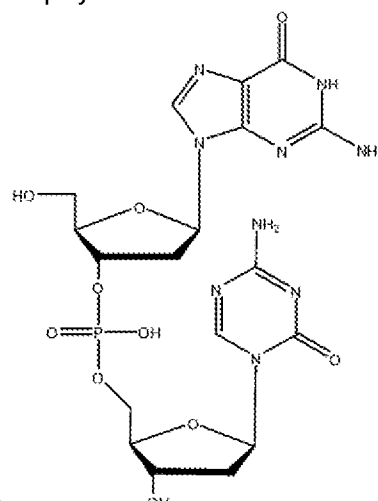
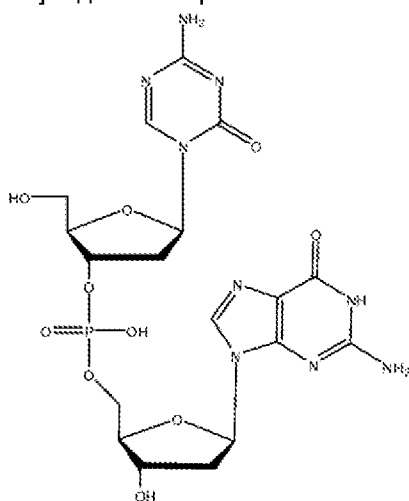
де R^1 і R^2 незалежно є H, OH, алкоксильною групою, алкоксиалкоксильною групою, ацилоксильною групою, карбонатною групою, карбаматною групою або галогеном; R^3 є H або R^3 , разом з атомом кисню, з яким зв'язаний R^3 , утворює простий ефір, складний ефір, карбонат або карбамат; R^4 є H або R^4 , разом з атомом кисню, з яким зв'язаний R^4 , утворює простий ефір, складний ефір, карбонат або карбамат; а X, разом з атомами кисню, з якими зв'язаний X, утворює складний фосфо діефір, складний фосфоротіоатний діефір, складний боранофосфатний діефір або складний метилфосфонатний діефір.

[00143] У деяких варіантах втілення R^1 і R^2 незалежно є H, OH, OMe, OEt, OCH_2CH_2OMe , OBn або F.

[00144] У деяких варіантах втілення X, разом з атомами кисню, з якими зв'язаний X, утворює складний фосфо діефір.

[00145] У деяких варіантах втілення R^1 і R^2 є H.

[00146] У деяких варіантах втілення сполука Формули I є:



I-1:

або I-2:

[00147] У деяких варіантах втілення розчинник містить: приблизно 65 % пропіленгліколю, приблизно 25 % гліцерину й приблизно 10 % етанолу.

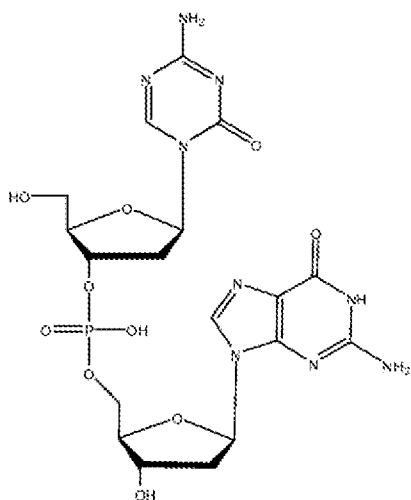
[00148] У деяких варіантах втілення сполука практично безводна.

[00149] У деяких варіантах втілення сполука присутня в концентрації від приблизно 10 мг/мл до приблизно 130-150 мг/мл.

[00150] У деяких варіантах втілення сполука є розчином.

[00151] У деяких варіантах втілення сполука зберігає приблизно 95 % ефективності після зберігання протягом 3 місяців при 2-8 °C або приблизно 68 % ефективності після зберігання протягом 3 місяців при 25 °C і 60 % відносної вологості.

[00152] У деяких варіантах втілення за винаходом пропонується склад, що містить: а) сполуку формули:



I-1:

або її фармацевтично прийнятну сіль; (б) розчинник, що містить приблизно 65 % пропіленгліколю, приблизно 25 % гліцерину й приблизно 10 % етанолу, при цьому розчинник практично безводний; і в) необов'язково, фармацевтично прийнятний допоміжний компонент.

5 [00153] У деяких варіантах втілення сполука існує у вигляді натрієвої солі.

[00154] У деяких варіантах втілення розчинник є 65 % пропіленгліколю, 25 % гліцерину й 10 % етанолу.

[00155] У деяких варіантах втілення сполука присутня в концентрації приблизно 100 мг/мл.

10 [00156] У деяких варіантах втілення за винаходом пропонується спосіб лікування одного або більш мієлодиспластичних синдромів, лейкемії або солідних пухлин, спосіб, що включає введення складу суб'єктові, що в цьому потребує, складу, що містить: а) терапевтично ефективну кількість сполуки Формули I або її фармацевтично прийнятної солі:

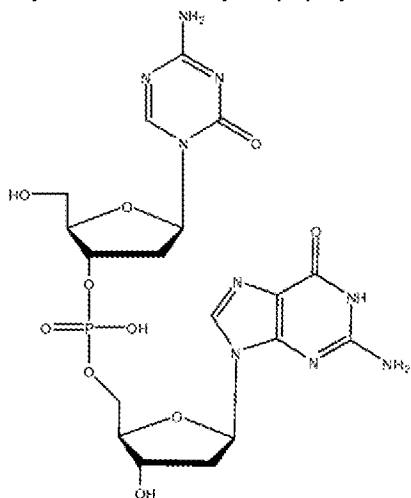
(5-азацитозина група)-L-(гуанінова група) (I),

15 де L є фосфоровмісним лінкером, у якому кількість атомів фосфору в L рівно 1; (б) розчинник, що містить: від приблизно 45 % до приблизно 85 % пропіленгліколю, від приблизно 5 % до приблизно 45 % гліцерину й від 0 % до приблизно 30 % етанолу; і в) необов'язково, фармацевтично прийнятний допоміжний компонент.

20 [00157] У деяких варіантах втілення мієлодиспластичним синдромом є гострий мієлолейкоз (ГМЛ), гострий промієлоцитарний лейкоз (ГПЛ), гострий лімфобластний лейкоз (ГЛЛ) або хронічний мієлолейкоз (ХМЛ).

[00158] У деяких варіантах втілення введення є підшкірним введенням.

25 [00159] У деяких варіантах втілення за винаходом пропонується спосіб лікування одного або більш мієлодиспластичних синдромів, лейкемії або солідних пухлин, спосіб, що включає введення складу суб'єктові, що в цьому потребує, складу, що містить: а) терапевтично ефективну кількість сполуки формули:



I-1:

або її фармацевтично прийнятної солі; (б) розчинник, що містить приблизно 65 % пропіленгліколю, приблизно 25 % гліцерину й приблизно 10 % етанолу, при цьому розчинник практично безводний; і в) необов'язково, фармацевтично прийнятний допоміжний компонент.

У деяких варіантах втілення, мієлодиспластичним синдромом є гострий мієлолейкоз (ГМЛ), гострий промієлоцитарний лейкоз (ГПЛ), гострий лімфобластний лейкоз (ГЛЛ) або хронічний мієлолейкоз (ХМЛ).

ПРИКЛАДИ

ПРИКЛАД 1: Інгибування метилювання ДНК сполуками за винаходом

[00160] Деметилююча активність сполук за винаходом випробовувалася в клітинному аналізі по зеленому флуоресцентному білку (GFP). По аналізу зниження метилювання відбувається при експозиції інгібітору метилювання, що приводить до експресії GFP, рівень якого можна легко виміряти.

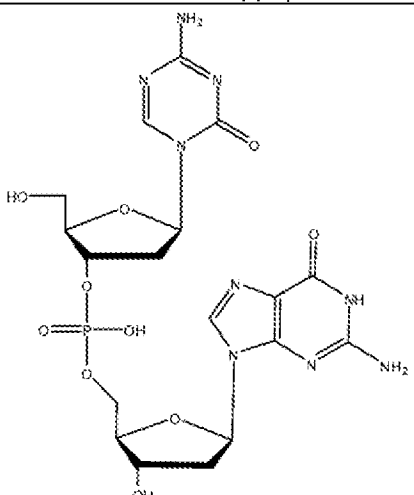
[00161] Клітинна лінія CMV-EE210, що містить епігенетично заглушений трансген GFP, використовувалася для аналізу шляхом проточної цитометрії реактивації експресії GFP. CMV-EE210 була отримана трансфекцією клітин NIH 3T3 плазмідною рTR-UF/UF1/UF2, яка містила рBS(+) (Stratagene, Inc.) із промотором цитомегаловірусу (ЦМВ), що управляє гуманізованим геном GFP, адаптованим для експресії в клітках ссавців. Після трансфекції клітини з високим рівнем експресії GFP були обрані за допомогою клітинного флуоресцентного сортування й відсортовані на цитометрі MoFlo (Cytomation, Inc.).

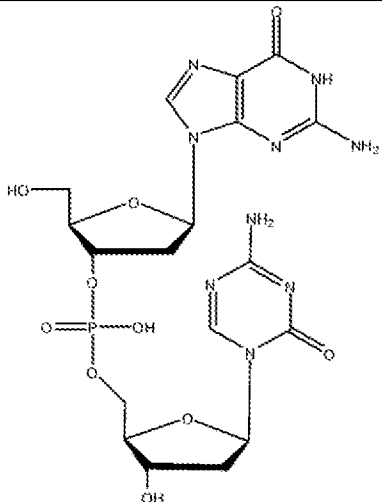
[00162] Децитабін, активний інгібітор DNMT1 ссавців, використовувався в якості позитивного контролю. Для скринінгу реактивації CMV-EE210 у повнесередовище (DMEM без фенолового червоного (Gibco, Life Technologies) з 10 % добавкою фетальною телячою сироваткою (Hyclone)) додавали децитабін (1 мкМ) або випробовувана сполука (30-50 мкМ). Клітини були висіяні до 30 %-ї конфлюентності (~5000 клітин/лунку) в 96-ячковий планшет, що містить випробовувані сполуки, після чого їх вирощували три доби при 37 °C в 5 % CO₂.

[00163] Планшети були досліджені під флуоресцентним мікроскопом з використанням 450-490 збудливим фільтром (I3 фільтр куб, Leica, Deerfield, Іллінойс). Лунки оцінювалися як g1 позитивні, g2 позитивні або g3, якщо GFP експресувався в 10 %, 30 %, >75 % життєздатних клітин, відповідно.

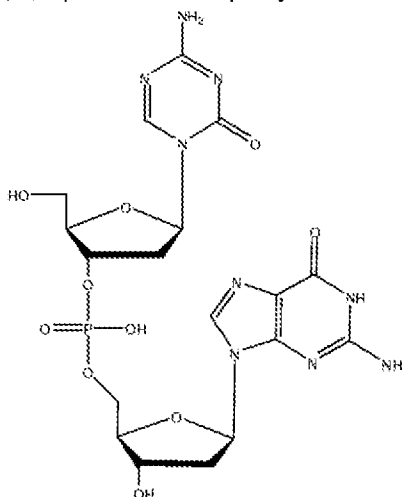
[00164] У Таблиці 1 представлені результати випробувань децитабіну й випробовуваних сполук як інгібіторів метилювання ДНК. Під GFP 50 розуміється концентрація інгібітору, при якій рівень експресії Зеленого Флуоресцентного Білка (GFP) знижується від g3 до g1/2. У таблиці 1 показано, що випробовувані сполуки ефективно інгибували метилювання ДНК у низьких концентраціях, що приводило до реактивації транскрипції гена GFP.

ТАБЛИЦЯ 1

Сполука	Рівень експресії GFP	GFP ₅₀ (нМ)
Децитабін	g3	500
 I-1:	g3	400

Сполука	Рівень експресії GFP	GFP ₅₀ (нМ)
 I-2:	g3	700

- ПРИКЛАД 2: Стабільність репрезентативної сполуки в сполуках розчинників
 [00165] Досліджувалася стабільність сполуки за винаходом в різних сполуках при різних умовах. Стабільність визначалася по ВЕЖХ із предустановленими інтервалами часу. У таблиці 2 показані результати для складів, що містять натрієву сіль сполуки I-1:



ТАБЛИЦЯ 2

Склад	Умови зберігання	Тимчасова крапка	Процентна кількість виявленої сполуки	% розкладання за годину
вода, рН 7,0	2-8 °C	0	95,8 %	0,14
		5 годин	95,1 %	
вода, рН 7,0	Кімнатна температура	0	95,8 %	1,1
		5 годин	90,4 %	
ДМСО / вода (1:1, мас/мас)	25 °C/60 % відносної вологості	0	93,7 %	0,72
		5 годин	90,1 %	
ДМСО / вода (3:1, мас/мас)	25 °C/60 % відносної вологості	0	96,6 %	0,10
		24 години	94,2 %	
Пропиленгліколь / гліцерин (70:30, об'єм/об'єм)	Кімнатна температура	0	96,8 %	0,021
		24 години	96,3 %	

Склад	Умови зберігання	Тимчасова крапка	Процентна кількість виявленої сполуки	% розкладання за годину
Пропиленгліколь / гліцерин / етанол (65:25:10, мас/мас /мас)	2-8 °C	0	95,8 %	0,00032
		3 місяця	95,1 %	
	25 °C/60 % відносної вологості	0	95,8 %	0,013
		3 місяця	67,6 %	

[00166] У випадку розчину сполуки I-1 у воді з pH 7, тобто pH, при якому сполуки цього класу найбільш стабільні, спостерігалася швидке розкладання протягом декількох годин, навіть при низьких температурах. У випадку ДМСО/води (1:1) спостерігалися трохи кращі результати при більш високих температурах. Поліпшення спостерігалася при використанні складу 3:1 ДМСО/вода. Сполука була стабільною в безводному ДМСО. Подібна стабільність може полегшувати виробничий процес.

[00167] При виборі фармацевтично прийнятних розчинників для підсумкової складу, готового для введення, найкраща стабільність була досягнута в системі безводного пропиленгліколю/гліцерину. Підсумкова сполука була отримана шляхом заміщення малих кількостей пропиленгліколю й гліцерину на етанол, до одержання суміші пропиленгліколь/гліцерин/етанол (65:25:10). Для даного складу спостерігалася істотне підвищення розчинності й стабільності сполуки як при високій, так і при низькій температурах.

[00168] Виходячи з експериментів, проведених у воді, очікувалося 10-кратне підвищення стабільності при зміні умов зберігання з кімнатної температури на більш холодну (2-8 °C). Однак для системи пропиленгліколь/гліцерин/етанол (65:25:10) при зміні умов зберігання з теплих на холодні досягалося 40-кратне підвищення стабільності. При комбінуванні ефектів охолодження й уведення етанолу в систему пропиленгліколь/гліцерин досягалося 66-кратне підвищення стабільності. Таке істотне підвищення стабільності сполуки I-1 при зберіганні було несподіваним.

[00169] При розчиненні сполуки I-1 у системі пропиленгліколь/гліцерин/етанол (65:25:10) виходив чистий, поточний розчин, що проходить через голку 23 калібру без затруднення або засмічення. Максимальна розчинність сполуки в цьому середовищі, як було визначено, становить приблизно 130-150 мг/мл, що перевершує розчинність у воді, рівну 20 мг/мл. Гарна хімічна стабільність разом із чудовою розчинністю роблять систему гліколь/гліцерин/етанол (65:25:10) придатну для використання в експериментах на тваринах.

ПРИКЛАД 3: Дослідження на тварин з використанням складу із ПРИКЛАДУ 2

[00170] Склад гліколь/гліцерин/етанол (65:25:10) за ПРИКЛАДОМ 2, що містить 100 мг/мл еквівалента вільної основи у вигляді натрієвої солі сполуки I-1, вводився живою твариною. Для порівняння застосовувалася аналогічний склад з децитабіном (50 мг ліофілізованого порошку децитабіну на флакон, відновленого до 10 мг/мл водою для ін'єкцій, що й вводився у вигляді інфузій при розведенні в інфузійних пакетах).

[00171] При введенні однієї дози сполуки мавпам (10мг/кг) досягалися більш високі фізіологічні концентрації сполуки I-1 (C_{max} 1130 нг/мл; AUC 1469 нг*год./мл), чим децитабіну (C_{max} 160 нг/мл; AUC 340 нг*год./мл).

[00172] У дослідженні повторної дози мавпам вводили дозу 3 рази в тиждень підшкірно (3 мг/кг). На 15 добу системна експозиція для сполуки I-1 (C_{max} 181 нг/мл; AUC 592 нг*год./мл) була вище, чим для децитабіну (C_{max} 28 нг/мл; AUC 99 нг*год./мл). Фармакокінетичні параметри сполук не варіювалися значно протягом 22 доби періоду спостереження, і була встановлена мінімальна акумуляція (ФІГУРИ 1 і 2.). Відслідковувалися фармакодинамічні характеристики (не показані), які були прийнятні. Періодично бралися зразки крові для визначення метилювання ДНК LINE-1.

[00173] Спостерігалася зниження метилювання ДНК LINE-1, що служить показником біологічної активності, і це зниження тривало до припинення дослідження на 22 добу. Спостережуване метилювання LINE-1 значно відрізнялося (p<0,05) від рівня метилювання, що спостерігався до первинного введення дози (ФІГУРА 3).

[00174] Склади добре переносилися випробуваними видами. Оцінювалися три режими: а) один раз у добу підшкірною дозою пацюкам і кроликам протягом 5 днів; б) один раз у тиждень підшкірною дозою кроликам і яванським макакам протягом 28 днів у міру переносимості; і в) два рази в тиждень підшкірною дозою пацюкам протягом 28 днів у міру переносимості. Кролики добре переносили 5-денний режим аж до дози 1,5 мг/кг/доба, яка еквівалентна 18 мг/кг/доба для людини, і режим уведення раз у тиждень аж до дози 1,5 мг/кг/тиждень протягом 3 тижнів.

[00175] Яванські макаки добре переносили режим уведення раз у тиждень аж до дози 3,0

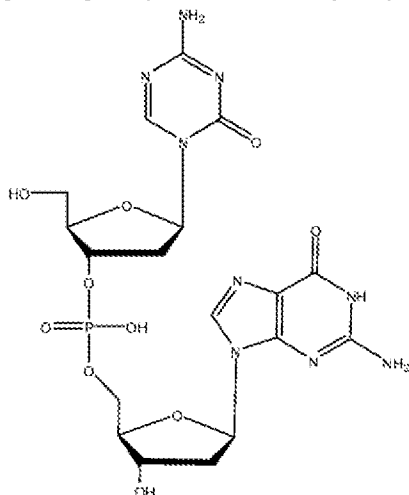
мг/кг/тиждень протягом 3 тижнів, яка еквівалентна 36 мг/кг/тиждень. Паціюки переносили набагато більш високі дози: 30 мг/кг/доба протягом 5 днів і 20 мг/кг два рази в тиждень протягом 4 тижнів.

- 5 [00176] Основна токсичність у всіх експериментах була пов'язана з мієлосупресією. Однак склад для підшкірного введення показував меншу мієлосупресію й спостерігалось більш швидке відновлення.

ПРИКЛАД 4: Виготовлення набору за винаходом

Перша ємність: Сполука формули I-1 для ін'єкцій, 100 мг

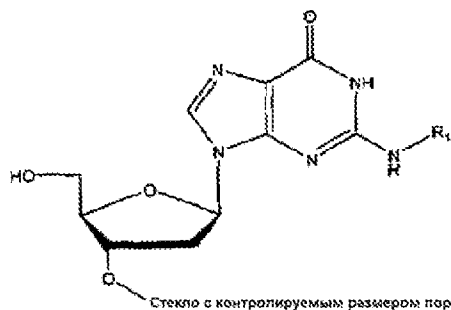
[00177] Натрієва сіль сполуки формули:



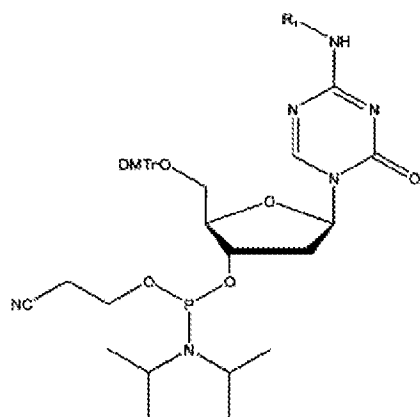
I-1

10 Була отримана так, як описано в US7700567 (зміст якого включено сюди за допомогою посилання), зв'язуванням 1s (де R₁ = карбаматна захисна група) з фосфорамідитним структурним блоком 1d:

Скло з розміром пор, що контролюється



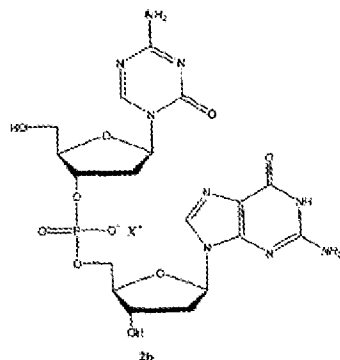
1s



1d

[00178] Захищена тверда 2'- дезоксигуанозин-зв'язана підложка зі скла з контрольованим розміром пор 1s (де R1 = трет-бутилфеноксиацетил) була пов'язана з 2-2,5 еквівалентами феноксиацетилдецитабіна фосфорамідиту(1d, де R1 = феноксиацетил) у присутності 60 % 0,3 М бензилтіотетразольного активатора (в ацетонітрилі) протягом 10 хвилин. Тверда підложка зі скла з контрольованим розміром пор, що містить захищений динуклеотид DpG, була оброблена 20 мл 50 мМ K₂CO₃ у метанолі протягом 1 години 20 хвилин. Спарений продукт був окиснений, захисна група була вилучена, і отримана сполука була промита, профільтована й очищена ВЕЖХ на ÄKTA Explorer 100 із препаративним стовпчиком Gemini C18 (Phenomenex), 250 × 21,2 мм, 10 мкм із захисним стовпчиком (Phenomenex), 50 × 21,2 мм, 10 мкм, з 50 мм триетиламмонію ацетату (рН 7) у воді MilliQ (рухлива фаза А) і 80 % ацетонітрилу у воді MilliQ (рухлива фаза В), з 2 % – 20/25 % рухливої фази В на об'єм стовпчика.

[00179] MC-ІЕР динуклеотиду DpG2b:



де X⁺ = триетиламмоній (розрахункова точна маса нейтральної сполуки C₁₈H₂₄N₉O₁₀P становить 557,14), установлена m/z 556,1 [M-H]⁻ і 1113,1 для [2M-H]⁻ (див. мас-спектрна фігура 31 патенту US7700567).

[00180] Натрієвасільсполуки формули I-1, тобто динуклеотиду DpG2b, де X⁺ = натрій, була отримана повторним розчиненням триетиламмонійної солі в 4 мл водний 0,2 мл 2М розчину NaClO₄. Після додавання 36 мл ацетону динуклеотид випадав в осад. Розчин зберігали при -20 °С протягом декількох годин і центрифугували при 4000 оборотів/хв. Протягом 20 хвилин. Супернатант відкидали, а твердий осад промивали 30 мл ацетону з наступним додатковим центрифугуванням при 4000 оборотів/хв. Протягом 20 хвилин. Осад, який був розчинений у воді й висушений при заморожуванні, мав m/z 556,0 [M-H]⁻ (див. мас-спектр на фігурі 36 патенту US7700567).

Готування й наповнення нефасованого складу

[00181] 1. Виходячи з кількісного аналізу партії натрієвої солі сполуки формули I-1, розраховувалися й навішувалися необхідні для серії кількості солі й ДМСО.

[00182] 2. Натрієву сіль сполуки формули I-1 розчиняли в ДМСО за допомогою вертикальної мішалки в підходящій за розміром ємності з нержавіючої сталі (SS).

[00183] 3. Після повного розчинення препарату в ДМСО зразки нефасованого розчину були випробувані УФ- і ВЕЖХ -поточним контролем для підтвердження того, що кількість натрієвої солі сполуки формули I-1 перебуває в межах 95-105 % від цільової концентрації.

[00184] 4. Нефасований розчин фільтрували через набір із двох попередньо стерилізованих фільтрів, що стерилізують, по 0,2 мікрон, сумісних із ДМСО, і збирали в буферну судину з нержавіючої сталі місткістю 2 л.

[00185] 5. Швидкість фільтрування постійно коректували шляхом візуального контролю кількості, доступного для наповнення, наявного в буферній судині.

[00186] 6. По одному граму профільтованого нефасованого розчину наповнювали в депірогенізованні прозорі скляні флакони місткістю 5 куб. см і операцію продовжували до розфасовування всього профільтованого нефасованого розчину.

[00187] 7. Кожний флакон автоматично й частково укупорювали на лінії наповнення попередньо простерилізованими пробками із хлорбутилової гуми із фторполімерним покриттям.

[00188] 8. Флакони із продуктом були перенесені в ліофілізатор в асептичних умовах переносу й приступали до циклу ліофілізації.

Ліофілізація й укупорка флаконів

[00189] 1. Флакони були ліофілізовані з параметрами циклу, зазначеними нижче.

Заморожування	Первинне/вторинне висушування					Кінцева точка (умови укупорки)
Температура	-40 °C	-5 °C	10 °C	30 °C	60 °C	25 °C
Час насичення (хв.)	133	117	50	67	100	-
Час (хв.)	360	1440	1440	1440	1440	затримка
Вакуум (мТорр)	- (зауваження: 100 мТ для евакуації при - 50 °C)	100	100	50	50	50 мТ перед заповненням протитечією

[00190] 2. По завершенню циклу ліофілізації ліофілізатор був заповнений протитечією азоту, і флакони були остаточно й автоматично закупорені.

[00191] 3. Флакони були асептично перенесені в ізолятор, у якому кожний флакон був автоматично закритий синьою алюмінієвою відкидною кришкою.

[00192] 4. Флакони проходили візуальний контроль перед передачею на відбір для випускної перевірки й операцій маркування й упакування. До готовності флакони зберігалися при 2-8 °C.

Маркування й упакування

[00193] Кожний флакон маркувався відповідно до вмісту й упакувався під вакуумом окремо в термоусадочний пакет з алюмінієвої фольги з осушувачем. Пакет з фольги позначався зовні такою ж етикеткою, що й флакон із продуктом. Промаркованийупакованийфлакони зберігалисяпри 2-8 °C до подальшого розподілу.

Залишковий ДМСО

[00194] За способом, описаним вище, були зроблено чотири серії одного розміру по 3000 флаконів/серію. ДМСО послідовно видаляли до наступних залишкових рівнів для одержання твердого білого порошку, що свідчить про те, що ліофілізація натрієвої солі сполуки формули I-1 із ДМСО, як описано вище, дає безпечну й хімічно стабільну натрієву сіль сполуки формули I-1 у вигляді порошку:

№	ДМСО, мг/флакон
Серія 1	25
Серія 2	28
Серія 3	27
Серія 4	29

Друга ємність: Розчинник для відновлення натрієвої солі сполуки формули I-1, 3 мл

Готування й наповнення нефасованого складу

[00195] 1. Розрахункові кількості (див. таблицю нижче) пропіленгліколю, етанолу й гліцерину в зазначеному вище порядку додавалися в ємність підходящого розміру з нержавіючої сталі з вертикальною мішалкою.

	%кожного компонента	Марка	Функція
Пропіленгліколь	65	НФ, Евр. фарм.	Розчинник
Гліцерин	25	НФ, Евр. фарм.	Розчинник
Спирт/етанол	10	Фарм. США, Евр. фарм.	Для зниження в'язкості

[00196] 2. Після періодичного перемішування під час додавання компонентів суміш перемішували протягом щонайменше 30 хвилин для одержання добре перемішаного розчину.

[00197] 3. Нефасований розчин фільтрували через набір із двох попередньо стерилізованих сумісних фільтрів, що стерилізують, по 0,2 мікрон і збирали в буферну ємність з нержавіючої сталі місткістю 2 л.

[00198] 4. Швидкість фільтрування коректували шляхом візуального контролю кількості, доступного для наповнення, наявного в буферній ємності.

[00199] 5. Щонайменше по 3,15 г, що відповідає 3,0 мл, профільтрованого нефасованого розчину наповнювали в депірогенізованні прозорі скляні флакони місткістю 5 куб. см з наступною автоматичною закупоркою пробками із хлорбутилової гуми із фторполімерним покриттям.

[00200] 6. Закупорені флакони закривалися простерилізованими білими відкидними алюмінієвими кришками.

[00201] 7. Флакони проходили візуальний контроль перед передачею на відбір для випускної перевірки й операцій маркування й зберігалися до готовності при 2-30 °С.

5 Маркування й упакування

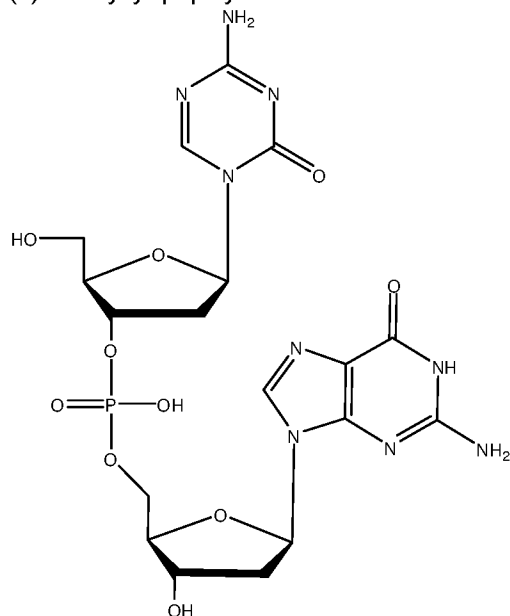
[00202] Кожний розчинник позначався згідно із затвердженим складом. Промарковані флакони зберігалися при 2-30 °С до подальшого розподілу.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

10

1. Склад, який містить:

(а) сполуку формули:



або її фармацевтично прийнятну сіль; розчинену в

15 (б) безводному розчиннику, що містить від 60 до 70 % пропіленгліколю, від 20 до 30 % гліцерину і від 5 до 15 % етанолу (мас./мас./мас.).

2. Склад за п. 1, де вказаний розчинник складається з від 60 до 70 % пропіленгліколю, від 20 до 30 % гліцерину і від 5 до 15 % етанолу (мас./мас./мас.).

20 3. Склад за п. 1, де вказаний розчинник складається з від 60 до 70 % пропіленгліколю, від 20 до 30 % гліцерину і від 5 до 15 % етанолу (мас./мас./мас.).

4. Склад за п. 1, де вказаний розчинник містить 65 % пропіленгліколю, 25 % гліцерину і 10 % етанолу (мас./мас./мас.).

5. Склад за п. 1, де вказаний розчинник складається з 65 % пропіленгліколю, 25 % гліцерину і 10 % етанолу (мас./мас./мас.).

25 6. Склад за п. 1, де вказаний розчинник складається з 65 % пропіленгліколю, 25 % гліцерину і 10 % етанолу (мас./мас./мас.).

7. Склад за будь-яким з попередніх пунктів, де вказана сіль є натрієвою сіллю.

8. Склад за будь-яким з попередніх пунктів, де сполука присутня в концентрації від 80 до 110 мг/мл.

30 9. Склад за будь-яким з попередніх пунктів, який додатково містить ДМСО.

10. Склад за будь-яким з попередніх пунктів, придатний для введення шляхом підшкірної ін'єкції.

11. Набір, що містить:

(а) перший контейнер, який містить сполуку, як визначено в п. 1 або п. 7;

35 (б) другий контейнер, який містить безводний розчинник, як визначено в будь-якому з пп. 1-6.

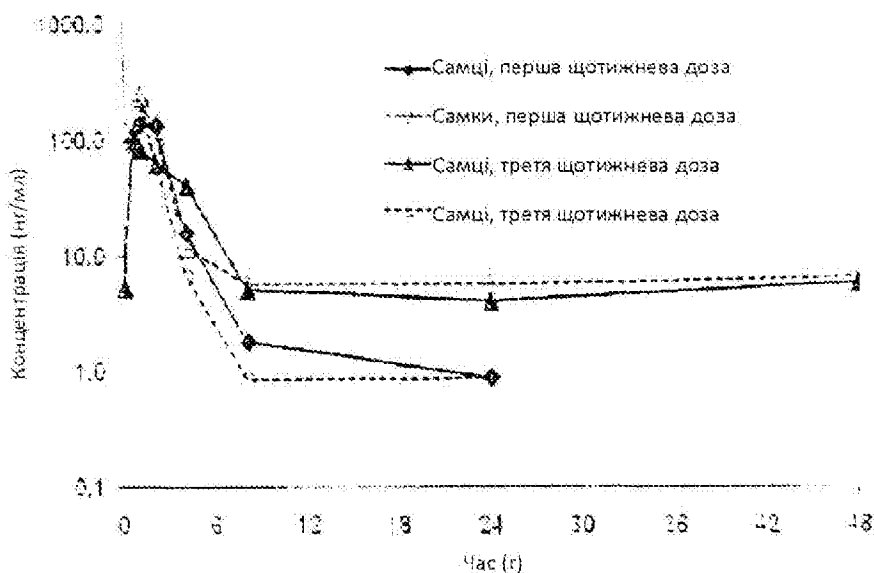
12. Набір за п. 11, де сполука знаходиться в формі безводного порошку.

13. Набір за п. 12, де сполука ліофілізована.

14. Набір за будь-яким з пп. 11-13, де в першому контейнері міститься від 80 до 110 мг вказаної сполуки.

40 15. Набір за будь-яким з пп. 11-14, де в першому контейнері міститься 100 мг вказаної сполуки.

16. Набір за будь-яким з пп. 11-15, який додатково містить інструкції по введенню шляхом підшкірної ін'єкції.
17. Набір за пп. 12-16, де безводний порошок складається з вказаної сполуки і ДМСО.
18. Набір за п. 17, де ДМСО присутній в кількості 20-30 % мас./мас. ДМСО/сполука.
- 5 19. Спосіб отримання фармацевтичної композиції, що включає розчинення сполуки, як вона визначена в п. 1 або п. 7, або безводного порошку, як він визначений в пп. 12 і 17 або 18, в безводному розчиннику, як він визначений в будь-якому з пп. 1-6.
20. Спосіб за п. 19, який **відрізняється** тим, що додатково включає етапи:
- 10 (а) розчинення вказаної сполуки в ДМСО з отриманням розчину вказаної сполуки в ДМСО; і
- (б) ліофілізації вказаного розчину, отриманого на етапі (а), для отримання вказаної сполуки у вигляді безводного порошку.
21. Спосіб лікування онкологічного захворювання, який включає введення складу за будь-яким з пп. 1-10 потребуючому цього суб'єкту.
22. Спосіб лікування мієлодиспластичного синдрому, який включає введення складу за будь-яким з пп. 1-10 потребуючому цього суб'єкту.
- 15 23. Спосіб лікування лейкемії, який включає введення складу за будь-яким з пп. 1-10 потребуючому цього суб'єкту.
24. Спосіб лікування солідної пухлини, який включає введення складу за будь-яким з пп. 1-10 потребуючому цього суб'єкту.
- 20 25. Склад за будь-яким з пп. 1-10 або набір за будь-яким з пп. 11-18 для застосування в способі лікування онкологічного захворювання, мієлодиспластичного синдрому, лейкозу або солідної пухлини, при цьому вказаний спосіб включає введення вказаного складу суб'єкту.
26. Застосування складу за будь-яким з пп. 1-10 або набору за будь-яким з пп. 11-18 для отримання лікарського засобу для застосування в способі лікування онкологічного
- 25 захворювання, мієлодиспластичного синдрому, лейкозу або солідної пухлини, де вказаний спосіб включає введення вказаного складу суб'єкту.
27. Спосіб за будь-яким з пп. 21-24, де введення є підшкірним введенням.
28. Склад за п. 25, де введення вказаного складу є підшкірним введенням.
29. Застосування за п. 26, де введення вказаного складу є підшкірним введенням.



Фіг. 1

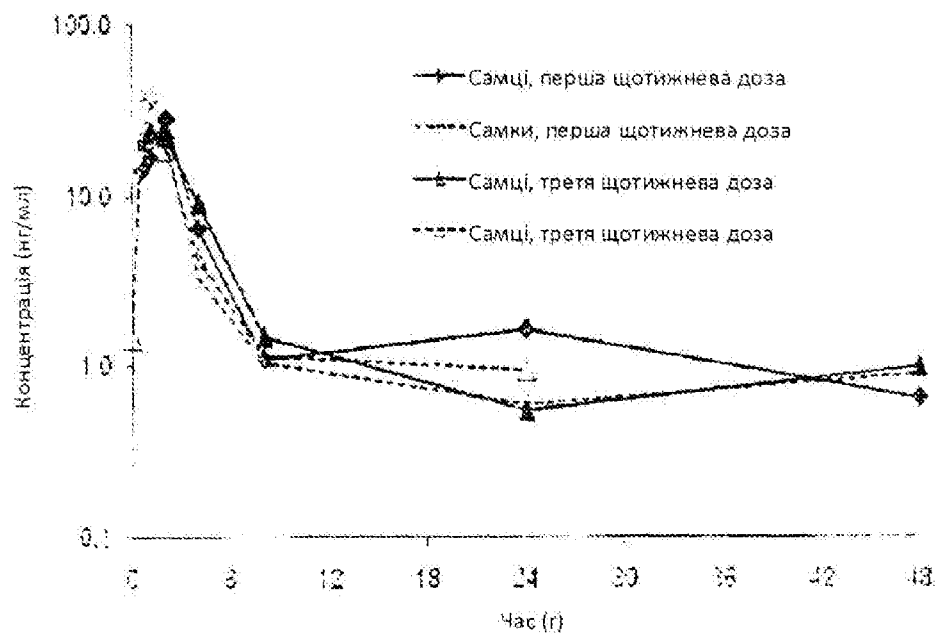


Fig. 2

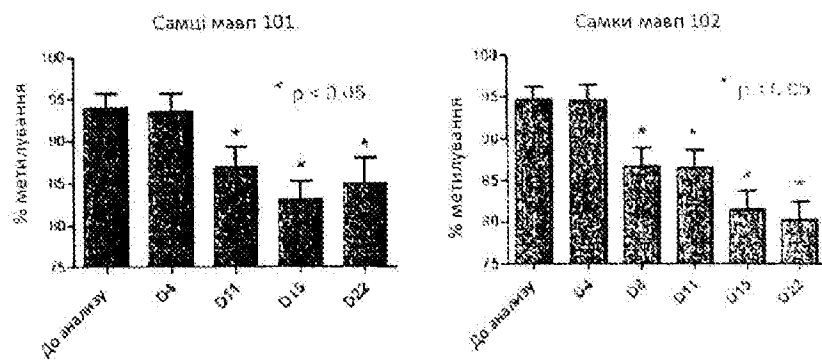
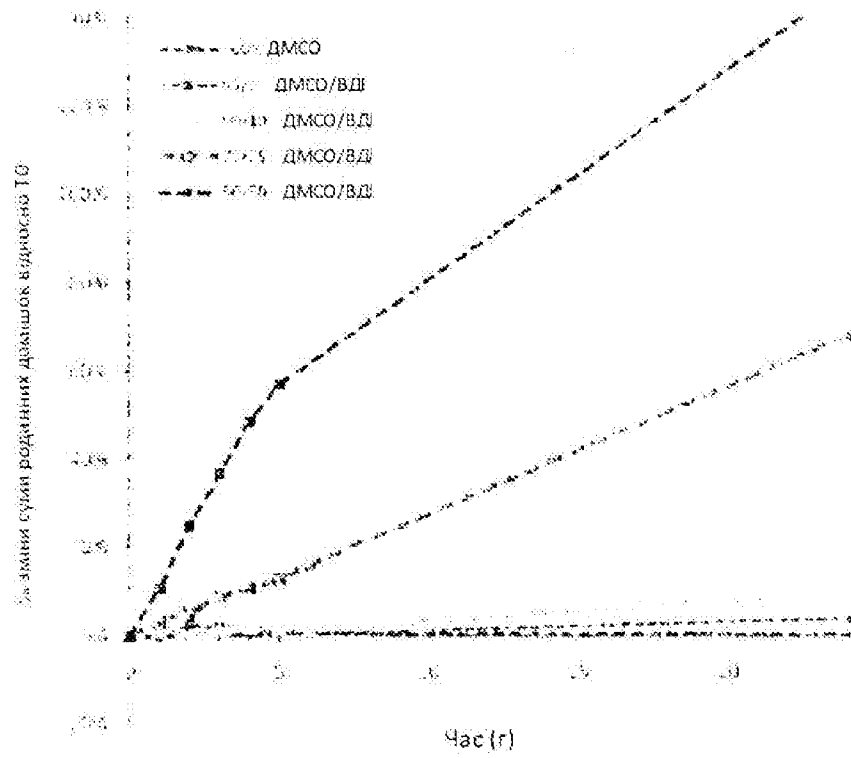


Fig. 3



Фіг. 4

Комп'ютерна верстка В. Мацело

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601