



(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.11.15(51) Int. Cl. *A61K 31/4439* (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 31/10 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2020.02.25

(54) ТРИТЕРПЕНОИДНЫЕ ФУНГИЦИДЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИЛИ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ ПНЕВМОЦИСТНОЙ ПНЕВМОНИИ, ВЫЗВАННОЙ PNEUMOCYSTIS SPP

(31) 62/811,456

(72) Изобретатель:

(32) 2019.02.27

Ангуло Гонсалес Давид А., Барат
Стефен Эндрю (US)

(33) US

(86) PCT/US2020/019724

(74) Представитель:

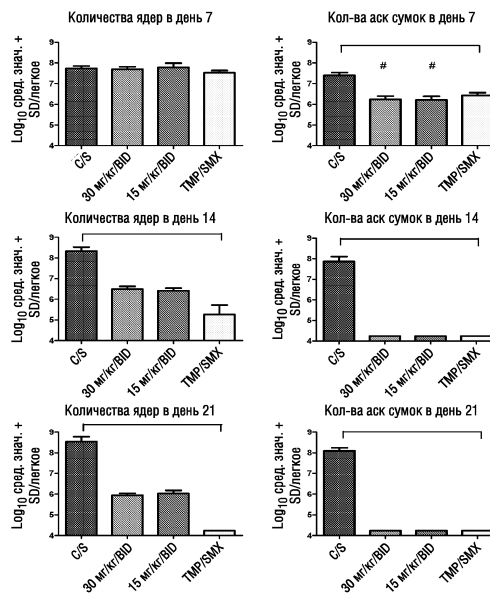
(87) WO 2020/176527 2020.09.03

Медведев В.Н. (RU)

(71) Заявитель:

САЙНЕКСИС, ИНК. (US)

(57) Фунгицидные тритерпеноидные производные энфумафунгина используются для лечения и/или предотвращения пневмоцистной пневмонии (ПЦП) благодаря их неожиданной эффективности в отношении грибов вида *Pneumocystis spp.*, включая их способность снижать легочную нагрузку цистозных и трофозоитных форм этих грибов. Тритерпеноидные производные энфумафунгина (или их фармацевтически приемлемые соли или гидраты) являются ингибиторами синтеза (1,3)- β -D-глюкана и могут применяться для лечения и/или предотвращения ПЦП, поскольку продемонстрировали высокую активность в отношении *Pneumocystis spp.* в моделях *in vivo*, проявляя адекватное проникновение в ткани легких, и хорошо переносятся.



Log₁₀ средних значений количества ядер и аск сумок после лечения в течение 7, 14 и 21 день. C/S - группа отрицательного контроля, получающая в качестве лечения носитель. TMP/SMX - группа, получающая триметоприм/сульфаметаксозол. Квадратная скобка означает статистически значимое различие между значениями групп, получающих лечение, и C/S группы. # Означает отсутствие статистически значимого различия между значениями групп, получающих лечение, и группы, получающей TMP/SMX. Значение статистической значимости принимают на уровне P ≤ 0,05.

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-570590EA/050

ТРИТЕРПЕНОИДНЫЕ ФУНГИЦИДЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИЛИ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ ПНЕВМОЦИСТНОЙ ПНЕВМОНИИ, ВЫЗВАННОЙ PNEUMOCYSTIS SPP ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[0001] Настоящее изобретение относится к применению тритерпеноидных фунгицидов для лечения и/или предотвращения пневмоцистной пневмонии, вызванной *Pneumocystis spp.* 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, приводящими к дефициту (1,3)- β -D-глюкана (строительного элемента клеточной структуры грибов), для лечения и/или предотвращения пневмоцистной пневмонии, вызванной *Pneumocystis spp.* Доступные в настоящее время варианты лечения пневмоцистной пневмонии, вызванной *Pneumocystis spp.*, ограничены и сопровождаются значительными токсичностями. В отличие от них ингибитор (1,3)- β -D-глюкансинтазы ибрексафунгерп (SCY-078) показывает высокую фунгицидную активность в отношении *Pneumocystis spp.*, проявляет подходящую проницаемость в ткани легких и хорошо переносится. В соответствии с настоящим изобретением применение ибрексафунгерпа может обеспечить преимущества в лечении и/или предотвращении пневмоцистной пневмонии, вызванной *Pneumocystis spp.*

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002] Грибковые инфекции являются серьезной проблемой здравоохранения и чаще всего проявляются как инвазивные или системные грибковые заболевания (например, кандидемия, инвазивный аспергиллез), инфекции слизистой оболочки (например, кандидоз полости рта, пищевода и вульвовагинальный кандидоз) и локализованные грибковые инфекции (например, пневмония, эмпиема плевры и абсцесс, локализованный в брюшной полости, головном мозге, костях и т.д.). 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 (как в случае СПИДа), приобретенным или вызванным генетическими нарушениями. Несмотря на доступные в настоящее время фунгицидные препараты, уровень смертности, связанный с системными грибковыми инфекциями, составляет до 50% в зависимости от патогена и общего состояния пациента, явившегося патогенетической причиной заболевания.

[0004] Грибковые инфекции кожи и слизистых оболочек могут возникать как у людей с ослабленным иммунитетом, так и у людей без нарушений иммунитета. Наиболее

распространенными грибковыми инфекциями слизистых оболочек и кожи являются вульвовагинальные дрожжевые инфекции, за ними следуют кандидоз ротоглотки и кандидоз пищевода, которые вызываются преимущественно видами *Candida*.

[0005] Локализованные грибковые инфекции могут встречаться как у людей с ослабленным иммунитетом, так и у людей без нарушения иммунитета в результате распространения грибов из ограниченной области, которую они обычно заселяют, в область, которая обычно является стерильной (например, абсцесс в брюшной полости после перфорации кишечника или хирургического вмешательства), в результате проникновения грибов в кровь или лимфатическую систему с достижением ими определенного органа (например, легкого, печени, селезенка) или в результате заражения из окружающей среды (например, пневмоцистная пневмония, вызванная *Pneumocystis spp.*), что приводит к развитию глубоко укоренившейся инфекция.

[0006] У людей пневмоцистная пневмония (ПЦП) вызывается убиквитарным грибом *Pneumocystis jirovecii*. *Pneumocystis jirovecii* представляет собой условно-патогенный грибковый организм, который вызывает заболевание у лиц с ослабленным иммунитетом, особенно у лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Хотя частота случаев ПЦП снизилась с появлением антиретровирусной терапии (АРТ), она остается наиболее распространенной оппортунистической инфекцией у пациентов со СПИДом. Кроме того, увеличение численности населения с ослабленным иммунитетом, не связанным с ВИЧ (включая реципиентов трансплантатов костного мозга и реципиентов трансплантатов твердых органов), несоблюдение действующих методов лечения, появление устойчивых к лекарственным средствам видов *Pneumocystis jirovecii* и рост случаев заражения ВИЧ+ в развивающихся странах - все это способствует тому, что *Pneumocystis* остается патогеном, вызывающим постоянный интерес и обеспокоенность населения. (Kelly M.N., Shellito J.E. Current understanding of *Pneumocystis immunology*. *Future Microbiol.* 2010 Jan; 5(1):43-65.)

[0007] *Pneumocystis jirovecii* ранее называли *Pneumocystis carinii*, однако таксономия этого организма была изменена: *P. carinii* в настоящее время справедливо относят к видам *Pneumocystis*, которые инфицируют крыс, тогда как *P. jirovecii* относят другим видам, которые инфицируют людей. Однако аббревиатура ПЦП (или РСР) все еще используется для обозначения пневмоцистной пневмонии. Первоначальное заражение *P. jirovecii* обычно происходит в раннем детстве; две трети здоровых детей в возрасте от 2 до четырех лет имеют антитела к *P. jirovecii*. Исследования на грызунах и изучение множества случаев у пациентов с ослабленным иммунитетом позволяет сделать предположение, что пневмоцистная пневмония распространяется воздушно-капельным путем. Заболевание, вероятно, возникает в результате первичного заражения через дыхательные пути или реактивации скрытой инфекции. До широкого использования профилактики ПЦП и АРТ методов ПЦП встречалась у 70-89% пациентов со СПИДом; лечение ПЦП было связано с уровнем смертности от 20% до 40% у пациентов с выраженной иммуносупрессией. Приблизительно 90% случаев ПЦП имели место у

пациентов с количеством CD4 Т лимфоцитов (CD4) <200 клеток/мм. Заболеваемость ПЦП снизилась, но уровень смертности остается прежним. Другие факторы, связанные с более высоким риском ПЦП включают низкий процент содержания CD4 клеток, предыдущие эпизоды ПЦП, оральный кандидоз, рецидивирующую бактериальную пневмонию, непреднамеренную потерю массы тела, более высокие уровни РНК ВИЧ в плазме и иммуносупрессивную терапию. Заболеваемость ПЦП снизилась благодаря широкому использованию профилактики ПЦП и методов АРТ, и в настоящее время большинство случаев ПЦП имеет место у пациентов, которые не знают о своей ВИЧ-инфекции или не получают постоянной помощи для лечения ВИЧ, а также у пациентов с распространенной иммуносупрессией вследствие других состояний, таких как злокачественные новообразования.

[0008] Наиболее часто встречающимися проявлениями ПЦП являются подострое начало прогрессирующей одышки, лихорадка, непродуктивный кашель и дискомфорт в груди, который усиливается в течение нескольких дней или недель и может привести к смертельной дыхательной недостаточности, хотя может возникать и быстро прогрессирующая фульминантная пневмония. Поскольку анализы крови и рентгенограммы грудной клетки не являются патогномичными для ПЦП (и ввиду того, что этот организм нельзя культивировать обычным способом), для окончательного диагноза ПЦП необходимо гистопатологическое, цитопатологическое или молекулярное выявление этих организмов в тканях, жидкости бронхоальвеолярного лаважа (bronchoalveolar lavage fluid - BAL) или в образцах индуцированной мокроты.

[0009] Лечение микробицидным лекарственным средством, активным в отношении *Pneumocystis*, следует начинать сразу после постановки диагноза. Ввиду возможных летальных исходов заболевания пациенты с ослабленным иммунитетом, подверженные высокому риску развития этой инфекции, зачастую получают профилактическое введение микробицидного средства (профилактика), пока находятся в группе риска, что может длиться несколько месяцев. Триметоприм-сульфаметоксазол (TMP-SMX) (также называемый триметоприм/сульфаметоксазол; TMP/SMX) в настоящее время является рекомендованным микробицидным средством для предотвращения и лечения ПЦП. Однако очень часто наблюдается непереносимость этого препарата, и сообщалось о серьезных, а иногда и угрожающих жизни побочных реакциях после применения TMP-SMX. Эти нежелательные реакции часто приводят к прерыванию или отмене приема TMP-SMX. У пациентов с ВИЧ высока частота побочных реакций на TMP-SMX (у от 20% до 85% пациентов). Обычными побочными эффектами являются сыпь (у от 30% до 55% пациентов) (включая синдром Стиенса-Джонсона), лихорадка (у от 30% до 40% пациентов), лейкопения (у от 30% до 40% пациентов), тромбоцитопения (у 15% пациентов), азотемия (у от 1% до 5% пациентов), гепатит (у 20% пациентов) и гиперкалиемия (Guidelines for the Prevention и Treatment of Opportunistic Infections in Adults и Adolescents with HIV, *Pneumocystis Pneumonia*, Last Updated: March 28, 2019; последнее обновление: June 26, 2019. <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/4/adult-и->

adolescent-opportunistic-infection/321/pneumocystis-pneumonia). Хотя существуют альтернативные терапевтические средства для случаев непереносимости TMP-SMX, они не показали одинаковой эффективности во всех условиях применения, и их применение также сопровождается значительной токсичностью. Наиболее распространенные побочные эффекты альтернативных методов лечения включают метгемоглобинемию и гемолиз при приеме дапсона и примахина (особенно у пациентов с дефицитом G6PD); сыпь и лихорадку при применении дапсона; азотемию, панкреатит, гипогликемию, лейкопению, электролитные нарушения и сердечную аритмию при приеме пентамидина; анемию, сыпь, лихорадку и диарею при приеме примахина и клиндамицина; и головную боль, тошноту, диарею, сыпь и повышение уровня трансаминаз при приеме атоваквона.

[0010] Кроме того, несоблюдение режима терапии и/или долгосрочной профилактики у пациентов, колонизированных *Pneumocystis*, привело к мутациям, приводящим к появлению устойчивых к лекарственным средствам штаммов. К ним относятся мутации в мишенях триметоприма и пириметамина, атоваквона и сульфаниламидов, что приводит к неэффективности лечения и увеличению смертности (Kelly M.N., Shellito J.E. Current understanding of *Pneumocystis* immunology. *Future Microbiol.* 2010 Jan; 5(1):43-65). Поскольку устойчивость к лекарственным средствам угрожает наиболее эффективным существующим методам лечения, существует огромная потребность в новых методах лечения.

[0011] *Pneumocystis* spp., ранее классифицированные как простейшие, представляют собой дрожжеподобные грибы, которые обитают внеклеточно в альвеолах легких и могут инфицировать млекопитающих, причем *P. jirovecii* заражает людей, *P. carinii* инфицирует крыс, а *P. murina* инфицирует мышей. В отличие от других грибов *Pneumocystis* невозможно культивировать *in vitro* в типичных средах для выращивания грибов, и большая часть того, что известно о жизненном цикле грибов, получена из наблюдений на животных моделях инфекции. Невозможность культивирования организма *in vitro* была серьезным препятствием для изучения методов лечения этой условно-патогенной инфекции, и большинство исследований основано на наблюдениях *in vivo*. В организме-хозяине млекопитающего *Pneumocystis* обладает тропизмом к альвеолам. Наблюдения под микроскопом и молекулярно-генетические исследования позволили сделать предположение о том, что их жизненный цикл включает бесполой способ репликации бинарным делением трофозоитной формы (трофозои́та), подобной амебе, и половой способ, приводящий к образованию аск сумки (цисты), содержащей восемь спорозоитов.

[0012] В настоящее время возможности лечения ПЦП ограничены. Стандартные противогрибковые лекарственные средства, мишенью которых является эргостерол и биосинтез эргостерола, такие как амфотерицин В и азолы, являются неэффективными. Эхинокандины (каспофунгин, анидулафунгин и микафунгин) ингибируют синтез (1,3)- β -D-глюкана, важного компонента клеточной стенки многих грибов, в том числе аск сумки формы *Pneumocystis* spp. Однако в сообщениях об эффективности эхинокандинов при

лечении пациентов с ПЦП говорится о неопределенностях и ограничениях, связанных с этим классом лекарственных средств. Исследования на мышинной модели (Cushion M.T., Linke M.J., Ashbaugh A., Sesterhenn T., Collins M.S., Lynch K., Brubaker R., Walzer P.D. Echinocandin treatment of pneumocystis pneumonia in rodent models depletes cysts leaving trophic burdens that cannot transmit the infection. PLoS One. 2010 Jan 29; 5(1):e8524) для оценки активности эхинокандидов в отношении ПЦП у мышей показала, что парентральное (интраперитонеальное) введение эхинокандина в течение 3 недель значительно снижает цистные нагрузки по сравнению с необработанными мышами. Зависимости эффекта от дозы не была выявлена. В отличие от заметного снижения количества цист в легких обработанных мышей оставалось большое количество трофозоитных форм, часто достигающее уровней, которые незначительно отличались от уровней необработанного контроля. Наблюдались различия в ответах на каждый конкретный эхинокандин, причем каспофунг был наиболее эффективным, а микафунгин - наименее эффективным. Эти наблюдения позволяют предположить, что эхинокандины могут оказывать влияние на цистную форму *Pneumocystis spp.*, но их влияние на трофозоитную форму грибов менее очевидно и, вероятно, специфично для каждого соединения.

[0013] В настоящее время эхинокандины не показаны для лечения или предотвращения ПЦП, и хотя отдельные сообщения документально подтверждают их применение с переменным успехом в клинических условиях отдельно или в сочетании с TMP-SMX, в большинстве случаев в качестве терапии спасения, подчеркивается важность разработки новых фунгицидных средств для лечения этой грибковой инфекции (Zhang G. et al. Efficacy of caspofungin combined with trimethoprim/sulfamethoxazole as first-line therapy to treat non-HIV patients with severe pneumocystis pneumonia. Exp Ther Med. 2018 Feb; 15(2):1594-1601. Huang Y.S. et al. Echinocandins as alternative treatment for HIV-infected patients with *Pneumocystis pneumonia*. AIDS. 2019 Jul 1; 33(8):1345-1351). Другие ограничения применения эхинокандинов в качестве потенциальной альтернативы для лечения или предотвращения ПЦП обусловлены тем, что они доступны только как препараты внутривенного введения, а для лечения или предотвращения ПЦП зачастую требуется терапевтическое лечение в течение нескольких недель или месяцев. Длительное внутривенное введение является неоптимальным, а зачастую и неосуществимым. Более того, при низком объеме распределения в интервале от 0,15 до 0,8 л/кг, как описано для трех эхинокандинов, их концентрации в тканях легких ниже концентрации в плазме (Felton T., Troke P.F., Hope W.W. Tissue penetration of antifungal agents. Clin Microbiol Rev. 2014 Jan; 27(1):68-88), что может приводить к неэффективным концентрациям в зараженном сайте (т.е. в легком).

[0014] Энфумафунгин представляет собой полуацеталь тритерпенгликозида, который вырабатывается при ферментации *Monascus spp.*, ассоциированных с живыми листьями *Juniperus communis* (Патент США № 5756472; Pelaez et al., Systematic *u* 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 фунгицидной активностью *in vitro*. Установлено, что механизм фунгицидного действия энфумафунгина и других противогрибковых тритерпеноидных состоит в ингибировании синтеза глюкана клеточной стенки грибов за счет их специфического воздействия на (1,3)- β -D-глюкансинтазу (Onishi et al., *Antimicrobial Agents u 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 в организмах 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.

[0015] Различные производные энфумафунгина были раскрыты, например, в международных патентных публикациях WO 2007/126900 и WO 2007/127012.

[0016] Некоторые представители этих производных энфумафунгина могут вводиться перорально, они проявляли фунгицидную активность в отношении видов *Candida* и *Aspergillus* и показали адекватное распределение в тканях, включая ткани легких (Wring S., Borroto-Esoda K., Solon E., Angulo D. 2019. SCY-078, a novel fungicidal agent, demonstrates distribution to tissues associated with fungal infections during mass balance studies with intravenous и oral [14 C]SCY-078 in albino и pigmented rats. *Antimicrob Agents Chemother* 63:e02119-18. <https://doi.org/10.1128/AAC.02119-18>).

[0017] Способность противогрибкового лекарственного средства распределяться в тканях легких является существенным фактором для лечения или предотвращения ПЦП. Способность SCY-078, типичного представителя производных энфумафунгина по настоящему изобретению, распределяться в тканях легких оценивалась на животной модели. Id. 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., Scottdale, PA) получали [14 C]SCY-078 перорально (15 мг/кг, ~150 мкКи/кг, в 0,5% водном растворе метилцеллюлозы) или внутривенной (i.v.) инфузией (5 мг/кг, ~108 мкКи/кг, молярное соотношение каптизол: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 на инфекции *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), в которых 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, содержащей 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 для i.v. и пероральной доз SCY-078 составлял 0,024 и 0,049 мкг-эквив./г ткани, соответственно.

[0018] 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 _{общ} [*] (мкг-эквив. • час/г)	Соотношение AUC ткани/AUC крови
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 (большой мозг)	0,727	0,110
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
Сердце (миокард)	66,558	10,038
Почка (кора)	165,880	25,018

Образец	AUC _{общ} (мкг-эквив. * час/г)	Соотношение AUC ткани/AUC крови
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
Слизистая оболочка ротовой полости	36,782	5,547
Поджелудочная железа	110,455	16,659
Гипофиз	640,809	96,645
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
Селезенка	507,638	76,561
Желудок (слизистая оболочка)	181,074	27,309
Семенник	64,972	9,799
Вилочковая железа	195,608	29,501
Щитовидная железа	291,187	43,916
Мочевой пузырь	45,955	6,931

Определенное в этом исследовании содержание препарата в легком более чем в 20 раз превосходит его содержание в плазме.

[0019] Безопасность и переносимость SCY-078 оценивали у более чем 900 пациентов в ~20 клинических испытаниях в разных дозах и при разной продолжительности лечения, включая введение в течение 1 года. Наиболее частыми побочными эффектами были преходящие желудочно-кишечные расстройства от легкой до умеренной степени, такие как тошнота, диарея и боль в животе. Серьезные побочные явления, возможно, связанные с SCY-078, были очень редкими, и прерывание или прекращение терапии из-за побочных реакций было редкостью. Кроме того, профиль безопасности SCY-078 при пероральном введении был оценен в стандартных долгосрочных неклинических токсикологических исследованиях, включая введение в течение 9 месяцев собакам и в течение 6 месяцев крысам в дозах и с концентрациями в плазме, превышающих ожидаемые у людей в соответствии с рекомендациями

Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для использования у человека (International Conference on Harmonisation - ICH). Результаты этих неклинических исследований свидетельствуют в пользу долгосрочного перорального применения SCY-078 у людей. SCY-078 в настоящее время проходит оценку в рамках продолжающихся клинических испытаний для лечения грибковых инфекций, таких как кандидоз и аспергиллез. Клинические испытания SCY-078 для лечения или предотвращения ПЦП не проводились.

[0020] Учитывая ограниченное количество противомикробных средств, доступных для лечения или предотвращения ПЦП, значительную, а иногда опасную для жизни токсичность, проявляемую одобренными на сегодняшний день соединениями, а также растущую частоту проявления резистентности *P. jirovecii* к доступным в настоящее время вариантам противомикробных лекарственных средств, в данной области существует потребность в противогрибковых терапевтических средствах, эффективных для лечения и предотвращения у людей ПЦП, которые смогут безопасно и удобно вводиться в течение длительного периода, зачастую необходимого для предотвращения и лечения этой инфекции.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0021] Тритерпеноидное соединение SCY-078, производное энфумафунгина, или ибрексафунгерп является типичным соединением из производных энфумафунгина, описанных в настоящем документе, и показывает высокий уровень эффективности в лечении и/или предотвращении ПЦП при испытании на моделях мышей. SCY-078 проявляет высокую фунгицидную активность в отношении *Pneumocystis spp.* и подходящую проницаемость в ткани легких, а также хорошо переносится. В соответствии с настоящим изобретением SCY-078 или ибрексафунгерп может применяться для лечения и/или предотвращения у людей пневмоцистной пневмонии, вызванной *Pneumocystis spp.*

[0022] Неожиданно SCY-078 продемонстрировал фармакологическую активность, эквивалентную положительному контролю, Vactrim[®] (триметоприм/сульфаметоксазол), который в настоящее время является золотым стандартом для лечения ПЦП. Более удивительно, соединение показало снижение нагрузки как цистных (аск сумки), так и трофозоитных (ядра) форм. Жизненные циклы *Pneumocystis spp.* существуют в двух формах: цистах и трофозоитах. У цистой формы имеется клеточная стенка, содержащая (1,3)- β -D-глюкан, тогда как в трофозоитной форме эта особенность отсутствует. Хотя роль каждой формы грибов (цистной и трофозоитной) в заболевании человека полностью не выяснена, считается, что ингибирование обеих форм является оптимальным для борьбы с инфекцией ПЦП и ее распространением. В соответствии с настоящим изобретением, SCY-078 в качестве ингибитора (1,3)- β -D-глюкансинтазы приводит к фармакологическому действию в отношении цистой формы, например к снижению цистой нагрузки. Неожиданно лечение SCY-078 также привело к значительному уменьшению количества ядер (ядра указывают на трофозоитную нагрузку). Кроме того, уменьшение количества цист и трофозоитов имело место как в моделях профилактики, так и в моделях лечения

ПЦП.

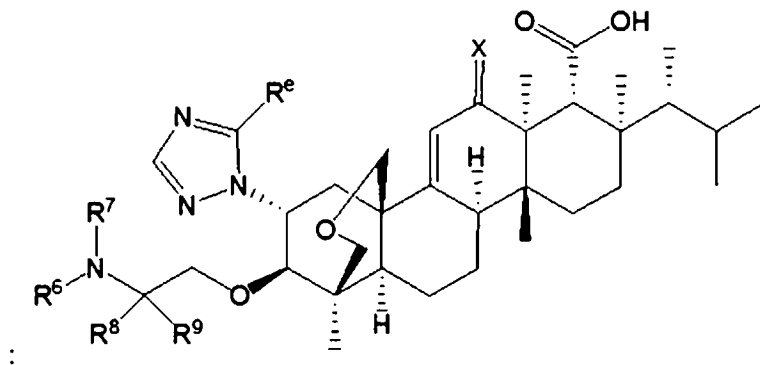
[0023] Соединение неожиданно продемонстрировало повышенное проникновение в легкие по сравнению с другими ингибиторами (1,3)- β -D-глюкансинтазы. SCY-078 может вводиться перорально, что обеспечивает преимущество в предотвращении и лечении ПЦП, учитывая, что в случае ПЦП для необходимо длительное введение противогрибкового средства.

[0024] Настоящее изобретение относится к применению производных энфумафунгина для лечения и/или предотвращения ПЦП. Производные энфумафунгина и их фармацевтически приемлемые соли или гидраты могут применяться для ингибирования (1,3)- β -D-глюкансинтазы, в частности для лечения и/или предотвращения ПЦП, представляющей собой инфекцию, для лечения которой требуется высокая фунгицидная активность.

[0025] Настоящее изобретение направлено на удовлетворение потребностей в данной области, которые описаны выше, поскольку описанные в настоящем документе производные энфумафунгина (а) неожиданно обеспечили высокую эффективность в лечении и предотвращении ПЦП, (b) показали активность в отношении обеих форм *P. jirovecii* (цистной и трофозоитной), (c) обеспечили концентрации в легких, неожиданно в несколько раз превышающие концентрации в плазме, (d) могут вводиться перорально, что позволяет осуществлять оптимальную терапию при этих инфекциях, когда зачастую требуется терапевтическое лечение в течение нескольких месяцев, и (e) хорошо переносятся, что дает возможность осуществлять их безопасное введение в течение длительных периодов времени.

[0026] Применение настоящего изобретения включает, но без ограничения, возможность более легкого достижения успешного результата в лечении и/или предотвращении ПЦП вследствие причин, изложенных выше.

[0027] 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 и/или предотвращения у субъекта ПЦП.

[0028] Изобретение также относится к способам лечения и/или предотвращения ПЦП 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 и/или предотвращения ПЦП у субъекта.

[0029] В соответствии с настоящим изобретением противогрибковые тритерпеноидные производные энфумафунгина могут снижать как трофозоитную (о чем свидетельствует уменьшение количества ядер), так и цистную нагрузку (о чем свидетельствует снижение количества аск сумок) в модели инфекции *Pneumocystis spp.*

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ФИГУР

[0030] Фигура 1 представляет график \log_{10} средних значений количества ядер и аск сумок после исследования в течение 6 недель, который показывает, что профилактическое введение SCY-078 приводит к статистически значимому снижению количества ядер и аск сумок по сравнению с необработанным контролем.

[0031] Фигура 2 представляет собой график \log_{10} средних значений количества ядер и аск сумок после лечения в течение 7, 14 и 21 дней SCY-078 по сравнению с необработанным контролем и TMP/SMX.

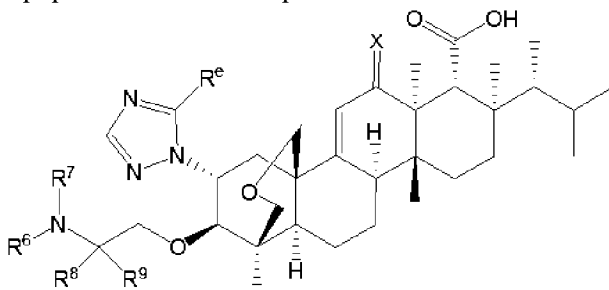
[0032] Фигура 3 представляет собой график \log_{10} средних значений количества ядер и аск сумок после лечения в течение 28, 35 и 42 дней лечения SCY-078 по сравнению с необработанным контролем и TMP/SMX.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0033] Настоящее изобретение относится к применению фунгицидных тритерпеноидных производных энфумафунгина для лечения и/или предотвращения пневмоцистной пневмонии, вызванной *Pneumocystis spp.* Точнее, настоящее изобретение относится к применению тритерпеноидных производных энфумафунгина (или их фармацевтически приемлемых солей или гидратов), которые являются ингибиторами синтеза (1,3)- β -D-глюкана, в лечении и/или предотвращении ПЦП, при которой для лечения и/или предотвращения для инфекции необходима адекватная переносимость длительной противогрибковой терапии (более 4 недель), желательное уменьшение нагрузки цистных и трофозоитных форм *P. jirovecii* и необходимо достаточное проникновение в пораженные ткани. Настоящее изобретение обеспечивает необходимую

перспективную альтернативу триметоприму/сульфаметоксазолу (TMP/SMX), который в настоящее время рассматривается как препарат выбора для лечения ПЦП, но применение которого ограничено сопровождающими его значительными токсичностями (с несколькими другими доступными в настоящее время вариантами, которые также имеют серьезные проблемы с безопасностью их применения). Тритерпеноидные производные энфумафунгина, описанные в настоящем изобретении, демонстрируют высокую фунгицидную активность в отношении *Pneumocystis* spp., проявляют адекватное проникновение в ткани легких, а также хорошо переносятся, обеспечивая успешное лечение и/или предотвращение пневмоцистной пневмонии, вызванной *Pneumocystis* spp.

[0034] 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 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;

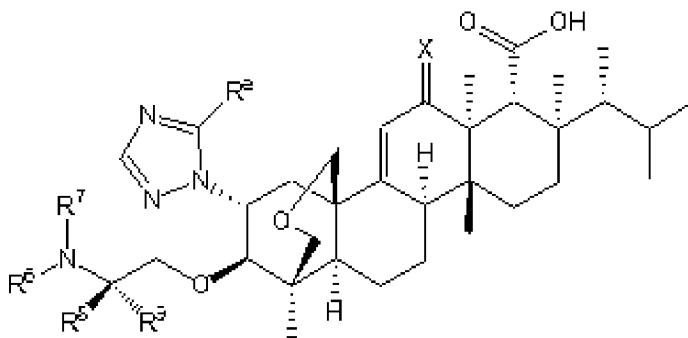
R^9 представляет собой метил или этил; и

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

для лечения и/или предотвращения у субъекта ПЦП.

[0035] Изобретение также относится к способам лечения и/или предотвращения у субъекта ПЦП 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 и/или предотвращения у субъекта ПЦП.

[0036] 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 и/или предотвращения у субъекта ПЦП.

[0037] Изобретение также относится к способам лечения и/или предотвращения у субъекта ПЦП 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 и/или предотвращения у субъекта ПЦП.

[0038] В варианте осуществления 1: X представляет собой H, H, а другие заместители принимают значения, указанные для формулы (I).

[0039] 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).

[0040] В варианте осуществления 3: R^e представляет собой 4-пиридил, а другие заместители принимают значения, указанные для варианта осуществления 1 или для формулы (I).

[0041] В варианте осуществления 4: R^e представляет собой C(O)NH₂ или C(O)NH(C₁-C₃ алкил), а другие заместители принимают значения, указанные для варианта осуществления 1 или для формулы (I).

[0042] В варианте осуществления 5: R⁸ представляет собой C₁-C₄ алкил, и R⁹ представляет собой метил, а другие заместители принимают значения, указанные для вариантов осуществления 1, 2, 3 или 4 или для формулы (I).

[0043] В варианте осуществления 6: R⁸ представляет собой трет-бутил, R⁹ представляет собой метил, а другие заместители принимают значения, указанные для вариантов осуществления 1, 2, 3 или 4 или для формулы (I).

[0044] В варианте осуществления 7: R⁶ и R⁷ независимо представляют собой водород или метил, а другие заместители принимают значения, указанные для вариантов осуществления 1, 2, 3, 4, 5 или 6 или для формулы (I).

[0045] В варианте осуществления 1': X представляет собой H, H, а другие заместители принимают значения, указанные для формулы (Ia).

[0046] 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).

[0047] В варианте осуществления 3': R^e представляет собой 4-пиридил, а другие заместители принимают значения, указанные для варианта осуществления 1' или для формулы (Ia).

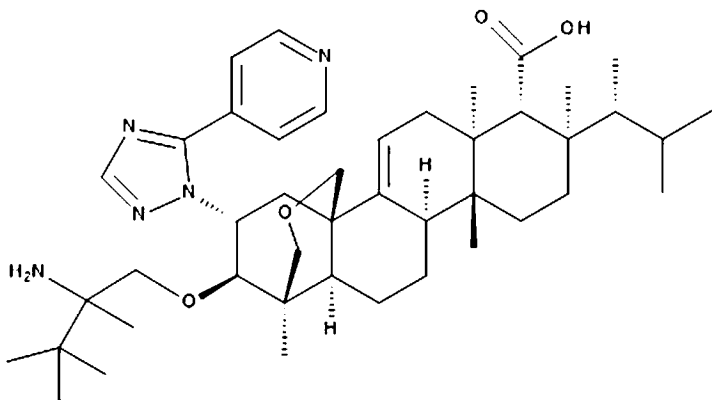
[0048] В варианте осуществления 4': R^e представляет собой C(O)NH₂ или C(O)NH(C₁-C₃ алкил), а другие заместители принимают значения, указанные для варианта осуществления 1' или для формулы (Ia).

[0049] В варианте осуществления 5': R⁸ представляет собой C₁-C₄ алкил, и R⁹ представляет собой метил, а другие заместители принимают значения, указанные для вариантов осуществления 1', 2', 3' или 4' или для формулы (Ia).

[0050] В варианте осуществления 6': R⁸ представляет собой трет-бутил, R⁹ представляет собой метил, а другие заместители принимают значения, указанные для вариантов осуществления 1', 2', 3' или 4' или для формулы (Ia).

[0051] В варианте осуществления 7': R⁶ и R⁷ независимо представляют собой водород или метил, а другие заместители принимают значения, указанные для вариантов осуществления 1', 2', 3', 4', 5' или 6' или для формулы (Ia).

[0052] В предпочтительных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (II):



(II)

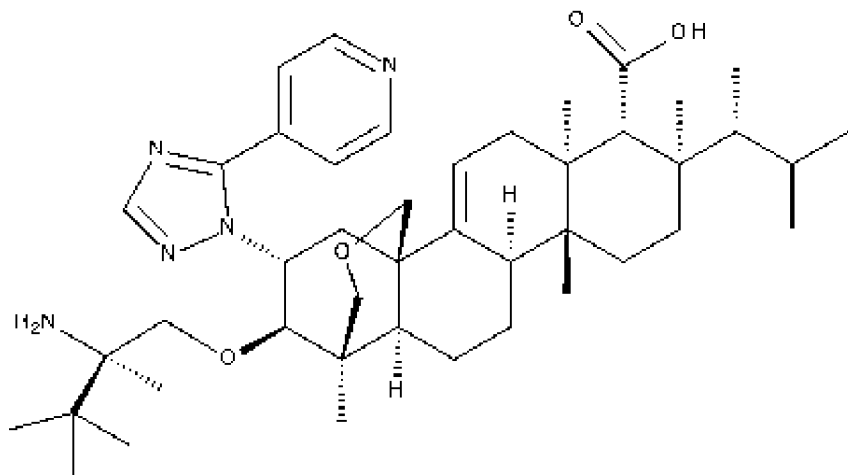
которое представляет собой 1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-15-[[2-амино-2,3,3-триметилбутил]окси]-8-[(1R)-1,2-диметилпропил]-14-[5-(4-пиридинил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-додекагидро-1,6a,8,10a-тетраметил-4H-1,4a-пропано-2H-фенантро[1,2-с]пиран-7-карбоновую кислоту,

или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата,

для лечения и/или предотвращения у субъекта ПЦП.

[0053] Изобретение также относится к способам лечения и/или предотвращения у субъекта ПЦП 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 и/или предотвращения у субъекта ПЦП.

[0054] В других предпочтительных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (IIa) (в настоящем документе называемого SCY-078 или ибрексафунгерпом):



(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
для лечения и/или предотвращения у субъекта ПЦП.

[0055] Изобретение также относится к способам лечения и/или предотвращения ПЦП у субъекта 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 и/или предотвращения у субъекта ПЦП.

[0056] В предпочтительных вариантах осуществления используется или вводится фосфатная соль соединения формулы (I), (Ia), (II) или (IIa), как описано в настоящем документе.

[0057] В предпочтительных вариантах осуществления используется или вводится цитратная соль соединения формулы (I), (Ia), (II) или (IIa), как описано в настоящем документе.

[0058] В предпочтительных вариантах осуществления соединения формулы (I), (Ia), (II) и (IIa) или их фармацевтически приемлемые соли или гидратные формы вводятся перорально.

[0059] В предпочтительных вариантах осуществления соединения формулы (I), (Ia), (II) и (IIa) или их фармацевтически приемлемые соли или гидратные формы вводятся внутривенно.

[0060] Настоящее изобретение также относится 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 и/или предотвращения ПЦП.

[0061] Настоящее изобретение относится также к способам лечения и/или предотвращения ПЦП у субъекта введением фармацевтической композиции, включающей соединение формулы (I), (Ia), (II) или (IIa) или его фармацевтически приемлемую соль или гидрат и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или разбавитель.

[0062] Настоящее изобретение относится к способам лечения и/или предотвращения ПЦП, включающим введение эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (II) или (IIa) (или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата).

[0063] В описании соединений в вариантах осуществления, представленных выше, указанные замещения включены только в той степени, в которой заместители обеспечивают стабильные соединения, соответствующие определению.

[0064] Соединения формулы (I), (Ia), (II) и (IIa) и их фармацевтически приемлемые соли и 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 lusitaniae*, *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 jirovecii*), *Pseudallescheria* (например, *Pseudallescheria boydii*), *Rhizopus* (например, *Rhizopus microsporus* var. *rhizopodiformis* и *Rhizopus oryzae*), *Saccharomyces* (например, *Saccharomyces cerevisiae*), *Scedosporium* (например, *Scedosporium apiosperum*), *Scopulariopsis*, *Sporothrix* (например, *Sporothrix schenckii*), *Trichoderma*, *Trichophyton* (например, *Trichophyton mentagrophytes* и *Trichophyton rubrum*) и *Trichosporon* (например, *Trichosporon asahii*, *Trichosporon beigelii* и *Trichosporon cutaneum*).

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

соли и 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.

[0066] 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.

[0067] 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.

[0068] 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 без ограничения только ими, метилциклопропил, диметилциклопропил, метилциклобутил, этилциклопропил, циклопропилметил, циклопропилэтил и циклобутилметил.

[0069] Термин «галоген» (или «гало») относится к атому фтора, атому хлора, атому брома и атому йода (альтернативно обозначаемым как фтор, хлор, бром и йод).

[0070] Термин «или», когда используется в настоящем описании, означает альтернативы, которые при необходимости могут быть объединены.

[0071] 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.

[0072] 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 триазолил.

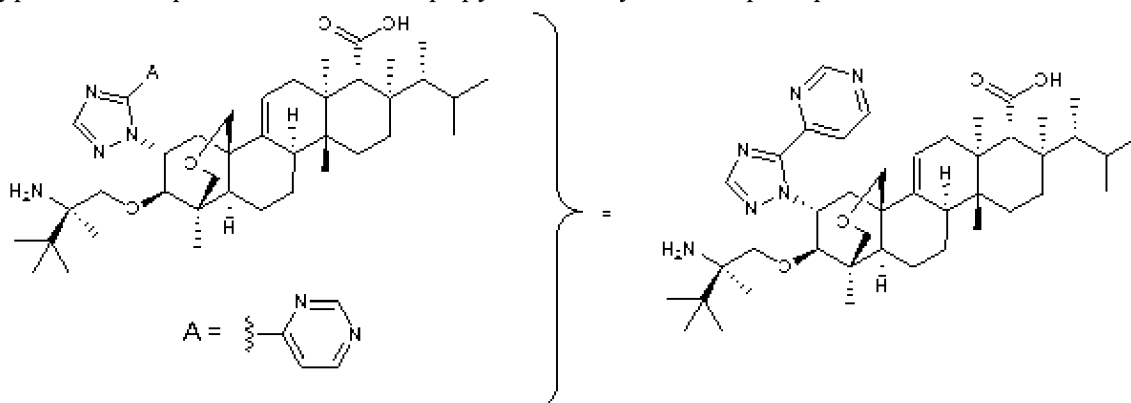
[0073] «Стабильное» соединение представляет собой соединение, которое может быть получено и выделено и структура и свойства которого остаются или могут оставаться практически неизменными в течение периода времени, достаточного для использования соединения для целей, описанных в настоящем документе (например, терапевтического или профилактического введения субъекту). Ссылка на соединение также включает стабильные комплексы соединения, такие как стабильный гидрат.

[0074] 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).

[0075] 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.

[0076] 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.

[0077] Связь, оканчивающаяся волнистой линией, используется в настоящем описании для обозначения точки присоединения группы заместителя или отдельной структуры. Такое применение иллюстрируется следующим примером:



[0078] Соединения формулы (I), (Ia), (II) и (III) и их фармацевтически приемлемые соли и 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.

[0079] Соединения формулы (I), (Ia), (II) и (III) могут вводиться в форме «фармацевтически приемлемых солей» или их 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 (III) 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.

[0080] Настоящее изобретение включает использование пролекарств формулы (I), (Ia), (II) и (III). 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 (III) включают активные частицы,

образующиеся при введении соединений в биологическую среду.

[0081] 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 фунгицидными и/или бактерицидными 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.

[0082] 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.

[0083] Термин «фармацевтически приемлемая», когда используется в настоящем описании, означает, что ингредиенты фармацевтической композиции должны быть совместимы друг с другом и не вредны для реципиента.

[0084] 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.

[0085] 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.

[0086] 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.

[0087] Для лечения и/или предупреждения ПЦП соединение формулы (I), (Ia), (II)

или (IIa) (необязательно в форме соли или гидрата) может вводиться обычными способами, доступными для введения фармацевтических средств.

[0088] Для лечения и/или предупреждения ПЦП 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.

[0089] Для лечения и/или предупреждения ПЦП 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 в соответствии со стандартной фармацевтической практикой.

[0090] 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.

[0091] 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.

[0092] Соединения формулы (I), (Ia), (II), и (IIa) и их фармацевтически приемлемые соли и 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 150 до 1500 мг. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения пациенту вводится общая суточная доза 150 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) или может вводиться реже, например три раза в неделю, два раза в неделю или раз в неделю, в частности для лечения и/или предотвращения ПЦП. В вариантах осуществления изобретения фармацевтически приемлемая соль соединения формулы (IIa) вводится QD (один раз в день) или BID (два раза в день) для обеспечения введения от 150 до 750 мг, от 250 до 750 мг или от 250 до 1000 мг соединения формулы (IIa) в день.

[0093] В предпочтительных вариантах осуществления лечения у субъекта пневмоцистной пневмонии, вызванной *Pneumocystis spp.*, соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемая соли или гидрат вводится перорально и обеспечивает суточную дозу от 250 мг до 1000 мг соединения. В предпочтительных вариантах осуществления лечения у субъекта пневмоцистной пневмонии, вызванной *Pneumocystis spp.*, соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат вводится в течение от 2 до 6 недель.

[0094] В предпочтительных вариантах осуществления для предотвращения у субъекта пневмоцистной пневмонии, вызванной *Pneumocystis spp.*, соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат вводится перорально и обеспечивает общую суточную дозу соединения от 150 мг до 750 мг. В предпочтительных вариантах осуществления для предотвращения у субъекта пневмоцистной пневмонии,

вызванной *Pneumocystis* spp., соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат вводится в течение 4 недель или более.

[0095] Фунгицидная активность соединений в отношении *Pneumocystis* spp. может быть показана с помощью различных анализов, известных в данной области техники, например с помощью мышинной модели профилактики или лечения пневмоцистной пневмонии, вызванной *Pneumocystis murina*. Активность соединения обычно оценивается количественным определением выживаемости и грибковой нагрузки в легких, которая выявляется количественным определением цистных (то есть аск сумок) и трофозоитных (то есть ядер) форм *Pneumocystis* в легких. *Pneumocystis* spp. нельзя культивировать *in vitro* в течение длительного периода, достаточного для оценки фунгицидной активности *in vitro*, и мышинные модели пневмоцистной инфекции считаются лучшей альтернативой. *Pneumocystis* spp. обладают видовой специфичностью в зависимости от млекопитающего, которого они заражают. *Pneumocystis jirovecii* является видом, ответственным за инфекцию у людей, но не заражает эффективно мышей. *Pneumocystis murina* является видом, специфичным для мышей. Иммунные и физиопатологические соображения для мышинных моделей ПЦП считаются применимыми для инфекции человека.

[0096] Настоящее изобретение относится к способам лечения у субъекта пневмоцистной пневмонии, вызванной *Pneumocystis* spp., включающим введение субъекту тритерпеноидного противогрибкового средства. В вариантах осуществления тритерпеноидное противогрибковое средство представляет собой ибрексафунгерп. В вариантах осуществления видом *Pneumocystis* является *P. jirovecii*. В вариантах осуществления ибрексафунгерп вводится перорально. В вариантах осуществления снижается как трофозоитная, так и цистная нагрузка.

[0097] Настоящее изобретение дополнительно относится к способам предотвращения у субъекта пневмоцистной пневмонии, вызванной *Pneumocystis* spp., включающим введение субъекту фунгицидного тритерпеноидного средства. В вариантах осуществления фунгицидное тритерпеноидное средство представляет собой ибрексафунгерп. В вариантах осуществления видом *Pneumocystis* является *P. jirovecii*. В вариантах осуществления ибрексафунгерп вводится перорально. В вариантах осуществления снижается как трофозоитная, так и цистная нагрузка.

ПРИМЕРЫ

[0098] 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 действия SCY-078 в мышинной модели профилактики ПЦП

[0099] Цель данного исследования состоит в оценке эффективности перорально вводимого SCY-078 (ибрексафунгерпа) в предотвращении ПЦП с использованием для сравнения стандарта лечения - TMP-SMX.

Материалы и методы

[0100] Подготовка соединения: SCY-078 (ибрексафунгерп) приготавливают в 0,5% водном растворе метилцеллюлозы для перорального введения. Для данного лота принимают поправочный коэффициент 1,37, учитывающий солевую форму и содержание воды. Мыши группы высокой дозы получают 0,6 мг SCY-078 BID, мыши группы средней дозы получают 0,3 мг SCY-078 BID, мыши группы низкой дозы получают 0,15 мг SCY-078 BID - из расчета на среднюю массу мыши 20 г.

[0101] План исследования (группы): В исследовании используют следующие группы животных.

Группа	Схема введения лекарственного средства	Режим дозирования	Количество мышей
1	Только кортикостероид с подавлением иммунитета(C/S) /носитель (контроль без лечения)	---	10
2	C/S+высокая доза SCY-078	30 мг/кг/BID (6 недель)	10
3	C/S+средняя доза SCY-078	15 мг/кг/BID (6 недель)	10
4	C/S+низкая доза SCY-078	7,5 мг/кг/BID (6 недель)	10
5	C/S+TMP/SMX	50/250 мг/кг/3х/нед.	10
Общее количество мышей			50

[0102] Метод исследования профилактики *P. murina*: C3H/HeN мышей (Charles River) инфицируют внутривенной инокуляцией организмов *P. murina* в количестве $2 \times 10^6/50$ мкл из контейнера с жидким азотом. Перед инокуляцией *P. murina* предварительно инкубируют в течение ночи в среде RPMI 1640 с добавлением телячьей сыворотки и антибиотиков для исключения возможности любого бактериального загрязнения. Иммунную систему мышей подавляют добавлением в подкисленную (соляной кислотой в концентрации 1 мл/литр) питьевую воду дексаметазона в количестве 4 мг/литр. Подкисление используют для предотвращения вторичных микробных инфекций. Мышей разделяют на группы: группу отрицательного (без лечения) контроля (контрольный стероид - C/S), группу положительного контроля (триметоприм/сульфаметоксазол - TMP/SMX) и группу, получающую лечение. SCY-078 вводят перорально (p.o.) BID в указанных дозах. Профилактическую терапию мышей начинают одновременно с инокуляцией. Подавление иммунитета и лечение продолжают в течение всего 6-недельного исследования. По истечении этого времени мышей безболезненно умерщвляют с помощью CO₂ и легкие гомогенизируют для анализа. Из гомогенатов легких приготавливают препараты различных разведений на предметных стеклах и подкрашивают их красителем Diff-Quik для определения количества ядер (трофозоитных форм) и красителем крезильным фиолетовым (cresyl echt violet) для определения количества аск сумок (цистных форм).

[0103] Расчеты: Эффективность определяют по снижению нагрузки организма в

группах, получающих лечение, по сравнению с группой отрицательного контроля, которую определяют микроскопической оценкой. Количества ядер и аск сумок для каждого легкого логарифмически трансформируют и выполняют статистический анализ методом дисперсионного анализа (ANOVA); отдельные группы сравнивают с помощью критерия Стьюдента-Ньюмана-Кейлса для множества сравнений с использованием GraphPad Prism. Значение статистической значимости принимают на уровне $P \leq 0,05$.

Результаты

[0104] На фигуре 1 представлены средние значения \log_{10} количества ядер и аск сумок после лечения в течение 6 недель. «C/S» означает отрицательный контроль с введением носителя. «TMP/SMX» означает триметоприм/сульфаметаксозол. Квадратная скобка означает статистически значимое различие между значениями групп, получающих лечение, и C/S группы. # Означает отсутствие статистически значимого различия между значениями групп, получающих лечение, и группы, получающей TMP/SMX. Значение статистической значимости принимают на уровне $P \leq 0,05$.

[0105] Как показано на фигуре 1, профилактическое введение SCY-078 приводит к статистически значимому снижению количества ядер и аск сумок по сравнению с контролем, не получающим лечения. Наблюдается хорошая корреляция «доза-эффект». Эффективность наивысшей дозы SCY-078 сравнима с эффективностью золотого стандарта - TMP/SMX.

[0106] Процент выживаемости по группам лечения и по неделям показан в таблице ниже, где * означает статистически значимое различие между группой, получающей лечение, и группой C/S. Хотя эта модель обычно не связана с высокой смертностью, режимы дозирования SCY-078 показывают уровень выживаемости, более высокий по сравнению с контролем, не получающим лечение, и сравнимый с TMP/SMX, как показано в таблице.

Группа лечения	Процент выживания в					
	день 7	день 14	день 21	день 28	день 35	день 42
Контрольная группа/стероид (C/S)	100	90	90	90	80	60
SCY-078 30 мг/кг BID	100	100	100	100	100	100*
SCY-078 15 мг/кг BID	100	90	90	80	80	80
SCY-078 7,5 мг/кг BID	100	90	90	90	90	90
TMP/SMX	100	90	90	90	90	90

Выводы

[0107] SCY-078 при введении в трех указанных дозах исключительно хорошо проявляется себя в этой мышинной модели профилактики пневмонии, вызванной *P. murina*.

[0108] SCY-078 при введении в трех указанных дозах значительно снижает нагрузку ядер и аск сумок по сравнению с группой отрицательного контроля (C/S), получающей в качестве лечения носитель.

[0109] SCY-078 в дозе 30 мг/кг также эффективно снижает нагрузку аск сумок, что и золотой стандарт лечения пневмоцистной пневмонии, TMP/SMX.

[0110] SCY-078 в дозе 30 мг/кг показывает значительное улучшение выживаемости по сравнению с группой отрицательного контроля, получающей в качестве лечения носитель.

[0111] В этой модели профилактики ПЦП SCY-078 показывает высокую фунгицидную активность в отношении цистной и трофозоитной форм *P. murina*.

[0112] SCY-078 является перспективным потенциальным препаратом-кандидатом для профилактики пневмоцистной пневмонии у людей.

ПРИМЕР 2

Оценка действия SCY-078 на мышинной модели лечения ПЦП (ранний ответ).

[0113] Цель данного исследования состоит в оценке эффективности перорально вводимого SCY-078 в лечении ПЦП, уделяя особое внимание ранним временным точкам ответа (дни 7, 14 и 21) и использованием для сравнения стандарта лечения - TMP/SMX.

Методы

[0114] Подготовка соединения: SCY-078 (ибрексафунгерп) приготавливают в 0,5% водном растворе метилцеллюлозы для перорального ведения. Для данного лота принимают поправочный коэффициент 1,37, учитывающий солевую форму и содержание воды. Мыши группы высокой дозы получают 0,3 мг ибрексафунгерпа BID, мыши группы низкой дозы получают 0,1 мг ибрексафунгерпа BID - из расчета на среднюю массу мыши 20 г.

[0115] План исследования (группы): В исследовании используют следующие группы животных.

Группа	Лекарственное средство	Доза	Дни лечения	Количество животных
1	Отрицательный контроль	---	7	10
2	"	---	14	10
3	"	---	21	10
4	SCY-078	30 мг/кг/BID	7	10
5	"	"	14	10
6	"	"	21	10
7	SCY-078	15 мг/кг/BID	7	10
8	"	"	14	10
9	"	"	21	10
10	TMP/SMX	50/250 мг/кг/д	7	10

Группа	Лекарственное средство	Доза	Дни лечения	Количество животных
11	"	"	14	10
12	"	"	21	10

[0116] Методы исследования лечения *P. murina*: СЗН/HeN мышей, полученных из Charles River, инфицируют пневмоцистной пневмонией мышей, вызванной *P. murina*, контактированием с мышами с фульминантной инфекцией *P. murina* (мыши посева). Иммунную систему мышей подавляют добавлением в питьевую воду дексаметазона в количестве 4 мг/л. В питьевую воду для дезинфекции также добавляют серную кислоту в концентрации 1 мл/литр. Мышей посева циклически меняют в клетках в течение 2 недель, а затем удаляют. После развития у мышей умеренного уровня инфекции (приблизительно через 5 недель) их разделяют на группы: группу отрицательного контроля (контрольный стероид), группу положительного контроля (TMP/SMX) и группы, получающие лечение. Тестируемые лекарственные средства вводят с помощью желудочного зонда (перорально) из расчета мг/кг/день в течение периода времени, составляющего до 3 недель. По окончании лечения мышей безболезненно умерщвляют с помощью CO₂ и выделенные легкие обрабатывают для проведения анализа. Из гомогенатов легких изготавливают препараты различных разведений на предметных стеклах и подкрашивают их красителем Diff-Quick для определения количества ядер (трофозоитных форм) и красителем крезиловым феолетовым (cresyl echt violet) для определения количества аск сумок (цистных форм).

[0117] Расчеты: Эффективность определяют по снижению нагрузки организма в группах, получающих лечение, по сравнению с группой отрицательного контроля, которое определяют микроскопической оценкой. Количества ядер и аск сумок для каждого легкого логарифмически трансформируют и выполняют статистический анализ методом дисперсионного анализа (ANOVA); отдельные группы сравнивают с помощью критерия Стьюдента-Ньюмана-Кейлса для множества сравнений с использованием GraphPad Prism. Значение статистической значимости принимают на уровне $P \leq 0,05$.

Результаты

[0118] На фигуре 2 представлены средние значения \log_{10} количества ядер и аск сумок после лечения в течение 7, 14 и 21 дней. «C/S» означает отрицательный контроль с введением носителя. «TMP/SMX» означает триметоприм/сульфаметаксозол. Квадратная скобка означает статистически значимое различие между значениями групп, получающих лечение, и C/S группы. # Означает отсутствие статистически значимого различия между значениями групп, получающих лечение, и группы, получающей TMP/SMX. Значение статистической значимости принимают на уровне $P \leq 0,05$.

[0119] Как показано на фигуре 2, SCY-078 в обеих дозах значительно снижает нагрузку аск сумок по сравнению с группой отрицательного контроля, получающей в качестве лечения носитель (C/S), при оценке в день 14 и день 21, и показывает степень снижения аналогичную, степени снижения при использовании золотого стандарта лечения

пневмоцистной пневмонии - TMP/SMX. SCY-078 при введении доз обеих уровней показывает статистически значимо более высокие результаты в снижении нагрузки аск сумок на 7 день по сравнению с золотым стандартом - TMP/SMX. SCY-078 в обеих дозах значительно снижает нагрузку ядер по сравнению с группой отрицательного контроля, получающей с качестве лечения носитель (C/S) на 14-й и 21-й дни оценки. Действие против нагрузки ядер является значительным по сравнению с необработанным контролем, но ниже, чем при использовании TMP/SMX. Наблюдаемая выживаемость составляет от 90% до 100% во всех группах без заметных различий.

Выводы

[0120] SCY-078 при введении в обеих дозах показывает гораздо более высокую эффективность по снижению нагрузки аск сумок на 7-й день, чем золотой стандарт лечения пневмоцистной пневмонии - TMP/SMX.

[0121] SCY-078 в обеих дозах значительно снижает нагрузку ядер и аск сумок по сравнению с группой отрицательного контроля (C/S), получающей в качестве лечения носитель, на 14 и 21 день.

[0122] В этой модели лечения ПЦП SCY-078 показывает значительную фунгицидную активность в отношении цистных и трофозоитных форм *P. murina*.

[0123] SCY-078 является перспективным эффективным вариантом лечения пневмоцистной пневмонии у людей.

[0124] Поскольку в двух группах, получающих SCY-078, не наблюдалось реакции на величину дозы, было оправдано исследование с более низкими дозами и более длительным периодом наблюдения.

ПРИМЕР 3

Оценка действия SCY-078 на мышинной модели ПЦП.

[0125] Цель данного исследования состоит в оценке эффективности перорально вводимого SCY-078 в лечении ПЦП с использованием для сравнения стандарта лечения - TMP-SMX.

Методы

[0126] Подготовка соединения: SCY-078 (ибрексафунгерп) приготавливают в 0,5% водном растворе метилцеллюлозы для перорального ведения. Для данного лота принимают поправочный коэффициент 1,37, учитывающий солевую форму и содержание воды. Мыши группы высокой дозы получают 0,3 мг ибрексафунгерпа BID, мыши группы низкой дозы получают 0,1 мг ибрексафунгерпа BID - из расчета на среднюю массу мыши 20 г.

[0127] План исследования (группы): В исследовании используют следующие группы животных.

Группа	Лекарственное средство	Доза	Дли лечения	Количество животных
1	Отрицательный контроль	---	21	10
2	Ибрексафунгерп	15 мг/кг/BID	28	10

Группа	Лекарственное средство	Доза	Дли лечения	Количество животных
3	Ибрексафунгерп	15 мг/кг/ВІD	35	10
4	"	"	42	10
5	Ибрексафунгерп	10 мг/кг/ВІD	28	10
6	"	"	35	10
7	"	"	42	10
8	Ибрексафунгерп	5 мг/кг/ВІD	28	10
9	"	"	35	10
10	"	"	42	10
11	ТМР/SMX	50/250 мг/кг/д	28	10
12	"	"	35	10
13	"	"	42	10

[0128] Методы исследования лечения *P. murina*: Balb/c мышей, полученных от Charles River, инфицируют пневмоцистной пневмонией мышей, вызванной *P. murina*, контактированием с мышами с фульминантной инфекцией *P. murina* (мыши посева). Иммунную систему этих мышей подавляют добавлением в питьевую воду дексаметазона в количестве 4 мг/л. В питьевую воду для дезинфекции также добавляют серную кислоту в концентрации 1 мл/литр. Мышей посева циклически меняют в клетках в течение 2 недель, а затем удаляют. После развития у мышей умеренного уровня инфекции (приблизительно через 5 недель) их разделяют на группы: группу отрицательного контроля (контрольный стероид), группу положительного контроля (ТМР/SMX) и группы, получающие лечение. Тестируемые лекарственные средства вводят с помощью желудочного зонда (перорально) из расчета на мг/кг/день в течение периода времени, составляющего до 3 недель. По окончании лечения мышей безболезненно умерщвляют с помощью CO₂ и выделенные легкие обрабатывают для проведения анализа. Из гомогенатов легких изготавливают препараты различных разведений на предметных стеклах и подкрашивают их красителем Diff-Quik для определения количества ядер (все стадии жизненного цикла) и красителем крезиловым феолетовым (cresyl echt violet) для определения количества аск сумок (цистных форм).

[0129] Расчеты: Эффективность определяют по снижению нагрузки в группах, получающих лечение, по сравнению с группой отрицательного контроля, которое определяют микроскопической оценкой. Количества ядер и аск сумок для каждого легкого логарифмически трансформируют и выполняют статистический анализ методом дисперсионного анализа (ANOVA); отдельные группы сравнивают с помощью критерия Стьюдента-Ньюмана-Кейлса для множества сравнений с использованием GraphPad Prism. Значение статистической значимости принимают на уровне $P \leq 0,05$.

Результаты

[0130] На фигуре 2 представлены средние значения log₁₀ количества ядер и аск сумок после лечения в течение 28, 35 и 42 дней. «C/S» означает отрицательный контроль с

введением носителя. «TMP/SMX» означает триметоприм/сульфаметаксозол. Квадратная скобка означает статистически значимое различие между значениями групп, получающих лечение, и C/S группы. # Означает отсутствие статистически значимого различия между значениями групп, получающих лечение, и группы, получающей TMP/SMX. Значение статистической значимости принимают на уровне $P \leq 0,05$.

[0131] Как показано на фигуре 3 SCY-078 при введении доз всех уровней снижают нагрузку ядер и аск сумок по сравнению с группой отрицательного контроля (C/S), получающей в качестве лечения носитель во всех трех временных точках анализа.

[0132] Выживаемость составляет от 90% до 100% для всех групп, получающих в качестве лечения SCY-078 и TMP/SMX в 28, 35, и 42 дни, причем статистического различия выживаемости не выявлено.

Выводы

[0133] SCY-078 в дозах всех уровней значительно снижает нагрузки по ядрам и аск сумкам по сравнению с группой отрицательного контроля (C/S), получающей в качестве лечения носитель во всех трех временных точках анализа.

[0134] SCY-078 в дозах всех уровней также хорошо снижает нагрузку по аск сумкам в 42 день, как и положительный контроль (TMP/SMX). В 28 и 35 дни дозы 15 и 10 мг/кг в группах лечения показывают такой же результат по нагрузке аск сумок, как и положительный контроль.

[0135] Аск сумки не выявлены в группах, получающих дозы 15 и 10 мг/кг на 28 и 35 дни. Однако некоторое количество аск сумок выявлено в группах, получающих все три дозы, в 42 день.

[0136] Статистического различия в выживаемости всех групп активного лечения в любой момент времени не выявлено.

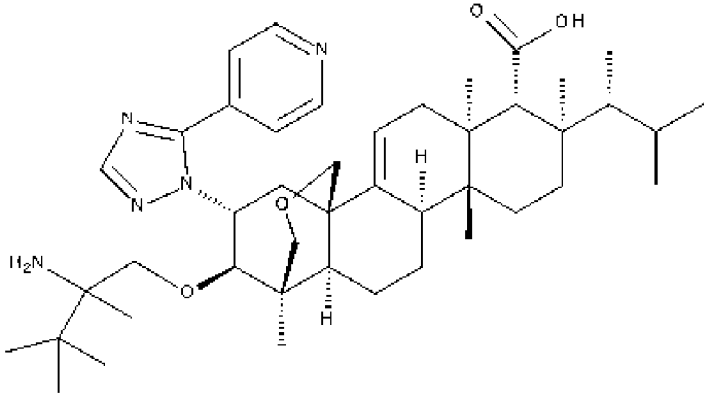
[0137] В этой модели лечения ПЦП SCY-078 показывает высокую фунгицидную активность в отношении цистных и трофозоитных форм *P. murina*.

[0138] SCY-078 является перспективным потенциальным вариантом лечения пневмоцистной пневмонии у людей.

[0139] 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 пневмоцистной пневмонии 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 пневмоцистная пневмония вызвана *Pneumocystis jirovecii*.

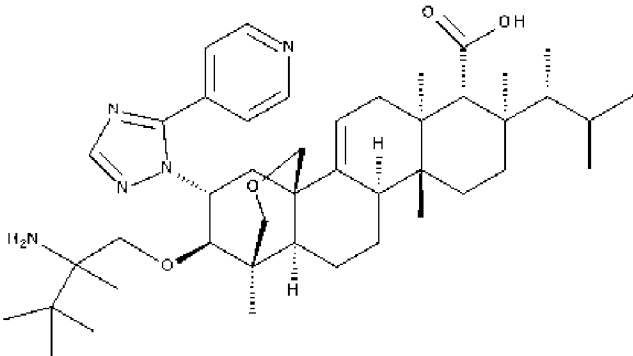
3. Способ по п.2, в котором снижаются цистная нагрузка и трофозоитная нагрузка *Pneumocystis jirovecii*.

4. Способ по любому из пп.1, 2 и 3, в котором соединение или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат вводится перорально.

5. Способ по любому из пп.1, 2 и 3, в котором соединение или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат вводится внутривенно.

6. Способ по любому из пп.1, 2, 3, 4 и 5, в котором субъектом является человек.

7. Способ предупреждения пневмоцистной пневмонии 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.

8. Способ по п.7, в котором пневмоцистная пневмония вызвана *Pneumocystis jirovecii*.

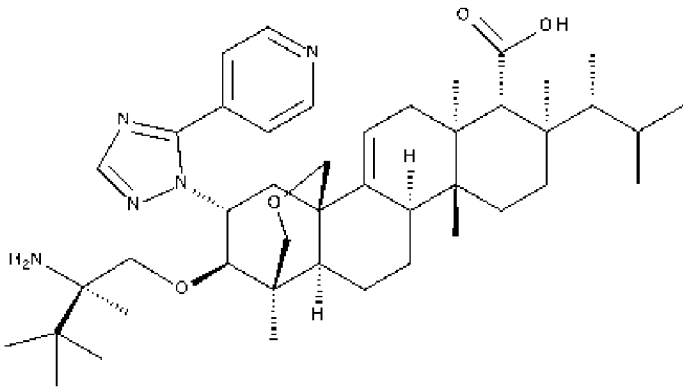
9. Способ по п.8, в котором снижаются цистная нагрузка и трофозойтная нагрузка *Pneumocystis jirovecii*.

10. Способ по любому из пп.7, 8 и 9, в котором соединение или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат вводится перорально.

11. Способ по любому из пп.7, 8 и 9, в котором соединение или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат вводится внутривенно.

12. Способ по любому из пп.7, 8, 9, 10 и 11, в котором субъектом является человек.

13. Способ лечения пневмоцистной пневмонии, вызванной *Pneumocystis jirovecii*, у человека, нуждающегося в этом, включающий введение человеку соединения формулы (IIIa):



(IIIa)

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.

14. Способ по п.13, в котором снижаются цистная нагрузка и трофозойтная нагрузка *Pneumocystis jirovecii*.

15. Способ по любому из пп.13 и 14, в котором соединение или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат вводится перорально.

16. Способ по любому из пп.13 и 14, в котором соединение или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат вводится внутривенно.

17. Способ по любому из пп.13, 14, 15 и 16, в котором вводится цитратная соль соединения формулы (IIIa).

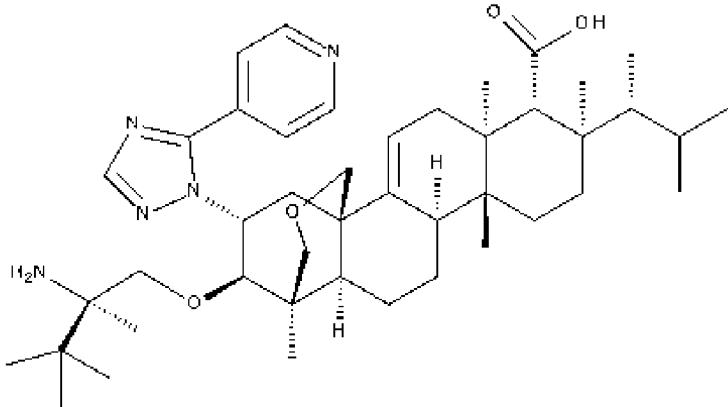
18. Способ по любому из пп.13, 14 и 15, в котором фармацевтически приемлемая

соль соединения формулы (IIa) вводится перорально в таблетке.

19. Способ по п.13, в котором соединение или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат вводится перорально и обеспечивает общую суточную дозу от 250 до 1000 мг соединения.

20. Способ по п.13, в котором соединение или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат вводится в течение от 2 до 6 недель.

21. Способ предупреждения пневмоцистной пневмонии, вызванной *Pneumocystis jirovecii*, субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение человеку 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.

22. Способ по п.21, в котором снижаются цистная нагрузка и трофозоитная нагрузка *Pneumocystis jirovecii*.

23. Способ по любому из пп.21 и 22, в котором соединение или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат вводится перорально.

24. Способ по любому из пп.21 и 22, в котором соединение или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат вводится внутривенно.

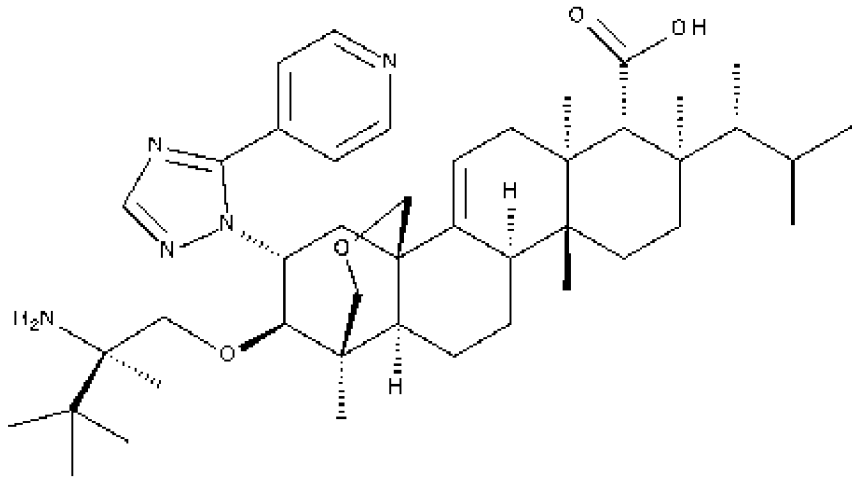
25. Способ по любому из пп.21, 22, 23 и 24, в котором вводится цитратная соль соединения формулы (IIa).

26. Способ по любому из пп.21, 22 и 23, в котором фармацевтически приемлемая соль соединения формулы (IIa) вводится перорально в таблетке.

27. Способ по п.21, в котором соединение или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат вводится перорально и обеспечивает общую суточную дозу от 150 до 750 мг соединения.

28. Способ по п.21, в котором соединение или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат вводится в течение 4 недель или более.

29. Способ лечения пневмоцистной пневмонии, вызванной *Pneumocystis jirovecii*, у человека, нуждающегося в этом, включающий введение человеку фармацевтически приемлемой соли соединения формулы (IIa):

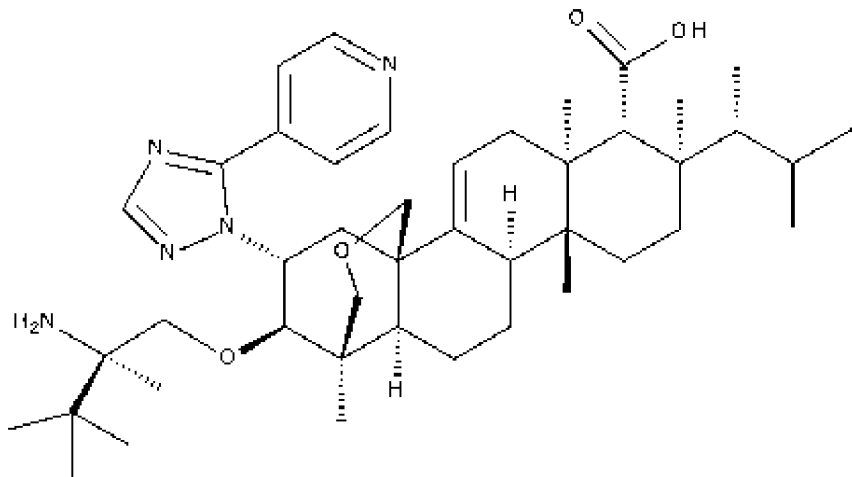


(IIa)

которое представляет собой (1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-15-[[2-(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.

30. Способ по п.29, в котором вводится цитратная соль соединения формулы (IIa).

31. Способ предупреждения пневмоцистной пневмонии, вызванной *Pneumocystis jirovecii*, у человека, нуждающегося в этом, включающий введение человеку фармацевтически приемлемой соли соединения формулы (IIa):

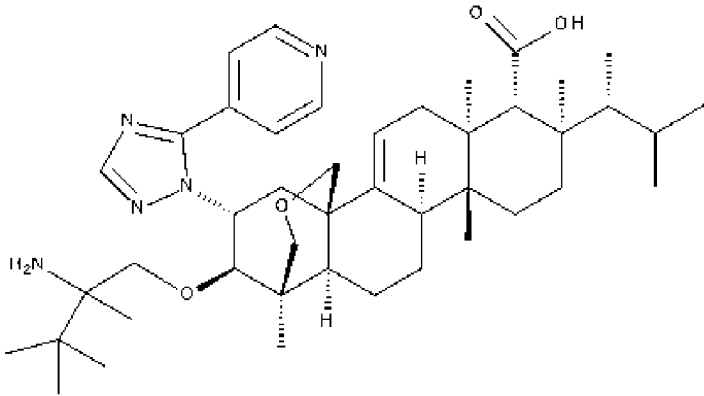


(IIa)

которое представляет собой (1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-15-[[2-(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.

32. Способ по п.31, в котором вводится цитратная соль соединения формулы (IIa).

33. Получение лекарственного средства для лечения или предупреждения пневмоцистной пневмонии, вызванной *Pneumocystis jirovecii*, включающий применение количества соединения формулы (II)

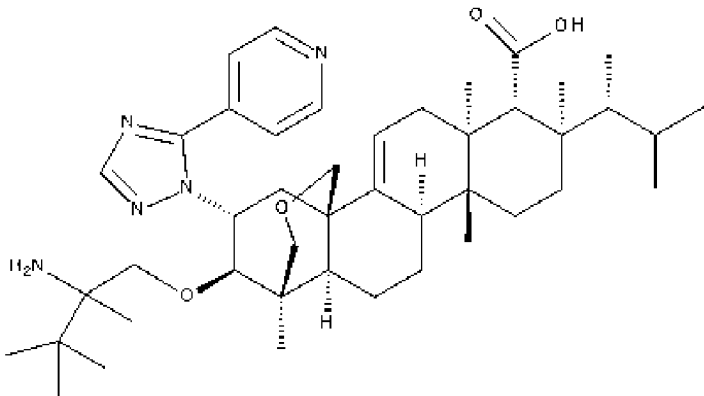


(II)

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-пиридилил)-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.

34. Применение соединения формулы (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-пиридилил)-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 получения лекарственного средства для лечения или предупреждения пневмоцистной пневмонии, вызванной *Pneumocystis jirovecii*.

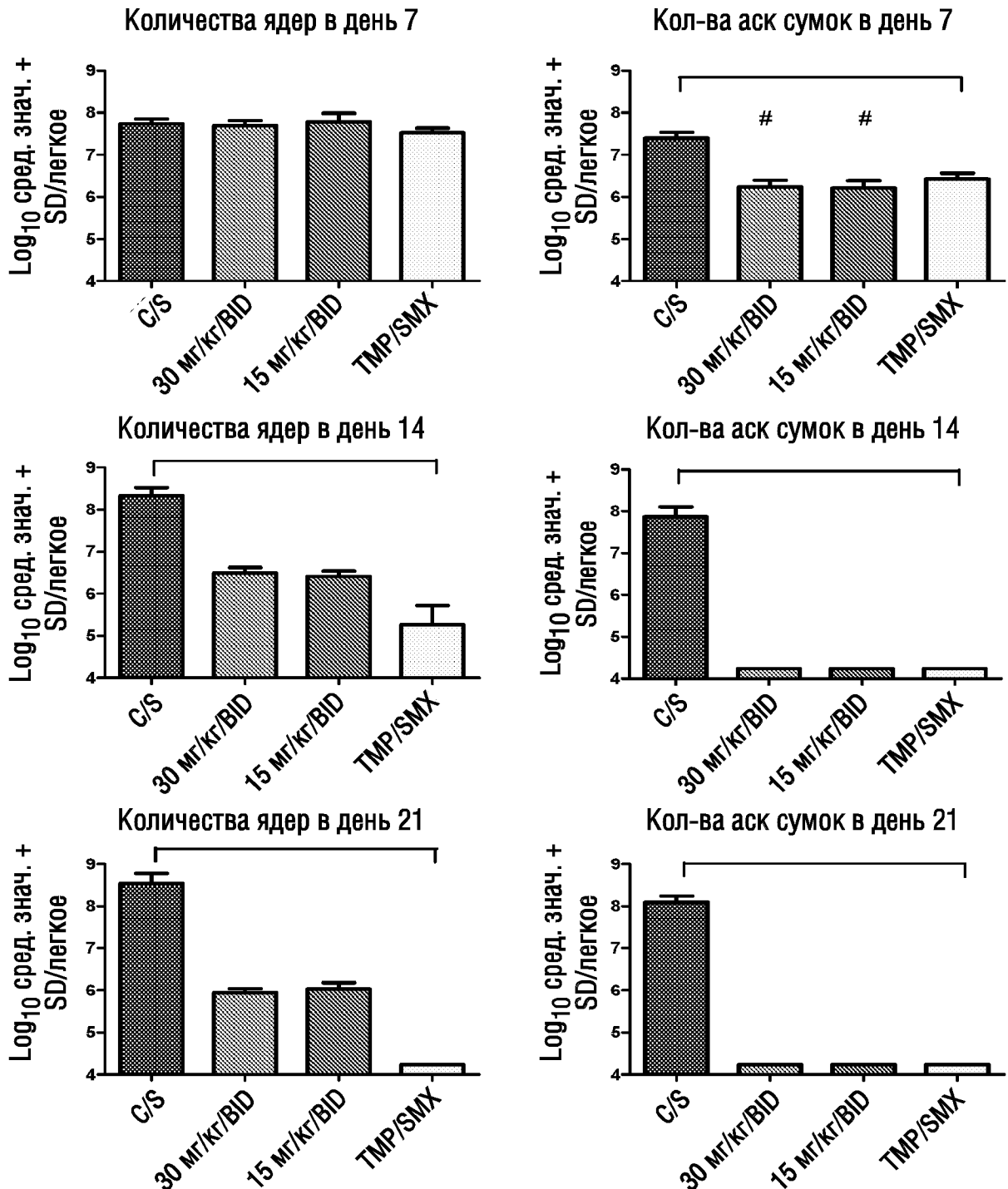
По доверенности

ФИГ.1



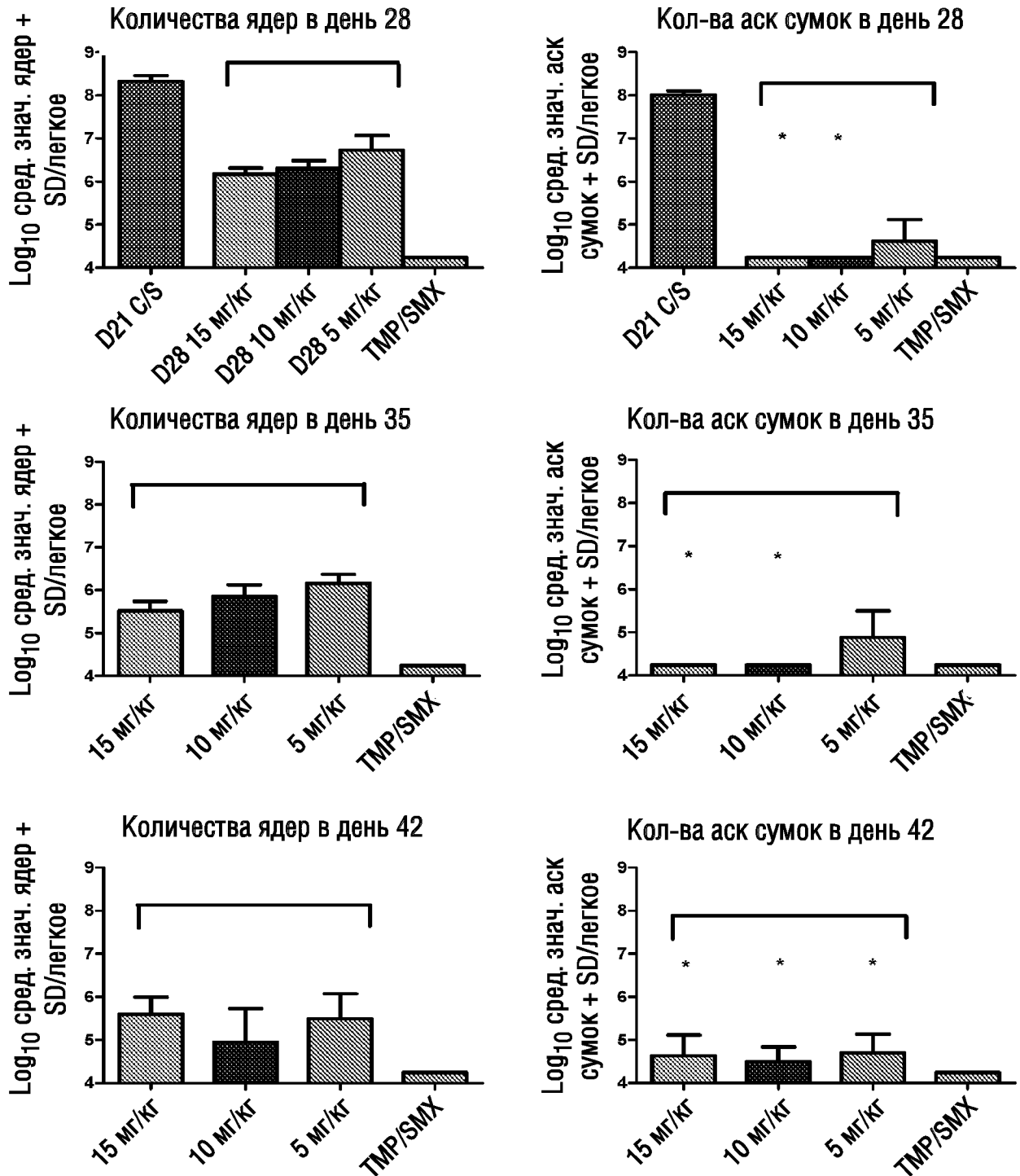
Log₁₀ средних значений количества ядер и аск сумок после лечения в течение 6 недель. C/S - группа отрицательного контроля, получающая в качестве лечения носитель. TMP/SMX - группа, получающая триметоприм/сульфаметаксозол. Квадратная скобка означает статистически значимое различие между значениями групп, получающих лечение, и C/S группы. # Означает отсутствие статистически значимого различия между значениями групп, получающих лечение, и группы, получающей TMP/SMX. Значение статистической значимости принимают на уровне $P \leq 0,05$.

ФИГ.2



Log₁₀ средних значений количества ядер и аск сумок после лечения в течение 7, 14 и 21 день. C/S - группа отрицательного контроля, получающая в качестве лечения носитель. TMP/SMX - группа, получающая триметоприм/сульфаметаксозол. Квадратная скобка означает статистически значимое различие между значениями групп, получающих лечение, и C/S группы. # Означает отсутствие статистически значимого различия между значениями групп, получающих лечение, и группы, получающей TMP/SMX. Значение статистической значимости принимают на уровне $P \leq 0,05$.

ФИГ.3



Log₁₀ средних значений количества ядер и аскариды после лечения в течение 28, 35 и 42 дней. C/S - группа отрицательного контроля, получающая в качестве лечения носитель. TMP/SMX - группа, получающая триметоприм/сульфаметаксозол. Квадратная скобка означает статистически значимое различие между значениями групп, получающих лечение, и C/S группы. * Означает отсутствие статистически значимого различия между значениями групп, получающих лечение, и группы, получающей TMP/SMX. Значение статистической значимости принимают на уровне P≤0,05.