

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202091363** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.09.03

(22) Дата подачи заявки
2018.12.04

(51) Int. Cl. *A61K 31/437* (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)

(54) ЛЕЧЕНИЕ RSV КОМБИНИРОВАННЫМ ПРОДУКТОМ

(31) 17205428.0

(32) 2017.12.05

(33) EP

(86) PCT/EP2018/083440

(87) WO 2019/110563 2019.06.13

(71) Заявитель:
**ЯНССЕН САЙЕНСИЗ АЙРЛЭНД
АНЛИМИТЕД КОМПАНИ (IE)**

(72) Изобретатель:

**Исебарт Нина, Гуйвартс Неле Иса Э.,
Ройманс Дирк Андре Эмми, Коул
Анил (BE)**

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение направлено на комбинацию ингибирующего RSV соединения А, т.е. 3-({5-хлор-1-[3-(метилсульфонил)пропил]-1Н-индол-2-ил}метил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1,3-дигидро-2Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-она, ингибирующего RSV соединения В, т.е. (1S,2S)-2-[4-[7-циклопропил-5-[(1R)-1-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]-3-фторфенил]циклопропанкарбоновой кислоты, для лечения или уменьшения интенсивности вызываемой RSV инфекции. Настоящее изобретение дополнительно относится к комбинированному продукту на основе соединения А и соединения В, к фармацевтическому продукту, содержащему соединение А и соединение В, к применению комбинации соединения А и соединения В или фармацевтического продукта, содержащего соединение А и соединение В, для лечения вызываемой RSV инфекции и к способу лечения или уменьшения интенсивности вызываемой RSV инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, предусматривающему введение комбинации соединения А и соединения В в эффективном количестве указанному субъекту.

A1

202091363

202091363

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-562469EA/085

ЛЕЧЕНИЕ RSV КОМБИНИРОВАННЫМ ПРОДУКТОМ

[0001] Настоящее изобретение направлено на комбинацию ингибирующего RSV соединения А, т. е. 3-({5-хлор-1-[3-(метилсульфонил)пропил]-1H-индол-2-ил}метил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1,3-дигидро-2H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-она, ингибирующего RSV соединения В, т. е. (1S,2S)-2-[4-[7-циклопропил-5-[(1R)-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]-3-фторфенил]циклопропанкарбоновой кислоты, предназначенную для лечения или уменьшения интенсивности вызываемой RSV инфекции. Настоящее изобретение дополнительно относится к комбинированному продукту на основе соединения А и соединения В, к фармацевтическому продукту, содержащему соединение А и соединение В, к применению комбинации соединения А и соединения В или фармацевтического продукта, содержащего соединение А и соединение В, для лечения вызываемой RSV инфекции и к способу лечения или уменьшения интенсивности вызываемой RSV инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, предусматривающему введение комбинации соединения А и соединения В в эффективном количестве указанному субъекту.

[0002] RSV человека, или респираторно-синцитиальный вирус, представляет собой крупный РНК-вирус - входящий в семейство Pneumoviridae рода Orthopneumovirus вместе с RSV-вирусом крупного рогатого скота. RSV человека вызывает ряд заболеваний дыхательных путей у людей всех возрастов во всем мире. Он является основной причиной заболеваний нижних дыхательных путей в младенчестве и детстве. Более половины всех младенцев сталкиваются с RSV в свой первый год жизни и почти все - в течение их первых двух лет. Инфекция у маленьких детей может приводить к повреждению легких, которое сохраняется годами и может способствовать развитию хронического заболевания легких в дальнейшей жизни (хроническая бронхолегочная обструкция, астма). Подростки и взрослые часто страдают от (сильной) простуды при вызываемой RSV инфекции. В старости восприимчивость вновь возрастает, и RSV был вовлечен во множество вспышек пневмонии у пожилых людей, что приводило в результате к значительной смертности.

[0003] На данный момент было одобрено только три лекарственных средства для применения против вызываемой RSV инфекции. Первым таковым является рибавирин, нуклеозидный аналог, который обеспечивает аэрозольное средство для лечения тяжелой вызываемой RSV инфекции у госпитализированных детей. Другие два лекарственных средства, RespiGam[®] (RSV-IG) и Synagis[®] (паливизумаб), иммуностимуляторы на основе поликлональных и моноклональных антител, предназначены для профилактического применения. Оба являются очень дорогостоящими и требуют парентерального введения.

[0004] Соединение А, т. е. 3-({5-хлор-1-[3-(метилсульфонил)пропил]-1H-индол-2-ил}метил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1,3-дигидро-2H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-он, раскрыто в WO-2012/080447 как соединение P55.

[0005] Соединение В, т. е. (1S,2S)-2-[4-[7-циклопропил-5-[(1R)-1-метил-3,4-

дигидро-1H-изохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]-3-фторфенил]циклопропанкарбоновая кислота, раскрыто в WO-2016/174079 как соединение O5.

[0006] В WO-2017/134133 раскрыты комбинации 3-({5-хлор-1-[3-(метилсульфонил)пропил]-1H-индол-2-ил}метил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1,3-дигидро-2H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-она и одного или нескольких ингибирующих RSV соединений для применения в лечении вызываемой RSV инфекции.

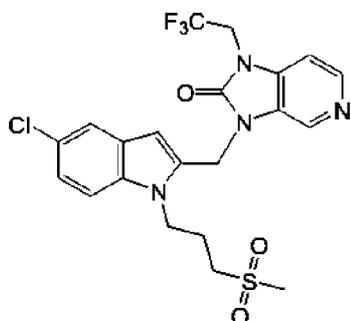
[0007] В настоящее время было обнаружено, что комбинация 3-({5-хлор-1-[3-(метилсульфонил)пропил]-1H-индол-2-ил}метил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1,3-дигидро-2H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-она (далее в настоящем документе называемого соединением А) и (1S,2S)-2-[4-[7-циклопропил-5-[(1R)-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]-3-фторфенил]циклопропанкарбоновой кислоты (далее в настоящем документе называемой соединением В), обеспечивает улучшенную терапию в лечении вызываемой RSV инфекции.

[0008] Некоторые варианты осуществления, раскрытые в настоящем документе, относятся к комбинации соединения А и соединения В и к применению данной комбинации для предупреждения, лечения или уменьшения интенсивности вызываемой RSV инфекции у субъекта, нуждающегося в этом.

[0009] Другие варианты осуществления относятся к фармацевтическому продукту, содержащему комбинацию соединения А и соединения В, и к применению указанного фармацевтического продукта для предупреждения, лечения или уменьшения интенсивности вызываемой RSV инфекции.

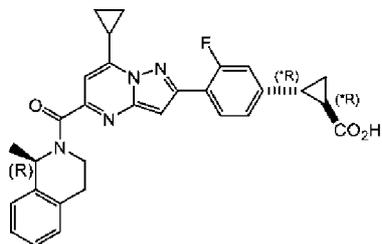
[0010] Еще одни варианты осуществления относятся к способу лечения или уменьшения интенсивности вызываемой RSV инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, предусматривающему введение комбинации соединения А и соединения В в эффективном количестве указанному субъекту.

[0011] Соединение А представляет собой 3-({5-хлор-1-[3-(метилсульфонил)пропил]-1H-индол-2-ил}метил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1,3-дигидро-2H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-он, раскрытый в WO-2012/080447 как соединение P55, имеющий следующую структуру:

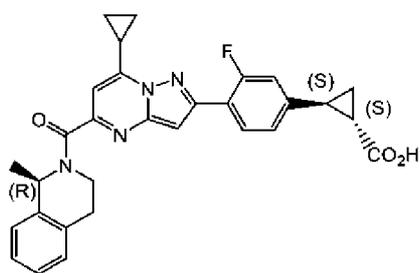


[0012] Соединение В представляет собой (1S,2S)-2-[4-[7-циклопропил-5-[(1R)-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]-3-

фторфенил]циклопропанкарбоновую кислоту, раскрытую в WO-2016/174079 как соединение O5, имеющую следующую структуру (один стереоизомер с относительной стереохимической конфигурацией для циклопропильного фрагмента):



которая, как было обнаружено позже, характеризуется следующей абсолютной стереохимической конфигурацией:



[0013] При использовании далее в настоящем документе выражения "соединение А" или "соединение В" предназначены для включения как соединения А и/или соединения В в своей форме свободного основания, так и их форм фармацевтически приемлемых солей.

[0014] Соединение А или соединение В можно применять в формах фармацевтически приемлемых солей или в свободной (т. е. несольевой) форме. Формы солей могут быть получены путем обработки свободной формы кислотой или основанием. Интерес представляют фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты и основания, которые подразумеваются как включающие формы терапевтически активных нетоксичных солей присоединения кислоты и основания, которые данные соединения способны образовывать. Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты соединения А или соединения В можно легко получать посредством обработки свободной формы такой соответствующей кислотой. Соответствующие кислоты предусматривают, например, неорганические кислоты, такие как галогеноводородные кислоты, такие как бромистоводородная кислота или, в частности, хлористоводородная кислота; или серная, азотная, фосфорная и подобные кислоты; или органические кислоты, такие как, например, уксусная, пропановая, гидроксипропановая, молочная, пировиноградная, щавелевая, малоновая, янтарная, малеиновая, фумаровая, яблочная (т. е. гидроксипропановая кислота), винная, лимонная, метансульфоновая, этансульфоновая, бензолсульфоновая, п-толуолсульфоновая, цикламовая, салициловая, п-аминосалициловая, паминовая и подобные кислоты. Соединение А или соединения В также можно превращать в формы фармацевтически приемлемых солей присоединения металлов или аминов посредством

обработки соответствующими органическими или неорганическими основаниями. Соответствующие формы основных солей включают, например, соли аммония, соли щелочных и щелочноземельных металлов, например, соли лития, натрия или калия; или соли магния или кальция; соли органических оснований, например, соли бензатина, N-метил-D-глюкамина, гидабамина, и соли аминокислот, таких как, например, аргинин, лизин и подобные. Выражение "форма соли присоединения" также подразумевает включение любых сольватов, которые соединения А или соединения В могут образовывать, а также их соли. Такими сольватами являются, например, гидраты, алкоголяты, например, этаноляты, и подобные.

[0015] В одном варианте осуществления количество соединения А и количество соединения В в комбинациях по настоящему изобретению являются таковыми, что в отношении RSV обеспечивается синергический противовирусный эффект.

[0016] Количество соединения А в комбинациях по настоящему изобретению, которые вводят ежедневно, могут изменяться от приблизительно 10 мг до приблизительно 2500 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 1000 мг или от приблизительно 50 мг до приблизительно 500 мг.

[0017] Количество соединения В в комбинациях по настоящему изобретению, которые вводят ежедневно, могут изменяться от приблизительно 10 мг до приблизительно 2500 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 1000 мг или от приблизительно 50 мг до приблизительно 500 мг от общего количества соединения В.

[0018] Все количества, которые упоминаются в данном и следующих абзацах, относятся к свободной форме (т.е. несолевой форме). Приведенные выше значения представляют эквиваленты свободной формы, т. е. величины, соответствующие предполагаемому введению свободной формы. При введении солей количества должны быть рассчитаны в зависимости от соотношения молекулярных масс солевой формы и свободной формы.

[0019] Указанные выше суточные дозы рассчитаны для средней массы тела, составляющей приблизительно 70 кг, и должны быть пересчитаны в случае применения в педиатрии или в случае применения у пациентов со значительным отклонением массы тела.

[0020] Дозировки могут быть представлены в виде одной, двух, трех или четырех или более частей дозы, вводимых через определенные интервалы в течение суток. Применяемая дозировка предпочтительно соответствует суточному количеству соединения А и соединения В, указанному выше, или его части дозы, такой как его 1/2, 1/3 или 1/4. Лекарственная форма может содержать соединение А и соединение В в количестве, равном диапазонам или количествам, указанных в предыдущих абзацах, либо в отдельных составах, либо в комбинированном составе. Такой комбинированный состав является предпочтительным.

[0021] В случае, если соединение А и соединение В подлежат введению один раз в сутки, оно может быть выполнено посредством введения объединенной комбинации с

фиксированной дозой, содержащей соединение А и соединение В. Лекарственные формы, которые можно вводить, описаны далее в настоящем документе, при этом лекарственные формы для перорального применения, в частности, растворы для перорального приема, являются предпочтительными.

[0022] Активные ингредиенты могут быть составлены в фармацевтические композиции либо по отдельности, либо в качестве комбинированной фармацевтической композиции. В последнем случае предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения А или его фармацевтически приемлемой соли и соединения В или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель. Терапевтически эффективное количество в данном контексте представляет собой количество, достаточное для стабилизации или снижения интенсивности вызываемой RSV инфекции у инфицированных субъектов. Терапевтически эффективные количества могут, в частности, соответствовать количествам, указанным выше, для введения ежесуточно или их частям дозы для удобства нескольких ежесуточных введений.

[0023] В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к способу получения фармацевтической композиции, указанной в настоящем документе, который предусматривает тщательное смешивание фармацевтически приемлемого носителя с терапевтически эффективным количеством соединения А или его фармацевтически приемлемой соли и эффективным количеством соединения В или его фармацевтически приемлемой соли.

[0024] Комбинации, представленные в настоящем документе, также можно составлять в виде комбинированного препарата для одновременного или последовательного применения в терапии в отношении RSV. В таком случае, соединение А составлено в фармацевтическую композицию, содержащую другие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, а соединение В составлено отдельно в фармацевтическую композицию, содержащую другие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества. Условно говоря, данные отдельные фармацевтические композиции могут представлять собой часть набора для одновременного или последовательного применения.

[0025] Отдельные компоненты комбинации по настоящему изобретению можно вводить одновременно или раздельно в разные моменты времени в течение курса терапии или параллельно в разделенных или единых комбинированных формах.

[0026] Следовательно, соединение А и соединение В отдельно или в комбинации можно составлять в различные фармацевтические композиции, которые подходят для целей введения. В таких композициях терапевтически эффективное количество каждого из конкретных соединений А и В объединено с фармацевтически приемлемым носителем, причем носитель может принимать широкое разнообразие форм в зависимости от необходимой для введения формы препарата. Фармацевтические композиции можно получать в виде лекарственных препаратов, предназначенных для перорального,

парентерального (в том числе подкожного, внутримышечного и внутривенного), ректального, трансбуккального или интраназального введения. Подходящие композиции для перорального введения включают порошки, грануляты, агрегаты, таблетки, прессованные или покрытые пиллюли, драже, саше, твердые или желатиновые капсулы, сиропы и суспензии. Подходящие композиции для парентерального введения включают водные или неводные растворы или эмульсии, при этом подходящие композиции для ректального введения включают суппозитории с гидрофильной или гидрофобной средой-носителем. Для интраназальной доставки можно применять подходящие системы аэрозольной доставки.

[0027] Например, при получении композиций для перорального введения можно использовать любую обычную фармацевтическую среду, такую как, например, вода, гликоли, масла, спирты и им подобные, в случае жидких композиций для перорального введения, таких как суспензии, сиропы, эликсиры, эмульсии и растворы; или твердые носители, такие как крахмалы, сахара, каолин, смазывающие вещества, связующие вещества, разрыхлители и им подобные, в случае твердых композиций. В случае композиций для парентерального введения носитель будет, как правило, содержать стерильную воду, по меньшей мере в значительной степени, хотя в носитель могут добавляться другие ингредиенты, такие как солюбилизаторы, эмульгаторы или дополнительные вспомогательные средства. Могут быть получены инъекционные растворы, в которых носитель содержит физиологический раствор, раствор глюкозы или смесь и первого, и второго. Также можно получать суспензии для инъекций, в случае которых можно использовать соответствующие жидкие носители, суспендирующие средства и т. п. Также включены препараты в твердой форме, которые предназначены для превращения непосредственно перед применением в препараты в жидкой форме, такие как порошки для растворения.

[0028] Фармацевтические композиции для удобства могут быть представлены в стандартной лекарственной форме для простоты введения и равномерности дозирования. Примеры включают таблетки (в том числе делимые или покрытые оболочкой таблетки), капсулы, пиллюли, суппозитории, пакеты с порошком, пластинки, растворы или суспензии для инъекций и им подобные, а также их отдельные множества.

[0029] Комбинация соединения А и соединения В, как указано в настоящем документе, подходит для лечения теплокровных животных, в частности людей, инфицированных RSV.

[0030] Настоящее изобретение также относится к способу лечения или уменьшения интенсивности вызываемой RSV инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, предусматривающему введение комбинации соединения А и соединения В или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных в терапевтически эффективном количестве указанному субъекту. Количество соединения А может находиться в диапазоне от 1 мг/кг до 50 мг/кг или от 5 мг/кг до 50 мг/кг, и количество соединения В может находиться в диапазоне от 1 мг/кг до 50 мг/кг или от 5 мг/кг до 50

мг/кг.

[0031] В одном варианте осуществления настоящее изобретение дополнительно относится к способу лечения или уменьшения интенсивности вызываемой RSV инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, предусматривающему введение комбинации соединения А и соединения В или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных, где количество соединения А и количество соединения В являются таковыми, что в отношении RSV обеспечивается синергический противовирусный эффект.

[0032] Другие варианты осуществления относятся к способу лечения или уменьшения интенсивности вызываемой RSV инфекции, предусматривающему приведение клетки, инфицированной RSV-вирусом, в контакт с эффективным количеством комбинации соединения А и соединения В или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных.

[0033] Используемые в настоящем документе выражения "лечить", "лечащий", "лечение", "терапевтический" и "терапия" необязательно означают полное излечение или устранение заболевания или состояния. Любое снижение значения вирусной нагрузки или облегчение любых нежелательных признаков или симптомов заболевания или состояния до некоторой степени можно рассматривать как лечение и/или терапию.

[0034] Выражения "терапевтически эффективное количество" и "эффективное количество" применяют для обозначения количества активного соединения или фармацевтического средства, которое вызывает отмечаемый биологический или медицинский ответ. Например, терапевтически эффективное количество соединения может представлять собой количество, необходимое для предупреждения, облегчения или уменьшения интенсивности симптомов заболевания, снижения значения вирусной нагрузки или продления продолжительности жизни субъекта, подвергаемого лечению. Данный ответ может возникать в ткани, системе, животном или человеке и включает снижение значения вирусной нагрузки, облегчение признаков или симптомов заболевания, которое лечат. Определение эффективного количества вполне соответствует квалификации специалистов в данной области техники с учетом раскрытия, представленного в настоящем документе. Терапевтически эффективное количество соединений, раскрытых в настоящем документе, требуемое в качестве дозы, будет зависеть от пути введения, вида животного, в том числе человека, подвергаемого лечению, и физических характеристик конкретного рассматриваемого животного. Доза может быть изменена для достижения необходимого эффекта, но будет зависеть от факторов, таких как вес, рацион, параллельное применение лекарственных препаратов и другие факторы, которые будут понятны специалистам в области медицины.

[0035] Различные показатели, предназначенные для определения эффективности способа лечения инфекции, вызываемой респираторно-синцитиальным вирусом (RSV), известны специалистам в данной области техники. Пример подходящих показателей включает без ограничения снижение значения вирусной нагрузки, снижение репликации

вируса, сокращение времени до сероконверсии (вирус, который невозможно обнаружить в сыворотке пациента), снижение заболеваемости или смертности в клинических исходах и/или другой показатель ответа заболевания.

[0036] В некоторых вариантах осуществления комбинация соединения А и соединения В или фармацевтически приемлемых солей вышеуказанных соединений может обеспечивать снижение значений титра вируса до необнаруживаемых уровней, например, менее $1,7 \log_{10}$ эквивалента бляшкообразующих единиц (PFUe)/мл или менее $0,3 \log_{10}$ эквивалента бляшкообразующих единиц (PFUe)/мл. В некоторых вариантах осуществления комбинация соединений, описанная в настоящем документе, может обеспечивать снижение значения вирусной нагрузки по сравнению со значением вирусной нагрузки до введения комбинации (например, через 60 часов после получения начальной дозы комбинации). В некоторых вариантах осуществления комбинация соединений, описанная в настоящем документе, может обеспечивать снижение значения вирусной нагрузки до значения менее $1,7 \log_{10}$ (PFUe)/мл или менее $0,3 \log_{10}$ (PFUe)/мл. В некоторых вариантах осуществления комбинация соединений, описанная в настоящем документе, может обеспечивать снижение титра вируса в сыворотке субъекта в диапазоне от приблизительно 1,5-кратного логарифмического до приблизительно 2,5-кратного логарифмического снижения, от приблизительно 3-кратного логарифмического до приблизительно 4-кратного логарифмического снижения или более чем приблизительно 5-кратного логарифмического снижения по сравнению со значением вирусной нагрузки до введения комбинации. Например, значение вирусной нагрузки измеряют перед введением комбинации и через несколько часов после получения начальной дозы комбинации (например, через 60 часов после получения начальной дозы комбинации).

[0037] В некоторых вариантах осуществления комбинация соединения А и соединения В или фармацевтически приемлемых солей вышеуказанных соединений может обеспечивать по меньшей мере 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 10-, 15-, 20-, 25-, 50-, 75-, 100-кратное или большее снижение репликации RSV относительно уровней перед осуществлением лечения у субъекта, определенное через несколько часов после получения начальной дозы комбинации (например, через 60 часов после получения начальной дозы комбинации). В некоторых вариантах осуществления комбинация, описанная в настоящем документе, может обеспечивать снижение репликации RSV относительно уровней перед осуществлением лечения в диапазоне от приблизительно 2- до приблизительно 5-кратного, от приблизительно 10- до приблизительно 20-кратного, от приблизительно 15- до приблизительно 40-кратного или от приблизительно 50- до приблизительно 100-кратного снижения. В некоторых вариантах осуществления комбинация, описанная в настоящем документе, может обеспечивать снижение репликации RSV в диапазоне от 1- до 1,5-кратного логарифмического, от 1,5-кратного логарифмического до 2-кратного логарифмического, от 2-кратного логарифмического до 2,5-кратного логарифмического, от 2,5- до 3-кратного логарифмического, от 3-кратного логарифмического до 3,5-кратного логарифмического или от 3,5- до 4-кратного

логарифмического или большего снижения репликации RSV по сравнению со снижением RSV, достигаемым благодаря применению одного средства против RSV, вводимого в виде монотерапии, или может достигаться такое же снижение за более короткий период времени.

[0038] Через некоторое время возбудители инфекции могут проявлять устойчивость к одному или нескольким терапевтическим средствам. Выражение "устойчивость", используемое в настоящем документе, относится к вирусному штамму, демонстрирующему отложенный, уменьшенный и/или нулевой ответ на терапевтическое(терапевтические) средство(средства). Например, после лечения противовирусным средством значение вирусной нагрузки субъекта, инфицированного устойчивым вирусом, может быть снижено в меньшей степени по сравнению с величиной, проявляемой при снижении значения вирусной нагрузки субъектом, инфицированным неустойчивым штаммом. В некоторых вариантах осуществления комбинацию соединения А и соединения В или фармацевтически приемлемых солей вышеуказанных соединений можно вводить субъекту, инфицированному RSV, который является устойчивым к одному или нескольким различным средствам против RSV (например, рибавирину). В некоторых вариантах осуществления развитие устойчивых штаммов RSV может быть отложено при лечении субъектов с помощью комбинации соединений, описанной в настоящем документе, по сравнению с развитием штаммов RSV, устойчивых к другим средствам против RSV, вводимым в виде монотерапии.

[0039] В некоторых вариантах осуществления комбинация соединения А и соединения В или фармацевтически приемлемых солей вышеуказанных соединений может снижать процент субъектов, которые испытывают осложнения от вирусной инфекции, вызванной RSV, по сравнению с процентом субъектов, которые испытывают осложнение при лечении одним средством против RSV. Например, процент субъектов, подвергаемых лечению комбинацией соединений, описанной в настоящем документе, которые испытывают осложнения, может составлять на 5%, 10%, 25%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% и 90% меньше по сравнению со значением для субъектов, подвергаемых лечению лишь одним средством против RSV, вводимым в виде монотерапии.

[0040] Потенциальное преимущество использования комбинации соединения А и соединения В или фармацевтически приемлемых солей вышеуказанных соединений может представлять собой снижение требуемого(требуемых) количества(количеств) соединения А или его фармацевтически приемлемой соли и/или соединения В или его фармацевтически приемлемой соли, которое(которые) является(являются) эффективным(эффективными) в лечении вызываемой RSV инфекции по сравнению с количеством, требуемым для достижения такого же терапевтического результата при применении соединения (В) или его фармацевтически приемлемой соли и/или соединения А или его фармацевтически приемлемой соли. Например, количество соединения А или его фармацевтически приемлемой соли и/или соединения В или его фармацевтически приемлемой соли может быть меньшим по сравнению с количеством вышеуказанных

соединений, необходимым для достижения такого же значения снижения вирусной нагрузки при введении в виде монотерапии. Другое потенциальное преимущество использования комбинации, описанной в настоящем документе, заключается в том, что применение двух или более соединений, имеющих различный механизм действия, может создать более высокий барьер для развития устойчивых вирусных штаммов по сравнению с барьером при введении соединения в виде монотерапии. Дополнительные преимущества использования комбинации, описанной в настоящем документе, могут включать перекрестную устойчивость к соединениям комбинации - от незначительной до ее отсутствия; различные пути выведения соединений комбинации; перекрывание профилей токсичности соединений комбинации - от небольшой степени до его отсутствия; эффекты на цитохром P450 - от небольших до незначительных; и/или фармакокинетические взаимодействия соединений комбинации - от небольших до их отсутствия.

Примеры

[0041] Следующие примеры предназначены для иллюстрации настоящего изобретения, а не для его ограничения.

Пример 1. Эксперименты в отношении анализируемой комбинации для RSV

[0042] Для оценивания их объединенного противовирусного эффекта в отношении RSV, проводили исследования комбинации *in vitro* с соединением А, т. е. 3-({5-хлор-1-[3-(метилсульфонил)пропил]-1H-индол-2-ил}метил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1,3-дигидро-2H-имидазо[4,5-с]пиримидин-2-оном, и соединением В, т. е. (1S,2S)-2-[4-[7-циклопропил-5-[(1R)-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]-3-фторфенил]циклопропанкарбоновой кислотой. Вкратце, 9 концентраций соединения А объединяли с 6 или 7 концентрациями соединения В. Клетки HeLa инфицировали с помощью rgRSV224, разработанного штамма RSV, который кодирует eGFP (Hallak LK, Spillmann D, Collins PL, Peeples ME. Glycosaminoglycan sulfation requirements for respiratory syncytial virus infection; Journal of Virology (2000), 74(22), 10508-13), в присутствии различных концентраций соединения А и соединения В по отдельности или в комбинации.

[0043] Исходные растворы соединений представляли собой 5 мМ растворы в 100% DMSO. Сначала соединения серийно разводили в 3-кратных сериях разведения в DMSO. Серию концентраций разводили 100-кратно в клеточной культуральной среде с достижением комбинированной матрицы. 10 мкл данных растворов соединения переносили в черные 384-луночные обработанные культурой тканей планшеты с прозрачным дном. Затем добавляли 10 мкл суспензии клеток HeLa с концентрацией 150000 клеток на мл для достижения концентрации 3000 клеток в лунке. Наконец, добавляли 10 мкл разведенного исходного раствора, содержащего вирус, для достижения MOI, составляющей 1. Конечная концентрация DMSO во всех лунках составляла 0,5% DMSO. Каждую комбинацию концентраций соединений тестировали в 4 повторностях на 3 отдельных планшетах с получением в общей сложности 12 повторностей. Планшеты инкубировали в течение 3 суток при 37°C в увлажненной атмосфере при 5% CO₂. Сигнал

GFP измеряли с помощью устройства EnVision от PerkinElmer с применением фильтра 405 нм.

[0044] Для статистического анализа наблюдаемый сигнал GFP нормализовали с применением вирусных контролей (VC) и клеточных контролей (CC) на соответствующем планшете: $\text{ответ} = (\text{GFP} - \text{CC}) / (\text{VC} - \text{CC})$, где CC вычисляли как медианное значение GFP для всех холостых лунок (без вируса) и VC вычисляли как медианное значение GFP для всех контрольных лунок (без соединения).

[0045] Для оценивания синергии применяли метод Харброна (Statistics in Medicine, 2010, DOI:10.1002/sim3916). Применяя определение Лева, два соединения определяют как являющиеся аддитивными, синергическими или антагонистическими с помощью выражения:

$$\frac{d_1}{D_{y,1}} + \frac{d_2}{D_{y,2}} \begin{cases} = 1, & \text{аддитивность} \\ < 1, & \text{синергия} \\ > 1, & \text{антагонизм} \end{cases}$$

[0046] где d_1 и d_2 представляют собой дозы двух соединений, которые в комбинации обеспечивают эффект y , и $D_{y,1}$ и $D_{y,2}$ представляют собой дозы двух соединений, которые обеспечивают такой же эффект y при введении в виде монотерапии. 3PL-модель (3-параметрическую логарифмически-логистическую модель) применяли для данных о зависимости "доза-эффект" при монотерапии, где исходный уровень ответа устанавливали на уровне единицы.

[0047] В соответствии с подходом Харброна следующие модели подбирали к данным:

"аддитивная": исходя из отсутствия взаимодействия между двумя соединениями;

"однородная": исходя из постоянного показателя взаимодействия τ во всех комбинациях доз;

"линейная А": исходя из того, что показатель взаимодействия линейно зависит от \log_{10} дозы соединения А: $\tau = \tau_1 + \tau_2 \log_{10}(d_A)$

"отдельная А": исходя из того, что показатель взаимодействия τ принимает отдельное значение для каждой дозы соединения А.

Последние две модели также рассматривали для соединения В:

"линейная В": исходя из того, что показатель взаимодействия τ линейно зависит от \log_{10} дозы соединения В: $\tau = \tau_1 + \tau_2 \log_{10}(d_B)$

"отдельная В": исходя из того, что показатель взаимодействия τ принимает отдельное значение для каждой дозы соединения В

[0048] "Отдельная А" модель была выбрана из всех тестируемых комбинаций на основании информационного критерия Акаике (AIC). Результаты тестов для комбинаций соединения А с соединением В представлены ниже

Комбинация: Соединение А и соединение В

Таблица 1. Нормализованные данные для соединения А в комбинации с соединением В (среднее из 12 повторностей).

	A=0	A=0,1	A=0,5	A=1,	A=5,	A=1	A=4	A=13	A=41	A=125
	0	9	7	7	1	5	6	9	7	0
B=0	1,09	1,07	1,05	0,99	0,74	0,48	0,29	0,18	0,08	0,06
B=4,6	1,13	1,10	1,04	0,92	0,59	0,35	0,18	0,11	0,06	0,03
B=14	1,04	1,01	0,90	0,65	0,36	0,18	0,10	0,06	0,03	0,02
B=42	0,37	0,32	0,24	0,15	0,07	0,03	0,02	0,01	0,00	0,01
B=125	0,07	0,05	0,04	0,02	0,00	-0,01	-0,01	0,00	0,00	0,00
B=375	0,00	0,00	0,00	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	0,00	0,00	0,00
B=1125	0,00	0,00	0,01	0,00	0,00	-0,01	0,00	0,01	0,00	0,00

В таблице 2 показано, что показатель взаимодействия (τ) оценивается с 95% доверительными интервалами (CI) для "отдельной А" модели. При условии, что степень синергии варьируется в зависимости от доз соединения А, обнаруживается значительная степень синергии при дозах, составляющих 0,57 нМ и выше. В целом степень синергии увеличивается с повышением уровней дозы.

Таблица 2. Оценочные значения показателей взаимодействия при 95% CI для "отдельной А" модели. Показатель взаимодействия при значении EC50 аппроксимировали посредством линейной интерполяции оценок тау.

	Доза (нМ)	Оценка	95% CI
τ_1	0,19	0,975	(0,933, 1,019)
τ_2	0,57	0,876	(0,834, 0,921)
τ_3	1,7	0,686	(0,648, 0,726)
τ_4	5,1	0,543	(0,51, 0,577)
τ_5	15	0,543	(0,494, 0,598)
τ_6	46	0,483	(0,392, 0,595)
τ_7	139	0,342	(0,133, 0,875)
τ_8	417	0,158	(0,116, 0,214)
τ_9	1250	0,054	(0,042, 0,07)
τ EC 50	13,09	0,543	(н. д., н. д.)

Пример 2. Эксперименты in vivo в отношении комбинации для RSV

Комбинация соединения А и соединения В также изучалась in vivo на модели новорожденного ягненка. На момент подачи заявки на патент статистический анализ экспериментов еще продолжался, но предварительные результаты подтверждают результаты синергии in vitro.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Комбинация, содержащая

3-({5-хлор-1-[3-(метилсульфонил)пропил]-1H-индол-2-ил}метил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1,3-дигидро-2H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-он или его фармацевтически приемлемую соль в качестве соединения А и

(1S,2S)-2-[4-[7-циклопропил-5-[(1R)-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]-3-фторфенил]циклопропанкарбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль в качестве соединения В;

для применения в предупреждении, лечении или уменьшении интенсивности инфекции, вызываемой респираторно-синцитиальным вирусом (RSV).

2. Комбинация для применения по п. 1, где количество соединения А и количество соединения В являются таковыми, что в отношении RSV обеспечивается синергический противовирусный эффект.

3. Комбинация для применения по п. 1 или п. 2, где количество соединения А находится в диапазоне от 10 мг до 2500 мг, и количество соединения В находится в диапазоне от 10 мг до 2500 мг.

4. Фармацевтическая композиция, содержащая комбинацию по любому из пп. 1-3 и фармацевтически приемлемый носитель.

5. Фармацевтическая композиция для применения в лечении или уменьшении интенсивности вызываемой RSV инфекции, где указанная композиция содержит комбинацию по любому из пп. 1-3 и фармацевтически приемлемый носитель.

6. Фармацевтическая композиция для применения в предупреждении вызываемой RSV инфекции, где указанная композиция содержит комбинацию по любому из пп. 1-3 и фармацевтически приемлемый носитель.

7. Применение комбинации по любому из пп. 1-3 для изготовления лекарственного препарата, предназначенного для применения в предупреждении, лечении или уменьшении интенсивности вызываемой RSV инфекции.

8. Применение фармацевтической композиции по п. 6 для изготовления лекарственного препарата, предназначенного для применения в предупреждении, лечении или уменьшении интенсивности вызываемой RSV инфекции.

9. Способ предупреждения, лечения или уменьшения интенсивности вызываемой RSV инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, предусматривающий введение комбинации 3-({5-хлор-1-[3-(метилсульфонил)пропил]-1H-индол-2-ил}метил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1,3-дигидро-2H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-он или его фармацевтически приемлемой соли в качестве соединения А и (1S,2S)-2-[4-[7-циклопропил-5-[(1R)-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]-3-фторфенил]циклопропанкарбоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли в качестве соединения В в терапевтически эффективном количестве указанному субъекту.

10. Способ по п. 9, где комбинация соединения А и соединения В составлена в единой фармацевтической композиции.

11. Способ по п. 9, где комбинация соединения А и соединения В составлена в виде отдельной фармацевтической композиции, содержащей соединение А, и отдельной фармацевтической композиции, содержащей соединение В, при этом фармацевтические композиции вводят одновременно или последовательно.

По доверенности