

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202193146** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.02.11

(22) Дата подачи заявки
2020.05.12

(51) Int. Cl. *A61K 31/4196* (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 31/10 (2006.01)

(54) ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ АГЕНТЫ ДЛЯ ДЕКОЛОНИЗАЦИИ CANDIDA AURIS

(31) 62/849,019

(32) 2019.05.16

(33) US

(86) PCT/US2020/032547

(87) WO 2020/232037 2020.11.19

(71) Заявитель:
САЙНЕКСИС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
**Ангуло Гонсалес Давид А., Барат
Стефен Эндрю (US)**

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

(57) Тритерпеноидные противогрибковые соединения, являющиеся производными энфумафунгина, применяют для деколонизации грибов из анатомических областей субъектов, колонизированных грибами. Тритерпеноидные производные энфумафунгина (или их фармацевтически приемлемые соли или гидраты) являются ингибиторами синтеза (1,3)- β -D-глюкана и могут деколонизировать *Candida auris* с таких участков тела, как кожа и слизистые оболочки. Субъекты, которым будет полезна данная деколонизация, включают людей, колонизированных *Candida auris*, которые ранее перенесли инфекцию *Candida auris* и склонны к рецидиву и/или могут передавать грибок другим индивидам, которые могут быть восприимчивыми.

A1

202193146

202193146

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420- 571909EA/061

ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ АГЕНТЫ ДЛЯ ДЕКОЛОНИЗАЦИИ CANDIDA AURIS

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к применению тритерпеноидных противогрибковых соединений, являющихся производными энфумафунгина, для деколонизации субъектов, колонизированных восприимчивыми грибами. Более конкретно, настоящее изобретение относится к применению тритерпеноидных производных энфумафунгина (или их фармацевтически приемлемых солей или гидратов), которые являются ингибиторами синтеза (1,3)- β -D-глюкана, для деколонизации частей тела от *Candida auris* у субъектов, для которых данная стратегия может быть полезна. *Candida auris* представляет собой грибок, который, например, может оставаться на коже тех, кто ранее перенес инфекцию. Применения тритерпеновых противогрибковых соединений, являющихся производными энфумафунгина, настоящего изобретения, как описано в настоящем изобретении, включают, но не ограничиваются: деколонизацию кожи или слизистой у пациентов, колонизированных *Candida auris*, которые ранее перенесли инфекцию *Candida auris* и склонны к рецидиву и/или могут передавать грибок другим людям, которые могут быть восприимчивыми. Хотя это не относится к деколонизации неодушевленных предметов (например, полов, мебели, инструментов) как таковых, настоящее изобретение может уменьшить колонизацию данных объектов за счет деколонизации субъектов, которые в противном случае распространяли бы *Candida auris* при контакте, где данное уменьшение имеет преимущества, особенно в условиях, таких как больницы, хосписы и дома престарелых.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕТЕНИЯ

Грибковые инфекции являются серьезной проблемой здравоохранения и чаще всего проявляются как инвазивное или системное грибковое заболевание (например, кандидемия, инвазивный аспергиллез), локализованные грибковые инфекции (например, эмпиема плевры и абсцесс, локализованные в брюшной полости, головном мозге, легких и т.д.) и кожно-слизистые инфекции (например, кандидоз полости рта, пищевода и вульвовагинальный кандидоз). Тип и масштабы инфекции зависят от факторов вирулентности грибкового патогена, защитных сил хозяина и вовлеченных анатомических областей.

Тяжелые системные или инвазивные грибковые инфекции чаще встречаются у пациентов с ослабленным иммунитетом, таких как пациенты, проходящие химиотерапию для лечения злокачественных новообразований, или получающие иммуномодулирующие агенты для лечения хронических воспалительных состояний, или страдающие иммунодефицитом, приобретенным или обусловленным генетическими нарушениями. Несмотря на доступные в настоящее время противогрибковые лекарственные средства, системные грибковые инфекции связаны с уровнем смертности вплоть до 50% или более, в зависимости от патогена и общего состояния пациента.

Локальные и системные грибковые инфекции часто возникают из-за распространения грибов из локальной области, где они обычно колонизируются, в область, которая обычно является стерильной (например, абсцесс в брюшной полости после перфорации кишечника или хирургического вмешательства) или от грибов, попадающих в кровь или лимфатическую систему, которая достигает определенного органа (например, легких, печени, селезенки) и перерастает в фунгемию или глубоко укоренившуюся инфекцию. Колонизация грибами для целей настоящего изобретения означает присутствие грибов в анатомической области, в которой нет клинически идентифицируемой воспалительной реакции хозяина, вызванной присутствием грибов (то есть грибок не вызывает инфекцию или симптомы инфекции). Колонизация грибов у восприимчивых людей может способствовать установлению инфекции патогеном-колонизатором и может способствовать распространению патогена среди других людей. Это может стать особенно проблематичным при работе с грибами, которые нелегко поддаются лечению, у которых развилась устойчивость к противогрибковым агентам и/или которые приводят к высокому уровню смертности.

Candida auris представляет собой мультирезистентный грибковый патоген, связанный с оказанием медицинской помощи, который стал проблемой во всем мире. В недавних отчетах подчеркиваются текущие проблемы, связанные с неправильной идентификацией организмов, высокими показателями устойчивости к противогрибковым лекарственным средствам и значительной смертностью пациентов. Склонность *Candida auris* к передаче внутри и между медицинскими учреждениями, возможно, вызванная факторами вирулентности, которые способствуют колонизации кожи и устойчивости в окружающей среде, является уникальной среди видов *Candida*.

Candida auris часто вызывает длительную колонизацию кожи пациентов и загрязнение окружающей среды, что приводит к внутрибольничным вспышкам в больницах и учреждениях длительного ухода. Клиницисты, специалисты по профилактике инфекций и инфекционному контролю, а также представители органов здравоохранения в настоящее время борются с тем, как уменьшить угрозу, создаваемую этим патогеном. Как правило, пациентов с симптоматическим заболеванием следует немедленно лечить противогрибковыми лекарственными средствами, но оптимальное лечение пациентов, колонизированных *Candida auris*, все еще не определено. Однако признано, что пациенты, колонизированные *Candida auris*, могут иметь повышенный риск развития симптоматической инфекции и что они могут играть важную роль в передаче патогена другим восприимчивым людям.

Центр по контролю за заболеваниями (CDC) считает, что *Candida auris* представляет серьезную глобальную угрозу здоровью. CDC обеспокоен *Candida auris* по ряду причин. Патоген часто обладает множественной лекарственной устойчивостью, что означает, что он устойчив ко многим противогрибковым лекарственным средствам, обычно применяемым для лечения инфекций *Candida*. Кроме того, его трудно идентифицировать стандартными лабораторными способами, и он может быть неверно

идентифицирован в лабораториях без специальной технологии, а неправильная идентификация может привести к ненадлежащему способу борьбы. Более того, патоген вызывал вспышки в медицинских учреждениях, и важно быстро идентифицировать *Candida auris* у госпитализированных пациентов, чтобы медицинские учреждения могли принять особые меры предосторожности, чтобы остановить его распространение. На своей веб-странице <https://www.cdc.gov/fungal/candida-auris/fact-sheets/c-auris-colonization.html> CDC рассматривает конкретные проблемы, связанные с колонизацией *Candida auris*, отмечая, что патоген может распространяться от одного пациента к другому в больницах и домах престарелых. Пациенты могут переносить *Candida auris* где-нибудь на своем теле, и грибок не вызывает у них болезней. Когда люди в больницах и домах престарелых подвергаются колонизации, *Candida auris* может легко передаваться от них другим людям поблизости или близлежащим объектам, а затем другим людям. Хотя можно провести простой тест, чтобы определить, колонизирован ли человек грибком, люди, у которых есть *Candida auris* где-то на своем теле, могут не иметь инфекции или симптомов инфекции и могут даже не осознавать, что они представляют опасность и могут передавать *Candida auris* другим. Кроме того, люди, колонизировавшие *Candida auris*, могут впоследствии сами заболеть грибком, поэтому медицинские работники должны рассмотреть возможность принятия дополнительных мер для предотвращения инфекции. CDC рекомендует изолировать пациентов, колонизированных *Candida auris*, с соблюдением контактных мер предосторожности, увеличивая затраты на ведение таких случаев для системы здравоохранения.

Исследование первых семи случаев инфекции *Candida auris*, выявленных в Соединенных Штатах, которые произошли в период с мая 2013 года по август 2016 года, показало колонизацию *Candida auris* на коже и других участках тела через несколько недель или месяцев после их первоначального заражения, что могло приводить к загрязнению медицинской сферы и создавать риск постоянной передачи. (Vallabhaneni S, Kallen A, Tsay S, et al., Investigation of the first seven reported cases of *Candida auris*, a globally emerging invasive, multidrug-resistant fungus - United States, May 2013 - August 2016. *Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65:1234-1237. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6544e1>.) Рекомендуемые в настоящее время варианты лечения инфекции *Candida auris*, такие как эхинокандины, не препятствуют тому, чтобы пациенты оставались колонизированными грибком, особенно на коже. И учитывая, что *Candida auris* часто устойчива к другим противогрибковым агентам, таким как азолы и полиены, данные другие агенты также не являются подходящей альтернативой для деколонизации. Азолы, например, не деколонизируют *Candida auris* из анатомических областей, колонизированных грибком, несмотря на их способность достигать высоких концентраций в тканях. В настоящее время CDC не рекомендует противогрибковое лечение *Candida auris*, выявленного из неинвазивных участков (таких как респираторные пути, моча и колонизация кожи), когда нет доказательств инфекции. (<https://www.cdc.gov/fungal/candida-auris/c-auris-treatment.html>.)

Стратегии деколонизации с применением 2% водных салфеток с хлоргексидином для местного применения были осуществлены в больницах, сообщающих о вспышках заболеваний. (Ruiz-Gaitan A et al., An outbreak due to *Candida auris* with prolonged colonization и candidaemia in a tertiary care European hospital, *Mycoses* 61:498-505 (2018). <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/myc.12781>.) Существенным ограничением местных антисептиков является их неспособность эффективно достигать или вообще не достигать всех поверхностей кожи и слизистых оболочек. Более того, необходимость нанесения местных антисептиков вплоть до нескольких раз в день может быть неприятной.

Энфумафунгин представляет собой полуацетальный тритерпеновый гликозид, который вырабатывается при ферментации *Hormonema* spp. ассоциированным с живыми листьями *Juniperus communis* (патент США № 5756472; Pelaez et al., *Systematic и 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 представляет собой один из нескольких тритерпеновых гликозидов, обладающих противогрибковым действием *in vitro*. Механизм противогрибкового действия энфумафунгина и других противогрибковых тритерпеноидных гликозидов был определен как ингибирование синтеза глюкана клеточной стенки грибов за счет их специфического действия на (1,3)- β -D-глюкансинтазу (Onishi et al., *Antimicrobial Agents и Chemotherapy*, 44: 368-377 (2000); Pelaez et al., (2000)). 1,3- β -D-глюкансинтаза остается привлекательной мишенью для противогрибкового действия лекарственного средства, поскольку она присутствует во многих патогенных грибах и, следовательно, дает широкий противогрибковый спектр средств. Кроме того, поскольку у млекопитающих нет аналога (1,3)- β -D-глюкансинтазы, производные энфумафунгина, описанные в настоящем изобретении, обладают небольшой токсичностью, основанной на механизме, или вообще не имеют токсичности. Производные тритерпеноидного соединения энфумафунгина, применяемые согласно настоящему изобретению, продемонстрировали активность против грибковых изолятов *Candida* spp., включая изоляты, которые устойчивы к азолам или другим ингибиторам глюкансинтазы (например, липопептидным агентам, таким как эхинокандины), что указывает на то, что биологическая и молекулярная мишень производных энфумафунгина отличается от мишени других ингибиторов глюкансинтазы.

Различные производные энфумафунгина описаны, например, в международных патентных публикациях № WO 2007/126900 и WO 2007/127012. Некоторые представители данных производных энфумафунгина можно вводить перорально, они показали противогрибковую активность против видов *Candida* и показали адекватное распределение в тканях, включая кожу.

Ибрексафунгерп (также обозначаемый как SCY-078) показал активность *in vitro* против *Candia auris*. О чувствительности коллекции из 100 изолятов *Candida auris* к SCY-078 *in vitro* сообщалось Berkow et al. В исследование были включены изоляты каждой из четырех известных клад *Candida auris*, происходящие из стран всего мира, включая

Индию, Пакистан, Колумбию, Южную Африку и США. Все изоляты подвергали микроразбавлению в бульоне в соответствии со стандартами эталонной методики M27-A3 института клинических и лабораторных стандартов. Распределение значений MIC SCY-078 варьировалось от 0,0625 микрограмм/мл до 2 микрограмм/мл. Общий режим составлял 1 микрограмм/мл, а MIC₅₀ и MIC₉₀ составляли 0,5 микрограмм/мл и 1 микрограмм/мл соответственно. (Berkow EL, Angulo D, Lockhart SR, In vitro activity of a novel glucan synthase inhibitor, SCY-078, against clinical isolates of *Candida auris*, *Antimicrob Agents Chemother* 61:e00435-17 (2017) <https://doi.org/10.1128/AAC.00435-17>.)

Сообщалось о стойкой колонизации кожи *Candida auris* после лечения доступными в настоящее время системными противогрибковыми агентами, и это явление связано с повышенным риском развития инфекции, вызванной *Candida auris*, и повышенным риском передачи патогена, что может способствовать вспышкам инфекции. В данной области техники существует потребность в возможности деколонизации *Candida auris* в анатомических областях субъекта, особенно кожи или слизистой оболочки, для снижения риска рецидива заболевания у субъекта, а также для предотвращения распространения грибка и потенциальной вспышки инфекции.

СУЩНОСТЬ НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕТЕНИЯ

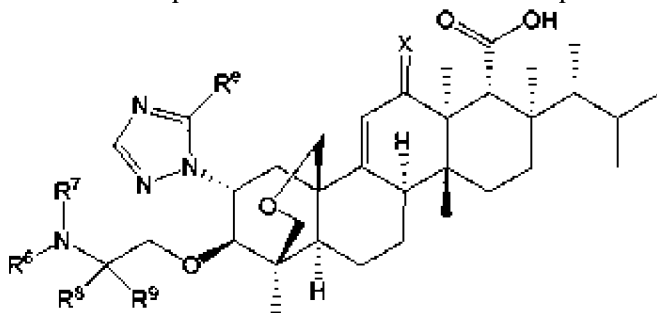
Настоящее изобретение направлено на необходимость в данной области техники деколонизации, особенно кожи или слизистой оболочки, у пациентов, колонизированных *Candida auris*, которые ранее перенесли инфекцию *Candida auris* и которые склонны к рецидиву и/или могут передавать грибок другим людям, которые могут быть восприимчивыми к нему. В данных ситуациях особенно необходима мощная и эффективная противогрибковая деколонизация.

Производные энфумафунгина, описанные в настоящем изобретении, неожиданно оказались способны значительно снизить количество *Candida auris* в коже после перорального введения и могут представлять собой полезную стратегию для предотвращения передачи и ограничения риска вспышек инфекции *Candida auris*. Производные энфумафунгина, описанные в настоящем изобретении, представляют собой ингибиторы глюкансинтазы, которые проявляют комбинацию свойств, включая высокие концентрации в коже (предпочтительно > 10 раз превышающие концентрации в плазме, как показано в исследованиях C¹⁴ на крысах), снижение грибковой нагрузки *Candida auris* на коже (предпочтительно, по меньшей мере, 1 log уменьшение), мощная противогрибковая активность против *Candida auris* (включая устойчивые к эхинокандину штаммы) и пероральная биодоступность. Все это делает их оптимальным решением для потребности в агенте для деколонизации *Candida auris* из анатомических областей субъекта. Неожиданно эти свойства контрастируют со свойствами эхинокандинов, ингибиторов глюкансинтазы с аналогичным механизмом действия, но которые не достигают концентраций в коже выше, чем в плазме (Felton T et al., *Tissue Penetration of Antifungal Agents*, *Clin. Microbiol. Rev.* 2014, 27(1):68), не являются перорально биодоступными и для которых колонизация *Candida auris* была обнаружена на нескольких

участках тела, включая ноздри, пах, подмышечную впадину и прямую кишку, в течение 3 месяцев или более после первоначального внутривенного лечения эхинокандином (Jeffery-Smith A et al., *Candida auris*: a Review of the Literature, *Clin Microbiol Rev.* 2017 Nov 15;31(1). pii: e00029-17. doi: 10.1128/CMR.00029-17. Print 2018 Jan. Review).

Применения настоящего изобретения включают, но не ограничиваются, способность деколонизировать субъектов, у которых наблюдается колонизация *Candida auris* на коже или слизистой оболочке. Колонизированные субъекты, которым может быть полезно настоящее изобретение, включают, но не ограничиваются: субъекты, кто перенес системную инфекцию *Candida auris* и выжил, но которые остаются колонизированными и имеют риск рецидива системной инфекции (например, имеют ослабленный иммунитет); субъекты, которые были колонизированы в результате контакта с инфицированными людьми и могут подвергаться риску развития системной инфекции *Candida auris*; колонизированные субъекты, которых лечат изолированно с контактными мерами предосторожности в специальных больничных палатах (деколонизация снизит их потребность в таком особом и дорогостоящем лечении и мерах предосторожности); колонизированные субъекты, проживающие в местах, где контакт с другими людьми был бы обычным явлением (например, дома престарелых) и мог передавать патоген другим восприимчивым людям; колонизированные медицинские работники, которые могли передать патоген другим восприимчивым людям; и колонизированные субъекты, которых желательно деколонизировать перед процедурой, такой как операция.

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



(I)

где:

X представляет собой O или 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 кольцевому углероду фтором или хлором или по кольцевому азоту кислородом;

каждый R^f , R^g , R^6 и R^7 независимо представляет 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 берут вместе, получая 6-членное насыщенное кольцо,

содержащее 1 атом кислорода,

для деколонизации *Candida auris* из анатомической области субъекта, колонизированного *Candida auris*. Анатомические области субъекта, которые могут быть деколонизированы *Candida auris*, включают, но не ограничиваются, кожу и слизистую оболочку. Ибрексафунгерп (SCY-078) является предпочтительным соединением формулы (I).

Настоящее изобретение также относится к способам деколонизации *Candida auris* из анатомической области субъекта, колонизированного *Candida auris*, введением субъекту соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата. В предпочтительных способах *Candida auris* деколонизируют с кожи человека. В предпочтительных способах ибрексафунгерп в качестве соединения формулы (I) вводят человеку перорально. Кроме того, изобретение относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата в получении лекарственного средства для деколонизации *Candida auris* из анатомической области субъекта, колонизированного *Candida auris*.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕТЕНИЯ

Стратегии деколонизации являются особенно важной: когда колонизирующий патоген может вызывать опасные для жизни инфекции, как в случае с *Candida auris*, уровень смертности которого составляет ~60%; и/или когда патоген устойчив к противомикробным лекарственным средствам, как в случае с *Candida auris*, которая, как часто сообщается, устойчива к доступным в настоящее время противогрибковым агентам; и/или когда патоген может передаваться от человека к человеку и вызывать вспышки инфекции, что также имеет место в случае *Candida auris*.

Местное применение антисептиков было опробовано в качестве стратегии деколонизации у субъектов, колонизированных *Candida auris*, но данный подход имеет ограничения, включая: недостижение всех областей тела, которые могут действовать как резервуар *Candida auris* (например, слизистая оболочка, слуховой проход); и из-за того, что данные антисептики обладают широкими противомикробными свойствами, они влияют на нормальный бактериальный микробиом кожи, повышая риск дисбактериоза. Системные противогрибковые агенты, такие как эхинокандины, как сообщалось, были эффективными при лечении системного заболевания *Candida auris* (например, в крови), но сообщалось, что пациенты оставались колонизированными после лечения, особенно в коже и слизистой оболочке, что указывает на то, что эхинокандины могут быть неэффективными в достижении деколонизации колонизированных индивидов. Кроме того, эхинокандины доступны только внутривенно, и их применение для деколонизации субъектов, находящихся вне больницы (например, субъектов дома или в учреждениях сестринского ухода), было бы непрактичным.

Оптимальный агент для деколонизации должен: обладать активностью против патогена, подлежащего деколонизации; вызвать минимальное нарушение других колонизаторов, которые являются частью нормального микробиома; достигать

адекватных концентраций в предполагаемых тканях; оставаться активными в данных тканях в течение периода времени, который позволит практическое применение (например, два раза в день, один раз в день, один раз через день, один раз каждые 3 дня и т.д.); и особенно для деколонизации кожи, не должно иметь сильного связывания с кератином, что может помешать агенту быть доступным для проявления его противогрибковой активности.

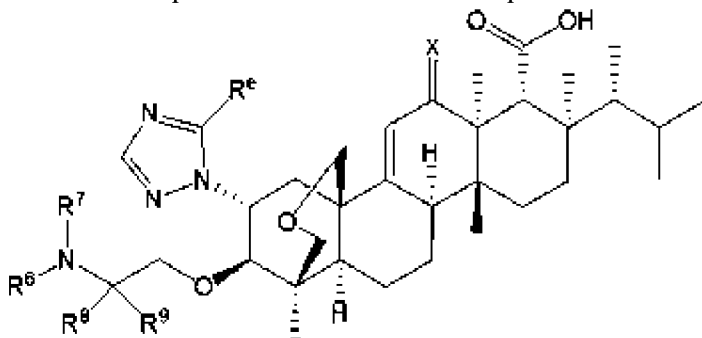
Было обнаружено, что тритерпеноидное производное энфумафунгина, ибрексафунгерп (SCY-078), представляет собой репрезентативное соединение производных энфумафунгина, описанных в настоящем изобретении, неожиданно проявляет уникальные свойства, которые могут привести к эффективной деколонизации *Candida auris* в участках тела (например, в коже) человека. Ибрексафунгерп проявляет высокие концентрации в коже, снижает грибковую нагрузку *Candida auris* на кожу, обладает мощным противогрибковым действием против *Candida auris* (включая штаммы, устойчивые к эхинокандину) и пероральную биодоступность; данные свойства контрастируют с характеристиками эхинокандинов, ингибиторов глюкансинтазы с аналогичным механизмом действия, но которые не достигают концентраций в коже выше, чем в плазме, не являются перорально биодоступными, и для которых колонизация *Candida auris* была обнаружена на нескольких участках тела, включая ноздри, пах, подмышечную впадину и прямую кишку в течение 3 месяцев или более после первоначального внутривенного введения эхинокандина. Ибрексафунгерп, противогрибковый агент, можно вводить перорально для деколонизации *Candida auris*, например, с кожи, чтобы снизить риск рецидива заболевания у человека, а также помочь предотвратить дальнейшее распространение грибка и возможные вспышки инфекции. Данная стратегия, наряду, например, с надлежащим инфекционным контролем в условиях больницы, может иметь большое влияние на ограничение передачи заболевания, стоимость лечения и, в конечном итоге, связанную с этим смертность.

Ибрексафунгерп неожиданно продемонстрировал значительную активность в снижении нагрузки *Candida auris* на животных моделях кожной инфекции *Candida auris*, что подтверждает применение данного лекарственного средства в качестве системного противогрибкового агента, эффективного при деколонизации кожи *Candida auris* у людей. Кроме того, ибрексафунгерп продемонстрировал хорошую пероральную биодоступность (например, оцененную у людей >20%) и обширное тканевое распределение после перорального введения у мышей и крыс, достигая воздействия на кожу, которое в 12-18 раз превышает воздействие в плазме (измерено как площадь под кривой) (Wring S, Borroto-Esoda K, Solon E, и Angulo D, SCY-078, a Novel Fungicidal Agent, Demonstrates Distribution to Tissues Associated with Fungal Infections during Mass Balance Studies with Intravenous и Oral [¹⁴C]SCY-078 in Albino и Pigmented Rats, *Antimicrob Agents Chemother*, 2019 Jan 29;63(2). pii: e02119-18. doi: 10.1128/AAC.02119-18. Print 2019 Feb. PMID: 30478166). Данные особенности являются важными для лечения и профилактики грибковых инфекций, а также для достижения деколонизации восприимчивых грибковых патогенов,

таких как *Candida auris*.

Ибрексафунгерп представляет собой ингибитор глюкансинтазы с механизмом действия, аналогичным механизму действия эхинокандинов, но с другой химической структурой и большим объемом распределения; без намерения быть связанными теорией: считается, что данные свойства позволяют ибрексафунгерпу достигать соответствующих концентраций в соответствующих тканях, таких как кожа и слизистая оболочка, после перорального введения, которые подавляют рост *Candida auris* и приводят, предпочтительно, по меньшей мере, к 1-кратной экспозиции, наблюдаемой в плазме, и более предпочтительно в >2 кратной, >5 кратной или >10 кратной экспозиции, наблюдаемой в плазме. Кроме того, другие свойства соединения, которые еще полностью не выяснены, могут способствовать удержанию соединения в активной форме в тканях, таких как кожа и слизистые оболочки, способствуя его противогрибковому эффекту в данных тканях, что делает ибрексафунгерп особенно актуальным для стратегий деколонизации против патогена с множественной лекарственной устойчивостью, такого как *Candida auris*. Ибрексафунгерп не обладает клинически значимыми антибактериальными свойствами, и не ожидается, что он окажет вредное воздействие на нормальный бактериальный микробиом кожи и слизистой оболочки.

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



(I)

где:

X представляет собой O или 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 кольцевому углероду фтором или хлором или по кольцевому азоту кислородом;

каждый R^f , R^g , R^6 и R^7 независимо представляет 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;

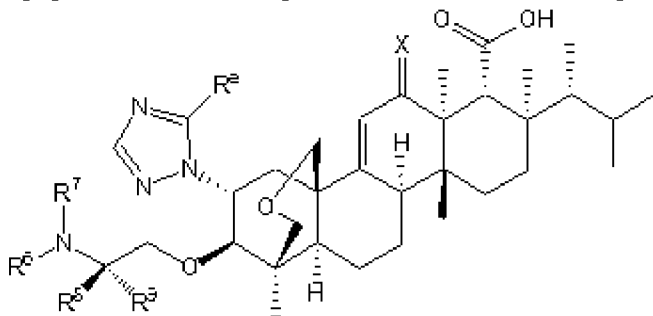
R^9 представляет собой метил или этил; и

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

для деколонизации *Candida auris* из анатомической области субъекта, например,

человека, колонизированного *Candida auris*. Анатомические области субъекта, которые могут быть деколонизированы *Candida auris*, включают, но не ограничиваются, кожу и слизистую оболочку. Ибрексафунгерп (SCY-078) является предпочтительным соединением формулы (I).

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



(Ia)

Где заместители представляют собой, как представлено в формуле (I), для деколонизации *Candida auris* из анатомической области субъекта, например, человека, колонизированного *Candida auris*.

В варианте осуществления 1: X представляет собой H, и другие заместители представляют собой, как представлено в формуле (I).

В варианте осуществления 2: R^e представляет собой или пиридил или пиримидинил, необязательно монозамещенный по кольцевому углероду фтором или хлором или по кольцевому азоту кислородом, и другие заместители представляют собой, как представлено в варианте осуществления 1 или в формуле (I).

В варианте осуществления 3: R^e представляет собой 4-пиридил, и другие заместители представляют собой, как представлено в варианте осуществления 1 или в формуле (I).

В варианте осуществления 4: R^e представляет собой C(O)NH₂ или C(O)NH(C₁-C₃ алкил), и другие заместители представляют собой, как представлено в варианте осуществления 1 или в формуле (I).

В варианте осуществления 5: R⁸ представляет собой C₁-C₄ алкил, и R⁹ представляет собой метил; и другие заместители представляют собой, как представлено в варианте осуществления 1, 2, 3 или 4, или в формуле (I).

В варианте осуществления 6: R⁸ представляет собой трет-бутил, R⁹ представляет собой метил; и другие заместители представляют собой, как представлено в варианте осуществления 1, 2, 3 или 4, или в формуле (I).

В варианте осуществления 7: каждый R⁶ и R⁷ независимо представляет собой водород или метил, и другие заместители представляют собой, как представлено в варианте осуществления 1, 2, 3, 4, 5 или 6, или в формуле (I).

В варианте осуществления 1': X представляет собой H, и другие заместители представляют собой, как представлено for в формуле (Ia).

В варианте осуществления 2': R^e представляет собой или пиридил или пиримидинил, необязательно монозамещенный по кольцевому углероду фтором или хлором или по кольцевому азоту кислородом, и другие заместители представляют собой, как представлено в варианте осуществления 1' или в формуле (Ia).

В варианте осуществления 3': R^e представляет собой 4-пиридил, и другие заместители представляют собой, как представлено в варианте осуществления 1' или в формуле (Ia).

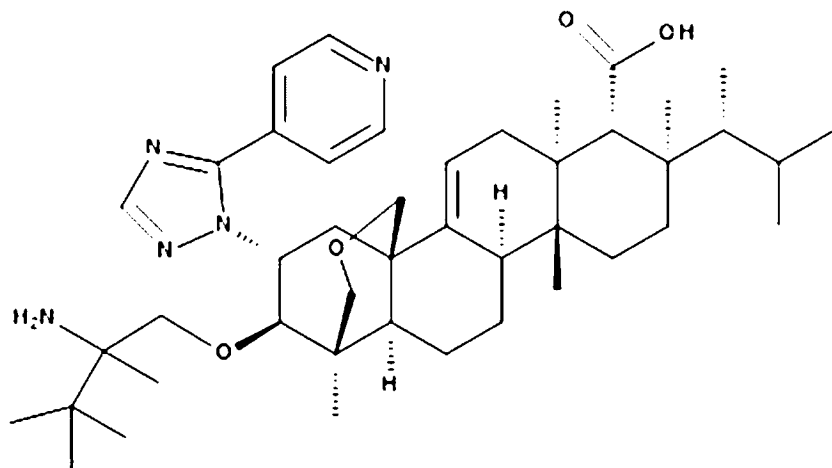
В варианте осуществления 4': R^e представляет собой C(O)NH₂ или C(O)NH(C₁-C₃ алкил), и другие заместители представляют собой, как представлено в варианте осуществления 1' или в формуле (Ia).

В варианте осуществления 5': R⁸ представляет собой C₁-C₄ алкил, и R⁹ представляет собой метил; и другие заместители представляют собой, как представлено в варианте осуществления 1', 2', 3' или 4', или в формуле (Ia).

В варианте осуществления 6': R⁸ представляет собой трет-бутил, R⁹ представляет собой метил; и другие заместители представляют собой, как представлено в варианте осуществления 1', 2', 3' или 4', или в формуле (Ia).

В варианте осуществления 7': каждый R⁶ и R⁷ независимо представляет собой водород или метил, и другие заместители представляют собой, как представлено в варианте осуществления 1', 2', 3', 4', 5' или 6', или в формуле (Ia).

В предпочтительных вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (II):



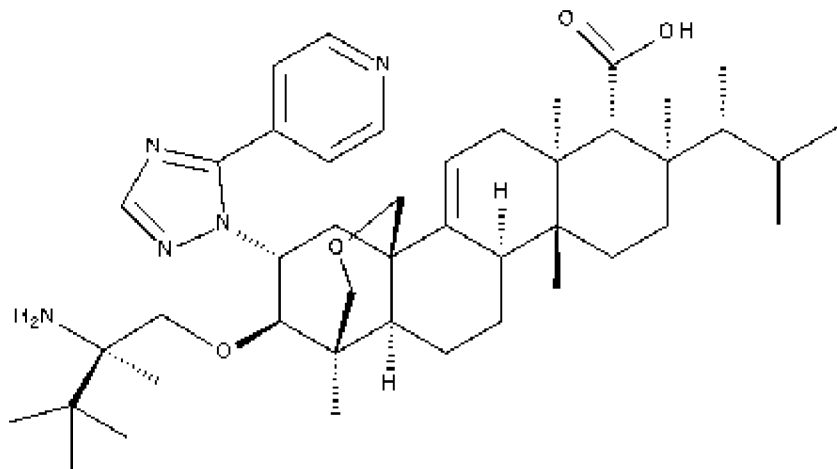
(II)

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 ее фармацевтически приемлемую соль или гидрат,

для деколонизации *Candida auris* из анатомической области субъекта, например, человека, колонизированного *Candida auris*.

В других предпочтительных вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (IIa) (называемого в настоящем изобретении ибрексафунгерп или SCY-078):



(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-c]пиран-7-карбоновую кислоту,

Или ее фармацевтически приемлемую соль или гидрата,

для деколонизации *Candida auris* из анатомической области субъекта, например, человека, колонизированного *Candida auris*.

В предпочтительных вариантах осуществления, фосфатную соль соединения формулы (I), (Ia), (II) или (IIa) применяют или вводят, как описано в настоящем изобретении.

В предпочтительных вариантах осуществления, цитратную соль соединения формулы (I), (Ia), (II) или (IIa) применяют или вводят, как описано в настоящем изобретении.

Настоящее изобретение также относится к применению фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I), (Ia), (II) или (IIa), или его фармацевтически приемлемую соль или гидрат, и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или среду, для деколонизации *Candida auris* из анатомической области субъекта, например, человека, колонизированного *Candida auris*.

Настоящее изобретение также относится к способам деколонизации *Candida auris* из анатомической области субъекта, например, человека, колонизированного *Candida auris*, введением субъекту соединения формулы (I), (Ia), (II) или (IIa), или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата. Настоящее изобретение относится к способам деколонизации *Candida auris* из анатомической области субъекта, например, человека, колонизированного *Candida auris*, введением фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I), (Ia), (II) или (IIa), или его фармацевтически

приемлемую соль или гидрата, и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или среду. В предпочтительных способах, *Candida auris* деколонизируют из кожи человека. В предпочтительных способах, ибрексафунгерп вводят человеку перорально. Кроме того, настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I), (Ia), (II) или (IIIa), или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата в получении лекарственного средства для деколонизации *Candida auris* из анатомической области, например, человека, колонизированного *Candida auris*.

В описании соединений в вариантах осуществления, изложенных выше, указанные замены включены только в той степени, в которой заместители обеспечивают стабильные соединения, согласующиеся с определением.

Соединения формулы (I), (Ia), (II) и (IIIa), и их фармацевтически приемлемые соли и/или гидратные формы, обладают противомикробным (например, противогрибковым) действием против *Candida auris* и других грибов.

Ввиду их противогрибковой активности соединения формулы (I), (Ia), (II) и (IIIa) и их фармацевтически приемлемые соли и/или гидратные формы могут быть пригодны для деколонизации *Candida auris* из анатомических частей или областей человека, колонизированного *Candida auris*. Колонизация *Candida auris* чаще встречается на коже, слизистой оболочке дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта и мочевыводящих путей. Колонизированные субъекты, которым может быть полезно настоящее изобретение, включают, но не ограничиваются: субъектов, которые перенесли системную инфекцию *Candida auris* и выжили, но которые остаются колонизированными и находятся в группе риска рецидива системной инфекции (например, имеют ослабленный иммунитет); субъектов, которые были колонизированы в результате контакта с инфицированными людьми, и могут подвергаться риску развития системной инфекции *Candida auris*; колонизированных субъектов, которых лечат изолированно с контактными мерами предосторожности в специальных больничных палатах (деколонизация снизит их потребность в таком особом и дорогостоящем лечении и мерах предосторожности); колонизированных субъектов, проживающих в местах, где часто встречается контакт с другими людьми (например, домах престарелых), и которые могут передавать патоген другим восприимчивым людям; колонизированных медицинских работников, которые могли передать патоген другим восприимчивым людям; колонизированных субъектов, которых желательно деколонизировать перед такой процедурой, как хирургическая операция.

Посредством применений и способов, включающих соединения формулы (I), (Ia), (II) и (IIIa) и их фармацевтически приемлемые соли и/или гидратные формы, для деколонизации *Candida auris* от человека, передачу *Candida auris* можно уменьшить и предотвратить, и вспышки инфекции *Candida auris* можно лучше контролировать и предотвращать.

Соединения формулы (I), (Ia), (II) и (IIIa), и их фармацевтически приемлемые соли и/или гидратные формы, можно применять в применениях и способах, описанных в

настоящем изобретении, в комбинации с другими стратегиями дезактивации окружающей среды для предотвращения передачи *Candida auris*, а также для уменьшения потребности колонизированного субъекта в мерах предосторожности по изоляции.

Соединения формулы (I), (Ia), (II) и (IIIa), и их фармацевтически приемлемые соли и/или гидратные формы можно применять в применениях и способах, описанных в настоящем изобретении, для деколонизации *Candida auris* от человека, который ранее страдал от инфекции *Candida auris* и подвергается риску рецидива данных инфекций.

Применения и способы, описанные в настоящем изобретении, могут обеспечивать, в части тела, колонизированной *Candida auris*, соединение формулы (I), (Ia), (II) или (IIIa) (или их фармацевтически приемлемые соли и/или гидратные формы) при дозах, достаточных для достижения концентрации, эффективной для деколонизации участка от *Candida auris*. Ибрексафунгерп, в частности, был бы высокоэффективен для деколонизации *Candida auris* с кожи у людей, поскольку сообщалось о клинической эффективности при инфекциях крови *Candida auris* (Deven Juneja, Omender Singh, Bansidhar Tarai, and David Angulo Gonzalez, Successful Treatment of Two Patients with *Candida auris* Candidemia with the Investigational Agent, Oral Ibrexafungerp (первоначально SCY-078) from the CARES Study, 13 April 2019, ECCMID 2019, Amsterdam, The Netherlands, Abstract publication), и он может достигать более высоких уровней экспозиции на кожу, чем достигается в плазме.

Посредством применений и способов, описанных в настоящем изобретении, с помощью которых люди, которые в противном случае передавали бы *Candida auris* при контакте, можно деколонизировать *Candida auris*, можно косвенно уменьшить колонизацию неодушевленных предметов (например, полов, мебели, инструментов), что принесет пользу, особенно в больницах, хосписах и домах престарелых.

Соединения формулы (I), (Ia), (II) и (IIIa), и их фармацевтически приемлемые соли и/или гидратные формы, можно получить в соответствии со способами синтеза, описанными в патенте США № 8188085, содержание которого полностью включено в настоящее изобретение посредством ссылки.

Как применяют в настоящем изобретении, термин “алкил” относится к любой алкенильной группе с линейной или разветвленной цепью, содержащие определенное количество атомов углерода в указанном диапазоне. Таким образом, например, “C₁₋₆ алкил” (или “C₁-C₆ алкил”) относится ко всем из гексильных алкильных и пентильных алкильных изомеров, а также н-, изо-, втор- и трет-бутилу, н- и изопропилу, этилу и метилу. В качестве другого примера, “C₁₋₄ алкил” относится к н-, изо-, втор- и трет-бутилу, н- и изопропилу, этилу и метилу.

Термин “циклоалкил” относится к любому циклическому кольцу алкана, содержащему определенное количество атомов углерода в указанном диапазоне. Таким образом, например, “C₃₋₄ циклоалкил” (или “C₃-C₄ циклоалкил”) относится к циклопропилу и циклобутилу.

Термин “циклоалкилалкил” (или эквивалентно “алкилциклоалкил”), как

применяют в настоящем изобретении, относится к системе, которая включает алкильную часть, как описано выше, и также включает циклоалкильную часть, как описано выше. Присоединение к «циклоалкилалкилу» (или «алкилциклоалкилу») можно осуществлять либо 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 ограничиваются, метилциклопропил, диметилциклопропил, метилциклобутил, этилциклопропил, циклопропилметил, циклопропилэтил и циклобутилметил.

Термин «галоген» (или «гало») относится к фтору, хлору, бром и йоду (альтернативно называемым фторо, хлоро, бромо и йодо)

Термин «или», как применяют в настоящем изобретении, обозначает альтернативы, которые при необходимости могут быть объединены.

Если прямо не указано иное, все диапазоны, указанные в настоящем изобретении, являются включительными. Например, гетероциклическое кольцо, описанное как содержащее от «1 до 4 гетероатомов», обозначает, что кольцо может содержать 1, 2, 3 или 4 гетероатома. Также ясно, что любой диапазон, приведенный в настоящем изобретении, включает все поддиапазоны в данном диапазоне. Таким образом, например, предполагается, что гетероциклическое кольцо, описанное как содержащее от «1 до 4 гетероатомов», включает в качестве своих аспектов гетероциклические кольца, содержащие от 2-4 гетероатома, 3 или 4 гетероатома, 1-3 гетероатома, 2 или 3 гетероатома, 1 или 2 гетероатома, 1 гетероатом, 2 гетероатома и так далее.

Любое из различных циклоалкильных и гетероциклических/гетероарильных колец и кольцевых систем, определенных в настоящем изобретении, может быть присоединено к остальной части соединения по любому кольцевому атому (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 не ограничиваются, пиридил, пирозинил, пиримидинил, пиридазинил и триазилил.

«Стабильное» соединение представляет собой соединение, которое можно получить и выделить, и структура и свойства которого остаются или могут оставаться практически неизменными в течение периода времени, достаточного для применения соединения для целей, описанных в настоящем изобретении (например, терапевтического или профилактического введения субъекту). Ссылка на соединение также включает стабильные комплексы соединения, такие как стабильный гидрат.

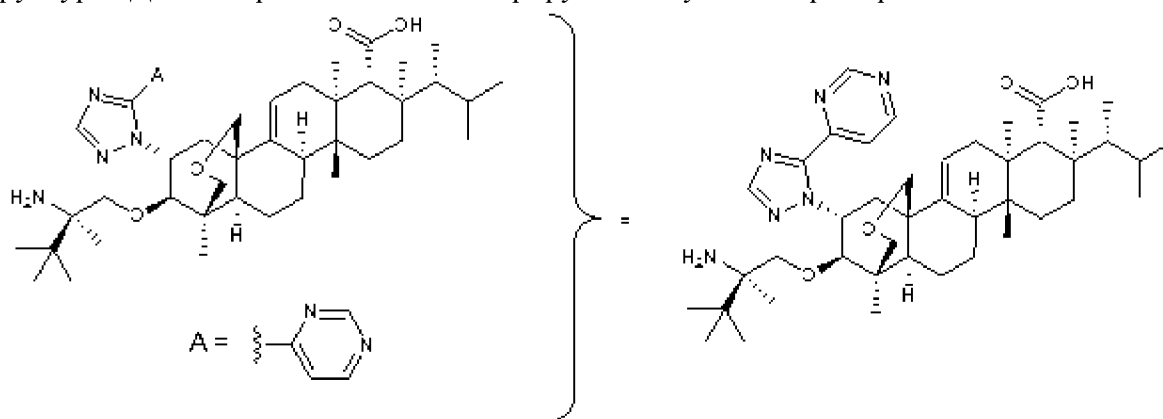
В результате выбора заместителей и схем заместителей некоторые соединения формулы (I), (Ia), (II) и (IIa) могут содержать асимметричные центры и могут встречаться в виде смесей стереоизомеров или в виде отдельных диастереомеров или энантиомеров. Если не указано иное, все изомерные формы данных соединений (и их фармацевтически приемлемые солей и/или гидратные формы), выделенные или в виде смесей, входят в объем настоящего изобретения. В объем настоящего изобретения также включены

таутомерные формы соединений, как показано (и их фармацевтически приемлемые соли и/или гидратные формы).

Когда любая переменная встречается более одного раза в любой составляющей или в формуле (I), (Ia), (II) или (IIa), ее определение в каждом случае не зависит от ее определения в каждом другом случае. Также комбинации заместителей и/или переменных являются допустимыми, только если данные комбинации приводят к стабильным соединениям.

Термин «замещенный» включает моно- и поли-замещение указанным заместителем в той степени, в которой такое одиночное и множественное замещение (включая множественное замещение в одном и том же месте) разрешено химически. Если явно не указано иное, замещение указанным заместителем разрешено по любому атому в кольце (например, арилу, циклоалкилу, гетероарилу или гетероциклилу) при условии, что данное замещение в кольце разрешено химически и приводит к стабильному соединению.

Связь, оканчивающаяся волнистой линией, применяются в настоящем изобретении для обозначения точки присоединения группы заместителя или частичной структуры. Данное применение иллюстрируют следующим примером:



Соединения формулы (I), (Ia), (II) и (IIa), и их фармацевтически приемлемые соли и/или гидратные формы, также являются пригодными в получении и проведении скрининговых анализов на противогрибковые соединения. Например, соединения являются пригодными для выделения мутантов, которые являются отличными инструментами скрининга для выявления дополнительных противогрибковых соединений.

Соединения формулы (I), (Ia), (II) и (IIa) можно вводиться в форме «фармацевтически приемлемых солей» или гидратов, в зависимости от обстоятельств. Однако другие соли могут быть пригодны в получении соединений или их фармацевтически приемлемых солей. 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, можно осуществить рядом стандартных способов, известных в данной области техники. Например, подходящую ионообменную смолу можно применить для получения требуемой соли. Альтернативно,

превращение соли трифторуксусной кислоты в исходный свободный амин можно осуществить стандартными способами, известными в данной области техники (например, нейтрализацией подходящим неорганическим основанием, таким как NaHCO_3). Затем можно получить другие требуемые соли амина обычным способом реакцией свободного основания с подходящей органической или неорганической кислотой.

Репрезентативные фармацевтически приемлемые четвертичные аммониевые соли включают следующее: гидрохлорид, сульфат, фосфат, карбонат, ацетат, тартрат, цитрат, малат, сукцинат, лактат, стеарат, фумарат, гиппурат, малеат, глюконат, аскорбат, адипат, глюцепат, глутамат, глюкуронат, пропионат, бензоат, мезилат, тозилат, олеат, лактобионат, лаурилсульфат, безилат, каприлат, изетионат, гентизат, малонат, напсилат, эдисилат, памоат, ксинафоат, нападизилат, гидробромид, нитрат, оксалат, циннамат, манделат, ундециленат и камсилат. Многие из соединений формулы (I), (Ia), (II) и (IIa) несут кислотный карбоксильный фрагмент, в данном случае подходящие фармацевтически приемлемые соли могут включать соли щелочных металлов, например, соли натрия или калия; соли щелочноземельных металлов, например, соли кальция или магния; и соли, образованные с подходящими органическими лигандами, например, четвертичные аммониевые соли.

Настоящее изобретение включает в свой объем применение пролекарств формулы (I), (Ia), (II) и (IIa). Обычно данные пролекарства представляют собой функциональные производные соединений, которые легко превращаются *in vivo* в требуемое соединение. Таким образом, в способах лечения настоящего изобретения термин «введение» должен охватывать лечение различных описанных состояний конкретным описанным соединением или соединением, которое превращается в указанное соединение *in vivo* после введения пациенту. Обычные способы выбора и получения подходящих пролекарственных производных описаны, например, в «Design of Prodrugs», ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985, которая включена полностью в настоящее изобретение посредством ссылки. Метаболиты соединений формулы (I), (Ia), (II) и (IIa) включают активные частицы, образующиеся при введении соединений в биологическую среду.

Термин «введение» и его варианты (например, «введение» соединения) обозначают обеспечение соединения (необязательно в форме соли или его гидрата) или пролекарства соединения субъекту, нуждающемуся в лечении. Когда соединение формулы (I), (Ia), (II) и (IIa) или его фармацевтически приемлемая соль или его гидрат или пролекарство предоставляется в комбинации со вторым активным агентом (например, другими противогрибковыми и/или антибактериальными агентами, пригодными для лечения грибковых и/или бактериальных инфекций), «введение» и его варианты каждый понимают как включающие одновременное и последовательное введение соединения (или его соли, гидрата или пролекарства) и другого активного агента.

Как применяют в настоящем изобретении, термин «композиция» предназначен для включения продукта, содержащего указанные ингредиенты, а также любого продукта, который является прямым или косвенным результатом объединения указанных

ингредиентов.

Под «фармацевтически приемлемым» подразумевают, что ингредиенты композиции должны быть совместимы друг с другом и не быть вредными для их реципиента.

Термин «субъект» (альтернативно называемый в настоящем изобретении «пациентом»), как применяют в настоящем изобретении, относится к животному, предпочтительно млекопитающему, наиболее предпочтительно человеку, которое было объектом лечения, наблюдения или эксперимента.

Термин «колонизация» для целей настоящего изобретения обозначает присутствие микроорганизма, такого как грибок, в анатомической области, в которой нет клинически идентифицируемой воспалительной реакции хозяина, вызванной присутствием микроорганизма (то есть, микроорганизм не вызывает инфекцию или симптомы инфекции). Колонизацию можно идентифицировать предпочтительно по культуре, но другие способы, применяемые в данной области техники, также являются приемлемыми для определения колонизации. Данные другие способы включают, но не ограничиваются: способы полимеразной цепной реакции (ПЦР), молекулярное секвенирование, MALDI-TOF, способы микроскопии или электронной микроскопии и способы магнитного резонанса.

Термин «деколонизация» относится в вариантах осуществления к снижению нагрузки конкретного патогена (например, *Candida auris*) в конкретном участке тела (например, коже) в достаточной степени, чтобы обычные способы культивирования больше не могли определить возбудителя. В других вариантах осуществления «деколонизация» относится к уменьшению нагрузки конкретного патогена в достаточной степени, чтобы достичь требуемой пользы (например, ограничение передачи патогена или снижение риска рецидива инфекции).

Термин «эффективное количество», как применяют в настоящем изобретении, обозначает количество активного ингредиента или фармацевтического агента, которое вызывает биологический или лекарственный ответ в ткани, системе, животном или человеке, который требуется исследователем, ветеринаром, врачом или другим клиницистом. В одном варианте осуществления «эффективное количество» может представлять собой терапевтически эффективное количество, которое облегчает симптомы заболевания или состояния, которое лечат. В другом варианте осуществления «эффективное количество» может представлять собой профилактически эффективное количество для профилактики симптомов предотвращаемого заболевания или состояния или для снижения вероятности возникновения. Термин может также относиться к эффективному для ингибирования количеству производного энфумафунгина, достаточному для ингибирования (1,3)- β -D-глюкансинтазы и, таким образом, вызывания искомой реакции.

Ссылки на «лечить», «лечение» и их варианты обычно относятся к лечению, которое после его проведения, приводит к разрешению или улучшению одного или

нескольких признаков или симптомов, связанных с грибковой инфекцией, или что приводит к уничтожению грибов, ответственных за инфекцию, или любому сочетанию данных результатов

С целью деколонизации соединение формулы (I), (Ia), (II) или (IIa) (необязательно в форме соли или гидрата) можно вводить обычными способами, доступными для применения в сочетании с фармацевтическими лекарственными средствами.

С целью деколонизации соединение формулы (I), (Ia), (II) или (IIa) (необязательно в форме соли или гидрата) можно вводить отдельно в качестве индивидуального терапевтического агента или с одним или несколькими другими противогрибковыми агентами (последовательно или одновременно) в виде комбинации терапевтических агентов.

С целью деколонизации соединение формулы (I), (Ia), (II) или (IIa) (необязательно в форме соли или гидрата) можно вводить с фармацевтическим носителем, выбранным на основе выбранного пути введения и стандартной фармацевтической практики.

Например, соединения формулы (I), (Ia), (II) и (IIa) и их фармацевтические соли и/или гидратные формы, можно вводить одним или несколькими из следующих способов: перорально, парентерально (включая подкожные инъекции, внутривенные, внутримышечные, интраочаговые инъекции или инфузии), путем ингаляции (например, назальный или буккальный ингаляционный спрей, аэрозоли из ингалятора с отмеренной дозой, и ингалятор с сухим порошком), небулайзером, окулярно, местно, трансдермально или ректально, в виде единичной дозированной фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения и обычные нетоксичные фармацевтически приемлемые носители, адъюванты и среды. Жидкие препараты, пригодные для перорального введения (например, суспензии, сиропы, эликсиры и т.п.), можно получить согласно способам, известным в данной области техники, и в них можно применять обычные среды, такие как вода, гликоли, масла, спирты и подобные. Твердые препараты, пригодные для перорального введения (например, порошки, пилюли, капсулы и таблетки), можно получить согласно способам, известным в данной области, и в них можно применять такие твердые наполнители, как крахмалы, сахара, каолин, смазывающие вещества, связующие, разрыхлители и подобные. Парентеральные композиции можно получить согласно способам, известным в данной области техники, и в них обычно применяют стерильную воду в качестве носителя и необязательно другие ингредиенты, такие как добавки, способствующие растворению. Растворы для инъекций можно получить способами, известными в данной области техники, где носитель включает физиологический раствор, раствор глюкозы или раствор, содержащий смесь физиологического раствора и глюкозы.

Дополнительное описание способов, пригодных в применении для получения фармацевтических композиций и ингредиентов, пригодных для применения в указанных композициях, обеспечивают в Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th edition, edited by A. R. Gennaro, Mack Publishing Co., 2000.

Соединения формулы (I), (Ia), (II) и (IIIa), и их фармацевтически приемлемые соли и/или гидратные формы, можно вводить, *например*, перорально или внутривенно, в диапазоне доз, например, от 0,01 до 1000 мг/кг массы тела млекопитающего (например, человека) в день в виде однократной дозой или разделенных доз. Пример диапазона дозировки составляет от 0,1 до 500 мг/кг массы тела в сутки перорально или внутривенно в виде разовой дозы или в разделенных дозах. Другой пример диапазона дозировки составляет от 1 до 50 мг/кг массы тела в сутки перорально или внутривенно в виде однократной или разделенной дозы. Для перорального введения композиции могут быть предоставлены 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 дозировки для пациента, подлежащего лечению. Конкретный уровень дозы и частота дозирования для любого конкретного пациента могут варьироваться и будут зависеть от множества факторов, включая активность конкретного применяемого соединения, метаболическую стабильность и продолжительность действия данного соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, рацион, способ и время приема, скорость выведения, комбинация лекарственных средств, тяжесть конкретного состояния и хозяина, проходящий терапию. Например, в варианте осуществления, фармацевтически приемлемую соль соединения формулы (IIIa) вводят субъекту для обеспечения общей суточной дозы от 150 до 750 мг соединения формулы (IIIa). В определенных вариантах осуществления, вводят общую суточную дозу 150 мг, общую суточную дозу 300 мг или общую суточную дозу 500 мг, или общую суточную дозу 600 мг, или общую суточную дозу 750 мг соединения формулы (IIIa); общую суточную дозу можно вводить один раз в день, или она может быть разделена, например, на дозирование BID (два раза в день) или дозирование TID (трижды в день), или дозирование через день, или дозирование один раз в 3 дня.

Настоящее изобретение относится к способам деколонизации *Candida auris* из одной или нескольких анатомических частей или областей человека, колонизированного *Candida auris*, включающим введение количества соединения формулы (I), (Ia), (II), или (IIIa) (или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата), которое соответствует намеченному эффекту.

Противогрибковая активность соединений может быть продемонстрирована различными анализами, известными в данной области техники, например, их минимальной ингибирующей концентрацией (МИК) против дрожжей и минимальной эффективной концентрацией (МЕС) против нитчатых плесневых грибов и дерматофитов в анализе микроразбавления бульона или *in vivo* оценкой активности против *Candida* на моделях мышей, кроликов или морских свинок. Соединения формулы (I), представленные в примерах патента США № 8188085, как правило, ингибируют рост *Candida spp.* в диапазоне <0,03-32 мкг/мл. В частности, для *Candida auris* распределение значений МИК ибрексафунгерпа варьировалось от 0,0625 мкг/мл до 2 мкг/мл; общий модуль составлял 1

мкг/мл; и МИК50 и МИК90 составляли 0,5 мкг/мл и 1 мкг/мл, соответственно (Berkow EL, Angulo D, Lockhart SR, In vitro activity of a novel glucan synthase inhibitor, SCY-078, against clinical isolates of *Candida auris*, Antimicrob Agents Chemother 61:e00435-17 (2017) <https://doi.org/10.1128/AAC.00435-17>.)

ПРИМЕРЫ

Следующие примеры служат только для иллюстрации настоящего изобретения и его практики. Примеры не следует истолковывать как ограничение объема или сущности настоящего изобретения.

ПРИМЕР 1

Оценка ибрексафунгерпа (SCY-078) в снижении нагрузки на кожу *Candida auris* в модели морских свинок

Целью данного исследования было оценить, способен ли пероральный прием ибрексафунгерпа снизить количество *Candida auris* в инфицированной коже.

Материалы и способы

Морские свинки (n=5 на группу) рандомизировали для получения 10 или 20 или 30 мг/кг ибрексафунгерпа два раза в день (BID) через желудочный зонд, или контрольной среды. Животные получали однократную дозу преднизолона при дозе 30 мг/кг подкожно за один день до и через один и три дня после заражения, чтобы способствовать иммунодефициту животных и способствовать развитию кожной инфекции *Candida auris*. 100 мкл клеточной суспензии, содержащей 10^8 бластоспор *Candida auris*, наносили на истираемую область спины животных. На 7-й день биопсии ткани исследовали гистологически, и грибковую нагрузку ткани анализировали подсчетом колоний в образцах кожи. РК биоанализ концентраций ибрексафунгерпа в плазме проводили после введения последней дозы (день 7).

Результаты

Тканевая нагрузка *Candida auris* была ниже во всех группах лечения по сравнению с контрольной группой со средой. В образцах биопсии от животных, получавших ибрексафунгерп, грибковые элементы не наблюдали, в отличие от образцов от животных в необработанной контрольной группе. Не было значительных различий в клинических показателях (образование корок, воспаление) между группами активного лечения. Животные, получавшие 10, 20 или 30 мг/кг ибрексафунгерпа дважды в день, имели экспозицию в плазме (AUC_{0-24}) 2,8, 5,6 и 15 мкг*ч/мл.

Выводы

Результаты данной экспериментальной модели показали, что лечение ибрексафунгерпом снижает грибковую нагрузку на кожу, инфицированную *Candida auris*, по сравнению с необработанным контролем, таким образом подтверждая роль ибрексафунгерпа в деколонизации *Candida auris* с кожи.

Кроме того, в предыдущих моделях на животных системных инфекций *Candida spp.*, экспозиции, необходимые для достижения эффективности, составляли ~ 11,2 мкг*ч/мл. (Wring SA et al., Preclinical Pharmacokinetics и Pharmacodynamic Target of SCY-

078, a First-in-Class Перопально Active Antifungal Glucan Synthesis Inhibitor, in Murine Models of Disseminated Candidiasis, Antimicrob Agents Chemother, 2017 Mar 24;61(4). pii: e02068-16. doi: 10.1128/AAC.02068-16. Print 2017 Apr.) В настоящем исследовании сильную противогрибковую активность наблюдали в коже при дозах, которые приводили к экспозиции плазмы ниже того, что ранее сообщалось как необходимое для достижения системной эффективности, показывая, что ибрексафунгерп имеет уникальные свойства и проявляет сильную противогрибковую активность в коже, и может применяться для решения проблемы колонизации кожи *Candida auris*.

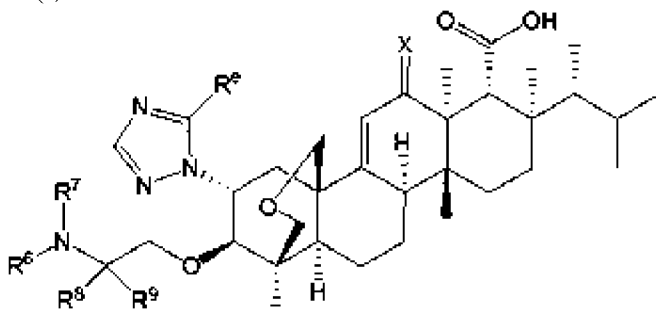
ПРИМЕР 2

Низкие МИК₅₀ величины для ибрексафунгерпа были обнаружены для 102 клинических и эпиднадзорных изолятов *Candida auris* во время вспышки в Нью-Йорке. Изоляты включали *C. auris* с переменной устойчивостью к противогрибковым лекарственным средствам (устойчивость к одному лекарственному средству в одном или двух классах противогрибковых лекарственных средств), изоляты с множественной лекарственной устойчивостью (устойчивость к двум или более лекарственным средствам из двух классов противогрибковых лекарственных средств) и пан- резистентные изоляты (устойчивость к двум и более азолам, всем протестированным эхинокандинам и амфотерицину В). Для 97 изолятов, которые обладали переменной или множественной лекарственной устойчивостью к другим протестированным противогрибковым лекарственным средствам (включая флуконазол, вориконазол, итраконазол, изавуконазол, позаконазол, анидулафунгин, каспофунгин, микафунгин, амфотерицин В и флуцитозин), диапазон МИК ибрексафунга составлял 0,06-050 мкг/мл; каждый из медианы и модуля для ибрексафунгерп МИК₅₀ составлял 0,5 мкг/мл. Было пять панрезистентных изолятов *C. auris*, и все они были чувствительны к ибрексафунгерпу при низком диапазоне МИК₅₀ от 0,12 до 1 мкг/мл.

Хотя настоящее изобретение было конкретно показано и описано со ссылками на его предпочтительные варианты осуществления, в свете настоящего описания специалистам в данной области техники ясно, что различные изменения в форме и деталях можно сделать в нем без отклонения от объема настоящего изобретения, охватываемого прилагаемой формулой изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ деколонизации *Candida auris* из анатомической области субъекта, колонизированного *Candida auris*, где способ включает введение субъекту соединения формулы (I):



(I)

или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата, где:

X представляет собой O или 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 кольцевому атому углерода фтором или хлором или по кольцевому атому азота кислородом;

каждый R^f, R^g, R⁶ и R⁷ независимо представляет 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 взятые вместе образуют 6-членное насыщенное кольцо, содержащее 1 атом кислорода.

2. Способ по п. 1, где анатомическая область представляет собой кожу.

3. Способ по п. 1, где анатомическая область представляет собой слизистую ткань.

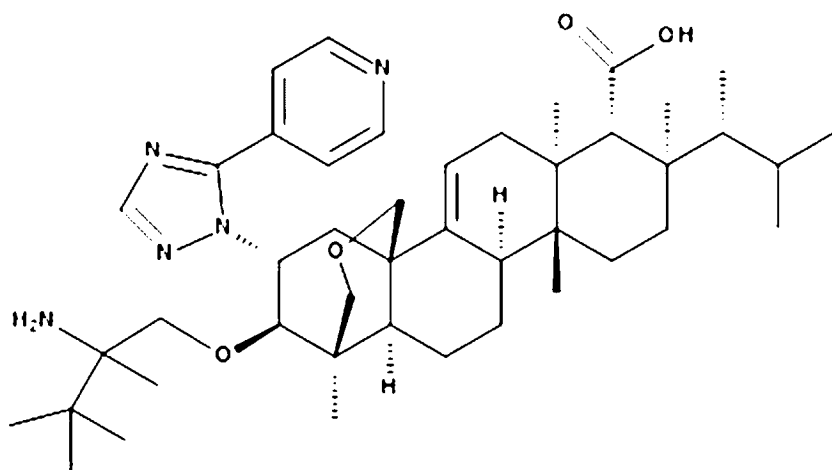
4. Способ по п. 3, где слизистая ткань представляет собой слизистую оболочку дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта или мочевыводящих путей.

5. Способ по п. 1, где субъектом является человек.

6. Способ по п. 1, где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или гидрат вводят перорально.

7. Способ по п. 1, где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или гидрат вводят внутривенно.

8. Способ деколонизации *Candida auris* из анатомической области объекта, колонизированного *Candida auris*, где способ включает 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 ее фармацевтически приемлемую соль или гидрат.

9. Способ по п. 8, где анатомическая область представляет собой кожу.

10. Способ по п. 8, где анатомическая область представляет собой слизистую ткань.

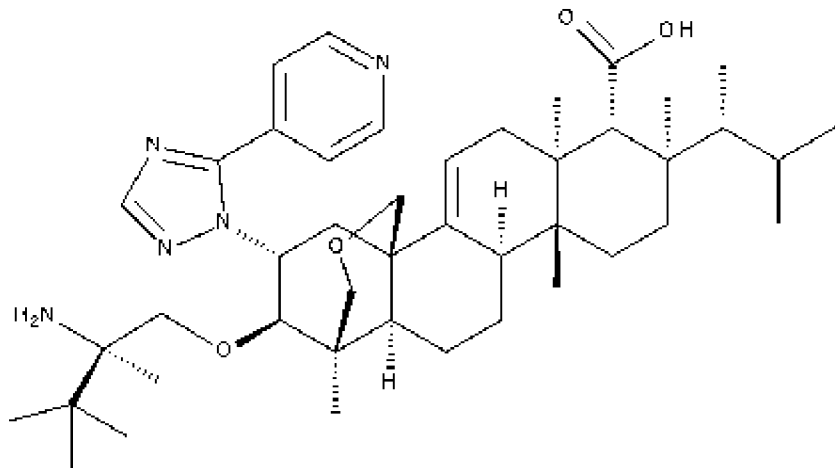
11. Способ по п. 10, где слизистая ткань представляет собой слизистую оболочку дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта или мочевыводящих путей.

12. Способ по п. 8, где субъект представляет собой человека.

13. Способ по п. 8, где соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль или гидрата вводят перорально.

14. Способ по п. 8, где соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль или гидрат вводят внутривенно.

15. Способ деколонизации *Candida auris* из анатомической области объекта, колонизированного *Candida auris*, где способ включает 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 ее фармацевтически приемлемую соль или гидрат.

16. Способ по п. 15, где анатомическая область представляет собой кожу.

17. Способ по п. 15, где анатомическая область представляет собой слизистую ткань.

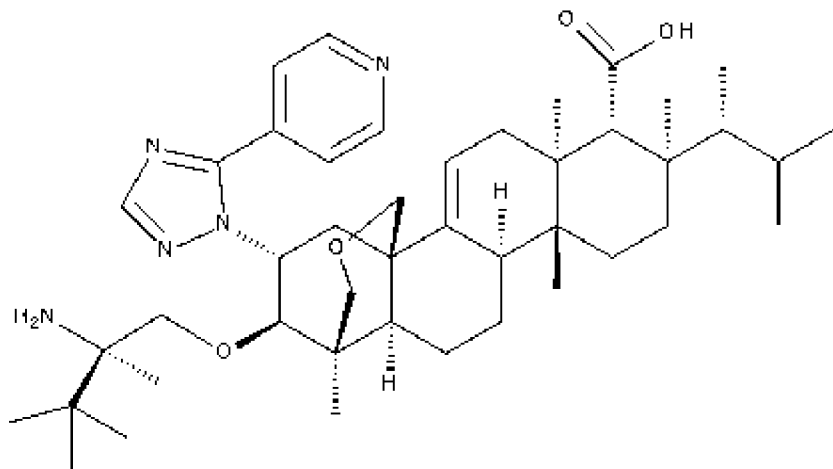
18. Способ по п. 17, где слизистая ткань представляет собой слизистую оболочку дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта или мочевыводящих путей.

19. Способ по п. 15, где субъект представляет собой человека.

20. Способ по п. 15, где соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемую соль или гидрат вводят перорально.

21. Способ по п. 15, где соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемую соль или гидрат вводят внутривенно.

22. Способ деколонизации *Candida auris* из анатомической области человека, колонизированного *Candida auris*, где способ включает 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.

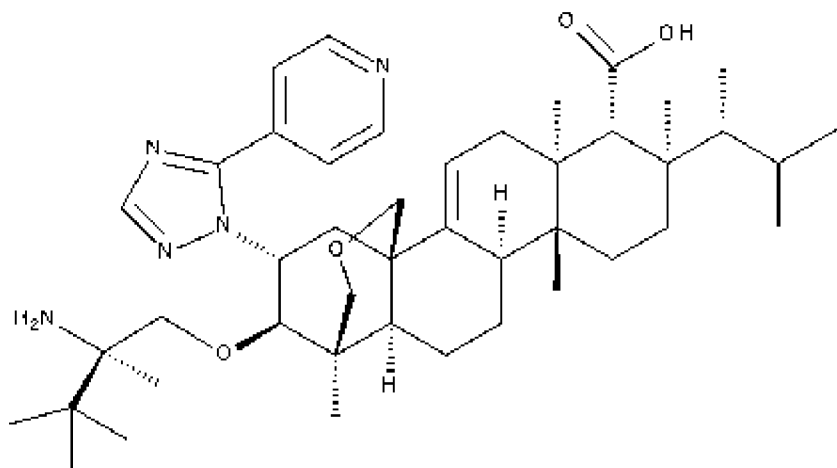
23. Способ по п. 22, где анатомическая область представляет собой кожу.

24. Способ по п. 22, где анатомическая область представляет собой слизистую ткань.

25. Способ по п. 24, где слизистая ткань представляет собой слизистую оболочку дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта или мочевыводящих путей.

26. Способ деколонизации *Candida auris* из анатомической области человека,

колонизированного *Candida auris*, где способ включает введение человеку фармацевтически приемлемой соли соединения формулы (IIa):



(IIa)

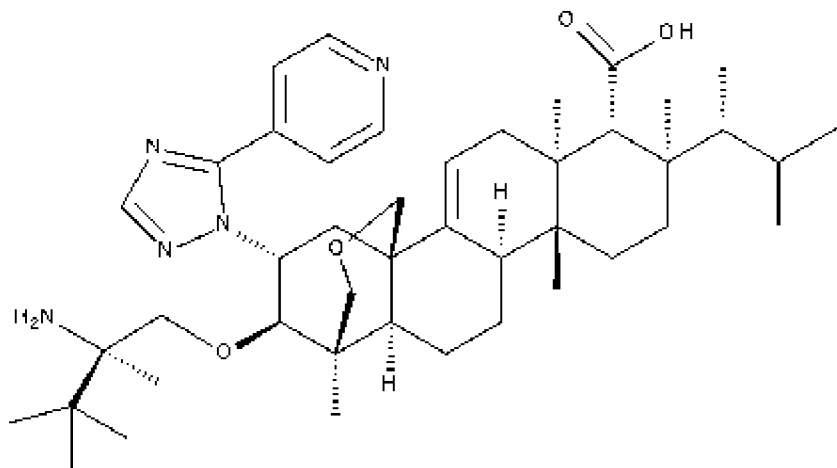
где соединение представляет собой (1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-15-[[[(2R)-2-амино-2,3,3-триметилбутил]окси]-8-[(1R)-1,2-диметилпропил]-14-[5-(4-пиридинил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-додекагидро-1,6a,8,10a-тетраметил-4H-1,4a-пропано-2H-фенантро[1,2-с]пиран-7-карбоновую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

27. Способ по п. 26, где анатомическая область представляет собой кожу.

28. Способ по п. 26, где анатомическая область представляет собой слизистую ткань.

29. Способ по п. 27, где слизистая ткань представляет собой слизистую оболочку дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта или мочевыводящих путей.

30. Способ деколонизации *Candida auris* из анатомической области человека, колонизированного *Candida auris*, где способ включает пероральное введение человеку фармацевтически приемлемой соли соединения формулы (IIa):



(IIa)

где соединение 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, где анатомическая область представляет собой кожу или слизистую ткань.

31. Способ по п. 30, где вводят цитратную соль соединения формулы (IIa).

32. Способ по п. 30, где фармацевтически приемлемую соль соединения формулы (IIa) вводят в форме таблетки.