

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202291339 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.10.07

(51) Int. Cl. A61K 31/496 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.12.02

(54) ПРИМЕНЕНИЕ МАСИТИНИБА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЭОЗИНОФИЛЬНОЙ АСТМЫ

(31) 19306550.5; 62/942,377

(32) 2019.12.02

(33) EP; US

(86) PCT/EP2020/084251

(87) WO 2021/110737 2021.06.10

(71) Заявитель:
АБ САЙЕНС (FR)

(72) Изобретатель:
Мусси Ален (FR), Кинет Жан-Пьер
(US)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) Изобретение относится к производному 2-аминоарилтиазола или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату, в частности к маситинибу или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату, для применения для лечения астмы у субъекта, нуждающегося в этом, который имеет повышенное содержание эозинофилов. В частности, настоящее изобретение относится к производному 2-аминоарилтиазола или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату, в частности к маситинибу или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату, для применения для лечения астмы у субъекта с содержанием эозинофилов в крови на исходном уровне в диапазоне от 150 до 300 клеток/мкл.

A1

202291339

202291339

A1

ПРИМЕНЕНИЕ МАСИТИНИБА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЭОЗИНОФИЛЬНОЙ АСТМЫ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к лечению астмы у субъекта, нуждающегося в этом, и, в частности, к лечению эозинофильной астмы.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Астма представляет собой хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, характеризующееся переменной обструкцией, гиперреактивностью и воспалением дыхательных путей. Поскольку астма является хроническим заболеванием, цель лечения астмы состоит в обеспечении контроля заболевания, в частности, для облегчения симптомов и уменьшения обострений астмы, тем самым улучшая качество жизни.

Эозинофилы представляют собой подвид воспалительных гранулоцитов, которые вовлечены в патофизиологию астмы. Сообщалось об увеличении количества эозинофилов в бронхоальвеолярном лаваже, мокроте и/или периферической крови у пациентов с астмой. Накопление эозинофилов, особенно в дыхательных путях, может привести к воспалению и сужению дыхательных путей после дегрануляции и высвобождения воспалительных медиаторов, таких как нейротоксин эозинофилов, катионный белок эозинофилов, пероксидаза эозинофилов и главный основной белок. Эозинофильное воспаление коррелирует с тяжестью астмы и, в частности, с частотой обострений астмы. Тяжелая астма, как правило, протекает на фоне трудностей в обеспечении контроля заболевания.

У многих субъектов астма представляет собой заболевание, которое хорошо контролируется препаратами поддерживающей терапии, включая, например, кортикостероиды, в частности, кортикостероиды для ингаляционного введения и/или бронходилататоры. Однако у части пациентов, страдающих астмой, особенно у пациентов с повышенным содержанием эозинофилов и эозинофильной астмой, астма остается неконтролируемой при использовании указанных препаратов поддерживающей терапии. Таким образом, у некоторых субъектов астма остается в целом рефрактерной к эффективным лекарственным препаратам поддерживающей терапии, таким как кортикостероиды, в частности, кортикостероиды для ингаляционного введения и/или бронходилататоры. Для субъектов, страдающих рефрактерной астмой (также называемой

неконтролируемой астмой), обычно применяют более высокие дозы кортикостероидов, особенно кортикостероидов для перорального введения, и, таким образом, со временем появляется зависимость от кортикостероидов для перорального введения для обеспечения контроля астмы. Однако кортикостероиды для перорального введения могут вызывать
5 тяжелые побочные эффекты, поэтому их длительное применение является нежелательным. Кроме того, у некоторых субъектов с астмой также наблюдается слабый ответ на кортикостероиды для перорального введения.

Таким образом, сохраняется потребность в эффективных способах лечения астмы, в частности астмы, которую трудно лечить с помощью доступных в настоящее время
10 препаратов поддерживающей терапии, например, у субъектов с эозинофильным воспалением и/или субъектов с эозинофильной астмой. В частности, существует потребность в эффективных способах лечения, обеспечивающих контроль астмы, например, путем уменьшения обострения астмы.

Таким образом, настоящее изобретение, относится к производному 2-аминоарилтиазола, в частности, маситинибу, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату, для
15 применения для лечения астмы у субъекта, нуждающегося в этом, при этом субъект имеет повышенное содержание эозинофилов, в частности, субъект имеет содержание эозинофилов в крови на исходном уровне не менее 150 клеток/мкл, например, в диапазоне от 150 клеток/мкл до 300 клеток/мкл.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к производному 2-аминоарилтиазола, в частности, маситинибу, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату для применения для
25 лечения астмы у субъекта, нуждающегося в этом, при этом субъект имеет содержание эозинофилов в крови на исходном уровне не менее 150 клеток/мкл. Настоящее изобретение также относится к способу лечения астмы у субъекта, нуждающегося в этом, при этом субъект имеет содержание эозинофилов в крови на исходном уровне не менее 150 клеток/мкл, включающему введение субъекту производного 2-аминоарилтиазола, в частности, маситиниба, или фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

30 Согласно одному варианту реализации производное 2-аминоарилтиазола, в частности, маситиниб, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, предназначено для

применения для лечения астмы у субъекта, нуждающегося в этом, при этом субъект имеет содержание эозинофилов в крови на исходном уровне в диапазоне от 150 клеток/мкл до 300 клеток/мкл. Согласно варианту реализации производное 2-аминоарилтиазола, в частности, маситиниб, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, предназначено для

5 применения для лечения астмы у субъекта, нуждающегося в этом, при этом субъект имеет содержание эозинофилов в крови на исходном уровне не менее 300 клеток/мкл, предпочтительно выше 300 клеток/мкл.

Соответственно, в одном варианте реализации настоящее изобретение относится к способу лечения астмы у субъекта, нуждающегося в этом, при этом субъект имеет содержание

10 эозинофилов в крови на исходном уровне в диапазоне от 150 клеток/мкл до 300 клеток/мкл, включающему введение субъекту производного 2-аминоарилтиазола, в частности, маситиниба, или фармацевтически его приемлемой соли или сольвата. В одном из вариантов реализации настоящее изобретение относится к способу лечения астмы у субъекта, нуждающегося в этом, при этом субъект имеет содержание эозинофилов в крови

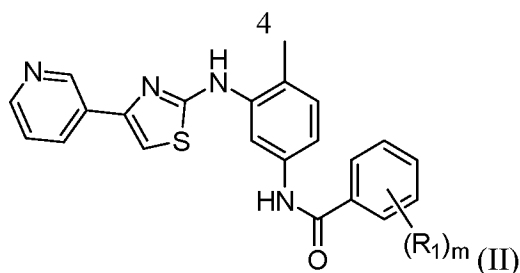
15 на исходном уровне не менее 300 клеток/мкл, предпочтительно выше 300 клеток/мкл, включающему введение субъекту производного 2-аминоарилтиазола, в частности, маситиниба, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения астма представляет собой астму с воспалением 2-го типа, также известную как астма 2-го типа.

20 Согласно одному из вариантов реализации астма является неконтролируемой. Другими словами, согласно одному из вариантов реализации астма является резистентной к поддерживающим лекарственным препаратам, таким как кортикостероиды и/или биологические препараты. В одном из вариантов реализации астму не контролируют с помощью кортикостероидов для ингаляционного введения и/или кортикостероидов для

25 перорального введения. Другими словами, в одном из вариантов реализации астма является резистентной к кортикостероидам для ингаляционного введения и/или кортикостероидам для перорального введения. В одном из вариантов реализации астму не контролируют с помощью биологических препаратов. Другими словами, в одном варианте реализации астма является рефрактерной к биологическим препаратам.

30 В одном из вариантов реализации производное 2-аминоарилтиазола или его фармацевтически приемлемая соль или сольват для применения по любому из пп. 1-5, где производное 2-аминоарилтиазола имеет формулу (II):



где:

- **R₁** выбран независимо из водорода, галогена, (C₁-C₁₀) алкила, (C₃-C₁₀) циклоалкильной группы, трифторметила, алкокси, amino, алкиламино, диалкиламино, солюбилизирующей группы и (C₁-C₁₀) алкила, замещенного солюбилизирующей группой; и
- **m** составляет 0-5.

В одном предпочтительном варианте реализации производное 2-аминоарилтиазола или его фармацевтически приемлемая соль или сольват представляет собой маситиниб или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном из вариантов реализации фармацевтически приемлемая соль или сольват маситиниба представляет собой мезилат маситиниба.

В одном из вариантов реализации производное 2-аминоарилтиазола, в частности, маситиниб, или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват, подлежит введению перорально.

Согласно одному варианту реализации производное 2-аминоарилтиазола, в частности, маситиниб или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, предназначено для введения в дозе от приблизительно 1 мг/кг/сут до приблизительно 12 мг/кг/сут, предпочтительно от приблизительно 3 мг/кг/сут до приблизительно 6 мг/кг/сут. В одном из вариантов реализации производное 2-аминоарилтиазола, в частности, маситиниб или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, предназначены для введения в дозе примерно 3 мг/кг/сут, 4,5 мг/кг/сут или 6 мг/кг/сут. В одном из вариантов реализации производное 2-аминоарилтиазола, в частности, маситиниб или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват, предназначено для введения в начальной дозе примерно 3 мг/кг/сут в течение по меньшей мере 4 недель, затем в дозе примерно 4,5 мг/кг/сут в течение по меньшей мере 4 недель и в дозе примерно 6 мг/кг/сут после этого, при этом при каждом повышении дозы осуществляют контроль токсичности.

Согласно одному варианту реализации производное 2-аминоарилтиазола, в частности, маситиниб или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, предназначено для введения с по меньшей мере другим фармацевтически активным агентом. В одном варианте реализации по меньшей мере другой фармацевтически активный агент выбран из группы, состоящей из биологических препаратов, кортикостероидов, бронходилататоров (включая В2-агонисты длительного действия (ДБА)), лейкотриеновых модификаторов, препаратов неотложной терапии и любых их комбинаций. В одном варианте реализации по меньшей мере другой фармацевтически активный агент представляет собой биологический агент, выбранный из группы, состоящей из антител к IgE и антицитокиновых агентов, таких как антитела к IL-5. В одном из вариантов реализации указанный биологический агент представляет собой антитело к IL-5. Согласно одному варианту реализации указанный по меньшей мере другой фармацевтически активный агент предназначен для применения в качестве терапии первой линии и производное 2-аминоарилтиазола, в частности, маситиниб или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, предназначено для применения в качестве терапии второй линии.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В настоящем изобретении применяются следующие термины, имеющие показанные ниже значения:

- «**Приблизительно**», предшествующее числу, означает плюс или минус 10% или менее от значения указанного числа. Следует понимать, что то значение, к которому относится термин «приблизительно», также раскрыто конкретно и предпочтительно .
 - «**Обострение астмы**» или «**приступ астмы**», или «**эпизод астмы**», или «**внезапное обострение астмы**» представляют собой взаимозаменяемые выражения, относящиеся к эпизоду, характеризующемуся по меньшей мере одним из следующего:
 - проявление и/или прогрессирующее ухудшение (также называемое ухудшением) симптомов астмы;
 - ухудшение функции легких;
 - более широкое применение препарата неотложной терапии.
- Примеры симптомов астмы включают, но без ограничения, хрипы, кашель, одышку (также известную как диспноэ) и чувство стеснения в грудной клетке. Обострение астмы может потребовать посещения больницы и/или госпитализации. Обострение

астмы может быть умеренным или тяжелым. В одном из вариантов реализации умеренное обострение астмы определяют как ухудшение симптомов астмы, ухудшение функции легких и/или более широкое применение препаратов неотложной терапии, в частности, при этом указанное ухудшение симптомов астмы, ухудшение функции легких и/или более широкое применение препаратов неотложной терапии продолжается в течение по меньшей мере 2 дней. В одном из вариантов реализации умеренное обострение астмы определяют как ухудшение симптомов астмы, ухудшение функции легких и/или более широкое применение препаратов неотложной терапии, в частности, при этом указанное ухудшение симптомов астмы, ухудшение функции легких и/или более широкое применение препаратов неотложной терапии длится в течение по меньшей мере 2 дней и требует изменения лечения астмы (кроме случаев увеличения дозы системных кортикостероидов или госпитализации). В одном из вариантов реализации тяжелое обострение астмы определяют как ухудшение астмы, требующее госпитализации и/или увеличения дозы от стабильной дозы контрольного препарата, такого как кортикостероиды, в частности, в течение по меньшей мере 3 дней.

- **«Контроль астмы»** или **«клинический контроль астмы»** относится к клиническому лечению астмы с помощью лекарственного препарата, которое направлено, в частности, на предотвращение или уменьшение воспаления дыхательных путей, предотвращение или уменьшение симптомов астмы и/или ограничений, связанных с астмой, и на предотвращение обострения астмы. Например, у субъекта, у которого контролируется астма, астма вызывает незначительные или нулевые ограничения, такие как ограничения регулярных физических упражнений и/или повседневной деятельности; незначительная или нулевая потеря качества сна, такая как ночное(ые) пробуждение(я), и не часто приводит к необходимости препаратов неотложной терапии. Такие контрольные лекарственные препараты также называют лекарственными препаратами поддерживающей терапии. Контрольные препараты могут, например, уменьшить воспаление дыхательных путей или сохранить дыхательные пути открытыми. Примеры контрольных лекарственных препаратов включают, но без ограничения, кортикостероиды (в частности, кортикостероиды для ингаляционного введения), модификаторы лейкотриена, бета-агонисты длительного действия (ДДБА), комбинации кортикостероида и ДДБА и бронходилататоры, такие как теофиллин.
- **«Исходный уровень»** в настоящем документе обозначает время, предшествующее началу лечения производным 2-аминоарилтиазола, в частности, маситинибом или его

фармацевтически приемлемой солью, или сольватом согласно настоящему документу. Например, для данного субъекта анализ крови на эозинофилы на исходном уровне представляет собой анализ крови на эозинофилы до введения субъекту производного 2-аминоарилтиазола, в частности, маситиниба или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, согласно настоящему документу.

- «**2 р/сут**» в настоящей заявке в отношении лечения ингаляционной астмы означает два раза в сутки.
- «**Эозинофилы**» (иногда также называемые как ацидофилы) относятся к типу провоспалительных лейкоцитов (белых клеток крови), точнее гранулоцитов, характеризующихся, в частности, многолопастным ядром и цитоплазматической грануляцией, что обеспечивает легкое окрашивание эозином. Эозинофилы задействованы в воспалительном процессе и, в частности, в воспалении дыхательных путей.
- «**Содержание эозинофилов**» относится к оценке количества эозинофилов. Например, количество эозинофилов может быть измерено в ткани, бронхоальвеолярном лаваже, мокроте или крови. Как указано ниже, количество эозинофилов, измеренное в крови, называется относительным содержанием эозинофилов в крови.
- «**Количество эозинофилов в крови**» (также известное как абсолютное количество эозинофилов) относится к числу лейкоцитов в крови, которые являются эозинофилами. Методы оценки содержания уровня эозинофилов в крови субъекта обычно используются в клинических лабораториях. Например, измерение может быть осуществлено путем подсчета количества эозинофилов на 100 клеток и умножения полученного процентного значения на количество лейкоцитов (*т. е.* общее количество лейкоцитов). Количество эозинофилов в крови обычно выражается в виде количества клеток (*т. е.* эозинофилов) на мкл крови или на мм³ крови.
- «**Частота обострений**» относится к числу случаев обострения астмы, происходящих у субъекта в течение определенного периода времени. Например, годовая частота обострений относится к числу случаев обострения астмы, возникающих у субъекта в течение года.
- «**Функция легких**» согласно настоящему документу отражает воздушный поток, а снижение функции легких соответствует снижению поступления воздуха. В одном из вариантов реализации функция легких и, следовательно, снижение поступления воздуха

могут быть оценены посредством измерения объема форсированного выдоха (ОФВ), объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁), процента от прогнозируемого ОФВ₁ (который в контексте данного документа сравнивает объем выдыхаемого субъектом воздуха с астмой и объем выдыхаемого воздуха у субъекта без астмы), максимальной скорости выдоха (МСВ) и/или форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ). Способы оценки функции легких и, следовательно, снижения поступления воздуха хорошо известны и включают, в частности, спирометрию.

- **«Фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество»** или **«фармацевтически приемлемый носитель»** означает вспомогательное вещество или носитель, который не вызывает неблагоприятную, аллергическую или другую нежелательную реакцию при введении млекопитающему, предпочтительно человеку. К ним относятся любые и все растворители, такие как, например, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые агенты, изотонические и замедляющие всасывание агенты. Фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество или носитель относится к нетоксичным твердым, полутвердым или жидким наполнителям, разбавителям, инкапсулирующим материалам или вспомогательным веществам любого типа. В случае введения человеку препараты должны соответствовать стандартам стерильности, пирогенности, общей безопасности и чистоты согласно требованиям регуляторных органов, таких как FDA (Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США) или ЕМА (Европейское агентство лекарственных средств).
- **«Лекарственный препарат экстренной терапии»** согласно настоящему документу относится к быстродействующему лекарственному препарату, предназначенному для немедленного облегчения симптомов астмы. В частности, лекарственный препарат экстренной терапии согласно настоящему документу относится к быстродействующему лекарственному препарату, предназначенному для облегчения случаев обострения астмы. Примеры препаратов неотложной терапии включают, но без ограничения, бронхолитические средства, такие как бета-агонисты короткого действия и ипратропий, кортикостероиды, такие как для перорального введения или для внутривенного введения кортикостероиды.
- **«Субъект»** относится к млекопитающему, предпочтительно к человеку. Согласно настоящему изобретению субъект представляет собой млекопитающее, предпочтительно человека, страдающего астмой. В одном из вариантов реализации

субъект может быть «пациентом», *то есть* вскармливающим, предпочтительно человеком, который ожидает получения или получает медицинскую помощь, или был/является/будет объектом медицинской процедуры, или находится под наблюдением относительно развития астмы. В одном из вариантов реализации субъект представляет собой пациента, *т.е.* вскармливающего, предпочтительно человека, который получает медицинскую помощь, в частности, лекарственные препараты поддерживающей терапии, и/или за которым ведется наблюдение относительно развития астмы.

- «Терапевтически эффективное количество» или «терапевтически эффективная доза» относится к количеству или концентрации производного 2-аминоарилтиазола, как указано в настоящем документе, в частности, маситиниба, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, которые предназначены для того, чтобы без значительных отрицательных или нежелательных побочных эффектов для субъекта, нуждающегося в лечении вызывать по меньшей мере одно из следующих состояний:

- уменьшение тяжести обострения астмы, например, уменьшение тяжести умеренного обострения астмы, тяжелого обострения астмы и/или общего обострения астмы;
- предотвращение или уменьшение одного или более симптомов астмы;
- предотвращение или уменьшение воспаления дыхательных путей;
- предотвращение или снижение ухудшения функции легких;
- снижение потребности в препаратах неотложной терапии;
- снижение необходимой дозы кортикостероидов для ингаляционного введения и/или кортикостероидов длительного действия для перорального введения, что обеспечивает уменьшение затрат на стероиды;
- предотвращение необходимости увеличения дозы препаратов поддерживающей терапии;
- снижение частоты визитов в стационар и/или госпитализаций, другими словами, снижение частоты госпитализации;
- сокращение продолжительности визитов в стационар и/или пребывания в стационаре, другими словами, сокращение продолжительности госпитализации; и/или
- повышение качества жизни.

В соответствии с одним вариантом реализации изобретения, терапевтически эффективное количество или терапевтически эффективная доза относится к количеству

или концентрации производного 2-аминоарилтиазола, как указано в настоящем документе, в частности, маситиниба или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, которые предназначены для того, чтобы не вызывая значительных отрицательных или нежелательных побочных эффектов у субъекта, нуждающегося в

5 лечении, уменьшение обострения астмы, в частности, частоты обострения астмы, например, ежегодной частоты обострения астмы. В одном из вариантов реализации обострение астмы представляет собой умеренное и/или тяжелое обострение астмы, а частота обострения астмы представляет собой частоту умеренного и/или скорость

10 тяжелого обострения астмы (соответственно), например, ежегодную частоту умеренного и/или тяжелого обострения астмы. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения обострение астмы представляет собой общее обострение астмы, включая как умеренное, так и тяжелое обострение астмы, а частота обострения астмы представляет собой частоту общего обострения астмы, например, ежегодную частоту общего обострения астмы.

15 - «**Лечение**» или «**Терапия**» относится к терапевтическому лечению, профилактическому (или предотвращающему) лечению или как к терапевтическому лечению, так и к профилактическому (или предотвращающему) лечению, целью которого является предотвращение, уменьшение или замедление (уменьшение) одного или более симптомов или проявлений астмы у субъекта, нуждающегося в этом,

20 предпочтительно целью является уменьшение тяжести обострений астмы, например, умеренного обострения астмы, тяжелого обострения астмы и/или общего обострения астмы. В одном из вариантов реализации цель лечения в согласно настоящему изобретению заключается в обеспечении по меньшей мере одного из следующих состояний:

- 25 ○ уменьшение тяжести обострения астмы, например, уменьшение тяжести умеренного обострения астмы, тяжелого обострения астмы и/или общего обострения астмы;
- предотвращение или уменьшение одного или более симптомов астмы;
- предотвращение или уменьшение воспаления дыхательных путей;
- 30 ○ предотвращение или снижение ухудшения функции легких;
- снижение потребности в препаратах неотложной терапии;
- снижение необходимой дозы кортикостероидов для ингаляционного введения и/или кортикостероидов длительного действия для перорального введения, что обеспечивает уменьшение затрат на стероиды;

- предотвращение необходимости увеличения дозы препаратов поддерживающей терапии;
- снижение частоты визитов в стационар и/или госпитализаций, другими словами, снижение частоты госпитализации;
- 5 ○ сокращение продолжительности визитов в стационар и/или пребывания в стационаре, другими словами, сокращение продолжительности госпитализации; и/или
- повышение качества жизни.

Соответственно, субъект, страдающий астмой, считается «успешно прошедшим лечение», если после применения терапевтически эффективного количества производного 2-аминоарилтиазола, как указано в настоящем документе, в частности, маситиниба или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, субъект получает пользу по меньшей мере от одного из следующего:

- снижение тяжести обострения астмы, в частности, частоты обострения астмы, такой как частота умеренного обострения астмы, тяжелого обострения астмы и/или общего обострения астмы;
- ослабление одного или более симптомов астмы, таких как хрипы, кашель, одышка (также известная как диспноэ) и стеснение в груди;
- уменьшение воспаления дыхательных путей;
- 20 ○ снижение потребности в препаратах экстренной терапии;
- снижение частоты визитов в стационар и/или госпитализаций, то есть снижение частоты госпитализации;
- сокращение продолжительности визитов и/или пребывания в стационаре, другими словами, сокращение продолжительности госпитализации; и/или
- 25 ○ улучшение качества жизни.

- «Астма 2-го типа» или «астма с воспалением 2-го типа» относится к фенотипу астмы, характеризующемуся продуцированием цитокинов, таких как интерлейкин 4 (IL-4), IL-5 и IL-13, которые в большинстве случаев продуцируются адаптивной иммунной системой при распознавании аллергенов. Воспаление 2 типа часто характеризуется наличием эозинофилов и может сопровождаться атопией, тогда как воспаление не 2-го типа часто отличается наличием нейтрофилов. У субъектов с легкой или умеренной астмой воспаление 2-го типа спонтанно улучшается при регулярном и правильном применении кортикостероидов для ингаляционного введения (ИКС). При тяжелой астме воспаление 2 типа является относительно рефрактерным к высокой дозе ИКС. Тяжелая

астма 2-го типа может отвечать на кортикостероиды для перорального введения (ПКС), но наличие у них серьезных нежелательных эффектов говорит о необходимости поиска альтернативных препаратов. Обнаружена вероятность рефрактерного воспаления 2-го типа при уровне эозинофилов в крови ≥ 150 /мкл во время применения пациентом высоких доз ИКС или ежедневного применения ПКС [Глобальная инициатива по бронхиальной астме. Глобальная стратегия по лечению и профилактике астмы, 2019 г. Доступно по адресу: www.ginasthma.org].

- «**Неконтролируемая астма**», также известная как «**рефрактерная астма**», относится к астме, которая не контролируется лекарственными препаратами поддерживающей терапии, в частности бронходилататорами и/или кортикостероидами, такими как кортикостероиды для ингаляционного введения или даже в некоторых случаях кортикостероиды для перорального введения. Другими словами, у субъекта, страдающего от неконтролируемой астмы или рефрактерной астмы, лекарственные препараты поддерживающей терапии не достигают целевой эффективности, например, для предупреждения или уменьшения воспаления дыхательных путей, предотвращения или уменьшения симптомов астмы и/или ограничений, связанных с астмой, и предотвращения обострения астмы. В одном из вариантов реализации неконтролируемая астма определяется наличием по меньшей мере одного из следующих факторов: ограничение активности, потеря качества сна, в частности, пробуждения в ночное время и/или потребность в препаратах неотложной терапии по меньшей мере два раза в неделю.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Настоящее изобретение относится к производному 2-аминоарилтиазола, как описано в настоящем документе, в частности, к маситинибу или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату, для применения для лечения астмы у субъекта, нуждающегося в этом, причем субъект имеет повышенное содержание эозинофилов, в частности, повышенное содержание эозинофилов на исходном уровне.

Согласно одному варианту реализации содержание эозинофилов представляет собой уровень, количество или процент эозинофилов в биологическом образце от субъекта. Примеры биологических образцов включают, но без ограничения, образцы ткани, крови, мокроты, бронхоальвеолярного лаважа. В одном из вариантов реализации содержание

эозинофилов представляет собой уровень, количество или процент эозинофилов в образцах мокроты, ткани, таком как образец легочной ткани или образец ткани бронха, в образце бронхоальвеолярного лаважа или в образце крови.

Согласно настоящему изобретению, эозинофильная астма (ЭА), иногда именуемая тяжелой эозинофильной астмой (ТЭА), относится к подтипу астмы, характеризующейся повышенным содержанием эозинофилов. Таким образом, одним из объектов изобретения является производное 2-аминоарилтиазола, как описано в данном документе, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, для применения для лечения эозинофильной астмы (ЭА) у субъекта, нуждающегося в этом. Другим объектом изобретения является производное 2-аминоарилтиазола, как описано в настоящем документе, в частности, маситиниб или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, для применения для лечения тяжелой эозинофильной астмы (ТЭА) у субъекта, нуждающегося в этом.

Согласно одному из вариантов реализации содержание эозинофилов представляет количество эозинофилов в крови. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения повышенное содержание эозинофилов представляет собой количество эозинофилов в крови не менее 150 клеток/мкл (то есть 150 эозинофилов на мкл крови). Согласно одному варианту реализации повышенное содержание эозинофилов представляет собой количество эозинофилов в крови в диапазоне от 150 клеток/мкл до 300 клеток/мкл. Согласно одному варианту реализации повышенное содержание эозинофилов представляет собой количество эозинофилов в крови не менее 300 клеток/мкл (т.е. 300 эозинофилов на мкл крови), предпочтительно более 300 клеток/мкл.

Один из объектов изобретения представляет собой производное 2-аминоарилтиазола, как описано в настоящем документе, в частности, маситиниб или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, для применения для лечения астмы у субъекта, нуждающегося в этом, причем субъект имеет содержание эозинофилов крови на исходном уровне не менее 150 клеток/мкл. В одном из вариантов реализации производное 2-аминоарилтиазола, как описано в настоящем документе, в частности, маситиниб или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, предназначено для применения для лечения эозинофильной астмы у субъекта, нуждающегося в этом, причем у субъекта на исходном уровне содержание эозинофилов в крови составляет не менее 150 клеток/мкл.

Один из объектов изобретения представляет собой производное 2-аминоарилтиазола, как описано в настоящем документе, в частности, маситиниб или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, для применения для лечения астмы у субъекта, нуждающегося в этом, причем субъект имеет содержание эозинофилов в крови на исходном уровне в диапазоне от 150 клеток/мкл до 300 клеток/мкл. В одном из вариантов реализации производное 2-аминоарилтиазола, как описано в настоящем документе, в частности, маситиниб или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, предназначено для применения для лечения эозинофильной астмы у субъекта, нуждающегося в этом, причем у субъекта имеется содержание эозинофилов крови на исходном уровне в диапазоне от 150 клеток/мкл до 300 клеток/мкл.

Один из объектов изобретения представляет собой производное 2-аминоарилтиазола, как описано в настоящем документе, в частности, маситиниб или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, для применения для лечения астмы у субъекта, нуждающегося в этом, причем субъект имеет содержание эозинофилов крови на исходном уровне не менее 300 клеток/мкл, предпочтительно более 300 клеток/мкл. В одном из вариантов реализации производное 2-аминоарилтиазола, как описано в настоящем документе, в частности, маситиниб или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, предназначено для применения для лечения эозинофильной астмы у субъекта, нуждающегося в этом, причем у субъекта на исходном уровне содержание эозинофилов в крови составляет не менее 300 клеток/мкл, предпочтительно выше 300 клеток/мкл.

Согласно одному варианту реализации субъект, подлежащий лечению, как описано в настоящем документе, страдает от тяжелой астмы, в частности, тяжелой эозинофильной астмы. Тяжесть астмы условно классифицируется по наличию клинических проявлений до начала лечения, снижению поступления воздуха и/или по количеству применяемых за сутки препаратов, необходимых для оптимального лечения [Глобальная стратегия лечения и профилактики астмы, Глобальная инициатива по бронхиальной астме (GINA) 2007; <http://www.ginasthma.org>].

Тяжесть астмы может быть оценена, например, путем определения частоты и интенсивности симптомов астмы, таких как хрипы, кашель, одышка (также известная как диспноэ) и стеснение в груди; уровня снижения поступления воздуха, который может быть оценен, например, путем измерения объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁) и/или максимальной скорости выдоха (МСВ); частоты обострений астмы или степени

обострения астмы; качества сна и/или частоты ночных симптомов астмы, таких как пробуждение в ночное время; ограничения физической активности. Тяжесть астмы также может быть оценена по интенсивности поддерживающей терапии, необходимой для обеспечения хорошего контроля астмы.

- 5 В одном из вариантов реализации под тяжелой астмой понимается астма, требующая лечения высокой интенсивности лекарственными препаратами поддерживающей терапии, такими как, например, кортикостероиды для перорального введения, для поддержания хорошего контроля, или астма, не демонстрирующая хорошего контроля, несмотря на лечение высокой интенсивности, такое как, например, кортикостероиды для перорального
- 10 введения.

Согласно одному из вариантов реализации тяжелая астма, описанная в настоящем документе, представляет собой тяжелую персистирующую астму.

- В одном из вариантов реализации тяжелая персистирующая астма относится к астме, которую трудно контролировать, несмотря на оптимальное лечение, приверженности к
- 15 лечению субъекта и обширную повторную оценку диагноза после периода наблюдения, составляющего по меньшей мере 6 месяцев, специалистом по лечению астмы.

- В одном из вариантов реализации настоящего изобретения тяжелая персистирующая астма характеризуется наличием ежедневных симптомов астмы (таких как хрипы, кашель, одышка (также известная как диспноэ) и стеснение в груди), частыми обострениями астмы
- 20 (такими как по меньшей мере 2 обострения астмы в год), частыми ночными симптомами астмы, такими как ночное(ые) пробуждение(я), ограничение физической активности, $ОФВ_1$ или $МСВ \leq 60\%$ от прогнозируемой $ОФВ_1$ или $МСВ$ и/или вариабельность $ОФВ_1$ или $МСВ > 30\%$.

- Согласно одному из вариантов реализации субъект, подлежащий лечению, как описано в
- 25 настоящем документе, страдает от астмы, в частности, тяжелой и/или эозинофильной неконтролируемой астмы. Таким образом, в одном из вариантов реализации субъект, подлежащий лечению, как описано в настоящем документе, страдает от неконтролируемой астмы, в частности, неконтролируемой тяжелой и/или эозинофильной астмы. Другими словами, субъект, подлежащий лечению, как описано в настоящем документе, страдает от
- 30 астмы, в частности, тяжелой и/или эозинофильной астмы, рефрактерной к лекарственным препаратам поддерживающей терапии.

Поэтому согласно одному варианту реализации, лечение астмы производным 2-аминоарилтиазола, как описано в настоящем документе, в частности, маситинибом или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, представляет собой терапию второй линии (или дополнительной линии).

5 В одном из вариантов реализации лекарственный препарат поддерживающей терапии представляет собой кортикостероид. Таким образом, в одном из вариантов реализации субъект, подлежащий лечению, как описано в настоящем документе, страдает от астмы, в частности, тяжелой и/или эозинофильной астмы, неконтролируемой кортикостероидами. Другими словами, в одном из вариантов реализации субъект, подлежащий лечению, как
10 описано в настоящем документе, страдает от астмы, в частности, тяжелой и/или эозинофильной астмы, рефрактерной к кортикостероидам. Примеры кортикостероидов, используемых в качестве лекарственного препарата поддерживающей терапии астмы, включают, но без ограничения, флутиказон, будесонид, мометазон, беклометазон, преднизон, преднизолон, бетаметазон и дексаметазон.

15 В одном варианте реализации настоящего изобретения в любой период времени, когда одновременно применяют два или более кортикостероидов, доза кортикостероидов, рассматриваемая в течение периода перекрытия, будет представлять собой сумму отдельных доз в преднизоновом эквиваленте.

Специалисту в данной области техники общеизвестно, что опубликованные коэффициенты
20 пересчета дозы стероидов (эквиваленты дозировок) используются для нормализации дозировки стероидов по общему стандарту преднизона, такому как, например, описанному в работе *Lefebvre et al. J Allergy Clin Immunol. 2015 Dec;136(6):1488-1495*.

В одном из вариантов реализации лекарственный препарат поддерживающей терапии представляет собой кортикостероид для ингаляционного введения (ИКС). Таким образом,
25 в одном из вариантов реализации субъект, подлежащий лечению, как описано в настоящем документе, страдает от астмы, в частности, тяжелой и/или эозинофильной астмы, неконтролируемой кортикостероидами для ингаляционного введения (ИКС). Другими словами, в одном из вариантов реализации субъект, подлежащий лечению, как описано в настоящем документе, страдает от астмы, в частности, тяжелой и/или эозинофильной
30 астмы, рефрактерной к ИКС. Примеры ИКС, применяемых в качестве препаратов поддерживающей терапии астмы, включают, но без ограничения, флутиказон, будесонид, мометазон и беклометазон.

В одном из вариантов реализации лекарственный препарат поддерживающей терапии выбран из группы, содержащей или состоящей из флутиказона, будесонида, мометазона, беклометазона и любых их комбинаций.

В одном варианте реализации в контексте данного документа ИКС также включают комбинацию кортикоида и другого агента, в частности, бета-агониста длительного действия (ДДБА). Примеры ИКС, применяемых в качестве лекарственного препарата поддерживающей терапии астмы, содержащего или состоящего из кортикоида в комбинации с ДДБА, включают, но без ограничения, комбинацию флутиказона и салметерола, комбинацию будесонида и формотерола и комбинацию мометазона и формотерола.

В одном из вариантов реализации лекарственный препарат поддерживающей терапии выбран из группы, содержащей или состоящей из комбинации флутиказона и салметерола (например, в форме DPI (порошкового ингалятора): 500/50 мкг, 2 р/сут (два раза в сутки) или MDI (дозированного ингалятора): активируемый вдохом цифровой ингалятор, 460/42 мкг (2 р/сут), комбинации будесонида и формотерола (например, 320/9 мкг, 2 р/сут) и комбинации мометазона и формотерола (например, 400/10 мкг, 2 р/сут). В одном из вариантов реализации лекарственный препарат поддерживающей терапии представляет собой комбинацию флутиказона и салметерола (например, в форме DPI: 500/50 мкг, 2 р/сут или MDI: 460/42 мкг, 2 р/сут), комбинацию будесонида и формотерола (например, 320/9 мкг, 2 р/сут) или комбинацию мометазона и формотерола (например, 400/10 мкг, 2 р/сут), предпочтительно применяемую в течение по меньшей мере 6, 9, 12, 15, 18 или 24 месяцев, более предпочтительно применяемую в течение по меньшей мере 12 месяцев.

В одном из вариантов реализации лекарственный препарат поддерживающей терапии представляет собой кортикостероид для перорального введения (ПКС). Таким образом, в одном из вариантов реализации субъект, подлежащий лечению, как описано в настоящем документе, страдает от астмы, в частности, тяжелой и/или эозинофильной астмы, неконтролируемой кортикостероидами для перорального введения (ПКС). Другими словами, в одном из вариантов реализации субъект, подлежащий лечению, как описано в настоящем документе, страдает от астмы, в частности, тяжелой и/или эозинофильной астмы, рефрактерной к ПКС. Примеры ПКС, применяемых в качестве препаратов поддерживающей терапии для лечения астмы, включают, но без ограничения, преднизон, преднизолон, бетаметазон и дексаметазон.

В одном из вариантов реализации лекарственный препарат поддерживающей терапии выбран из группы, содержащей или состоящей из преднизона, преднизолона, бетаметазона, дексаметазона и любых их комбинаций. В одном из вариантов реализации лекарственный препарат поддерживающей терапии представляет собой преднизон. В одном из вариантов реализации препарат поддерживающей терапии представляет собой преднизон, применяемый в суточной дозе по меньшей мере 2,5 мг, 5 мг, 7,5 мг, 10 мг, 12,5 мг, 15 мг, 17,5 мг, 20 мг, предпочтительно в течение по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5 или 6 месяцев. Согласно одному варианту реализации указанный лекарственный препарат поддерживающей терапии представляет собой преднизон, применяемый в суточной дозе по меньшей мере 5 мг, предпочтительно в течение по меньшей мере 3 месяцев. Согласно одному варианту реализации указанный лекарственный препарат поддерживающей терапии представляет собой преднизон, применяемый в суточной дозе по меньшей мере 7,5 мг, предпочтительно в течение по меньшей мере 3 месяцев. Согласно одному варианту реализации указанный лекарственный препарат поддерживающей терапии представляет собой преднизон, применяемый в суточной дозе по меньшей мере 15 мг, предпочтительно в течение по меньшей мере 3 месяцев.

Согласно одному варианту реализации применение производного 2-аминоарилтиазола, как описано в настоящем документе, в частности, маситиниба или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, для субъекта, подлежащего лечению, как описано в настоящем документе, позволяет снизить потребление субъектом кортикостероидов для ингаляционного введения и/или кортикостероидов длительного действия для перорального введения, как описано выше; то есть, применение производного 2-аминоарилтиазола, как описано в настоящем документе, в частности, маситиниба или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, обеспечивает снижение затрат на стероиды.

Другие примеры лекарственных препаратов поддерживающей терапии могут включать, но без ограничения, биологические агенты, бронходилататоры и модификаторы лейкотриена. Неограничивающие примеры биологических агентов, бронходилататоров и модификаторов лейкотриена перечислены в настоящем документе.

В одном из вариантов реализации лекарственный препарат поддерживающей терапии является биологическим агентом. В одном из вариантов реализации лекарственный препарат поддерживающей терапии представляет собой биологический агент, выбранный

из группы, содержащей или состоящей из дупилумаба, меполизумаба, реслизумаба, бенрализумаба и любых их смесей.

В одном из вариантов реализации субъект, нуждающийся в лечении, является мужчиной. Согласно другому варианту реализации субъект, нуждающийся в лечении, является женщиной. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения субъект, нуждающийся в лечении, является взрослым. Согласно настоящему изобретению взрослый представляет собой субъекта старше 18, 19, 20 или 21 года. В одном из вариантов реализации субъект, нуждающийся в лечении, имеет возраст старше 20, 25 или 30 лет. Согласно одному из вариантов реализации субъект, нуждающийся в лечении, является ребенком. Согласно настоящему изобретению ребенок представляет собой субъекта в возрасте до 21, 20, 19 или 18 лет.

В одном из вариантов реализации субъект представляет собой пациента, *т.е.* человека, который получает медицинскую помощь, в частности, лекарственные препараты поддерживающей терапии, и/или находится под наблюдением на предмет астмы. В одном варианте реализации настоящего изобретения субъект представляет собой пациента, *т.е.* человека, который получает медицинскую помощь, в частности лекарственные препараты поддерживающей терапии, и находится под наблюдением на предмет астмы.

В одном из вариантов реализации субъект страдает от тяжелой астмы, как указано выше.

В одном из вариантов реализации перед лечением производным 2-аминоарилтиазола согласно изобретению (*т.е.* на исходном уровне) субъект получает кортикостероиды, либо кортикостероиды для ингаляционного введения (ИКС), ИКС в комбинации с бета-агонистом длительного действия (ДДБА), либо кортикостероиды для перорального введения (ПКС). В одном варианте реализации до лечения производным 2-аминоарилтиазола согласно изобретению субъект получает ПКС, например, преднизон, в минимальной суточной дозе, составляющей по меньшей мере 5 мг, 7,5 мг, 10 мг, 12,5 мг, 15 мг, 17,5 мг или 20 мг, предпочтительно по меньшей мере 7,5 мг. В одном варианте реализации изобретения перед лечением производным 2-аминоарилтиазола согласно настоящему изобретению субъект получает ИКС в минимальной суточной дозе по меньшей мере 100 мкг, 200 мкг, 300 мкг, 400 мкг, 500 мкг, 600 мкг, 800 мкг, 1000 мкг или 1200 мкг. Согласно одному из вариантов реализации настоящего изобретения перед лечением производным 2-аминоарилтиазола согласно настоящему изобретению субъект получает ИКС в комбинации с ДДБА, такой как, например, комбинация флутиказона и салметерола (например, в форме DPI

(порошковой ингалятор): 500/50 мкг, 2 р/сут (два раза в сутки) или MDI (дозированный ингалятор): активируемый вдохом цифровой ингалятор, 460/42 мкг (2 р/сут), комбинации будесонида и формотерола (например, 320/9 мкг, 2 р/сут) или комбинации мометазона и формотерола (например, 400/10 мкг, 2 р/сут).

- 5 В одном из вариантов реализации до лечения производным 2-аминоарилтиазола согласно настоящему изобретению, субъект получал кортикостероиды, либо ИКС, либо ИКС в комбинации с ДДБА, либо ПКС, в течение по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5 или 6 месяцев, предпочтительно по меньшей мере 3 месяцев. В одном из вариантов реализации до лечения производным 2-аминоарилтиазола согласно настоящему изобретению, субъект получал
- 10 ПКС, например, преднизон, в минимальной суточной дозе, составляющей по меньшей мере 5 мг, 7,5 мг, 10 мг, 12,5 мг, 15 мг, 17,5 мг или 20 мг, предпочтительно по меньшей мере 7,5 мг, в течение по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5 или 6 месяцев, предпочтительно по меньшей мере 3 месяцев. В одном из вариантов реализации до лечения производным 2-аминоарилтиазола согласно настоящему изобретению субъект получал ИКС в минимальной суточной дозе по
- 15 меньшей мере 100 мкг, 200 мкг, 300 мкг, 400 мкг, 500 мкг, 600 мкг, 800 мкг, 1000 мкг или 1200 мкг в течение по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5 или 6 месяцев, предпочтительно по меньшей мере 3 месяцев. В одном из вариантов реализации до лечения производным 2-аминоарилтиазола согласно настоящему изобретению субъект получал ИКС в комбинации с ДДБА, такой как, например, комбинация флутиказона и салметерола (например, в форме
- 20 DPI: 500/50 мкг, 2 р/сут или MDI: активируемый вдохом цифровой ингалятор, 460/42 мкг (2 р/сут), комбинация будесонида и формотерола (например, 320/9 мкг, 2 р/сут) или комбинация мометазона и формотерола (например, 400/10 мкг, 2 р/сут), в течение по меньшей мере 3, 6, 9, 12, 15, 18 или 24 месяцев, предпочтительно в течение по меньшей мере 12 месяцев.
- 25 В одном из вариантов реализации за год, предшествующий лечению производным 2-аминоарилтиазола согласно настоящему изобретению, субъект получал кортикостероиды, либо ИКС, либо ИКС в комбинации с ДДБА или ПКС, в течение по меньшей мере одного периода, составляющего по меньшей мере 7, 14, 21, 28 или 35 дней, предпочтительно по меньшей мере 21 день. В одном варианте реализации за год, предшествующий лечению
- 30 производным 2-аминоарилтиазола согласно настоящему изобретению, субъект получал ПКС, например преднизон, в минимальной суточной дозе, составляющей по меньшей мере 5 мг, 7,5 мг, 10 мг, 12,5 мг, 15 мг, 17,5 мг или 20 мг, предпочтительно по меньшей мере 7,5 мг, в течение по меньшей мере одного периода, составляющего по меньшей мере 7, 14, 21,

28 или 35 дней, предпочтительно по меньшей мере 21 день. В одном из вариантов реализации в год, предшествующий лечению производным 2-аминоарилтиазола согласно настоящему изобретению, субъект получал ИКС в минимальной суточной дозе по меньшей мере 100 мкг, 200 мкг, 300 мкг, 400 мкг, 500 мкг, 600 мкг, 800 мкг, 1000 мкг или 1200 мкг в течение по меньшей мере одного периода, составляющего по меньшей мере 7, 14, 21, 28 или 35 дней, предпочтительно по меньшей мере 21 день.

В одном варианте реализации изобретения до лечения производным 2-аминоарилтиазола согласно настоящему изобретению (*т.е.* на исходном уровне) субъект получает, получил или получал кортикостероиды в годовой кумулятивной дозе кортикостероидов, превышающей приблизительно 500 мг, 1000 мг или 1500 мг.

В контексте настоящего документа годовая кумулятивная доза кортикостероидов соответствует общей дозе кортикостероидов, получаемой субъектом, страдающим астмой, в течение последовательного периода времени в один год (*т.е.* 12 месяцев). В одном из вариантов реализации годовая кумулятивная доза кортикостероидов представляет собой кумулятивную дозу кортикостероидов в преднизоновом эквиваленте. В действительности, как упоминалось выше, в одном из вариантов реализации, при одновременном применении двух или более кортикостероидов доза кортикостероидов, рассматриваемая в течение периода перекрытия, представляет собой сумму всех индивидуальных доз в преднизоновом эквиваленте.

В качестве альтернативы, годовая кумулятивная доза кортикостероидов может быть выражена в течение различных периодов времени путем соответствующей корректировки дозы. В одном из вариантов реализации кумулятивную дозу кортикостероидов определяют ретроспективно согласно анамнезу (например, из врачебных записей и ранее полученных отзывов пациента/лица, осуществляющего уход) путем суммирования суточных доз кортикостероидов, применяемых для каждого дня рассматриваемого периода времени (*например*, один год).

В одном из вариантов реализации до лечения производным 2-аминоарилтиазола согласно настоящему изобретению (*т.е.* на исходном уровне) субъект получает, получил или получал системные кортикостероиды в годовой кумулятивной дозе системных кортикостероидов, превышающей приблизительно 500 мг, 1000 мг или 1500 мг. В одном из вариантов реализации перед лечением производным 2-аминоарилтиазола согласно настоящему изобретению (*т.е.* на исходном уровне) субъект получает, получил или

получал системные кортикостероиды в годовой кумулятивной дозе в преднизоновом эквиваленте более чем приблизительно 500 мг, 1000 мг или 1500 мг. Согласно одному из вариантов реализации системные кортикостероиды включают кортикостероиды для перорального введения и кортикостероиды для внутривенного введения. Поэтому согласно
5 одному варианту реализации системные кортикостероиды не включают кортикостероиды для ингаляционного введения.

В одном из вариантов реализации перед лечением производным 2-аминоарилтиазола согласно настоящему изобретению (*т.е.* на исходном уровне) субъект получает, получил или получал ПКС в годовой кумулятивной дозе ПКС, превышающей приблизительно 500
10 мг, 1000 мг или 1500 мг. В одном из вариантов реализации перед лечением производным 2-аминоарилтиазола согласно настоящему изобретению (*т.е.* на исходном уровне) субъект получает, получил или получал ПКС в годовой кумулятивной дозе ОКС в преднизоновом эквиваленте, превышающей приблизительно 500 мг, 1000 мг или 1500 мг.

В одном из вариантов реализации перед лечением производным 2-аминоарилтиазола согласно настоящему изобретению (*т.е.* на исходном уровне) субъект получает
15 лекарственный препарат поддерживающей терапии, такой как, например, биологические агенты, бронхолитические средства и модификаторы лейкотриена. Неограничивающие примеры биологических агентов, бронходилататоров и модификаторов лейкотриена перечислены в настоящем документе.

В одном из вариантов реализации до лечения производным 2-аминоарилтиазола согласно настоящему изобретению (*т.е.* на исходном уровне) субъект получал лекарственный
20 препарат поддерживающей терапии, такой как, например, биологические агенты, бронходилататоры и модификаторы лейкотриена. В одном из вариантов реализации в год, предшествующий лечению производным 2-аминоарилтиазола согласно настоящему
25 изобретению, субъект получал препарат поддерживающей терапии, такой как, например, биологические агенты, бронходилататоры и модификаторы лейкотриена.

Согласно одному варианту реализации до лечения производным 2-аминоарилтиазола согласно настоящему изобретению (*т.е.* на исходном уровне) значение ОФВ₁ субъекта находится в диапазоне от 35% (включительно) до 80% (не включительно) от
30 прогнозируемого нормального значения. Таким образом, в одном из вариантов реализации до лечения производным 2-аминоарилтиазола согласно настоящему изобретению (*т.е.* на исходном уровне) значение ОФВ₁ субъекта составляет от $\geq 35\%$ до $< 80\%$.

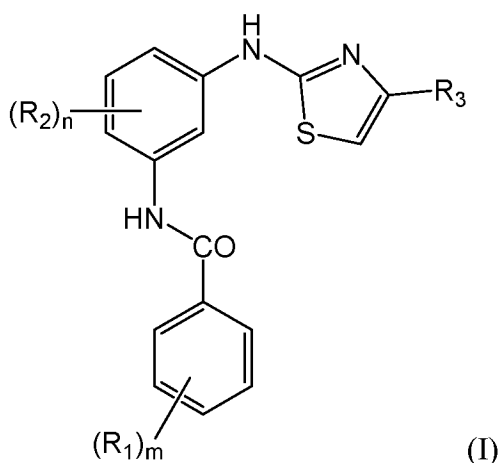
В одном из вариантов реализации субъект имел по меньшей мере два обострения астмы в течение 3, 6, 9, 12, 15, 18 или 24 месяцев, предпочтительно 12 месяцев, предшествующих лечению производным 2-аминоарилтиазола согласно настоящему изобретению. В одном из вариантов реализации субъект имел по меньшей мере два обострения астмы, включая по меньшей мере одно тяжелое обострение астмы, в течение 3, 6, 9, 12, 15, 18 или 24 месяцев, предпочтительно 12 месяцев, предшествующих лечению производным 2-аминоарилтиазола согласно настоящему изобретению. В одном из вариантов реализации субъект имел по меньшей мере два тяжелых обострения астмы в течение 3, 6, 9, 12, 15, 18 или 24 месяцев, предпочтительно 12 месяцев, предшествующих лечению производным 2-аминоарилтиазола согласно настоящему изобретению.

В одном из вариантов реализации субъект, подлежащий лечению согласно настоящему изобретению, в частности, субъект с повышенным содержанием эозинофилов, как указано выше, является субъектом с астмой 2 типа, то есть субъектом с астмой с воспалением 2 типа.

В настоящем изобретении производное 2-аминоарилтиазола относится к соединению, отличающемуся наличием тиазолильной группы, замещенной в положении 2 (*т.е.* между гетероциклическим атомом азота и атомом серы) вторичным или третичным амином, при этом атом азота амина замещен по меньшей мере одной арильной группой.

Согласно одному варианту реализации указанная арильная группа замещена ариламидной группой (*т.е.* -NH-CO-арил).

В одном из вариантов реализации производное 2-аминоарилтиазола согласно настоящему изобретению имеет следующую формулу (I):



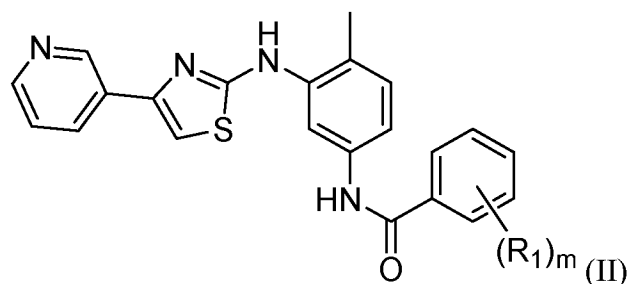
где:

- **R₁** и **R₂** выбраны независимо из водорода, галогена, (C₁-C₁₀) алкила, (C₃-C₁₀) циклоалкильной группы, трифторметила, алкокси, циано, диалкиламино, солюбилизирующей группы и (C₁-C₁₀) алкила, замещенного солюбилизирующей группой;
- 5 - **m** равно 0-5;
- **n** равно 0-4;
- **R₃** представляет собой один из следующих заместителей:
 - (i) арильную группу (такую как фенил), причем арильная группа необязательно замещена одним или более заместителями, такими как галоген, (C₁-C₁₀) алкильная группа, трифторметил, циано и алкокси;
 - 10 (ii) гетероарильную группу (такую как 2-, 3- или 4-пиридильная группа), где гетероарильная группа необязательно замещена одним или более заместителями, такими как галоген, (C₁-C₁₀) алкильная группа, трифторметил и алкокси;
 - (iii) пятичленную кольцевую ароматическую гетероциклическую группу (такую как,
 - 15 например, 2-тиенил, 3-тиенил, 2-тиазолил, 4-тиазолил, 5-тиазолил), где ароматическая гетероциклическая группа необязательно замещена одним или более заместителями, такими как галоген, (C₁-C₁₀) алкильная группа, трифторметил и алкокси.

В одном из вариантов реализации **R₁** и **R₂** согласно формуле (I) независимо выбраны из
 20 водорода, галогена, (C₁-C₁₀) алкила, (C₃-C₁₀) циклоалкильной группы, трифторметила, алкокси, циано, диалкиламино и солюбилизирующей группы.

Таким образом, в одном из вариантов реализации производное 2-аминоарилтиазола согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемая соль или сольват представляет собой производное 2-аминоарилтиазола формулы (I), как описано выше, или
 25 его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

В одном из вариантов реализации производное 2-аминоарилтиазола согласно настоящему изобретению имеет следующую формулу (II):



где:

- **R₁** выбран независимо из водорода, галогена, (C₁-C₁₀) алкила, (C₃-C₁₀) циклоалкильной группы, трифторметила, алкокси, amino, алкиламино, диалкиламино, солюбилизирующей группы и (C₁-C₁₀) алкила, замещенной солюбилизирующей группы; и
- **m** составляет 0-5.

В одном из вариантов реализации **R₁** согласно формуле (I) независимо выбран из водорода, галогена, (C₁-C₁₀) алкила, (C₃-C₁₀) циклоалкильной группы, трифторметила, алкокси, amino, алкиламино, диалкиламино и солюбилизирующей группы.

- 10 Согласно одному из вариантов реализации **R₁** согласно формуле (I) представляет собой солюбилизирующую группу. Согласно одному из вариантов реализации **R₁** согласно формуле (I) представляет собой (C₁-C₁₀) алкил, замещенный солюбилизирующей группой.

- Согласно одному из вариантов реализации **R₁** формулы (I) представляет собой (C₁-C₁₀) алкил-(C₂-C₁₁) гетероциклоалкил-(C₁-C₁₀) алкил-. В отдельном варианте реализации настоящего изобретения **R₁** формулы (I) представляет собой (C₁-C₄) алкил-(C₂-C₁₁) гетероциклоалкил- (C₁-C₁₀) алкил-, предпочтительно (C₁-C₂) алкил-(C₂-C₁₁) гетероциклоалкил- (C₁-C₁₀) алкил-. В отдельном варианте реализации настоящего изобретения **R₁** согласно формуле (I) представляет собой (C₁-C₁₀) алкил-(C₂-C₁₁) гетероциклоалкил- (C₁-C₄) алкил-, предпочтительно (C₁-C₁₀) алкил-(C₂-C₁₁) гетероциклоалкил- (C₁-C₂) алкил-. В отдельном варианте реализации настоящего изобретения **R₁** согласно формуле (I) представляет собой (C₁-C₁₀) алкил-(C₂-C₆) гетероциклоалкил- (C₁-C₁₀) алкил-, предпочтительно (C₁-C₁₀) алкил-(C₄) гетероциклоалкил- (C₁-C₁₀) алкил-. Согласно одному из вариантов реализации **R₁** согласно формуле (I) представляет собой (C₁-C₄) алкил-(C₂-C₆) гетероциклоалкил- (C₁-C₄) алкил-, предпочтительно (C₁-C₂) алкил-(C₄) гетероциклоалкил- (C₁-C₂) алкил-. Согласно одному из вариантов реализации **R₁** согласно формуле (I) представляет собой (C₁-C₄) алкил-пиперазинил- (C₁-C₄) алкил-, предпочтительно (C₁-C₂) алкил-пиперазинил-(C₁-C₂) алкил-. Согласно одному из вариантов реализации **R₁** согласно формуле (I) представляет собой метилпиперазинил- (C₁-C₂) алкил-, предпочтительно метилпиперазинил-метил-, более предпочтительно 4-метилпиперазинил-метил-.

Таким образом, в одном из вариантов реализации производное 2-аминоарилтиазола согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемая соль или сольват

представляет собой производное 2-аминоарилтиазола формулы (II), как описано выше, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

В контексте данного документа термин «**арильная группа**» относится к полиненасыщенной ароматической углеводородной группе, имеющей одно ароматическое кольцо (*т.е.*, фенил) или множество конденсированных или связанных ковалентно ароматических колец (*например*, нафтил), обычно содержащих от 5 до 12 атомов; предпочтительно от 6 до 10, где по меньшей мере одно кольцо является ароматическим. Ароматическое кольцо может необязательно содержать от одного до двух дополнительных колец (либо циклоалкила, либо гетероциклила, либо гетероарила), конденсированных с ним. Арил также может включать частично гидрированные производные карбоциклических систем, перечисленных в настоящем документе. Примеры подходящих арильных групп включают, но без ограничения, фенил, толил, антраценил, флуоренил, инденил, азуленил и нафтил, а также бензоконденсированные карбоциклические фрагменты, такие как 5,6,7,8-тетрагидронафтил. Арильная группа может быть незамещенной или замещенной одним или более заместителями. В одном из вариантов реализации арильная группа представляет собой моноциклическое кольцо, причем кольцо содержит 6 атомов углерода, называемое в настоящем документе «(C₆) арил».

В контексте данного документа термин «**алкильная группа**» относится к насыщенной линейной цепи или разветвленному нециклическому углеводороду, содержащему от 1 до 10 атомов углерода, предпочтительно от 1 до 6 атомов углерода. Типичные насыщенные алкилы с неразветвленной цепью включают, но без ограничения, метил, этил, н-пропил, н-бутил, н-пентил, н-гексил, н-гептил, н-октил, н-нонил и н-децил. Насыщенные разветвленные алкилы включают, но без ограничения, изопропил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, изопентил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 4-метилпентил, 2-метилгексил, 3-метилгексил, 4-метилгексил, 5-метилгексил, 2,3-диметилбутил, 2,3-диметилпентил, 2,4-диметилпентил, 2,3-диметилгексил, 2,4-диметилгексил, 2,5-диметилгексил, 2,2-диметилпентил, 2,2-диметилгексил, 3,3-диметилпентил, 3,3-диметилгексил, 4,4-диметилгексил, 2-этилпентил, 3-этилпентил, 2-этилгексил, 3-этилгексил, 4-этилгексил, 2-метил-2-этилпентил, 2-метил-3-этилпентил, 2-метил-4-этилпентил, 2-метил-2-этилгексил, 2-метил-3-этилгексил, 2-метил-4-этилгексил, 2,2-диэтилпентил, 3,3-диэтилгексил, 2,2-диэтилгексил, 3,3-диэтилгексил. Алкильные группы, включенные в соединения согласно

настоящему изобретению, могут быть необязательно замещены одним или более заместителями.

В контексте данного документа термин «**алкокси**» относится к алкильной группе, присоединенной к другому фрагменту через атом кислорода. Примеры алкоксигрупп включают, но без ограничения, метокси, изопропокси, этокси, трет-бутокси. Алкоксигруппы необязательно могут быть замещены одним или более заместителями.

В контексте данного документа термин «**циклоалкил**» относится к насыщенному циклическому алкильному радикалу, содержащему от 3 до 10 атомов углерода. Типичные циклоалкилы включают циклопропил, 1-метилциклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклононил и циклодецил. Циклоалкильные группы необязательно могут быть замещены одним или более заместителями.

В контексте данного документа термин «**галоген**» относится к -F, -Cl, -Br или -I.

В контексте данного документа термин «**гетероарил**» относится к моноциклическому или полициклическому гетероароматическому кольцу, содержащему члены кольца, представляющие собой атом углерода, и один или более членов кольца, представляющих собой гетероатомы (такие как, например, кислород, сера или азот). Как правило, гетероарильная группа содержит от 1 до приблизительно 5 членов кольца, представляющих собой гетероатомы, и от 1 до приблизительно 14 членов кольца, представляющих собой атомы углерода. Типичные гетероарильные группы включают, но без ограничения, пиридил, 1-оксо-пиридил, фуранил, бензо[1,3]диоксолил, бензо[1,4]диоксинил, тиенил, пирролил, оксазолил, имидазолил, тиазолил, изоксазолил, хиолинил, пиазолил, изотиазолил, пиридазинил, пиримидинил, пиазинил, триазинил, триазолил, тиадиазолил, изохиолинил, индазолил, бензоксазолил, бензофурил, индолизинил, имидазопиридил, тетразолил, бензимидазолил, бензотиазолил, бензотиадиазолил, бензоксадиазолил, индолил, тетрагидроиндолил, азаиндолил, имидазопиридил, хиазолинил, пуринил, пирроло[2,3]пиримидинил, пиазоло[3,4]пиримидинил, имидазо[1,2-а]пиридил и бензо(b)тиенил. Гетероатом может быть замещен защитной группой, известной специалистам в данной области техники, например, водород при азоте может быть замещен трет-бутоксикарбонильной группой. Гетероарильные группы необязательно могут быть замещены одним или более заместителями. Кроме того, могут быть окислены члены кольца, представляющие собой гетероатомы азота или серы. В одном из вариантов реализации гетероароматическое кольцо выбрано из 5-8-членных моноциклических гетероарильных колец. Точка присоединения гетероароматического или гетероарильного

кольца к другой группе может быть либо у атома углерода, либо у гетероатома гетероароматического или гетероарильного кольца.

В контексте данного документа термин «**гетероцикл**» относится в совокупности к гетероциклоалкильным и гетероарильным группам.

- 5 В контексте данного документа термин «**гетероциклоалкил**» относится к моноциклической или полициклической группе, имеющей по меньшей мере один гетероатом, выбранный из O, N или S, и имеющей 2-11 атомов углерода, которые могут быть насыщенными или ненасыщенными, но не являются ароматическими. Примеры гетероциклоалкильных групп включают, но без ограничения, пиперидинил, пиперазинил, 10 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, 4-пиперидонил, пирролидинил, гидантоинил, валеролактаминил, оксиранил, оксетанил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, тетрагидропириндинил, тетрагидропиримидинил, тетрагидротиопиранилсульфон, тетрагидротиопиранилсульфоксид, морфолинил, тиоморфолинил, 15 тиоморфолинилсульфоксид, тиоморфолинилсульфон, 1,3-диоксолан, тетрагидрофуранил, дигидрофуранил-2-он, тетрагидротиенил и тетрагидро-1,1-диоксотенил. Как правило, моноциклические гетероциклоалкильные группы имеют от 3 до 7 членов. Предпочтительными 3-7-членными моноциклическими гетероциклоалкильными группами являются группы, имеющие 5 или 6 кольцевых атомов. Гетероатом может быть замещен 20 защитной группой, известной специалистам в данной области техники, например, водород при азоте может быть замещен трет-бутоксикарбонильной группой. Кроме того, гетероциклоалкильные группы необязательно могут быть замещены одним или более заместителями. Кроме того, точка присоединения гетероциклического кольца к другой группе может быть либо у атома углерода, либо у гетероатома гетероциклического кольца.
- 25 В это определение входят только стабильные изомеры таких замещенных гетероциклических групп.

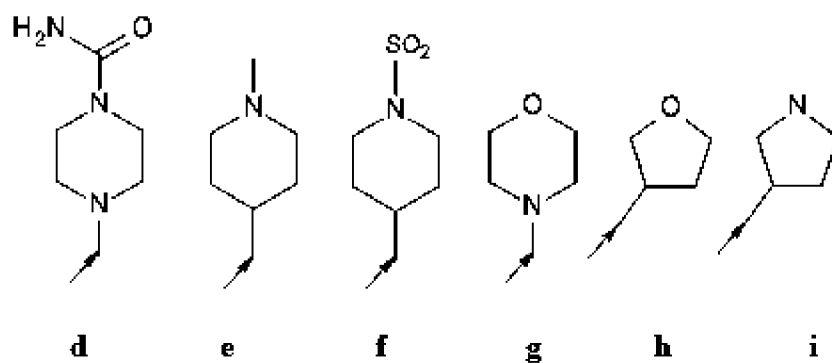
- В контексте настоящего документа термины «**заместитель**» или «**замещенный**» означают, что водородный радикал в соединении или группе заменен любой нужной группой, которая по существу устойчива к условиям реакции в незащищенной форме или 30 при защите с использованием защитной группы. Примеры предпочтительных заместителей включают, но без ограничения, галоген (хлор, йод, бром или фтор); алкил; алкенил; алкинил; гидроксил; алкокси; нитро; тиол; тиозфир; имин; циано; амидо; фосфонато; фосфин; карбоксил; тиокарбонил; сульфонил; сульфонамид; кетон; альдегид; сложный

эфир; кислород (-O); галогеналкил (*например*, трифторметил); циклоалкил, который может быть моноциклическим или конденсированным или неконденсированным полициклическим (*например*, циклопропил, циклобутил, цикlopентил или циклогексил), или гетероциклоалкил, который может быть моноциклическим или конденсированным или неконденсированным полициклическим (*например*, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил или тиазинил), моноциклический или конденсированный или неконденсированный полициклический арил или гетероарил (*например*, фенил, нафтил, пирролил, индолил, фуранил, тиофенил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, триазолил, тетразолил, пиразолил, пиридил, хиолинил, изохиолинил, акридинил, пиразинил, пиридазинил, пиримидинил, бензимидазолил, бензотиофенил или бензофуранил); amino (первичная, вторичная или третичная); CO_2CH_3 ; CONH_2 ; $\text{OCH}_2\text{CONH}_2$; NH_2 ; SO_2NH_2 ; OCHF_2 ; CF_3 ; OCF_3 ; и такие фрагменты также могут быть необязательно замещены конденсированной структурой или мостиковой связью, например, - OCH_2O -. Эти заместители могут быть дополнительно замещены заместителем, выбранным из таких групп. В некоторых вариантах реализации изобретения термин «заместитель» или прилагательное «замещенный» относится к заместителю, выбранному из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, арилалкила, гетероарилалкила, галогеналкила, - $\text{C}(\text{O})\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$, - $\text{NR}_{13}\text{C}(\text{O})\text{R}_{14}$, галогена, - OR_{13} , циано, нитро, галогеналкокси, - $\text{C}(\text{O})\text{R}_{13}$, - $\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$, - SR_{13} , - $\text{C}(\text{O})\text{OR}_{13}$, - $\text{OC}(\text{O})\text{R}_{13}$, - $\text{NR}_{13}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$, - $\text{OC}(\text{O})\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$, - $\text{NR}_{13}\text{C}(\text{O})\text{OR}_{14}$, - $\text{S}(\text{O})\text{rR}_{13}$, - $\text{NR}_{13}\text{S}(\text{O})\text{rR}_{14}$, - $\text{OS}(\text{O})\text{rR}_{14}$, $\text{S}(\text{O})\text{rNR}_{11}\text{R}_{12}$, -O-, -S- и -N-R₁₃, где r равен 1 или 2; R₁₁ и R₁₂ для каждого случая, независимо, представляют собой H, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный циклоалкенил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный арилалкил или необязательно замещенный гетероарилалкил; или R₁₁ и R₁₂, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, необязательно замещены гетероциклоалкилом или необязательно замещенным гетероарилом; и R₁₃ и R₁₄ в каждом случае независимо представляют собой H, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный циклоалкенил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный арилалкил или необязательно замещенный гетероарилалкил. В некоторых

вариантах реализации термин «заместитель» или прилагательное «замещенный» относится к соллюбилизирующей группе.

В контексте данного документа термин **«соллюбилизирующая группа»** относится к любой группе, которая может быть по существу ионизирована и которая обеспечивает растворимость соединения в нужном растворителе, таком как, например, вода или водосодержащий растворитель («водосоллюбилизирующая группа»). Кроме того, соллюбилизирующая группа может быть такой, которая увеличивает липофильность соединения или комплекса. В одном из вариантов реализации соллюбилизирующая группа выбрана из алкильной группы, замещенной одним или более гетероатомами, такими как N, O, S, каждый из которых необязательно замещен алкильной группой, независимо замещенной алкокси, амина, алкиламина, диалкиламина, карбоксилем, циано или замещенной циклогетероалкилом или гетероарилем, или фосфатом, или сульфатом, или карбоновой кислотой. В одном из вариантов реализации соллюбилизирующая группа представляет собой одну из следующих групп:

- алкильную, циклоалкильную, арильную, гетероарильную группу, содержащую по меньшей мере один гетероатом азота или кислорода, и/или группу, замещенную по меньшей мере одной аминогруппой или оксогруппой (включая, но без ограничения, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, 4-пиперидонил, гидантоинил, валеролактил, оксиранил, оксетанил, тетрагидропиранил, морфолинил, 1,3-диоксолан, тетрагидрофуранил и дигидрофуранил-2-он);
- аминогруппу, которая может представлять собой насыщенную циклическую аминогруппу (включая, но без ограничения, пиперидинил, пиперазинил и пирролидинил), которая может быть замещена группой, состоящей из алкила, алкоксикарбонила, галогена, галогеналкила, гидроксильного алкила, амина, моноалкиламина, диалкиламина, карбамоила, моноалкилкарбамоила и диалкилкарбамоила (включая, но без ограничения, метил-пиперидинил, метил-пиперазинил и метил-пирролидинил);
- одну из структур а) - i), показанных ниже, в которых волнистая линия и линия со стрелкой соответствуют точке присоединения к основной структуре производного 2-аминоарилтиазола согласно настоящему изобретению, например, формулы (I) или (II):



- алкильную, циклоалкильную, арильную, гетероарильную группу, содержащую по меньшей мере один гетероатом азота или кислорода, или группу, замещенную по меньшей мере одной аминогруппой или оксогруппой;

- аминоксигруппу, которая может представлять собой насыщенную циклическую аминоксигруппу, которая может быть замещена группой, состоящей из алкила, алкоксикарбонила, галогена, галогеналкила, гидроксикалкила, амино, моноалкиламино, диалкиламино, карбамоила, моноалкилкарбамоила и диалкилкарбамоила;
- одну из структур а) - и), показанных выше, в которой волнистая линия и линия со стрелкой соответствуют точке присоединения к основной структуре производного 2-аминоарилтиазола согласно настоящему изобретению, например, формулы (I) или (II).

В одном из вариантов реализации солюбилизирующая группа представляет собой насыщенную циклическую аминогруппу (включая, но без ограничения, пиперидинил, пиперазинил и пирролидинил), которая может быть замещена группой, состоящей из алкила, алкоксикарбонила, галогена, галогеналкила, гидроксильного алкила, амина, моноалкиламина, диалкиламина, карбамоила, моноалкилкарбамоила и диалкилкарбамоила (включая, но без ограничения, метилпиперидинил, метилпиперазинил и метилпирролидинил).

В одном из вариантов реализации солюбилизирующая группа представляет собой структуру с), показанную выше, где волнистая линия соответствует точке присоединения к

основной структуре производного 2-аминоарилтиазола согласно настоящему изобретению, например, формулы (I) или (II).

В контексте данного документа термин «**фармацевтически приемлемая соль**» относится к соли свободной кислоты или свободного основания, которая не является биологически неприемлемой и, как правило, получена при взаимодействии свободного основания с 5 подходящей органической или неорганической кислотой или при взаимодействии свободной кислоты с подходящим органическим или неорганическим основанием. Подходящие кислотнo-аддитивные соли образуются из кислот, которые образуют нетоксичные соли. Примеры солей включают ацетат, адипат, аспартат, бензоат, бесилат, 10 бикарбонат/карбонат, бисульфат/сульфат, борат, камзилат, цитрат, цикламат, эдизилат, эзилат, формиат, фумарат, глюцептат, глюконат, глюкуронат, гексафторфосфат, гибензат, гидрохлорид/хлорид, гидробромид/бромид, гидройодид/йодид, изетионат, лактат, малат, малеат, малонат, мезилат, метилсульфат, нафтилат, напсилат, никотинат, нитрат, оротат, оксалат, пальмитат, памоат, фосфат/водород, фосфат/дигидроген, фосфат, пироглутамат, 15 сахарат, стеарат, сукцинат, танат, тартрат, тозилат, трифторацетат и ксинофоат. Подходящие соли оснований получают из оснований, которые образуют нетоксичные соли. Примеры включают соли алюминия, аргинина, бензатина, кальция, холина, диэтиламина, диоламина, глицина, лизина, магния, меглюмина, оламина, калия, натрия, трометаминa, 2-(диэтиламино)этанола, этаноламина, морфолина, 4-(2-гидроксиэтил)морфолина и цинка. 20 Также могут быть образованы гемисоли кислот и оснований, *например*, соли гемисульфата и гемикалия.

В одном варианте реализации изобретения фармацевтически приемлемые соли представляют собой фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты, например, неорганических кислот, таких как хлористоводородная кислота, серная кислота 25 или фосфорная кислота, или подходящих органических карбоновых или сульфоновых кислот, например, алифатических моно- или дикарбоновых кислот, таких как трифторуксусная кислота, уксусная кислота, пропионовая кислота, гликолевая кислота, янтарная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, гидроксималеиновая кислота, яблочная кислота, винная кислота, лимонная кислота или щавелевая кислота, или 30 аминокислот, таких как аргинин или лизин, ароматических карбоновых кислот, таких как бензойная кислота, 2-феноксibenзойная кислота, 2-ацетоксибензойная кислота, салициловая кислота, 4-аминосалициловая кислота, ароматических алифатических карбоновых кислот, таких как миндальная кислота или коричная кислота, гетероароматических карбоновых кислот, таких как никотиновая кислота или

изоникотиновая кислота, алифатических сульфоновых кислот, таких как метан-, этан- или 2-гидроксиэтан-сульфовая, в частности, метансульфовая кислота, или ароматических сульфоновых кислот, например, бензол-, п-толуол- или нафталин-2-сульфовая кислота.

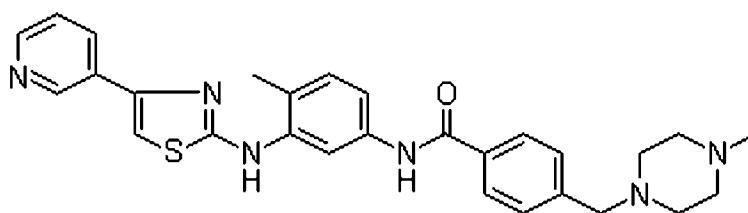
В одном варианте реализации настоящего изобретения фармацевтически приемлемая соль производного 2-аминоарилтиазола согласно настоящему изобретению представляет собой мезилат.

Если не указано иное, термин «**мезилат**» используется в настоящем документе для обозначения соли метансульфоновой кислоты и указанной фармацевтической субстанции (такой как производные 2-аминоарилтиазола формулы (I) или (II)). Термин «мезилат» («mesilate», а не «mesylate») применяется согласно ИМНН (измененным международным непатентованным названиям), выпущенным ВОЗ (*например*, Всемирной организации здравоохранения (февраль 2006 года). Измененные международные непатентованные названия. Рабочий документ по МНН 05.167/3. ВОЗ).

В контексте данного документа термин «**фармацевтически приемлемый сольват**» относится к молекулярному комплексу, содержащему производное 2-аминоарилтиазола согласно настоящему изобретению и стехиометрические или субстехиометрические количества одной или более фармацевтически приемлемых молекул растворителя, таких как этанол. Термин «**гидрат**» относится к случаям, когда указанный растворитель представляет собой воду.

В одном конкретном варианте реализации производное 2-аминоарилтиазола согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемая соль или сольват представляет собой маситиниб или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

Химическое название маситиниба - 4-(4-метилпиперазин-1-илметил)-N-[4-метил-3-(4-пиридин-3илтиазол-2-иламино) фенил]бензамид - номер CAS 790299-79-5:



Маситиниб впервые был описан в US 7423055 и EP 1525 200 B1.

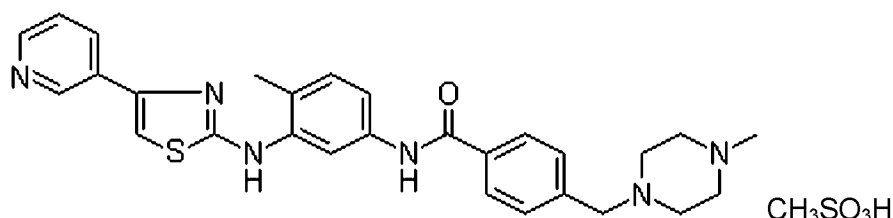
В одном из вариантов реализации производное 2-аминоарилтиазола согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемая соль или сольват представляет собой мезилат маситиниба. Таким образом, в одном из вариантов реализации фармацевтически приемлемая соль маситиниба, описанная выше, представляет собой мезилат маситиниба.

- 5 Как упоминалось выше, другими словами, фармацевтически приемлемая соль маситиниба представляет собой соль метансульфоновой кислоты маситиниба.

Подробная процедура синтеза мезилата маситиниба приведена в WO 2008/098949.

В одном из вариантов реализации «мезилат маситиниба» обозначает перорально биодоступную соль мезилата маситиниба – CAS 1048007-93-7 (MsOH);

- 10 $C_{28}H_{30}N_6OS \cdot CH_3SO_3H$; MW 594,76:



Согласно

одному варианту реализации производное 2-аминоарилтиазола, как описано выше, в частности, маситиниб или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, подлежит введению в терапевтически эффективной дозе.

- 20 В одном варианте реализации производное 2-аминоарилтиазола, как описано выше, в частности, маситиниб или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, подлежит введению в дозе от примерно 1 до примерно 12 мг/кг/сут (мг на килограмм массы тела в сутки). В одном варианте реализации производное 2-аминоарилтиазола, как указано выше, в частности, маситиниб или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват, подлежит
- 25 введению в дозе от примерно 1,5 до примерно 7,5 мг/кг/сут. В одном варианте реализации производное 2-аминоарилтиазола, как указано выше, в частности, маситиниб или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват, подлежит введению в дозе от примерно 3 до примерно 12 мг/кг/сут, предпочтительно от примерно 3 до примерно 6 мг/кг/сут.

- В одном варианте реализации производное 2-аминоарилтиазола, как указано выше, в
- 30 частности, маситиниб или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват, вводят в дозе примерно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 мг/кг/сут. В одном варианте реализации

производное 2-аминоарилтиазола, как указано выше, в частности, маситиниб или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват, подлежит введению в дозе примерно 1,5, 3, 4,5, 6, 7,5, 9, 10,5 или 12 мг/кг/сут.

5 В одном из вариантов реализации производное 2-аминоарилтиазола, как указано выше, в частности, маситиниб или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват, подлежит введению в дозе примерно 3, 4,5 или 6 мг/кг/сут.

10 В одном из вариантов реализации доза производного 2-аминоарилтиазола, как указано выше, в частности, маситиниба или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, может быть увеличена с шагом примерно 1,5 мг/кг/сут до максимума примерно 7,5 мг/кг/сут, более предпочтительно примерно 4,5 или примерно 6 мг/кг/сут. При каждом повышении дозы осуществляется контроль токсичности при отсутствии каких-либо проявлений токсичности, допускающих повышение дозы.

15 В одном варианте реализации изобретения повышение дозы производного 2-аминоарилтиазола, в частности, маситиниба или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, происходит в любой момент времени через по меньшей мере 4 недели после применения начальной дозы и до 26 недель после применения начальной дозы; например, через 4 недели, 8 недель, 12 недель, 16 недель, 20 недель или 24 недели после применения начальной дозы. При каждом повышении дозы осуществляется контроль токсичности, включая, но без ограничения: предшествующий 4-недельный период лечения при 20 постоянной дозе исследуемого препарата, и не было зарегистрировано каких-либо подозреваемых серьезных нежелательных явлений, и ни одно подозреваемое нежелательное явление не привело к прерыванию лечения, и ни одно подозреваемое нежелательное явление не продолжается на момент увеличения дозы, независимо от его тяжести.

25 В одном из вариантов реализации производное 2-аминоарилтиазола, как указано выше, в частности, маситиниб или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват, подлежит введению в начальной дозе примерно 3 мг/кг/сут в течение 6 недель, затем в дозе примерно 4,5 мг/кг/сут. В другом варианте реализации производное 2-аминоарилтиазола, как указано выше, в частности, маситиниб или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват, 30 подлежит введению в начальной дозе примерно 3 мг/кг/сут в течение 12 недель, затем в дозе примерно 4,5 мг/кг/сут.

В одном из вариантов реализации производное 2-аминоарилтиазола, как описано выше, в частности, маситиниб или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, подлежит введению в начальной дозе примерно 3 мг/кг/сут в течение по меньшей мере 4 недель, затем в дозе примерно 4,5 мг/кг/сут в течение по меньшей мере 4 недель и в дозе примерно 6 мг/кг/сут после этого, причем каждое повышение дозы подвергают контролю токсичности. В другом варианте реализации производное 2-аминоарилтиазола, как описано выше, в частности, маситиниб или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, подлежит применению в начальной дозе примерно 4,5 мг/кг/сут в течение по меньшей мере 6 недель и в дозе примерно 6 мг/кг/сут после этого, при этом каждое увеличение дозы подвергают контролю токсичности.

Согласно одному варианту реализации любая доза, указанная в настоящем документе, относится к количеству активного ингредиента как таковому, а не к его фармацевтически приемлемой соли или сольватированной форме. Таким образом, композиционные вариации фармацевтически приемлемой соли или сольвата производного 2-аминоарилтиазола согласно настоящему изобретению, в частности, маситиниба, не влияют на применяемую дозу.

В соответствии с одним вариантом реализации производное 2-аминоарилтиазола, как описано выше, предпочтительно, маситиниб или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, можно вводить перорально, внутривенно, парентерально, местно, путем ингаляции, в частности, при помощи ингаляционного спрея, ректально, назально или буккально. В одном из вариантов реализации производное 2-аминоарилтиазола, как описано выше, предпочтительно маситиниб или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, подлежит введению перорально.

В одном варианте реализации производное 2-аминоарилтиазола, как описано выше, предпочтительно маситиниб или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, подлежит введению по меньшей мере один раз в сутки, предпочтительно два раза в сутки. В одном из вариантов реализации производное 2-аминоарилтиазола, как описано выше, предпочтительно маситиниб или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, подлежит введению в течение длительного периода времени, такого как, например, по меньшей мере 1, 2, 3, 6, 9 или 12 месяцев.

В одном варианте реализации производное 2-аминоарилтиазола, как описано выше, предпочтительно маситиниб или его фармацевтически приемлемая соль или сольват,

находится в форме, адаптированной для перорального введения. Примеры форм, адаптированных для перорального введения, включают, но без ограничения, жидкие, пастообразные или твердые композиции и, более конкретно, таблетки, пилюли, капсулы, жидкости, гели, сиропы, взвеси и суспензии.

- 5 В одном варианте реализации производное 2-аминоарилтиазола, как описано выше, предпочтительно маситиниб или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, подлежит введению в виде таблеток, предпочтительно в виде таблеток с дозировкой 100 мг или 200 мг.

- 10 Согласно одному варианту реализации производное 2-аминоарилтиазола, как описано выше, в частности, маситиниб или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, подлежит введению с по меньшей мере другим фармацевтически активным агентом.

- В соответствии с настоящим изобретением, производное 2-аминоарилтиазола, как описано выше, в частности, маситиниб или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, можно вводить одновременно, отдельно или последовательно с указанным по меньшей мере другим фармацевтически активным агентом. В одном варианте реализации производное 2-аминоарилтиазола, как описано выше, в частности, маситиниб или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, подлежит введению в комбинации с указанным по меньшей мере другим фармацевтически активным агентом, предпочтительно в комбинированном препарате, фармацевтической композиции или лекарственном
15
20 средстве.

- Примеры других фармацевтически активных агентов, которые можно вводить субъекту с астмой, как описано в настоящем изобретении, включают, но без ограничения, биологические агенты, такие как анти-IgE агенты и антицитокиновые агенты, кортикостероиды, бронходилататоры, включая бета-агонисты длительного действия (ДДБА), препараты неотложной терапии и любые их комбинации. В одном из вариантов реализации по меньшей мере другой фармацевтически активный агент выбран из группы, содержащей или состоящей из биологических агентов, кортикостероидов, бронходилататоров, включая ДДБА, препаратов неотложной терапии и любых их комбинаций.

- 30 В одном из вариантов реализации по меньшей мере другой фармацевтически активный агент является биологическим агентом. В настоящем документе термин «биологическое

лекарственное средство», или коротко «биологический агент», представляет собой соединение, которое получено из живых организмов или содержит компоненты живых организмов. Таким образом, примеры биологических агентов включают антитела, рекомбинантные белки, клетки, компоненты крови.

- 5 В одном варианте реализации биологические агенты выбраны из анти-IgE агентов и антицитокиновых агентов, таких как анти-IL-5 агенты. В одном варианте реализации биологические агенты представляют собой антитела, выбранные из антител к IgE и антител к цитокину, например, антитела к IL-5.

- 10 В одном из вариантов реализации указанный биологический агент представляет собой анти-IgE. Примеры анти-IgE агентов включают, но без ограничения, моноклональное антитело омализумаб. В одном из вариантов реализации анти-IgE агент представляет собой омализумаб.

- 15 В одном из вариантов реализации указанный биологический агент представляет собой антицитокиновый агент, предпочтительно антицитокиновое антитело. Примеры антицитокиновых агентов включают, но без ограничения, дупилумаб, меполизумаб, реслизумаб и бенрализумаб. В одном из вариантов реализации антицитокиновый агент выбран из группы, содержащей или состоящей из дупилумаба, меполизумаба, реслизумаба, бенрализумаба и любых их смесей.

- 20 В одном из вариантов реализации антицитокиновый агент представляет собой анти-IL-5 агент. Таким образом, согласно одному варианту реализации указанный биологический агент представляет собой анти-IL5 агент. Анти-IL-5 агенты представляют собой моноклональные антитела, которые нацелены либо на IL-5 (интерлейкин 5), либо на его рецептор (IL-5R). Примеры анти-IL-5 агентов включают, но без ограничения, меполизумаб, реслизумаб и бенрализумаб. В одном из вариантов реализации анти-IL-5 агент выбран из
- 25 группы, содержащей или состоящей из меполизумаба, реслизумаба, бенрализумаба и любых их смесей.

- В одном из вариантов реализации по меньшей мере другой фармацевтически активный агент представляет собой биологический агент, выбранный из группы, содержащей или состоящей из омализумаба, дупилумаба, меполизумаба, реслизумаба, бенрализумаба и
- 30 любых их смесей. В одном из вариантов реализации по меньшей мере другой фармацевтически активный агент представляет собой биологический агент, выбранный из

группы, содержащей или состоящей из дупилумаба, меполизумаба, реслизумаба, бенрализумаба и любых их смесей. В одном из вариантов реализации по меньшей мере другой фармацевтически активный агент представляет собой биологический агент, выбранный из группы, содержащей или состоящей из меполизумаба, реслизумаба, бенрализумаба и любых их смесей.

В одном из вариантов реализации по меньшей мере другой фармацевтически активный агент представляет собой кортикостероид. Кортикостероиды являются противовоспалительными соединениями, применяемыми для уменьшения воспаления дыхательных путей. Примеры кортикостероидов включают, но без ограничения, флутиказон, будесонид, мометазон, беклометазон, преднизон, преднизолон, бетаметазон и дексаметазон.

В одном из вариантов реализации кортикостероид представляет собой кортикостероид для ингаляционного введения и/или кортикостероид для перорального введения. В одном из вариантов реализации указанный кортикостероид выбран из группы, содержащей или состоящей из флутиказона, будесонида, мометазона, беклометазона, преднизона, преднизолона, бетаметазона, дексаметазона и любых их смесей.

В одном из вариантов реализации кортикостероид представляет собой кортикостероид для ингаляционного введения (ИКС). Примеры ИКС включают, но без ограничения, флутиказон, будесонид, мометазон и беклометазон. В одном из вариантов реализации ИКС выбран из группы, содержащей или состоящей из флутиказона, будесонида, мометазона, беклометазона и любых их смесей.

В одном из вариантов реализации кортикостероид представляет собой кортикостероид для перорального введения (ПКС). Примеры ПКС включают, но без ограничения, преднизолон, бетаметазон и дексаметазон. В одном из вариантов реализации ПКС выбран из группы, содержащей или состоящей из преднизолона, бетаметазона, дексаметазона и любых их смесей.

В одном из вариантов реализации по меньшей мере другой фармацевтически активный агент представляет собой бронходилататор. Бронходилататоры помогают держать дыхательные пути открытыми, расслабляя дыхательные мышцы. Примеры бронходилататоров включают, но без ограничения, теофиллин и ДДБА, описанные в настоящем изобретении. В одном из вариантов реализации бронходилататор выбран из

группы, содержащей или состоящей из ДДБА, как описано в настоящем документе, и теофиллина.

В одном из вариантов реализации бронходилататор представляет собой ДДБА. Таким образом, согласно одному варианту реализации указанный по меньшей мере другой
5 фармацевтически активный агент представляет собой ДДБА. ДДБА применяют для открытия суженных дыхательных путей и предотвращения обострений астмы. Примеры ДДБА (которые также известны как β -2-агонисты длительного действия или агонисты β -2-адренергических рецепторов длительного действия) включают, но без ограничения, салметерол, формотерол, арформотерол и вилантерол.

10 В одном из вариантов реализации ДДБА выбран из группы, содержащей или состоящей из салметерола, формотерола, арформотерола, вилантерола и любых их смесей. В одном из вариантов реализации ДДБА выбран из группы, содержащей или состоящей из салметерола, формотерола, арформотерола и любых их смесей.

В одном из вариантов реализации по меньшей мере другой фармацевтически активный
15 агент представляет собой бронходилататор, выбранный из группы, содержащей или состоящей из теофиллина, салметерола, формотерола, арформотерола, вилантерола и любых их смесей.

В одном из вариантов реализации по меньшей мере другой фармацевтически активный агент представляет собой комбинацию кортикостероида и ДДБА. В одном из вариантов
20 реализации ДДБА применяют с кортикостероидом, в частности, с кортикостероидом для ингаляционного введения. Примеры комбинаций ДДБА и кортикостероида для ингаляционного введения включают, но без ограничения, комбинацию флутиказона и салметерола, комбинацию будесонида и формотерола, комбинацию мометазона и формотерола, комбинацию флутиказона и вилантерола. В одном варианте реализации
25 комбинация ДДБА и кортикостероида для ингаляционного введения выбрана из группы, содержащей или состоящей из комбинации флутиказона и салметерола, комбинации будесонида и формотерола, комбинации мометазона и формотерола, комбинации флутиказона и вилантерола и любых их смесей.

В одном из вариантов реализации по меньшей мере другой фармацевтически активный
30 агент представляет собой модификатор активности лейкотриена. Модификаторы активности лейкотриена применяются для облегчения симптомов астмы. Примеры

модификаторов активности лейкотриена включают, но без ограничения, монтелукаст, зафирлукаст и цилеутон. В одном из вариантов реализации модификатор активности лейкотриена выбран из группы, содержащей или состоящей из монтелукаста, зафирлукаста, цилеутона и любых их смесей.

- 5 В одном из вариантов реализации по меньшей мере другой фармацевтически активный агент представляет собой препарат резервной терапии. Согласно одному варианту реализации указанный по меньшей мере другой фармацевтически активный агент представляет собой агент, как описано выше, и лекарственный препарат резервной терапии, как описано ниже.
- 10 Препарат неотложной терапии можно применять по мере необходимости для быстрого и кратковременного облегчения симптомов во время обострения астмы. Примеры препаратов неотложной терапии включают, но без ограничения, бронхолитические средства, такие как бета-агонисты короткого действия и ипратропий, кортикостероиды, такие как для перорального введения или для внутривенного введения кортикостероиды.
- 15 Примеры бета-агонистов короткого действия (также известных как бета-2-агонисты короткого действия) включают, но без ограничения, альбутерол (также известный как сальбутамол) и левальбутерол. Примеры кортикостероидов для перорального введения или для внутривенного введения включают, но без ограничения, преднизон и метилпреднизолон.
- 20 В одном из вариантов реализации препарат неотложной терапии выбран из группы, содержащей или состоящей из альбутерола, левалбутерола, ипратропия, преднизона, метилпреднизолона и любых их смесей.

- В одном варианте реализации по меньшей мере другой фармацевтически активный агент выбран из группы, содержащей или состоящей из омализумаба, дупилумаба, меполизумаба,
- 25 реслизумаба, бенрализумаба, флутиказона, будесонида, мометазона, беклометазона, преднизона, преднизолона, бетаметазона, дексаметазона, теофиллина, сальметерола, формотерола, арформотерола, вилантерола, комбинации флутиказона и сальметерола, комбинации будесонида и формотерола, комбинации мометазона и формотерола, комбинации флутиказона и вилантерола, монтелукаста, зафирлукаста, zileutona,
 - 30 альбутерола, левалбутерола и любых их смесей. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения по меньшей мере другой фармацевтически активный агент выбран

из группы, содержащей или состоящей из омализумаба, дупилумаба, меполизумаба, реслизумаба, бенрализумаба, флутиказона, будесонида, мометазона, преднизона, преднизолона, комбинации флутиказона и сальметерола, комбинации будесонида и формотерола, комбинации мометазона и формотерола, теофиллина, альбутерола, левальбутерола и любых их смесей.

Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения по меньшей мере другой фармацевтически активный агент выбран из группы, содержащей или состоящей из омализумаба, дупилумаба, меполизумаба, реслизумаба, бенрализумаба, преднизона, преднизолона, комбинации флутиказона и салметерола, комбинации будесонида и формотерола, комбинации мометазона и формотерола и любых их смесей.

В одном варианте реализации производное 2-аминоарилтиазола, как описано выше, в частности, маситиниб или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, подлежит применению в качестве терапии первой линии.

В одном варианте реализации производное 2-аминоарилтиазола, как описано выше, в частности, маситиниб или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, подлежит применению после и/или одновременно с лечением по меньшей мере другим фармацевтически активным агентом, как описано выше. В одном варианте реализации производное 2-аминоарилтиазола, как описано выше, в частности, маситиниб или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, подлежит применению после и/или одновременно с лечением биологическим агентом, как описано выше. В одном варианте реализации производное 2-аминоарилтиазола, как описано выше, в частности, маситиниб или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, подлежит применению после и/или одновременно с лечением анти-IL-5 агентом, как описано выше.

В одном варианте реализации производное 2-аминоарилтиазола, как описано выше, в частности, маситиниб или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, подлежит применению в качестве терапии второй линии. В одном варианте реализации производное 2-аминоарилтиазола, как описано выше, в частности, маситиниб или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, подлежит применению в качестве терапии второй линии после и/или одновременно с терапией первой линии. В одном варианте реализации производное 2-аминоарилтиазола, как описано выше, в частности, маситиниб или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, подлежит применению в качестве лечения второй линии после и/или одновременно с терапией первой линии, включающей введение

- по меньшей мере другого фармацевтически активного агента, как описано выше. В одном варианте реализации производное 2-аминоарилтиазола, как описано выше, в частности, маситиниб или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, подлежит применению в качестве терапии второй линии после и/или одновременно с терапией первой линии,
- 5 включающей введение биологического агента, как описано выше. В одном варианте реализации производное 2-аминоарилтиазола, как описано выше, в частности, маситиниб или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, подлежит применению в качестве терапии второй линии после и/или одновременно с терапией первой линии, включающей введение анти-IL-5 агента, как описано выше.
- 10 Другим объектом настоящего изобретения является способ лечения астмы у субъекта, нуждающегося в этом, причем субъект имеет повышенное содержание эозинофилов, в частности, повышенное содержание эозинофилов на исходном уровне, как описано выше, включающий введение субъекту 2-производного аминокрилтиазола, в частности, маситиниба или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, как описано выше.
- 15 Настоящее изобретение относится к способу лечения астмы, в частности, тяжелой и/или эозинофильной астмы, как описано выше, у субъекта, нуждающегося в этом, причем субъект имеет количество эозинофилов в крови на исходном уровне, равное или более 150 клеток/мкл, включающему введение субъекту 2-производного аминокрилтиазола, в частности, маситиниба или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, как
- 20 описано выше.
- Настоящее изобретение также относится к способу лечения астмы, в частности, тяжелой и/или эозинофильной астмы, как описано в настоящем документе выше, у субъекта, нуждающегося в этом, причем субъект имеет количество эозинофилов в крови на исходном уровне в диапазоне от 150 клеток/мкл до 300 клеток/мкл, включающему введение субъекту
- 25 2-производного аминокрилтиазола, в частности, маситиниба или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, как описано в настоящем документе выше.
- Настоящее изобретение также относится к способу лечения астмы, в частности, тяжелой и/или эозинофильной астмы, как описано в настоящем документе выше, у субъекта, нуждающегося в этом, причем субъект имеет количество эозинофилов в крови на исходном
- 30 уровне, равное или выше 300 клеток/мкл, предпочтительно выше 300 клеток/мкл, включающему введение субъекту производного 2- аминокрилтиазола, в частности, маситиниба или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, как описано выше.

В одном варианте реализации изобретения способ согласно настоящему изобретению включает введение субъекту терапевтически эффективной дозы, как описано выше, производного 2-аминоарилтиазола, в частности, маситиниба или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, как описано выше.

- 5 Согласно одному варианту реализации способ согласно настоящему изобретению включает введение субъекту по меньшей мере другого фармацевтически активного агента, описанного выше.

Другим объектом настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая производное 2-аминоарилтиазола, в частности, маситиниб или его
10 фармацевтически приемлемую соль или сольват, как описано выше, и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество для применения для лечения астмы у субъекта, нуждающегося в этом, при этом субъект имеет повышенное содержание эозинофилов, в частности, повышенное содержание эозинофилов на исходном уровне, как описано выше. Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции
15 для применения для лечения астмы у субъекта, нуждающегося в этом, при этом субъект имеет повышенное содержание эозинофилов, в частности, повышенное содержание эозинофилов на исходном уровне, как описано выше, причем указанная фармацевтическая композиция содержит производное 2-аминоарилтиазола, в частности, маситиниб или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, как описано выше, и по меньшей мере
20 одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В одном варианте реализации настоящего изобретения фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению предназначена для применения в комбинации по меньшей мере с другим фармацевтически активным агентом, как описано выше.

Другим объектом настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая производное 2-аминоарилтиазола, в частности, маситиниб или его
25 фармацевтически приемлемую соль или сольват, как описано в настоящем документе выше, и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество для лечения астмы у субъекта, нуждающегося в этом, причем субъект имеет повышенное содержание эозинофилов, в частности, повышенное содержание эозинофилов на исходном
30 уровне, как описано выше. Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции для лечения астмы у субъекта, нуждающегося в этом, причем субъект имеет повышенное содержание эозинофилов, в частности, повышенное содержание эозинофилов

на исходном уровне, как указано выше, указанная фармацевтическая композиция содержит производное 2-аминоарилтиазола, в частности, маситиниб или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват, как указано выше, и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

- 5 В одном из вариантов реализации настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей производное 2-аминоарилтиазола, в частности, маситиниб или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват, как указано выше, и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, в комбинации с по меньшей мере другим фармацевтически активным агентом, как указано выше, для лечения астмы у
- 10 субъекта, нуждающегося в этом, при этом субъект имеет повышенное содержание эозинофилов, в частности, повышенное содержание эозинофилов на исходном уровне, как указано выше.

Другим предметом настоящего изобретения является применение производного 2-аминоарилтиазола, в частности, маситиниба или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, как указано выше, для получения лекарственного препарата для лечения

15 астмы, как указано выше, у субъекта, нуждающегося в этом, при этом субъект имеет повышенное содержание эозинофилов, в частности, повышенное содержание эозинофилов на исходном уровне, как указано выше.

- В одном варианте реализации настоящее изобретение относится к применению
- 20 производного 2-аминоарилтиазола, в частности, маситиниба или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, как указано выше, для получения лекарственного препарата для лечения астмы, как указано выше, у субъекта, нуждающегося в этом, в комбинации с по меньшей мере другим фармацевтически активным агентом, как указано выше, при этом субъект имеет повышенное содержание эозинофилов, в частности,
- 25 повышенное содержание эозинофилов на исходном уровне, как указано выше.

В одном из вариантов реализации настоящее изобретение относится к применению производного 2-аминоарилтиазола, в частности, маситиниба или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, как описано выше, в комбинации по меньшей мере с другим фармацевтически активным агентом, как описано выше, для получения лекарственного

30 препарата для лечения астмы у нуждающегося в этом субъекта, который имеет повышенное содержание эозинофилов, в частности, повышенное содержание эозинофилов на исходном уровне, как описано выше.

ПРИМЕРЫ

Настоящее изобретение дополнительно проиллюстрировано следующими примерами.

5 Пример:

Проспективное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование 3 фазы в 2 параллельных группах проводилось для сравнения эффективности и безопасности маситиниба в дозе 6 мг/кг/день по сравнению с плацебо при лечении пациентов с тяжелой персистирующей астмой, получавших
10 кортикостероиды для перорального введения. Указанное клиническое исследование (ссылка AV07015) зарегистрировано под номером EudraCT: 2010-020803-63 и идентификатором ClinicalTrials.gov: NCT01449162.

Методы

Пациенты

15 Пациенты были рандомизированы в две группы с отношением рандомизации для маситиниба и плацебо 2:1, соответственно:

- Группа 1: пациенты, получающие маситиниб в дозе 6 мг/кг/сут;
- Группа 2: пациенты, получающие плацебо.

Основными критериями включения были:

- 20 - Пациенты с тяжелой астмой, которые уже получали кортикостероиды для перорального введения в минимальной суточной дозе 7,5 мг в течение по меньшей мере 3 месяцев до визита скрининга;
- Пациенты без значимых изменений в регулярном приеме препаратов для лечения астмы, без тяжелых обострений астмы в течение по меньшей мере 4 недель до визита
25 скрининга;
- Пациенты, не курящие в течение по меньшей мере 1 года и с предшествующим уровнем потребления табака < 10 пачек в год;

- Пациенты с астмой в анамнезе в течение ≥ 1 года до визита скрининга, которые также отвечают следующим критериям:

- 5
 - ОФВ₁ на исходном уровне от $\geq 35\%$ до $< 80\%$ от прогнозируемого нормального значения, продемонстрированное по меньшей мере через 6 часов после короткого действия бета-2-агониста или через 12 часов после длительного действия бета-2-агониста (ДДБА),
 - не менее двух обострений астмы в течение 1 года до визита скрининга, включая одно тяжелое обострение астмы в соответствии с определением протокола,
 - 10
 - неконтролируемая астма, имеющая как две или более из следующих особенностей в течение недели до визита скрининга (пункты опросника по контролю над астмой (ACQ)):
- 15
 - Дневные симптомы более двух раз в неделю,
 - Симптомы с любым ограничением деятельности,
 - Любые ночные симптомы/пробуждение,
 - Необходимость в облегчающей/резервной терапии более двух раз в неделю.

Основными критериями исключения являются:

- Пациенты с активным заболеванием легких, отличным от астмы (*например*, хроническим бронхитом);
- 20 - Пациент с астмой, который все еще подвергается воздействию аллергенов или провоцирующих факторов, влияющих на контроль астмы; и/или
- Пациенты с острым инфекционным синуситом или инфекцией дыхательных путей в анамнезе в течение 4 недель до визита скрининга.

Дизайн исследования и применение препарата

- 25 Исследование состоит из следующих периодов:

- Вводная фаза:

Пациенты, удовлетворяющие критериям включения/исключения, были направлены на вводную фазу, состоящую из двухнедельного, одиночного слепого, вводного периода применения плацебо. Этот вводный период служил базовым периодом для оценки состояний пациента, включая симптомы, потребности в препаратах резервной терапии и приверженности к лечению.

Для обеспечения пригодности к рандомизации, каждый пациент должен продемонстрировать в течение 2-недельной начальной фазы: удовлетворительная приверженность к лечению (*m.e.* плацебо) ($\geq 80\%$); среднесуточная оценка симптомов ≥ 2 ; и отсутствие обострения астмы (умеренного или тяжелого).

5 - Фаза начального лечения (W0-W36):

В течение 36-недельного периода лечения пациенты получали либо маситиниб в фиксированной дозе 6 мг/кг/день, либо соответствующее плацебо.

- Фаза медленной отмены кортикостероидов для перорального введения (W36-W44):

10 Те пациенты, которые получали преднизон в дозе >15 мг/сут на 36 неделе, поступили на 8-недельный период последующего наблюдения с сохранением кортикостероидов для перорального введения. В течение этого периода начальная доза кортикостероидов для перорального введения снижалась на 25% каждую неделю до ухудшения астмы. Как только у пациента наблюдалось ухудшение астмы, исследователи вновь применяли кортикостероид в дозе, используемой на предыдущей неделе. Дальнейшего снижения дозы кортикостероидов не произошло.

- Фаза дополнительного лечения:

20 На 36 неделе у пациентов, получавших преднизон в дозе ≤ 15 мг/сут, или на 44 неделе у пациентов, получавших преднизон в дозе >15 мг/сут, преднизон впоследствии применяли на фазе дополнительного лечения, если исследователь считал это целесообразным с медицинской точки зрения.

Включенные в исследование пациенты получали общую суточную дозу 6 мг/кг маситиниба или соответствующего плацебо, как указано в **таблице 1**, вместе с приемом пищи.

Таблица 1: Доза применяемого исследуемого препарата (мг) с учетом массы тела пациента (6 мг/кг/сут)

Масса тела пациента (кг)		Суточная доза (6 мг/кг/сут)	Утро* (мг)	Вечер** (мг)
>41,6	58,3	300	100	200
>58,3	74,9	400	200	200
>74,9	91,6	500	200	200+100
>91,6		600	200+100	200+100

25 Разрешенными сопутствующими видами лечения астмы были:

- Бета-агонисты длительного действия (требование к периоду вымывания: за 12 часов до каждого визита исследования);

- Бета-агонист кратковременного действия (сальбутамол) в качестве препарата неотложной терапии, возмещаемый спонсором (требование к периоду вымывания: за 6 часов до каждого визита исследования);
- Кортикостероиды для ингаляционного введения в стабильной дозе;
- 5 - Кортикостероиды для перорального введения в стабильной дозе в течение первых 36 недель лечения.

Анализ эффективности

В соответствии с планом статистического анализа исследования AB07015 (версия 1.0 от 18 октября 2019 г.) общая оцениваемая популяция была определена следующим образом:

10 пациенты в выборке для полного анализа (FAS) с тяжелой астмой, уже получавшие кортикостероиды для перорального введения в минимальной суточной дозе 5 мг в преднизоновом эквиваленте, в течение не менее 3 месяцев до скрининга».

Полная выборка для анализа (FAS) определяется как все рандомизированные пациенты с исключением следующих пациентов:

- 15 а) Пациенты из центров с критическими нарушениями требований надлежащей клинической практики (GCP);
- б) Пациенты, не получавшие исследуемый препарат;
- с) Пациенты с ошибкой рандомизации (рандомизированы дважды в двух разных центрах);
- 20 д) Пациенты без эталонной дозы кортикостероидов для перорального применения (OCS) во время скрининга и на исходном уровне.

Анализ в подгруппах проводили с когортной категоризацией пациентов с тяжелой астмой по количеству эозинофилов в крови на исходном уровне.

Первичной конечной точкой эффективности была определена частота тяжелых обострений астмы, скорректированная по доступному числу человеко-лет (время до окончания

25 лечения) при полном воздействии (основной период + период продления лечения/отлучения от лечения).

Частота тяжелых обострений астмы анализировалась с помощью модели регрессии Пуассона (логарифмическая связывающая функция и распределение Пуассона).

В конце исследования АВ07015 применяли глобальный пороговый уровень для первичного анализа, определяемый как 36 недель после последней рандомизации.

Вторичные конечные точки эффективности включали:

- Частота тяжелых обострений астмы на 36 неделе;
- 5 - Время до первого тяжелого обострения астмы;
- Доля пациентов, испытывающих по меньшей мере одно тяжелое обострение астмы на 36 неделе и в общем исследовании;
- Общая частота обострений астмы (тяжелых и умеренных) на 36 неделе и в общем исследовании;
- 10 - Время до первого обострения астмы (тяжелого или умеренного);
- Доля пациентов, испытывающих по меньшей мере одно тяжелое или умеренное обострение астмы на 36 неделе и в общем исследовании;
- Оценка по опроснику по контролю над астмой (ACQ) на 36 неделе;
- Опросник оценки качества жизни у больных бронхиальной астмой (AQLQ) на 36
- 15 неделе;
- Объем воздуха при форсированном выдохе за секунду (ОФВ₁) на 36 неделе;
- Форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) на 36 неделе;
- Изменение доз кортикостероидов для перорального введения после исходного уровня на 36 неделе.

20 **Результаты**

Всего 419 пациентов были рандомизированы для участия в исследовании АВ07015. Полная выборка для анализа (FAS) включала 402 пациента; 269 пациентов в группе маситиниба и 133 пациента в группе плацебо. Исследуемая популяция для анализа первичной конечной точки (*т.е.* пациенты с тяжелой астмой, уже получавшие кортикостероиды для

25 перорального введения в минимальной суточной дозе преднизона, превышающей 5 мг, или эквивалентной дозе в течение по меньшей мере 3 месяцев до скрининга) включала 355 пациентов; 240 пациентов в группе маситиниба и 115 пациентов в группе плацебо. Из них 268 пациентов имели повышенное содержание эозинофилов в крови не менее 150 клеток/мкл; 181 пациент в группе маситиниба и 87 пациентов в группе плацебо.

30 Средняя экспозиция препарата (маситиниба или плацебо) в группах лечения была хорошо сопоставимой (*т.е.* примерно в соотношении 1:1) в общей популяции и во всех подгруппах. При отношении рандомизации для маситиниба и плацебо 2:1, соответственно, общая

экспозиция в исследовании (в годах) также составляла приблизительно 2:1; например, 273 в сравнении с 132,5 лет, соответственно, в популяции первичного анализа и 198,6 в сравнении с 97,8 лет, соответственно, в когорте с повышенным содержанием эозинофилов в крови не менее 150 клеток/мкл.

- 5 Поскольку эозинофильное воспаление коррелирует с тяжестью астмы, было интересно провести анализы подгрупп по содержанию эозинофилов в крови. В **таблице 2** ниже представлены результаты относительно эффекта лечения маситинибом в сравнении с плацебо (относительный риск обострений астмы, требующих стероидной терапии) в различных когортах с определенным содержанием эозинофилов крови и дополнительных
- 10 когортах (с учетом популяции для первичного анализа эффективности). Частоту случаев обострения астмы анализируют с использованием регрессии Пуассона с группой лечения (маситиниб, плацебо) в качестве исследуемой первичной переменной (ковариаты).

- В когорте, в которой содержание эозинофилов в крови было не менее 150 клеток/мкл (181 в сравнении с 87 пациентами в группах маситиниба и плацебо, соответственно), частота
- 15 обострений у пациентов, получавших маситиниб, составляла 0,34 тяжелых обострения в год в сравнении 0,48 тяжелыми обострениями в год у пациентов, получавших плацебо. Соответствующий риск обострений астмы составил 0,66, что эквивалентно снижению (смягчению) тяжелых обострений на 33% у пациентов, получавших маситиниб, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Для сравнения, дополнительная когорта,
- 20 *т. е.* подгруппа пациентов с уровнем эозинофилов в крови менее 150 клеток/мкл (59 в сравнении с 28 пациентами в группах маситиниба и плацебо, соответственно), не показала заметной разницы в частоте обострений (0,36 в сравнении с 0,37 тяжелых обострений в год, соответственно). Соответствующий риск обострений астмы составил 0,97, что эквивалентно снижению тяжелых обострений на 3% у пациентов, получавших маситиниб,
- 25 по сравнению с пациентами, получавшими плацебо.

- В дальнейших анализах изучали подгруппы фенотипа тяжелой астмы с воспалением 2-го типа. В когорте с уровнем эозинофилов в крови в диапазоне от 150 до 300 клеток/мкл (89 в сравнении с 35 пациентами в группах маситиниба и плацебо, соответственно) частота обострений у пациентов, получавших маситиниб, составляла 0,38
- 30 тяжелых обострений в год в сравнении с 0,53 тяжелых обострений в год у пациентов, получавших плацебо. Соответствующий относительный риск обострений астмы составлял 0,72, что эквивалентно снижению (смягчению) тяжелых обострений на 28% у пациентов,

получавших маситиниб, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Аналогичным образом, в когорте с уровнем эозинофилов в крови, не менее 300 клеток/мкл (95 в сравнении с 52 пациентами в группах маситиниба и плацебо, соответственно) частота обострений у пациентов, получавших маситиниб, составляла 0,29 тяжелых обострений в год в сравнении с 0,50 тяжелых обострений в год у пациентов, получавших плацебо. Соответствующий относительный риск обострений астмы составлял 0,59, что эквивалентно снижению (смягчению) тяжелых обострений на 41% у пациентов, получавших маситиниб, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Для сравнения, вышеупомянутая подгруппа с уровнем эозинофилов в крови менее 150 клеток/мкл, не показала заметной разницы в частоте обострений.

На основании полученных результатов можно заключить, что маситиниб эффективен у пациентов с тяжелой астмой с повышенным уровнем эозинофилов, что соответствует пациентам с астмой с воспалением 2-го типа. Следует отметить, что маситиниб оказывает явный терапевтический эффект в отношении указанного фенотипа тяжелой астмы с воспалением 2-го типа, включая подгруппу с трудноизлечимыми пациентами с уровнем эозинофилов в диапазоне от 150 до 300 клеток/мкл.

Таблица 2: Эффект лечения маситинибом у пациентов, нуждающихся в стероидной терапии, с учетом годовой частоты обострений и относительного риска обострений астмы в зависимости от уровня эозинофилов в крови

Популяция	Средняя экспозиция (в годах)		Число тяжелых обострений		Ежегодная частота обострений		Относительный риск (Оценка)	Сокращение тяжелых обострений
	Маситиниб	Плацебо	Маситиниб	Плацебо	Маситиниб	Плацебо		
содержание эозинофилов в крови не менее 150 клеток/мкл (N=268) (M: 181, P: 87)	1,10	1,12	67 (n=39)	50 (n=24)	0,34	0,48	0,66	34%
содержание эозинофилов в крови менее 150 клеток/мкл (N=87) (M: 59, P: 28)	1,26	1,24	27 (n=15)	13 (n=7)	0,36	0,37	0,97	3%
содержание эозинофилов в крови в диапазоне от 150 до 300 клеток/мкл (N=121) (M: 86, P: 35)	1,17	1,06	38 (n=20)	21 (n=11)	0,38	0,53	0,72	28%
содержание эозинофилов в крови более 300 клеток/мкл (N=147) (M: 95, P: 52)	1,04	1,12	29 (n=19)	29 (n=13)	0,29	0,50	0,59	41%
содержание эозинофилов в крови не более 300 клеток/мкл (N=208) (M: 145, P: 63)	1,20	1,18	65 (n=35)	34 (n=18)	0,37	0,46	0,81	19%

N: общее количество пациентов; n: количество пациентов с тяжелыми обострениями; M: количество пациентов, получавших маситиниб; P: количество пациентов, получавших плацебо.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Маситиниб или его фармацевтически приемлемая соль или сольват для применения для лечения астмы у субъекта, нуждающегося в этом, причем субъект имеет содержание эозинофилов в крови на исходном уровне в диапазоне от 150 клеток/мкл до 300 клеток/мкл.
2. Маситиниб или его фармацевтически приемлемая соль или сольват для применения по п. 1, отличающийся тем, что астма представляет собой астму с воспалением 2-го типа.
3. Маситиниб или его фармацевтически приемлемая соль или сольват для применения по пп. 1 или 2, отличающийся тем, что астма является неконтролируемой.
4. Маситиниб или его фармацевтически приемлемая соль или сольват для применения по любому из пп. 1-3, отличающийся тем, что астма не контролируется кортикостероидами для ингаляционного введения и/или кортикостероидами для перорального введения.
5. Маситиниб или его фармацевтически приемлемая соль или сольват для применения по любому из пп. 1-4, отличающийся тем, что астма не контролируется биологическими агентами.
6. Маситиниб или его фармацевтически приемлемая соль или сольват для применения по любому из пп. 1-5, отличающийся тем, что фармацевтически приемлемая соль или сольват маситиниба представляет собой мезилат маситиниба.
7. Маситиниб или его фармацевтически приемлемая соль или сольват для применения по любому из пп. 1-6, отличающийся тем, что маситиниб или его фармацевтически приемлемая соль или сольват предназначена для перорального введения.
8. Маситиниб или его фармацевтически приемлемая соль или сольват для применения по любому из пп. 1-7, отличающийся тем, что маситиниб или его фармацевтически приемлемая соль или сольват предназначена для введения в дозе от приблизительно 1 мг/кг/сут до приблизительно 12 мг/кг/сут, предпочтительно от приблизительно 3 мг/кг/сут до приблизительно 6 мг/кг/сут.

9. Маситиниб или его фармацевтически приемлемая соль или сольват для применения по любому из пп. **1-8**, отличающийся тем, что маситиниб или его фармацевтически приемлемая соль или сольват предназначена для введения в дозе примерно 3 мг/кг/сут, 4,5 мг/кг/сут или 6 мг/кг/сут.
- 5 10. Маситиниб или его фармацевтически приемлемая соль или сольват для применения по любому из пп. **1-9**, отличающийся тем, что маситиниб или его фармацевтически приемлемая соль или сольват предназначена для введения по меньшей мере с другим фармацевтически активным агентом.
- 10 11. Маситиниб или его фармацевтически приемлемая соль или сольват для применения по п. **10**, отличающийся тем, что по меньшей мере другой фармацевтически активный агент выбран из группы, состоящей из биологических агентов, кортикостероидов, бронхолитиков, модификаторов лейкотриена, препаратов неотложной терапии и любых их комбинаций.
- 15 12. Маситиниб или его фармацевтически приемлемая соль или сольват для применения по пп. **10** или **11**, отличающийся тем, что по меньшей мере другой фармацевтически активный агент представляет собой биологический агент, выбранный из группы, состоящей из анти-IgE агентов и антицитокиновых агентов.
- 20 13. Маситиниб или его фармацевтически приемлемая соль или сольват для применения по п. **12**, отличающийся тем, что указанный биологический агент представляет собой анти-IL-5 агент.
- 25 14. Маситиниб или его фармацевтически приемлемая соль или сольват для применения по любому из пп. **10-13**, отличающийся тем, что по меньшей мере другой фармацевтически активный агент подлежит применению в качестве терапии первой линии, а маситиниб или его фармацевтически приемлемую соль или сольват в качестве терапии второй линии.