

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202192107 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.10.21

(51) Int. Cl. A61K 31/56 (2006.01)
A61P 31/10 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.01.30

(54) ТРИТЕРПЕНОИДНЫЕ ФУНГИЦИДЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГРИБКОВЫХ КОСТНО-СУСТАВНЫХ ИНФЕКЦИЙ

(31) 62/798,743

(32) 2019.01.30

(33) US

(86) PCT/US2020/015948

(87) WO 2020/160316 2020.08.06

(71) Заявитель:
САЙНЕКСИС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Ангуло Гонсалес Давид А. (US)

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

(57) Фунгицидные тритерпеноидные производные энфумафунгина используются для лечения костно-суставных грибковых инфекций благодаря их неожиданному проникновению в костную ткань и связанной с этим эффективностью в лечении таких инфекций. Тритерпеноидные производные энфумафунгина (или их фармацевтически приемлемые соли или гидраты) являются ингибиторами (1,3)- β -D-глюкансинтазы и могут применяться для лечения дрожжевых или плесневых инфекций, которые наблюдаются в костно-суставных структурах, таких как остеомиелит, спондилит и артрит.

A1

202192107

202192107

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-570187EA/050

ТРИТЕРПЕНОИДНЫЕ ФУНГИЦИДЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГРИБКОВЫХ КОСТНО-СУСТАВНЫХ ИНФЕКЦИЙ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[0001] Настоящее изобретение относится к применению фунгицидных тритерпеноидных производных энфумафунгина для лечения грибковых инфекций костей (включая остеомиелит) и грибковых инфекций связанных с ними соединительных тканей, таких как надкостница и другие костные и суставные ткани, включая, но без ограничения только ими, костный мозг, суставную жидкость, межпозвонковые диски и другие хрящевые структуры и т.д., именуемых в настоящем описании как «костно-суставные инфекции». Точнее, настоящее изобретение относится к применению тритерпеноидов (или их фармацевтически приемлемых солей или гидратов), производных энфумафунгина, которые являются ингибиторами синтеза (1,3)- β -D-глюкана, в лечении грибковых инфекций (таких как дрожжевые или плесневые инфекции), которые наблюдаются в костно-суставных структурах и для излечения которых необходимы длительная противогрибковая терапия (более 4 недель) и достаточное проникновение противогрибковых средств в пораженные ткани. Ингибиторы синтеза (1,3)- β -D-глюкана считаются наиболее распространенными лекарственными средствами для лечения множественных грибковых инфекций, особенно вызываемых *Candida spp.*, однако доступные в настоящее время ингибиторы (1,3)- β -D-глюкансинтазы (эхинокандины) могут вводиться только внутривенно и ограниченно проникают в костно-суставные структуры. Ингибитор (1,3)- β -D-глюкансинтазы по настоящему изобретению, который демонстрируют повышенное проникновение в костно-суставные структуры и может вводиться перорально, обеспечит преимущество при лечении грибковых костно-суставных инфекций, таких как, например, остеомиелит, спондилодисцит и артрит, при которых противогрибковое лечение необходимо в течение нескольких месяцев и доступные в настоящее время варианты лечения которых не являются оптимальными вследствие ограниченного проникновения в костно-суставные структуры и/или отсутствия доступных препаратов ингибиторов (1,3)- β -D-глюкансинтазы для перорального введения.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002] Грибковые инфекции являются серьезной проблемой здравоохранения и чаще всего проявляются как инвазивные или системные грибковые заболевания (например, кандидемия, инвазивный аспергиллез), локализованные грибковые инфекции (например, костные инфекции, эмпиема плевры, абсцесс, локализованный в брюшной полости, головном мозге, легких и т.д.) и слизисто-кожные кандидозы, поражающие кожу и слизистые оболочки (например, кандидоз полости рта, пищевода и вульвовагинальный кандидоз). Тип и степень распространенности инфекции зависят от факторов вирулентности грибкового патогена, защитных сил организма-хозяина и вовлеченных в

заболевание анатомических областей.

[0003] Тяжелые системные или инвазивные грибковые инфекции чаще встречаются у пациентов с ослабленным иммунитетом, таких как пациенты, получающие химиотерапию для лечения злокачественных новообразований или получающие иммуномодуляторы для лечения хронических воспалительных состояний, либо пациенты, страдающие иммунодефицитом, приобретенным или вызванным генетическими нарушениями. Несмотря на доступные в настоящее время противогрибковые препараты, уровень смертности, связанный с системными грибковыми инфекциями, составляет до 50% в зависимости от патогена и патологического состояния, явившегося патогенетической причиной заболевания. Локализованные грибковые инфекции обычно возникают в результате распространения грибов (таких как дрожжи) из локального участка, который они обычно заселяют, в область, которая обычно является стерильной (например, абсцесс в брюшной полости после перфорации кишечника или хирургического вмешательства), или в результате проникновения грибов в кровь или лимфатическую систему с достижением ими определенного органа (например, костно-суставных структур, легких, печени, селезенки) и развития в нем глубоко укоренившейся инфекции.

[0004] Грибковые костно-суставные инфекции могут развиваться либо после гематогенной диссеминации, в основном у пациентов с ослабленным иммунитетом, либо после кожной инфекции с локальной диссеминацией. Хотя раньше они были относительно редкими, частота грибковых костно-суставных инфекций растет с ростом распространенности факторов, предрасполагающих к инвазивным грибковым заболеваниям, таких как использование центральных венозных катетеров, антибиотиков широкого спектра действия, иммуносупрессия и сложные операции. Окончательный диагноз основывается на исследовании культуры кости или синовиальной оболочки или биопсии. Наиболее частой причиной костно-суставных инфекций в развитых странах являются представители *Candida* spp. и реже *Aspergillus* spp., которые являются повсеместно распространенными грибами. Другие грибы, вызывающие костно-суставную инфекцию, могут вызывать такую инфекцию только в ограниченных географических районах (*Histoplasmosis* spp., *Blastomyces* spp., *Coccidioides* spp., *Sporothrix* spp.) или в районах с высокой частотой проявления сопутствующих заболеваний, таких как СПИД (например, *Cryptococcus* spp.); однако многие другие дрожжевые, плесневые и диморфные грибы обладают способностью инфицировать костно-суставные структуры. Почти при всех костно-суставных инфекциях лечение необходимо продолжать в течение более четырех недель.

[0005] У большинства пациентов с остеомиелитом это заболевание протекает в состоянии от подострого до хронического. Поражение двух или более костей является обычным явлением, поэтому при выявлении единственного очага инфекции следует провести поиск других участков поражения. Осевого скелет, особенно позвоночник, является наиболее распространенным местом поражения у взрослых; у детей чаще поражаются длинные кости. Эти инфекции бывает трудно диагностировать и вылечить.

Современные рекомендации по лечению показывают, что исторически наиболее часто используемым лекарственным средством был дезоксихолат амфотерицина В (доступный только для внутривенного введения) (Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, Reboli AC, Schuster MG, Vazquez JA, Walsh TJ, Zaoutis TE, Sobel JD. Clin Infect Dis. 2016 Feb 15;62(4):e1-50. doi: 10.1093/cid/civ933. Epub 2015 Dec 16.) В литературе последних лет предпочтение по сравнению с амфотерицином В отдается использованию азолов или эхинокандина. Флуконазол успешно применялся в качестве начальной терапии для пациентов с чувствительными изолятами, но сообщалось о неудачах лечения. Флуконазол неактивен в отношении *Aspergillus spp.*, и рост числа резистентных к азолам штаммов *Candida* ставит перед врачами задачу выбрать лечение, которое можно назначать в течение длительного периода и которое обладает подходящим спектром фунгицидной активности, включающим возбудитель инфекции. Частота излечения оказывается значительно выше, если противогрибковое средство вводится в течение как минимум 6 месяцев. Хирургическая обработка раны часто проводится в сочетании с противогрибковой терапией.

[0006] В более широком смысле все клинически значимые классы противогрибковых средств, доступных для использования на сегодняшний день, такие как азолы, полиены и эхинокандины, показали ограничения для лечения костно-суставных грибковых инфекций из-за ограниченного проникновения в пораженные ткани (эхинокандины), появления резистентности (азолы), отсутствия препаратов для перорального введения (системные полиены и эхинокандины), значительной токсичности или возможного взаимодействия с другими лекарственными средствами (азолы и полиены). В данной области существует потребность в противогрибковых терапевтических средствах для людей, особенно для лечения грибковых инфекций в костно-суставных структурах, для которых существуют ограничения в выборе препаратов для перорального введения.

[0007] Для эффективного лечения инфекции в пораженных тканях должна достигаться эффективная концентрация противогрибкового средства. Однако проникновение лекарственного средства в кость ограничено для большинства обычных противогрибковых средств. Концентрация ¹⁸F-флуконазола в кости составляет примерно 33% от концентрации в плазме человека (и 100% кроликов), а концентрация анидулафунгина (эхинокандина) в костной ткани новорожденных крыс после однократной дозы меньше, чем в плазме, при соотношении концентраций в кости/концентрация в плазме, равном 0,21. Данные о проникновении в кости человека других эхинокандинов (каспофунгина и микафунгина) ограничены; однако концентрации анидулафунгина в скелетных мышцах у крыс сравнимы с таковыми в плазме, тогда как для каспофунгина концентрации в скелетных мышцах мышей составляют менее 50% концентраций в плазме. Эти показатели согласуются с низким объемом распределения, описанным для трех

эхинокандинов в диапазоне от 0,15 до 0,8 л/кг, подтверждая, что не ожидается достижения концентраций в тканях выше, чем в плазме (Tissue penetration of antifungal agents. Felton T, Troke PF, Hope WW. Clin Microbiol Rev. 2014 Jan;27(1):68-88. doi: 10.1128/CMR.00046-13. Review).

[0008] Способность патогена образовывать биопленки связана с костно-суставными инфекциями. Хотя эта связь до сих пор более подробно охарактеризована для бактериальных инфекций, выявленные основные научные принципы, вероятно, могут применяться и к грибковым инфекциям. Важным фактором в развитии хронической формы костно-суставных инфекций может быть способность возбудителя образовывать биопленки. Биопленка представляет собой сообщество микробного происхождения, имеющее широкое основание прикрепления, типичным примером которой являются клетки, которые прикреплены к субстрату, границе раздела или друг к другу, встроены в матрицу внеклеточного полимерного вещества и проявляют измененный фенотип в отношении роста, экспрессии генов и продуцирования белка. Формирование биопленки помогает избежать действия иммунитета, а также обеспечивает резистентность к микробицидам, так что единственным способом успешного лечения таких инфекций является удаление пораженной ткани. Терапевтические средства, которые способны направленно воздействовать на сформированную биопленку, могут обеспечить преимущество при лечении костно-суставных инфекций по сравнению с теми, которые не влияют на это явление.

[0009] Энфумафунгин представляет собой полуацеталь тритерпенгликозида, который вырабатывается при ферментации *Hormonema* spp., ассоциированным с живыми листьями *Juniperus communis* (Патент США № 5756472; Pelaez et al., Systematic and Applied Microbiology, 23:333-343 (2000); Schwartz et al., JACS, 122: 4882-4886 (2000); Schwartz, R.E., Expert Opinion on Therapeutic Patents, 11(11): 1761-1772 (2001)). Энфумафунгин является одним из нескольких тритерпеновых гликозидов, обладающих противогрибковой активностью *in vitro*. Механизм фунгицидного действия энфумафунгина и других противогрибковых тритерпеноидных гликозидов был определен как ингибирование синтеза глюкана клеточной стенки грибов за счет их специфического воздействия на (1,3)- β -D-глюкансинтазу (Onishi et al., Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 44: 368-377 (2000); Pelaez et al., (2000)). 1,3- β -D-глюкансинтаза остается привлекательной мишенью для фунгицидного действия, поскольку она присутствует во многих патогенных грибах и, следовательно, фунгицидные средства с активностью, направленной на ингибирование 1,3- β -D-глюкансинтазы, будут обладать широким спектром фунгицидной активности. Кроме того, поскольку у млекопитающих нет аналога (1,3)- β -D-глюкансинтазы, производные энфумафунгина, описанные в настоящем документе, обладают небольшой токсичностью, активированной механизмом действия, или вообще не обладают ею. Тритерпеноидные производные энфумафунгина, используемые согласно настоящему изобретению, продемонстрировали активность против грибных изолятов *Candida* spp., включая изоляты, которые резистентны к азолам или другим ингибиторам глюкансинтазы

(например, липопептидным средствам, таким как эхинокандины), подтверждая то, что биологическая и молекулярная мишень производных энфумафунгина отличается от мишени других ингибиторов глюкансинтазы.

[0010] Различные производные энфумафунгина были раскрыты, например, в Публикациях международных патентов WO 2007/126900 и WO 2007/127012.

[0011] Некоторые представители этих производных энфумафунгина можно вводить перорально, и они продемонстрировали фунгицидную активность в отношении грибов, обычно вызывающих костно-суставные инфекции. Однако в то же время в предыдущих публикациях сообщалось об ограниченном проникновении в кость других ингибиторов синтеза (1,3)- β -D-глюкана.

[0012] Фунгицидная активность и способность лечения костно-суставной грибковой инфекции SCY-078, типичного представителя производных энфумафунгина, описанного в настоящем документе, оценивалась в нескольких исследованиях экономической целесообразности.

[0013] В качестве первого шага оценки экономической целесообразности исследовалось распределение SCY-078 в тканях животных моделей (Wring S, Borroto-Esoda K, Solon E, Angulo D, SCY-078, a Novel Fungicidal Agent, Demonstrates Distribution to Tissues Associated with Fungal Infections during Mass Balance Studies with Intravenous and Oral [14C]SCY-078 in Albino and Pigmented Rats, *Antimicrob Agents Chemother.* 2019 Jan 29;63(2). pii: e02119-18. doi:10.1128/AAC.02119-18. Print 2019 Feb.). Самцы-альбиносы Wistar Han (WH; Charles River, Raleigh, NC) (n=38) или самцы (n=18) и самки (n=3) пигментированных Long-Evans крыс (LE; Hilltop Lab Animals, Inc., Scottsdale, PA) получали [14C]SCY-078 перорально (15 мг/кг, ~150 мКи/кг, в 0,5% водном растворе метилцеллюлозы) или внутривенной (i.v.) инфузией (5 мг/кг, ~108 мКи/кг, молярное соотношение каптисол:SCY-078 в физиологическом растворе составляет 7,5:1) в течение 1 часа (10 мл/кг/ч). WH крыс использовали для определения баланса массы и фармакокинетики (ФК) после i.v. и перорального введения, и WH и LE крыс использовали для количественного определения автордиографии всего тела (quantitative whole-body autoradiography - QWBA). Дозы были выбраны так, чтобы отразить клинически значимое целевое воздействие 11,2 мкг•ч/мл для инфекций *Candida* spp. Концентрация, гомогенность, радиочистота и стабильность вводимых препаратов были подтверждены как приемлемые до дозирования. Срезы QWBA (срезы толщиной ~40 мкм, получены с помощью криомикрота Leica CM3600; Nussloch, Германия), где были представлены все основные ткани, органы и биологические жидкости, подвергались фосфорной визуализации (Fuji Biomedical, Stamford, CT) вместе с калибровочными стандартами. Животных подвергали глубокой изофлурановой анестезии и после получения образцов крови умерщвляли замораживанием в бане гексан/твердый диоксид углерода в течение по меньшей мере 15 мин. Планшет для визуализации сканировали с помощью системы получения изображений GE Healthcare Typhoon FLA 9500 (GE/Molecular Dynamics, Sunnyvale, CA). Количественную оценку выполняли методом денситометрии изображения

с помощью программного обеспечения для анализа изображений MCID (версия 7.0; Interfocus Imaging Ltd., Linton, Cambridge, UK), и стандартную кривую строили на основе интегрированного отклика (число отсчетов молекулярной динамики [MDC]/мм²) и номинальных концентраций ¹⁴C-калибровочных стандартов. Концентрации радиоактивности выражали как [¹⁴C]SCY-078 мкг-экв/г ткани. Нижний предел количественного определения составлял 0,024 и 0,049 мкг-экв/г ткани для i.v. и пероральной доз SCY-078, соответственно.

[0014] Соотношение площадей под кривыми зависимости «концентрация-время» (AUC) для ткани и крови общей радиоактивности после перорального введения [¹⁴C]-SCY-078 в дозе 15 мг/кг самцам пигментированных крыс Long-Evans показано в таблице ниже:

Образец	AUC (мкг-эквив. · час/г)	Соотношение AUC ткани/AUC крови
Бурая жировая ткань	113,702	17,148
Белая жировая ткань	32,928	4,966
Надпочечная железа	321,126	48,431
Кровь (сердечная)	6,631	1,000
Кость	9,022	1,361
Костный мозг (бедро)	238,388	35,953
Головной мозг (мозжечок)	0,219	0,033
Головной мозг (большой мозг)	0,727	0,110
Головной мозг (медулла)	0,136	0,020
Слепая кишка	83,542	12,600
Эпидидимис	75,355	11,365
Пищевод	41,430	6,248
Внеглазничная железа	523,676	78,980
Глаз (хрусталик)	0,084	0,013
Глаз (увеа)	777,035	117,191
Железа мигательной перепонки	927,358	139,862
Сердце (миокард)	66,558	10,038
Почка (кора)	165,880	25,018
Почка (мозговое вещество)	136,610	20,603
Толстый кишечник	57,862	8,727
Печень	374,517	56,484
Легкое	175,593	26,483
Лимфатическая железа	251,036	37,861

Образец	AUC (мкг-эквив. · час/г)	Соотношение AUC ткани/AUC крови
Ткань молочной железы	32,117	4,844
Слизистая оболочка ротовой полости	36,782	5,547
Поджелудочная железа	110,455	16,659
Гипофиз	640,809	96,645
Железа крайней плоти	962,901	145,222
Предстательная железа	61,301	9,245
Слюнная железа	149,193	22,501
Семенной пузырек	26,827	4,046
Скелетная мышца	28,304	4,269
Кожа (непигментированная)	74,884	11,294
Кожа (пигментированная)	110,249	16,627
Тонкий кишечник	141,607	21,357
Спинной мозг	0,759	0,115
Селезенка	507,638	76,561
Красная пульпа селезенки	431,011	65,004
Белая пульпа селезенки	1381,359	208,333
Желудок (слизистая оболочка)	181,074	27,309

Воздействие, наблюдаемое в костях и костном мозге, превышало воздействие в плазме, определенное в этом исследовании.

[0015] Ранее была оценена фунгицидная активность SCY-078 в отношении планктонных форм и форм с широким основанием прикрепления (био пленочных форм) 178 изолятов *Candida* и не относящихся к *Candida*, вызывающих фунгемии у пациентов, недавно госпитализированных в крупную европейскую больницу (Marcos-Zambrano LJ, Gómez-Perosanz M, Escribano P, Bouza E, Guinea J, The novel oral glucan synthase inhibitor SCY-078 shows in vitro activity against sessile and planktonic *Candida* spp., J Antimicrob Chemother. 2017 Jul 1;72(7):1969-1976. doi: 10.1093/jac/dkx010). Активность SCY-078 in vitro в отношении планктонной формы изолятов оценивали с использованием EUCAST E Def 7.3 и CLSI M27-A3. Активность против биопленки оценивали с помощью анализа восстановления ХТТ. SCY-078 показал сильную активность in vitro в отношении изолятов *Candida* и не относящихся к *Candida*. SCY-078 показал активность в отношении биопленок. Эти наблюдения были подтверждены оценкой структуры биопленок с помощью сканирующей электронной микроскопии после противогрибкового лечения. Исследование показало высокую активность SCY-078 in vitro в отношении инвазивных изолятов *Candida* как в формах сообществ с широким основанием прикрепления, так и в

планктонных формах. Для сравнения следует отметить, что азолы (единственные противогрибковые средства, показанные для лечения костно-суставных грибковых инфекций, которые могут вводиться перорально), как правило, не обладают активностью в отношении биопленок.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0016] Тритерпеноидное производное энфумафунгина SCY-078 - типичный пример производных энфумафунгина, описанных в настоящем документе, - показало высокий уровень клинической эффективности в отношении костно-суставных грибковых инфекций.

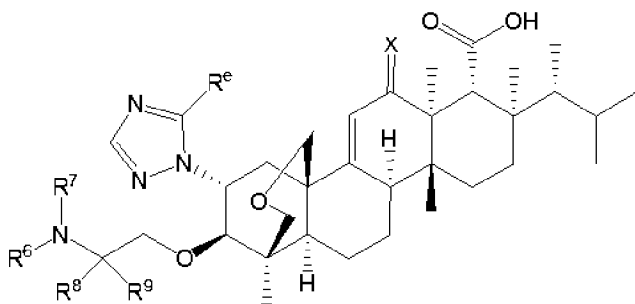
[0017] Соединение неожиданно показало улучшенное проникновение в костно-суставные структуры по сравнению с другими ингибиторами (1,3)- β -D-глюкансинтазы. SCY-078 можно вводить перорально, что обеспечивает преимущество при лечении грибковых костно-суставных инфекций, в частности таких как остеомиелит, спондилодисцит, артрит, при которых противогрибковое лечение необходимо в течение нескольких месяцев.

[0018] Настоящее изобретение относится к применению производных энфумафунгина для лечения грибковых инфекций, возникающих в костно-суставных структурах. Производные энфумафунгина и их фармацевтически приемлемые соли или их гидраты могут применяться для ингибирования (1,3)- β -D-глюкансинтазы и, в частности, могут применяться для лечения грибковых инфекций в костно-суставных структурах, то есть инфекционных ситуаций, при которых необходимо требуется сильнодействующее противогрибковое действие.

[0019] Настоящее изобретение направлено на удовлетворение потребностей в данной области, таких как описанные выше, поскольку описанные в настоящем документе производные энфумафунгина (a) неожиданно показали высокое проникновение в ткань кости, (b) продемонстрировали неожиданную клиническую эффективность в отношении трудно поддающихся лечению костно-суставных грибковых инфекций, (c) могут вводиться перорально, предоставляя оптимальную терапию инфекций, для которых лечение необходимо в течение нескольких месяцев, и (d) проявили активность в отношении биопленок, что может повышать возможность успешно лечить эти хронические инфекции.

[0020] Применения данного изобретения включают, но без ограничения, возможность более легкого достижения успешного результата при лечении костно-суставных инфекций вследствие причин, изложенных выше.

[0021] Настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата:



(I)

где

X представляет собой O или H, H;

R^e представляет собой $C(O)NR^fR^g$ или 6-членную кольцевую гетероарильную группу, содержащую 1 или 2 атома азота, где гетероарильная группа является необязательно монозамещенной по атому углерода цикла атомом фтора или хлора или по атому азота цикла атомом кислорода;

R^f , R^g , R^6 и R^7 независимо друг от друга представляют собой водород или C_1 - C_3 алкил;

R^8 представляет собой C_1 - C_4 алкил, C_3 - C_4 циклоалкил или C_4 - C_5 циклоалкилалкил;

R^9 представляет собой метил или этил; и

R^8 и R^9 необязательно вместе образуют 6-членное насыщенное кольцо, содержащее 1 атом кислорода,

для лечения у субъекта грибковой костно-суставной инфекции. Такие инфекции включают, но без ограничения только ими, остеомиелит, спондилит и артрит.

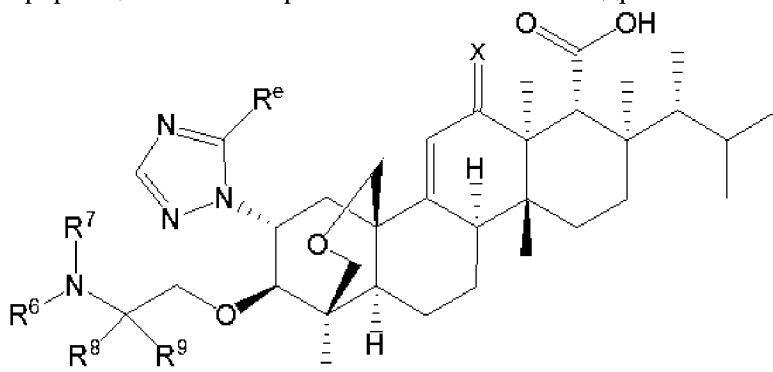
[0022] Изобретение также относится к способам лечения грибковой костно-суставной инфекции у субъекта введением соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата. Кроме того, изобретение относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата для получения лекарственного средства для лечения у субъекта грибковой костно-суставной инфекции.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0023] Настоящее изобретение относится к применению тритерпеноидных противогрибковых соединений, производных энфумафунгина, для лечения грибковых инфекций костей (включая остеомиелит) и грибковых инфекций связанных с ними соединительных тканей, таких как надкостница и другие костные и суставные ткани, включая, но без ограничения только ими, костный мозг, суставную жидкость, межпозвонковые диски, а также другие хрящевые структуры и т.д., вместе именуемых в данном описании «костно-суставные инфекции». Точнее, настоящее изобретение относится к применению тритерпеноидных производных энфумафунгина (или их фармацевтически приемлемых солей или гидратов), представляющих собой ингибиторы синтеза (1,3)- β -D-глюкана, для лечения грибковых инфекций, которые наблюдаются в костно-суставных структурах и для лечения которых требуется длительная

противогрибковая терапия (более 4 недель) и достаточное проникновение противогрибковых средств в пораженные ткани. Ингибиторы синтеза (1,3)- β -D-глюкана считаются предпочтительными терапевтическими средствами для лечения множественных грибковых инфекций, особенно инфекций, вызванных *Candida spp.*, однако доступные в настоящее время ингибиторы (1,3)- β -D-глюкансинтазы (эхинокандины) могут вводиться только внутривенно и имеют ограниченное проникновение в костно-суставные структуры. В соответствии с настоящим изобретением ингибитор (1,3)- β -D-глюкансинтазы, который демонстрирует повышенное проникновение в костно-суставные структуры и может вводиться перорально, обеспечивает преимущество при лечении грибковых костно-суставных инфекций, таких как остеомиелит, спондилит и артрит, при которых обычно противогрибковое лечение необходимо в течение нескольких месяцев и для которых доступные в настоящее время варианты лечения не являются оптимальными вследствие ограниченного проникновения в костно-суставные структуры и/или отсутствия доступных препаратов ингибиторов (1,3)- β -D-глюкансинтазы для перорального введения.

[0024] Настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата:



(I)

где

X представляет собой O или H, H;

R^e представляет собой C(O)NR^fR^g или 6-членную кольцевую гетероарильную группу, содержащую 1 или 2 атома азота, где гетероарильная группа является необязательно монозамещенной по атому углерода цикла атомом фтора или хлора или по атому азота цикла атомом кислорода;

R^f, R^g, R⁶ и R⁷ независимо представляют собой водород или C₁-C₃ алкил;

R⁸ представляет собой C₁-C₄ алкил, C₃-C₄ циклоалкил или C₄-C₅ циклоалкилалкил;

R⁹ представляет собой метил или этил; и

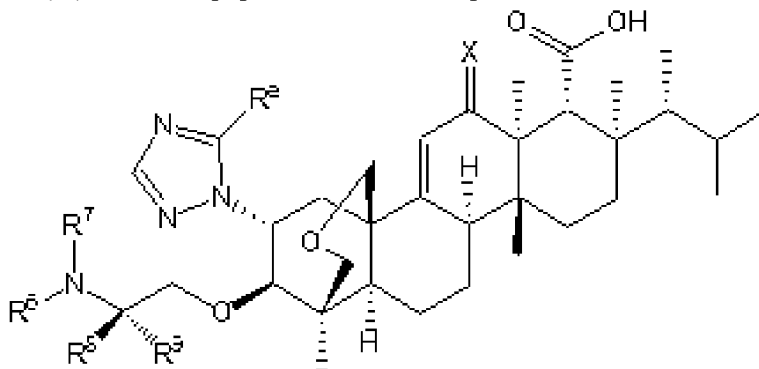
R⁸ и R⁹ необязательно вместе образуют 6-членное насыщенное кольцо, содержащее 1 атом кислорода,

для лечения у субъекта грибковой костно-суставной инфекции. Грибковая инфекция может представлять собой дрожжевую или плесневую инфекцию, которая наблюдается в костно-суставных структурах и требует длительной противогрибковой

терапии (более 4 недель). Инфекции, которые можно лечить способами по настоящему изобретению, включают, но без ограничения только ими, остеомиелит, спондилит и артрит.

[0025] Изобретение также относится к способам лечения грибковой костно-суставной инфекции у субъекта введением соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата. Кроме того, изобретение относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата для получения лекарственного средства для лечения грибковой костно-суставной инфекции у субъекта.

[0026] Настоящее изобретение также относится к применению соединения формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата:



(Ia)

где заместители принимают значения, указанные для заместителей в формуле (I), для лечения у субъекта грибковой костно-суставной инфекции. Грибковая инфекция может представлять собой дрожжевую или плесневую инфекцию, которая наблюдается в костно-суставных структурах и требует длительной противогрибковой терапии (более 4 недель). Инфекции, которые можно лечить способами по настоящему изобретению, включают, но без ограничения только ими, остеомиелит, спондилит и артрит.

[0027] Изобретение также относится к способам лечения грибковой костно-суставной инфекции у субъекта введением соединения формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата. Кроме того, изобретение относится к применению соединения формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата для получения лекарственного средства для лечения у субъекта грибковой костно-суставной инфекции.

[0028] В варианте осуществления 1: X представляет собой H, H, а другие заместители принимают значения, указанные для формулы (I).

[0029] В варианте осуществления 2: R^e представляет собой пиридил или пиримидинил, необязательно монозамещенный по атому углерода кольца атомом фтора или хлора или по атому азота кольца атомом кислорода, а другие заместители принимают значения, указанные для варианта 1 или для формулы (I).

[0030] В варианте осуществления 3: R^e представляет собой 4-пиридил, а другие

заместители принимают значения, указанные для варианта осуществления 1 или для формулы (I).

[0031] В варианте осуществления 4: R^e представляет собой $C(O)NH_2$ или $C(O)NH(C_1-C_3 \text{ алкил})$, а другие заместители принимают значения, указанные для варианта осуществления 1 или для формулы (I).

[0032] В варианте осуществления 5: R^8 представляет собой C_1-C_4 алкил, и R^9 представляет собой метил, а другие заместители принимают значения, указанные для вариантов осуществления 1, 2, 3 или 4 или для формулы (I).

[0033] В варианте осуществления 6: R^8 представляет собой трет-бутил, R^9 представляет собой метил; а другие заместители принимают значения, указанные для вариантов осуществления 1, 2, 3 или 4 или для формулы (I).

[0034] В варианте осуществления 7: каждый из R^6 и R^7 независимо представляет собой водород или метил, а другие заместители принимают значения, указанные для вариантов осуществления 1, 2, 3, 4, 5 или 6 или для формулы (I).

[0035] В варианте осуществления 1': X представляет собой H, H, а другие заместители принимают значения, указанные для формулы (Ia).

[0036] В варианте осуществления 2': R^e представляет собой пиридил или пиримидинил, необязательно монозамещенный по атому углерода кольца атомом фтора или хлора или по атому азота кольца атомом кислорода, а другие заместители принимают значения, указанные для варианта осуществления 1' или для формулы (Ia).

[0037] В варианте осуществления 3': R^e представляет собой 4-пиридил, а другие заместители принимают значения, указанные для варианта осуществления 1' или для формулы (Ia).

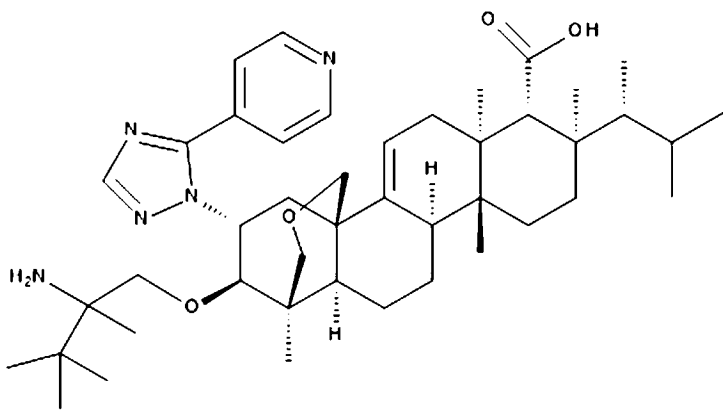
[0038] В варианте осуществления 4': R^e представляет собой $C(O)NH_2$ или $C(O)NH(C_1-C_3 \text{ алкил})$, а другие заместители принимают значения, указанные для варианта осуществления 1' или для формулы (Ia).

[0039] В варианте осуществления 5': R^8 представляет собой C_1-C_4 алкил, и R^9 представляет собой метил, а другие заместители принимают значения, указанные для вариантов осуществления 1', 2', 3' или 4' или для формулы (Ia).

[0040] В варианте осуществления 6': R^8 представляет собой трет-бутил, R^9 представляет собой метил, а другие заместители принимают значения, указанные для вариантов осуществления 1', 2', 3' или 4' или для формулы (Ia).

[0041] В варианте осуществления 7': каждый из R^6 и R^7 независимо представляет собой водород или метил, а другие заместители принимают значения, указанные для вариантов осуществления 1', 2', 3', 4', 5' или 6' или для формулы (Ia).

[0042] В предпочтительных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (II):



(II)

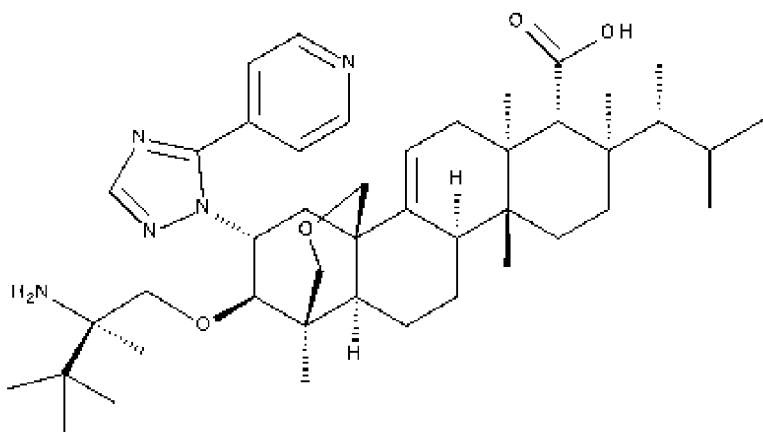
которое представляет собой 1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-15-[[2-амино-2,3,3-триметилбутил]окси]-8-[(1R)-1,2-диметилпропил]-14-[5-(4-пиридинил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-додекагидро-1,6a,8,10a-тетраметил-4H-1,4a-пропано-2H-фенантро[1,2-с]пиран-7-карбоновую кислоту,

или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата

для лечения у субъекта грибковой костно-суставной инфекции. Грибковая инфекция может представлять собой дрожжевую или плесневую инфекцию, которая наблюдается в костно-суставных структурах и требует длительной противогрибковой терапии (более 4 недель). Инфекции, которые можно лечить способами по настоящему изобретению, включают, но без ограничения только ими, остеомиелит, спондилит и артрит. Соединение или его фармацевтически приемлемую соль или гидрат можно вводить перорально. Соединение или его фармацевтически приемлемую соль или гидрат можно вводить ежедневно в течение более 4 недель или ежедневно в течение 12 или более недель.

[0043] Изобретение также относится к способам лечения у субъекта грибковой костно-суставной инфекции введением соединения формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата. Кроме того, изобретение относится к применению соединения формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата для получения лекарственного средства для лечения у субъекта грибковой костно-суставной инфекции.

[0044] В других предпочтительных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (IIa) (в данном документе называемого SCY-078 или ибрексафунгерпом):

**(IIa)**

которое представляет собой (1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-15-[[2-амино-2,3,3-триметилбутил]окси]-8-[(1R)-1,2-диметилпропил]-14-[5-(4-пиридинил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-додекагидро-1,6a,8,10a-тетраметил-4H-1,4a-пропано-2H-фенантро[1,2-с]пиран-7-карбоновую кислоту,

или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата

для лечения у субъекта грибковой костно-суставной инфекции. Грибковая инфекция может представлять собой дрожжевую или плесневую инфекцию, которая наблюдается в костно-суставных структурах и требует длительной противогрибковой терапии (более 4 недель). Инфекции, которые можно лечить способами по настоящему изобретению, включают, но без ограничения только ими, ими, остеомиелит, спондилит и артрит. Соединение или его фармацевтически приемлемую соль или гидрат можно вводить ежедневно в течение более 4 недель или ежедневно в течение 12 или более недель. Подходящие схемы дозирования включают введение субъекту 750 мг соединения формулы (IIa) два раза в день (bis in die - BID) в течение 2 дней, а затем введение 750 мг соединения формулы (IIa) раз в день (QD) каждый последующий день.

[0045] Изобретение также относится к способам лечения у субъекта грибковой костно-суставной инфекции введением соединения формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата. Кроме того, изобретение относится к применению соединения формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата для получения лекарственного средства для лечения у субъекта грибковой костно-суставной инфекции.

[0046] В предпочтительных вариантах осуществления используется или вводится фосфатная соль соединения формулы (I), (Ia), (II) или (IIa), как описано в настоящем документе.

[0047] В предпочтительных вариантах осуществления используется или вводится цитратная соль соединения формулы (I), (Ia), (II) или (IIa), как описано в настоящем документе.

[0048] Настоящее изобретение относится также к применению фармацевтической композиции, включающей соединение формулы (I), (Ia), (II) или (IIa) или его

фармацевтически приемлемую соль или гидрат и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или разбавитель для лечения у субъекта грибковой костно-суставной инфекции. Грибковая инфекция может быть дрожжевой или плесневой инфекцией, которая наблюдается в костно-суставных структурах и требует длительной противогрибковой терапии (более 4 недель).

[0049] Инфекции, которые можно лечить способами по настоящему изобретению, включают, но без ограничения только ими, остеомиелит, спондилит и артрит.

[0050] В описании соединений в вариантах осуществления, представленных выше, указанные замещения включены только в той степени, в которой заместители обеспечивают стабильные соединения, соответствующие определению.

[0051] Соединения формулы (I), (Ia), (II) и (IIa) и их фармацевтически приемлемые соли и/или гидратные формы обладают противомикробными (например, фунгицидной) активностями в отношении дрожжей и других грибов, включая один или несколько из следующих родов: *Acremonium*, *Absidia* (например, *Absidia corymbifera*), *Alternaria*, *Aspergillus* (например, *Aspergillus clavatus*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus nidulans*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus terreus* и *Aspergillus versicolor*), *Bipolaris*, *Blastomyces* (например, *Blastomyces dermatitidis*), *Blastoschizomyces* (например, *Blastoschizomyces capitatus*), *Candida* (например, *Candida albicans*, *Candida auris*, *Candida glabrata*, *Candida guilliermondii*, *Candida kefyr*, *Candida krusei*, *Candida lusitanae*, *Candida parapsilosis*, *Candida pseudotropicalis*, *Candida stellatoidea*, *Candida tropicalis*, *Candida utilis*, *Candida lipolytica*, *Candida famata* and *Candida rugosa*), *Cladosporium* (например, *Cladosporium carrionii* и *Cladosporium trichloides*), *Coccidioides* (например, *Coccidioides immitis*), *Cryptococcus* (например, *Cryptococcus neoformans*), *Curvularia*, *Cunninghamella* (например, *Cunninghamella elegans*), *Dermatophyte*, *Exophiala* (например, *Exophiala dermatitidis* и *Exophiala spinifera*), *Epidermophyton* (например, *Epidermophyton floccosum*), *Fonsecaea* (например, *Fonsecaea pedrosoi*), *Fusarium* (например, *Fusarium solani*), *Geotrichum* (например, *Geotrichum candidum* и *Geotrichum clavatum*), *Histoplasma* (например, *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*), *Malassezia* (например, *Malassezia furfur*), *Microsporum* (например, *Microsporum canis* и *Microsporum gypseum*), *Mucor*, *Paracoccidioides* (например, *Paracoccidioides brasiliensis*), *Penicillium* (например, *Penicillium marneffeii*), *Phialophora*, *Pityrosporum ovale*, *Pneumocystis* (например, *Pneumocystis carinii*), *Pseudallescheria* (например, *Pseudallescheria boydii*), *Rhizopus* (например, *Rhizopus microsporus* var. *rhizopodiformis* и *Rhizopus oryzae*), *Saccharomyces* (например, *Saccharomyces cerevisiae*), *Scedosporium* (например, *Scedosporium apiospermum*), *Scopulariopsis*, *Sporothrix* (например, *Sporothrix schenckii*), *Trichoderma*, *Trichophyton* (например, *Trichophyton mentagrophytes* и *Trichophyton rubrum*), и *Trichosporon* (например, *Trichosporon asahii*, *Trichosporon beigeli*, и *Trichosporon cutaneum*). Соединения особенно эффективным в отношении грибов видов *Candida* и *Aspergillus*.

[0052] Соединения формулы (I), (Ia), (II) и (IIa) и их фармацевтически приемлемые соли и/или гидратные формы могут быть получены в соответствии со способами синтеза,

описанными в Патенте США № 8188085, содержание которого во всей полноте введено в настоящий документ в виде ссылки.

[0053] Термин «алкил», когда используется в настоящем описании, относится к любой алкильной группе с прямой или разветвленной цепью, содержащей количество атомов углерода в указанном диапазоне. Таким образом, термин «C₁₋₆ алкил» (или «C₁-C₆ алкил»), например, относится ко всем изомера гексила и пентила, а также к н-, изо-, втор- и трет-бутилу, н- и изопропилу, этилу и метилу. В качестве другого примера, термин «C₁₋₄ алкил» относится к н-, изо-, втор- и трет-бутилу, н- и изопропилу, этилу и метилу.

[0054] Термин «циклоалкил» относится к любому циклическому алкановому кольцу, содержащему количество атомов углерода в указанном диапазоне. Так, например, термин «C₃₋₄ циклоалкил» (или «C₃-C₄ циклоалкил») относится к циклопропилу и циклобутилу.

[0055] Термин «циклоалкилалкил» (или «алкил-циклоалкил»), когда используется в настоящем описании, относится к системе, которая включает алкильную часть, которая описана выше, а также циклоалкильную часть, которая описана выше. Присоединение к «циклоалкилалкилу» (или «алкилциклоалкилу») может происходить через циклоалкильную либо через алкильную часть. Указанное количество атомов углерода в системах «циклоалкилалкил» относится к общему количеству атомов углерода как в алкильной, так и в циклоалкильной частях. Примеры C₄-C₅ циклоалкилалкила включают, но не ограничены ими, метилциклопропил, диметилциклопропил, метилциклобутил, этилциклопропил, циклопропилметил, циклопропилэтил и циклобутилметил.

[0056] Термин «галоген» (или «гало») относится к атому фтора, атому хлора, атому брома и атому йода (альтернативно обозначаемым как фтор, хлор, бром и йод).

[0057] Термин «или», когда используется в настоящем описании, означает альтернативы, которые при необходимости могут быть объединены.

[0058] Если прямо не указано иное, все интервалы значений, указанные в настоящем документе, являются включительными. Например, гетероциклическое кольцо, описанное как содержащее от «1 до 4 гетероатомов», может содержать 1, 2, 3 или 4 гетероатома. Также следует иметь в виду, что любой указанный в описании интервал значений включает в себя все промежуточные интервалы в указанном интервале значений. Таким образом, гетероциклическое кольцо, описанное как содержащее от «1 до 4 гетероатомов», включает в качестве аспектов гетероциклические кольца, содержащие от 2 до 4 гетероатомов, 3 или 4 гетероатома, от 1 до 3 гетероатомов, 2 или 3 гетероатома, 1 или 2 гетероатома, 1 гетероатом, 2 гетероатома и т.д.

[0059] Любое из различных циклоалкильных и гетероциклических/гетероарильных колец и кольцевых систем, определенных в настоящем описании, может присоединяться к остальной части соединения по любому атому кольца (т.е. любому атому углерода или любому гетероатому) при условии, что в результате получается стабильное соединение. Подходящие 5- или 6-членные гетероароматические кольца включают, но без ограничения

только ими, пиридил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил и триазилил.

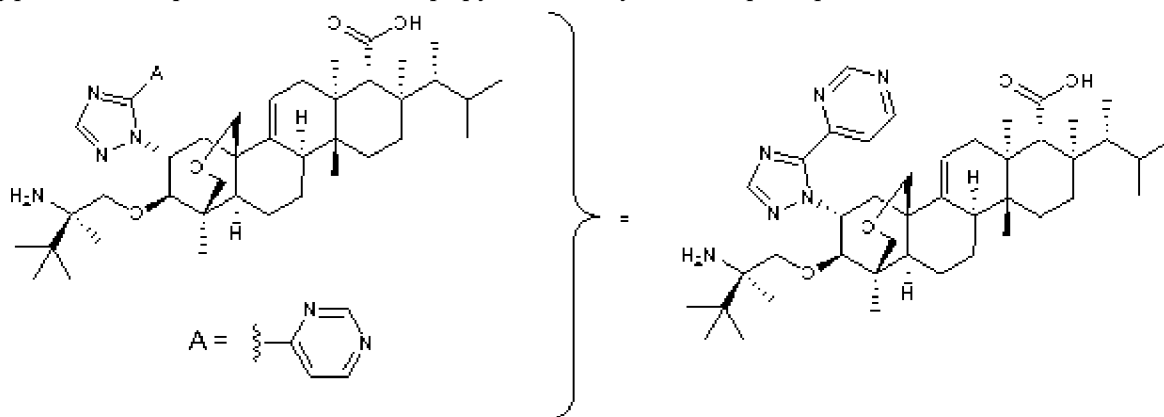
[0060] «Стабильное» соединение представляет собой соединение, которое может быть получено и выделено и структура и свойства которого остаются или могут оставаться практически неизменными в течение периода времени, достаточного для использования соединения для целей, описанных в настоящем документе (например, терапевтического или профилактического введения субъекту). Ссылка на соединение также включает стабильные комплексы соединения, такие как стабильный гидрат.

[0061] В результате подбора заместителей и структур заместителей некоторые соединения формул (I), (Ia), (II) и (IIa) могут содержать асимметрические центры и могут быть представлены в виде смесей стереоизомеров или отдельных диастереомеров или энантиомеров. Если не указано иное, все изомерные формы этих соединений (и их фармацевтически приемлемых солей и/или гидратных форм), разделенные или в виде смесей, входят в объем настоящего изобретения. Объем настоящего изобретения также включает таутомерные формы представленных соединений (и их фармацевтически приемлемых солей и/или гидратных форм).

[0062] Когда какая-либо переменная встречается более одного раза в любом компоненте или в формуле (I), (Ia), (II) или (IIa), ее значение в каждом случае не зависит от ее значения в каждом другом случае. Кроме того, комбинации заместителей и/или переменных допустимы, только если такие комбинации приводят к стабильным соединениям.

[0063] Термин «замещенный» включает моно- и полизамещение указанным заместителем в той степени, в которой такое одиночное или множественное замещение (включая множественное замещение на одном и том же атоме) является химически допустимым. Если прямо не указано иное, замещение указанным заместителем допустимо для любого атома в кольце (например, в ариле, циклоалкиле, гетероариле или гетероциклиле) при условии, что такое замещение в кольце является химически допустимым и приводит к стабильному соединению.

[0064] Связь, оканчивающаяся волнистой линией, используется в настоящем описании для обозначения точки присоединения группы заместителя или отдельной структуры. Такое применение иллюстрируется следующим примером:



[0065] Соединения формулы (I), (Ia), (II) и (IIa) и их фармацевтически приемлемые

соли и/или гидратные формы также могут применяться при подготовке и проведении скрининга противогрибковых соединений. Например, соединения могут применяться для выделения мутантов, которые являются превосходным инструментом скрининга дополнительных противогрибковых соединений.

[0066] Соединения формулы (I), (Ia), (II) и (IIa) могут вводиться в форме «фармацевтически приемлемых солей» или гидратов в зависимости от ситуации. Однако для получения соединений или их фармацевтически приемлемых солей могут применяться и другие соли. Например, когда соединения содержат основную аминогруппу, их можно удобно выделить в виде солей трифторуксусной кислоты (например, после очистки ВЭЖХ). Превращение солей трифторуксусной кислоты в другие соли, включая фармацевтически приемлемые соли, может осуществляться рядом стандартных способов, известных в данной области. Например, для получения желаемой соли можно использовать подходящую ионообменную смолу. Альтернативно, превращение соли трифторуксусной кислоты в исходный свободный амин может осуществляться стандартными методами, известными в данной области (например, нейтрализацией подходящим неорганическим основанием, таким как NaHCO_3). После этого могут быть получены другие желаемые соли амина стандартным взаимодействием свободного основания с подходящей органической или неорганической кислотой. Типичными фармацевтически приемлемыми солями четвертичного аммония являются гидрохлорид, сульфат, фосфат, карбонат, ацетат, тартрат, цитрат, малат, сукцинат, лактат, стеарат, фумарат, гиппурат, малеат, глюконат, аскорбат, адипат, глюцептат, глутамат, глюкоронат, пропионат, бензоат, мезилат, тозилат, олеат, лактобионат, лаурилсульфат, бесилат, каприлат, изетионат, гентизат, малонат, напсилат, эдизилат, памоат, ксинафоат, нападизилат, гидробромид, нитрат, оксалат, циннамат, манделат, ундециленат и камсилат. Многие из соединений формулы (I), (Ia), (II) и (IIa) содержат фрагмент карбоновой кислоты, и в этом случае их подходящие фармацевтически приемлемые соли могут включать соли щелочных металлов, например соли натрия или калия; соли щелочно-земельных металлов, например соли кальция или магния; и соли, полученные с подходящими органическими лигандами, например соли четвертичного аммония.

[0067] Настоящее изобретение включает использование пролекарств формулы (I), (Ia), (II) и (IIa). Обычно такие пролекарства представляют собой функциональные производные соединений, которые легко превращаются *in vivo* в желательное соединение. Таким образом, в способах лечения по настоящему изобретению термин «введение» должен включать лечение различных описанных состояний раскрытым соединением или соединением, которое превращается в указанное соединение *in vivo* после введения пациенту. Обычные методики подбора и получения подходящих производных пролекарств описаны, например, в монографии “Design of Prodrugs,” ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985, которая полностью включена в настоящий документ в виде ссылки. Метаболиты соединений формулы (I), (Ia), (II) и (IIa) включают активные частицы, образующиеся при введении соединений в биологическую среду.

[0068] Термин «введение» и его варианты (например, «введенное соединение») означает предоставление соединения (необязательно в форме его соли или гидрата) или пролекарства соединения субъекту, нуждающемуся в лечении. Когда соединение формулы (I), (Ia), (II) и (IIa) или его фармацевтически приемлемая соль или его гидрат либо его пролекарство предоставлено в комбинации со вторым активным лекарственным средством (например, другими противогрибковыми и/или антибактериальными средствами, которые могут применяться для лечения грибковых и/или бактериальных инфекций), подразумевается, что термин «введение» и его варианты включают одновременное и последовательное введение соединения (или его соли, гидрата или пролекарства) и другого активного лекарственного средства.

[0069] Термин «композиция», когда используется в настоящем описании, предназначен для обозначения препарата, содержащего указанные ингредиенты, а также любого изделия, которое является результатом, прямым или опосредованным, объединения указанных ингредиентов.

[0070] Термин «фармацевтически приемлемая», когда используется в настоящем описании, означает, что ингредиенты фармацевтической композиции должны быть совместимы друг с другом и не вредны для реципиента.

[0071] Термин «субъект» (в настоящем описании альтернативно называемый «пациентом»), когда используется в настоящем описании, относится к животному, предпочтительно млекопитающему, наиболее предпочтительно человеку, который был объектом лечения, наблюдения или эксперимента.

[0072] Термин «эффективное количество», когда используется в настоящем описании, означает количество активного ингредиента или фармацевтического средства, вызывающее в ткани, системе, животном или человеке биологический или лекарственный ответ, которого добивается исследователь, ветеринар, лечащий врач или клиницист. В одном варианте осуществления настоящего изобретения «эффективное количество» может быть терапевтически эффективным количеством, которое облегчает симптомы заболевания или состояния, подлежащего лечению. В другом варианте осуществления «эффективное количество» может быть профилактически эффективным количеством для профилактики симптомов предотвращаемого заболевания или состояния или для снижения вероятности его появления. Термин может также относиться к эффективному количеству производного энфумафунгина, достаточному для ингибирования (1,3)- β -D-глюкансинтазы и, таким образом, вызывающему нужный ответ.

[0073] Термины «лечить», «лечащий», «лечение» и их варианты обычно относятся к лечению, которое после его применения приводит к нормализации состояния или улучшению одного или нескольких признаков или симптомов, связанных с грибковой инфекцией, или приводит к уничтожению грибов, вызывающих инфекцию, либо к любой комбинации этих результатов.

[0074] Для лечения грибковой инфекции соединение формулы (I), (Ia), (II) или (IIa) (необязательно в форме соли или гидрата) может вводиться обычными способами,

доступными для введения фармацевтических средств.

[0075] Для лечения грибковой инфекции соединение формулы (I), (Ia), (II) или (IIa) (необязательно в форме соли или гидрата) может вводиться отдельно в качестве индивидуального терапевтического агента или с одним или несколькими другими противогрибковыми средствами (последовательно или одновременно) в виде комбинации терапевтических средств.

[0076] Для лечения грибковой инфекции соединение формулы (I), (Ia), (II) или (IIa) (необязательно в форме соли или гидрата) может вводиться с фармацевтическим носителем, выбранным исходя из выбранного способа введения и стандартной фармацевтической практики.

[0077] Например, соединения формулы (I), (Ia), (II) и (IIa) и их фармацевтические соли и/или гидратные формы могут вводиться одним или несколькими из следующих способов: перорально, парентерально (включая подкожные, внутривенные, внутримышечные инъекции, инъекции в очаг поражения или инфузии), ингаляцией (например, в форме спрея для назальной или буккальной ингаляции, аэрозоля из ингалятора с отмеренной дозой и с помощью ингалятора с сухим порошком), с помощью небулайзера, в глаза, местно, трансдермально или ректально, в форме фармацевтической композиции стандартной дозы, содержащей эффективное количество соединения и обычные нетоксичные фармацевтически приемлемые носители, адъюванты и носители. Жидкие препараты, подходящие для перорального введения (например, суспензии, сиропы, эликсиры и т.п.), могут быть получены в соответствии с методиками, известными в данной области техники, и в них могут использоваться обычные среды, такие как вода, гликоли, масла, спирты и т.п. Твердые препараты, подходящие для перорального введения (например, порошки, пилюли, капсулы и таблетки), могут быть получены в соответствии с методиками, известными в данной области, и в них могут использоваться твердые эксципиенты, такие как крахмалы, сахара, каолин, смазывающие вещества, связующие вещества, дезинтегрирующие добавки и т.п. Композиции для парентерального введения могут быть получены в соответствии с методиками, известными в данной области, и обычно в них используется стерильная вода в качестве носителя и, необязательно, другие ингредиенты, такие как добавки, способствующие растворимости. Растворы для инъекций могут быть получены способами, известными в данной области, где носитель включает физиологический раствор, раствор глюкозы или раствор, содержащий смесь физиологического раствора и глюкозы.

[0078] Дополнительное описание способов, подходящих для получения фармацевтических композиций, и ингредиентов, подходящих для использования в указанных композициях, представлено в Remington's Pharmaceutical Sciences, 20-е издание, под редакцией A.R. Gennaro, Mack Publishing Co., 2000.

[0079] Соединения формулы (I), (Ia), (II) и (IIa) и их фармацевтически приемлемые соли и/или гидратные формы могут вводиться, например, перорально или внутривенно в дозах в интервале, например, от 0,001 до 1000 мг/кг массы тела млекопитающего

(например, человека) в день в разовой дозе или в разделенных дозах. Пример интервала доз составляет от 0,01 до 500 мг/кг массы тела в день перорально или внутривенно в разовой дозе или в разделенных дозах. Другой пример интервала доз составляет от 0,1 до 50 мг/кг массы тела в день перорально или внутривенно в разовой дозе или в разделенных дозах. Для перорального введения композиции могут быть представлены в форме таблеток или капсул, содержащих, например, от 1,0 до 1000 миллиграммов активного ингредиента, в частности 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 750 и 1000 миллиграммов активного ингредиента для симптоматической корректировки дозы, вводимой пациенту, получающему лечение. Конкретный уровень доз и частота их введения для любого конкретного пациента могут варьироваться и будут зависеть от множества факторов, включая активность конкретного применяемого соединения, метаболическую стабильность и продолжительность действия этого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол пациента, диету, схему и время введения, скорость экскреции, лекарственные средства, используемые в комбинации, тяжесть конкретного состояния и особенности организма-хозяина, получающего терапию. Например, в вариантах осуществления изобретения фармацевтически приемлемая соль соединения формулы (IIa) вводится субъекту для обеспечения общей суточной дозы соединения формулы (IIa) в интервале от 250 до 1500 мг. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения пациенту вводится общая суточная доза 250 мг, 500 мг, 750 мг, 1000 мг или 1500 мг соединения формулы (IIa); общая суточная доза может вводиться один раз в день или может разделяться, например, для введения BID (два раза в день) или TID (три раза в день). В вариантах осуществления изобретения фармацевтически приемлемая соль соединения формулы (IIa) вводится один раз в день или два раза в день для обеспечения введения от 250 до 750 мг соединения формулы (IIa) в день.

[0080] Настоящее изобретение относится к способам лечения костно-суставной грибковой инфекции, включающим введение эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (II) или (IIa) (или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата).

[0081] Фунгицидная активность соединений может быть продемонстрирована различными методами анализа, известными в данной области, например определением их минимальной ингибирующей концентрации (MIC) в отношении дрожжей и минимальной эффективной концентрации (MEC) против нитевидных плесневых грибов и дерматофитов в анализе микроразбавления бульона или определением *in vivo* активности против *Candida* и *Aspergillus* на моделях мышей или кроликов. Установлено, что соединения формулы (I), представленные в примерах Патента США № 8188085, как правило, ингибируют рост *Candida* spp. в концентрации в интервале <0,03-32 мкг/мл или показывают значение MEC против *Aspergillus fumigatus* в интервале <0,03-32 мкг/мл.

ПРИМЕРЫ

[0082] Представленные ниже примеры служат только для иллюстрации изобретения и его применения. Примеры не следует рассматривать как ограничение

объема или существа настоящего изобретения.

ПРИМЕР 1

Оценка клинической эффективности перорально вводимого SCY-078 для лечения костно-суставных грибковых инфекций

[0083] Данный пример представляет курсы лечения двух пациентов со спондилодисцитом, вызванным *Candida*, которые были включены в «Открытое исследование для оценки эффективности и безопасности SCY-078 у пациентов с рефрактерными или непереносимыми грибковыми заболеваниями (FURI)» (идентификатор на сайте clinicaltrials.gov NCT03059992).

[0084] **Цель исследования:** оценка эффективности перорально вводимого SCY-078 для лечения грибковых инфекций, резистентных к одобренным противогрибковым средствам, или указанные одобренные противогрибковые средства являются непереносимыми.

[0085] **План исследования:** Многоцентровое открытое, некомпараторное, индивидуальное исследование предназначено для оценки эффективности, безопасности и фармакокинетики (ФК) SCY-078 (вводимого в виде цитратной соли) у мужчин и женщин старше 18 лет с точно диагностированным инвазивным и/или тяжелым кандидозом, невосприимчивым к противогрибковым препаратам, которые не могут переносить указанные препараты или для которых стандартные методы лечения (standard of care - SoC) являются токсичными. Субъекты должны иметь подтвержденный документально острый или хронический инвазивный кандидоз (включая кандидемию) и соответствовать всем критериям исследования, которые будут учитываться для включения их в исследование. Соответствующие критериям субъекты также должны иметь документальные доказательства неэффективности, непереносимости или токсичности для них одобренного в настоящее время противогрибкового лечения SoC. Субъекты также имеют право на участие, если, по мнению исследователя, продолжение внутривенной противогрибковой терапии нецелесообразно или нежелательно вследствие клинических или логистических обстоятельств или если другие противогрибковые средства для перорального введения для них не подходят. Включение каждого субъекта в исследование должно быть одобрено спонсором до начала применения исследуемого препарата. Субъекты, соответствующие критериям, получают начальную нагрузочную дозу 750 мг SCY-078 (3 таблетки по 250 мг) два раза в день (BID) в течение первых 2 дней лечения и последующие перорально вводимые дозы 750 мг один раз в день (QD). Далее 1 скрининговое посещение, 1 базовое посещение (также считается первым днем лечения), 2 дополнительных запланированных лечебных посещения (дни лечения с 3 по 5 и с 7 по 10) и после этого лечебные посещения каждые 14 дней (в общей сложности до 90 дней), 1 контрольное посещение через 6 недель после окончания лечения (end of treatment - EoT) (6 неделя последующего наблюдения) и 2 последующих посещения/контакта для оценки выживаемости.

[0086] **Эффективность:** эффективность оценивается в первую очередь с точки

зрения глобального успеха (как клинического, так и микологического успеха). Оценивают полный общий ответ, частичный общий ответ, клинический и микологический результат. Основным моментом временем для определения эффективности является ЕоТ. Препарат SCY-078 для перорального введения, который используют в данном исследовании, представляет собой прессованные таблетки, содержащие цитратную соль SCY-078. Вспомогательные вещества в таблетке включают силикатизированную микрокристаллическую целлюлозу, маннит, кросповидон, коллоидный диоксид кремния, стеарат магния и бутилированный оксианизол. Каждая таблетка содержит 250 мг активного ингредиента SCY-078 из расчета на свободное основание.

[0087] Результаты. Ниже представлены два случая этого исследования пациентов с костно-суставной грибковой инфекцией.

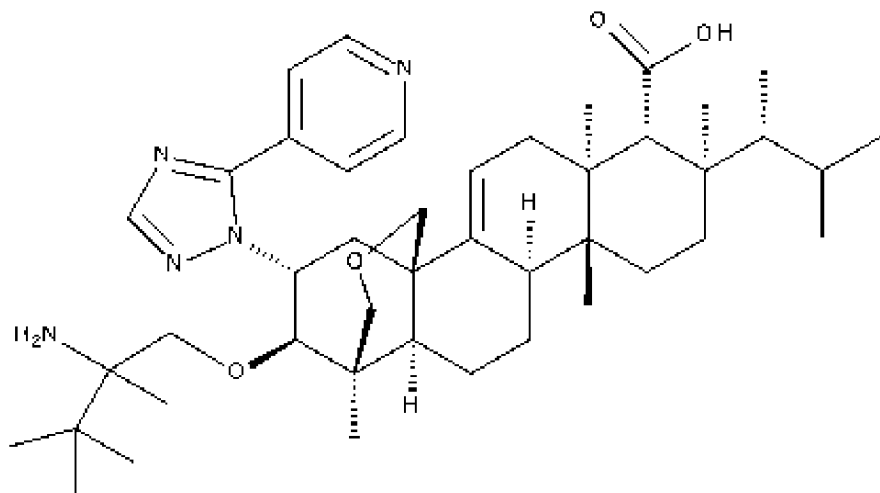
[0088] Пример А. У 50-летнего мужчины с диагностированным острым миелоидным лейкозом (ОМЛ), который ранее перенес трансплантацию аллогенных стволовых клеток (SCT) и болезнь «трансплантат против хозяина» (graft-versus-host disease - GVHD), диагностируют спондилодисцит *Candida albicans* при L4/L5. Пятью месяцами ранее у пациента было два эпизода кандидемии *Candida albicans*, оба с длительной фунгиемией в течение 4 и 7 дней, соответственно. Пациента включают в исследование FURI и лечат пероральным введением ибрексафунгерпа (750 мг два раза в день в течение 2 дней, затем 750 мг один раз в день каждый последующий день). Проводят задний поясничный межтеловой спондилодез (PLIF) на L4/L5. На момент обследования пациент получал ибрексафунгерп перорально в течение 277 дней. Результат лечения пациента на момент исследования расценивают как разрешение заболевания вследствие уменьшения боли, снижения температуры тела до нормальной и улучшения двигательной активности. Возможными нежелательными явлениями, связанными с исследуемым лекарственным средством, являются диарея, метеоризм и тошнота.

[0089] Пример В. У 58-летнего мужчины с рецидивом рака мочевого пузыря после радикальной цистэктомии с подвздошной кишкой диагностируют спондилодисцит *Candida tropicalis* на L5/S1. Три месяца назад у него диагностирована фунгиемия *Candida tropicalis*. Пациента включают в исследование FURI и лечат пероральным введением ибрексафунгерпа (750 мг два раза в день в течение 2 дней, затем 750 мг один раз в день каждый последующий день). На момент обследования пациент получал ибрексафунгерп перорально в течение 88 дней. Результат лечения пациента на момент исследования расценивают как разрешение заболевания вследствие исчезновения клинических симптомов. Возможным нежелательным явлением, связанным с исследуемым препаратом, является диарея.

[0090] Хотя настоящее изобретение было конкретно представлено и описано со ссылками на предпочтительные варианты осуществления, в свете настоящего раскрытия специалистам в данной области техники будет понятно, что в изобретение по форме и в деталях могут быть внесены различные изменения, не выходя за пределы объема изобретения, определенного прилагаемой формулой изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения грибковой костно-суставной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту соединения формулы (II):



(II)

которое представляет собой 1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-15-[[2-амино-2,3,3-триметилбутил]окси]-8-[(1R)-1,2-диметилпропил]-14-[5-(4-пиридинил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-додекагидро-1,6a,8,10a-тетраметил-4H-1,4a-пропано-2H-фенантро[1,2-с]пиран-7-карбоновую кислоту,

или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата,

2. Способ по п.1, в котором соединение или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат вводят перорально.

3. Способ по п.1, в котором грибковая костно-суставная инфекция представляет собой остеомиелит, спондилит или артрит.

4. Способ по п.1, в котором грибковая костно-суставная инфекция вызвана *Candida* spp.

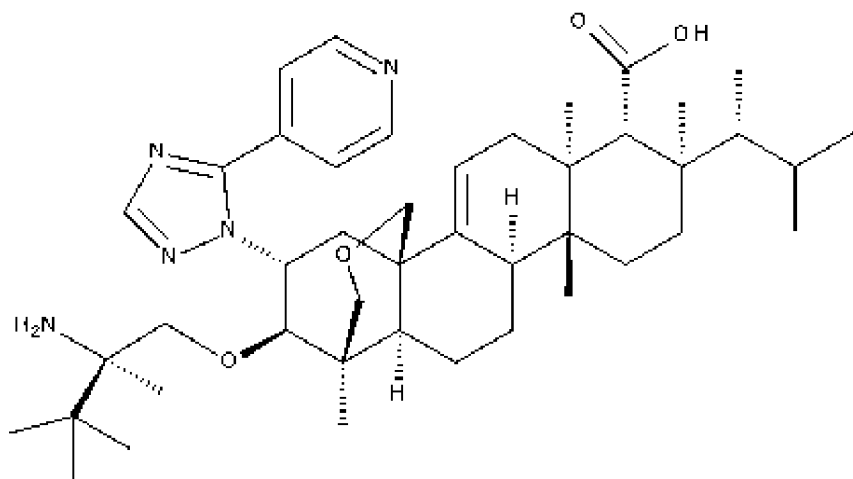
5. Способ по п.1, в котором грибковая костно-суставная инфекция вызвана *Aspergillus* spp.

6. Способ по любому из пп.1-5, в котором соединение или его фармацевтически приемлемую соль или гидрат вводят ежедневно в течение более 4 недель.

7. Способ по любому из пп.1-5, в котором соединение или его фармацевтически приемлемую соль или гидрат вводят ежедневно в течение 12 или более недель.

8. Способ по любому из пп.1-7, в котором субъектом является человек.

9. Способ лечения грибковой костно-суставной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, включающий пероральное введение субъекту соединения формулы (IIa):



(IIa)

которое представляет собой (1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-15-[[[(2R)-2-амино-2,3,3-триметилбутил]окси]-8-[(1R)-1,2-диметилпропил]-14-[5-(4-пиридинил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-додекагидро-1,6a,8,10a-тетраметил-4H-1,4a-пропано-2H-фенантро[1,2-с]пиран-7-карбоновую кислоту,

или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата,

где грибковая костно-суставная инфекция представляет собой остеомиелит, спондилодисцит или артрит.

10. Способ по п.9, в котором соединение или его фармацевтически приемлемую соль или гидрат вводят ежедневно в течение более чем 4 недель.

11. Способ по п.9, в котором 750 мг соединения формулы (IIa) вводят два раза в день в течение 2 дней и затем 750 мг соединения формулы (IIa) вводят один раз в каждый последующий день.

12. Способ по п.10, в котором 750 мг соединения формулы (IIa) вводят два раза в день в течение 2 дней и затем 750 мг соединения формулы (IIa) вводятся один раз в каждый последующий день.

По доверенности