

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202292918** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.12.12

(22) Дата подачи заявки
2021.04.12

(51) Int. Cl. *A61K 31/4436* (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ЦИТОКИНОВ

(31) 63/009,059; 63/022,956

(32) 2020.04.13; 2020.05.11

(33) US

(86) PCT/CA2021/050483

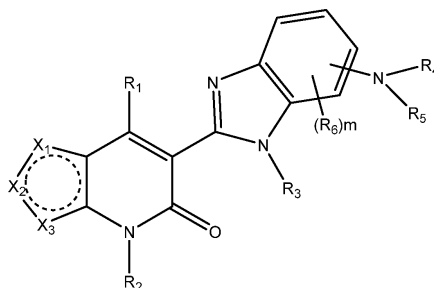
(87) WO 2021/207828 2021.10.21

(71) Заявитель:
**ЮНИВЕРСИТИ ХЕЛС НЕТУОРК
(CA)**

(72) Изобретатель:
**Брей Марк Р., Мэйсон Жаклин М.,
Вэй Синь, Дункан Гордон (CA)**

(74) Представитель:
**Костюшенкова М.Ю., Гизатуллин
Ш.Ф., Угрюмов В.М., Гизатуллина
Е.М., Строкова О.В., Джермакян Р.В.
(RU)**

(57) В изобретении раскрыт способ лечения субъекта с аберрантным высвобождением цитокинов в результате заболевания или состояния или с риском развития аберрантного высвобождения цитокинов в результате заболевания или состояния. Способ включает введение субъекту эффективного количества соединения, представленного структурной формулой (I)



или его фармацевтически приемлемой соли. Радикалы в структурной формуле (I) являются такими, как описано в данном документе.

202292918

A1

A1

202292918

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ЦИТОКИНОВ

ОПИСАНИЕ

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки США № 63/009,059, поданной 13 апреля 2020 г., и предварительной заявки США № 63/022,956, поданной 11 мая 2020 г. Все содержание вышеупомянутых заявок включено в настоящий документ посредством ссылки.

Уровень техники

Синдром высвобождения цитокинов представляет собой системный воспалительный ответ, который может быть вызван различными факторами, такими как инфекции и определенные лекарственные средства. Тяжелые случаи называют «синдромом цитокинового шторма». Симптомы включают лихорадку, слабость, потерю аппетита, боль в мышцах и суставах, тошноту, рвоту, диарею, сыпь, учащенное дыхание, учащенное сердцебиение, низкое кровяное давление, судороги, головную боль, спутанность сознания, делирий, галлюцинации, тремор и потерю координации. Лабораторные тесты и клинический мониторинг показывают низкий уровень кислорода в крови, увеличение пульсового артериального давления, повышенный сердечный выброс (на ранних стадиях), потенциально сниженный минутный сердечный выброс (в поздние сроки), высокий уровень соединений азота в крови, повышенный уровень D-димера, повышенный уровень трансаминаз, дефицит фактора I и чрезмерное кровотечение и более высокий, чем обычно, уровень билирубина.

Синдром высвобождения цитокинов возникает, когда большое количество лейкоцитов активируется и высвобождает воспалительные цитокины, которые, в свою очередь, активируют еще больше лейкоцитов в петле положительной обратной связи патогенного воспаления. Это может происходить, когда иммунная система борется с патогенами, поскольку цитокины, продуцируемые иммунными клетками, привлекают к участку воспаления или инфекции больше эффекторных иммунных клеток, таких как Т-клетки и воспалительные моноциты (которые дифференцируются в макрофаги). Кроме того, провоспалительные цитокины, которые связываются с родственным им рецептором на иммунных клетках, приводят к активации и стимуляции дальнейшей продукции цитокинов. Этот процесс при

нарушении регуляции может быть опасным для жизни из-за системного гипервоспаления, гипотензивного шока и полиорганной недостаточности.

Термин «синдром высвобождения цитокинов» был впервые введен в начале 90-х годов, когда антитело муромонаб-CD3 (ОКТ3), направленное против Т-клеток, было введено в клинику в качестве иммуносупрессивного средства при трансплантации паренхиматозных органов [Chatenoud L, *et al.*, N Engl J Med. 1989;320:1420–1421; Chatenoud L, *et al.*, Transplantation. 1990;49:697–702]. Впоследствии синдром высвобождения цитокинов был описан после инфузий нескольких видов терапии на основе антител, таких как антиtimoцитарный глобулин (ATG) [Pihusch R, *et al.*, Bone Marrow Transplant. 2002;30:347–354], CD28 суперагонист TGN1412 [Suntharalingam G, *et al.*, N Engl J Med. 2006;355:1018–1028], ритуксимаб [Winkler U, *et al.*, Blood. 1999;94], обинутумаб [Freeman CL, *et al.*, Blood. 2015;126], алемтумаб [Wing MG, *et al.*, J Clin Invest. 1996; 98:2819–2826], брентуксимаб [Alig SK, *et al.*, Eur J Haematol. 2015;94:554–557], дацетумаб [de Vos S, *et al.*, J Hematol Oncol. 2014;7:44] и ниволумаб [Rotz SJ, *et al.*, Pediatr Blood Cancer. 2017;64:e26642]. Синдром высвобождения цитокинов также наблюдался после введения небелковых противораковых препаратов, таких как оксалиплатин [Tonini G, *et al.*, J Biol Regul Homeost Agents. 2002;16:105–109] и леналидомид [Aue G, *et al.*, Haematologica, 2009;94:1266–1273]. Кроме того, сообщалось о синдроме высвобождения цитокинов в условиях трансплантации гаплоидентичных донорских стволовых клеток и болезни «трансплантат против хозяина» (GVHD) [Abboud R, *et al.*, Biol Blood Marrow Transplant. 2016; 22:1851–1860, Cho C, *et al.*, Bone Marrow Transplant. 2016;51:1620–1621]. Цитокиновый шторм из-за массовой стимуляции Т-клеток также является предполагаемым патомеханизмом вирусных инфекций, таких как грипп [Tisoncik JR, *et al.*, Microbiol Mol Biol Rev. 2012; 76:16–32, de Jong MD, *et al.*, Nat Med. 2006;12:1203–1207].

В последнее время, с успехом новых иммунотерапевтических агентов, задействующих Т-клетки, наблюдается растущий интерес к синдрому высвобождения цитокинов, поскольку он представляет собой один из наиболее часто встречающихся серьезных побочных эффектов этих методов лечения. Например, исследования, касающиеся блинатумаба [Teachey DT, *et al.*, Blood. 2013;121:5154–5157] и направленных на CD19 CAR Т-клетки [Morgan RA, *et al.*, ERBB2. Mol Ther. 2010;18:843–851; Brudno JN, Kochenderfer JN. Blood. 2016;127(26):3321–30; и Porter DL, *et al.*, N Engl J Med. 2011;365:725–733] показали, что синдром высвобождения цитокинов является наиболее важным побочным эффектом этих методов лечения,

встречающимся с частотой до 100% в исследованиях, направленных на CD19 CAR T-клетки, иногда с летальным исходом.

Синдром высвобождения цитокинов также связан с коронавирусом 2019 (COVID-19). По состоянию на 12 апреля 2020 г. коронавирус 2019 был подтвержден у 1 696 588 человек во всем мире, смертность составила примерно 6,2% (Отчет 52 о ситуации по коронавирусу 2019 (COVID-19), 12 апреля 2020 г.). Накопленные данные подтверждают, что у подгруппы пациентов с тяжелой формой COVID-19 развивается синдром цитокинового шторма, что способствует высокому уровню смертности в этой подгруппе пациентов.

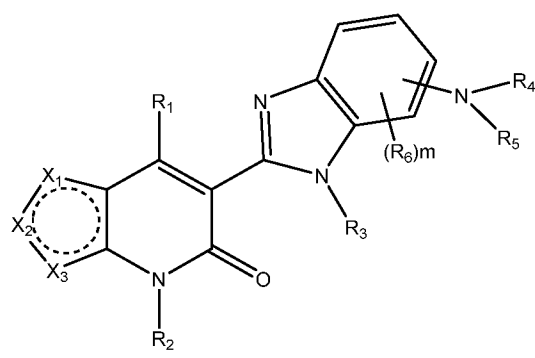
Поэтому существует острая необходимость в разработке эффективных методов лечения, среди прочего, из-за чрезвычайной ситуации в области здравоохранения, вызванной коронавирусом и вирусом гриппа, а также из-за более широкого использования иммунотерапевтических агентов, вовлекающих T-клетки.

Краткое раскрытие настоящего изобретения

В настоящее время обнаружено, что приведенные здесь соединения ингибируют аберрантное высвобождение цитокинов. Например, согласно анализам *in vitro*, которые моделируют определенные аспекты синдрома высвобождения цитокинов, Соединение 1 подавляет активацию, пролиферацию и продукцию цитокинов в иммунных клетках человека. Например, обработка мононуклеарных клеток периферической крови ингибирует активацию и пролиферацию CD4⁺ и CD8⁺ T-клеток, индуцированную несколькими стимулами, включая анти-CD3 и анти-CD28 антитела, фитогемагглютинин и суперантиген стафилококкового энтеротоксина В (Пример 1); обработка Соединением 1 мононуклеарных клеток периферической крови ингибирует пролиферацию лимфоцитов в аллогенной реакции смешанной культуры лимфоцитов (Пример 2); обработка Соединением 1 мононуклеарных клеток периферической крови подавляет высвобождение цитокинов, включая IL-2, IL-6, IFN γ и TNF α , стимулированное анти-CD3-антителом и анти-CD28-антителом (Пример 3); Соединение 1 ингибирует продукцию цитокинов TGF β фибробластами мышей, ассоциированными с первичным раком (Пример 3); обработка Соединением 1 способствует потере жизнеспособности клеток в покое CD14⁺ моноцитах (Пример 4); и Соединение 1 не вызывает выработку цитокинов в нестимулированной цельной крови и, следовательно, не ожидается, что оно вызовет синдром высвобождения цитокинов у пациентов (Пример 6). Кроме того, Соединение 2 блокирует прогрессирование заболевания в животной модели

рассеянного склероза [т.е. экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита (ЕАЕ)] (Пример 6). Частично на основании этих результатов в настоящем документе раскрыты способы ингибирования aberrантного высвобождения цитокинов и системного воспаления у субъектов.

Изобретение относится к способу лечения субъекта с aberrантным высвобождением цитокинов в результате заболевания или состояния или с риском развития aberrантного высвобождения цитокинов в результате заболевания или состояния. Способ включает введение субъекту эффективного количества соединения, представленного структурной формулой (I):



или его фармацевтически приемлемой соли, где:

один из X_1 , X_2 и X_3 представляет собой S, каждый из двух других независимо представляет собой CR;

R представляет собой H, -F, -Cl, -Br, -OH, -(C₁-C₄)алкил, -(C₁-C₄)галогеналкил, -(C₁-C₄)алкокси, -(C₁-C₄)алкилен-OH или 4-7-членный моноциклический гетероцикл, необязательно замещенный 1-3 группами, выбранными из -F, -Cl, -Br, -OH, -(C₁-C₄)алкила, -(C₁-C₄)галогеналкила, -(C₁-C₄)алкокси или -CO₂-(C₁-C₄)алкила;

R_1 представляет собой -NR^aR^b или -OR^{a1};

R^a в каждом случае независимо представляет собой -H, -(C₁-C₆)алкил, -(CH₂)_n-(C₃-C₇)циклоалкил, -(CH₂)_n-3-7-членный моноциклический гетероцикл, -(CH₂)_n-мостиковый (C₆-C₁₂)циклоалкил, необязательно замещенный -(CH₂)_n-5-10-членным гетероарилом или -(CH₂)_n-6-12-членным мостиковым гетероциклом, причем -(C₁-C₆)алкил, -(CH₂)_n-(C₃-C₇)циклоалкил, -(CH₂)_n-3-7-членный моноциклический гетероцикл, -(CH₂)_n-мостиковый (C₆-C₁₂)циклоалкил, -(CH₂)_n-5-10-членный гетероарил или -(CH₂)_n-6-12-членный мостиковый гетероцикл необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из -F, -Cl, -Br, -CN, -NH₂, -

ОН, оксо, $-(C_1-C_4)$ алкила, $-(C_1-C_4)$ галогеналкила, $-(C_1-C_4)$ алкокси, $-(C_1-C_4)$ галогеналкокси, $-(C_1-C_4)$ алкилен-ОН или $-(C_1-C_4)$ алкилен- NH_2 ;

R^b в каждом случае независимо представляет собой $-H$ или $-(C_1-C_6)$ алкил или

R^a и R^b вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют $-(C_3-C_{10})$ гетероциклил;

R^{a1} в каждом случае независимо представляет собой $-H$, (C_1-C_6) алкил, (C_3-C_{10}) циклоалкил, 3-10-членный гетероциклил, (C_6-C_{10}) арил или 3-10-членный гетероарил;

R_2 и R_3 независимо представляют собой H или $-(C_1-C_4)$ алкил;

R_4 и R_5 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членный моноциклический гетероциклил или 6-12-членный мостиковый гетероциклил, причем 4-7-членный моноциклический гетероциклил или 6-12-членный мостиковый гетероциклил необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, оксо, $-(C_1-C_4)$ алкила, $-(C_1-C_4)$ галогеналкила, $-(C_1-C_4)$ алкокси, $-(C_1-C_4)$ галогеналкокси, $-(C_1-C_4)$ алкилен-ОН или $-(C_1-C_4)$ алкилен- NH_2 ;

R_6 в каждом случае независимо представляет собой $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-(C_1-C_6)$ алкил, $-(C_1-C_6)$ галогеналкил, $-(C_2-C_6)$ алкенил, $-(C_2-C_6)$ алкинил, (C_3-C_6) циклоалкил, $-(C_1-C_6)$ алкокси, $-(C_1-C_6)$ галогеналкокси, $-(C_1-C_6)$ алкилен-ОН или $-(C_1-C_6)$ алкилен- NH_2 ;

m равно 0, 1, 2 или 3; и

n равно 0, 1 или 2.

Другой вариант осуществления изобретения представляет собой способ лечения субъекта с системным воспалительным ответом на заболевание или состояние или субъекта с риском развития системного воспалительного ответа на заболевание или состояние, включающий введение субъекту соединения структурной формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Еще один вариант осуществления изобретения представляет собой раскрытое в настоящем документе соединение (например, соединение структурной формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль) для лечения субъекта с аберрантным высвобождением цитокинов при заболевании или состоянии или с риском развития аберрантного высвобождения цитокинов в результате заболевания или состояния.

Еще один вариант осуществления изобретения представляет собой раскрытое в настоящем документе соединение (например, соединение структурной формулы (I) или его

фармацевтически приемлемую соль) для лечения субъекта с системным воспалительным ответом на заболевание или состояние или субъекта с риском развития системного воспалительного ответа на заболевание или состояние.

Также раскрыто применение соединения, раскрытого в настоящем документе (например, соединения структурной формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли), для изготовления лекарственного средства для лечения субъекта с аберрантным высвобождением цитокинов при заболевании или состоянии или с риском развития аберрантного высвобождения цитокинов в результате заболевания или состояния.

Также раскрыто применение соединения, раскрытого в настоящем документе (например, соединения структурной формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли) для изготовления лекарственного средства для лечения субъекта с системным воспалительным ответом на заболевание или состояние или субъекта с риском развития системного воспалительного ответа на заболевание или состояние.

Краткое описание чертежей

На **фиг. 1А** показано, что обработка мононуклеарных клеток периферической крови (PBMC) Соединением 1 приводила к титруемому ингибированию активации CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток анти-CD3 и анти-CD28 антителами, фитогемагглютинином (PHA) или стафилококковым энтеротоксином В (SEB), о чем свидетельствует снижение экспрессии CD25 (альфа-цепь рецептора IL-2) и CD69 (рецептор С-лектина типа II) на клеточной поверхности и снижение выделения CD62L (L-селектина). На **фиг. 1В** показано, что обработка Соединением 1 приводила к ингибированию пролиферации анти-CD3 антитела и анти-CD28 антитела, PHA-или SEB-активированных лимфоцитов.

На **фиг. 2А, фиг. 2В и фиг. 2С** показано, что Соединение 1 ингибирует пролиферацию лимфоцитов в аллогенной реакции смешанной культуры лимфоцитов (MLR) дозозависимым образом.

На **фиг. 3А** показано, что уровень всех измеренных цитокинов, включая IL-2, IL-6, IFN γ и TNF α , снижался в PBMC, активированных анти-CD3-антителом и анти-CD28-антителом, в присутствии Соединения 1. На **фиг. 3В** показано, что Соединение 1 ингибирует продукцию цитокинов TGF β фибробластами мыши, ассоциированными с первичным раком (CAF).

На **фиг. 4** показано, что обработка Соединением 1 приводила к дозозависимой потере жизнеспособности клеток в покоящихся CD14⁺ моноцитах, но не оказывала существенного

влияния на жизнеспособность покоящихся CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток, за исключением высоких концентраций (30 мкМ).

На **фиг. 5** показано, что Соединение 2 блокирует развитие экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита (ЕАЕ) у мышей.

Подробное раскрытие настоящего изобретения

Изобретение направлено на лечение субъекта с аберрантным высвобождением цитокинов при заболевании или состоянии. Изобретение также направлено на лечение субъекта с риском развития аберрантного высвобождения цитокинов при заболевании или состоянии. Существует множество заболеваний и состояний, которые включают воспалительный и/или иммунный ответ, опосредованный высвобождением цитокинов. Воспалительный и/или аутоиммунный ответ является здоровым и желательным защитным механизмом, например, от инфекции патогеном, когда воспалительный ответ иммунной системы предназначен для уничтожения патогена. Когда патоген уничтожен, иммунный ответ снижается, и пациент выздоравливает.

В некоторых случаях во время иммунного ответа у субъекта возникает аберрантное высвобождение цитокинов, т.е., высвобождение цитокинов, слишком долгое по продолжительности, что приводит к хроническому воспалительному состоянию, или слишком мощное по силе, что приводит к острому воспалительному состоянию. Следствием аберрантного высвобождения цитокинов является выход из-под контроля иммунной системы. Считается, что это имеет место, например, в подгруппе пациентов с COVID-19, у которых наблюдаются тяжелые симптомы; пытаясь ответить на вирусную инфекцию, иммунная система чрезмерно реагирует, что приводит к тяжелому заболеванию и даже смерти. Другим примером является избыточный иммунный ответ, который иногда возникает при терапии Т-клетками с химерными антигенными рецепторами (CAR), т.е. тяжелое и потенциально опасное для жизни состояние, возникающее в результате массового высвобождения цитокинов. Такое аберрантное высвобождение цитокинов, особенно когда оно приводит к симптомам, характеризующимся гипервоспалением, часто называют «синдромом высвобождения цитокинов». Таким образом, изобретение направлено на лечение субъектов с гипервоспалением или системным воспалением, вызванным заболеванием или состоянием,

или субъектов, подверженных риску развития гипервоспаления или системного воспаления, вызванного заболеванием или состоянием.

«Синдром высвобождения цитокинов» относится к системному воспалительному ответу, возникающему в результате несоответствующей положительной передачи сигналов между цитокинами и иммунными клетками и, в конечном счете, к чрезмерным уровням выброса цитокинов. Это происходит, когда большое количество лейкоцитов активируется и высвобождает воспалительные цитокины, которые, в свою очередь, активируют еще больше лейкоцитов в петле положительной обратной связи патогенного воспаления. Цитокины, продуцируемые иммунными клетками, привлекают к участку воспаления или инфекции больше эффекторных иммунных клеток, таких как Т-клетки и воспалительные моноциты (которые дифференцируются в макрофаги). Кроме того, провоспалительные цитокины, которые связываются с родственным им рецептором на иммунных клетках, приводят к активации и стимуляции дальнейшей продукции цитокинов. У пациентов это приводит к высокой температуре, отеку и покраснению, сильной слабости, тошноте и в некоторых случаях к летальному исходу. Считается, что во время синдрома высвобождения цитокинов высвобождается более 150 известных медиаторов воспаления, включая IL-1 β , TNF α , IL-6, IL-8 (CXCL8), IL-2, IL-10, IFN γ , IL-12p70 и GM-CSF.

«Синдром цитокинового шторма» относится к тяжелым случаям синдрома высвобождения цитокинов.

Лечение «субъекта, подверженного риску развития аберрантного высвобождения цитокинов в результате заболевания или состояния» означает лечение пациентов с заболеванием или состоянием, в подгруппе которых, как это известно, обычно развивается аберрантное высвобождение цитокинов (или синдром высвобождения цитокинов, или синдром цитокинового шторма). В некоторых случаях в подгруппе можно выявить лиц, которые находятся в группе риска, и лечить только тех, кто находится в группе риска. В других случаях может оказаться невозможным или нецелесообразным идентифицировать в подгруппе субъектов, которые подвержены риску, и в этом случае лечение проводят для субъектов всех групп, т. е. изобретение предусматривает лечение некоторых субъектов, которые, возможно, никогда не испытывали аберрантного высвобождения цитокинов. Субъектов с риском развития аберрантного высвобождения цитокинов при заболевании или состоянии предпочтительно лечить до того, как произойдет аберрантное высвобождение цитокинов, например, до появления симптомов аберрантного высвобождения цитокинов, чтобы

уменьшить тяжесть симптомов, когда они развиваются, или чтобы отсрочить появление симптомов.

Состояния, характеризующиеся aberrантным высвобождением цитокинов, которые можно лечить раскрытыми способами, включают состояния, возникающие в результате терапии активированными Т-клетками, терапии активированными натуральными клетками-киллерами (NK), терапии активированными дендритными клетками, терапии активированными макрофагами, терапии активированными В-клетками и противоопухолевой клеточной терапии. Другие состояния, характеризующиеся aberrантным высвобождением цитокинов, которые можно лечить раскрытыми способами, включают состояния, возникающие в результате адоптивной клеточной терапии с использованием терапии опухоль-инфильтрирующими лимфоцитами (TIL), терапии генно-инженерными Т-клеточными рецепторами (TCR), терапии Т-клетками с химерным антигенным рецептором (CAR) и терапий, включающих другие иммунные клетки, такие как NK-клетки. В одном варианте осуществления изобретения состояние возникает в результате терапии CAR Т-клеток, например, тисагенлеклеуцелом или аксикабтаген цилолеуцелом. Субъектов с этими состояниями можно лечить в соответствии с раскрытыми способами после появления симптомов и/или aberrантного высвобождения цитокинов. Альтернативно, лечение субъектов с такими состояниями, которые подвержены риску aberrантного высвобождения цитокинов, можно начинать до появления симптомов и/или до aberrантного высвобождения цитокинов.

CAR Т терапия включает Т-клетки, которые были генетически модифицированы для продуцирования искусственного Т-клеточного рецептора для применения в иммунотерапии. Искусственные рецепторы представляют собой рецепторные белки, которые были сконструированы таким образом, чтобы объединить функции связывания антигена и активации Т-клеток в одном рецепторе. Т-клетки берут либо у пациента, либо у здорового донора, генетически модифицируют для экспрессии определенного CAR, а затем вводят. Таким образом, они запрограммированы для нацеливания на антиген, который присутствует на поверхности опухолей и не экспрессируется на здоровых клетках. После того, как CAR Т-клетки вводят пациенту, CAR Т-клетки связываются со своей клеткой-мишенью, активируются, затем начинают пролиферировать и становятся цитотоксическими. CAR Т-клетки разрушают клетки с помощью нескольких механизмов, в том числе экстенсивной стимуляции клеточной пролиферации, увеличивая степень их токсичности для других живых

клеток (цитотоксичность) и вызывая повышенную секрецию факторов, которые могут воздействовать на другие клетки, таких как цитокины, интерлейкины и факторы роста.

Другие состояния, характеризующиеся aberrантным высвобождением цитокинов, которые можно лечить раскрытыми способами, включают состояния, возникающие в результате терапии антителами. Антитело может быть моноклональным антителом, фрагментом антитела, слитым с Fc-белком или биспецифическим антителом (например, биспецифический рекрутер Т-клеток или BiTE). Субъектов с этими состояниями можно лечить в соответствии с раскрытыми способами после появления симптомов и/или aberrантного высвобождения цитокинов. Альтернативно, лечение субъектов с такими состояниями, которые подвержены риску aberrантного высвобождения цитокинов, можно начинать до появления симптомов и/или до aberrантного высвобождения цитокинов.

В конкретном варианте осуществления изобретения, состояния, характеризующиеся aberrантным высвобождением цитокинов, которые можно лечить раскрытыми способами, включают состояния, возникающие в результате терапии моноклональным антителом, включая анти-PD-L1 антитело, анти-CTLA-4 антитело, анти-PD-1 антитело, анти-CD3 антитело, анти-CD20 антитело, анти-CD28 антитело, анти-CD52 антитело и анти timocитарный глобулин (ATG). Конкретные примеры включают ниволумаб, муромонаб, ритуксимаб, брентуксимаб, терализумаб, алемтузумаб, обинутузумаб, дацетузумаб, пембролизумаб, цемиплимаб, атезолизумаб, авелумаб, дурвалумаб и ипилимумаб. В конкретном варианте осуществления изобретения состояния, характеризующиеся aberrантным высвобождением цитокинов, которые можно лечить раскрытыми способами, включают состояния, возникающие в результате терапии биспецифическим рекрутером Т-клеток, включая блинатумомаб (Blinicyto). Субъектов с этими состояниями можно лечить в соответствии с раскрытыми способами после появления симптомов и/или aberrантного высвобождения цитокинов. Альтернативно, лечение субъектов с такими состояниями, которые подвержены риску aberrантного высвобождения цитокинов, можно начинать до появления симптомов и/или до aberrантного высвобождения цитокинов.

Другие состояния, характеризующиеся aberrантным высвобождением цитокинов, которые можно лечить раскрытыми способами, включают состояния, возникающие в результате терапии небелковыми противораковыми препаратами, такими как оксалиплатин и леналидомид. Субъектов с этими состояниями можно лечить в соответствии с раскрытыми способами после появления симптомов и/или aberrантного высвобождения цитокинов.

Альтернативно, лечение субъектов с такими состояниями, которые подвержены риску аберрантного высвобождения цитокинов, можно начинать до появления симптомов и/или до аберрантного высвобождения цитокинов.

Другие состояния, характеризующиеся аберрантным высвобождением цитокинов, которые можно лечить раскрытыми способами, включают состояния, возникающие в результате трансплантации гаплоидентичных донорских стволовых клеток. Субъектов с этими состояниями можно лечить в соответствии с раскрытыми способами после появления симптомов и/или аберрантного высвобождения цитокинов. Альтернативно, лечение субъектов с такими состояниями, которые подвержены риску аберрантного высвобождения цитокинов, можно начинать до появления симптомов и/или до аберрантного высвобождения цитокинов.

Заболевания, характеризующиеся аберрантным высвобождением цитокинов, которые можно лечить раскрытыми способами, включают инфекционные заболевания. Инфекционное заболевание может быть вирусным, бактериальным, грибковым, вызванным гельминтами, простейшими или геморрагическим. В одном конкретном варианте осуществления изобретения инфекционное заболевание представляет собой вирусное заболевание, выбранное из гриппа, *Arenaviridae*, *Filoviridae*, *Bunyaviridae*, *Flaviviridae*, *Rhabdoviridae* и *Coronaviridae*. Альтернативно, инфекционное заболевание представляет собой вирусное заболевание, выделенное из вируса Эпштейна-Барра, оспы, лихорадки Эбола, Марбурга, Конго-Крымской геморрагической лихорадки (ССНГ), Южноамериканской геморрагической лихорадки, лихорадки денге, желтой лихорадки, лихорадки Рифт-Валли, вируса Омской геморрагической лихорадки, Кисанурской лесной лихорадки, вирусов Хунин (Junin), Мачупо (Machupo), Сабия (Sabia), Гуанарито (Guanarito), Гарисса (Garissa), Илеша (Ilesha) и лихорадки Ласса.

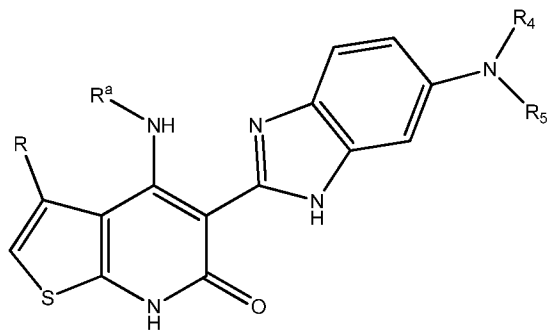
У небольшой подгруппы субъектов с инфекциями, вызванными *Coronaviridae* или вирусом гриппа, наблюдаются тяжелые симптомы, характеризующиеся гипервоспалением, то есть синдромом цитокинового шторма, который может привести к дыхательной недостаточности и даже смерти. Они включают вирусные инфекции *Coronaviridae*, вызванные SARS, SARS-CoV-2, MERS, 229E, NL63, OC43 и HKU1. Субъектов с этими вирусными инфекциями можно лечить в соответствии с раскрытыми способами после появления симптомов и/или аберрантного высвобождения цитокинов. Альтернативно, лечение субъектов с такими состояниями, которые подвержены риску аберрантного высвобождения цитокинов, можно начинать до появления симптомов и/или до аберрантного высвобождения цитокинов.

В конкретном варианте осуществления изобретения субъекты, которые особенно подвержены риску развития аберрантного высвобождения цитокинов, представляют собой субъектов, которые имеют сопутствующие заболевания, например, диабет, сердечно-сосудистые заболевания (например, гипертонию), хронические заболевания легких (например, тяжелую астму, хроническую обструктивную болезнь легких или эмфизему), возраст старше 65 лет, индекс массы тела 40 и выше, иммуносупрессию, хроническую болезнь почек, заболевания печени и поражение легких из-за курения. Субъекты с особым риском имеют HScore выше 150, 160, 170 или 180. HScore получают путем подсчета ключевых показателей вероятности развития у субъекта аберрантного высвобождения цитокинов и суммирования каждого балла для получения общей суммы баллов, которая позволяет прогнозировать развитие аберрантного высвобождения цитокинов. См. Fardet L, *et al.*, *Arthritis Rheumatol*, 2014; **66**: 2613–20; и сайт <http://saintantoine.aphp.fr/score/> для подсчета HScore. Уровни IL-6 у субъекта в 2, 2.5, 2.75, 3.0 или 3.5 выше нормы также позволяют предположить, что субъект имеет более высокий риск развития аберрантного высвобождения цитокинов.

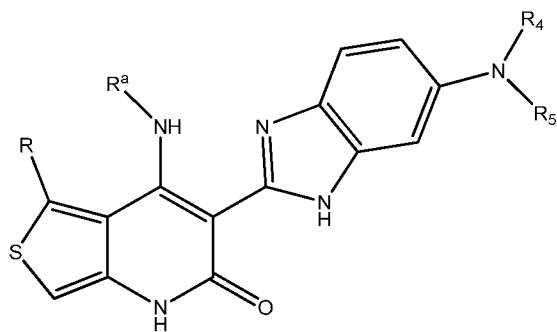
Заболевания, характеризующиеся аберрантным высвобождением цитокинов, которые можно лечить раскрытыми способами, включают аутовоспалительные заболевания или аутоиммунные заболевания. Примеры включают диабет 1 типа, диабет 2 типа, ревматоидный артрит (RA), системную красную волчанку (SLE), рассеянный склероз (MS), воспалительное заболевание кишечника (болезнь Крона и язвенный колит), псориаз, астму, семейную средиземноморскую лихорадку (FMF), ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли (TNF) периодический синдром (TRAPS), дефицит мевалонаткиназы/синдром гипериммуноглобулина D (MKD/HIDS), синдром Макла-Уэллса (MWS), семейный холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS), мультисистемное воспалительное заболевание новорожденных (NOMID), периодическую лихорадку, афтозный стоматит, фарингит и аденит (синдром PFAPA), гнойный стерильный артрит, гангренозную пиодермию, акне (PAPA), дефицит антагониста рецептора интерлейкина-1 (DIRA), болезнь Бехчета, синдром Маджида, хронический рецидивирующий многоочаговый остеомиелит (CRMO), синдром Шницлера и синдром Блау. Другие примеры включают гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (HLH), семейный (первичный) гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (FHL), спорадический HLH, синдром активации макрофагов (MAS), хронический артрит, системный ювенильный идиопатический артрит (sJIA), болезнь Стилла, криопирин-ассоциированный периодический синдром (CAPS), семейный холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS), семейную

холодовую крапивницу (FCU), синдром Макла-Уэлла (MWS), хронический детский неврологический кожный и суставной синдром (CINCA), криопиринопатию, включающую наследственные или *de novo* мутации с усилением функции в гене NLRP3, наследственное аутовоспалительное заболевание, острый панкреатит, тяжелую ожоговую травму, острый лучевой синдром, травма, острый респираторный дистресс-синдром, синдром системной воспалительной реакции и синдром лизиса опухоли. Другие примеры включают кахексию, хроническую воспалительную реакцию, сепсис, синдром септического шока, черепно-мозговую травму, церебральный цитокиновый шторм, реакцию «трансплантат против хозяина» (GVHD), аутоиммунные заболевания, рассеянный склероз (MS), острый панкреатит или гепатит. Другие примеры включают миокардит, диабет 1-го типа, диабет 2-го типа, тиреоидит, увеит, энцефаломиелит, артрит (например, ревматоидный), красную волчанку, миозит, системный склероз, синдром Шегрена и сердечную недостаточность. Субъектов с этими состояниями можно лечить в соответствии с раскрытыми способами после появления симптомов и/или аберрантного высвобождения цитокинов, а также субъектов с риском аберрантного высвобождения цитокинов.

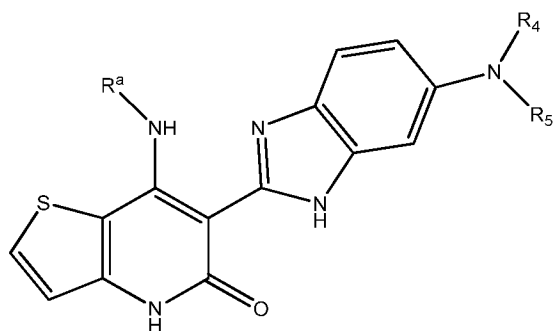
Альтернативно, соединение, используемое в раскрытых способах, представляет собой соединение структурной формулы (II-A), (II-B) или (II-C):



(II-A),



(II-B) или



(II-C);

или его фармацевтически приемлемую соль. Радикалы в структурных формулах (II-A), (II-B) или (II-C) такие же, как описаны для структурной формулы (I).

В первом варианте осуществления изобретения соединение, используемое в раскрытых способах, представляет собой соединение структурной формулы (II-A), (II-B) или (II-C) или его фармацевтически приемлемую соль, где:

R представляет собой H, -(C₁-C₄)алкил, -(C₁-C₄)алкокси, N-пиперазинил, необязательно замещенный -CO₂-(C₁-C₄)алкилом;

R₄ и R₅ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют N-алкил-пиперазинил или морфолинил, причем пиперазинил или морфолинил необязательно замещены 1-2 группами, выбранными из -F, -Cl, -Br, -OH, -(C₁-C₄)алкила, -(C₁-C₄)галогеналкила или -(C₁-C₄)алкокси; и

R^a в каждом случае независимо представляет собой -H, -(CH₂)_n-(C₃-C₆)циклоалкил, -(CH₂)_n-3-6-членный моноциклический гетероцикл, где -(CH₂)_n-(C₃-C₆)циклоалкил или -(CH₂)_n-3-6-членный моноциклический гетероцикл необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из -F, -Cl, -Br, -CN, -NH₂, -OH, -(C₁-C₄)алкила или -(C₁-C₄)алкокси; и

n равно 0 или 1.

Во втором варианте осуществления изобретения соединение, используемое в раскрытых способах, представляет собой соединение структурной формулы (II-A), (II-B) или (II-C) или его фармацевтически приемлемую соль, где:

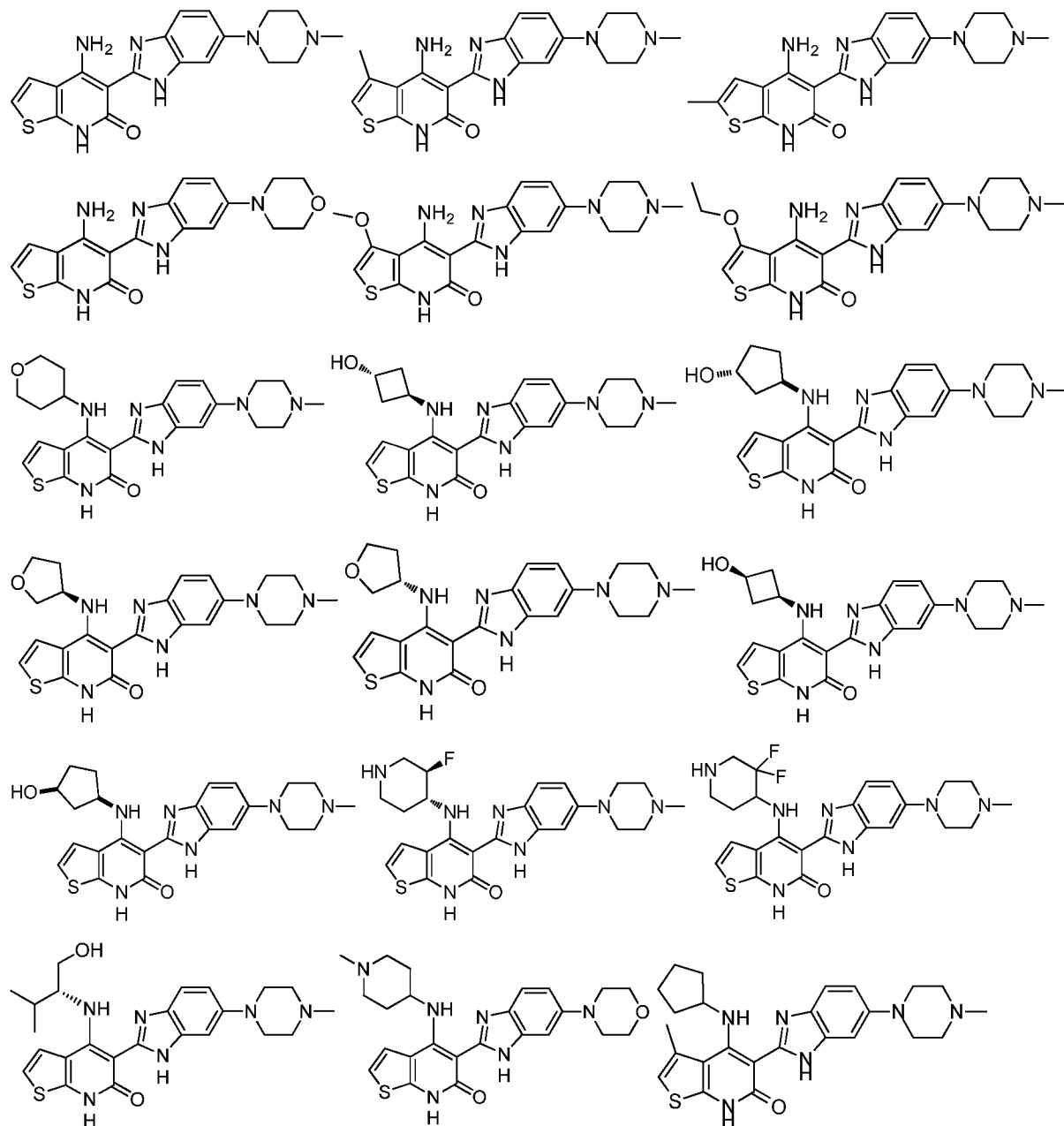
R представляет собой H;

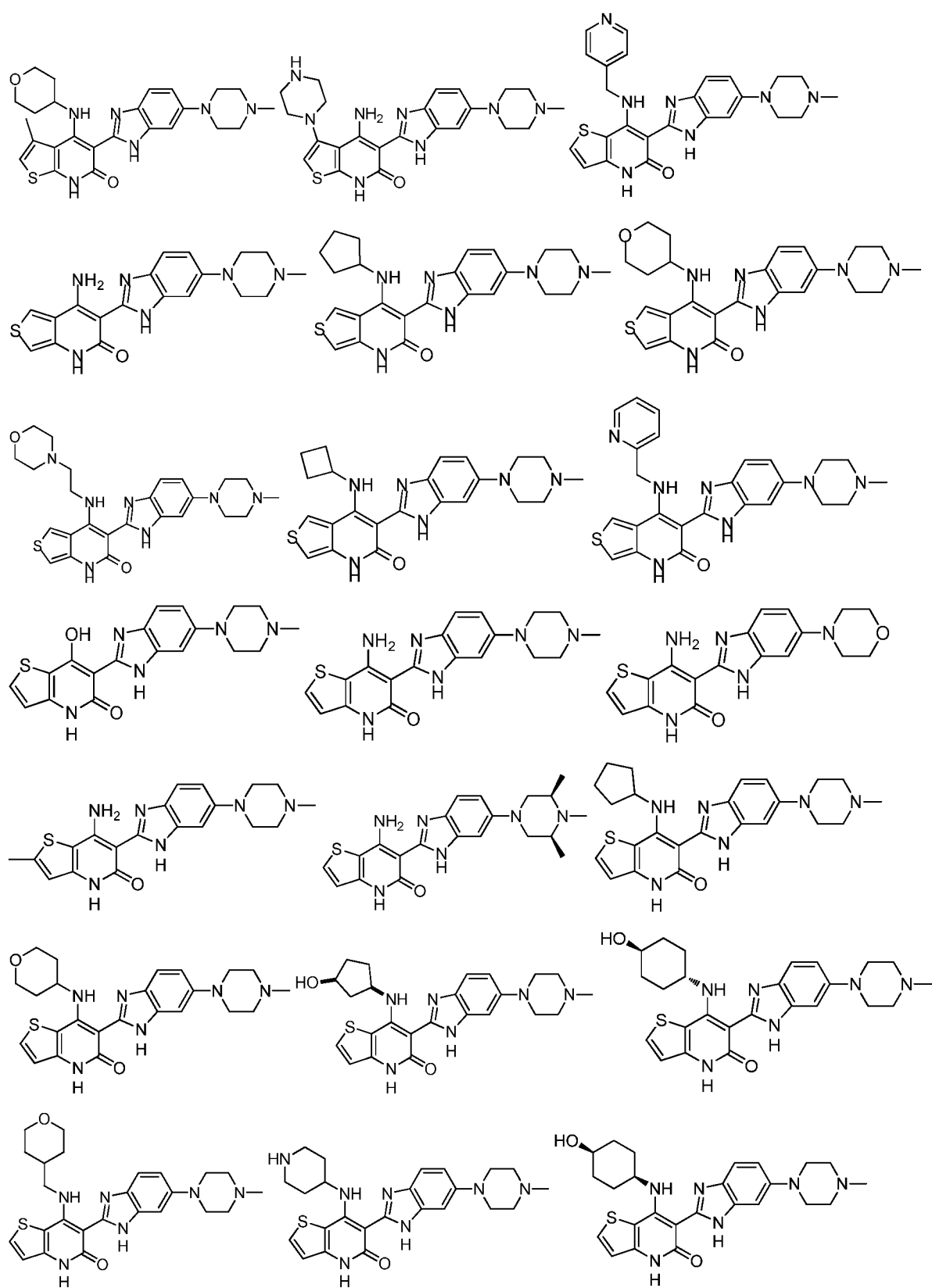
R₄ и R₅ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют N-метил-пиперазинил или морфолинил, каждый из которых необязательно замещен одной или двумя метильными группами;

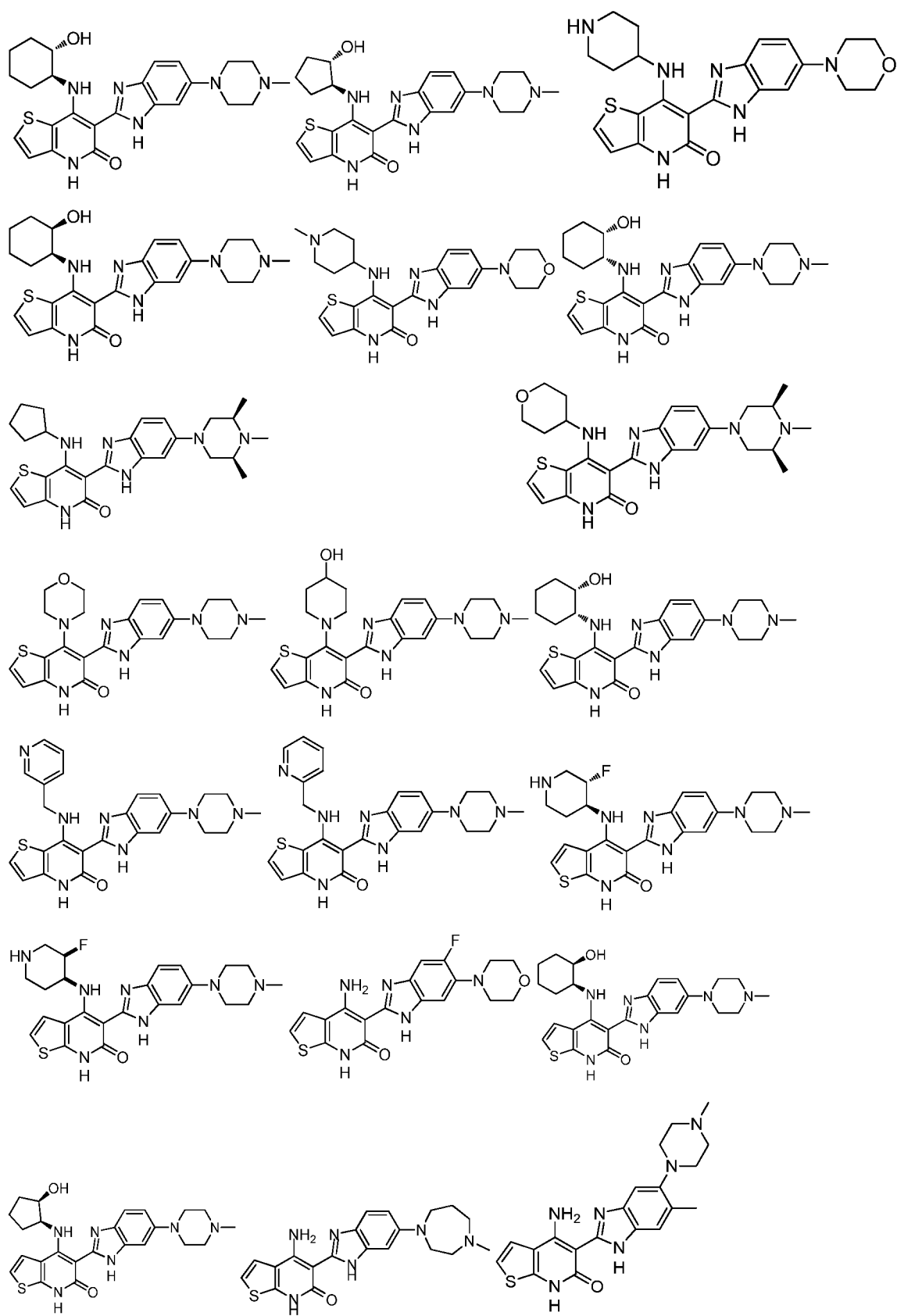
R^a в каждом случае независимо представляет собой -H, -(C₃-C₆)циклоалкил, необязательно замещенный -OH, -(CH₂)_n-тетрагидро-2H-пиран; морфолинил; пиперидинил, необязательно замещенный -F, -OH или метилом; или тетрагидрофуран; и

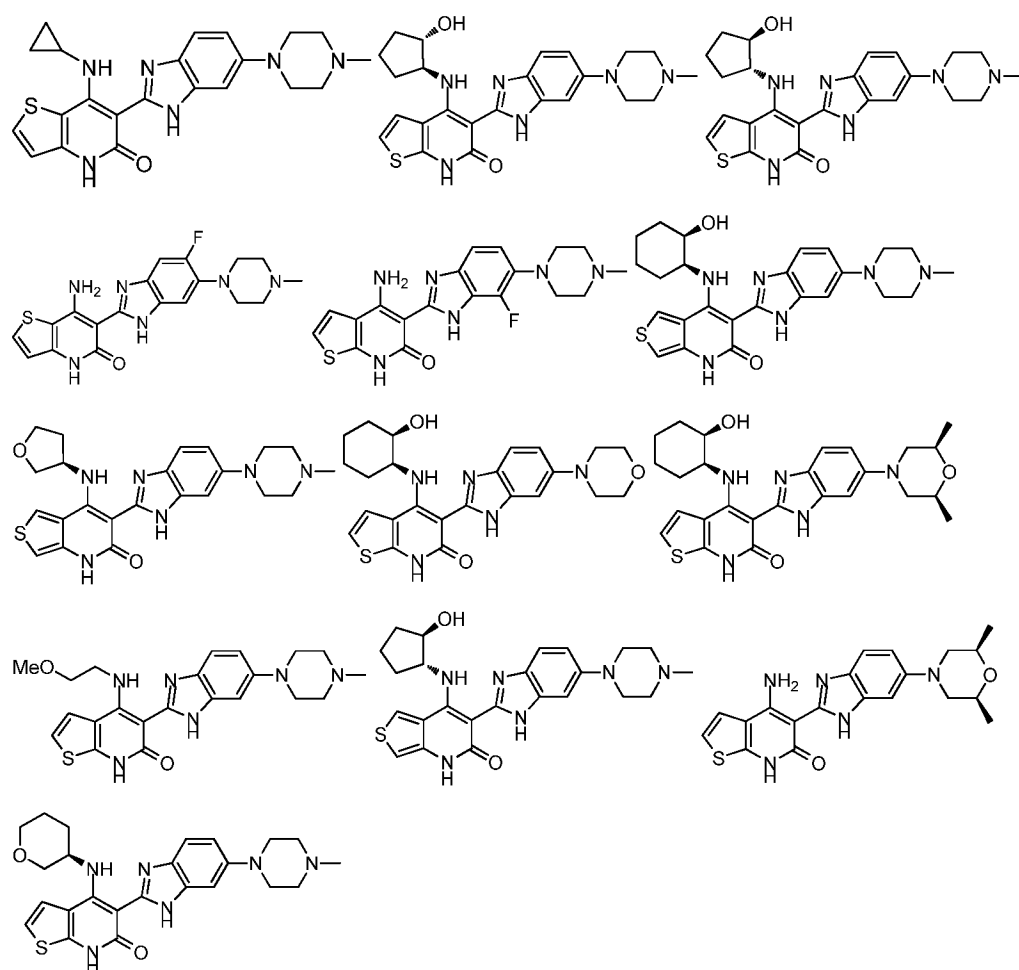
n равно 0 или 1.

Соединения, изображенные ниже, и их фармацевтически приемлемые соли также могут быть использованы в раскрытых способах. Соединения, используемые в раскрытых способах, могут быть получены в соответствии с методиками, раскрытыми в публикации WO 2016/205942, все содержание которой включено в настоящий документ в качестве ссылки.









«Фармацевтически приемлемая соль» относится к нетоксичной солевой форме соединения по настоящему изобретению. Фармацевтически приемлемые соли соединений, используемых в раскрытых способах, включают соли, полученные из подходящих неорганических и органических кислот. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области. Подходящими фармацевтически приемлемыми солями являются, например, соли, раскрытые в Berge, S.M., *et al. J. Pharma. Sci.* 66:1-19 (1977). Неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых солей, раскрытых в этой статье, включают: ацетат; бензолсульфонат; бензоат; бикарбонат; битартрат; бромид; этилендиаминтетраацетат (эдетат) кальция; камсилат; карбонат; хлорид; цитрат; дигидрохлорид; этилендиаминтетраацетат (эдетат); эдисилат; эстолат; эзилат; фумарат; глюцептат; глюконат; глутамат; гликолиларсанилат; гексилрезорцинат; гидрабамин; гидробромид; гидрохлорид; гидроксинафтоат; йодид; изетионат; лактат; лактобионат; малат; малеат; манделат; мезилат; метилбромид; метилнитрат; метилсульфат; мукат; напсилат; нитрат; памоат (эмбонат); пантотенат; фосфат/дифосфат; полигалактуронат; салицилат; стеарат; субацетат; сукцинат;

сульфат; таннат; тартрат; теоциат; триэтиодид; бензатин; хлорпрокаин; холин; диэтаноламин; этилендиамин; меглюмин; прокаин; соли алюминия; кальция; лития; магния; калия; натрия и цинка.

Неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых солей, полученных из соответствующих кислот, включают: соли, образованные неорганическими кислотами, такими как соляная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота или хлорная кислота; соли, образованные органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота; и соли, образованные с использованием других способов, используемых в данной области техники, таких как ионный обмен. Дополнительные неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых солей включают адипат, альгинат, аскорбат, аспартат, бензолсульфонат, бензоат, бисульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, формиат, фумарат, глюкогептонат, глицерофосфат, глюконат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гидройодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактобионат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пикрат, пивалат, пропионат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, п-толуолсульфонат, ундеканоат и валерат. В одном из вариантов осуществления изобретения соединение, используемое в раскрытых способах, представляет собой моногидрохлорид Соединения 1. В одном из вариантов осуществления изобретения соединение, используемое в раскрытых способах, представляет собой дигидрохлорид Соединения 1. В одном из вариантов осуществления изобретения соединение, используемое в раскрытых способах представляют собой 1:1 тартратную соль Соединения 1, т.е., молярное соотношение между Соединением 1 и винной кислотой составляет 1:1. В одном из вариантов осуществления изобретения соединение, используемое в раскрытых способах, представляет собой 1:1 малеатную соль Соединения 1. В одном из вариантов осуществления изобретения соединение, используемое в раскрытых способах, представляет собой 1:1 мезилатную соль Соединения 1. В одном из вариантов осуществления изобретения соединение, используемое в раскрытых способах, представляет собой 1:1 тартратную соль Соединения 1, где молярное соотношение между Соединением 1 и винной кислотой составляет 1:1, и соль находится в форме полиморфа, характеризующегося XRPD пиками 11,9°, 15,4°, 16,9° и 17,2° ± 0,2, выраженными в 2θ.

Полиморф может быть получен путем кристаллизации Соединения 1 в смеси водного раствора уксусной кислоты и водного раствора L-(+)-винной кислоты, как раскрыто в предварительной заявке США № 63/022867, поданной 11 мая 2020, все содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки.

Термин «алкил», используемый отдельно или как часть более крупной группы, такой как «алкокси» или «галогеналкил» и т.п., означает насыщенный алифатический одновалентный углеводородный радикал с прямой или разветвленной цепью. Если не указано иное, алкильная группа обычно содержит 1-6 атомов углерода, т.е., представляет собой (C₁-C₆)алкил. Используемый здесь термин «(C₁-C₆)алкил» означает радикал, содержащий от 1 до 6 атомов углерода в линейной или разветвленной цепи. Примеры включают метил, этил, *n*-пропил, *изо*-пропил и т.д.

«Алкилен» относится к двухвалентной алкильной группе с прямой или разветвленной цепью, обычно содержащей 1-6 атомов углерода, например, -(CH₂)_n-, где n представляет собой целое число от 1 до 6.

"Алкокси" означает алкильный радикал, присоединенный через связывающий атом кислорода, обозначаемый, как -О-алкил. Например, «(C₁-C₄)алкокси» включает метокси, этокси, пропокси и буюкси.

Термины «галогеналкил» и «галогеналкокси» означают алкил или алкокси, в зависимости от случая, замещенный одним или несколькими атомами галогена. Термин «галоген» означает F, Cl, Br или I. Предпочтительно, галоген в галогеналкиле или галогеналкокси представляет собой F.

«Алкенил» означает одновалентный углеводородный радикал с разветвленной или прямой цепью, содержащий по меньшей мере одну двойную связь. Алкенил может быть моно- или полиненасыщенным и может существовать в E- или Z-конфигурации. Если не указано иное, алкенильная группа обычно включает 2-6 атомов углерода, т.е., представляет собой (C₂-C₆)алкенил. Например, "(C₂-C₆)алкенил" означает радикал, содержащий от 2 до 6 атомов углерода в линейной или разветвленной цепи.

«Алкинил» означает одновалентный углеводородный радикал с разветвленной или прямой цепью, содержащий по меньшей мере одну тройную связь. Если не указано иное, алкинильная группа обычно включает 2-6 атомов углерода, т.е., представляет собой (C₂-C₆)алкинил. Например, "(C₂-C₆)алкинил" означает радикал, содержащий от 2 до 6 атомов углерода в линейной или разветвленной цепи.

«Циклоалкил» означает насыщенный алифатический циклический углеводородный радикал, обычно содержащий от 3 до 8 атомов углерода в кольце, т.е., (C₃-C₈)циклоалкил. (C₃-C₈)циклоалкил включает циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил, но не ограничен ими.

Используемый в настоящем документе термин «мостиковый», используемый отдельно или как часть более крупной группы, такой как «мостиковый циклоалкил» или «мостиковый гетероциклил», относится к системе колец, которая включает два кольца, имеющих по меньшей мере три общих атома в кольце. Мостиковый циклоалкил обычно содержит 6-12 атомов углерода в кольце. Мостиковый гетероциклил обычно содержит 6-12 кольцевых атомов, выбранных из углерода, и по меньшей мере одного (обычно от 1 до 4, более типично 1 или 2) гетероатома (например, кислорода, азота или серы).

Термин «арил», используемый отдельно или как часть более крупной группы, такой как «арилалкил», «арилалкокси» или «арилоксиалкил», означает карбоциклическое ароматическое кольцо. Он также включает фенильное кольцо, конденсированное с циклоалкильной группой. Термин «арил» может использоваться взаимозаменяемо с терминами «арильное кольцо», «карбоциклическое ароматическое кольцо», «арильная группа» и «карбоциклическая ароматическая группа». Арильная группа обычно содержит от шести до четырнадцати атомов в кольце. Примеры включают фенил, нафтил, антраценил, 1,2-дигидронафтил, 1,2,3,4-тетрагидронафтил, флуоренил, инданил, инденил и т.п. В «замещенной арильной группе» замещен любой один или несколько замещаемых кольцевых атомов, представляющих собой атомы углерода в кольце, связанные с водородом.

Термины «гетероарил», «гетероароматический», «гетероарильное кольцо», «гетероарильная группа», «гетероароматическое кольцо» и «гетероароматическая группа» используются здесь взаимозаменяемо. «Гетероарил» при использовании отдельно или как часть более крупной группы, такой как «гетероарилалкил» или «гетероарилалкокси», относится к ароматическим кольцевым группам, имеющим от пяти до четырнадцати атомов в кольце, выбранных из углерода, и по меньшей мере одного (обычно от 1 до 4, чаще 1 или 2) гетероатома (например, кислорода, азота или серы). «Гетероарил» включает моноциклические кольца и полициклические кольца, в которых моноциклическое гетероароматическое кольцо конденсировано с одним или несколькими другими арильными, гетероциклическими или гетероароматическими кольцами. Таким образом, «5-14-членный гетероарил» включает моноциклические, бициклические или трициклические кольцевые системы.

Примеры моноциклических 5-6-членных гетероарильных групп включают фуранил (например, 2-фуранил, 3-фуранил), имидазолил (например, N-имидазолил, 2-имидазолил, 4-имидазолил, 5-имидазолил), изоксазолил (например, 3-изоксазолил, 4-изоксазолил, 5-изоксазолил), оксадиазолил (например, 2-оксадиазолил, 5-оксадиазолил), оксазолил (например, 2-оксазолил, 4-оксазолил, 5-оксазолил), пиазолил (например, 3-пиазолил, 4 - пиазолил), пирролил (например, 1-пирролил, 2-пирролил, 3-пирролил), пиридил (например, 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил), пиримидинил (например, 2-пиримидинил, 4-пиримидинил, 5-пиримидинил), пиридазинил (например, 3-пиридазинил), тиазолил (например, 2-тиазолил, 4-тиазолил, 5-тиазолил), изотиазолил, триазолил (например, 2-триазолил, 5-триазолил), тетразолил (например, тетразолил) и тиенил (например, 2-тиенил, 3-тиенил). Примеры полициклических ароматических гетероарильных групп включают карбазолил, бензимидазолил, бензотиенил, бензофуранил, изобензофуранил, индолил, бензотриазолил, бензотиазолил, бензоксазолил, хинолинил, изохинолинил, индазолил, изоиндолил, акридинил или бензизоксазолил. В «замещенной гетероарильной группе» замещен любой один или несколько замещаемых кольцевых атомов, которые представляют собой связанный с водородом атом углерода в кольце или связанный с водородом атом азота в кольце.

«Гетероцикл» означает насыщенный или ненасыщенный неароматический 3-12-членный кольцевой радикал, необязательно содержащий одну или несколько двойных связей. Он может быть моноциклическим, бициклическим, трициклическим или конденсированным. Гетероциклоалкил содержит от 1 до 4 гетероатомов, которые могут быть одинаковыми или разными, выбранными из N, O или S. Гетероциклическое кольцо необязательно содержит одну или несколько двойных связей и/или необязательно конденсировано с одним или несколькими ароматическими кольцами (например, фенильным кольцом). Предполагается, что термин «гетероцикл» включает все возможные изомерные формы. Примеры гетероциклоалкилов включают, но не ограничиваются следующими: азетидинил, морфолинил, тиоморфолинил, пирролидинонил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, гидантоинил, валеролактаминил, оксиранил, оксетанил, дигидроимидазол, дигидрофуранил, дигидропиранил, дигидропиридинил, дигидропиримидинил, тетрагидротиенил, дигидротиофенил, дигидротиопиранил, тетрагидроимидазол, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, тетрагидротиенил, тетрагидропиридинил, тетрагидропиримидинил, тетрагидротиофенил и тетрагидротиопиранил. Примеры полициклических гетероалкильных групп включают: дигидроиндолил, дигидроизоиндолил, дигидробензоимидазолил, дигидробензотиенил,

дигидробензофуранил, дигидроизобензофуранил, дигидробензотриазолил, дигидробензотиазолил, дигидробензоксазолил, дигидрохинолинил, тетрагидрохинолинил, дигидроизохинолинил, тетрагидроизохинолинил, дигидроиндазолил, дигидроакридинил, тетрагидроакридинил, дигидробензоизоксазолил, хроман, хромен, изохроман и изохромен.

«Субъект» представляет собой млекопитающее, предпочтительно человека, но также может быть животным, нуждающимся в ветеринарном лечении, например, домашним животным (например, собакой, кошкой и т.п.), сельскохозяйственным животным (например, коровой, овцой, свиньей, лошастью и т.п.) и лабораторным животным (например, крысой, мышью, морской свинкой и т.п.).

Термины «лечить», «обработка» или «лечение», когда они используются в отношении субъекта с аберрантным высвобождением цитокинов при заболевании или состоянии, включают облегчение эффектов или симптомов аберрантного высвобождения цитокинов при заболевании или состоянии, например, уменьшение, сокращение, модулирование, улучшение и/или устранение влияния аберрантного высвобождения цитокинов. Термины «лечить», «обработка» или «лечение» когда они используются в отношении субъекта, подверженного риску аберрантного высвобождения цитокинов при заболевании или состоянии, включают уменьшение тяжести симптомов аберрантного высвобождения цитокинов, когда они развиваются, или отсрочку начала проявления симптомов. Субъект, "подверженный риску" развития аберрантного высвобождения цитокинов, имеет заболевание или состояние, о котором известно, что в подгруппе субъектов развивается аберрантное высвобождение цитокинов (или синдром высвобождения цитокинов, или цитокиновый шторм). Лечение предпочтительно проводить до начала аберрантного высвобождения цитокинов. Улучшение или уменьшение тяжести любого симптома заболевания или состояния можно легко оценить в соответствии со стандартными методами и методиками, известными в данной области.

«Эффективное количество» означает количество, которое при введении субъекту приводит к благоприятным или желаемым результатам, включая облегчение, которое приводит к уменьшению эффектов или симптомов аберрантного высвобождения цитокинов при заболевании или состоянии. При введении субъекту, «подверженному риску» развития аберрантного высвобождения цитокинов, «эффективное количество» означает количество, которое приводит к благоприятным или желаемым результатам, включая снижение тяжести симптомов аберрантного высвобождения цитокинов, когда они развиваются, или отсрочку начала возникновения симптомов.

Точное количество соединения, вводимого субъекту для обеспечения «эффективного количества», будет зависеть от способа введения, типа и тяжести заболевания или состояния, а также от характеристик субъекта, таких как общее состояние здоровья, возраст, пол, масса тела и переносимость лекарственных средств. Квалифицированный специалист сможет определить подходящие дозировки в зависимости от этих и других факторов. Подходящие дозировки одобренных терапевтических средств известны и могут быть скорректированы квалифицированным специалистом в соответствии с состоянием субъекта, типом состояния (состояний), подвергаемого лечению, и количеством используемого соединения по изобретению, следуя, например, дозировкам, приведенным в литературе и рекомендованным в *Physician's Desk Reference* (57-е изд., 2003 г.). Например, эффективное количество может быть дано в виде стандартной лекарственной формы (например, от 0,1 мг до примерно 50 г в день, альтернативно, от 1 мг до приблизительно 5 граммов в день и в другом альтернативном случае, от 10 мг до 1 грамма в день).

Соединения, используемые в раскрытых способах, можно вводить пациенту в различных формах в зависимости от выбранного пути введения, как будет понятно специалистам в данной области. Соединения по настоящему изобретению могут вводиться, например, перорально, парентерально, трансбуккально, подязычно, назально, ректально, в виде пластыря, с помощью насоса или трансдермальным путем, и фармацевтические композиции готовят соответствующим образом. Парентеральное введение включает внутривенный, внутрибрюшинный, подкожный, внутримышечный, трансэпителиальный, назальный, внутрилегочный, интратекальный, ректальный и местный способы введения. Парентеральное введение может осуществляться путем непрерывной инфузии в течение выбранного периода времени.

Соединения, используемые в раскрытых способах, могут быть подходящим образом включены в состав фармацевтических композиций для введения субъекту. Эти фармацевтические композиции необязательно включают один или несколько фармацевтически приемлемых носителей и/или разбавителей, таких как лактоза, крахмал, целлюлоза и декстроза. Также могут быть включены другие эксципиенты, такие как ароматизаторы, подсластители и консерванты, такие как метил-, этил-, пропил- и бутилпарабены. Более полные списки подходящих наполнителей можно найти в *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (5^{-е} изд., Pharmaceutical Press (2005)). Специалист в данной области должен знать, как приготовить композиции, подходящие для различных способов введения.

Обычные процедуры и ингредиенты для выбора и приготовления подходящих композиций описаны, например, в Remington's Pharmaceutical Sciences (2003 г. - 20-е издание) и в United States Pharmacopeia: The National Formulary (USP 24 NF19), опубликованных в 1999 г. Носители, разбавители и/или эксципиенты являются «приемлемыми» в том смысле, что они совместимы с другими ингредиентами фармацевтической композиции и не вредны для ее реципиента.

Как правило, для перорального терапевтического введения соединение, используемое в раскрытых способах, может быть объединено с эксципиентом и использоваться в форме таблеток для приема внутрь, буккальных таблеток, пастилок, капсул, эликсиров, суспензий, сиропов, облаток и т.п.

Как правило, для парентерального введения растворы соединения, используемого в раскрытых способах, обычно могут быть приготовлены в воде, соответствующим образом смешанной с поверхностно-активным веществом, таким как гидроксипропилцеллюлоза. Дисперсии также могут быть приготовлены в глицерине, жидких полиэтиленгликолях, ДМСО и их смесях со спиртом или без него, а также в маслах. При обычных условиях хранения и использования эти препараты содержат консервант для предотвращения роста микроорганизмов.

Как правило, для инъекционного применения для приготовления стерильных растворов или дисперсий для инъекций для немедленного использования подходят стерильные водные растворы или дисперсии и стерильные порошки соединения, описанного в настоящем документе.

Для назального введения соединения, используемые в раскрытых способах, могут быть приготовлены в виде аэрозолей, капель, гелей и порошков. Аэрозольные препараты, как правило, содержат раствор или тонкодисперсную суспензию активного вещества в физиологически приемлемом водном или неводном растворителе, и обычно представлены в виде однократной или многократных доз в стерильной форме в герметичном контейнере, который может иметь форму картриджа или повторно заполняться для использования с помощью распылительного устройства. В качестве альтернативы, герметичный контейнер может представлять собой одноразовое дозирующее устройство, такое как однократный назальный ингалятор или аэрозольный распылитель, снабженный дозирующим клапаном, который предназначен для утилизации после использования. Если лекарственная форма содержит аэрозольный распылитель, она будет содержать пропеллент, который может быть

сжатым газом, таким как сжатый воздух, или органическим пропеллентом, таким как фторхлорзамещенный углеводород. Аэрозольные лекарственные формы также могут быть представлены в форме помпы-распылителя.

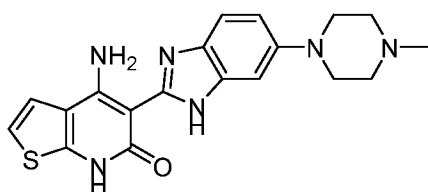
Для трансбуккального или подъязычного введения соединения, используемые в раскрытых способах, могут быть объединены с носителем, таким как сахар, аравийская камедь, трагакант или желатин и глицерин, и использоваться в форме таблеток, леденцов или пастилок.

Для ректального введения соединения, используемые в раскрытых способах, могут быть приготовлены в форме суппозитория, содержащих обычную основу для суппозитория, такую как масло какао.

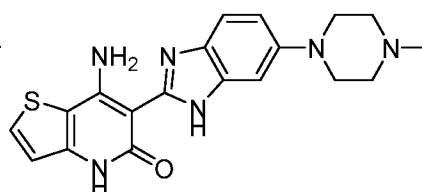
ПРИМЕРЫ

Следующие примеры предназначены для иллюстрации и никоим образом не предназначены для ограничения объема раскрытия.

В примерах 1-6 использовали следующие соединения:



Соединение 1



Соединение 2

Пример 1. Соединение 1 подавляет активацию и пролиферацию человеческих иммунных клеток.

Периферическую кровь здоровых доноров-людей получали из Банка гематологических злокачественных опухолей Университетской сети здравоохранения. PBMC получали из крови центрифугированием в градиенте плотности с использованием Ficoll-Paque PLUS в соответствии с инструкциями производителя (GE Healthcare Life Sciences). PBMC замораживали в количестве 20×10^6 клеток/флакон в 90% термоинактивированной эмбриональной телячьей сыворотке (FBS) и 10% диметилсульфоксиде (ДМСО) и хранили в жидком азоте до использования. PBMC (2×10^5 клеток) обрабатывали Соединением 1 или ДМСО, а также анти-CD3 (клон ОКТ3, 1 нг/мл) и анти-CD28 (клон CD28.2, 100 нг/мл) антителами, фитогемагглютинином (РНА) (3 мкг/мл) или суперантигеном стафилококкового энтеротоксина В (SEB) (1 мкг/мл) в среде RPMI 1640, содержащей 10%

термоинактивированной FBS, 2-меркаптоэтанол и пенициллин-стрептомициновые антибиотики, при 37°C, 5% CO₂ и 100% влажности. Через 24 или 48 часов клетки окрашивали специфичными для указанных субпопуляций клеток антителами и маркерами активации для измерения с помощью проточной цитометрии. Результаты показаны на фиг. 1А. Верхние графики показывают экспрессию CD25, CD69 и CD62L с помощью гейтированных CD3⁺CD4⁺ Т-клеток. Нижние графики показывают экспрессию CD25, CD69 и CD62L с помощью гейтированных CD3⁺CD8⁺ Т-клеток. После активации Т-клетки регулируют экспрессию маркеров активации на клеточной поверхности, быстро пролиферируют и приобретают эффекторные функции. Обработка PBMC Соединением 1 приводила к титруемому ингибированию активации CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток анти-CD3 и анти-CD28 антителами, РНА или SEB, о чем свидетельствует снижение экспрессии CD25 (альфа-цепь рецептора IL-2) и CD69 (рецептор С-лектина типа II) на клеточной поверхности, а также снижение выделения CD62L (L-селектина). Данные являются репрезентативными для нескольких независимых экспериментов с использованием разных образцов PBMC и представлены как средняя интенсивность флуоресценции (MFI) ± стандартное отклонение (SD) для двух лунок.

PBMC (2×10⁵ клеток) обрабатывали Соединением 1 или ДМСО, а также анти-CD3 и анти-CD28 антителами, РНА или SEB в среде RPMI 1640, содержащей 10% термоинактивированной FBS, 2-меркаптоэтанол и пенициллин-стрептомициновые антибиотики при 37°C, 5% CO₂ и 100% влажности. Через 24 часа клетки метили ³H-тимидином и оставляли еще на 18 часов для последующего измерения пролиферации лимфоцитов с помощью жидкостной сцинтилляционной спектрометрии. Пролиферация анти-CD3-антитела и анти-CD28-антитела, РНА- или SEB-активированных лимфоцитов ингибировалась обработкой Соединением 1, как показано на фиг. 1В. Аналогичные данные были получены через 48 часов (данные не показаны). Данные являются репрезентативными для нескольких независимых экспериментов с использованием разных образцов PBMC, и представлены как среднее число импульсов в минуту (CPM) ± стандартное отклонение (SD) для двух лунок.

Пример 2. Соединение 1 ингибирует пролиферацию лимфоцитов в аллогенной реакции смешанной культуры лимфоцитов (MLR).

Аллогенная MLR представляет собой анализ клеточной пролиферации, при котором одна популяция лимфоцитов (эффекторные клетки) стимулируется к пролиферации другой генетически отличной популяцией лимфоцитов (стимулирующие клетки), пролиферация

которых была заблокирована. РВМС [2×10^5 клеток, эффекторная (Е) популяция] и облученные (IR) аллогенные РВМС [1×10^5 клеток, стимулирующая (S) популяция] обрабатывали Соединением 1 или ДМСО в среде RPMI 1640, содержащей 10% термоинактивированной FBS, 2-меркаптоэтанол и пенициллин-стрептомициновые антибиотики при 37°C, 5% CO₂ и 100% влажности. Через 4 дня клетки метили ³H-тимидином и оставляли на дополнительные 18 часов для последующего измерения пролиферации лимфоцитов с помощью жидкостной сцинтилляционной спектрометрии. Смешивание двух образцов РВМС стимулировало пролиферацию лимфоцитов, тогда как обработка Соединением 1 приводила к дозозависимому ингибированию пролиферации лимфоцитов. Было проведено несколько независимых экспериментов с использованием различных пар эффектор/стимулятор. См. фиг. 2А-2С. Данные представлены как среднее число импульсов в минуту (CPM) $\pm$ стандартное отклонение (SD) для трех лунок.

Пример 3. Соединение 1 подавляет секрецию эффекторных цитокинов.

РВМС (2×10^5 клеток) обрабатывали Соединением 1 или ДМСО и анти-CD3 и анти-CD28 антителами в среде RPMI 1640, содержащей 10% термоинактивированной FBS, 2-меркаптоэтанол и пенициллин-стрептомициновые антибиотики, при 37°C, 5% CO₂ и 100% влажности. Через 24 часа уровни цитокинов в культуральных супернатантах определяли с помощью панели LEGENDplex Human Th Cytokine Panel в соответствии с инструкциями производителя (BioLegend, Inc.). В присутствии Соединения 1 снижался уровень всех измеренных цитокинов, включая IL-2, IL-6, IFN γ и TNF α . См. фиг. 3А. Данные являются репрезентативными для нескольких независимых экспериментов с использованием различных образцов РВМС человека и представлены как кратность изменения для Соединения 1 по отношению к контролю ДМСО в двух лунках.

Ассоциированные с раком фибробласты (CAF) используются в качестве модельной системы для изучения продукции цитокинов TGF β . Мыши C57BL/6 были получены из лаборатории Джексона. Институциональный комитет по уходу и использованию животных Университетской сети здравоохранения (Institutional Animal Care and Use Committee of the University Health Network) одобрил все процедуры для животных. CAF получали от мышей C57BL/6 посредством выращивания MC38-CEA ксенотрансплантатов рака толстой кишки мыши подкожно стандартным способом. Когда опухоли достигали размера приблизительно 1000 мм³, их вырезали, дезагрегировали, и выделяли CAF с помощью набора для выделения

фибробластов, ассоциированных с опухолью (Tumor-Associated Fibroblast Isolation Kit, Miltenyi Biotec). Выделенные CAF выращивали с помощью набора MesenCult Expansion Kit (STEMCELL Technologies, Inc.) при 37°C, 5% CO₂, 3% O₂ и 100% относительной влажности. CAF высевали в 96-луночный планшет в среде DMEM, содержащей 10% FBS, за 24 часа до обработки либо Соединением 1, либо ДМСО. Через 3 дня определяли латентный TGFβ с помощью набора Mouse Latent TGFβ Legend Max в соответствии с инструкциями производителя (BioLegend, Inc.). Соединение 1 ингибировало продукцию TGFβ первичными CAF мыши. Смотри фиг. 3В. Данные являются репрезентативными для нескольких независимых экспериментов и представлены как кратность изменения для Соединения 1 по сравнению с контролем ДМСО для двух лунок.

Пример 4. Влияние Соединения 1 на жизнеспособность Т-клеток и моноцитов.

CD3⁺ Т-клетки и CD14⁺ моноциты очищали от PBMC с использованием микрогранул с человеческим CD3 и человеческим CD14 (Human CD3 MicroBeads и Human CD14 MicroBeads), соответственно (Miltenyi Biotec). Очищенные CD3⁺ Т-клетки (2×10⁵ клеток) или CD14⁺ моноциты (2×10⁵ клеток) обрабатывали либо Соединением 1, либо ДМСО в среде RPMI 1640, содержащей 10% термоинактивированной FBS, 2-меркаптоэтанол и пенициллин-стрептомициновые антибиотики. при 37°C, 5% CO₂ и 100% влажности. Через 48 часов клетки окрашивали антителами, специфичными для указанных субпопуляций клеток, и красителями жизнеспособных клеток - аннексином V и 7-аминоактиномицином D (7-AAD) для измерения с помощью проточной цитометрии. Обработка Соединением 1 не оказывала существенного влияния на жизнеспособность покоящихся CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток, за исключением высоких концентраций (30 мкМ). Обработка Соединением 1 приводила к дозозависимой потере жизнеспособности покоящихся моноцитов CD14⁺. Смотри фиг. 4. Аналогичные данные были получены через 24 и 72 часа (данные не показаны). Данные являются репрезентативными для нескольких независимых экспериментов с использованием различных образцов PBMC человека и представлены как Δ уменьшения процента жизнеспособности для двух лунок [среднее ± стандартное отклонение (SD)] .

Пример 5. Соединение 2 блокирует прогрессирование экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита (ЕАЕ).

ЕАЕ представляет собой животную модель рассеянного склероза (MS). При ЕАЕ цитокины играют критическую роль в аутоантиген-направленном иммунном ответе и в развитии воспаления в центральной нервной системе. Мыши C57BL/6 были получены из лаборатории Джексона. Институциональный комитет по уходу и использованию животных Университетской сети здравоохранения одобрил все процедуры для животных. Мышей подкожно иммунизировали пептидом MOG35–55, эмульгированным в полном адьюванте Фрейнда (CFA) с добавлением *Mycobacterium tuberculosis*. На 0-й и 2-й дни после иммунизации мышам внутрибрюшинно вводили коклюшный токсин. Клинические признаки ЕАЕ контролировали ежедневно по следующим критериям: 0 — отсутствие заболевания; 1 — снижение тонуса хвоста; 2 - слабость задних конечностей или частичный паралич; 3 — полный паралич задних конечностей; 4 - паралич передних и задних конечностей; 5 - умирающее состояние. Во время индукции ЕАЕ мышам каждый день (QD) перорально (PO) вводили Соединение 2 в количестве 50 мг/кг (n=4) или воду (контроль носителя; n=5). Было показано, что Соединение 2 блокирует прогрессирование заболевания ЕАЕ. Смотри фиг. 5. Данные представлены в виде среднего значения $\pm$ стандартная ошибка среднего (SEM).

Пример 6. Соединение 1 не вызывает продуцирования цитокинов в нестимулированной цельной крови.

Потенциал синдрома высвобождения цитокинов у пациентов, получавших Соединение 1, оценивали с использованием анализа высвобождения цитокинов в цельной крови (CRA). Свежую цельную кровь, полученную от здорового донора-человека разбавляли средой RPMI 1640 в соотношении 4:1 и культивировали в течение 4 часов в присутствии Соединения 1 или ДМСО. Липополисахарид (LPS, 1 мкг/мл) использовали в качестве положительного контроля. Уровни цитокинов в образцах сыворотки определяли с помощью панели LEGENDplex Human Th Cytokine Panel в соответствии с инструкциями производителя (BioLegend, Inc.). Соединение 1 не индуцировало уровней цитокинов, которые могли бы предсказывать синдром высвобождения цитокинов *in vivo*. Данные, приведенные в Таблице 1 ниже, являются репрезентативными для нескольких независимых экспериментов и представлены как среднее кратное изменение для Соединения 1 по сравнению с контролем ДМСО для двух лунок.

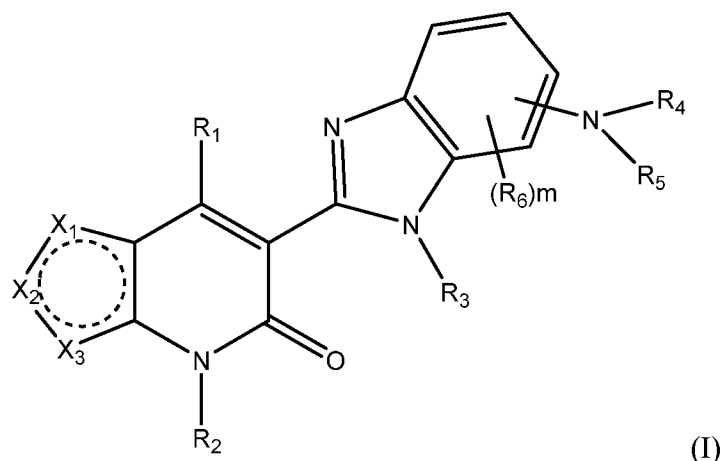
Данные, приведенные в Таблице 1, показывают, что Соединение 1 не вызывает высвобождения цитокинов из нестимулированной цельной крови.

Таблица 1

Описание	Источник образца	Концентрация Соед. 1, мкМ	Измеренная конечная точка	Основные выводы
Анализ высвобождения цитокинов в цельной крови (CRA)	Цельная кровь человека	0, 0,1, 0,3, 3	Неразбавленную свежую цельную кровь, полученную от здорового донора, инкубировали с Соединением 1 в течение 4 часов при 37°C. Уровни цитокинов в плазме измеряли иммуноанализом на гранулах.	После лечения для всех уровней доз оцененная средняя концентрация всех цитокинов (IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13, IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22, IFN γ и TNF α) была ниже порога чувствительности анализа, заявленного производителем (диапазон чувствительности = 1,1–3,2 пг/мл).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения субъекта с аберрантным высвобождением цитокинов в результате заболевания или состояния или с риском развития аберрантного высвобождения цитокинов в результате заболевания или состояния, включающий введение субъекту эффективного количества соединения, представленного следующей структурной формулой:



или его фармацевтически приемлемой соли где:

один из X_1 , X_2 и X_3 представляет собой S, каждый из двух других независимо представляет собой CR;

R представляет собой H, -F, -Cl, -Br, -OH, $-(C_1-C_4)$ алкил, $-(C_1-C_4)$ галогеналкил, $-(C_1-C_4)$ алкокси, $-(C_1-C_4)$ алкилен-OH или 4-7-членный моноциклический гетероцикл, необязательно замещенный 1-3 группами, выбранными из -F, -Cl, -Br, -OH, $-(C_1-C_4)$ алкила, $-(C_1-C_4)$ галогеналкила, $-(C_1-C_4)$ алкокси или $-CO_2-(C_1-C_4)$ алкила;

R_1 представляет собой $-NR^aR^b$ или $-OR^{a1}$;

R^a в каждом случае независимо представляет собой -H, $-(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_n-$ (C_3-C_7)циклоалкил, $-(CH_2)_n-3-7$ -членный моноциклический гетероцикл, $-(CH_2)_n$ -мостиковый (C_6-C_{12})циклоалкил, необязательно замещенный $-(CH_2)_n-5-10$ -членным гетероариллом или $-(CH_2)_n-6-12$ -членным мостиковым гетероциклом, причем $-(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_n-(C_3-C_7)$ циклоалкил, $-(CH_2)_n-3-7$ -членный моноциклический гетероцикл, $-(CH_2)_n$ -мостиковый (C_6-C_{12})циклоалкил, $-(CH_2)_n-5-10$ -членный гетероарил или $-(CH_2)_n-6-12$ -членный мостиковый гетероцикл необязательно

замещен 1-3 группами, выбранными из -F, -Cl, -Br, -CN, -NH₂, -OH, оксо, -(C₁-C₄)алкила, -(C₁-C₄)галогеналкила, -(C₁-C₄)алкокси, -(C₁-C₄)галогеналкокси, -(C₁-C₄)алкилен-ОН или -(C₁-C₄)алкилен-NH₂;

R^b в каждом случае независимо представляет собой -H или -(C₁-C₆)алкил, или

R^a и R^b вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют -(C₃-C₁₀)гетероцикл;

R^{al} в каждом случае независимо представляет собой -H, (C₁-C₆)алкил, (C₃-C₁₀)циклоалкил, 3-10-членный гетероцикл, (C₆-C₁₀)арил или 3-10-членный гетероарил;

R₂ и R₃ независимо представляют собой H или -(C₁-C₄)алкил;

R₄ и R₅ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членный моноциклический гетероцикл или 6-12-членный мостиковый гетероцикл, причем 4-7-членный моноциклический гетероцикл или 6-12-членный мостиковый гетероцикл необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из -F, -Cl, -Br, -CN, -NH₂, -OH, оксо, -(C₁-C₄)алкила, -(C₁-C₄)галогеналкила, -(C₁-C₄)алкокси, -(C₁-C₄)галогеналкокси, -(C₁-C₄)алкилен-ОН или -(C₁-C₄)алкилен-NH₂;

R₆ в каждом случае независимо представляет собой -F, -Cl, -Br, -CN, -NH₂, -OH, -(C₁-C₆)алкил, -(C₁-C₆)галогеналкил, -(C₂-C₆)алкенил, -(C₂-C₆)алкинил, (C₃-C₆)циклоалкил, -(C₁-C₆)алкокси, -(C₁-C₆)галогеналкокси, -(C₁-C₆)алкилен-ОН или -(C₁-C₆)алкилен-NH₂;

m равно 0, 1, 2 или 3; и

n равно 0, 1 или 2.

2. Способ по п.1, где у субъекта наблюдается аберрантное высвобождение цитокинов при заболевании или состоянии.
3. Способ по п.1, где у субъекта существует риск развития аберрантного высвобождения цитокинов при заболевании или состоянии.

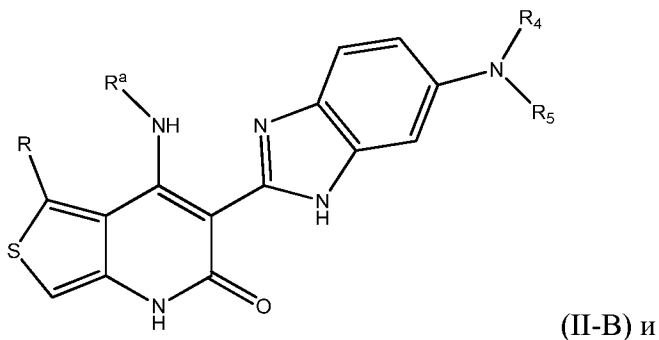
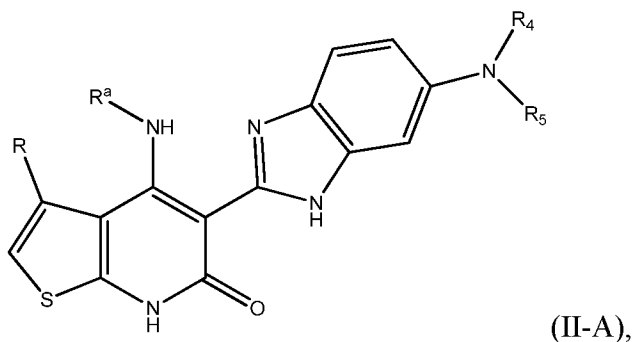
4. Способ по любому из пп.1-3, где аномальное высвобождение цитокинов представляет собой синдром высвобождения цитокинов или синдром цитокинового шторма.
5. Способ по любому из пп. 1-4, где у субъекта наблюдается аберрантное высвобождение цитокинов или существует риск развития аберрантного высвобождения цитокинов из активированных Т-клеток, активированных натуральных клеток-киллеров (NK), активированных дендритных клеток, активированных макрофагов, активированных В-клеток или в результате противоопухолевой клеточной терапии.
6. Способ по любому из пп.1-4, где у субъекта наблюдается аберрантное высвобождение цитокинов или существует риск развития аберрантного высвобождения цитокинов в результате адоптивной клеточной терапии с использованием терапии опухоль-инфильтрирующими лимфоцитами (TIL), терапии генно-инженерными Т-клеточными рецепторами (TCR), терапии Т-клетками с химерным антигенным рецептором (CAR) и терапий, включающих другие иммунные клетки, такие как НК-клетки.
7. Способ по любому из пп.1-4, где у субъекта наблюдается аберрантное высвобождение цитокинов или существует риск развития аберрантного высвобождения цитокинов в результате терапии Т-клетками с химерным антигенным рецептором (CAR) .
8. Способ по п.7, где CAR Т-клеточная терапия представляет собой терапию тисагенлеклеуцелом или аксикабтаген цилолеуцелом.
9. Способ по любому из пп.1-4, где у субъекта наблюдается аберрантное высвобождение цитокинов или существует риск развития аберрантного высвобождения цитокинов в результате терапии антителом.

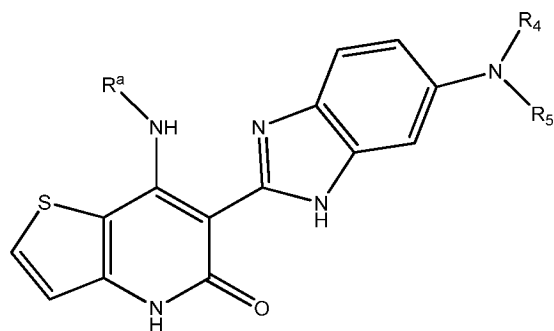
10. Способ по п.9, в котором антитело представляет собой моноклональное антитело, фрагмент антитела, слитый с Fc белок или биспецифическое антитело (например, биспецифический рекрутер Т-клеток или BiTE).
11. Способ по п.9, где антитело представляет собой моноклональное антитело.
12. Способ по п.9, где антитело представляет собой моноклональное антитело, выбранное из анти-PD-L1 антитела, анти-CTLA-4 антитела, анти-PD-1 антитела, анти-CD3 антитела, анти-CD20 антитела, анти-CD28 антитела, анти-CD52 антитела и анти-тимоцитарного глобулина (ATG).
13. Способ по п.9, где антитело представляет собой моноклональное антитело, выбранное из ниволумаба, муromонаба, ритуксимаба, брентуксимаба, терализумаба, алемтузумаба, обинутузумаба, дацетузумаба, пембролизумаба, цемиплимаба, атезолизумаба, авелумаба, дурвалумаба и ипилимумаба; или антитело представляет собой биспецифический рекрутер Т-клеток, выбранный из блинатомумаба (Blincyto).
14. Способ по любому из пп.1-4, где у субъекта наблюдается аберрантное высвобождение цитокинов или существует риск развития аберрантного высвобождения цитокинов в результате терапии небелковым противораковым препаратом, таким как оксалиплатин и леналидомид.
15. Способ по любому из пп.1-4, где заболевание или состояние представляет собой инфекционное заболевание.
16. Способ по п.15, где инфекционное заболевание является вирусным, бактериальным, грибковым, вызванным гельминтами, простейшими или геморрагическим.
17. Способ по п.15, где инфекционное заболевание представляет собой вирусную инфекцию, выбранную из гриппа, Arenaviridae, Filoviridae, Bunyaviridae, Flaviviridae, Rhabdoviridae и Coronaviridae.

18. Способ по п.15, отличающийся тем, что инфекционное заболевание представляет собой вирусную инфекцию, выбранную из вируса Эпштейна-Барра, оспы, лихорадки Эбола, Марбурга, Конго-Крымской геморрагической лихорадки (СCHF), Южноамериканской геморрагической лихорадки, лихорадки денге, желтой лихорадки, лихорадки Рифт-Валли, вируса Омской геморрагической лихорадки, Киасанурской лесной лихорадки, вирусов Хунин (Junin), Мачупо (Machupo), Сабия (Sabia), Гуанарито (Guanarito), Гарисса (Garissa), Илеша (Ilesha) и лихорадки Ласса.
19. Способ по п.17, отличающийся тем, что вирусная инфекция представляет собой Coronaviridae.
20. Способ по п.19, где инфекция Coronaviridae происходит от вируса, выбранного из SARS, SARS-CoV-2, MERS, 229E, NL63, OC43 и HKU1.
21. Способ по п.19, где инфекция Coronaviridae представляет собой инфекцию, вызванную вирусом SARS.
22. Способ по п.19, где инфекция Coronaviridae представляет собой инфекцию, вызванную вирусом SARS-CoV-2.
23. Способ по п.19, где инфекция Coronaviridae представляет собой инфекцию, вызванную вирусом MERS.
24. Способ по п.15, где инфекционное заболевание представляет собой инфекцию вируса гриппа.
25. Способ по любому из пп.1-4, где заболевание или состояние представляет собой аутовоспалительное заболевание или аутоиммунное заболевание.

26. Способ по п.25, отличающийся тем, что аутоиммунное заболевание или аутовоспалительное заболевание выбрано из диабета 1 типа, диабета 2 типа, ревматоидного артрита (RA), системной красной волчанки (SLE), рассеянного склероза (MS), воспалительного заболевания кишечника (болезни Крона и язвенного колита), псориаза, астмы, семейную средиземноморской лихорадки (FMF), ассоциированного с рецептором фактора некроза опухоли (TNF) периодического синдрома (TRAPS), дефицита мевалонаткиназы/синдрома гипериммуноглобулина D (MKD/HIDS), синдрома Макла-Уэллса (MWS), семейного холодового аутовоспалительного синдрома (FCAS), мультисистемного воспалительного заболевания новорожденных (NOMID), периодической лихорадки, афтозного стоматита, фарингита и аденита (синдром PFAPA), гнойного стерильного артрита, гангренозной пиодермии, акне (PAPA), дефицита антагониста рецептора интерлейкина-1 (DIRA), болезни Бехчета, синдрома Маджида, хронического рецидивирующего многоочагового остеомиелита (CRMO), синдрома Шницлера и синдром Блау.
27. Способ по любому из пп.1-4, отличающийся тем, что заболевание или состояние выбирают из гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза (HLH), семейного (первичного) гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза (FHL), спорадического HLH, синдрома активации макрофагов (MAS), хронического артрита, системного ювенильного идиопатического артрита (sJIA), болезни Стилла, криопирин-ассоциированного периодического синдрома (CAPS), семейного холодового аутовоспалительного синдрома (FCAS), семейной холодовой крапивницы (FCU), синдрома Макла-Уэллса (MWS), хронического детского неврологического кожного и суставного синдрома (CINCA), криопиринопатии, включающей наследственные или de novo мутации с усилением функции в гене NLRP3, наследственного аутовоспалительного заболевания, острого панкреатита, тяжелой ожоговой травмы, острого лучевого синдрома, травмы, острого респираторного дистресс-синдрома, синдрома системной воспалительной реакции и синдрома лизиса опухоли.

28. Способ по любому из пп.1-4, отличающийся тем, что заболевание или состояние выбрано из кахексии, хронического воспалительного ответа, сепсиса, синдрома септического шока, черепно-мозговой травмы, церебрального цитокинового шторма, реакции «трансплантат против хозяина» (GVHD), аутоиммунных заболеваний, рассеянного склероза (MS), острого панкреатита или гепатита.
29. Способ по любому из пп.1-4, где заболевание или состояние выбрано из миокардита, диабета 1 типа, диабета 2 типа, тиреоидита, увеита, энцефаломиелита, артрита (например, ревматоидного), красной волчанки, миозита, системного склероза, синдрома Шегрена и сердечной недостаточности.
30. Способ по любому из пп.1-4, где у субъекта наблюдается аберрантное высвобождение цитокинов или существует риск развития аберрантного высвобождения цитокинов в результате трансплантации гаплоидентичных донорских стволовых клеток.
31. Способ по любому из пп. 1-30, отличающийся тем, что соединение представлено структурной формулой, выбранной из:





(II-C);

или их фармацевтически приемлемых солей.

32. Способ по любому из пп.1-31, где;

R представляет собой H, -(C₁-C₄)алкил, -(C₁-C₄)алкокси, N-пиперазинил, необязательно замещенный -CO₂-(C₁-C₄)алкилом;

R₄ и R₅ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют N-алкил-пиперазинил или морфолинил, причем пиперазинил или морфолинил необязательно замещены 1-2 группами, выбранными из -F, -Cl, -Br, -OH, -(C₁-C₄)алкила, -(C₁-C₄)галогеналкила или -(C₁-C₄)алкокси; и

R^a в каждом случае независимо представляет собой -H, -(CH₂)_n-(C₃-C₆)циклоалкил, -(CH₂)_n-3-6-членный моноциклический гетероциклил, где -(CH₂)_n-(C₃-C₆)циклоалкил или -(CH₂)_n-3-6-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из -F, -Cl, -Br, -CN, -NH₂, -OH, -(C₁-C₄)алкила или -(C₁-C₄)алкокси; и

n равно 0 или 1.

33. Способ по любому из пп. 1-32, где:

R представляет собой H;

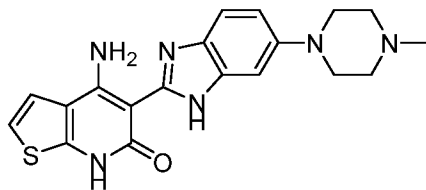
R₄ и R₅ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют N-метил-пиперазинил или морфолинил, каждый из которых необязательно замещен одной или двумя метильными группами;

R^a в каждом случае независимо представляет собой -H, -(C₃-C₆)циклоалкил, необязательно замещенный -OH, -(CH₂)_n-тетрагидро-2H-пиран; морфолинил;

пиперидинил, необязательно замещенный –F, –OH или метилом; или тетрагидрофуран; и

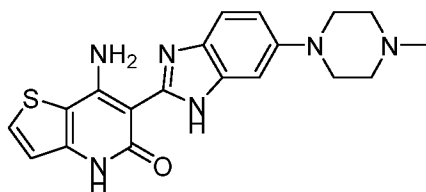
n равно 0 или 1.

34. Способ по любому из пп.1-30, где соединение представлено следующей структурной формулой:



или его фармацевтически приемлемая соль.

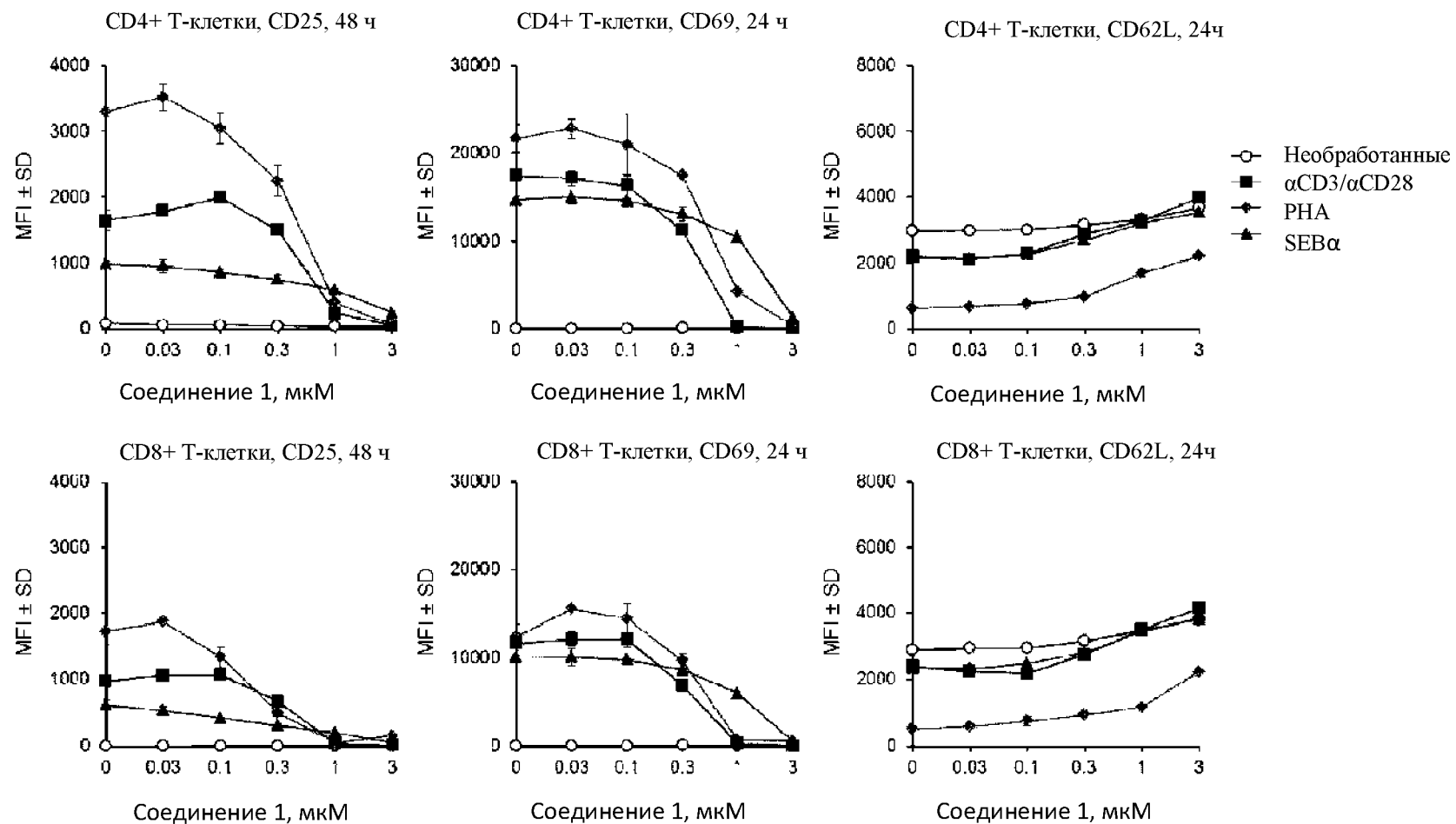
35. Способ по любому из пп.1-30, где соединение представлено следующей структурной формулой:



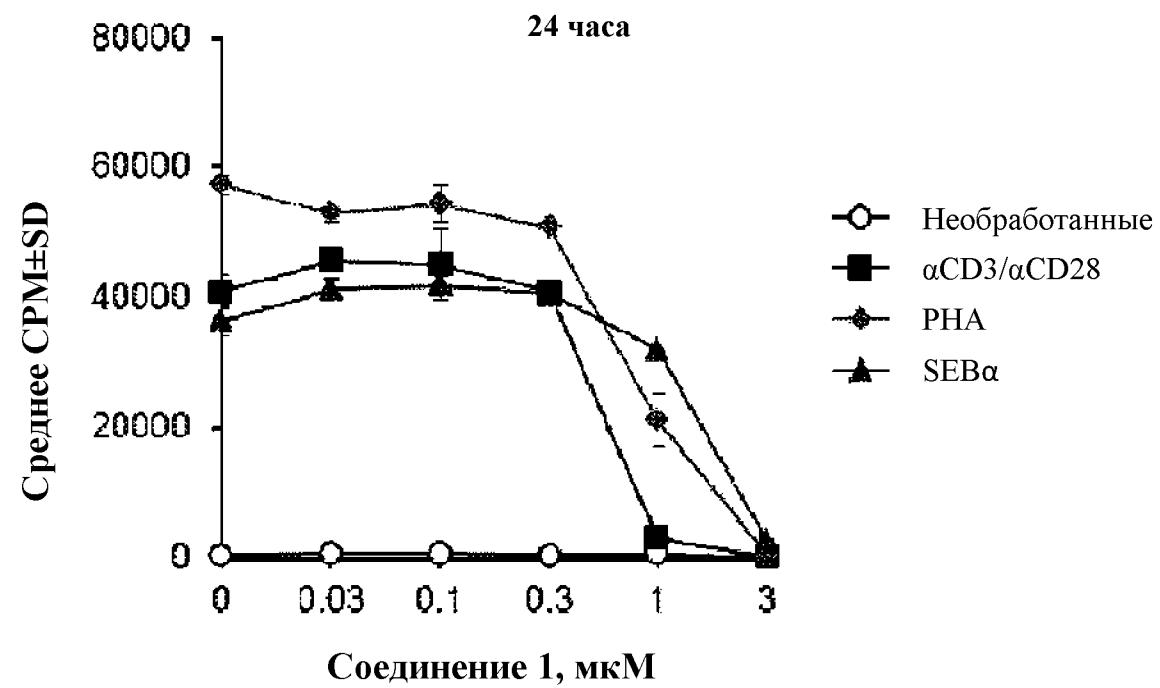
или его фармацевтически приемлемая соль.

36. Способ лечения субъекта с системным воспалительным ответом на заболевание или состояние или субъекта с риском развития системного воспалительного ответа на заболевание или состояние, включающий введение субъекту соединения по любому из пп. 1 или 31- 35 или его фармацевтически приемлемой соли.

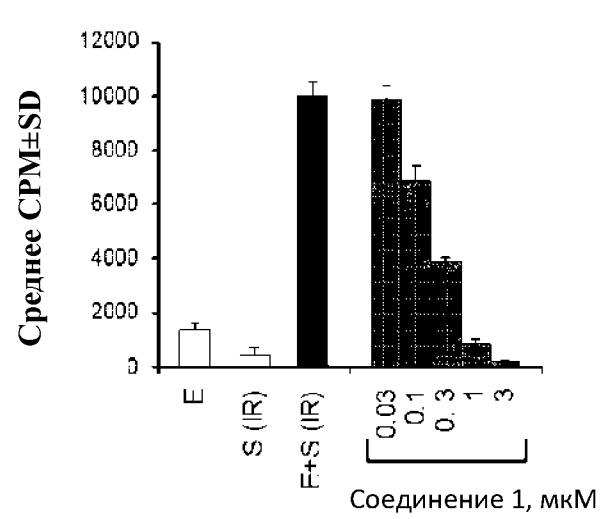
37. Способ по п.36, где заболевание или состояние является таким, как указано в любом из пп.5-30.



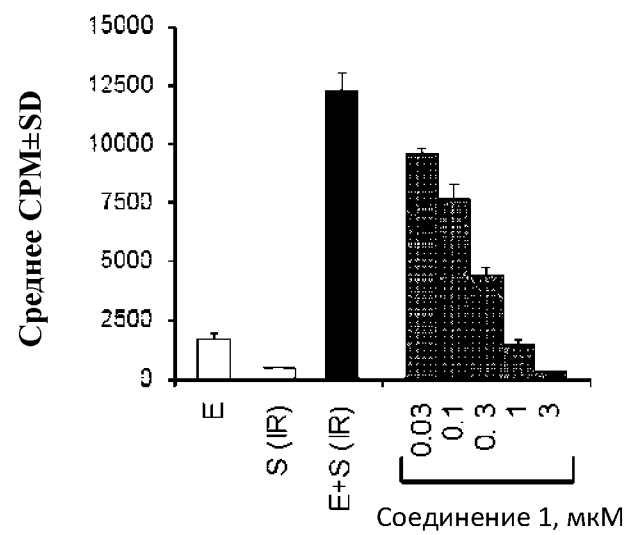
Фиг. 1А



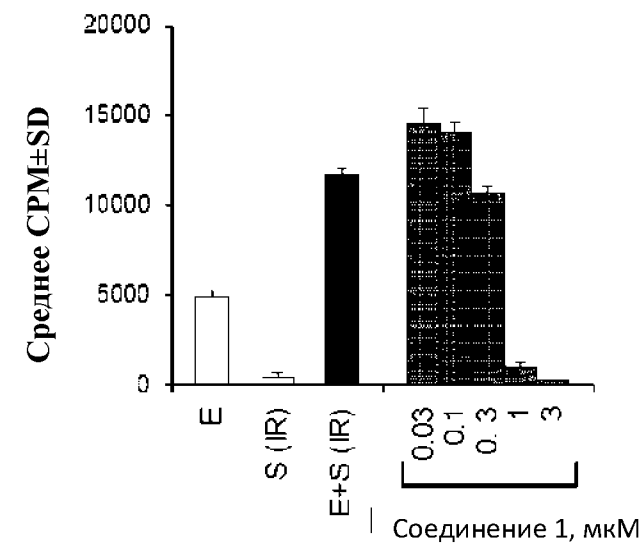
Фиг. 1В



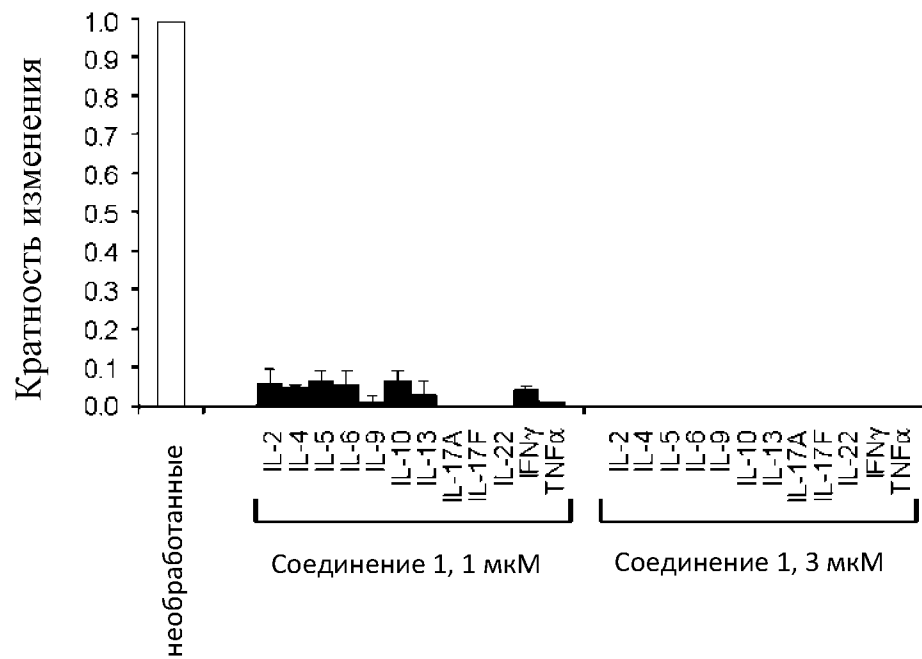
Фиг. 2А



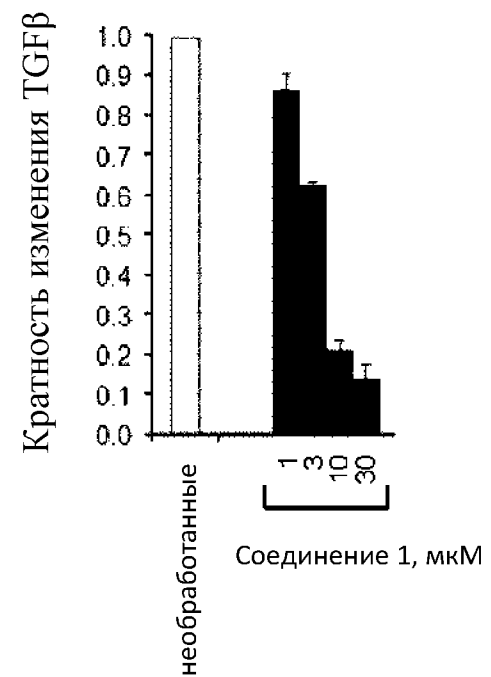
Фиг. 2В



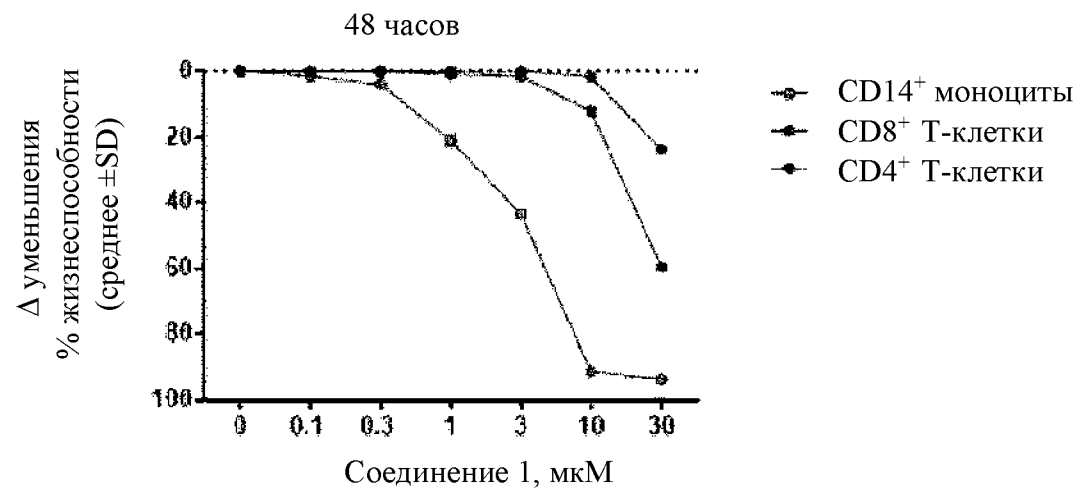
Фиг.2С



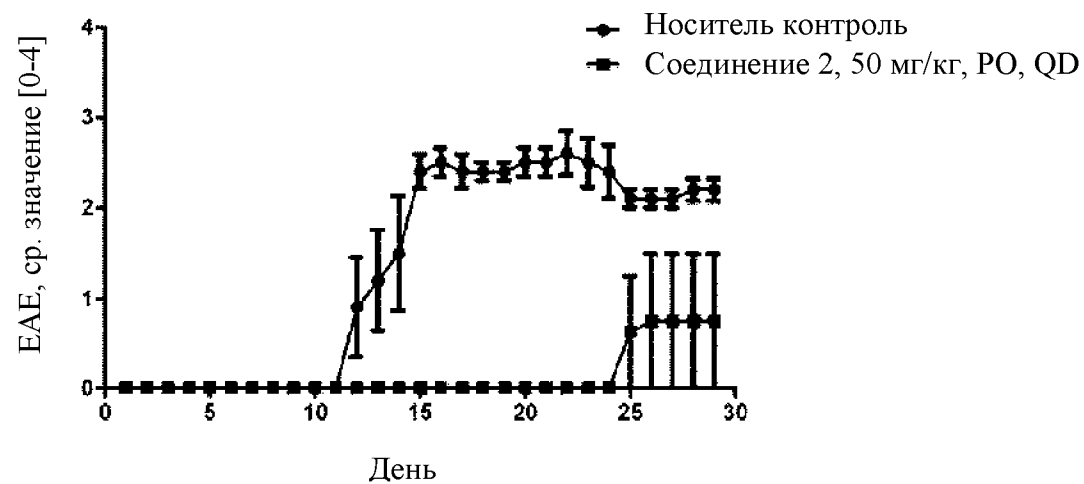
Фиг. 3А



Фиг. 3В



Фиг. 4



Фиг. 5