

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202292401** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.11.15

(51) Int. Cl. *A61K 39/395* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.03.11

(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ СВЯЗАННЫХ С COVID-19 СОСТОЯНИЙ

(31) 62/988,876; 63/038,570

(32) 2020.03.12; 2020.06.12

(33) US

(86) PCT/US2021/021951

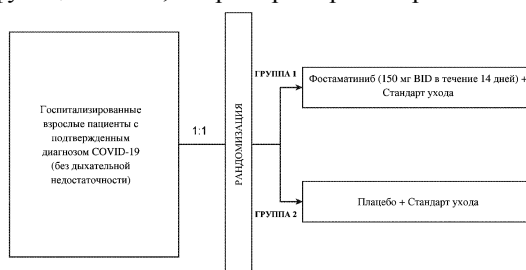
(87) WO 2021/183790 2021.09.16

(71) Заявитель:
РИГЕЛ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:
Масуда Эстебан, Марковцов Вадим
(US)

(74) Представитель:
**Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатьев
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В.,
Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)**

(57) В настоящем документе представлен ряд способов, которые включают введение пациенту фостаматиниба, его активного компонента или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления способ может включать введение фостаматиниба, его активного компонента или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, у которого имеется наличие или подозревается наличие инфекции COVID-19. В некоторых вариантах осуществления способ может включать введение фостаматиниба, его активного компонента или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, у которого имеется наличие, подозревается наличие или ожидается развитие острого респираторного дистресс-синдрома, острого поражения почек и/или тромбоза. В некоторых вариантах осуществления способ может включать введение фостаматиниба, его активного компонента или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, у которого имеется наличие, подозревается наличие или ожидается развитие симптомов, связанных с цитокиновым ответом. Аспекты способов могут дополнительно включать идентификацию пациента с нарушением функции почек, например острым поражением почек, и/или тромбозом.



A1

202292401

202292401

A1

СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ СВЯЗАННЫХ С COVID-19 СОСТОЯНИЙ

ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Согласно настоящей заявке заявляется приоритет в соответствии с предварительными заявками на выдачу патента США №№ 62/988876, поданной 12 марта 2020 г., и 63/038570, поданной 12 июня 2020 г., причем данные заявки включены посредством ссылки во всей своей полноте.

ВВЕДЕНИЕ

[0002] Первоначальные отчеты показали, что COVID-19 связан с тяжелыми заболеваниями, которые требуют интенсивной терапии в приблизительно 5% случаев. Наиболее описанной причиной для необходимости интенсивной терапии была вспомогательная искусственная вентиляция легких. Примерно две трети пациентов, требующих интенсивной терапии, имеют острый респираторный дистресс-синдром (ARDS), и наблюдается относительно большая доля пациентов, у которых имеется ARDS (например, от 35 до 50% пациентов) и которые умирают. ARDS оказывается наиболее частой причиной смерти среди пациентов, которые были инфицированы COVID-19 (см., например, Wang et al JAMA. 2020: 1585). Появляются также доказательства того, что острое поражение почек может быть тяжелым осложнением инфекции COVID-19. Острое поражение почек было отмечено у до 25% пациентов в критическом состоянии (Gabarre et al. Intensive Care Med. 2020, 46(7): 1339-1348). Кроме того, сообщается, что пациенты с COVID-19 имеют повышенный риск тромбоза (Khan et al. J. Vasc. Surg. 2020, S0741-5214(20)31157-5).

[0003] Сообщалось о высоких уровнях воспалительных цитокинов в ходе перенесения инфекции COVID-19. Эти цитокины включают интерфероны, интерлейкины, хемокины, колониестимулирующие факторы и факторы некроза опухолей и способствуют симптомам коронавирусной инфекции. Сверхпродуцирование провоспалительных цитокинов может приводить к "цитокиновому шторму", при котором воспаление распространяется по организму посредством кровотока. Одним последствием цитокинового шторма является острое повреждение легких, которое может прогрессировать в более тяжелую форму, называемую острым респираторным дистресс-синдром. Другое последствие цитокинового шторма включает отказ множества органов, включая, например, сердечную недостаточность и острое поражение почек.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0004] В настоящем изобретении представлен, помимо прочего, способ лечения острого респираторного дистресс-синдрома, в частности путь повышения показателя

выживаемости пациентов. Также представлен способ лечения острого поражения почек, в частности путь повышения показателя выживаемости пациентов. Также представлен способ лечения тромбоза, в частности путь повышения показателя выживаемости пациентов.

[0005] В настоящем документе представлен ряд способов, которые включают введение пациенту фостаматиниба, его активного компонента или его фармацевтически приемлемой соли. Также представлены способы идентификации пациента с нарушением функции почек, например острым поражением почек, и/или тромбозом (например, выявления нарушения функции почек и/или тромбоза у пациента), и введения пациенту фостаматиниба, пролекарства на его основе или его фармацевтически приемлемой соли.

[0006] В некоторых вариантах осуществления способ может включать введение фостаматиниба, его активного компонента или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, у которого имеется наличие или подозревается наличие коронавирусной инфекции, например COVID-19, связанной с тяжелым острым респираторным синдромом коронавирусной инфекции (SARS-CoV) или связанной с ближневосточным респираторным синдромом коронавирусной инфекции (MERS-CoV).

[0007] В некоторых вариантах осуществления способ может включать введение фостаматиниба, его активного компонента или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, у которого имеется наличие, подозревается наличие или ожидается развитие острого респираторного дистресс-синдрома.

[0008] В некоторых вариантах осуществления способ может включать введение фостаматиниба, его активного компонента или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, у которого имеется наличие, подозревается наличие или ожидается развитие острого поражения почек.

[0009] В некоторых вариантах осуществления способ может включать введение фостаматиниба, его активного компонента или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, у которого имеется наличие, подозревается наличие или ожидается развитие тромбоза.

[0010] В некоторых вариантах осуществления способ может включать введение фостаматиниба, его активного компонента или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, у которого имеется наличие, подозревается наличие или ожидается развитие симптомов, связанных с цитокиновым ответом, например цитокинового шторма, где цитокиновый шторм вызван сверхпродуцированием воспалительных цитокинов, например, в легких и/или почках.

[0011] В любом варианте осуществления способ может включать введение фостаматиниба, его активного компонента или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, у которого имеется наличие, подозревается наличие или ожидается развитие острой или полиорганной недостаточности, где недостаточность органов считается связанной с COVID-19.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0012] На **ФИГ. 1** продемонстрированы варианты осуществления мишеней фостаматиниба.

[0013] На **ФИГ. 2** продемонстрированы варианты осуществления мишеней (*) фостаматиниба, включая CLEC-зависимое высвобождение цитокинов врожденными иммунными клетками, активацию моноцитов или эндотелиальных клеток, вызванную иммунным комплексом, опосредованную рецептором Fc, а также активацию нейтрофилов и NETоз.

[0014] На **ФИГ. 3** продемонстрирована схема клинического испытания.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0015] В настоящем изобретении представлен, помимо прочего, способ лечения связанных с COVID-19 состояний, например связанного с COVID-19 ARDS, AKI или тромбоза, в частности путь повышения показателя выживаемости пациентов, у которых имеются связанные с COVID-19 состояния, например связанные с COVID-19 ARDS, AKI или тромбоз. Способ по настоящему изобретению также можно применять для лечения других связанных с коронавирусом заболеваний, таких как SARS и MERS, поскольку некоторые из симптомов всех этих коронавирусных инфекций имеют одну и ту же первопричину (например, цитокиновый шторм в легких и/или почках).

[0016] В настоящем документе представлен ряд способов, которые включают введение пациенту фостаматиниба, его активного компонента или его фармацевтически приемлемой соли.

[0017] Перед дальнейшим описанием настоящего изобретения следует понять, что настоящее изобретение не ограничено конкретными описанными вариантами осуществления, поскольку они могут, конечно, меняться. Также следует понимать, что используемая в настоящем документе терминология предназначена только для описания конкретных вариантов осуществления и не предназначена для ограничения, поскольку объем настоящего изобретения будет ограничен только прилагаемой формулой изобретения.

[0018] Следует отметить, что при использовании в настоящем документе и в приложенной формуле изобретения формы единственного числа включают ссылки на множественное число, если контекст явно не указывает иное. Далее следует отметить, что

формула изобретения может быть составлена таким образом, чтобы исключать любой необязательный элемент. Как таковое, это заявление предназначено служить предшествующей основой для использования такой исключительной терминологии, как "исключительно", "только" и т. п., в отношении перечисления элементов в пункте формулы изобретения или использования "отрицательного" ограничения.

[0019] В случаях, где представлен диапазон значений, понимается, что конкретно рассматривается каждое промежуточное значение, до десятых единицы нижнего предела, если контекст явно не указывает на иное, между верхним и нижним пределом этого диапазона и любое другое указанное или промежуточное значение в этом указанном диапазоне. Верхний и нижний пределы этих меньших диапазонов могут независимо быть включены в меньшие диапазоны и также охватываются настоящим изобретением с учетом любого специально исключенного предела в указанном диапазоне. Если указанный диапазон включает один предел или оба предела, диапазоны, исключаящие один из этих включенных пределов или оба из них, также включены в настоящее изобретение.

[0020] Публикации, обсуждаемые в настоящем документе, представлены исключительно для их раскрытия до даты подачи настоящей заявки. Ничто в настоящем документе не должно быть истолковано как допущение того, что настоящее изобретение не имеет права предшествовать такой публикации ввиду предшествующего изобретения. Кроме того, указанные даты публикации могут отличаться от фактических дат публикации, которые могут потребовать независимого подтверждения.

[0021] Если не определено иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют такое же значение, которое обычно понимает рядовой специалист в той области техники, к которой относится настоящее изобретение. Хотя в практическом осуществлении или испытании настоящего изобретения можно также применять любые способы и материалы, аналогичные или эквивалентные таковым, которые описаны в настоящем документе, предпочтительные способы и материалы будут описаны ниже. Все публикации, указанные в настоящем документе, включены в настоящий документ посредством ссылки для раскрытия и описания способов и/или материалов, применительно к которым цитируются публикации.

[0022] Если не указано иное, способы и методики согласно вариантам осуществления настоящего изобретения обычно выполняются в соответствии с традиционными способами, хорошо известными в данной области техники, и как описано в различных общих и более конкретных ссылках, которые цитируются и обсуждаются в настоящем описании. См., например, Loudon, Organic Chemistry, Fourth Edition, New York: Oxford University Press, 2002, pp. 360-361, 1084-1085; Smith and March, March's Advanced Organic

Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, Fifth Edition, Wiley-Interscience, 2001 или Vogel, A Textbook of Practical Organic Chemistry, Including Qualitative Organic Analysis, Fourth Edition, New York: Longman, 1978.

[0023] Номенклатура, используемая в настоящем документе для определения названий предложенных соединений, показана в примерах в настоящем документе. Эта номенклатура обычно формировалась с помощью коммерчески доступного программного обеспечения AutoNom (MDL, Сан-Леандро, Калифорния).

Термины

[0024] Следующие термины имеют следующие значения, если не указано иное. Любые неопределенные термины имеют свои, определенные в данной области техники значения.

[0025] Термин "острый респираторный дистресс-синдром" или "ARDS" относится к синдрому, характеризующемуся тяжелой одышкой, затрудненным и необычно быстрым дыханием, низким кровяным давлением, помрачением сознания и сильной усталостью. Этот синдром можно диагностировать на основании отношения P_{aO_2}/F_{iO_2} менее чем 300 мм рт. ст. несмотря на PEEP более чем 5 см H₂O (Fan et al JAMA. 319: 698-71).

[0026] ARDS возникает, когда жидкость накапливается в альвеолах легких. Жидкость предотвращает заполнение легких достаточным количеством воздуха, ограничивая количество кислорода, которое достигает кровотока, что, в свою очередь, лишает органы кислорода, который им нужен для функционирования. Симптомы ARDS могут изменяться по интенсивности, в зависимости от его причины и тяжести. Тяжелая одышка – отличительный признак ARDS – обычно развивается за время от нескольких часов до нескольких дней после инфицирования COVID-19. Многие люди, у которых развивается ARDS, не выживают, и риск смерти повышается с возрастом и тяжестью заболевания. Среди пациентов, которые пережили ARDS, некоторые полностью восстановились, при этом у других имеется сохраняющееся повреждение их легких. ARDS может называться острым повреждением легких (ALI) в некоторых публикациях.

[0027] Термин "острое поражение почек", или "AKI", или "острое повреждение почек", или "ARI", или "острая почечная недостаточность", или "ARF", при использовании в настоящем документе в его обычном смысле относится к синдрому, характеризующемуся резким снижением функции почек, включая, например, способность выводить шлаки из крови пациента. AKI характеризуется снижением скорости клубочковой фильтрации, диуреза или обоими признаками. Эта потеря фильтровальной способности приводит к удержанию азотистых (мочевина и креатинин) и неазотистых шлаков, которые обычно выводятся почками, снижению диуреза или к обоим последствиям. AKI можно классифицировать как прerenальное, внутреннее почечное или постренальное по

этиологии. Внутреннее заболевание почек можно дополнительно разделить на клубочковую, канальцевую, интерстициальную и сосудистую аномалии. АКІ сопровождается воспалительным ответом, который, если не проверяется, может приводить к фиброзу в почках и хронической почечной недостаточности. АКІ обычно возникает в течение периода часов или дней и потенциально является необратимым. АКІ можно охарактеризовать как резкое (т. е., например, в течение 14 дней, в течение 7 дней, в течение 72 часов или в течение 48 часов) снижение функции почек, определяемое по абсолютному повышению уровня креатинина в сыворотке крови, превышающему или равному 0,3 мг/дл ($\geq 26,4$ мкмоль/л), процентному повышению уровня креатинина в сыворотке крови, превышающему или равному 50% (1,5-кратное повышение относительно исходного уровня) или снижению диуреза (документально подтвержденная олигурия менее чем 0,5 мл/кг в час в течение по меньшей мере 6 часов). Факторы риска включают, например, субъекта, подвергающегося или который должен подвергнуться обширной сосудистой хирургии, аорто-коронарному шунтированию или другому хирургическому вмешательству на сердце; субъекта, имеющего уже существующую застойную сердечную недостаточность, преэклампсию, эклампсию, сахарный диабет, гипертензию, заболевание коронарной артерии, протеинурию, почечную недостаточность, клубочковую фильтрацию ниже нормального диапазона, цирроз, креатинин в сыворотке выше нормального диапазона или сепсис; или субъект подвергается действию НПВП, циклоспоринов, такролимуса, аминогликозидов, фоскарнета, этиленгликоля, гемоглобина, миоглобина, ифосфамида, тяжелых металлов, метотрексата, рентгеноконтрастных средств или стрептозотоцина. Этот перечень не является ограничивающим.

[0028] Термин "нарушение функций почек" при использовании в настоящем документе предназначен включать в себя нарушения работы почек, заболевание почек, дисфункцию почек, рак почек, отсутствие по меньшей мере одной почки из-за происшествий, хирургического удаления или генетических нарушений или другие состояния, при которых одна или обе почки функционируют ненадлежащим образом. Термин нарушение функций почек может включать острое поражение почек.

[0029] Термин "тромбоз" при использовании в настоящем документе в его обычном смысле относится к нарушению свертывания крови, которому способствует избыток тромбоцитов. Тромбоз может относиться к образованию тромба (сгустка крови) внутри кровеносного сосуда. Термин охватывает без ограничения артериальный и венозный тромбоз, включая тромбоз глубоких вен, тромбоз воротной вены, тромбоз яремной вены, тромбоз почечной вены, инсульт, инфаркт миокарда, синдром Бадда-Киари, болезнь Педжета-Шреттера и тромбоз церебрального венозного синуса. В некоторых вариантах

осуществления у пациента повышается риск случая тромбоза относительно общей популяции (например, как измерено по общепризнанным факторам риска). В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется один или несколько факторов риска, что приводит к наличию у пациента высокого риска развития тромбоза относительно общей популяции. Факторы риска тромбоза включают, например, классические факторы риска для сердечно-сосудистых заболеваний: гиперлипидемия, курение, диабет, гипертензия и избыточный вес; сильные классические факторы риска венозной тромбоэмболии: травмы или переломы, крупное ортопедическое хирургическое вмешательство и онкологическая хирургия; умеренные классические факторы риска венозной тромбоэмболии: неонкологическая хирургия, применение пероральных контрацептивов и гормонозаместительная терапия, беременность и послеродовой период, гиперкоагуляция и предыдущая венозная тромбоэмболия; и слабые классические факторы риска венозной тромбоэмболии: возраст, постельный режим (более 3 дней), длительные путешествия и метаболический синдром. Дополнительные факторы риска включают наследственные, приобретенные и смешанные факторы риска для тромбоза, связанные со свертыванием или метаболизмом, такие как, например, наследственные: дефицит антифосфолипидного синдрома, дефицит белка C, дефицит белка S, фактор V Лейдена, протромбин G20210A; приобретенные: антифосфолипидный синдром; смешанные: гипергомоцистеинемия, повышенные уровни фибриногена, повышенные уровни фактора VIII, повышенные уровни фактора IX. В некоторых случаях применение гепарина может повышать риск тромбоза, включая, например, вызванную гепарином тромбоцитопению (HIT). Заболевания и состояния, связанные с тромбозом, включают без ограничения острый венозный тромбоз, эмболию легких, тромбоз при беременности, геморрагический некроз кожи, острый или хронический генерализованный тромбогеморрагический синдром (DIC), сепсис, вызванный коагулопатией (SIC), образование сгустков из-за хирургического вмешательства, длительный постельный режим, длительные периоды иммобилизации, венозный тромбоз, молниеносную менингококкемию, острый тромботический инсульт, острую коронарную окклюзию, острую окклюзию периферических артерий, массивную эмболию легких, тромбоз подмышечных вен, массивный тромбоз подвздошно-бедренной вены, закупоренные артериальные канюли, закупоренные венозные канюли, кардиомиопатию, веноокклюзионную болезнь печени, гипотензию, сниженный сердечный выброс, сниженное сопротивление сосудов, легочную гипертензию, уменьшенную растяжимость легкого, лейкопению, тромбоцитопению (например, иммунную тромбоцитопению) и иммунную тромбоцитарную пурпуру. Субъекта с риском тромбоза можно контролировать с помощью способов, известных специалистам в данной области, для поддержания

гемостаза у пациентов с риском тромбоза. Примеры методов контроля пациентов с риском тромбоза включают без ограничения цифровую субтракционную ангиографию, *in vitro* анализы или неинвазивные методы. Примеры *in vitro* анализов, пригодных для идентификации и контроля субъектов с риском тромбоза и для лечения с помощью способов по настоящему изобретению, включают без ограничения функциональные анализы и анализы обнаружения антител.

[0030] Термин "случай тромбоза" включает без ограничения тромботические нарушения, такие как инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, инсульт, эмболия легких, преходящее нарушение мозгового кровообращения, тромбоз глубоких вен, тромботическая реокклюзия и тромбоз периферических сосудов. Случай тромбоза также включает тромботическую реокклюзию, которая возникает после процедуры коронарного вмешательства или тромболитической терапии. Термин "случай тромбоза" означает любое нарушение, которое включает блокаду или частичную блокаду артерии или вены в результате образования тромба.

[0031] Термин "COVID-19" относится к коронавирусу COVID-19 (ранее известному как 2019-nCoV), который впервые возник в Ухане, Китай.

[0032] Термин "связанный с COVID-19 ARDS" относится к ARDS, который вызван инфекцией COVID-19. Пациентов, имеющих связанный с COVID-19 ARDS, можно было диагностировать как имеющих инфекцию COVID-19, они могли контактировать с другим человеком, имеющим инфекцию COVID-19, или у них могло подозреваться наличие инфекции COVID-19 на основании их симптомов.

[0033] Термин "связанное с COVID-19 AKI" относится к AKI, которое вызвано инфекцией COVID-19. Пациентов, имеющих связанное с COVID-19 AKI, можно было диагностировать как имеющих инфекцию COVID-19, они могли контактировать с другим человеком, имеющим инфекцию COVID-19, или у них могло подозреваться наличие инфекции COVID-19 на основании их симптомов. В некоторых случаях связанное с COVID-19 AKI включает AKI с симптомами, описанными, например, в Batlle et al. J. AM. SOC. NEPHROL. 2020, 31(7): 1380-1383 и Gabarre et al. Intensive Care Med. 2020, 46(7): 1339-1348, раскрытие которых включено в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[0034] Термин "связанный с COVID-19 тромбоз" относится к тромбозу, который вызван инфекцией COVID-19. Пациентов, имеющих связанный с COVID-19 тромбоз, можно было диагностировать как имеющих инфекцию COVID-19, они могли контактировать с другим человеком, имеющим инфекцию COVID-19, или у них могло подозреваться наличие инфекции COVID-19 на основании их симптомов. В некоторых случаях связанный с

COVID-19 тромбоз включает любые симптомы, описанные, например, в Connors et al. Blood 2020, 135(23): 2033-2040 и Bikdeli et al. J. Am. Coll. Cardiol. 2020, 75(23): 2950-73, раскрытие которых включено в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[0035] Термин "связанный с COVID-19" относится к симптому или показанию, которое развивается в течение 28 дней госпитализации/признаков инфекции COVID-19.

[0036] Термин "лечение" относится к ослаблению симптомов. В случае связанного с COVID-19 ARDS успешное лечение может включать уменьшение одышки, менее затрудненное или менее быстрое дыхание, более высокое кровяное давление, снижение помрачения сознания и/или снижение усталости. Лечение можно проводить профилактически, т. е. перед началом ARDS. Профилактическое лечение предотвращает ARDS и может проводиться у пациентов, которые имеют или у которых подозревается наличие инфекции COVID-19, но без серьезных симптомов ARDS. Например, профилактическое лечение можно проводить у пациентов, у которых имеется кашель без других симптомов ARDS.

[0037] В случае связанного с COVID-19 AKI успешное лечение может включать повышенную функцию почек. Функция почек может оцениваться путем измерения уровней креатинина в сыворотке крови, клиренса креатинина в сыворотке крови или уровней азота мочевины в крови. В некоторых случаях успешное лечение включает снижение метаболического ацидоза, гиперкалиемии, олигурии или анурии, азотемии, восстановление баланса жидкостей организма и улучшенные эффекты на другие системы органов. Лечение можно проводить профилактически, т. е. перед началом AKI. Профилактическое лечение предотвращает AKI и может проводиться в случае пациентов, которые имеют или у которых подозревается наличие инфекции COVID-19, но без серьезных симптомов AKI. Например, профилактическое лечение может проводиться в случае пациентов, которые имеют одно или несколько из повышенного креатинина в сыворотке или моче, гематурии, гипопроteinемии, сниженных уровней антитромбина III, гипоальбуминемии, лейкоцитурии или протеинурии без других симптомов AKI.

[0038] В случае связанного с COVID-19 тромбоза успешное лечение может включать улучшение профиля свертывания крови субъекта или предупреждение, замедление, задержку или приостановку ухудшения профиля свертывания крови, из-за которых субъект находится в опасности. Профиль свертывания крови можно оценивать путем измерения одного или нескольких параметров свертывания, включая, например, уровень в сыворотке крови субъекта одного или нескольких из D-димера, фактора II, фактора V (например, фактора V Лейдена), фактора VII, фактора VIII, фактора IX, фактора XI, фактора XII, фактора XIII, продуктов разложения F/фибрина, комплекса тромбина-антитромбина 111,

фибриногена, плазминогена, протромбина и фактора фон Виллебранда. Дополнительные параметры свертывания крови, которые можно измерять для профиля свертывания крови, включают, например, протромбиновое время, тромбопластиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время (аРТТ), активность антитромбина, количество тромбоцитов, уровни С-белка и уровни S-белка. Кроме того, уровни С-реактивного белка можно также оценивать у пациента перед лечением и, если они повышены, это можно использовать в качестве дополнительного показателя касательно повышенного риска тромбоза у пациента.

[0039] "Алкил" сам по себе или в качестве части другого заместителя относится к насыщенному или ненасыщенному разветвленному, прямоцепочечному или циклическому одновалентному углеводородному радикалу, содержащему указанное число атомов углерода (т. е. C1-C6 означает один - шесть атомов углерода), который получен путем удаления одного атома водорода от одного атома углерода в исходном алкане, алкене или алкине. Типичные алкильные группы включают без ограничения метил; этилы, такие как этанил, этенил, этинил; пропилы, такие как пропан-1-ил, пропан-2-ил, циклопропан-1-ил, проп-1-ен-1-ил, проп-1-ен-2-ил, проп-2-ен-1-ил, циклопроп-1-ен-1-ил; циклопроп-2-ен-1-ил, проп-1-ин-1-ил, проп-2-ин-1-ил и т. д.; бутилы, такие как бутан-1-ил, бутан-2-ил, 2-метилпропан-1-ил, 2-метилпропан-2-ил, циклобутан-1-ил, бут-1-ен-1-ил, бут-1-ен-2-ил, 2-метилпроп-1-ен-1-ил, бут-2-ен-1-ил, бут-2-ен-2-ил, бута-1,3-диен-1-ил, бута-1,3-диен-2-ил, циклобут-1-ен-1-ил, циклобут-1-ен-3-ил, циклобута-1,3-диен-1-ил, бут-1-ин-1-ил, бут-1-ин-3-ил, бут-3-ин-1-ил и т. д. и подобные. Если предполагаются конкретные уровни насыщения, используется номенклатура "алканил", "алкенил" и/или "алкинил", как определено ниже. Используемый в настоящем документе "низший алкил" означает (C1-C8)алкил.

[0040] "Алканил" сам по себе или в качестве части другого заместителя относится к насыщенному разветвленному, прямоцепочечному или циклическому алкилу, полученному удалением одного атома водорода от одного атома углерода в исходном алкане. Типичные алканильные группы включают без ограничения метанил; этанил; пропанилы, такие как пропан-1-ил, пропан-2-ил (изопропил), циклопропан-1-ил и т. д.; бутанилы, такие как бутан-1-ил, бутан-2-ил (втор-бутил), 2-метилпропан-1-ил (изобутил), 2-метилпропан-2-ил (трет-бутил), циклобутан-1-ил и т. д. и подобные. Используемый в настоящем документе "низший алканил" означает (C1-C8)алканил.

[0041] "Алкенил" сам по себе или в качестве части другого заместителя относится к ненасыщенному разветвленному, прямоцепочечному или циклическому алкилу, имеющему по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь, полученному

удалением одного атома водорода от одного атома углерода в исходном алкене. Группа может находиться либо в цис-, либо в транс-конформации относительно двойной(двойных) связи(связей). Типичные алкенильные группы включают без ограничения этенил, пропенилы, такие как проп-1-ен-1-ил, проп-1-ен-2-ил, проп-2-ен-1-ил, проп-2-ен-2-ил, циклопроп-1-ен-1-ил; циклопроп-2-ен-1-ил; бутенилы, такие как бут-1-ен-1-ил, бут-1-ен-2-ил, 2-метилпроп-1-ен-1-ил, бут-2-ен-1-ил, бут-2-ен-2-ил, бута-1,3-диен-1-ил, бута-1,3-диен-2-ил, циклобут-1-ен-1-ил, циклобут-1-ен-3-ил, циклобута-1,3-диен-1-ил и т. д. и подобные. Используемый в настоящем документе "низший алкенил" означает (C2-C8)алкенил.

[0042] "Алкинил" сам по себе или в качестве части другого заместителя относится к ненасыщенному разветвленному, прямоцепочечному или циклическому алкилу, имеющему по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь, полученному удалением одного атома водорода от одного атома углерода в исходном алкине. Типичные алкинильные группы включают без ограничения этинил, пропинилы, такие как проп-1-ин-1-ил, проп-2-ин-1-ил и т. д.; бутинилы, такие как бут-1-ин-1-ил, бут-1-ин-3-ил, бут-3-ин-1-ил и т. д. и подобные. Используемый в настоящем документе "низший алкинил" означает (C2-C8)алкинил.

[0043] "Алкилдиил" сам по себе или в качестве части другого заместителя относится к насыщенной или ненасыщенной разветвленной, прямоцепочечной или циклической двухвалентной углеводородной группе, содержащей указанное число атомов углерода (т. е. C1-C6 означает от одного до шести атомов углерода), полученной удалением одного атома водорода от каждого из двух различных атомов углерода в исходном алкане, алкене или алкине или путем удаления двух атомов водорода от одного атома углерода в исходном алкане, алкене или алкине. Два одновалентных центра радикала или каждая валентность двухвалентного центра радикала могут образовывать связи с одним и тем же или различными атомами. Типичные алкилдиильные группы включают без ограничения метандиил; этилдиилы, такие как этан-1,1-диил, этан-1,2-диил, этен-1,1-диил, этен-1,2-диил; пропилдиилы, такие как пропан-1,1-диил, пропан-1,2-диил, пропан-2,2-диил, пропан-1,3-диил, циклопропан-1,1-диил, циклопропан-1,2-диил, проп-1-ен-1,1-диил, проп-1-ен-1,2-диил, проп-2-ен-1,2-диил, проп-1-ен-1,3-диил, циклопроп-1-ен-1,2-диил, циклопроп-2-ен-1,2-диил, циклопроп-2-ен-1,1-диил, проп-1-ин-1,3-диил и т. д.; бутилдиилы, такие как бутан-1,1-диил, бутан-1,2-диил, бутан-1,3-диил, бутан-1,4-диил, бутан-2,2-диил, 2-метилпропан-1,1-диил, 2-метилпропан-1,2-диил, циклобутан-1,1-диил; циклобутан-1,2-диил, циклобутан-1,3-диил, бут-1-ен-1,1-диил, бут-1-ен-1,2-диил, бут-1-ен-1,3-диил, бут-1-ен-1,4-диил, 2-метилпроп-1-ен-1,1-диил, 2-метанилиденпропан-1,1-диил, бута-1,3-диен-

1,1-диил, бута-1,3-диен-1,2-диил, бута-1,3-диен-1,3-диил, бута-1,3-диен-1,4-диил, циклобут-1-ен-1,2-диил, циклобут-1-ен-1,3-диил, циклобут-2-ен-1,2-диил, циклобута-1,3-диен-1,2-диил, циклобута-1,3-диен-1,3-диил, бут-1-ин-1,3-диил, бут-1-ин-1,4-диил, бута-1,3-диин-1,4-диил и т. д.; и подобные. Если предполагаются конкретные уровни насыщения, используется номенклатура алканилдиил, алкенилдиил и/или алкинилдиил. Если конкретно предполагается, что две валентности находятся на одном и том же атоме углерода, используется номенклатура "алкилиден". В некоторых вариантах осуществления алкилдиильная группа представляет собой (C1-C8)алкилдиил. Конкретные варианты осуществления включают насыщенные ациклические алканилдиильные группы, в которых центры радикала находятся при концевых атомах углерода, например, метандиил (метано); этан-1,2-диил (этано); пропан-1,3-диил (пропано); бутан-1,4-диил (бутано) и подобные (также называемые алкилено, определенные ниже).

[0044] "Алкилено" сам по себе или в качестве части другого заместителя относится к прямоцепочечной насыщенной или ненасыщенной алкилдиильной группе, имеющей два концевых одновалентных центра радикала, полученной путем удаления одного атома водорода от каждого из двух концевых атомов углерода в прямоцепочечном исходном алкане, алкене или алкине. Локант двойной связи или тройной связи, если есть, в конкретном алкилено указан в квадратных скобках. Типичные алкиленогруппы включают без ограничения метано; этилено, такие как этано, этено, этино; пропилено, такие как пропано, проп[1]ено, пропа[1,2]диено, проп[1]ино и т. д.; бутилено, такие как бутано, бут[1]ено, бут[2]ено, бута[1,3]диено, бут[1]ино, бут[2]ино, бута[1,3]диино и т. д.; и подобные. Если предполагаются конкретные уровни насыщения, используется номенклатура алкано, алкено и/или алкино. В некоторых вариантах осуществления алкиленогруппа представляет собой (C1-C8) или (C1-C3)алкилено. Конкретные варианты осуществления включают прямоцепочечные насыщенные алканогруппы, например метано, этано, пропано, бутано и подобные.

[0045] "Гетероалкил", "гетероалканил", "гетероалкенил", "гетероалкинил", "гетероалкилдиил" и "гетероалкилено" сами по себе или в качестве части другого заместителя относятся соответственно к алкильным, алканильным, алкенильным, алкинильным, алкилдиильным и алкиленогруппам, в которых каждый из одного или нескольких атомов углерода независимо заменен на один и тот же или разные гетероатомы или гетероатомные группы. Типичные гетероатомы и/или гетероатомные группы, которые могут заменять атомы углерода, включают без ограничения -O-, -S-, -S-O-, -NR'-, -PH-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O) NR'-, -S(O)₂NR'- и подобные, включая их комбинации, где каждый R' независимо представляет собой водород или (C1-C8)алкил.

[0046] "Циклоалкил" и "гетероциклоалкил" сами по себе или в качестве части другого заместителя относятся к циклическим версиям соответственно "алкильных" и "гетероалкильных" групп. В случае гетероалкильных групп гетероатом может занимать положение, которое прикреплено к остатку молекулы. Типичные циклоалкильные группы включают без ограничения циклопропил; циклобутилы, такие как циклобутанил и циклобутенил; цикlopентилы, такие как цикlopентанил и цикlopентенил; циклогексилы, такие как циклогексанил и циклогексенил; и подобные. Типичные гетероциклоалкильные группы включают без ограничения тетрагидрофуранил (например, тетрагидрофуран-2-ил, тетрагидрофуран-3-ил и т. д.), пиперидинил (например, пиперидин-1-ил, пиперидин-2-ил и т. д.), морфолинил (например, морфолин-3-ил, морфолин-4-ил и т. д.), пиперазинил (например, пиперазин-1-ил, пиперазин-2-ил и т. д.) и подобные.

[0047] "Ациклический гетероатомный мостик" относится к двухвалентному мостику, в котором атомы основной цепи представляют собой исключительно гетероатомы и/или гетероатомные группы. Типичные ациклические гетероатомные мостики включают без ограничения -O-, -S-, -S-O-, -NR'-, -PH-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O) NR'-, -S(O)₂NR'- и подобные, включая их комбинации, где каждый R' независимо представляет собой водород или (C1-C8)алкил.

[0048] "Исходная ароматическая кольцевая система" относится к ненасыщенной циклической или полициклической кольцевой системе, имеющей систему сопряженных π -электронов. Конкретно включенными в определение "исходная ароматическая кольцевая система" являются конденсированные кольцевые системы, в которых одно или несколько из колец являются ароматическими, и одно или несколько из колец являются насыщенными или ненасыщенными, как например, флуорен, индан, инден, фенален, тетрагидронафталин и т. д. Типичные исходные ароматические кольцевые системы включают без ограничения ацеантрилен, аценафтилен, ацефенантрилен, антрацен, азулен, бензол, хризен, коронен, флуорантен, флуорен, гексацен, гексафен, гексален, индацен, s-индацен, индан, инден, нафталин, октацен, октафен, октален, овален, пента-2,4-диен, пентацен, пентален, пентафен, перилен, фенален, фенантрен, пицен, плеяден, пирен, пирантрен, рубицен, тетрагидронафталин, трифенилен, тринафталин и подобные.

[0049] "Арил" сам по себе или в качестве части другого заместителя относится к одновалентной ароматической углеводородной группе, содержащей указанное число атомов углерода (т. е. C6-C15 означает от 6 до 15 атомов углерода), полученной путем удаления одного атома водорода от одного атома углерода исходной ароматической кольцевой системы. Типичные арильные группы включают без ограничения группы, полученные из ацеантрилена, аценафтилена, ацефенантрилена, антрацена, азулена,

бензола, хризена, коронена, флуорантена, флуорена, гексацена, гексафена, гексалена, *as*-индацена, *s*-индацена, индана, индена, нафталина, октацена, октафена, окталена, овалена, пентацена, пенталена, пентафена, перилена, феналена, фенантрена, пицена, плеядена, пирена, пирантрена, рубицена, трифенилена, тринафталина и подобных, а также их различные гидроизомеры. В предпочтительных вариантах осуществления арильная группа представляет собой (C6-C15)арил, причем (C6-C10) является более типичной. Конкретные иллюстративные арилы включают фенил и нафтил.

[0050] "Ариларил" сам по себе или в качестве части другого заместителя относится к одновалентной углеводородной группе, полученной путем удаления одного атома водорода от одного атома углерода кольцевой системы, в которой две или более идентичных или неидентичных исходных ароматических кольцевых систем соединены непосредственно вместе одинарной связью, при этом число таких непосредственных соединений колец составляет на одно меньше, чем число включенных исходных ароматических кольцевых систем. Типичные ариларильные группы включают без ограничения бифенил, трифенил, фенил-нафтил, бинафтил, бифенил-нафтил и подобные. Если число атомов углерода в ариларильной группе определено, число относится к атомам углерода, составляющим каждое исходное ароматическое кольцо. Например, (C6-C15)ариларил представляет собой ариларильную группу, в которой каждое ароматическое кольцо содержит от 6 до 15 атомов углерода, например, бифенил, трифенил, бинафтил, фенилнафтил и т. д. В некоторых вариантах осуществления каждая исходная ароматическая кольцевая система ариларильной группы независимо является (C6-C15)ароматической, более предпочтительно (C6-C10)ароматической. Конкретные иллюстративные ариларильные группы включают группы, в которых все исходные ароматические кольцевые системы являются идентичными, например, бифенил, трифенил, бинафтил, тринафтил и т. д.

[0051] "Биарил" сам по себе или в качестве части другого заместителя относится к ариларильной группе, имеющей две идентичные исходные ароматические системы, соединенные непосредственно вместе одинарной связью. Типичные биарильные группы включают без ограничения бифенил, бинафтил, биантрацил и подобные. В некоторых вариантах осуществления ароматические кольцевые системы представляют собой (C6-C15)ароматические кольца, более типично (C6-C10)ароматические кольца. Конкретной иллюстративной биарильной группой является бифенил.

[0052] "Арилалкил" сам по себе или в качестве части другого заместителя относится к ациклической алкильной группе, в которой один из атомов водорода связанных с атомом углерода, типично концевой или *sp*³ атом углерода, заменен на арильную группу. Типичные арилалкильные группы включают без ограничения бензил, 2-фенилэтан-1-ил, 2-фенилэтен-

1-ил, нафтилметил, 2-нафтилэтан-1-ил, 2-нафтилэтен-1-ил, нафтобензил, 2-нафтофенилэтан-1-ил и подобные. Если предполагаются конкретные алкильные фрагменты, используется номенклатура арилалканил, арилалкенил и/или арилалкинил. В некоторых вариантах осуществления арилалкильная группа представляет собой (C7-C21)арилалкил, например, алканильный, алкенильный или алкинильный фрагмент арилалкильной группы представляет собой (C1-C6), и арильный фрагмент представляет собой (C6-C15). В некоторых конкретных вариантах осуществления арилалкильная группа представляет собой (C7-C13), например, алканильный, алкенильный или алкинильный фрагмент арилалкильной группы представляет собой (C1-C3), и арильный фрагмент представляет собой (C6-C10).

[0053] "Исходная гетероароматическая кольцевая система" относится к исходной ароматической кольцевой системе, в которой каждый из одного или более атомов углерода независимо заменен одним и тем же или разными гетероатомами или гетероатомными группами. Типичные гетероатомы или гетероатомные группы, предназначенные для замены атомов углерода, включают без ограничения N, NH, P, O, S, S(O), S(O)₂, Si и т. д. Конкретно включенными в определение "исходные гетероароматические кольцевые системы" являются конденсированные кольцевые системы, в которых одно или несколько колец являются ароматическими, и одно или несколько колец являются насыщенными или ненасыщенными, как например, бензодиоксан, бензофуран, хроман, хромен, индол, индолин, ксантен и т. д. Также включенными в определение "исходные гетероароматические кольцевые системы" являются такие показанные кольца, которые включают обычные заместители, как например, бензопирон и 1-метил-1,2,3,4-тетразол. Конкретно исключены из определения "исходная гетероароматическая кольцевая система" бензольные кольца, конденсированные с циклическими полиалкиленгликолями, такими как циклические полиэтиленгликоли. Типичные исходные гетероароматические кольцевые системы включают без ограничения акридин, бензимидазол, бензизоксазол, бензодиоксан, бензодиоксол, бензофуран, бензопирон, бензотиадиазол, бензотиазол, бензотриазол, бензоксаксин, бензоксазол, бензоксазолин, карбазол, β-карболин, хроман, хромен, циннолин, фуран, имидазол, индазол, индол, индолин, индолизин, изобензофуран, изохромен, изоиндол, изоиндолин, изохинолин, изотиазол, изоксазол, нафтиридин, оксадиазол, оксазол, перимидин, фенантридин, фенантролин, феназин, фталазин, птеридин, пурин, пиран, пиазин, пиазол, пиридазин, пиридин, пиримидин, пиррол, пирролизин, хиназолин, хинолин, хинолизин, хиноксалин, тетразол, тиадиазол, тиазол, тиофен, триазол, ксантен и подобные.

[0054] "Гетероарил" сам по себе или в качестве части другого заместителя относится к одновалентной гетероароматической группе, содержащей указанное число атомов кольца (например, "5-14-членный" означает от 5 до 14 атомов кольца), полученной путем удаления одного атома водорода от одного атома в исходной гетероароматической кольцевой системе. Типичные гетероарильные группы включают без ограничения группы, полученные из акридина, бензимидазола, бензизоксазола, бензодиоксана, бензодиоксола, бензофурана, бензопирона, бензотиадиазола, бензотиазола, бензотриазола, бензоксаксина, бензоксазола, бензоксазолина, карбазола, β -карболина, хромана, хромена, циннолина, фурана, имидазола, индазола, индола, индолина, индолизина, изобензофурана, изохромена, изоиндола, изоиндолина, изохинолина, изотиазола, изоксазола, нафтиридина, оксадиазола, оксазола, перимидина, фенантридина, фенантролина, феназина, фталазина, птеридина, пурина, пирана, пиазина, пиазола, пиридазина, пиридина, пиримидина, пиррола, пирролизина, хиназолина, хинолина, хинолизина, хиноксалина, тетразола, тиадиазола, тиазола, тиюфена, триазола, ксантена и подобных, а также их различные гидроизомеры. В предпочтительных вариантах осуществления гетероарильная группа представляет собой 5-14-членный гетероарил, причем 5-10-членный гетероарил является особенно предпочтительным.

[0055] "Гетероарил-гетероарил" сам по себе или в качестве части другого заместителя относится к одновалентной гетероароматической группе, полученной путем удаления одного атома водорода от одного атома кольцевой системы, в которой две или более идентичные или неидентичные исходные гетероароматические кольцевые системы соединены непосредственно вместе одинарной связью, при этом число таких непосредственных соединений колец составляет на одно меньше, чем число включенных исходных гетероароматических кольцевых систем. Типичные гетероарил-гетероарильные группы включают без ограничения бипиридил, трипиридил, пиридилпуринил, бипуринил и т. д. Если число атомов определено, число относится к числу атомов, составляющих каждую исходную гетероароматическую кольцевую систему. Например, 5-15-членный гетероарил-гетероарил представляет собой гетероарил-гетероарильную группу, в которой каждая исходная гетероароматическая кольцевая система содержит от 5 до 15 атомов, например, бипиридил, трипиридил и т. д. В некоторых вариантах осуществления каждая исходная гетероароматическая кольцевая система независимо представляет собой 5-15-членную гетероароматическую, более конкретно 5-10-членную гетероароматическую. Конкретные иллюстративные гетероарил-гетероарильные группы включают группы, в которых все из исходных гетероароматических кольцевых систем являются идентичными.

[0056] "Бигетероарил" сам по себе или в качестве части другого заместителя относится к гетероарил-гетероарильной группе, имеющей две идентичные исходные гетероароматические кольцевые системы, соединенные непосредственно вместе одинарной связью. Типичные бигетероарильные группы включают без ограничения бипиридил, бипуринил, бихинолинил и подобные. В некоторых вариантах осуществления гетероароматические кольцевые системы представляют собой 5-15-членные гетероароматические кольца, более конкретно 5-10-членные гетероароматические кольца.

[0057] "Гетероарилалкил" сам по себе или в качестве части другого заместителя относится к ациклической алкильной группе, в которой один из атомов водорода, соединенных с атомом углерода, обычно концевым или *sp*³ атомом углерода, замещен гетероарильной группой. Если предполагаются конкретные алкильные фрагменты, используется номенклатура гетероарилалканил, гетероарилалкенил и/или гетероарилалкинил. В некоторых вариантах осуществления гетероарилалкильная группа представляет собой 6-21-членный гетероарилалкил, например, алканильный, алкенильный или алкинильный фрагмент гетероарилалкила представляет собой (C1-C6)алкил, и гетероарильный фрагмент представляет собой 5-15-членный гетероарил. В некоторых конкретных иллюстративных вариантах осуществления гетероарилалкил представляет собой 6-13-членный гетероарилалкил, например, алканильный, алкенильный или алкинильный фрагмент представляет собой (C1-C3)алкил, и гетероарильный фрагмент представляет собой 5-10-членный гетероарил.

[0058] "Галоген" или "галогено" сами по себе или в качестве части другого заместителя, если не указано иное, относятся к фтору, хлору, бром и йоду.

[0059] "Галогеналкил" сам по себе или в качестве части другого заместителя относится к алкильной группе, в которой один или несколько атомов водорода замещены галогеном. Таким образом, термин "галогеналкил" подразумевает включение моногалогеналкилов, дигалогеналкилов, тригалогеналкилов и т. д. вплоть до пергалогеналкилов. Например, выражение "(C1-C2) галогеналкил" включает фторметил, дифторметил, трифторметил, 1-фторэтил, 1,1-дифторэтил, 1,2-дифторэтил, 1,1,1-трифторэтил, перфторэтил и т. д.

[0060] Определенные выше группы могут включать префиксы и/или суффиксы, которые обычно используются в данной области для создания дополнительных хорошо известных групп-заместителей. Например, "алкилокси" или "алкокси" относится к группе формулы -OR, "алкиламин" относится к группе формулы -NHR, и "диалкиламин" относится к группе формулы -NR²R, где каждый R независимо представляет собой алкил. В другом примере "галогеналкокси" или "галогеналкилокси" относится к группе формулы -OR², где R² представляет собой галогеналкил.

[0061] "Замещенный" при использовании для модификации определенной группы или радикала означает, что каждый из одного или нескольких атомов водорода определенных группы или радикала, независимо друг от друга, замещены одинаковыми или разными заместителями. Группы-заместители, пригодные для замещения атомов водорода на насыщенных атомах углерода в определенных группе или радикале, включают без ограничения $-R^{60}$, галоген, $-O^+M^+$, $=O$, $-OR^{70}$, $-SR^{70}$, $-S^+M^+$, $=S$, $-NR^{80}R^{80}$, $=NR^{70}$, $=N-OR^{70}$, тригалогенметил, $-CF_3$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)_2R^{70}$, $-S(O)_2O^+M^+$, $-S(O)_2OR^{70}$, $-OS(O)_2R^{70}$, $-OS(O)_2O^+M^+$, $-OS(O)_2OR^{70}$, $-P(O)(O^-)_2(M^+)_2$, $-P(O)(OR^{70})O^+M^+$, $-P(O)(OR^{70})(OR^{70})$, $-C(O)R^{70}$, $-C(S)R^{70}$, $-C(NR^{70})R^{70}$, $-C(O)O^+M^+$, $-C(O)OR^{70}$, $-C(S)OR^{70}$, $-C(O)NR^{80}R^{80}$, $-C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$, $-OC(O)R^{70}$, $-OC(S)R^{70}$, $-OC(O)O^+M^+$, $-OC(O)OR^{70}$, $-OC(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)R^{70}$, $-NR^{70}C(S)R^{70}$, $-NR^{70}C(O)O^+M^+$, $-NR^{70}C(O)OR^{70}$, $-NR^{70}C(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)NR^{80}R^{80}$, $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$ и $-NR^{70}C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$, где R^{60} выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила, гетероалкила, циклогетероалкила, арила, арилалкила, гетероарила и гетероарилалкила; каждый R^{70} независимо представляет собой водород или R^{60} ; каждый R^{80} независимо представляет собой R^{70} или в качестве альтернативы – два R^{80} , взятые вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют 5-, 6- или 7-членный циклогетероалкил, который может необязательно включать от 1 до 4 одинаковых или различных дополнительных гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из O, N и S; и каждый M^+ представляет собой противоион с положительным зарядом, например положительным зарядом, независимо выбранным из K^+ , Na^+ , $^+N(R^{60})_4$ и Li^+ , или два из M^+ объединены с образованием двухвалентного противоиона, например двухвалентного противоиона, выбранного из Ca^{2+} , Mg^{2+} и Ba^{2+} . В качестве конкретных примеров подразумевается, что $-NR^{80}R^{80}$ включает $-NH_2$, $-NH$ -алкил, N-пирролидинил и N-морфолинил.

[0062] Аналогично группы-заместители, пригодные для замещения атомов водорода на ненасыщенных атомах углерода в конкретной группе или радикале, включают без ограничения $-R^{60}$, галоген, $-O^+M^+$, $-OR^{70}$, $-SR^{70}$, $-S^+M^+$, $-NR^{80}R^{80}$, тригалогенметил, $-CF_3$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $-N_3$, $-S(O)_2R^{70}$, $-S(O)_2O^+M^+$, $-S(O)_2OR^{70}$, $-OS(O)_2R^{70}$, $-OS(O)_2O^+M^+$, $-OS(O)_2OR^{70}$, $-P(O)(O^-)_2(M^+)_2$, $-P(O)(OR^{70})O^+M^+$, $-P(O)(OR^{70})(OR^{70})$, $-C(O)R^{70}$, $-C(S)R^{70}$, $-C(NR^{70})R^{70}$, $-C(O)O^+M^+$, $-C(O)OR^{70}$, $-C(S)OR^{70}$, $-C(O)NR^{80}R^{80}$, $-C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$, $-OC(O)R^{70}$, $-OC(S)R^{70}$, $-OC(O)O^+M^+$, $-OC(O)OR^{70}$, $-OC(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)R^{70}$, $-NR^{70}C(S)R^{70}$, $-NR^{70}C(O)O^+M^+$, $-NR^{70}C(O)OR^{70}$, $-NR^{70}C(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)NR^{80}R^{80}$, $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$ и $-NR^{70}C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$, где R^{60} , R^{70} , R^{80} и M^+ являются такими, как определено ранее.

[0063] Группы-заместители, отличные от R^p , пригодные для замещения атомов водорода на атомах азота в гетероалкильных и циклогетероалкильных группах, включают

без ограничения $-R^{60}$, $-O^{\cdot}M^{+}$, $-OR^{70}$, $-SR^{70}$, $-S^{\cdot}M^{+}$, $-NR^{80}R^{80}$, тригалогенметил, $-CF_3$, $-CN$, $-NO$, $-NO_2$, $-S(O)_2R^{70}$, $-S(O)_2O^{\cdot}M^{+}$, $-S(O)_2OR^{70}$, $-OS(O)_2R^{70}$, $-OS(O)_2O^{\cdot}M^{+}$, $-OS(O)_2OR^{70}$, $-P(O)(O^{\cdot})_2(M^{+})_2$, $-P(O)(OR^{70})O^{\cdot}M^{+}$, $-P(O)(OR^{70})(OR^{70})$, $-C(O)R^{70}$, $-C(S)R^{70}$, $-C(NR^{70})R^{70}$, $-C(O)OR^{70}$, $-C(S)OR^{70}$, $-C(O)NR^{80}R^{80}$, $-C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$, $-OC(O)R^{70}$, $-OC(S)R^{70}$, $-OC(O)OR^{70}$, $-OC(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)R^{70}$, $-NR^{70}C(S)R^{70}$, $-NR^{70}C(O)OR^{70}$, $-NR^{70}C(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)NR^{80}R^{80}$, $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$ и $-NR^{70}C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$, где R^{60} , R^{70} , R^{80} и M^{+} являются такими, как определено ранее.

[0064] Группы-заместители из вышеуказанных списков, пригодные для замещения других групп или атомов, определенных как "замещенные", будут очевидны специалистам в данной области.

[0065] "Защитная группа" относится к группе атомов, которая, при прикреплении к реакционноспособной функциональной группе в молекуле, маскирует, снижает или блокирует реакционную способность функциональной группы. Обычно защитная группа может быть селективно удалена при необходимости в ходе синтеза. Примеры защитных групп можно найти в Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, 3rd Ed., 1999, John Wiley & Sons, NY и Harrison *et al.*, *Compendium of Synthetic Organic Methods*, Vols. 1-8, 1971-1996, John Wiley & Sons, NY. Типичные защитные группы для аминогруппы включают без ограничения формил, ацетил, трифторацетил, бензил, бензилоксикарбонил ("CBZ"), трет-бутоксикарбонил ("Boc"), триметилсилил ("TMS"), 2-триметилсилилэтансульфонил ("TES"), тритил и замещенные тритильные группы, аллилоксикарбонил, 9-флуоренилметилоксикарбонил ("Fmoc"), нитровератрилоксикарбонил ("NVOC") и подобные. Типичные защитные группы для гидроксильной группы включают без ограничения группы, где гидроксильная группа является либо ацилированной, либо алкилированной, как например, бензильные и тритильные эфиры, а также алкильные эфиры, тетрагидропиранильные эфиры, триалкилсилильные эфиры (например, группы TMS или TIPPS) и аллильные эфиры.

[0066] Термин "фармацевтически приемлемая соль" означает соль, которая приемлема для введения пациенту, такому как млекопитающее (соли с противоионами, имеющими приемлемую безопасность для млекопитающих для заданной схемы введения доз). Такие соли можно получать из фармацевтически приемлемых неорганических или органических оснований и из фармацевтически приемлемых неорганических или органических кислот. "Фармацевтически приемлемая соль" относится к фармацевтически приемлемым солям соединения, причем эти соли получают с использованием ряда органических и неорганических противоионов, хорошо известных в данной области, и они включают, исключительно в качестве примера, натрий, калий, кальций, магний, аммоний,

тетраалкиламмоний и подобные; и, если молекула содержит основную функциональную группу, соли органических или неорганических кислот, такие как гидрохлорид, гидробромид, формиат, тартрат, безилат, мезилат, ацетат, малеат, оксалат и подобные.

[0067] Термин "его соль" означает соединение, образованное, когда протон кислоты заменен катионом, таким как катион металла или органический катион и подобные. Где применимо, соль представляет собой фармацевтически приемлемую соль, хотя это не требуется для солей промежуточных соединений, которые не предназначены для введения пациенту. В качестве примера соли соединений по настоящему изобретению включают соли, где соединение протонировано неорганической или органической кислотой с образованием катиона, с сопряженным основанием неорганической или органической кислоты в качестве анионного компонента соли.

[0068] "Сольват" относится к комплексу, образованному путем объединения молекул растворителя с молекулами или ионами растворенного вещества. Растворитель может представлять собой органическое соединение, неорганическое соединение или смесь их обоих. Некоторые примеры растворителей включают без ограничения метанол, *N,N*-диметилформамид, тетрагидрофуран, диметилсульфоксид и воду. Когда растворителем является вода, образованный сольват представляет собой гидрат.

[0069] "Стереоизомер" и "стереоизомеры" относятся к соединениям, которые имеют одинаковую возможность соединения атомов, но разное расположение атомов в пространстве. Стереоизомеры включают цис/транс-изомеры, *E*- и *Z*-изомеры, энантиомеры и диастереомеры.

[0070] "Таутомер" относится к чередующимся формам молекулы, которые отличаются только электронным связыванием атомов и/или положением протона, таким как таутомеры енол-кето и имин-енамин, или таутомерным формам гетероарильных групп, имеющим расположение атома кольца $-N=C(H)-NH-$, таким как пиразолы, имидазолы, бензимидазолы, триазолы и тетразолы. Специалист в данной области поймет, что возможны другие таутомерные расположения атомов кольца.

[0071] Будет оценено, что термин "или его соль, или сольват, или стереоизомер" предназначен включать все комбинации солей, сольватов и стереоизомеров, такие как сольват фармацевтически приемлемой соли стереоизомера соединения по настоящему изобретению.

[0072] "Фармацевтически эффективное количество" и "терапевтически эффективное количество" относятся к количеству соединения, достаточному для лечения указанных нарушения, или заболевания, или одного или нескольких характерных для них симптомов, и/или для предупреждения возникновения заболевания или нарушения.

Способы лечения

[0073] Как отмечено выше, в настоящем документе представлен ряд способов, которые включают введение пациенту фостаматиниба, его пролекарства или его фармацевтически приемлемой соли. Также представлены способы идентификации пациента с нарушением функции почек, например острым поражением почек, и/или тромбозом (например, выявления нарушения функции почек и/или тромбоза у пациента), и введения пациенту фостаматиниба, пролекарства на его основе или его фармацевтически приемлемой соли. Способы могут включать этап (а) тестирования пациента на нарушение функции почек (например, острое поражение почек) и/или тромбоз, например, перед введением какого-либо средства лечения, включая фостаматиниб, пролекарство на его основе или его фармацевтически приемлемую соль. Способы могут тогда включать этап (b) введения пациенту фостаматиниба, пролекарства на его основе или его фармацевтически приемлемой соли согласно любому из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе.

[0074] В некоторых вариантах осуществления способ может включать введение фостаматиниба, пролекарства на его основе или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, у которого имеется наличие или подозревается наличие инфекции COVID-19. В некоторых вариантах осуществления способ может включать введение фостаматиниба, пролекарства на его основе или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, у которого имеется наличие, подозревается наличие или ожидается развитие острого респираторного дистресс-синдрома. В некоторых вариантах осуществления способ может включать введение фостаматиниба, пролекарства на его основе или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, у которого имеется наличие, подозревается наличие или ожидается развитие симптомов, связанных с цитокиновым ответом. В некоторых вариантах осуществления симптомы связаны с острым респираторным дистресс-синдромом и/или острым поражением почек. В некоторых вариантах осуществления способ может включать введение фостаматиниба, пролекарства на его основе или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, у которого имеется наличие, подозревается наличие или ожидается развитие острого поражения почек. В некоторых вариантах осуществления способ может включать введение фостаматиниба, пролекарства на его основе или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, у которого имеется наличие, подозревается наличие или ожидается развитие тромбоза.

[0075] Как подытожено выше, аспекты способов могут включать идентификацию пациента с нарушением функции почек и/или тромбозом (например, выявление нарушения функции почек и/или тромбоза у пациента) и введение фостаматиниба, пролекарства на его

основе или его фармацевтически приемлемой соли пациенту. Способы могут включать этап (а) тестирования пациента на нарушение функции почек и/или тромбоз. Тестирование может происходить перед введением какого-либо средства лечения, включая фостаматиниб, пролекарство на его основе или его фармацевтически приемлемую соль. Иллюстративные тесты для идентификации пациентов с нарушением функции почек включают анализы мочи и анализы крови (например, для определения уровней креатинина и ACR (соотношение альбумина и креатинина) и оценки GFR (скорости клубочковой фильтрации)), анализы азота мочевины в крови (BUN), биопсию тканей почек и процедуры получения изображений почек (например, ультразвуковое сканирование, МРТ-сканирование, КТ-сканирование). Иллюстративные тесты для идентификации пациентов с тромбозом включают процедуры получения изображений (например, ультразвуковое сканирование, МРТ-сканирование, КТ-сканирование, дуплексное ультразвуковое исследование), анализы крови (например, анализ на D-димер), венографию, компьютерную томографическую ангиографию легких, вентиляционно-перфузионное сканирование (V/Q) и легочную ангиографию. В некоторых вариантах осуществления на этапе (а) может предоставляться или обеспечиваться один или несколько результатов тестирования, демонстрирующих, что у пациента имеется нарушение функции почек и/или тромбоз, подозревается их наличие или ожидается их развитие. В некоторых случаях способы могут включать определение того, имеет ли пациент острое поражение почек и/или тромбоз, подозревается ли у него их наличие или ожидается ли у него их развитие, на основании одного или нескольких результатов, полученных на этапе (а). В некоторых случаях этап (а) или результаты этапа (а) демонстрируют, что пациент имеет острое поражение почек и/или тромбоз, у него подозревается их наличие или у него ожидается их развитие. Затем способы могут включать этап (b) введения фостаматиниба, пролекарства на его основе или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, который был идентифицирован на основании результатов этапа (а) как имеющий нарушение функции почек и/или тромбоз. Введение может происходить согласно любому из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе.

[0076] В некоторых случаях фостаматиниб модулирует, например, повышает, или снижает, или ингибирует сигнальные пути, связанные с инфекцией COVID-19. Например, фостаматиниб, ингибитор SYK, может модулировать, например ингибировать, активацию иммунных клеток с помощью сигналов повреждения ткани (DAMP) или патогена (PAMP) посредством рецепторов лектина С-типа (CLR) и с помощью иммунных комплексов антитело-антиген посредством Fc-рецепторов (FcRs), оба из которых вовлечены в патогенез COVID19 (фиг. 1). В некоторых случаях фостаматиниб модулирует вызванный CLEC

цитокиновый шторм, связанный с инфекцией COVID-19 (фиг. 2). В некоторых случаях фостаматиниб модулирует вызванный FcγR ARDS, связанный с инфекцией COVID-19 (фиг. 2). В некоторых случаях фостаматиниб модулирует передачу сигнала FcγRIIA, CLEC2 и GPVI, вовлеченную в связанный с COVID-19 тромбоз. В некоторых случаях фостаматиниб модулирует опосредованный FcγRIIA NETоз нейтрофилов при связанном с COVID-19 тромбозе. В некоторых случаях фостаматиниб модулирует связанный с COVID-19 тромбоз без влияния на нормальный гемостаз, и в таких вариантах осуществления фостаматиниб может целенаправленно воздействовать на рецепторы, вовлеченные в тромбоз, но не существенные для гемостаза. Например, в некоторых вариантах осуществления фостаматиниб может ингибировать опосредованную FcγRIIa агрегацию тромбоцитов, опосредованную GPVI агрегацию тромбоцитов и/или опосредованную CLEC2 агрегацию тромбоцитов и может не влиять на опосредованную ADP агрегацию тромбоцитов.

[0077] В любом варианте осуществления пациент может характеризоваться наличием или у него может ожидаться наличие или развитие острого респираторного дистресс-синдрома. Однако в некоторых случаях у пациента могут наблюдаться признаки нарушения дыхания, например кашель, но у него отсутствует острый респираторный дистресс-синдром. В этих вариантах осуществления пациент может не находиться в отделении интенсивной терапии.

[0078] В некоторых вариантах осуществления пациент может характеризоваться наличием или у него может ожидаться наличие или развитие острого поражения почек. В некоторых случаях у пациента могут наблюдаться признаки повреждения или травмы почек, включая, например, протеинурию, гематурию, калиурез, альбуминурию, олигурию, повышенный азот мочевины крови и/или повышение уровня креатинина в сыворотке крови. Однако в некоторых случаях у пациента могут быть признаки сниженной функции почек или нарушения функции почек, такие как, например, протеинурия, гематурия, изменения (например, повышение) уровня креатинина в сыворотке крови (sCr) и/или азота мочевины в крови, сниженный диурез и т. д. Однако в некоторых случаях у пациента могут быть признаки сниженной функции почек или нарушения функции почек, но у него нет острого поражения почек. В этих вариантах осуществления пациент может не находиться в отделении интенсивной терапии.

[0079] В некоторых вариантах осуществления пациент может характеризоваться наличием или у него может ожидаться наличие или развитие тромбоза. В некоторых случаях у пациента могут наблюдаться признаки тромбоза, включая, например, боль и отечность, повышение температуры кожи, покраснение или потемнение кожи, цианоз, набухшие вены, одышку, аритмию, боль в груди, головокружение, потливость, кашель

(например, кашель с кровью) и/или низкое кровяное давление. В некоторых случаях пациент может иметь профиль протромботической коагуляции, но у него отсутствует тромбоз. В некоторых случаях пациент может иметь профиль протромботической коагуляции и у него имеется или ожидается наличие тромбоза. Профиль протромботической коагуляции может включать ухудшение, например повышение или снижение, уровня или активности одного или нескольких из любых параметров коагуляции, как описано в настоящем документе, например, по сравнению с контролем. Например, в некоторых случаях профиль протромботической коагуляции может предусматривать повышенные уровни D-димера. Контролем может быть, например, профиль коагуляции индивидуума без симптомов с инфекцией COVID-19, индивидуума с умеренной инфекцией COVID-19 или здорового индивидуума. В этих вариантах осуществления пациент может не находиться в отделении интенсивной терапии.

[0080] В любом варианте осуществления пациенту может быть по меньшей мере 60 лет, по меньшей мере 70 лет или по меньшей мере 80 лет. Пациент может иметь или мог иметь одно или несколько других заболеваний легких в прошлом. Например, в некоторых случаях у пациента имеются или имеются в анамнезе астма, пневмоторакс, ателектаз, бронхит, хроническое обструктивное заболевание легких, рак легких или пневмония.

[0081] В некоторых случаях пациент может иметь или мог иметь одно или несколько других заболеваний легких в прошлом. В некоторых вариантах осуществления заболевания почек включают акромегалию, острую почечную недостаточность (ARF), амилоидоз, аутосомно-доминантную поликистозную болезнь почек, камни в почках, кисты в почках, аутосомно-рецессивную поликистозную болезнь почек, хроническую почечную недостаточность (CRF), хроническое заболевание почек, синдром Коффина-Лоури, легочное сердце, криоглобулинемию, диабетическую нефропатию, дислипидемию, болезнь Гоше, гломерулонефрит, синдром Гудпасчера, гемолитико-уремический синдром, гепатит, рак почек, камни в почках, лейкоз, липопротеинемия, волчанку, множественную миелому, нефрит, поликистоз почек, постстрептококковый гломерулонефрит, гломерулонефрит, боль в почках, преэклампсию, туберкулез почки, пиелонефрит, почечный тубулярный ацидоз, синдром стрептококкового токсического шока, тромбоз, токсоплазмоз, инфекции мочеиспускательного канала, пузырно-мочеточниковый рефлюкс или синдром Уильямса. В одном варианте осуществления заболевание или нарушение почек является острым или в другом варианте осуществления – хроническим. В одном варианте осуществления фраза "предрасположенность к заболеванию или нарушению почек" по отношению к субъекту является синонимом фразе "субъект с риском" и включает субъекта с риском острой или хронической почечной недостаточности, или с риском необходимости

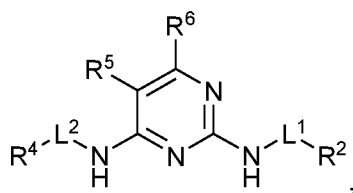
в заместительной почечной терапии, если разумно ожидать, что субъект пострадает от прогрессирующей потери функции почек, связанной с прогрессирующей потерей функции нефронных единиц. Находится ли конкретный субъект в группе риска, может определить специалист в соответствующей области медицины или ветеринарии. В некоторых случаях пациент находится на диализной терапии или имеет ее в анамнезе. В некоторых случаях пациент подвергался пересадке почки.

[0082] В некоторых случаях пациент может иметь или мог иметь тромбоз или случай тромбоза в прошлом. Например, в некоторых случаях пациент имеет или имеет в анамнезе какой-либо из факторов риска, заболеваний или состояний, связанных с тромбозом, описанных в настоящем документе, включая, например, тромбоз глубоких вен, эмболию легких и т. д. В некоторых случаях пациент имеет один или несколько факторов риска для развития тромбоза относительно общей популяции.

[0083] Введение может быть выполнено любым удобным путем. Например, введение может быть системным, например, перорально (посредством введения таблетки, пилюли или жидкости) или может выполняться внутривенно (инъекцией или посредством капельницы, например). В других вариантах осуществления введение может выполняться посредством введения в легкие, например, с использованием ингалятора или небулайзера.

Соединения

[0084] Соединения, которые находят применение в настоящем изобретении, обычно представляют собой 2,4-пиримидиндиаминовые соединения согласно структурной формуле (I):



в том числе их соли (например, фармацевтически приемлемые соли), гидраты, сольваты и N-оксиды, где:

каждый из L^1 и L^2 независимо друг от друга выбран из группы, состоящей из прямой связи и линкера;

R^2 и R^4 являются такими, как описано в следующих вариантах осуществления и примерах;

R^5 выбрана из группы, состоящей из R^6 , (C1-C6)алкила, необязательно замещенного одной или несколькими из одинаковых или разных групп R^8 , (C1-C4)алканила, необязательно замещенного одной или несколькими из одинаковых или разных групп R^8 , (C2-C4)алкенила, необязательно замещенного одной или несколькими из

одинаковых или разных групп R^8 , и (C2-C4)алкинила, необязательно замещенного одной или несколькими из одинаковых или разных групп R^8 ;

каждая R^6 независимо выбрана из группы, состоящей из водорода, электроотрицательной группы, $-OR^{d1}$, $-SR^{d1}$, (C1-C3)галогеналкилокси, (C1-C3)пергалогеналкилокси, $-NR^cR^c$, галогена, (C1-C3)галогеналкила, (C1-C3)пергалогеналкила, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CF_2CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $-N_3$, $-S(O)R^{d1}$, $-S(O)_2R^{d1}$, $-S(O)_2OR^{d1}$, $-S(O)NR^cR^c$, $-S(O)_2NR^cR^c$, $-OS(O)R^{d1}$, $-OS(O)_2R^{d1}$, $-OS(O)_2OR^{d1}$, $-OS(O)NR^cR^c$, $-OS(O)_2NR^cR^c$, $-C(O)R^{d1}$, $-C(O)OR^{d1}$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(NH)NR^cR^c$, $-OC(O)R^{d1}$, $-SC(O)R^{d1}$, $-OC(O)OR^{d1}$, $-SC(O)OR^{d1}$, $-OC(O)NR^cR^c$, $-SC(O)NR^cR^c$, $-OC(NH)NR^cR^c$, $-SC(NH)NR^cR^c$, $-[NHC(O)]_nR^{d1}$, $-[NHC(O)]_nOR^{d1}$, $-[NHC(O)]_nNR^cR^c$ и $-[NHC(NH)]_nNR^cR^c$, (C5-C10)арила, необязательно замещенного одной или несколькими из одинаковых или разных групп R^8 , фенила, необязательно замещенного одной или несколькими из одинаковых или разных групп R^8 , (C6-C16)арилалкила, необязательно замещенного одной или несколькими из одинаковых или разных групп R^8 , 5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного одной или несколькими из одинаковых или разных групп R^8 , и 6-16-членного гетероарилалкила, необязательно замещенного одной или несколькими из одинаковых или разных групп R^8 ;

R^8 выбран из группы, состоящей из R^a , R^b , R^a , замещенных одной или несколькими из одинаковых или разных R^a или R^b , $-OR^a$, замещенного одной или несколькими из одинаковых или разных R^a или R^b , $-B(OR^a)_2$, $-B(NR^cR^c)_2$, $-(CH_2)_m-R^b$, $-(CHR^a)_m-R^b$, $-O-(CH_2)_m-R^b$, $-S-(CH_2)_m-R^b$, $-O-CHR^aR^b$, $-O-CR^a(R^b)_2$, $-O-(CHR^a)_m-R^b$, $-O-(CH_2)_m-CH[(CH_2)_mR^b]R^b$, $-S-(CHR^a)_m-R^b$, $-C(O)NH-(CH_2)_m-R^b$, $-C(O)NH-(CHR^a)_m-R^b$, $-O-(CH_2)_m-C(O)NH-(CH_2)_m-R^b$, $-S-(CH_2)_m-C(O)NH-(CH_2)_m-R^b$, $-O-(CHR^a)_m-C(O)NH-(CHR^a)_m-R^b$, $-S-(CHR^a)_m-C(O)NH-(CHR^a)_m-R^b$, $-NH-(CH_2)_m-R^b$, $-NH-(CHR^a)_m-R^b$, $-NH[(CH_2)_mR^b]$, $-N[(CH_2)_mR^b]_2$, $-NH-C(O)-NH-(CH_2)_m-R^b$, $-NH-C(O)-(CH_2)_m-CHR^bR^b$ и $-NH-(CH_2)_m-C(O)-NH-(CH_2)_m-R^b$;

каждая R^a независимо выбрана из группы, состоящей из водорода, (C1-C6)алкила, (C3-C8)циклоалкила, циклогексила, (C4-C11)циклоалкилалкила, (C5-C10)арила, фенила, (C6-C16)арилалкила, бензила, 2-6-членного гетероалкила, 3-8-членного циклогетероалкила, морфолина, пиперазина, гомопиперазина, пиперидинила, 4-11-членного циклогетероалкилалкила, 5-10-членного гетероарила и 6-16-членного гетероарилалкила;

каждая R^b представляет собой подходящую группу, независимо выбранную из группы, состоящей из $=O$, $-OR^{d1}$, (C1-C3)галогеналкилокси, $-OCF_3$, $=S$, $-SR^{d1}$, $=NR^{d1}$, $=NOR^{d1}$, $-NR^cR^c$, галогена, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^{d1}$, $-$

$S(O)_2R^{d1}$, $-S(O)_2OR^{d1}$, $-S(O)NR^cR^c$, $-S(O)_2NR^cR^c$, $-OS(O)R^{d1}$, $-OS(O)_2R^{d1}$, $-OS(O)_2OR^{d1}$, $-OS(O)_2NR^cR^c$, $-C(O)R^{d1}$, $-C(O)OR^{d1}$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(NH)NR^cR^c$, $-C(NR^a)NR^cR^c$, $-C(NOH)R^a$, $-C(NOH)NR^cR^c$, $-OC(O)R^{d1}$, $-OC(O)OR^{d1}$, $-OC(O)NR^cR^c$, $-OC(NH)NR^cR^c$, $-OC(NR^a)NR^cR^c$, $-[NHC(O)]_nR^{d1}$, $-[NR^aC(O)]_nR^{d1}$, $-[NHC(O)]_nOR^{d1}$, $-[NR^aC(O)]_nOR^{d1}$, $-[NHC(O)]_nNR^cR^c$, $-[NR^aC(O)]_nNR^cR^c$, $-[NHC(NH)]_nNR^cR^c$ и $-[NR^aC(NR^a)]_nNR^cR^c$;

каждая R^c независимо представляет собой R^a , или альтернативно каждая R^c взята вместе с атомом азота, к которому она присоединена, с образованием 5-8-членного циклогетероалкила или гетероарила, который может необязательно содержать один или несколько одинаковых или различных дополнительных гетероатомов и который необязательно замещен одной или несколькими одинаковыми или различными группами R^a или подходящими группами R^b ;

каждая R^{d1} независимо представляет собой R^a ;

каждый m независимо представляет собой целое число от 1 до 3; и

каждый n независимо представляет собой целое число от 0 до 3.

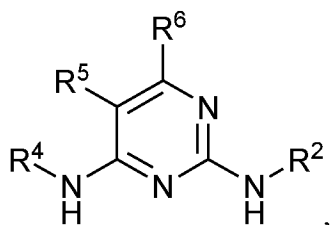
[0085] В соединениях со структурной формулой (I): L^1 и L^2 независимо друг от друга представляют собой прямую связь или линкер. Таким образом, как будет оценено специалистами в данной области, заместители R^2 и/или R^4 могут быть связаны либо прямо с их соответствующими атомами азота, либо в качестве альтернативы – удаленно от их соответствующих атомов азота посредством линкера. Тип линкера не критичен, и типичные подходящие линкеры включают без ограничения (C1-C6)алкилдиилы, (C1-C6)алкано и (C1-C6)гетероалкилдиилы, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими одинаковыми или различными группами R^8 , где R^8 является такой, как определено ранее для структурной формулы (I). В конкретных вариантах осуществления каждый из L^1 и L^2 независимо друг от друга выбран из группы, состоящей из прямой связи, (C1-C3)алкилдиила, необязательно замещенного одной или несколькими одинаковыми или различными группами R^a , подходящими группами R^b или R^9 , и 1-3-членного гетероалкилдиила, необязательно замещенного одной или несколькими одинаковыми или различными группами R^a , подходящими группами R^b или R^9 , где R^9 выбран из группы, состоящей из (C1-C3)алкила, $-OR^a$, $-C(O)OR^a$, (C5-C10)арила, необязательно замещенного одним или несколькими одинаковыми или различными атомами галогена, фенила, необязательно замещенного одним или несколькими одинаковыми или различными атомами галогена, 5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного одним или несколькими одинаковыми или различными атомами галогена, и 6-членного гетероарила, необязательно замещенного одним или несколькими одинаковыми или различными атомами галогена; и R^a и R^b являются такими, как ранее определено для структурной

формулы (I). Конкретные группы R^9 , которые можно использовать для замены L^1 и L^2 , включают $-OR^a$, $-C(O)OR^a$, фенил, галогенфенил и 4-галогенфенил, где R^a является такой, как ранее определено для структурной формулы (I).

[0086] В определенных вариантах осуществления каждый из L^1 и L^2 независимо друг от друга выбран из группы, состоящей из метано, этано и пропано, каждый из которых может быть необязательно монозамещен группой R^9 , где R^9 является такой, как определено ранее.

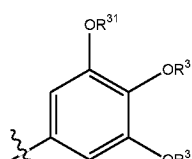
[0087] В определенных вариантах осуществления конкретные группы R^a , которые могут быть включены в группы R^9 , выбраны из группы, состоящей из водорода, (C1-C6)алкила, фенила и бензила.

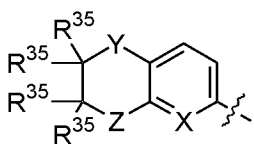
[0088] В определенных вариантах осуществления каждый L^1 и L^2 представляет собой прямую связь, в результате чего 2,4-пиримидиндиаминовые соединения по настоящему изобретению, представляют собой соединения согласно структурной формуле (Ia):



включая его соли, гидраты, сольваты и N-оксиды, где R^2 , R^4 , R^5 и R^6 являются такими, как ранее определено для структурной формулы (I). Дополнительные конкретные варианты осуществления 2,4-пиримидиндиаминовых соединений по настоящему изобретению описаны ниже.

[0089] В определенных вариантах осуществления соединений структурных формул (I) и (Ia): L^1 , L^2 , R^5 , R^6 , R^8 , R^a , R^b , R^c , R^{d1} , m и n являются такими, как определено ранее, R^2

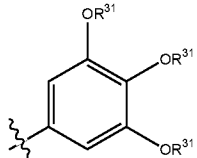
представляет собой , где каждая R^{31} независимо от других представляет

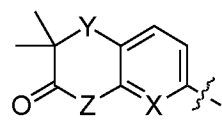
собой метил или (C1-C6)алкил, и R^4 представляет собой . X выбран из группы, состоящей из N и CH, Y выбран из группы, состоящей из O, S, SO, SO₂, SONR³⁶, NH, NR³⁵ и NR³⁷, Z выбран из группы, состоящей из O, S, SO, SO₂, SONR³⁶, NH, NR³⁵ и NR³⁷. Каждая R^{35} независимо от других выбрана из группы, состоящей из водорода, и R^8 , или, в качестве альтернативы, две R^{35} , связанные с одним и тем же атомом углерода, взяты вместе с образованием оксо (=O), NH или группы NR³⁸, а каждые из двух других R^{35} независимо друг от друга выбраны из группы, состоящей из водорода и R^8 . Каждая R^{36}

независимо выбрана из группы, состоящей из водорода и (C1-C6)алкила. Каждая R^{37} независимо выбрана из группы, состоящей из водорода и прогруппы. R^{38} выбрана из группы, состоящей из (C1-C6)алкила и (C5-C14)арила.

[0090] В частности, Y представляет собой O, Z представляет собой NH, и X представляет собой N. R^5 может представлять собой галоген, и R^6 представляет собой водород.

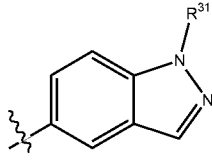
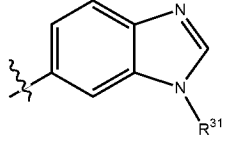
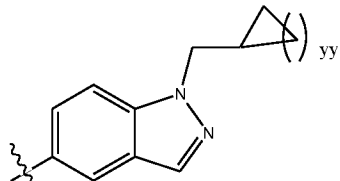
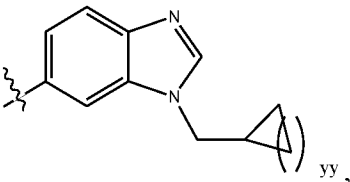
[0091] В определенных вариантах осуществления соединений структурных формул (I) и (Ia): L^1 , L^2 , R^5 , R^6 , R^8 , R^a , R^b , R^c , R^{d1} , m , n , R^{35} , R^{36} , R^{37} , R^{38} , X, Y и Z являются такими, как

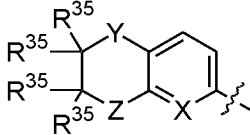
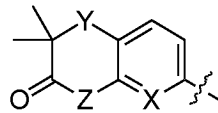
определено ранее, R^2 представляет собой , где каждая R^{31} независимо от других представляет собой метил или (C1-C6)алкил, и R^4 представляет собой



. В частности, Y представляет собой O, Z представляет собой NH, и X представляет собой N. R^5 может представлять собой галоген, и R^6 представляет собой водород. В одном конкретном аспекте Y представляет собой O, Z представляет собой NH, X представляет собой N, и каждая R^{31} представляет собой метил.

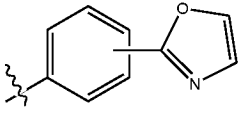
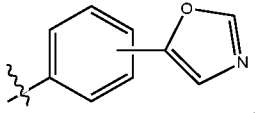
[0092] В определенных вариантах осуществления соединений структурных формул (I) и (Ia): L^1 , L^2 , R^5 , R^6 , R^8 , R^a , R^b , R^c , R^{d1} , m , n , R^{31} , R^{35} , R^{36} , R^{37} , R^{38} , X, Y и Z являются такими,

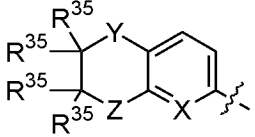
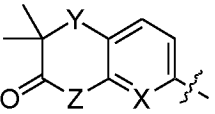
как определено ранее, R^2 представляет собой , , , , или

и R^4 представляет собой , или , и уу составляет

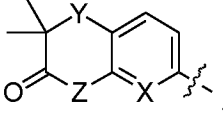
1-6. В частности, Y представляет собой O, Z представляет собой NH, и X представляет собой N. R^5 может представлять собой галоген, и R^6 представляет собой водород.

[0093] В определенных вариантах осуществления соединений структурных формул (I) и (Ia): L^1 , L^2 , R^5 , R^6 , R^8 , R^a , R^b , R^c , R^{d1} , m , n , R^{35} , R^{36} , R^{37} , R^{38} , X, Y и Z являются такими, как

определено ранее, R^2 представляет собой  или , и R^4

представляет собой  или . Замещение фенильного кольца R^2 может происходить в положениях 2, 3, 4, 5 или 6. В частности, Y представляет собой O, Z представляет собой NH, и X представляет собой N. R^5 может представлять собой галоген, и R^6 представляет собой водород.

[0094] В определенных вариантах осуществления соединений структурных формул (I) и (Ia): L^1 , L^2 , R^5 , R^6 , R^8 , R^a , R^b , R^c , R^{d1} , m , n , R^{35} , R^{36} , R^{37} , R^{38} , X, Y и Z являются такими, как определено ранее, R^2 представляет собой фенильную группу, дизамещенную двумя

группами R^b , и R^4 представляет собой . Замещение фенильного кольца R^2 может происходить в положениях 2, 3; 2, 4; 2, 5; 2, 6; 3, 4; 3, 5; 3, 6; 4, 5; 4, 6 или 5, 6 при условии, что следующие соединения не включены:

N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-N2-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин;

N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-N2-(3,5-диметоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин;

N2-(3,4-дихлорфенил)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин;

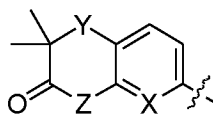
N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-N2-(3-фтор-4-метоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин;

N2-(3,5-дихлорфенил)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин и

N2-(3-хлор-4-трифторметоксифенил)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин.

[0095] В частности, Y представляет собой O, Z представляет собой NH, и X представляет собой N. R^5 может представлять собой галоген, и R^6 представляет собой водород. В некоторых аспектах каждый R^b независимо выбран из (C1-C6)алкокси, (C1-16)алкила, (C1-C6)пергалогеналкилов, галогенов, карбоновой кислоты, сложного эфира карбоновой кислоты, карбоксамидов, сульфонамидов и имидазолов.

[0096] В определенных вариантах осуществления соединений структурных формул (I) и (Ia): L^1 , L^2 , R^5 , R^6 , R^8 , R^a , R^b , R^c , R^{d1} , m , n , R^{35} , R^{36} , R^{37} , R^{38} , X, Y и Z являются такими как определено ранее, R^2 представляет собой фенильную группу, тризамещенную тремя



группами R^b , и R^4 представляет собой . Замещение фенильного кольца R^2 может происходить в положениях 2, 3, 4; 2, 3, 5; 2, 3, 6; 2, 4, 5; 2, 4, 6; 2, 5, 6; 3, 4, 5; 3, 4, 6; 3, 5, 6 или 4, 5, 6 при условии, что следующие соединения не включены:

N2-(3-хлор-4-метокси-5-метилфенил)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин;

N2-(3-хлор-4-гидрокси-5-метилфенил)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин и

N2-(3,5-диметил-4-метоксифенил)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-5-
пирид[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин.

[0097] В частности, Y представляет собой O, Z представляет собой NH, и X представляет собой N. R⁵ может представлять собой галоген, и R⁶ представляет собой водород. В определенных аспектах каждая R^b независимо выбрана из (C1-C6)алкокси, (C1-16)алкила, (C1-C6)пергалогеналкилов, галогенов, карбоновой кислоты, сложных эфиров карбоновой кислоты, карбоксамидов, сульфонамидов.

[0098] В определенных вариантах осуществления R⁵ пиримидинового кольца представляет собой атом галогена, такой как фтор, и R⁶ пиримидинового кольца представляет собой атом водорода.

[0099] В определенных вариантах осуществления L^1 и L^2 представляют собой ковалентные связи для определенных выше вариантов осуществления.

[00100] Также конкретно описаны комбинации вышеуказанных вариантов осуществления.

[00101] В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-N2-(3,4,5-триметоксифенил)-2,4-пиримидиндиамин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00102] Другие подходящие соединения описаны в патенте США № 7122542, раскрытие которого включено в настоящий документ посредством ссылки.

Пролекарства соединений

[00103] Аспекты настоящего изобретения включают 2,4-пиримидиндиаминовые соединения, описанные в настоящем документе, которые могут включать функциональные группы, которые могут маскироваться прогруппами с созданием пролекарств. Такие

пролекарства обычно, но не обязательно, являются фармакологически неактивными до превращения в их активную лекарственную форму. Конечно, многие из активных 2,4-пиримидиндиаминовых соединений включают профрагменты, которые являются гидролизуемыми или иным образом расщепляемыми при условиях применения. Пролекарства по настоящему изобретению могут включать активный компонент, где активный компонент представляет собой 2,4-пиримидиндиаминовое соединение, как описано в настоящем документе.

[00104] В пролекарствах по настоящему изобретению любой доступный функциональный фрагмент может быть замаскирован прогруппой с получением пролекарства. Функциональные группы в 2,4-пиримидиндиаминовых соединениях, которые могут быть замаскированы прогруппами для включения в профрагмент, включают без ограничения амины (первичные и вторичные), гидроксилы, сульфанилы (тиолы), карбоксилы и т. д. Множество прогрупп, подходящих для маскирования таких функциональных групп с получением профрагментов, которые являются расщепляемыми в необходимых условиях применения, известны в данной области. Все эти прогруппы, отдельно или в комбинациях, могут быть включены в пролекарства по настоящему изобретению.

[00105] Пролекарства обычно содержат биологически активное 2,4-пиримидиндиаминовое соединение, которое замещено по атому азота одной или нескольких первичных или вторичных аминогрупп прогруппой R^P , которая метаболизируется или иным образом превращается в условиях применения с получением активного 2,4-пиримидиндиамина. В некоторых вариантах осуществления прогруппа R^P представляет собой фосфорсодержащую прогруппу. В некоторых вариантах осуществления прогруппа включает группу или фрагмент, который метаболизируется в условиях применения с получением нестабильного α -гидроксиметильного, α -аминометильного или α -тиометильного промежуточного соединения, которое затем дополнительно метаболизируется *in vivo* с получением активного 2,4-пиримидиндиаминового лекарственного средства. В некоторых вариантах осуществления прогруппа содержит α -гидроксиалкильный, α -аминоалкильный или α -тиоалкильный фрагмент, например α -гидроксиметильный, α -аминометильный, α -тиометильный фрагмент, который метаболизируется в условиях применения с получением активного 2,4-пиримидиндиаминового лекарственного средства. Например, в некоторых вариантах осуществления прогруппа R^P имеет формулу $-CR^dR^d-AR^3$, где каждая R^d , независимо от других выбрана из водорода, циано, необязательно замещенного (C1-C20)алкила, (C1-C20)перфторалкила, необязательно замещенного (C7-C30)арилалкила и необязательно

замещенного 6-30-членного гетероарилалкила, где каждый необязательный заместитель независимо от других выбран из водорода, алкила, арила, арилалкила, гетероарила и гетероалкила, или, в качестве альтернативы, две R^d взяты вместе с атомом углерода, с которым они связаны, с образованием циклоалкила, содержащего от 3 до 8 атомов углерода; А выбран из О, S и NR^{50} , где R^{50} выбрана из водорода, алкила, арила, арилалкила, гетероарила, гетероарилалкила и циклогетероалкила или, в качестве альтернативы, объединена с R^3 , и вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют трех – семичленное кольцо; и R^3 представляет собой группу, которая может быть метаболизирована *in vivo* с получением группы формулы $-CR^dR^d-AN$, где R^d и А являются такими, как определено ранее.

[00106] Тип R^3 не критичен, при условии, что она может быть метаболизирована в необходимых условиях применения, например, в кислотных условиях, обеспечиваемых желудком, и/или ферментами, обеспечиваемыми *in vivo*, с получением группы формулы $-CR^dR^d-AN$, где А и R^d являются такими, как определено ранее. Таким образом, специалисты в данной области оценят, что R^3 может содержать фактически любую известную или обнаруженную позже гидроксильную, аминную или тиольную защитную группу. Неограничивающие примеры подходящих защитных групп можно найти, например, в *Protective Groups in Organic Synthesis*, Greene & Wuts, 2nd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1991 (в частности, стр. 10-142 (спирты, 277-308 (тиолы) и 309-405 (амины), раскрытие которых включено в настоящий документ посредством ссылки).

[00107] В конкретном варианте осуществления R^3 включает, вместе с А, эфирную, тиоэфирную, силилэфирную, силилтиоэфирную, сложноэфирную, сложнотиоэфирную, амидную, карбонатную, тиокарбонатную, карбаматную, тиокарбаматную или мочевиновую связь, $-OCH_2SO_3R$, где R представляет собой водород, алкил, арил, арилалкил или соль металла (например, натрия, лития, калия); $-GCH_2^+N(R^{51})_3M^-$, где G отсутствует или представляет собой $-OPO_3^-$, OSO_3^- или $-CO_2^-$, R^{51} представляет собой водород, алкил, арил, арилалкил, циклогетероалкил или циклогетероалкилалкил, и M- представляет собой противоион, обычно галогенид-ион или подобный (ацетат, сульфат, фосфат и т. д.). Конкретные иллюстративные варианты осуществления включают без ограничения прогруппы R^P , в которых R^3 выбран из R^f , $-C(O)R^f$, $-C(O)OR^f$, $-C(O)NR^fR^f$ и $-SiR^fR^fR^f$, где каждая R^f независимо от других выбрана из водорода, необязательно замещенного низшего алкила, необязательно замещенного низшего гетероалкила, необязательно замещенного низшего циклоалкила, необязательно замещенного низшего гетероциклоалкила, необязательно замещенного (C6-C10)арила, необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного (C7-C18)арилалкила и необязательно

замещенного 6-18-членного гетероарилалкила. В конкретном варианте осуществления каждый R^f одинаковый.

[00108] Тип прогруппы(прогрупп) R^p можно выбрать для обеспечения оптимальной растворимости в воде и других свойств исходного активного 2,4-пиримидиндиаминового соединения для конкретного способа введения. Ее также можно выбрать для обеспечения удаления в конкретных органах и/или тканях в организме, таких как, например, в желудочно-кишечном тракте, в крови и/или сыворотке, или посредством ферментов, находящихся в конкретных органах, таких как печень.

[00109] В некоторых вариантах осуществления прогруппы R^p , которые являются фосфорсодержащими прогруппами, включают фосфатные фрагменты, которые могут расщепляться *in vitro* с помощью ферментов, таких как эстеразы, липазы и/или фосфатазы. Такие ферменты преобладают в организме, находясь, например, в желудке и желудочно-кишечном тракте, крови и/или сыворотке, и фактически во всех тканях и органах. Такие фосфатсодержащие прогруппы R^p будут, как правило, повышать растворимость в воде исходного активного 2,4-пиримидиндиаминового соединения, делая такие фосфатсодержащие пролекарства идеально подходящими для способов введения, где требуется растворимость в воде, таких как, например, пероральные, буккальные, внутривенные, внутримышечные и глазные способы введения.

[00110] В некоторых вариантах осуществления каждая фосфатсодержащая прогруппа R^p в пролекарстве имеет формулу $-(CR^dR^d)_y-O-P(O)(OH)(OH)$ или представляет собой ее соль, где R^d является таким, как определено ранее, и y представляет собой целое число в диапазоне от 1 до 3, обычно 1 или 2. В одном конкретном варианте осуществления каждая R^d независимо от других выбрана из водорода, замещенного или незамещенного низшего алкила, замещенного или незамещенного фенила, замещенного или незамещенного метила и замещенного или незамещенного бензила. В другом конкретном варианте осуществления каждая R^d независимо от других выбрана из водорода и незамещенного низшего алкила. Конкретные иллюстративные фосфатсодержащие прогруппы R^p включают $-CH_2-O-P(O)(OH)(OH)$ и $-CH_2CH_2-O-P(O)(OH)(OH)$ и/или соответствующие соли.

[00111] Без ограничения какой-либо теорией в отношении функционирования, если y равняется 1 в иллюстративных фосфатсодержащих прогруппах R^p , считается, что фосфатсодержащие пролекарства превращаются *in vivo* ферментами, такими как фосфатазы, липазы и/или эстеразы, в соответствующие гидроксиметиламины, которые затем дополнительно метаболизируются *in vivo* путем удаления формальдегида с получением активного 2,4-пиримидиндиаминового лекарственного соединения. Фосфатные и формальдегидные метаболические побочные продукты безвредны.

[00112] Если уравнивается 2 в иллюстративных фосфатсодержащих пролекарствах, считается, что пролекарства метаболизируются в активное 2,4-пиримидиндиаминовое лекарственное соединение *in vivo* путем удаления енолфосфата, который дополнительно метаболизируется в ацетальдегид и фосфат. Фосфатные и ацетальдегидные метаболические побочные продукты безвредны.

[00113] Специалисты в данной области оценят, что некоторые типы предшественников могут быть превращены *in vivo* в фосфатные группы. Такие предшественники включают в качестве примера, а не ограничения фосфатные сложные эфиры, фосфиты и фосфитные сложные эфиры. Например, фосфиты могут окисляться *in vivo* до фосфатов. Фосфатные сложные эфиры могут гидролизываться *in vivo* в фосфаты. Фосфитные сложные эфиры могут окисляться *in vivo* в фосфатные сложные эфиры, которые могут, в свою очередь, гидролизываться *in vivo* в фосфаты. Как следствие способности этих фосфатных групп-предшественников превращаться в фосфаты *in vivo* пролекарства также могут включать прогруппы, которые содержат такие фосфатные предшественники. В некоторых вариантах осуществления фосфатные группы-предшественники могут непосредственно метаболизироваться в активное 2,4-пиримидиндиаминовое лекарственное средство, причем первое превращается в фосфатное пролекарство. В других вариантах осуществления пролекарства, содержащие прогруппы, которые содержат такие фосфатные группы-предшественники, сначала метаболизируются в соответствующее фосфатное пролекарство, которое затем метаболизируется в активное 2,4-пиримидиндиаминовое лекарственное средство с помощью гидроксиметиламина, как обсуждалось выше.

[00114] В некоторых вариантах осуществления такие фосфатные группы-предшественники представляют собой фосфатные сложные эфиры. Фосфатные сложные эфиры могут быть ациклическими или циклическими и могут представлять собой фосфатные сложные триэфиры или фосфатные сложные диэфиры. Такие сложные эфиры, как правило, являются менее растворимыми в воде, чем соответствующие пролекарства на основе фосфорной кислоты и соответствующие активные 2,4-пиримидиндиаминовые соединения, и, следовательно, обычно подходят для способов доставки пролекарств активных 2,4-пиримидиндиаминовых соединений, где требуется низкая растворимость в воде, включая в качестве примера, а не ограничения введение посредством ингаляции. Растворимость пролекарства может быть специально обеспечена для конкретных способов введения путем соответствующего выбора числа и типа(типов) эстерифицирующих групп в фосфатном сложном эфире.

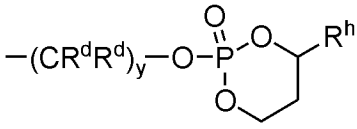
[00115] Механизм, с помощью которого фосфатная сложноэфирная группа метаболизируется в соответствующую фосфатную группу можно контролировать с

помощью соответствующего выбора эстерифицирующих фрагментов. Например, хорошо известно, что определенные сложные эфиры являются неустойчивыми под воздействием кислоты (или основания) соединениями, образующими соответствующий фосфат в кислотных условиях, обеспечиваемых в желудке и желудочно-кишечном тракте. В случаях, где желательно метаболизирование фосфатного сложноэфирного пролекарства в соответствующее фосфатное пролекарство в желудочно-кишечном тракте (как например, если пролекарства вводятся перорально), фосфатные сложноэфирные прогруппы, которые являются кислотолабильными, можно выбирать. Другие типы фосфатных сложных эфиров являются стабильными в кислотах и основаниях, причем превращаются в соответствующие фосфаты с помощью ферментов, обеспечиваемых в некоторых тканях и органах организма (см., например, различные циклические фосфатные сложные эфиры, описанные в Egiou *et al.*, 2004, J. Am. Chem. Soc. 126:5154-5163, включенные в настоящий документ посредством ссылки). В случаях, где желательно превращать фосфатное сложноэфирное пролекарство в соответствующее фосфатное пролекарство в необходимой ткани или сайте-мишени в организме, фосфатные сложные эфиры, имеющие требуемые метаболические свойства, можно выбирать.

[00116] В некоторых вариантах осуществления каждая содержащая фосфатный сложный эфир прогруппа R^p в пролекарстве представляет собой ациклический фосфатный сложный эфир формулы $-(CR^dR^d)_y-O-P(O)(OH)(OR^e)$ или $-(CR^dR^d)_y-O-P(O)(OR^e)(OR^e)$ или его соль, где каждая R^e независимо от других выбрана из замещенного или незамещенного низшего алкила, замещенного или незамещенного (C6-C14)арила (например, фенила, нафтила, низшего 4-алкоксифенила, 4-метоксифенила), замещенного или незамещенного (C7-C20)арилалкила (например, бензила, 1-фенилэтан-1-ила, 2-фенилэтан-1-ила), $-(CR^dR^d)_y-OR^f$, $-(CR^dR^d)_y-O-C(O)R^f$, $-(CR^dR^d)_y-O-C(O)OR^f$, $-(CR^dR^d)_y-S-C(O)R^f$, $-(CR^dR^d)_y-S-C(O)OR^f$, $-(CR^dR^d)_y-NH-C(O)R^f$, $-(CR^dR^d)_y-NH-C(O)OR^f$ и $-Si(R^d)_3$, где R^d , R^f и y являются такими, как определено выше. В конкретном варианте осуществления каждая R^d выбрана из водорода и незамещенного низшего алкила, и/или каждая R^e представляет собой незамещенный низший алканил или бензил. Конкретные иллюстративные фосфатные сложноэфирные прогруппы включают без ограничения $-CH_2-O-P(O)(OH)(OR^e)$, $-CH_2CH_2-O-P(O)(OH)(OR^e)$, $-CH_2-O-P(O)(OR^e)(OR^e)$ и $-CH_2CH_2-O-P(O)(OR^e)(OR^e)$, где R^e выбрана из низшего алканила, изопропила и трет-бутила.

[00117] В других вариантах осуществления каждая содержащая фосфатный сложный эфир прогруппа R^p представляет собой циклический фосфатный сложный эфир формулы

[00119] В качестве альтернативы циклические фосфатные сложноэфирные пролекарства, имеющие прогруппы, в которых заместители R^h , представляют собой замещенные или незамещенные арильные, арилалкильные и гетероарильные группы, обычно не расщепляются эстеразами, а вместо этого метаболизируются в активное пролекарство ферментами, такими как ферменты цитохром P_{450} , которые находятся в печени. Например, ряд циклических фосфатных сложноэфирных нуклеотидных пролекарств, который подвергается реакции окислительного расщепления, катализируемой ферментом цитохром P_{450} (CYP), экспрессируемым главным образом в печени, описан в Erion *et al.*, 2004, J. Am. Chem. Soc. 126:5154-5163. В некоторых вариантах осуществления циклические фосфатные сложноэфирные прогруппы выбраны таким образом, что они расщепляются ферментами CYP, экспрессируемым в печени. Конкретные иллюстративные варианты осуществления таких содержащих циклические фосфатные сложные эфиры прогрупп R^P включают без

ограничения прогруппы, имеющие формулу , где R^h выбрана из фенила, 3-хлорфенила, 4-пиридила и 4-метоксифенила.

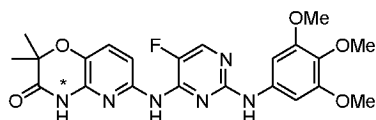
[00120] Как будет оценено специалистами в данной области, фосфиты и фосфитные сложные эфиры могут подвергаться окислению *in vivo* для получения соответствующих фосфатных и фосфатных сложноэфирных аналогов. Такие реакции могут выполняться *in vivo*, например, с помощью оксидазных ферментов, оксоредуктазных ферментов и других окислительных ферментов. Таким образом, фосфорсодержащие прогруппы R^P могут также включать фосфитные и фосфитные сложноэфирные аналоги любой из фосфатных и фосфатных сложноэфирных прогрупп, описанных выше. В некоторых вариантах осуществления фосфорсодержащие прогруппы R^P включают без ограничения группы формулы $-(CR^dR^d)_y-O-P(OH)(OH)$, $-(CR^dR^d)_y-O-P(OH)(OR^e)$ и $-(CR^dR^d)_y-O-P(OR^e)(OR^e)$ или их соли, где R^d , R^e и y являются такими, как определено ранее. Конкретные иллюстративные варианты осуществления включают группы, в которых каждая R^d независимо от других выбрана из водорода и незамещенного низшего алкила, и/или каждая R^e , независимо от других выбрана из незамещенного низшего алкила и бензила. Конкретные иллюстративные ациклические фосфитные и фосфитные сложноэфирные прогруппы включают без ограничения $-CH_2-O-P(OH)(OH)$, $-CH_2CH_2-O-P(OH)(OH)$, $-CH_2-O-P(OH)(OR^e)$ и $-CH_2CH_2-O-P(OR^e)(OR^e)$, где каждая R^e выбрана из низшего алкила, изопропила и трет-бутила. Конкретные иллюстративные циклические фосфитные сложноэфирные пролекарства включают фосфитные аналоги описанных выше циклических фосфатных сложноэфирных прогрупп. По существу, соединения-

пролекарства, включая такие фосфитные и/или фосфитные сложноэфирные прогруппы, могут рассматриваться как пролекарства соответствующих фосфатных и фосфатных сложноэфирных пролекарств.

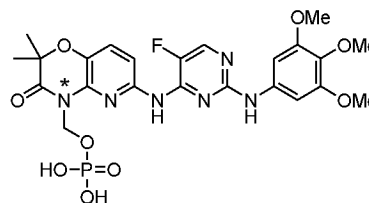
[00121] Как указано выше, считается, что определенные фосфатсодержащие пролекарства метаболизируются *in vivo* посредством соответствующих гидроксиметиламинов. Хотя эти гидроксиметиламины метаболизируются *in vivo* в соответствующие активные 2,4-пиримидиндиаминовые соединения, они стабильны при pH 7 и могут быть получены и введены как содержащие гидроксиалкил пролекарства. В некоторых вариантах осуществления каждая, содержащая гидроксиалкил прогруппа R^P таких пролекарств имеет формулу –CR^dR^d-OH, где R^d является такой, как определено ранее. Конкретная иллюстративная, содержащая гидроксиалкил прогруппа R^P представляет собой –CH₂OH.

[00122] Подходящие активные 2,4-пиримидиндиаминовые соединения описаны, например, в заявке на патент США с регистрационным № 10/355543, поданной 31 января 2003 г. (US2004/0029902A1), международной заявке с регистрационным № PCT/US03/03022, поданной 31 января 2003 г. (WO 03/063794), заявке на патент США с регистрационным № 10/631029, поданной 29 июля 2003 г., международной заявке с регистрационным № PCT/US03/24087 (WO2004/014382), заявке на патент США с регистрационным № 10/903263, поданной 30 июля 2004 г. (US2005/0234049), и международной заявке с регистрационным № PCT/US2004/24716, раскрытие которых включено в настоящий документ посредством ссылки. В таких 2,4-пиримидиндиаминовых соединениях прогруппа(прогруппы) R^P может(могут) быть присоединена(присоединены) к любому доступному первичному или вторичному амину, включая, например, атом азота N2 2,4-пиримидиндиаминового фрагмента, атом азота N4 2,4-пиримидиндиаминового фрагмента, и/или первичному или вторичному атому азота, включенному в заместитель на 2,4-пиримидиндиаминовом соединении. Применение фосфатсодержащих прогрупп R^P особенно пригодно в случае 2,4-пиримидиндиаминовых соединений, которые проявляют слабую растворимость в воде при физиологических условиях (например, значения растворимости менее чем приблизительно 10 мкг/мл). Не предполагая ограничение какой-либо теорией функционирования, считается, что фосфатсодержащие прогруппы улучшают растворимость исходного активного 2,4-пиримидиндиаминового соединения, что, в свою очередь, повышает его биодоступность при пероральном введении. Считается, что фосфатные прогруппы R^P метаболизируются ферментами-фосфатазами, обнаруживаемыми в желудочно-кишечном тракте, обеспечивая поглощение исходного активного лекарственного средства.

[00123] Было обнаружено, что растворимость в воде и пероральная биодоступность конкретного биологически активного 2,4-пиримидиндиаминового соединения, показанного ниже (соединение **1**), сильно повышались при составлении для включения прогруппы R^P формулы $-CH_2-O-P(O)(OH)_2$ на кольцевом атоме азота, отмеченном звездочкой (соединение **4**).



Соединение 1

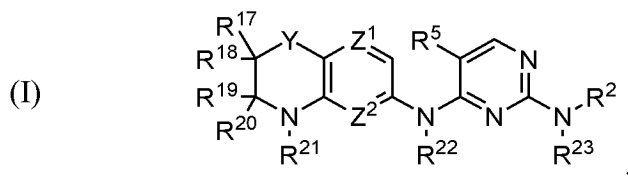


Соединение 4

[00124] В частности, тогда как растворимость в воде активного лекарственного средства (соединение **1**) находится в диапазоне приблизительно 1-2 мкг/мл в водном буфере в физиологических условиях, растворимость соответствующего фосфатного пролекарства (соединение **4**) составляет более 5 мг/мл в тех же условиях или приблизительно в 2000 раз больше. Эта повышенная растворимость в воде обеспечивает лучшее растворение в кишечнике, при этом облегчая пероральное введение. Другие активные 2,4-пиримидиндиаминовые соединения с подобной слабой растворимостью в воде, как ожидается, характеризуются подобным повышением растворимости в воде и пероральной биодоступностью при составлении в виде фосфатных пролекарств.

[00125] Как упомянуто выше, фосфатные сложноэфирные пролекарства, как правило, менее растворимы в воде, чем соответствующие фосфатные пролекарства и, следовательно, как правило, пригодны в вариантах применения, где необходима низкая растворимость в воде, таких как, например, введение посредством ингаляции. То же самое верно для фосфитных сложноэфирных и фосфитных пролекарств с относительной растворимостью в воде.

[00126] В некоторых вариантах осуществления пролекарства, описанные в настоящем документе, представляют собой 2,4-пиримидиндиаминовые соединения, которые замещены по азоту N4 2,4-пиримидиндиаминового фрагмента замещенным или незамещенным азотсодержащим бициклическим кольцом, которое содержит по меньшей мере одну прогруппу R^P , как описано в настоящем документе, при одном или нескольких из: атомов азота бициклического кольца, азота N2 2,4-пиримидиндиаминового фрагмента и/или азота N4 2,4-пиримидиндиаминового фрагмента. В конкретном иллюстративном примерном варианте осуществления пролекарство представляет собой соединение согласно структурной формуле (I):



включая его соли, сольваты, гидраты и N-оксиды, где:

Y выбран из CH₂, NR²⁴, O, S, S(O) и S(O)₂;

каждый из Z¹ и Z², независимо друг от друга, выбран из CH и N;

R² представляет собой необязательно замещенную низшую алкильную, низшую циклоалкильную, низшую гетероалкильную, низшую циклогетероалкильную, арильную, фенильную или гетероарильную группу;

R⁵ представляет собой электроотрицательную группу, такую как, например, галоген, фтор, циано, нитро, тригалогенметильная или трифторметильная группа;

R¹⁷ выбрана из водорода, галогена, фтора, низшего алкила и метила, или, в качестве альтернативы, R¹⁷ может быть взята вместе с R¹⁸ с образованием оксогруппы (=O) или вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, – спироцикла, содержащего 3-7 атомов углерода;

R¹⁸ выбрана из водорода, галогена, фтора, низшего алкила и метила, или, в качестве альтернативы, R¹⁸ может быть взята вместе с R¹⁷ с образованием оксогруппы (=O) или вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, – спироцикла, содержащего 3-7 атомов углерода;

R¹⁹ выбрана из водорода, низшего алкила и метила, или, в качестве альтернативы, R¹⁹ может быть взята вместе с R²⁰ с образованием оксогруппы (=O) или вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, – спироцикла, содержащего 3-7 атомов углерода;

R²⁰ выбрана из водорода, низшего алкила и метила, или, в качестве альтернативы, R²⁰ может быть взята вместе с R¹⁹ с образованием оксогруппы (=O) или вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, – спироцикла, содержащего 3-7 атомов углерода;

каждая из R²¹, R²² и R²³ независимо друг от друга выбрана из водорода и прогруппы R^P, как описано в настоящем документе; и

R²⁴ выбрана из водорода, низшего алкила и прогруппы R^P, как описано в настоящем документе, при условии, что по меньшей мере одна из R²¹, R²², R²³ и R²⁴ должна представлять собой прогруппу R^P. В некоторых вариантах осуществления каждая из R²¹, R²² и R²³ представляет собой группу из конкретных прогрупп, представленных в качестве примера выше, и R²⁴ представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R²¹ представляет собой группу из конкретных прогрупп, представленных в качестве примера выше, и каждая из R²², R²³ и R²⁴ представляет собой водород. В некоторых

вариантах осуществления каждая из R^{21} , R^{22} и R^{23} представляет собой группу из конкретных прогрупп, представленных в качестве примера выше, и R^{24} представляет собой низший алкил.

[00127] В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрены композиции, содержащие одно или несколько пролекарств, описанных в настоящем документе, и приемлемый носитель, вспомогательное вещество или разбавитель. Точная природа носителя, вспомогательного вещества или разбавителя будет зависеть от необходимого применения композиции и может варьироваться от пригодного или приемлемого для вариантов ветеринарного применения до пригодного или приемлемого для применения для человека. Композиция может необязательно содержать одно или несколько дополнительных соединений.

[00128] В еще одном аспекте в настоящем изобретении представлены промежуточные соединения, пригодные для синтеза пролекарств, описанных в настоящем документе. В случае содержащих фосфат или фосфит пролекарств промежуточные соединения, как правило, включают пролекарства, в которых атомы кислорода содержащих фосфат и/или фосфит прогрупп маскируются защитными группами, которые являются селективно удаляемыми при определенных условиях. В некоторых вариантах осуществления защитные группы являются селективно удаляемыми при умеренно кислотных условиях. В некоторых вариантах осуществления промежуточные соединения представляют собой фосфатные или фосфитные сложные эфиры, которые сами по себе являются пролекарствами, которые могут метаболизироваться в активные 2,4-пиримидиндиаминовые соединения. В одном иллюстративном варианте осуществления промежуточные соединения включают пролекарства, в которых каждая прогруппа R^P независимо от других имеет формулу - $(CR^dR^d)_y-O-P(O)(OR^i)(OR^i)$, - $(CR^dR^d)_y-O-P(O)(OR^i)(OH)$, - $(CR^dR^d)_y-O-P(OR^i)(OR^i)$ или - $(CR^dR^d)_y-O-P(OR^i)(OH)$, где каждая R^i независимо от других выбрана из низшего незамещенного алкила, замещенного или незамещенного фенила и замещенного или незамещенного бензила, и R^d и y являются такими, как определено ранее. В конкретном варианте осуществления промежуточные соединения включают фосфатные и/или фосфитные сложные эфиры, в которых каждая R^i независимо от других выбрана из низшего линейного алкила, низшего разветвленного алкила, изопропила, трет-бутила и низшего циклического алкила.

[00129] В некоторых вариантах осуществления промежуточные соединения содержат активный 2,4-пиримидиндиамин, который по атому азота первичной или вторичной аминогруппы замещен группой формулы $-CR^dR^d-AH$, где R^d и A являются такими, как определено ранее.

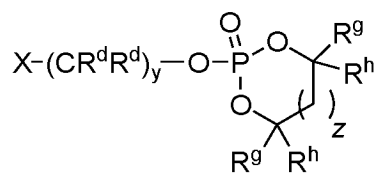
[00130] В еще одном аспекте в настоящем изобретении предусмотрены способы синтеза промежуточных соединений и/или пролекарств, описанных в настоящем документе. Фосфатсодержащие пролекарства можно синтезировать посредством реакции активного 2,4-пиримидиндиаминового соединения с галогенидом фосфатного сложного эфира, например, галогенидом фосфатного сложного эфира формулы $X-(CR^dR^d)_y-O-P(O)(OR^j)(OR^j)$ или $X-(CR^dR^d)_y-O-P(O)(OR^j)(OH)$, где каждая R^j независимо от других представляет собой селективно удаляемую защитную группу; X представляет собой галогенид, такой как, например, хлорид; и R^d и y являются такими, как определено ранее. В некоторых вариантах осуществления каждая R^j представляет собой R^e , как определено ранее. Удаление селективно удаляемых защитных групп R^j обеспечивает получение фосфатного пролекарства. В некоторых вариантах осуществления каждый R^j является одинаковым и выбран из низшего линейного алкила, низшего разветвленного алкила и низшего циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления каждая R^j представляет собой изопропил или трет-бутил. В вариантах осуществления, в которых получают смеси промежуточных соединений, например смеси промежуточных соединений, которые содержат разное число прогрупп или прогруппы в разных положениях на молекуле 2,4-пиримидиндиамина, требуемое промежуточное соединение можно выделять из смеси с помощью стандартных техник разделения и/или выделения (например, колоночной хроматографией). В качестве альтернативы необходимое пролекарство можно выделять из смеси различных пролекарств с помощью стандартных техник разделения и/или выделения.

[00131] Пролекарства на основе ациклического фосфатного сложного эфира можно получать аналогичным образом путем осуществления реакции активного 2,4-пиримидиндиамина с галогенидом фосфатного сложного эфира, например галогенидом фосфатного сложного эфира формулы $X-(CR^dR^d)_y-O-P(O)(OH)(OR^e)$ или $X-(CR^dR^d)_y-O-P(O)(OR^e)(OR^e)$, где X , R^d , y и R^e являются такими, как определено ранее. В этом случае удаление эстерифицирующих групп R^e необязательно.

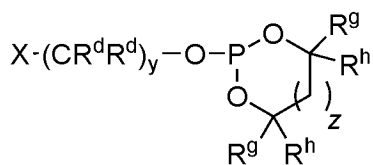
[00132] Пролекарства на основе ациклического фосфита или фосфитного сложного эфира можно получать аналогичным образом из соответствующих галогенидов фосфитного сложного эфира, например галогенидов фосфитного сложного эфира формулы $X-(CR^dR^d)_y-O-P(OR^j)(OR^j)$, $X-(CR^dR^d)_y-O-P(OR^e)(OH)$, $X-(CR^dR^d)_y-O-P(OR^e)(OR^e)$, где X , R^d , y , R^e и R^j являются такими, как определено ранее.

[00133] Пролекарства на основе циклического фосфатного сложного эфира и фосфитного сложного эфира можно получать посредством осуществления реакции активного 2,4-пиримидиндиаминового соединения с соответствующим галогенидом

циклического фосфатного сложного эфира или фосфитного сложного эфира, например галогенидом циклического фосфатного сложного эфира формулы



или галогенидом циклического фосфитного сложного эфира



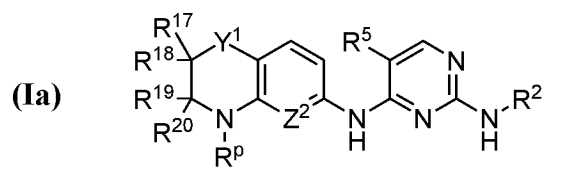
формулы, где X, R^d, y, z, R^g и R^h являются такими, как определено ранее.

[00134] Варианты осуществления, в которых R^p представляет собой -CR^dR^d-AR³, можно получать из соответствующего 2,4-пиримидиндиаминового лекарственного средства с использованием обычных способов. Например, если А представляет собой О, промежуточные соединения можно синтезировать посредством осуществления реакции активного 2,4-пиримидиндиаминового соединения с альдегидом или кетоном формулы R^d-C(O)-R^d, где R^d является такой, как определено ранее, с получением соответствующего гидроксиметиламинового промежуточного соединения (где R^p представляет собой -CR^dR^d-ОН). Гидроксиметиламиновое промежуточное соединение можно затем превращать в пролекарство с помощью стандартных методик. Согласно определению R^p гидроксиметиламиновое промежуточное соединение также является пролекарством по настоящему изобретению. Например, другие лекарственные вещества, содержащие вторичные амины, были добавлены в формальдегид с получением их соответствующих выделяемых гидроксиметиламиновых аддуктов, Bansal *et al.*, *J. Pharmaceutical Sci.* **1981**, 70: (8), 850-854; Bansal *et al.*, *J. Pharmaceutical Sci.* **1981**, 70: (8), 855-856; Khan *et al.*, *J. Pharmaceutical and Biomedical Analysis* **1989**, 7 (6), 685-691. В качестве альтернативы содержащие гидроксилалкил пролекарства можно получать в два этапа посредством осуществления реакции сначала активного 2,4-пиримидиндиамина с бисфункциональным электрофилом, таким как галогенид формулы X¹-CR^dR^d-X², где X¹ представляет собой первый галогенид, X² представляет собой второй галогенид, и R^d является такой, как определено ранее. В конкретном иллюстративном варианте осуществления галогенид имеет формулу I-CR^dR^d-Cl. Непрореагировавший галогенид затем гидроксилируют с получением содержащего гидроксилалкил пролекарства с помощью стандартных техник.

[00135] Пролекарства, в которых А представляет собой О, S или NR⁵⁰, можно синтезировать из соответствующих N-метилфосфатных сложных эфиров. Согласно этому варианту осуществления фосфатные сложноэфирные группы можно заменять группой

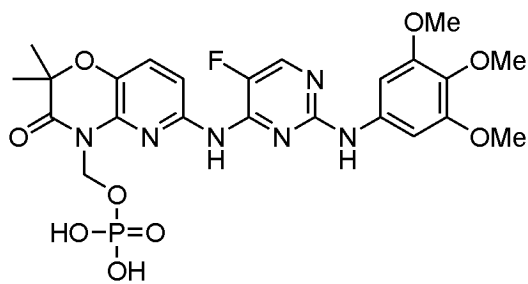
формулы R^3 -АН, где R^3 и А являются такими, как определено ранее, с получением пролекарства, как обсуждается более подробно ниже.

[00136] В пролекарствах, описанных в настоящем документе, и, в частности, в пролекарствах структурной формулы (I) каждая из R^{21} , R^{22} и R^{23} представляет собой либо водород, либо прогруппу R^P . Также R^{24} представляет собой водород, низший алкил или прогруппу R^P . Таким образом, пролекарства могут содержать одну прогруппу R^P , две прогруппы R^P , три прогруппы R^P или даже больше прогрупп R^P , в зависимости, отчасти, от типа Y и того, содержит ли заместитель R^2 какие-либо прогруппы R^P . В некоторых вариантах осуществления предпочтительно, чтобы пролекарства, описанные в настоящем документе, и, в частности, пролекарства структурной формулы (I) содержали только одну группу R^P . Без ограничения какой-либо теорией функционирования, возможно, что различные группы R^P в пролекарствах, содержащих более одной прогруппы R^P , могут метаболизироваться с разными скоростями. Пролекарства, содержащие одну прогруппу R^P , будут исключать такую различную кинетику метаболизма. Конкретный вариант осуществления пролекарств согласно структурной формуле (I), которая предусматривает одну прогруппу R^P , представляет собой соединения согласно структурной формуле (Ia):

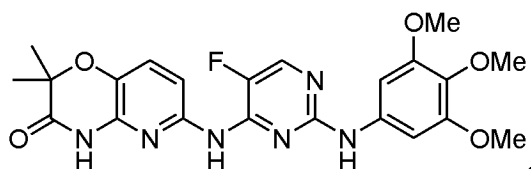


где Y^1 выбран из CH_2 , NR^{24} , O, S, $S(O)$ и $S(O)_2$; и Z^2 , R^2 , R^5 , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{24} и R^P являются такими, как определено ранее, при условии, что R^2 не предусматривает никаких групп R^P .

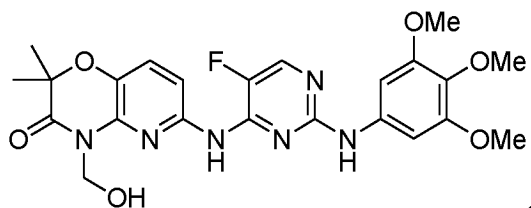
[00137] Тип каких-либо прогрупп R^P , присутствующих в пролекарствах, описанных в настоящем документе, не является критичным для успеха, при условии, что он гидролизуется в условиях применения с получением активного 2,4-пиримидиндиаминового соединения. Недавно было обнаружено, что фосфатсодержащее пролекарство согласно структуре, показанной ниже:



метаболизуется *in vivo* в соответствующее активное 2,4-пиримидиндиаминовое соединение (соединение 1), проиллюстрированное ниже:



[00138] Без намерения ограничиться какой-либо конкретной теорией функционирования, считается, что это пролекарство метаболизируется в активное соединение **1** посредством соответствующего гидроксиметиламинового промежуточного соединения, проиллюстрированного ниже:



[00139] Такое гидроксиметиламиновое соединение, как известно, является нестабильным при физиологических условиях и различных диапазонах pH, где оно гидролизует *in vivo* с получением формальдегида и активного лекарственного вещества. На основании этого наблюдения считается, что пролекарства, которые содержат гидроксильные "защитные" группы, которые могут метаболизироваться *in vivo*, например, в кислых условиях желудка и/или посредством ферментов, присутствующих в желудочно-кишечном тракте или других органах и/или тканях или жидкостях организма, с получением гидроксиметиламинового промежуточного соединения, проиллюстрированного выше, будут аналогично метаболизироваться в активное 2,4-пиримидиндиаминовое лекарственное средство.

[00140] Кроме того, ожидается, что amino- и тиоаналоги этого гидроксиметиламинового промежуточного соединения будут аналогично нестабильными при физиологических условиях, а также гидролизуются *in vivo* в активное 2,4-пиримидиндиаминовое лекарственное средство. Следовательно, также ожидается, что соответствующие amino- и тиосоединения, а также соединения, в которых α-amino- и α-тиогруппы замаскированы "защитными" группами, которые удаляются в физиологических условиях применения с получением α-amino- и α-тиогрупп, будут аналогично обеспечивать получение подходящих пролекарств.

[00141] Таким образом, в некоторых вариантах осуществления прогруппа(прогруппы) R^p в пролекарствах структурных формул (I) и (Ia) имеет(имеют) формулу -CR^dR^d-A-R³, где каждая R^d независимо от других выбрана из водорода, циано, -C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)NR^eR^e, -C(OR^e)(OR^e), необязательно замещенного (C1-C20)алкила, (C1-C20)перфторалкила, необязательно замещенного (C7-C30)арилалкила и необязательно

замещенного 6-30-членного гетероарилалкила, где каждый R^e независимо от других выбран из водорода, алкила (например, низшего алкила), арила (например, фенила или нафтила), арилалкила (например, бензила), гетероарила и гетероарилалкила; А выбран из О, S и NR^{50} , где R^{50} выбрана из R^d и циклоалкила или, в качестве альтернативы, взята вместе с R^3 таким образом, что R^{50} и R^3 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют три - семичленное кольцо; и R^3 представляет собой группу, которая вместе с А метаболизируется в условиях применения с получением промежуточной группы формулы $-CR^dR^dAH$, где R^d и А являются такими, как определено ранее. Как указано выше, соединения структурной формулы (I) и (Ia), в которых группы R^p имеют формулу $-CR^dR^dAH$, спонтанно гидролизуются *in vivo* с получением активного 2,4-пиримидиндиаминового лекарственного средства.

[00142] Механизм, посредством которого группа R^3 , метаболизируется с получением промежуточной группы $-CR^dR^d-A-H$, не является критичным и может быть обусловлен, например, гидролизом в кислотных условиях желудка и/или ферментами, присутствующими в желудочно-кишечном тракте и/или тканях или органах организма. Конечно, группу(группы) R^3 можно выбирать для метаболизма в конкретном месте в организме. Например, многие сложные эфиры расщепляются в кислотных условиях, обеспечиваемых в желудке. Пролекарства, разработанные для химического расщепления в желудке в активный 2,4-пиримидиндиамин, могут использовать прогруппы, содержащие такие сложные эфиры. В качестве альтернативы прогруппы могут быть разработаны для метаболизма в присутствии ферментов, таких как эстеразы, амидазы, липолазы, фосфатазы, включая АТФазы, и киназы и т. д., с получением промежуточной группы формулы $-CR^dR^d-A-H$. Прогруппы, содержащие связи, способные метаболизироваться *in vivo* с получением такой промежуточной группы, хорошо известны и включают в качестве примера, но не ограничения, эфиры, тиоэфиры, силильные эфиры, силилтиоэфиры, сложные эфиры, сложные тиоэфиры, карбонаты, тиокарбонаты, карбаматы, тиокарбаматы, мочевины, тиомочевины, карбоксамиды и т. д. В некоторых случаях можно выбирать группу-"предшественник", которая окисляется окислительными ферментами, такими как, например, цитохром Р450 печени, в метаболизируемую группу.

[00143] Тип группы R^3 также может быть выбран таким образом, чтобы придать пролекарству требуемые характеристики. Например, липофильные группы можно использовать для снижения растворимости в воде, а гидрофильные группы можно использовать для повышения растворимости в воде. Таким образом можно получать пролекарства, в частности, приспособленные для выбранных способов введения. Группа R^3 также может быть разработана для придания пролекарству других свойств, таких как,

например, улучшенное пассивное всасывание в кишечнике, улучшенное опосредованное транспортом всасывание в кишечнике, защита от быстрого метаболизма (медленно высвобождающиеся пролекарства), селективная в отношении тканей доставка, пассивное обогащение тканей-мишеней, транспортеры, специфичные для нацеливания, и т. д. Группы, способные придавать пролекарствам эти характеристики, хорошо известны и описаны, например, в Ettmayer et al., 2004, J. Med. Chem. 47(10:2393-2404), раскрытие которого включено посредством ссылки. Все разные группы, описанные в этих ссылках, можно использовать в пролекарствах, описанных в настоящем документе.

[00144] В некоторых вариантах осуществления R^3 выбрана из $-R^f$, $-C(O)R^f$, $-C(O)NR^fR^f$ и $-SiR^fR^fR^f$, где группы R^f выбраны таким образом, чтобы придать пролекарствам требуемую биодоступность, расщепление и/или целевые свойства. В конкретном варианте осуществления группы R^f выбраны для придания пролекарству более высокой растворимости в воде, чем у исходного активного 2,4-пиримидиндиаминового лекарственного средства. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления группы R^f выбраны таким образом, что они, взятые вместе с гетероатомом или группой, к которым они присоединены, являются гидрофильными по природе. Такие гидрофильные группы могут быть заряженными или незаряженными, как хорошо известно в данной области. В качестве конкретных примеров группы R^f могут быть выбраны из водорода, необязательно замещенного низшего алкила, необязательно замещенного низшего гетероалкила, необязательно замещенного низшего циклоалкила, необязательно замещенного низшего гетероциклоалкила, необязательно замещенного (C6-C10)арила, необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного (C7-C18)арилалкила и необязательно замещенного 6-18-членного гетероарилалкила. Природа любых из присутствующих заместителей может варьироваться в широких пределах, как известно в данной области. В некоторых вариантах осуществления любые присутствующие заместители независимо друг от друга выбраны из R^b , определенной выше.

[00145] В конкретном варианте осуществления прогруппы на пролекарствах формулы (I) и/или (Ia) имеют формулу $-CR^dR^d-A-R^3$, где R^3 выбрана из $-(CH_2)_i-R^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)-(CH_2)_i-R^b$, $-C(O)O-R^a$ и $-C(O)O-(CH_2)_i-R^b$, где X, R^a , R^b и R^d являются такими, как определено ранее, и i представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 6. Конкретные неограничивающие примеры иллюстративных повышающих растворимость в воде прогрупп включают в качестве примера, а не ограничения, гидрофильные группы, такие как алкильные, арильные, арилалкильные или циклогетероалкильные группы, замещенные одним или несколькими из амина, спирта, карбоновой кислоты, фосфорной кислоты, сульфоксида, сахара, аминокислоты, тиола, полиола, эфира, тиоэфира и четвертичной аминной соли.

[00146] Один важный класс прогрупп включает прогруппы, которые содержат фосфатную группу, например, фосфатсодержащие прогруппы формулы $-(R^dR^d)_y-O-P(O)(OH)_2$, где R^d является таким, как определено выше, и y представляет собой целое число в диапазоне от 1 до 3, обычно 1 или 2. В конкретном варианте осуществления каждая R^d , независимо от других, выбрана из водорода, замещенного или незамещенного низшего алкила, замещенного или незамещенного (C6-C14)арила и замещенного или незамещенного (C7-C20)арилалкила.

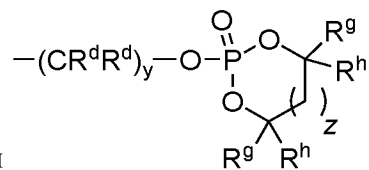
[00147] Без намерения ограничиваться какой-либо теорией функционирования считается, что такие фосфатсодержащие прогруппы R^P выступают в качестве субстратов как для щелочных, так и кислотных ферментов-фосфатаз, что приводит к их удалению из пролекарств в физиологических условиях применения. Поскольку щелочные фосфатазы распространены в желудочно-кишечном тракте людей, фосфатсодержащие прогруппы R^P , которые могут отщепляться в присутствии щелочных фосфатаз, являются особенно пригодными для составления фосфатсодержащих пролекарств, предназначенных для перорального введения. Конкретные примеры фосфатсодержащих прогрупп R^P , подходящих для применения в пролекарствах, предназначенных для перорального введения, включают без ограничения группы формулы $-(R^dR^d)_y-O-P(O)(OH)_2$, в которых каждая R^d независимо от других выбрана из водорода и незамещенного низшего алкила. Иллюстративные варианты осуществления таких фосфатсодержащих прогрупп включают без ограничения $-CH_2-O-P(O)(OH)_2$ и $-CH_2CH_2-O-P(O)(OH)_2$.

[00148] В некоторых вариантах осуществления таких пролекарств фосфорсодержащая прогруппа R^P содержит фосфитную группу. Конкретный иллюстративный вариант осуществления таких фосфитсодержащих пролекарств включает соединения-пролекарства, в которых прогруппа R^P имеет формулу $-(CR^dR^d)_y-O-P(OH)(OH)$, где R^d и y являются такими, как определено ранее.

[00149] В других вариантах осуществления таких пролекарств фосфорсодержащая прогруппа R^P предусматривает группу ациклического фосфатного сложного эфира или фосфитного сложного эфира. Конкретные иллюстративные варианты осуществления таких пролекарств на основе ациклического фосфатного сложного эфира или фосфитного сложного эфира включают прогруппы R^P формулы $-(CR^dR^d)_y-O-P(O)(OH)(OR^e)$, $-(CR^dR^d)_y-O-P(O)(OR^e)_2$, $-(CR^dR^d)_y-O-P(OH)(OR^e)$ и $-(CR^dR^d)_y-O-P(OR^e)_2$, где R^e выбрана из замещенного или незамещенного низшего алкила, замещенного или незамещенного (C6-C14)арила (например, фенила, нафтила, 4-низшего алкоксифенила, 4-метоксифенила), замещенного или незамещенного (C7-C20)арилалкила (например, бензила, 1-фенилэтан-1-ила, 2-фенилэтан-1-ила), $-(CR^dR^d)_y-OR^f$, $-(CR^dR^d)_y-O-C(O)R^f$, $-(CR^dR^d)_y-O-C(O)OR^f$, -

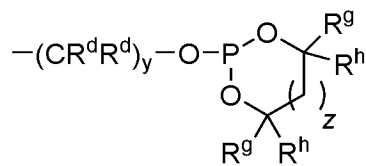
$(\text{CR}^{\text{d}}\text{R}^{\text{d}})_y\text{-S-C(O)R}^{\text{f}}$, $(\text{CR}^{\text{d}}\text{R}^{\text{d}})_y\text{-S-C(O)OR}^{\text{f}}$, $(\text{CR}^{\text{d}}\text{R}^{\text{d}})_y\text{-NH-C(O)R}^{\text{f}}$, $(\text{CR}^{\text{d}}\text{R}^{\text{d}})_y\text{-NH-C(O)OR}^{\text{f}}$ и $\text{-Si(R}^{\text{d}})_3$, где каждый R^{f} , независимо от других, выбран из водорода, незамещенного или замещенного низшего алкила, замещенного или незамещенного (C6-C14)арила и замещенного или незамещенного (C7-C20)арилалкила, и R^{d} и y являются такими, как определено ранее.

[00150] В еще одних вариантах осуществления фосфорсодержащие пролекарства, которые включают фосфатные предшественники, представляют собой пролекарства, в которых фосфорсодержащая прогруппа R^{p} содержит циклический фосфатный сложный



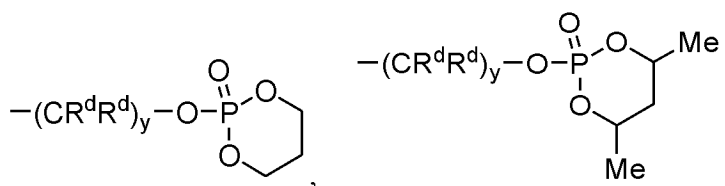
эфир формулы $(\text{CR}^{\text{d}}\text{R}^{\text{d}})_y\text{-O-P(=O)(O-CH(R}^{\text{g}})_2)_z$, где каждая R^{g} независимо от других выбрана из водорода и низшего алкила; каждая R^{h} независимо от других выбрана из водорода, замещенного или незамещенного низшего алкила, замещенного или незамещенного низшего циклогетероалкила, замещенного или незамещенного (C6-C14)арила, замещенного или незамещенного (C7-C20)арилалкила и замещенного или незамещенного 5-14-членного гетероарила; z представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 2; и R^{d} и y являются такими, как определено ранее.

[00151] В еще одних вариантах осуществления фосфорсодержащие пролекарства, которые включают фосфатные предшественники, представляют собой пролекарства, в которых фосфорсодержащая прогруппа R^{p} содержит циклический фосфитный сложный

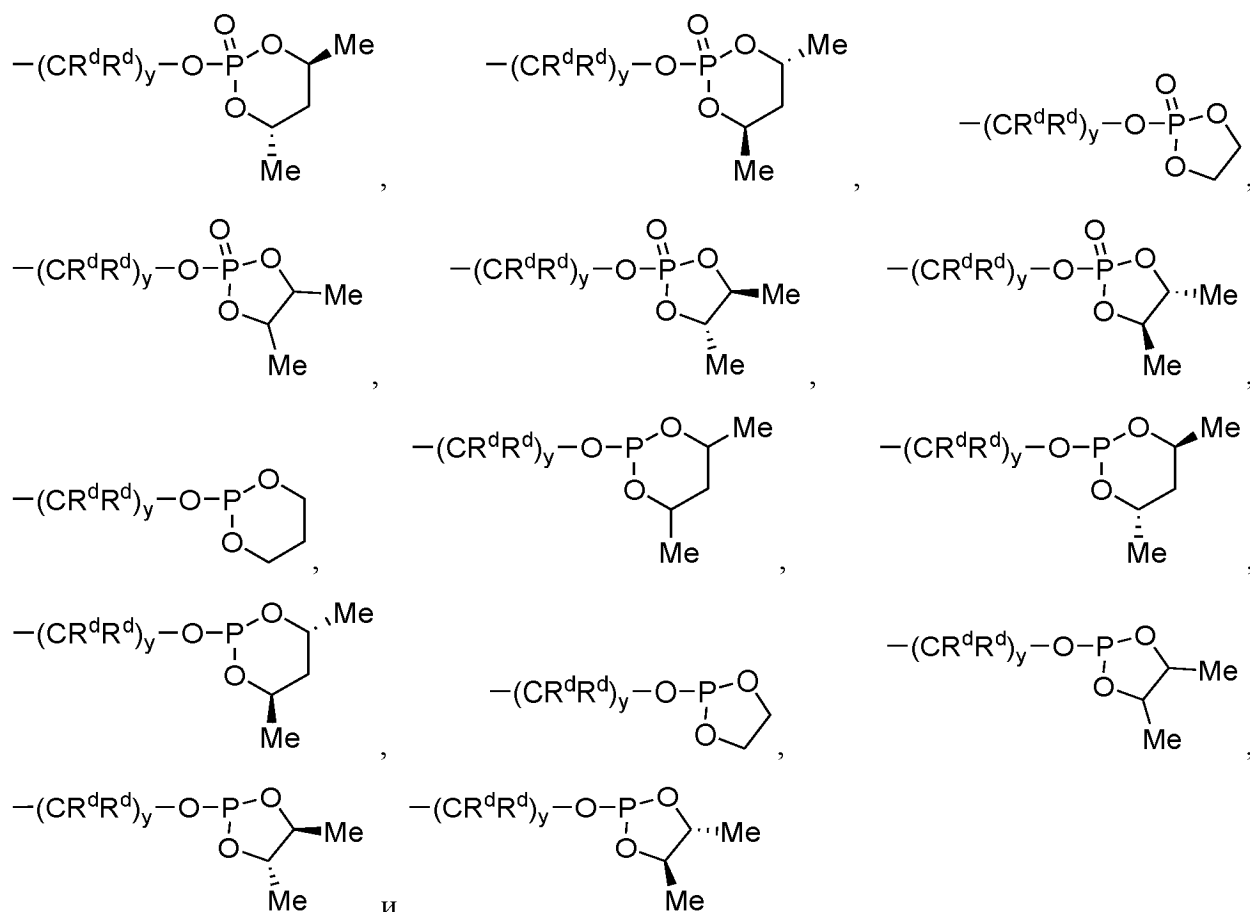


эфир формулы $(\text{CR}^{\text{d}}\text{R}^{\text{d}})_y\text{-O-P(O)(O-CH(R}^{\text{g}})_2)_z$, где R^{g} , R^{h} , R^{d} , y и z являются такими, как определено ранее.

[00152] В некоторых вариантах осуществления заместители R^{h} на таких пролекарствах на основе циклического фосфатного сложного эфира и фосфитного сложного эфира выбраны таким образом, что прогруппа метаболизируется *in vitro* ферментами эстеразами. Конкретные примеры таких прогрупп на основе фосфатного сложного эфира и фосфитного сложного эфира включают такие, в которых каждый R^{h} независимо от других выбран из водорода, низшего алкила, метила, этила и пропила. В некоторых вариантах осуществления



такие прогруппы выбраны из



[00153] Многие из этих фосфатных сложных эфиров и фосфитных сложных эфиров являются меченными кислотой и при пероральном введении метаболизируются в соответствующие фосфаты и фосфиты в кислотных условиях желудка и/или кишечника.

[00154] Таким образом, в фосфорсодержащих пролекарствах, описанных в настоящем документе, тип конкретных используемых фосфорсодержащих прогрупп R^P можно выбирать для подгонки пролекарств к конкретным способам доставки и т. д.

[00155] Пригодность любой конкретной прогруппы R^P для требуемого способа введения может быть подтверждена биохимическими анализами. Например, если пролекарство следует вводить инъекцией в конкретную ткань или орган, и известны типы различных фосфатаз, экспрессируемых в ткани или органе, конкретное пролекарство можно тестировать в отношении метаболизма в биохимических анализах с выделенной(выделенными) фосфатазой(фосфатазами). В качестве альтернативы конкретное пролекарство можно тестировать в отношении метаболизма в активное 2,4-пиримидиндиаминовое соединение с помощью экстрактов тканей и/или органов. Использование экстрактов тканей и/или органов может быть особенно уместным, если неизвестен(неизвестны) тип(типы) фосфатаз, экспрессируемых в тканях или органах-мишенях, или в случаях, если выделенные фосфатазы не являются легко доступными. Специалисты в данной области смогут легко выбрать прогруппы R^P , имеющие

метаболические свойства (такие как кинетика), подходящие для конкретных вариантов применения с использованием таких *in vitro* тестов. Конечно, конкретные пролекарства будут также тестироваться в отношении подходящего метаболизма в животных моделях *in vitro*.

[00156] В некоторых вариантах осуществления пролекарства представляют собой пролекарства согласно структурной формуле (I) или (Ia), которые имеют один или несколько признаков, выбранных из следующего:

- (i) R^5 представляет собой фтор;
- (ii) R^2 представляет собой фенил, необязательно замещенный одной или несколькими из одинаковых или разных групп R^8 ;
- (iii) R^2 представляет собой 3,4,5-три(низший-алкокси)фенил;
- (iv) R^2 представляет собой 3,4,5-триметоксифенил;
- (v) Y или Y^1 представляет собой O; Z^1 представляет собой CH, Z^2 представляет собой N; каждый R^{17} и R^{18} представляет собой метил; и R^{19} и R^{20} взяты вместе с образованием оксогруппы; и
- (vi) R^P представляет собой содержащую гидроксильную группу формулу – CH_2OH или фосфатсодержащую группу формулы $-(CR^dR^d)_y-O-P(O)(OH)_2$ или её аналог на основе фосфатного сложного эфира, фосфита или фосфитного сложного эфира, где y равняется 1 или 2, и каждая R^d независимо от других выбрана из водорода и незамещенного низшего алкила, или
- (vii) R^P выбрана из $-CH_2OH$, CH_2-SH , $-CH_2-NH_2$, $-CH_2-NHR^{50}$, $-CH_2-N(R^{50})_2$, $-CH_2-A-R^f$, $-CH_2-A-C(O)R^f$, $-CH_2-A-C(O)OR^f$ и $-CH_2-A-C(O)NR^fR^f$, где A, R^{50} и R^f являются такими, как определено ранее.

[00157] В некоторых вариантах осуществления пролекарства со структурными формулами (I) и (Ia) имеют два или три отмеченных выше признака. В одном конкретном варианте осуществления пролекарства имеют признаки (i), (iii) и (v). В другом конкретном варианте осуществления пролекарства имеют признаки (i), (iv) и (v). В еще одном конкретном варианте осуществления пролекарства имеют признаки (i), (iii), (v) и (vi) или (vii). В еще одном конкретном варианте осуществления пролекарства имеют признаки (i), (iv), (v) и (vi) или (vii). В еще одном конкретном варианте осуществления R^P представляет собой фосфатсодержащую группу формулы $-(CR^dR^d)_y-O-P(O)(OH)_2$.

[00158] Во всех соединениях, описанных в настоящем документе, которые включают альтернативные заместители, которые могут быть замещенными, такие как, например, некоторые из альтернативных заместителей, отмеченных для R^d , R^e , R^f , R^g , R^h , R^i и R^j , заместители обычно, независимо друг от друга, выбраны из групп R^b , описанных в связи со

структурной формулой (I). В конкретном варианте осуществления любые присутствующие заместители, независимо друг от друга, выбраны из гидроксила, низшего алкокси, (С6-С14)арилокси, низшего алкоксиалкила, метоксиметила, метоксиэтила, этоксиметила, этоксиэтила и галогена.

[00159] Специалисты в данной области оценят, что многие из пролекарств, описанных в настоящем документе, а также различные виды пролекарств, конкретно описанные и/или проиллюстрированные в настоящем документе, могут характеризоваться явлением таутомерии, конформационной изомерии, геометрической изомерии и/или оптической изомерии. Например, пролекарства могут содержать один или несколько хиральных центров и/или двойных связей и, как следствие, могут существовать в виде стереоизомеров, таких как изомеры по положению двойной связи (т. е. геометрические изомеры), энантиомеры и диастереомеры и их смеси, такие как рацемические смеси. В качестве другого примера пролекарства могут существовать в нескольких таутомерных формах, в том числе енольной форме, кето-форме и в виде их смесей. Так как различные названия соединений, формулы и изображения в описании и формуле изобретения могут представлять только одну из возможных таутомерных, конформационных изомерных, оптических изомерных или геометрических изомерных форм, следует понимать, что настоящее изобретение охватывает любые таутомерные, конформационные изомерные, оптические изомерные и/или геометрические изомерные формы пролекарств, имеющих одно или несколько полезных свойств, описанных в данном документе, а также смеси этих различных отличающихся изомерных форм. В случаях ограниченного вращения относительно 2,4-пиримидиндиаминового фрагмента, атропоизомеры также возможны и также конкретно включены в соединения по настоящему изобретению.

[00160] Кроме того, специалисты в данной области оценят, что, когда списки альтернативных заместителей включают элементы, которые из-за требований валентности или по другим причинам нельзя использовать для замещения конкретной группы, список следует читать в контексте для включения таких членов списка, которые подходят для замещения конкретной группы. Например, специалисты в данной области оценят, что, если все из перечисленных альтернатив для R^b можно использовать для замещения алкильной группы, некоторые из альтернатив, такие как =O, нельзя использовать для замещения фенильной группы. Следует понимать, что рассматриваются только возможные комбинации пар групп-заместителей.

[00161] Пролекарства, описанные в настоящем документе, могут быть идентифицированы либо по их химической структуре, либо по их химическому названию.

Если химическая структура и химическое название противоречат друг другу, химическая структура является определяющей для типа конкретного пролекарства.

[00162] В зависимости от природы различных заместителей пролекарства, описанные в настоящем документе, могут быть в форме солей. Такие соли включают соли, подходящие для фармацевтических вариантов применения ("фармацевтически приемлемые соли"), соли, подходящие для ветеринарных вариантов применения, и т. д. Такие соли могут быть получены из кислот или оснований, как хорошо известно в данной области.

[00163] В одном варианте осуществления соль является фармацевтически приемлемой солью. Как правило, фармацевтически приемлемые соли являются такими солями, которые сохраняют по существу одну или несколько из требуемых видов фармакологической активности исходного соединения и которые подходят для введения людям. Фармацевтически приемлемые соли включают соли присоединения кислоты, образованные с использованием неорганических кислот или органических кислот. Неорганические кислоты, подходящие для образования фармацевтически приемлемых солей присоединения кислоты, включают в качестве примера, а не ограничения, галогенводородные кислоты (например, хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, йодистоводородная кислота и т. д.), серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту и подобные. Органические кислоты, подходящие для образования фармацевтически приемлемых солей присоединения кислоты, включают в качестве примера, а не ограничения, уксусную кислоту, трифторуксусную кислоту, пропионовую кислоту, гексановую кислоту, цикlopentanпропионовую кислоту, гликолевую кислоту, щавелевую кислоту, пировиноградную кислоту, молочную кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, яблочную кислоту, малеиновую кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, пальмитиновую кислоту, бензойную кислоту, 3-(4-гидроксibenzoил)бензойную кислоту, коричную кислоту, миндальную кислоту, алкилсульфоновые кислоты (например, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, 1,2-этандисульфоновая кислота, 2-гидроксиэтансульфоновая кислота и т. д.), арилсульфоновые кислоты (например, бензолсульфоновая кислота, 4-хлорбензолсульфоновая кислота, 2-нафталинсульфоновая кислота, 4-толуолсульфоновая кислота, камфорсульфоновая кислота и т. д.), 4-метилбицикло[2.2.2]-окт-2-ен-1-карбоновую кислоту, глюкогоптоновую кислоту, 3-фенилпропионовую кислоту, триметилауксусную кислоту, третичную бутилуксусную кислоту, лаурилсерную кислоту, глюконовую кислоту, глютаминовую кислоту, гидроксинафтойную кислоту, салициловую кислоту, стеариновую кислоту, муконовую кислоту и т. д.

[00164] Фармацевтически приемлемые соли также включают соли, образованные, когда кислотный протон, присутствующий в исходном соединении, либо замещен ионом металла (например, ионом щелочного металла, ионом щелочноземельного металла или ионом алюминия), либо координируется с органическим основанием (например, этаноламином, диэтанолоамином, триэтанолоамином, N-метилглюкамином, морфолином, пиперидином, диметиламином, диэтиламином и т. д.).

[00165] Пролекарства, описанные в настоящем документе, а также их соли, могут также находиться в форме гидратов, сольватов и N-оксидов, как хорошо известно в данной области. Если конкретно не указано иное, выражение "пролекарство" предназначено для включения таких солей, гидратов, сольватов и/или N-оксидов. Конкретные иллюстративные соли включают без ограничения соли моно- и динатрия, соли моно- и калия, соли моно- и дилития, соли моно- и диалкилмино, соли мономагния, соли монокальция и соли аммония.

[00166] Дополнительные аспекты пролекарств, подходящих для настоящего изобретения, описаны в патенте США №7449458, раскрытие которого включено в настоящий документ посредством ссылки.

Фармацевтические композиции

[00167] В определенных вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены фармацевтические композиции, которые содержат фармацевтически приемлемый носитель и терапевтически эффективное количество соединения или пролекарства по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, или стереоизомера.

[00168] Фармацевтическая композиция, которая содержит заявленное соединение, может вводиться пациенту отдельно или в комбинации с другими дополнительными активными средствами. Например, одно или несколько соединений согласно настоящему изобретению можно вводить пациенту с дополнительными активными средствами или без них. Фармацевтические композиции могут быть изготовлены с использованием любого из ряда процессов, включая без ограничения обычное смешивание, растворение, гранулирование, получение драже, растирание, эмульгирование, инкапсуляцию, захват, лиофилизацию и подобное. Фармацевтическая композиция может принимать ряд различных форм, включая без ограничения стерильный раствор, суспензию, эмульсию, высушенную распылением дисперсию, лиофилизат, таблетку, микротаблетки, пилюлю, пеллету, капсулу, порошок, сироп, эликсир или любую другую лекарственную форму, подходящую для введения.

[00169] Заявленное соединение или пролекарство можно вводить субъекту, используя любые удобные средства, способные обеспечивать желаемое снижение состояния или симптомов заболевания. Таким образом, заявленное соединение или пролекарство можно включать в ряд составов для терапевтического введения. Более конкретно заявленное соединение можно составлять в фармацевтические композиции путем объединения с соответствующими фармацевтически приемлемыми носителями или разбавителями и можно составлять в препараты в твердой, полутвердой, жидкой или газообразной формах, такие как таблетки, капсулы, порошки, гранулы, мази, растворы, суппозитории, инъекционные препараты, лекарственные формы для ингаляции, аэрозоли и подобное.

[00170] В определенных вариантах осуществления заявленное соединение или пролекарство можно составлять как фармацевтическую композицию, где фармацевтическая композиция представляет собой пероральную лекарственную форму, такую как таблетка. Дополнительные аспекты пероральных лекарственных форм (например, таблеток), подходящих для настоящего изобретения, описаны в патенте США № 8771648, раскрытие которого включено в настоящий документ посредством ссылки.

[00171] Составы для фармацевтических композиций описаны, например, в Remington's Pharmaceutical Sciences, by E. W. Martin, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 19th Edition, 1995, в котором описаны примеры составов (и их компонентов), подходящих для фармацевтической доставки раскрытых соединений или пролекарств. Фармацевтические композиции, которые содержат по меньшей мере одно из заявленных соединений или пролекарств, могут быть составлены для применения в медицине для людей или ветеринарной медицине. Конкретные составы раскрытой фармацевтической композиции могут зависеть, например, от способа введения и/или от местоположения субъекта, подлежащего лечению. В некоторых вариантах осуществления составы включают фармацевтически приемлемый носитель помимо по меньшей мере одного активного ингредиента, такого как заявленное соединение или пролекарство. В других вариантах осуществления другие медицинские или фармацевтические средства, например, с аналогичными, связанными или дополняющими эффектами в отношении заболевания или состояния, лечение которого осуществляют, могут также быть включены в качестве активных ингредиентов в фармацевтической композиции.

[00172] Фармацевтически приемлемые носители, пригодные для раскрытых способов и композиций, могут зависеть от конкретного используемого пути введения. Например, исходные составы могут содержать инъекционные текучие среды, такие как без ограничения фармацевтически и физиологически приемлемые текучие среды, такие как вода, физиологический раствор, сбалансированные солевые растворы, водную декстрозу,

глицерин или подобные в качестве среды-носителя. В случае твердых композиций (например, в форме порошка, пилюли, таблетки или капсулы) нетоксичные твердые носители могут включать, например, маннит, лактозу, крахмал или стеарат магния фармацевтической степени чистоты. Помимо биологически нейтральных носителей, фармацевтические композиции, которые необходимо вводить, могут необязательно содержать небольшие количества нетоксичных вспомогательных средств (например, вспомогательных веществ), таких как смачивающие или эмульгирующие средства, консерванты и буферные средства, обеспечивающие определенный pH, и подобные; например, ацетат натрия или сорбитанмонолаурат. Другие примеры вспомогательных средств включают неионные солюбилизаторы, такие как кремофор, или белки, такие как альбумин сыворотки человека или препараты плазмы крови.

[00173] Некоторые примеры материалов, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей, включают: (1) сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; (2) крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; (3) целлюлозу и ее производные, такие как натрий-карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; (4) порошкообразный трагакант; (5) солод; (6) желатин; (7) тальк; (8) вспомогательные вещества, такие как масло какао и воски для суппозиторий; (9) масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; (10) гликоли, такие как пропиленгликоль; (11) полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; (12) сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; (13) агар; (14) буферные средства, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; (15) альгиновую кислоту; (16) воду (например, апирогенную воду); (17) изотонический солевой раствор; (18) раствор Рингера; (19) этиловый спирт; (20) буферные растворы, обеспечивающие определенный pH; (21) сложные полиэфиры, поликарбонаты и/или полиангидриды и (22) другие нетоксичные совместимые вещества, используемые в фармацевтических составах.

[00174] Раскрытые фармацевтические композиции могут быть составлены в виде фармацевтически приемлемой соли раскрытого соединения или пролекарства. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают нетоксичные соли формы свободного основания соединения, которое имеет необходимую фармакологическую активность свободного основания. Эти соли могут быть получены с использованием неорганических или органических кислот. Неограничивающие примеры подходящих неорганических кислот представляют собой хлористоводородную кислоту, азотную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, йодистоводородную кислоту и фосфорную кислоту. Неограничивающие примеры подходящих органических кислот представляют

собой уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, молочную кислоту, пировиноградную кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, яблочную кислоту, малеиновую кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, коричную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, метилсульфоновую кислоту, салициловую кислоту, муравьиную кислоту, трихлоруксусную кислоту, трифторуксусную кислоту, глюконовую кислоту, аспарагиновую кислоту, аспартовую кислоту, бензолсульфоновую кислоту, паратолуолсульфоновую кислоту, нафталинсульфоновую кислоту, их комбинации и подобное. В определенных вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль включает муравьиную кислоту. Другие примеры фармацевтически приемлемых солей включают нетоксичные соли формы свободной кислоты соединений или пролекарств согласно настоящему изобретению. Такие соли получают с использованием неорганических или органических оснований. Фармацевтически приемлемые соли присоединения основания включают соли, которые получены с использованием неорганических оснований, такие как соли натрия, калия, лития, аммония, кальция, магния, железа, цинка, меди, марганца, алюминия, их комбинации и подобное. Примеры солей представляют собой соли аммония, калия, натрия, кальция и магния. Соли раскрытых в настоящем документе соединений или пролекарств можно получать с использованием фармацевтически приемлемых органических нетоксичных оснований, включая без ограничения соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, в том числе встречающихся в природе замещенных аминов, циклических аминов и основных ионообменных смол, таких как изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин, этаноламин, 2-диметиламиноэтанол, 2-диэтиламиноэтанол, 2-амино-2-гидроксиметилпропан-1,3-диол (соль "трис"), дициклогексиламин, лизин, аргинин, гистидин, кофеин, прокаин, гидрабамин, холин, бетаин, этилендиамин, глюкозамин, метилглюкамин, теобромин, пурины, пиперазин, пиперидин, N-этилпиперидин, их комбинации и подобное. Фармацевтически приемлемые соли описаны дополнительно в S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 1977; 66:1-19 и Remington's Pharmaceutical Sciences, 19th Edition, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1995.

[00175] В определенных вариантах осуществления заявленное соединение или пролекарство составлено в виде фармацевтически приемлемой соли, где фармацевтически приемлемая соль представляет собой форму гексагидрата динатрия заявленного соединения или пролекарства. Дополнительные аспекты солей и гидратов заявленных соединений и пролекарств, подходящих для настоящего изобретения, описаны в патенте

США № 8163902 и патенте США № 8445485, раскрытия которых включены в настоящий документ посредством ссылки.

[00176] Заявленное соединение или пролекарство можно применять отдельно или в комбинации с соответствующими добавками для получения таблеток, порошков, гранул или капсул, например, с традиционными добавками, такими как лактоза, маннит, кукурузный крахмал или картофельный крахмал; со связующими, такими как кристаллическая целлюлоза, производные целлюлозы, гуммиарабик, кукурузный крахмал или желатины; с разрыхлителями, такими как кукурузный крахмал, картофельный крахмал или натрий-карбоксиметилцеллюлоза; со смазывающими веществами, такими как тальк или стеарат магния; и при необходимости с разбавителями, буферными средствами, увлажняющими средствами, консервантами и ароматизаторами. Такие препараты можно применять для перорального введения.

[00177] Заявленное соединение или пролекарство можно составлять в препараты для инъекций путем растворения, суспендирования или эмульгирования соединения в водном или неводном растворителе, таком как растительные или другие подобные масла, синтетические алифатические кислые глицериды, сложные эфиры высших алифатических кислот или пропиленгликоля; и при необходимости с традиционными добавками, такими как солюбилизаторы, изотонические средства, суспендирующие средства, эмульгаторы, стабилизаторы и консерванты. Препарат также может быть эмульгирован или активный ингредиент инкапсулирован в средах-носителях для липосом. Составы, подходящие для инъекции, можно вводить в стекловидное тело, внутриглазно, внутримышечно, подкожно, подъязычно или другим путем введения, например инъекцией в ткань десны или другую ткань ротовой полости. Такие составы также подходят для местного введения.

[00178] Заявленное соединение или пролекарство можно использовать в аэрозольном составе, подлежащем введению внутрилегочно (например, посредством ингаляции). Заявленное соединение или пролекарство можно составлять в приемлемые пропелленты под давлением, такие как дихлордифторметан, пропан, азот и подобные.

[00179] Кроме того, заявленное соединение или пролекарство можно получать в виде суппозиторий посредством смешивания с рядом оснований, таких как эмульгирующие основания или растворимые в воде основания. Заявленное соединение или пролекарство можно вводить ректально в виде суппозитория. Суппозиторий может включать среды-носители, такие как масло какао, карбовакс и полиэтиленгликоли, которые плавятся при температуре тела, но все еще являются по сути твердыми при комнатной температуре.

[00180] Термин "стандартная лекарственная форма" при использовании в настоящем документе относится к физически отдельным единицам, подходящим в качестве

однократных доз для субъектов-людей и животных, причем каждая единица содержит заранее определенное количество заявленного соединения или пролекарства, рассчитанное в количестве, достаточном для получения требуемого эффекта, в связи с фармацевтически приемлемым разбавителем, носителем или средой-носителем. Характеристики заявленного соединения или пролекарства зависят от конкретного используемого соединения и эффекта, который должен быть достигнут, и фармакодинамики, связанной с каждым соединением или пролекарством у хозяина.

[00181] Лекарственная форма раскрытой фармацевтической композиции может быть определена согласно выбранному способу введения. Например, помимо инъекционных текучих сред, можно использовать местные или пероральные лекарственные формы. Местные препараты могут включать глазные капли, мази, спреи и подобное. Пероральные составы могут быть жидкими (например, сиропы, растворы или суспензии) или твердыми (например, порошки, пилюли, таблетки или капсулы). В других вариантах осуществления заявленные соединения или пролекарства могут быть составлены для внутрилегочного введения. Например, внутрилегочные составы заявленных пролекарств могут включать без ограничения составы в виде сухого порошка или раствора, и внутрилегочные составы заявленных соединений могут включать без ограничения составы в виде сухого порошка или суспензии. Способы получения таких лекарственных форм известны или будут очевидны специалистам в данной области.

[00182] Определенные варианты осуществления фармацевтических композиций, которые содержат заявленное соединение или пролекарство, могут быть составлены в лекарственную форму, подходящую для индивидуального введения точных дозировок. Количество вводимого активного ингредиента может зависеть от субъекта, лечение которого осуществляют, тяжести болезни и способа введения и известны специалистам в данной области. В некоторых случаях состав, который необходимо вводить, содержит количество соединений или пролекарств, раскрытых в настоящем документе, в количестве эффективном для достижения необходимого эффекта у субъекта, лечение которого осуществляют.

[00183] Каждое терапевтическое соединение или пролекарство может независимо находиться в любой лекарственной форме, такой как описанные в настоящем документе, а также может быть введено различными путями, как описано в настоящем документе. Например, соединения или пролекарства можно составлять вместе в однократную лекарственную форму (а именно, объединять вместе в одной форме, такой как капсула, таблетка, порошок или жидкость и т. д.) в виде комбинированного продукта. В качестве альтернативы, если они не составлены вместе в однократной лекарственной форме,

отдельное заявленное соединение или пролекарство можно вводить в то же время, что и другое терапевтическое соединение или пролекарство или последовательно в любом их порядке.

[00184] Раскрытое соединение или пролекарство можно вводить отдельно, в виде единственного активного фармацевтического средства, или в комбинации с одним или несколькими дополнительными соединениями или пролекарствами по настоящему изобретению или вместе с другими средствами. В случае введения в виде комбинации терапевтические средства можно составлять в виде отдельных композиций, которые вводятся одновременно или в разное время, или терапевтические средства можно вводить вместе в виде единой композиции, объединяющей два или более терапевтических средств. Таким образом, фармацевтические композиции, раскрытые в настоящем документе, содержащие соединение по настоящему изобретению, необязательно включают другие терапевтические средства. Следовательно, определенные варианты осуществления направлены на такие фармацевтические композиции, где композиция дополнительно содержит терапевтически эффективное количество выбранного средства, как известно специалистам в данной области.

Комбинированная терапия

[00185] Соединение по настоящему изобретению можно вводить в комбинации с одним или несколькими терапевтическими средствами, другие терапевтические средства могут целенаправленно воздействовать на SARS-CoV-2 или любой из симптомов инфекции COVID-19. Средства включают (a) ингибиторы входа в клетку для SARS-CoV-2, (b) ингибиторы репликации, слияния мембран и сборки SARS-CoV-2 и (c) фитохимические вещества и натуральные продукты, которые целенаправленно воздействуют на коронавирусы. Терапия по настоящему изобретению может быть объединена с плазменной терапией в некоторых случаях.

Ингибиторы входа в клетку для SARS-CoV-2

[00186] Ингибиторы входа в клетку для SARS-CoV-2 включают ингибиторы серинпротеазы TMPRSS2 и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента 2 (ACE2).

[00187] Ингибиторы серинпротеазы TMPRSS2 включают без ограничения:

Камостата мезилат (Foipran™)

[00188] Камостат (FOY-305), [N,N-диметилкарбамоилметил-4-(4-гуанидинобензоилокси)-фенилацетат]метансульфат, и камостата мезилат (Foipran™), альтернативно называемый камостата мезилат, (NI-03), (номер по CAS: 59721–28-7).

Нафамостата мезилат (Buiprel™)

[00189] Нафамостата мезилат (Buipel™), (6-амидино-2-нафтил-4-гуанидинобензоатдиметансульфонат) (FUT-175), (номер по CAS: 81525-10-2).

[00190] Ингибиторы ACE2 и противомаларийные/антипаразитарные лекарственные средства включают без ограничения:

Хлорохинфосфат и гидроксихлорохин

[00191] Хлорохинфосфат (Resochin™) и его производное гидроксихлорохин (Quensyl™, Plaquenil™, Hydroquin™, Dolquine™, Quinoric™), которые использовали в течение десятилетий для профилактики и лечения малярии, в последнее время показали себя как потенциальные противовирусные лекарственные средства широкого спектра.

Цефалантин/селаментин/мефлохина гидрохлорид

[00192] Тройная комбинация цефалантина (противовоспалительного алкалоида из *Stephania cepharantha* Hayata), (номер по CAS: 48104902), селаментина (аверментина, выделенного из *Streptomyces avermitilis* и используемого как противоглистное и антипаразитарное лекарственное средство в ветеринарной медицине) (номер по CAS: 220119–17-5) и мефлохина гидрохлорида (Lariam™, используемого для профилактики и лечения малярии), как было показано, подавляет инфицирование клеток Vero E6 обезьян с коронавирусом панголина GX_P2V/2017/Гуанси-Чжуанский автономный район (GX_P2V).

Экспериментальные ингибиторы ACE2

[00193] Помимо вышеуказанного, существует ряд экспериментальных ингибиторов ACE2, включая пептидные ингибиторы (например, DX600, который имел K_i 2,8 нМ и IC_{50} 10,1 мкМ (Huang et al, J. Biol. Chem. 2003; 278: 15532–15540), дипептид и трипептиды), низкомолекулярные ингибиторы (например, MLN-4760 (номер по CAS: 305335–31-3), N-(2-аминоэтил)-1-азиридинэтанамин и низкомолекулярный ингибитор TAPI-2 превращающего TNF- α фермента (TACE)). Кроме того, можно применять фитохимический никотинамин (номер по CAS: 34441–14-0), хелатор металлов, присутствующий повсеместно в высших растениях, поскольку он является сильным ингибитором ACE2 человека с IC_{50} 84 нМ.

Казирививабу (REGN10933)

[00194] Казирививабу представляет собой моноклональное антитело, разработанное специально для блокировки инфекционных свойств SARS-CoV-2. Казирививабу было дано экстренное разрешение на применение (EUA) Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США в комбинации с имдевивабу. Два сильных, нейтрализующих вирусы антитела, которые образуют коктейль, связываются неконкурентным образом с важным связывающим рецепторы доменом спайкового белка

вируса, что снижает способность мутантных вирусов избегать лечения и защищает от спайковых вариантов, которые появлялись в популяции людей.

Имдевимаб (REGEN10987)

[00195] Имдевимаб представляет собой моноклональное антитело, разработанное специально для блокировки инфекционных свойств SARS-CoV-2. Имдевимабу было дано EUA Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США в комбинации с казирививимабом. Два сильных, нейтрализующих вирусы антитела, которые образуют коктейль, связываются неконкурентным образом с важным связывающим рецепторы доменом спайкового белка вируса, что снижает способность мутантных вирусов избегать лечения и защищает от спайковых вариантов, которые появлялись в популяции людей.

[00196] Казирививимаб и имдевимаб можно вводить вместе, например, по отдельности или в виде смеси. Эта комбинация также известна как коктейль антител Regeneron.

Бамланививимаб (LY-CoV555)

[00197] Бамланививимаб представляет собой рекомбинантное нейтрализующее моноклональное антитело IgG1k человека, которое связывается со связывающим рецептор доменом спайкового белка SARS-CoV-2 и предотвращает присоединение спайкового белка к рецептору ACE2 человека. Бамланививимабу было дано EUA Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США для применения совместно с этесевимабом у пациентов с симптомами COVID-19 от легких до умеренных, у негоспитализированных взрослых и подростков и у тех, у кого есть высокий риск развития тяжелых симптомов COVID-19 или которые нуждаются в госпитализации.

Этесевимаб (LY-CoV016)

[00198] Этесевимаб (LY-CoV016, также известный как JS016) представляет собой рекомбинантное полностью человеческое моноклональное нейтрализующее антитело, которое специфически связывается с рецепторсвязывающим доменом поверхностного спайкового белка SARS-CoV-2 с высокой аффинностью и может блокировать связывание вируса с рецептором ACE2 поверхности клетки-хозяина. Этесевимабу было дано EUA Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США совместно с бамланививимабом у пациентов с симптомами COVID-19 от легких до умеренных, у негоспитализированных взрослых и подростков и у тех, у кого есть высокий риск развития тяжелых симптомов COVID-19 или которые нуждаются в госпитализации.

[00199] Бамланививимаб и этесевимаб можно вводить вместе, например, по отдельности или в виде смеси. Эта комбинация также известна как коктейль антител Lilly.

Ингибиторы репликации, слияния мембран и сборки SARS-CoV-2

[00200] Эти средства включают рибонуклеозидные аналоги, ингибиторы протеаз, ингибиторы слияния мембран, аналоги гуанина и другие соединения, примеры которых описаны ниже.

Ремдесивир (Veklury)

[00201] Ремдесивир (GS-5734) (номер по CAS: 1809249–37-3) представляет собой противовирусное лекарственное средство на основе низкомолекулярного аналога адениннуклеотида, которое показало эффективность против вируса Эболы у макак-резусов. Это средство можно вводить ежедневно путем внутривенного введения 10 мг кг⁽⁻¹⁾ ремдесивира в течение нескольких дней. Ремдесивир представляет собой пролекарство, которое метаболизируется в его активную форму GS-441524, аналог адениннуклеотида, который препятствует активности зависимой от РНК вируса РНК-полимеразы (RdRp) и который способствует уклонению от исправления ошибок при репликации вирусной экзорибонуклеазой, что приводит к ингибированию синтеза вирусной РНК. Это средство имеет профилактическую и терапевтическую активность. Ремдесивир был одобрен Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США для лечения COVID-19, требующего госпитализации.

N⁴-гидроксикитидин

[00202] N4-гидроксикитидин, или EIDD-1931, представляет собой аналог рибонуклеозида, который индуцирует мутации в РНК вирионов. N4-гидроксикитидин N4-гидроксикитидин, как было показано, ингибирует SARS-CoV-2, а также другие коронавирусы людей и летучих мышей в эпителиальных клетках дыхательных путей мышей и людей. Sheahan et al. Sci. Transl. Med. 2020 12 541. Можно применять N4-гидроксикитидин или пролекарство (например, EIDD-2801). Пролекарство N4-гидроксикитидина, EIDD-2801, также исследовалось касательно его широкого спектра активности в отношении коронавирусного семейства вирусов.

Лопинавир/ритонавир (Kaletra™)

[00203] Лопинавир (ABT-378) представляет собой очень сильный ингибитор протеазы вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), важного для внутриклеточной сборки ВИЧ. Комбинация лопинавира и ритонавира (Kaletra™), как было установлено, является эффективным пероральным лекарственным средством для лечения пациентов, инфицированных коронавирусом. Пациентов можно лечить комбинацией лопинавира (400 мг)/ритонавира (100 мг) перорально каждые 12 часов в течение 14 дней, например.

Умифеновир (Arbidol™)

[00204] Умифеновир (Arbidol™), (этил-6-бром-4-[(диметиламино)метил]-5-гидрокси-1-метил-2-[(фенилтио)метил]-индол-3-карбоксилата гидрохлорида моногидрат), (номер по

CAS: 131707–25-0), представляет собой малую молекулу индольного производного, которая предотвращает вход вирусных клеток-хозяев путем ингибирования слияния мембран оболочки вируса и цитоплазматической мембраны клетки-хозяина **посредством** ингибирования опосредованного клатрином эндоцитоза.

Фавипиравир (Avigan™)

[00205] Фавипиравир (Avigan™), (Т-705), (6-фтор-3-гидрокси-2-пирозинкарбоксамид), (номер по CAS: 259793–96-9), представляет собой пероральное пирозинкарбоксамидное производное и аналог гуанина, который селективно и сильно ингибирует РНК-зависимую РНК-полимеразу (RdRp) РНК-вирусов и индуцирует летальные РНК-транскрипции, при этом обеспечивая нежизнеспособный фенотип вируса. Фавипиравир ингибирует репликацию большого числа РНК-вирусов, включая вирус гриппа А, флави-, альфа-, фило-, бунья-, арена- и норовирусы, а также вирус Западного Нила, вирус желтой лихорадки, вирус ящура, вирус Эбола и вирус Ласса.

[00206] Это средство лечения может быть объединено с моноклональным антителом к рецептору интерлейкина-6 человека, тоцилизумабом, или фосфатом хлорохина, например.

Ингибиторы протеазы SARS-CoV-2 3Clpro

[00207] 3Clpro (также называемая Mpro) представляет основную протеазу бета-коронавирусов, которая является важной для процессинга полипептидов, транслируемых из РНК вируса. Ингибитор 3Clpro, называемый N3, был идентифицирован путем компьютеризованного создания лекарственных средств. Также можно применять N3, ингибитор акцептора Михаэлиса, который может ингибировать 3Clpros SARS-CoV и MERS-CoV.

Оселтамивир (Tamiflu)

[00208] Оселтамивир (GS-4104) представляет собой ингибитор нейраминидазы, конкурентный ингибитор фермента нейраминидазы вируса гриппа. Фермент расщепляет сиаловую кислоту, которая обнаруживается на гликопротеинах на поверхности клеток человека, которая способствует вхождению новых вирионов в клетку. Таким образом, оселтамивир предотвращает высвобождение новых вирусных частиц.

Иммуномодуляторы

Дексаметазон

[00209] Дексаметазон представляет собой кортикостероид и иммуномодулятор/иммунодепрессант, который использовался для лечения различных воспалительных состояний, включая без ограничения ревматоидный артрит, бронхоспазм, волчанку и т. д. Дексаметазон является агонистом глюкокортикоидного рецептора и при связывании активирует сигнальный глюкортикоидный рецептор, что приводит к подавлению

иммунных ответов. Дексаметазону было дано экстренное разрешение на применение (EUA) Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США для лечения тяжелых случаев COVID, которые требуют госпитализации и дополнительного кислорода. Рандомизированная оценка исследования терапии COVID-19 (RECOVERY) показала, что лечение дексаметазоном снижало смертность от COVID по сравнению со случаями, в которых обеспечивалось стандартное лечение. Дексаметазону также было дано EUA для использования в сочетании с ремдесивиром, когда пациенты требуют повышенных количеств кислорода.

Преднизон

[00210] Преднизон представляет собой кортикостероид и иммуномодулятор/иммунодепрессант, который использовался для лечения различных воспалительных состояний, включая без ограничения астму, хроническое обструктивное заболевание легких, ревматоидный артрит и т. д. Преднизон является агонистом глюкокортикоидного рецептора и при связывании активирует сигналинг глюкокортикоида, что приводит к подавлению иммунных ответов. Преднизону было дано EUA Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США для лечения тяжелых случаев COVID, которые требуют госпитализации и дополнительного кислорода, как альтернатива дексаметазону.

Метилпреднизон

[00211] Метилпреднизон представляет собой синтетический глюкокортикоид, главным образом применяемый в качестве противовоспалительного средства и для подавления иммунного ответа. Метилпреднизон представляет собой агонист рецептора глюкокортикоида и при связывании активирует сигнальный путь глюкокортикоида, что приводит к подавлению иммунных ответов. Метилпреднизону было дано EUA Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США для лечения тяжелых случаев COVID, которые требуют госпитализации и дополнительного кислорода, как альтернатива дексаметазону.

Гидрокортизон

[00212] Гидрокортизон представляет собой глюкокортикоид и представляет собой медицинскую форму гормона кортизола. Гидрокортизон применяется для лечения аутоиммунных расстройств и подавления иммунного ответа. Гидрокортизон представляет собой агонист рецептора глюкокортикоида и при связывании активирует сигнальный путь глюкокортикоида, что приводит к подавлению иммунных ответов. Гидрокортизону было дано EUA Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США для лечения тяжелых случаев COVID, которые требуют госпитализации

и дополнительного кислорода, как альтернатива дексаметазону. Исследование метаанализа, опубликованное Всемирной Организацией Здравоохранения, под названием Быстрая оценка доказательств для терапий COVID-19 (REACT), выявило, что гидрокортизон был эффективен в снижении уровня смертности критически больных пациентов с COVID-19 по сравнению со стандартным лечением.

Барицитиниб (Olmiant)

[00213] Барицитиниб представляет собой ингибитор янус-киназы (JAK), который зачастую применяется в лечении ревматоидного артрита помимо других аутоиммунных заболеваний. Барицитинибу было дано EUA Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США для применения исключительно в комбинации с ремдесивиром, когда, в редких случаях, можно применять кортикостероиды. Барицитиниб, как было показано, специфически ингибирует активность янус-киназы 1 и 2.

Другие

[00214] Другие иммуномодуляторы включают оцилизумаб и сарилумаб, моноклональные антитела, которые целенаправленно воздействуют на цитокины или их рецепторы, и другие ингибиторы JAK (например, тофацитиниб, упадацитиниб и руксолитиниб и т. д.).

[00215] Терапия по настоящему изобретению также может применяться в сочетании с плазмотерапией и/или инвермектином.

Способы введения

[00216] Путь введения можно выбирать согласно ряду факторов, включая без ограничения состояние, подлежащее лечению, применяемые состав и/или устройство, пациента, которого необходимо лечить, и подобное. Пути введения, применимые в раскрытых способах, включают без ограничения пероральные и парентеральные пути, такие как внутривенный (iv), внутривентрикулярный (ip), ректальный, местный, офтальмический, назальный и трансдермальный. Составы для этих лекарственных форм описаны в настоящем документе.

[00217] Эффективное количество заявленного соединения может зависеть по меньшей мере от конкретного способа применения, субъекта, лечение которого осуществляют, тяжести болезни и способа введения терапевтической композиции. "Терапевтически эффективное количество" композиции представляет собой количество конкретного соединения или пролекарства, достаточное для достижения требуемого эффекта у субъекта (например, пациента), лечение которого осуществляют. Например, это может быть количество заявленного соединения или пролекарства, необходимое для предотвращения, ингибирования, снижения или облегчения заболевания или нарушения у субъекта. В

идеальном случае терапевтически эффективное количество соединения представляет собой количество, достаточное для предотвращения, ингибирования, снижения или облегчения заболевания или расстройства у субъекта, которое не вызывает значительного цитотоксического эффекта на клетки-хозяева у субъекта.

[00218] Терапевтически эффективные дозы заявленного соединения, или пролекарства, или фармацевтической композиции могут быть определены специалистом в данной области с целью достижения локальных (например, в ткани) концентраций, которые составляют вплоть до по меньшей мере EC_{50} применимого соединения, раскрытого в настоящем документе.

[00219] Пример диапазона доз составляет от 0,1 до 200 мг/кг массы тела перорально в виде однократной дозы или разделенных доз. В некоторых вариантах осуществления диапазон доз составляет от 1,0 до 100 мг/кг массы тела перорально в виде однократной дозы или разделенных доз, включая от 1,0 до 50 мг/кг массы тела, от 1,0 до 25 мг/кг массы тела, от 1,0 до 10 мг/кг массы тела (предполагая, что средняя масса тела составляет приблизительно 70 кг; значения можно регулировать согласно результатам взвешивания индивидуумов, больше или меньше среднего). Для перорального введения композиции, например, обеспечены в виде таблетки, содержащей от приблизительно 10 до приблизительно 1000 мг активного ингредиента, например от 25 до 750 мг или от 50 до 500 мг, например 75 мг, 100 мг, 200 мг, 250 мг, 400 мг, 500 мг, 600 мг, 750 мг или 1000 мг активного ингредиента для симптоматического регулирования дозы для субъекта, лечение которого осуществляют. В определенных вариантах осуществления схемы приема перорального лекарственного средства таблетку, содержащую от 500 мг до 1000 мг активного ингредиента, вводят однократно (например, насыщающая доза) с последующим введением таблеток с $1/2$ (т. е. половиной) дозы (например, от 250 до 500 мг) каждые 6-24 часа в течение 3 дней или более.

[00220] Конкретный уровень доз и частота введения доз для любого конкретного субъекта могут варьироваться, и они могут зависеть от ряда факторов, включая активность заявленного соединения или пролекарства, метаболическую стабильность и продолжительность действия этого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол и диету субъекта, режим и время введения, скорость выделения, комбинацию лекарственных средств и тяжесть состояния хозяина, подвергающегося терапии.

[00221] Варианты осуществления настоящего изобретения также включают комбинации одного или нескольких раскрытых соединений или пролекарств с одним или несколькими другими средствами или вариантами терапии, пригодными в лечении заболевания или

нарушения. Термин "введение в комбинации с" относится как к одновременному, так и последовательному введению активных средств.

[00222] Хотя настоящее изобретение было описано со ссылкой на их конкретные варианты осуществления, специалистам в данной области следует понимать, что можно выполнить различные изменения, и эквиваленты могут быть замещены без отклонения от истинной сущности и объема настоящего изобретения. Кроме того, можно выполнить множество модификаций, чтобы адаптировать конкретную ситуацию, материал, состав вещества, процесс, этап или этапы процесса к цели, сущности и объему настоящего изобретения. Все такие модификации предназначены находиться в объеме формулы изобретения, прилагаемой к нему.

[00223] Следующие примеры иллюстрируют процедуры для осуществления на практике определенных вариантов осуществления настоящего изобретения. Эти примеры не являются ограничивающими.

Пример 1

Введение фостаматиниба пациентам с COVID-19

[00224] Как отмечено выше, инфекция COVID-19 может приводить к последующим событиям, таким как цитокиновый шторм, NETоз и активация тромбоцитов, приводящие к ALI, ARDS и тромбозу. Фостаматиниб является обратимым пероральным ингибитором SYK, который был исследован на более чем 3500 пациентах с различными заболеваниями. Фостаматиниб был одобрен в 2018 г. в США и затем в Канаде и Европе для лечения хронической иммунной тромбоцитопении (ИТП), и два рандомизированных исследования продемонстрировали повышенное число тромбоцитов и сниженные эпизоды кровотечения у пациентов с ИТП. Фостаматиниб неизменно демонстрировал контролируемые профили безопасности для спектра заболеваний. У пациентов с ревматоидным артритом (РА) фостаматиниб, как было показано, снижает уровни IL-6 в плазме крови в течение первой недели лечения (Weinblatt *et al. Arth Rheum* 2008;58:3309–18). Активный метаболит, R406, как было показано, является защищающим у мышей с LPS-индуцированным ALI (Nadeem A *et al. Int Immunopharm* 2019;68:39–47). Кроме того, ингибирование SYK посредством рецепторов тромбоцитов, как было показано, снижает частоту возникновения тромбоза в мышинных моделях тромбоэмболии (Van Eeuwijk JMM *et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, 2016;36:1247-53.) Фостаматиниб, как было также показано в исследованиях *in vitro*, блокирует NETоз в нейтрофилах людей (Strich JR *et al. J infect Dis.* 2020;jiaa789). Пациенты с ARDS имеют повышенные уровни муцина-1 (MUC1), основного компонента слизистой в дыхательных путях. Скрининг с высоким содержанием идентифицировал фостаматиниб как лекарственное средство с потенциалом к снижению уровней MUC1 при ARDS, и R406

снижал MUC1 в мышечной модели ALI (Kost-Alimova M *et al. Cell Rep Med.* 2020;1(8):100137). В совокупности эти исследования предоставляют убедительные доказательства того, что фостаматиниб является потенциальной терапией для COVID-19 за счет ингибирования SYK.

[00225] Клиническое исследование выполняли для тестирования фостаматиниба у госпитализированных пациентов с COVID-19.

[00226] Схема этого клинического исследования представлена на фиг. 3. Двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое с адаптивной схемой многоцентровое исследование 3 фазы выполняли для оценки безопасности и эффективности фостаматиниба у взрослых пациентов с COVID-19.

[00227] Критерии включения должны удовлетворять каждому из следующего: возраст более чем 18 лет и менее чем 100 лет; госпитализированные субъекты с COVID-19 без нарушения дыхания, которые либо не получали никакой кислородной терапии, либо получали дополнительный кислород посредством маски или назальных канюль; мужчины или женщины без беременности, женщины, не кормящие грудью, с инфекцией COVID-19, зарегистрированной согласно одобренному больницей диагностическому тесту (например, официально принятый в США Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами тест) в течение 7 дней перед рандомизацией.

[00228] Критерии исключения не должны предусматривать ничего из следующего: беременные или кормящие грудью женщины детородного возраста; применение экстракорпоральной мембранной оксигенации (ECMO) или ARDS; неконтролируемая гипертензия (систолическое кровяное давление [BP] $\geq$ 160 мм рт. ст. и/или диастолическое BP $\geq$ 100 мм рт. ст.); нестабильная стенокардия; застойная сердечная недостаточность III или IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации; тяжелая аритмия сердца, требующая лечения; инфаркт миокарда в анамнезе в течение 3 месяцев перед скринингом.

[00229] После информированного согласия пациентов лечили дважды в день в течение 14 дней фостаматинибом или плацебо. Каждая доза фостаматиниба составляет от 100 до 200 мг, при этом вводят от 200 до 400 мг фостаматиниба в сутки. Например, каждая доза фостаматиниба составляет 125 мг, 150 мг, 175 мг или 200 мг, фостаматиниб вводят перорально. Другие пути введения также тестировали.

[00230] Фостаматиниб вводят в виде препарата TAVALISSE™, который содержит гексагидрат фостаматиниба динатрия. Пероральная таблетка TAVALISSE™ может содержать 100 мг или 150 мг фостаматиниба, что эквивалентно соответственно 126,2 мг или 189,3 мг гексагидрата фостаматиниба динатрия. Неактивные ингредиенты в ядре

таблетки представляют собой маннит, бикарбонат натрия, натрия крахмалгликолят, повидон и стеарат магния. Неактивные ингредиенты в пленочном покрытии представляют собой поливиниловый спирт, диоксид титана, полиэтиленгликоль 3350, тальк, оксид железа желтый и оксид железа красный.

[00231] Помимо фостаматиниба или плацебо, распределенным участникам обеспечивают стандартный уход для пациентов с COVID-19.

[00232] Первичным критерием эффективности является прогрессирование заболевания до тяжелого/критического состояния в течение 29 дней после введения первой дозы исследуемого препарата.

[00233] Результаты. По сравнению с группой плацебо в группе фостаматиниба у значительно меньшего процента пациентов ожидается развитие тяжелого или критического заболевания в течение 29 дней после введения первой дозы исследуемого препарата. Ожидаются следующие результаты: 1) фостаматиниб, как ожидается, значительно снижает процент инфицированных COVID-19 пациентов, у которых развивается тяжелое заболевание, которое требует интенсивной терапии; 2) у пациентов, у которых развивается тяжелое заболевание, которое требует интенсивной терапии, фостаматиниб, как ожидается, значительно снижает процент пациентов, у которых развивается ARDS; и 3) у пациентов, у которых развивается ARDS, фостаматиниб, как ожидается, значительно снижает число пациентов, которые умирают.

Пример 2

Лечение конкретных симптомов COVID-19 с применением фостаматиниба

[00234] Дополнительные результаты. У инфицированных COVID-19 пациентов фостаматиниб, как ожидается, значительно снижает специфические симптомы COVID-19. В частности, по сравнению с группой плацебо в группе фостаматиниба частота возникновения некоторых тяжелых симптомов COVID-19, как ожидается, значительно снижается. Например, у меньшего процента пациентов ожидается развитие одного или нескольких из следующих симптомов: AKI; нарушение функции почек; острое повреждение легких и т. д.; тромбоз и коагулопатия.

[00235] Эти симптомы, как ожидается, снижаются в группе фостаматиниба посредством одного или нескольких из следующих механизмов: подавление инфильтрации и активации нейтрофилов в легкие, подавление продуцирования IL-17, подавление цитокинового шторма, подавление NETоза, подавление зависимой от рецептора Fc дегрануляции мастоцитов, подавление зависимого от рецептора Fc высвобождения макрофага TNF-α, подавление зависимого от рецептора Fc окислительного взрыва нейтрофилов, подавление опосредованного рецептором В-клеток повышения уровня В-клеточного CD69, подавление

SYK-опосредованной агрегации тромбоцитов, и подавление экспрессии муцина-1 в эпителии легких, и подавление индуцированного антителами острого поражения почек.

Пример 3

Исследование введения фостаматиниба в комбинации с

одним или несколькими другими терапевтическими средствами

[00236] Исследование осуществляли в целом, как описано в примере 1, с дополнительными группами, которые предусматривают введение фостаматиниба с одним или несколькими другими терапевтическими средствами. Эти другие терапевтические средства включают средства, которые описаны под заголовком раздела "Комбинированная терапия" выше. Обычно одна группа в таком исследовании предусматривает введение фостаматиниба в комбинации с дополнительным терапевтическим средством плюс стандартное лечение, а другая группа предусматривает введение плацебо в комбинации с дополнительным терапевтическим средством плюс стандартное лечение.

[00237] Результат. По сравнению с пациентами, которые получали только фостаматиниб, пациенты, которые получали фостаматиниб в комбинации с некоторыми другими терапевтическими средствами, как ожидается, демонстрируют дополнительное значительное снижение частоты возникновения специфических симптомов заболевания и/или тяжести заболевания.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

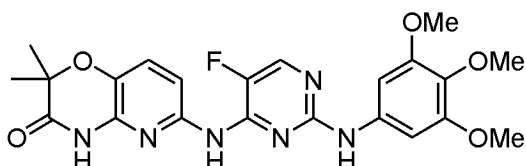
1. Способ лечения, включающий:
введение фосатаматиниба, его активного компонента или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, у которого имеется наличие или подозревается наличие инфекции COVID-19.
2. Способ по п. 1, где у пациента имеется наличие или у него ожидается развитие острого респираторного дистресс-синдрома.
3. Способ по любому из пп. 1-2, где у пациента имеется кашель, но не имеется острого респираторного дистресс-синдрома.
4. Способ по любому из пп. 1-3, где возраст пациента составляет более 60 лет, и/или у него есть одно или несколько других заболеваний легких.
5. Способ по п. 4, где у пациента имеются или имеются в анамнезе астма, пневмоторакс, ателектаз, бронхит, хроническое обструктивное заболевание легких, рак легких или пневмония.
6. Способ по любому из пп. 1-5, где у пациента имеется наличие или у него ожидается развитие острого поражения почек.
7. Способ по любому из пп. 1-6, где у пациента имеется сниженная функция почек, но не имеется острого поражения почек.
8. Способ по любому из пп. 1-7, где возраст пациента составляет более 60 лет, и/или у него есть одно или несколько заболеваний почек.
9. Способ по любому из пп. 1-8, где пациент находится на диализной терапии или имеет ее в анамнезе и/или подвергался пересадке почки.
10. Способ по любому из пп. 1-9, где у пациента имеется наличие или у него ожидается развитие тромбоза.
11. Способ по любому из пп. 1-9, где у пациента имеется профиль протромботической коагуляции, но не имеется тромбоза.
12. Способ по п. 11, где у пациента имеются повышенные уровни D-димера.
13. Способ по любому из пп. 1-12, где возраст пациента составляет более 60 лет, и/или у него есть один или более факторов риска развития тромбоза.
14. Способ по любому из пп. 1-13, где у пациента имеется или имелся случай тромбоза.
15. Способ по любому из пп. 1-14, где введение представляет собой системное введение.
16. Способ по п. 15, где введение выполняют перорально или внутривенно.

17. Способ по любому из пп. 1-15, где введение выполняют посредством введения в легкие.

18. Способ по п. 17, где введение выполняют с использованием ингалятора или небулайзера.

19. Способ по любому из пп. 1-18, где пациент находится в отделении интенсивной терапии.

20. Способ по любому из пп. 1-19, где активный компонент имеет формулу



21. Способ лечения острого респираторного дистресс-синдрома, включающий: введение фосфаматиниба, его активного компонента или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, у которого имеется наличие, подозревается наличие или ожидается развитие острого респираторного дистресс-синдрома.

22. Способ по п. 21, где у пациента имеется инфекция COVID-19.

23. Способ по любому из пп. 21-22, где у пациента имеется наличие или у него ожидается развитие острого респираторного дистресс-синдрома.

24. Способ по любому из пп. 21-23, где у пациента имеется кашель, но не имеется острого респираторного дистресс-синдрома.

25. Способ по любому из пп. 21-24, где возраст пациента составляет более 60 лет, и/или у него есть одно или несколько других заболеваний легких.

26. Способ по п. 25, где у пациента имеются или имеются в анамнезе астма, пневмоторакс, ателектаз, бронхит, хроническое обструктивное заболевание легких, рак легких или пневмония.

27. Способ по любому из пп. 21-26, где введение представляет собой системное введение.

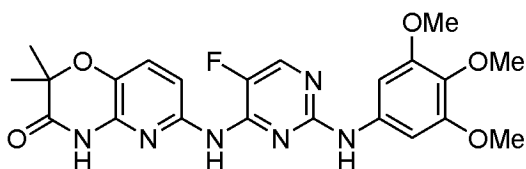
28. Способ по п. 27, где введение выполняют перорально или внутривенно.

29. Способ по любому из пп. 21-26, где введение выполняют посредством введения в легкие.

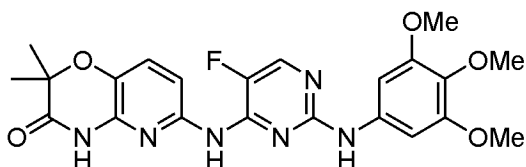
30. Способ по п. 29, где введение выполняют с использованием ингалятора или небулайзера.

31. Способ по любому из пп. 21-30, где пациент находится в отделении интенсивной терапии.

32. Способ по любому из пп. 21-31, где активный компонент имеет формулу



33. Способ подавления цитокинового ответа у пациента, включающий введение фосфостатиниба, его активного компонента или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, у которого имеется наличие, подозревается наличие или ожидается развитие симптомов, связанных с цитокиновым ответом.
34. Способ по п. 33, где у пациента имеется инфекция COVID-19.
35. Способ по п. 33 или п. 34, где симптомы связаны с цитокиновым штормом.
36. Способ по п. 35, где симптомы связаны с острым респираторным дистресс-синдромом и/или острым поражением почек.
37. Способ по любому из пп. 33-36, где возраст пациента составляет более 60 лет, и/или у него есть одно или несколько других заболеваний легких и/или заболеваний почек.
38. Способ по п. 37, где у пациента имеются или имеются в анамнезе астма, пневмоторакс, ателектаз, бронхит, хроническое обструктивное заболевание легких, рак легких или пневмония.
39. Способ по п. 37, где пациент находится на диализной терапии или имеет ее в анамнезе и/или подвергался пересадке почки.
40. Способ по любому из пп. 33-39, где введение представляет собой системное введение.
41. Способ по п. 40, где введение выполняют перорально или внутривенно.
42. Способ по любому из пп. 33-38, где введение выполняют посредством введения в легкие.
43. Способ по п. 42, где введение выполняют с использованием ингалятора или небулайзера.
44. Способ по любому из пп. 33-43, где пациент находится в отделении интенсивной терапии.
45. Способ по любому из пп. 33-44, где активный компонент имеет формулу



46. Способ лечения острого поражения почек, включающий:

введение фостаматиниба, его активного компонента или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, у которого имеется наличие, подозревается наличие или ожидается развитие острого поражения почек.

47. Способ по п. 46, где способ дополнительно включает тестирование пациента на нарушение функции почек.

48. Способ по любому из пп. 46-47, где у пациента имеется инфекция COVID-19.

49. Способ по любому из пп. 46-48, где у пациента имеется наличие или у него ожидается развитие острого поражения почек.

50. Способ по любому из пп. 46-49, где у пациента имеется сниженная функция почек, но не имеется острого поражения почек.

51. Способ по любому из пп. 46-50, где возраст пациента составляет более 60 лет, и/или у него есть одно или несколько других заболеваний почек.

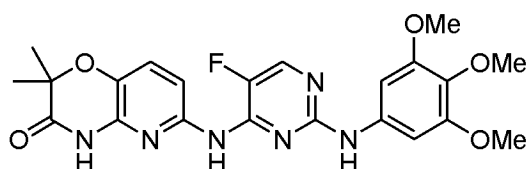
52. Способ по любому из пп. 46-51, где пациент находится на диализной терапии или имеет ее в анамнезе и/или подвергался пересадке почки.

53. Способ по любому из пп. 46-52, где введение представляет собой системное введение.

54. Способ по п. 53, где введение выполняют перорально или внутривенно.

55. Способ по любому из пп. 46-54, где пациент находится в отделении интенсивной терапии.

56. Способ по любому из пп. 46-55, где активный компонент имеет формулу



57. Способ лечения тромбоза, включающий:

введение фостаматиниба, его активного компонента или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, у которого имеется наличие, подозревается наличие или ожидается развитие тромбоза, причем пациент имеет инфекцию COVID-19.

58. Способ по п. 57, где способ дополнительно включает тестирование пациента на тромбоз.

59. Способ по п. 58, где у пациента имеется наличие или у него ожидается развитие тромбоза.

60. Способ по любому из пп. 56-59, где у пациента имеется профиль протромботической коагуляции, но не имеется тромбоза.

61. Способ по п. 60, где у пациента имеются повышенные уровни D-димера.

62. Способ по любому из пп. 56-61, где возраст пациента составляет более 60 лет, и/или у него есть один или несколько факторов риска развития тромбоза.

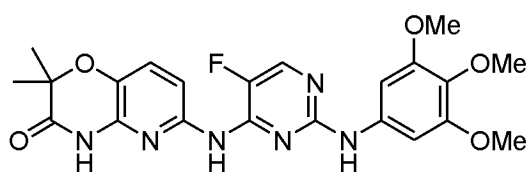
63. Способ по любому из пп. 56-62, где у пациента имеется или имелся случай тромбоза.

64. Способ по любому из пп. 56-63, где введение представляет собой системное введение.

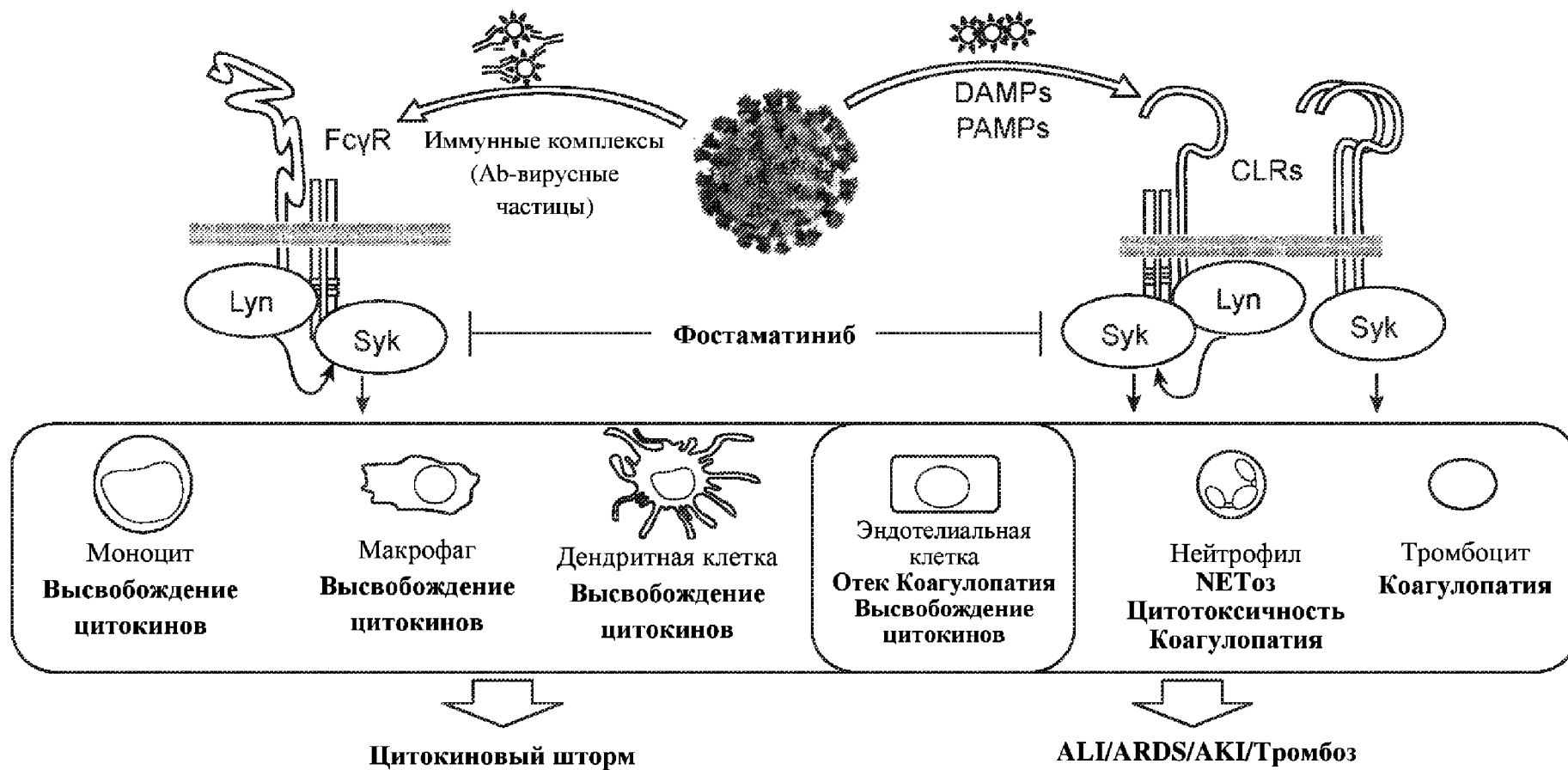
65. Способ по п. 64, где введение выполняют перорально или внутривенно.

66. Способ по любому из пп. 56-65, где пациент находится в отделении интенсивной терапии.

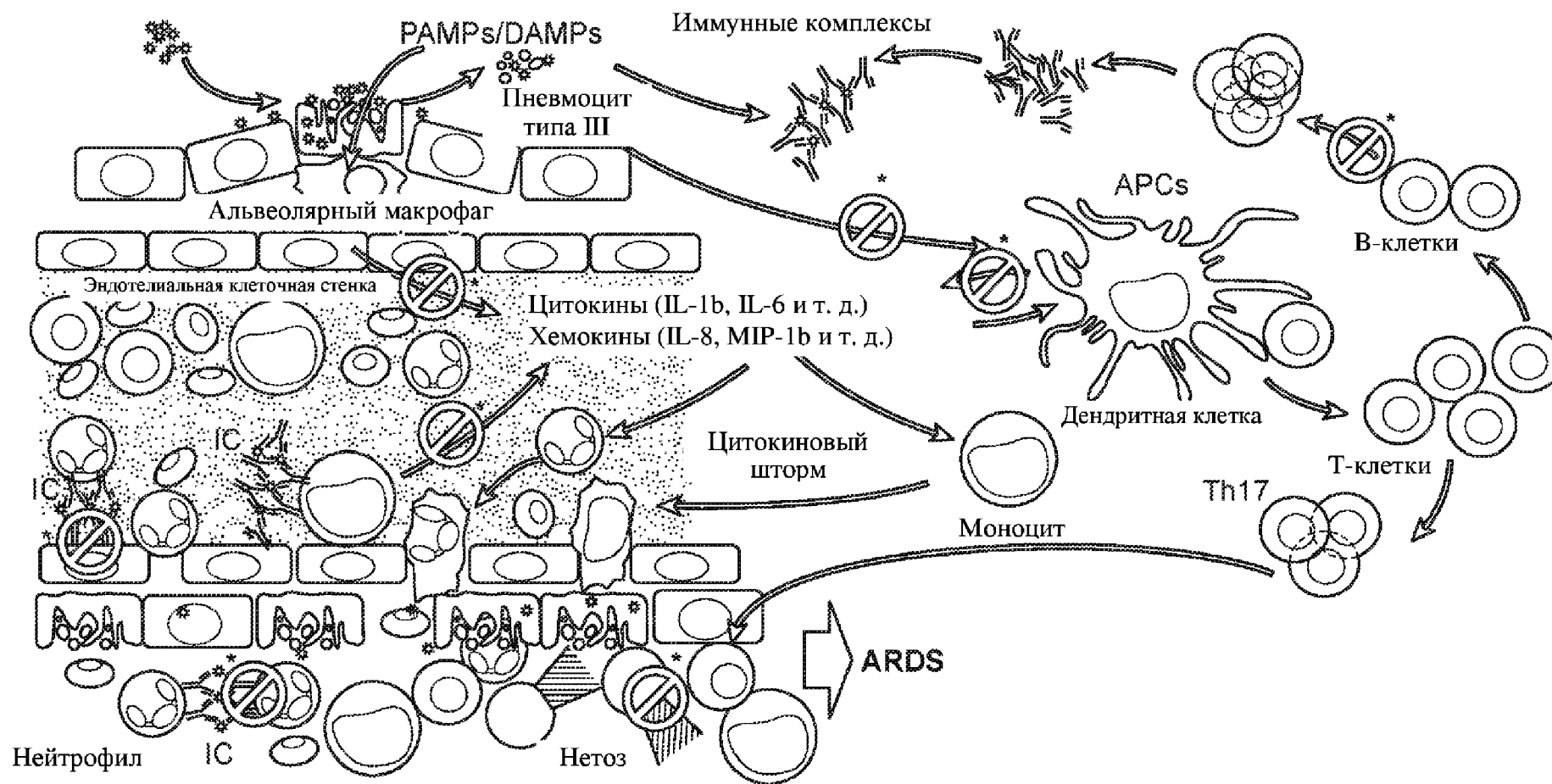
67. Способ по любому из пп. 56-66, где активный компонент имеет формулу



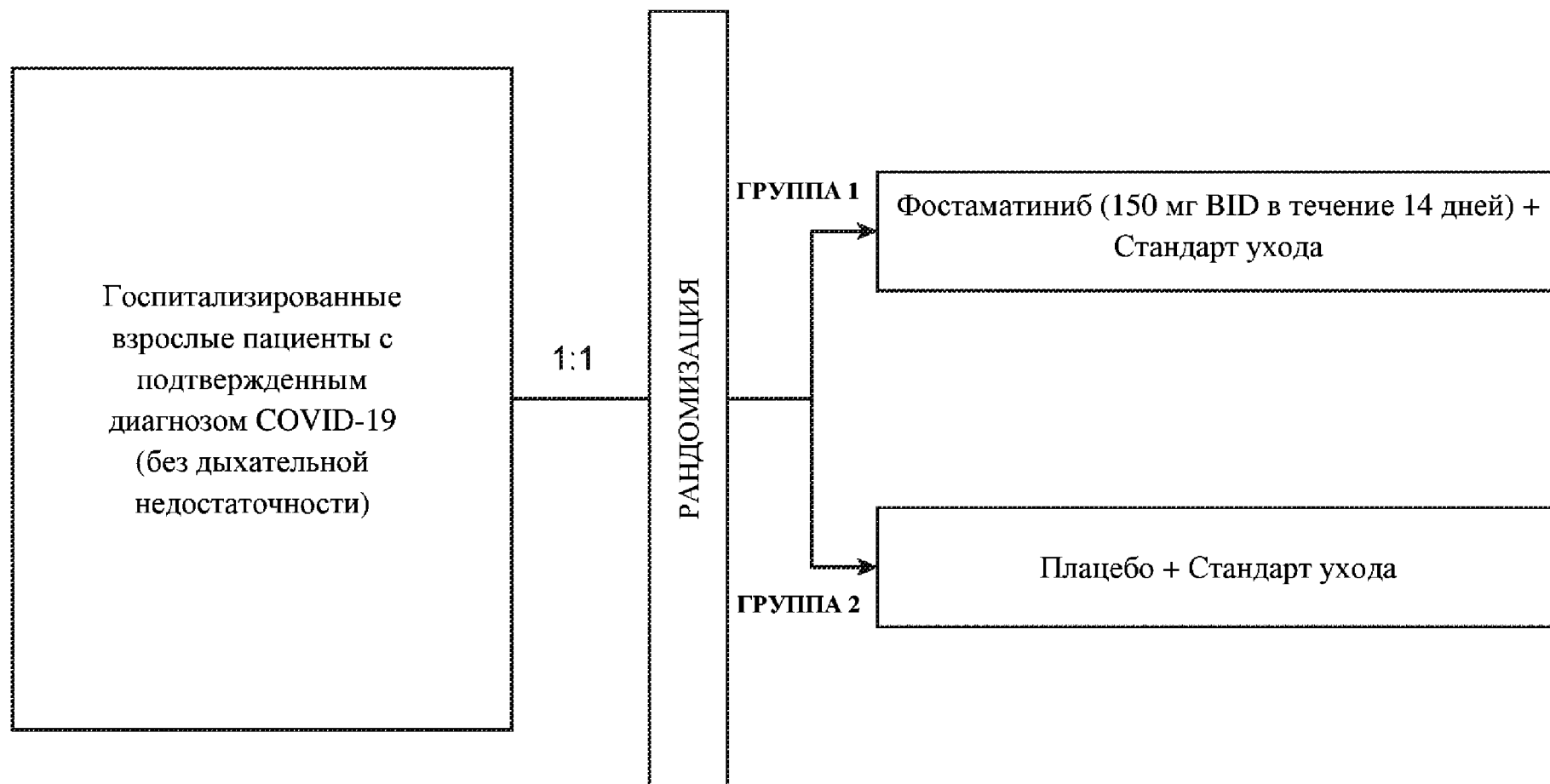
68. Способ по любому из предыдущих пунктов, где фостаматиниб, его активный компонент или его фармацевтически приемлемую соль вводят в качестве компонента комбинированной терапии вместе с одним или несколькими из мезилата камостата, мезилата нафамостата, фосфата хлорохина, гидроксихлорохина, гидрохлорида цефарантина/селаментина/мефлохина, ремдесивира, N4, гидроксиктидина, лопинавира/ритонавира, умифеновира, фавипиравира, осельтамивира, N3, казиривимаба, имдевимаба, бамланивимаба, этесевимаба, дексаметазона, преднизона, метилпреднизона, гидрокортизона, барицитиниба или инверметина.



ФИГ. 1



ФИГ. 2



ФИГ. 3