

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202293256** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2023.02.01

(22) Дата подачи заявки
2021.05.07

(51) Int. Cl. *A61K 31/56* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)
A61K 31/675 (2006.01)
A61K 39/42 (2006.01)

(54) **СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ COVID-19 С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ БАРДОКСОЛОН МЕТИЛА ИЛИ ЕГО АНАЛОГОВ**

(31) **63/022,479; 63/053,056**

(32) **2020.05.09; 2020.07.17**

(33) **US**

(86) **PCT/US2021/031282**

(87) **WO 2021/231208 2021.11.18**

(71) Заявитель:
**РИТА ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ
ХОЛДИНГЗ, ЭлЭлСи (US)**

(72) Изобретатель:
**Фергюсон Дебора, Уигли У. Кристиан,
Мейер Колин, Хафф Дж. Уоррен, Крол
Роберт М., мл. (US)**

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

(57) Изобретение обеспечивает способы лечения пациентов, инфицированных коронавирусом. В частности, представлены способы лечения или профилактики COVID-19, его симптомов или осложнений у пациентов, нуждающихся в этом, с использованием бардоксолон метила или его аналогов, и/или предотвращения возникновения COVID-19 у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2.

A1

202293256

202293256

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-576453EA/019

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ COVID-19 С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ БАРДОКСОЛОН МЕТИЛА ИЛИ ЕГО АНАЛОГОВ

ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Настоящая заявка испрашивает приоритетное преимущество предварительной заявки США № 63/053,056, поданной 17 июля 2020 г., и предварительной заявки США № 63/022,479, поданной 9 мая 2020 г., полное содержание каждой из которых включено в настоящий документ посредством ссылки.

Уровень техники

1. Область техники

Настоящее изобретение в целом относится к областям медицины и биологии. В частности, в некоторых аспектах оно касается способов лечения или профилактики COVID-19 или его симптомов с использованием бардоксолон метила и его аналогов.

2. Описание известного уровня техники

ВОЗ объявила вспышку коронавирусной болезни 2019 (COVID-19) пандемией. Этот вирус связан с другими коронавирусами, которые вызвали пандемии, названные тяжелым острым респираторным синдромом (SARS-CoV) в 2002 году и ближневосточным респираторным синдромом (MERS-CoV) в 2012 году. Вирус, вызывающий COVID-19, был назван SARS-CoV-2, потому что его доля составляет около 80% генома с SARS-CoV.

Было показано, что бардоксолон метил улучшает как расчетную скорость клубочковой фильтрации (eGFR), так и измеренную скорость клубочковой фильтрации (mGFR) у пациентов с СКД вследствие диабета 2 типа. Также было показано, что бардоксолон метил и несколько его аналогов ингибируют профибротические сигнальные пути и уменьшают окислительный стресс и воспаление на многих моделях СКД. Также было показано, что эти соединения снижают провоспалительные цитокины и хемокины, предотвращают повреждение органов (легких, печени и поджелудочной железы) и повышают выживаемость в моделях системного воспаления.

Сообщалось, что у пациентов с COVID-19 острая почечная недостаточность (AKI) возникает у 28% всех пациентов и до 72% невыживших. К сожалению, специфических лекарств или вакцин от коронавируса не существует. Таким образом, необходимы новые методы лечения COVID-19.

Сущность изобретения

В одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает способы лечения или предотвращения симптомов или осложнений коронавирусной инфекции у пациента, нуждающегося в этом. Такие способы описаны в разделах ниже, включая, например, раздел формулы изобретения, который включен сюда посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой бардоксолон метил (BARD, CDDO-Me или RTA 402). В некоторых из этих вариантов осуществления, по крайней мере, часть CDDO-Me присутствует в виде полиморфной

формы, при этом полиморфная форма представляет собой кристаллическую форму, имеющую картину дифракции рентгеновских лучей ($\text{CuK}\alpha$), содержащую значительные дифракционные пики примерно при 8,8, 12,9, 13,4, 14,2 и 17,4 °2 θ . В неограничивающих примерах картина дифракции рентгеновских лучей ($\text{CuK}\alpha$) по существу такая, как показано на Фиг. 1А или Фиг. 1В.

В некоторых из этих вариантов осуществления по меньшей мере часть CDDO-Ме присутствует в виде полиморфной формы, при этом полиморфная форма представляет собой кристаллическую форму, имеющую рентгенограмму ($\text{CuK}\alpha$), содержащую значительные дифракционные пики примерно при 6,2, 12,4, 15,4, 18,6 и 24,9 °2 θ . В некоторых аспектах кристаллическая форма дополнительно характеризуется одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью дополнительными пиками дифракции, выбранными из группы, состоящей из 8,6, 13,3, 13,7, 17,1 и 21,7 °2 θ . В неограничивающих примерах картина дифракции рентгеновских лучей ($\text{CuK}\alpha$) по существу такая, как показано на Фиг. 1 WO 2019/014412, которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

В некоторых из этих вариантов осуществления по меньшей мере часть CDDO-Ме присутствует в виде полиморфной формы, при этом полиморфная форма представляет собой кристаллическую форму, имеющую рентгенограмму ($\text{CuK}\alpha$), содержащую значительные дифракционные пики примерно при 3,6, 7,1, 10,8, 12,4 и 16,5 °2 θ . В некоторых аспектах кристаллическая форма дополнительно характеризуется одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью дополнительными дифракционными пиками, выбранными из группы, состоящей из 12,9, 13,9, 14,8, 18,6 и 20,6 °2 θ . В неограничивающих примерах картина дифракции рентгеновских лучей ($\text{CuK}\alpha$) по существу такая, как показано на Фиг. 2 публикации WO 2019/014412, которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки. В некоторых аспектах кристаллическая форма дополнительно характеризуется рамановским спектром, имеющим пики при 2949, 1671, 1618 и 1464 \pm 4 cm^{-1} . В неограничивающих примерах спектр комбинационного рассеяния света по существу такой, как показано на Фиг. 4 и 5 заявки WO 2019/014412, которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

В некоторых из этих вариантов осуществления, по крайней мере, часть CDDO-Ме присутствует в виде полиморфной формы, где полиморфная форма представляет собой кристаллическую форму сольвата с толуолом, имеющую рентгеновскую дифрактограмму ($\text{CuK}\alpha$), включающую дифракционные пики примерно при 9,65, 7,58, 7,18, 6,29, 6,06, 5,47, 5,21, 4,77 и 3,07 °2 θ . В неограничивающих примерах картина дифракции рентгеновских лучей ($\text{CuK}\alpha$) по существу такая, как показано на Фиг. 1 из CN 102887936, который полностью включен в настоящий документ посредством ссылки.

В некоторых из этих вариантов осуществления, по крайней мере, часть CDDO-Ме присутствует в виде полиморфной формы, где полиморфная форма представляет собой кристаллическую форму сольвата полудиоксана, имеющую рентгеновскую

дифрактограмму (CuK α), включающую дифракционные пики примерно при 10,01, 7,09, 6,84, 6,23, 5,29, 5,20, 5,10, 4,84 и 4,61 °2 θ . В неограничивающих примерах картина дифракции рентгеновских лучей (CuK α) по существу такая, как показано на Фиг. 4 из CN 102887936, который полностью включен в настоящий документ посредством ссылки.

В некоторых из этих вариантов осуществления, по крайней мере, часть CDDO-Ме присутствует в виде полиморфной формы, где полиморфная форма представляет собой кристаллическую форму полутетрагидрофуранового сольвата, имеющую рентгенограмму (CuK α), включающую дифракционные пики примерно при 10,00, 7,14, 6,80, 6,65, 6,10, 5,62, 5,29, 4,88 и 4,50 °2 θ . В неограничивающих примерах картина дифракции рентгеновских лучей (CuK α) по существу такая, как показано на Фиг. 8 из CN 102887936, который полностью включен в настоящий документ посредством ссылки.

В некоторых из этих вариантов осуществления, по крайней мере, часть CDDO-Ме присутствует в виде полиморфной формы, где полиморфная форма представляет собой кристаллическую форму сольвата метанола, имеющую рентгеновскую дифрактограмму (CuK α), включающую дифракционные пики примерно при 8,86, 8,45, 8,17, 7,90, 7,26, 4,67, 6,63, 6,46 и 3,64 °2 θ . В неограничивающих примерах картина дифракции рентгеновских лучей (CuK α) по существу такая, как показано на Фиг. 1 из CN 102875634, который полностью включен в настоящий документ посредством ссылки.

В некоторых из этих вариантов осуществления, по крайней мере, часть CDDO-Ме присутствует в виде полиморфной формы, где полиморфная форма представляет собой безводную кристаллическую форму, имеющую рентгеновскую дифрактограмму (CuK α), включающую дифракционные пики примерно при 12,05, 8,90, 8,49, 8,13, 7,92, 7,29, 6,64, 4,67 и 3,65 °2 θ . В неограничивающих примерах картина дифракции рентгеновских лучей (CuK α) по существу такая, как показано на Фиг. 2 из CN 102875634, который полностью включен в настоящий документ посредством ссылки.

В некоторых из этих вариантов осуществления, по крайней мере, часть CDDO-Ме присутствует в виде полиморфной формы, где полиморфная форма представляет собой кристаллическую форму дигидрата, имеющую рентгеновскую дифрактограмму (CuK α), включающую дифракционные пики примерно при 8,81, 8,48, 7,91, 7,32, 5,09, 4,24, 3,58, 3,36 и 3,17 °2 θ . В неограничивающих примерах картина дифракции рентгеновских лучей (CuK α) по существу такая, как показано на Фиг. 3 из CN 102875634, который полностью включен в настоящий документ посредством ссылки.

В некоторых из этих вариантов осуществления по меньшей мере часть CDDO-Ме присутствует в виде полиморфной формы, где полиморфная форма представляет собой аморфную форму, имеющую рентгеновскую дифрактограмму (CuK α) с гало-пиком приблизительно при 13,5 °2 θ , по существу, как показано на Фиг. 1С, и T_g. В некоторых вариантах соединение представляет собой аморфную форму. В некоторых вариантах соединение представляет собой стеклообразную твердую форму CDDO-Ме, имеющую рентгеновскую порошковую дифрактограмму с гало-пиком примерно при 13,5 °2 θ , как показано на Фиг. 1С, и T_g. В некоторых вариантах значение T_g находится в диапазоне от

примерно 120 °С до примерно 135 °С. В некоторых вариантах значение T_g составляет от примерно 125 °С до примерно 130 °С.

В некоторых вариантах осуществления соединения вводят местно. В некоторых вариантах осуществления соединения вводят системно. В некоторых вариантах осуществления соединения вводят перорально, интраадипально, внутриартериально, внутрисуставно, интракраниально, внутрикожно, внутриочагово, внутримышечно, интраназально, внутриглазно, внутриперикардially, внутрибрюшинно, внутривезикулярно, внутривлагалищно, интравезикулярно, интравенно, интравитреально, липосомально, местно, через слизистую оболочку, перорально, парентерально, ректально, субконъюнктивально, подкожно, сублингвально, местно, трансбуккально, трансдермально, вагинально, в кремах, в липидных композициях, через катетер, через лаваж, через непрерывную инфузию, через инфузию, через ингаляцию, через инъекцию, через местную доставку, через локальную перфузию, через инфузию, через ингаляцию, через инъекцию, через местную доставку, через локальную перфузию, непосредственное купание клеток-мишеней или любую их комбинацию. Например, в некоторых вариантах соединения вводят внутривенно, внутриартериально или перорально. Например, в некоторых вариантах соединения вводят перорально.

В некоторых вариантах осуществления соединения готовят в виде твердой или мягкой капсулы, таблетки, сиропа, суспензии, твердой дисперсии, облатки или эликсира. В некоторых вариантах мягкая капсула представляет собой желатиновую капсулу. В некоторых вариантах соединения готовят в виде твердой дисперсии. В некоторых вариантах твердая капсула, мягкая капсула, таблетка или пластинка дополнительно содержат защитное покрытие. В некоторых вариантах составное соединение содержит агент, замедляющий всасывание. В некоторых вариантах составное соединение дополнительно содержит агент, повышающий растворимость или диспергируемость. В некоторых вариантах соединения диспергировано в липосоме, эмульсии масло-в-воде или эмульсии вода-в-масле.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтически эффективное количество представляет собой суточную дозу от примерно 0,1 мг до примерно 500 мг соединения. В некоторых вариантах суточная доза составляет от примерно 1 мг до примерно 300 мг соединения. В некоторых вариантах суточная доза составляет от примерно 10 мг до примерно 200 мг соединения. В некоторых вариантах суточная доза составляет около 25 мг соединения. В других вариантах суточная доза составляет около 75 мг соединения. В других вариантах суточная доза составляет примерно 150 мг соединения. В дополнительных вариантах суточная доза составляет от примерно 0,1 мг до примерно 30 мг соединения. В некоторых вариантах суточная доза составляет от примерно 0,5 мг до примерно 20 мг соединения. В некоторых вариантах суточная доза составляет от примерно 1 мг до примерно 15 мг соединения. В некоторых вариантах суточная доза составляет от примерно 1 мг до примерно 10 мг соединения. В некоторых вариантах

суточная доза составляет от примерно 1 мг до примерно 5 мг соединения. В некоторых вариантах суточная доза составляет от примерно 2,5 мг до примерно 30 мг соединения. В некоторых вариантах суточная доза составляет около 2,5 мг соединения. В некоторых вариантах суточная доза составляет около 5 мг соединения. В некоторых вариантах суточная доза составляет около 10 мг соединения. В некоторых вариантах суточная доза составляет около 15 мг соединения. В некоторых вариантах суточная доза составляет около 20 мг соединения. В некоторых вариантах суточная доза составляет около 30 мг соединения.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтически эффективное количество представляет собой суточную дозу 0,01-25 мг соединения на кг массы тела. В некоторых вариантах суточная доза составляет 0,05-20 мг соединения на кг массы тела. В некоторых вариантах суточная доза составляет 0,1-10 мг соединения на кг массы тела. В некоторых вариантах суточная доза составляет 0,1-5 мг соединения на кг массы тела. В некоторых вариантах суточная доза составляет 0,1-2,5 мг соединения на кг массы тела.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтически эффективное количество вводят однократно в день. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически эффективное количество вводят двумя или более дозами в день.

В некоторых вариантах осуществления пациент представляет собой млекопитающее, такое как примат. В некоторых вариантах приматом является человек. В других вариантах пациентом является корова, лошадь, собака, кошка, свинья, мышь, крыса или морская свинка.

В некоторых вариантах вышеуказанных способов соединения по существу не содержит его оптических изомеров. В некоторых вариантах вышеуказанных способов соединения находится в форме фармацевтически приемлемой соли. В других вариантах вышеуказанных способов соединения не является солью.

В некоторых вариантах осуществления соединения составлено в виде фармацевтической композиции, содержащей (i) терапевтически эффективное количество соединения и (ii) вспомогательное вещество, выбранное из группы, состоящей из (A) углевода, производного углевода или углеводного полимера, (B) синтетического органического полимера, (C) соль органической кислоты, (D) белок, полипептид или пептид, и (E) высокомолекулярный полисахарид. В некоторых вариантах эксципиент представляет собой синтетический органический полимер. В некоторых вариантах наполнитель выбирают из группы, состоящей из гидроксипропилметилцеллюлозы, поли[1-(2-оксо-1-пирролидинил)этилена] или их сополимера и сополимера метакриловой кислоты и метилметакрилата. В некоторых вариантах эксципиент представляет собой фталатный эфир гидроксипропилметилцеллюлозы. В некоторых вариантах эксципиент представляет собой PVP/VA. В некоторых вариантах вспомогательное вещество представляет собой сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата. В некоторых вариантах метакриловая кислота и этилакрилат могут присутствовать в соотношении примерно 1:1. В некоторых вариантах эксципиентом является коповидон.

Любой вариант осуществления, обсуждаемый здесь в отношении одного аспекта изобретения, также применим к другим аспектам изобретения, если не указано иное.

Дополнительные аспекты и варианты осуществления настоящего изобретения более подробно описаны, например, в разделе формулы изобретения и в разделе примеров, которые включены в настоящий документ посредством ссылки.

Другие цели, признаки и преимущества настоящего изобретения станут очевидны из нижеприведенного подробного описания. Однако следует понимать, что подробное описание и конкретные примеры, хотя и указывают конкретные варианты осуществления изобретения, приведены только в качестве иллюстрации, поскольку различные изменения и модификации в пределах сущности и объема изобретения станут очевидными для специалистов в данной области техники из этого подробного описания. Обратите внимание, что тот факт, что конкретное соединение относится к одной конкретной общей формуле, не означает, что оно не может также принадлежать к другой общей формуле.

Краткое описание графических материалов

Следующие графические материалы составляют часть настоящего описания и включены для дополнительной демонстрации некоторых аспектов настоящего изобретения. Данное изобретение можно лучше понять, обратившись к одному или большему количеству из этих графических материалов в сочетании с подробным описанием конкретных вариантов осуществления, представленных в данном документе.

Фиг. 1А-С - Спектры порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) форм А и В RTA 402. Фиг. 1А показывает немикронизированную форму А; Фиг. 1В показывает микронизированную форму А; Фиг. 1С показывает форму В.

Фиг. 2 - Схема дизайна исследования для Фазы II и Фазы III.

Подробное описание

В одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает новые способы лечения или профилактики COVID-19, его симптома или осложнения, или предотвращения появления симптомов, возникающих в результате инфекции SAR-CoV-2, у пациентов с использованием бардоксолон метила и его аналогов.

Бардоксолон метил и его аналоги проявляют мощную противовоспалительную активность *in vitro*. Более того, бардоксолон и его аналоги подавляют воспаление и повреждение тканей на животных моделях острого повреждения легких и снижают смертность на моделях системного воспаления. Было показано, что в дополнение к противовоспалительному и тканезащитному действию бардоксолон метил и его аналоги обладают мощной противовирусной активностью. АКІ является серьезным осложнением COVID-19 и часто возникает у пациентов с тяжелыми симптомами. Бардоксолон метил защищает почки в нескольких животных моделях СКД и АКІ и улучшает функцию почек у пациентов с диабетом, синдромом Альпорта, ADPKD, IgAN, и FSGS. Таким образом, совокупные данные свидетельствуют о том, что бардоксолон метил может снижать избыточную продукцию цитокинов и хемокинов и предотвращать ARDS и АКІ у пациентов с COVID-19.

У некоторых пациентов с COVID-19 средней и тяжелой степени быстро развиваются симптомы, которые приводят к серьезным осложнениям, таким как ARDS, АКІ и полиорганная недостаточность. Тяжесть течения COVID-19, а также развитие тяжелых осложнений связаны с дисбалансом ответа иммунной системы на инфекцию с избыточной продукцией провоспалительных цитокинов и хемокинов. В настоящем документе представлены соединения, которые можно использовать для снижения уровня провоспалительных цитокинов и/или хемокинов у пациента, инфицированного коронавирусом (например, бета-коронавирусом; например, SARS-CoV-2). В настоящем документе предусмотрены соединения, которые можно применять для лечения или профилактики острого респираторного дистресс-синдрома у пациента, инфицированного коронавирусом (например, бета-коронавирусом; например, SARS-CoV-2). В настоящем документе представлены соединения, которые можно использовать для лечения или профилактики острого повреждения почек у пациента, инфицированного коронавирусом (например, бета-коронавирусом; например, SARS-CoV-2). В настоящем документе представлены соединения, которые можно использовать для лечения или предотвращения полиорганной недостаточности у пациента, инфицированного коронавирусом (например, бета-коронавирусом; например, SARS-CoV-2).

Эти и другие аспекты изобретения более подробно описаны ниже.

I. SARS-CoV-2 и COVID-19

Коронавирусные инфекции включают инфекции родов Alphacoronavirus, Betacoronavirus (который включает коронавирус, связанный с тяжелым острым респираторным синдромом (SARS-CoV), SARS-CoV-2 и коронавирус, связанный с ближневосточным респираторным синдромом (MERS-CoV), Gammaparacoronavirus, и Deltacoronavirus. В описании представлены композиции, содержащие соединение настоящего изобретения, применимое для лечения коронавирусных инфекций, и способы лечения этих инфекций путем введения соединения пациенту, инфицированному вирусом.

ВОЗ объявила вспышку коронавирусной болезни 2019 (COVID-19) пандемией. Этот вирус связан с другими коронавирусами, которые вызвали пандемии, названные тяжелым острым респираторным синдромом (SARS-CoV) в 2002 году и ближневосточным респираторным синдромом (MERS-CoV) в 2012 году. Вирус, вызывающий COVID-19, был назван SARS-CoV-2, потому что его доля составляет около 80% генома с SARS-CoV.

После вирусной инфекции клетки вирусная РНК обнаруживается рецепторами распознавания образов (PRR). TLR 3, TLR7, TLR8 и TLR9 чувствуют вирусную РНК (и ДНК) в эндосомах. RIG-I, MDA5 и cGAS обнаруживают вирусную РНК (и ДНК) в цитоплазме. Являясь частью врожденного иммунного ответа, PRR привлекают адапторы, включая TRIF, MAVS и STING, и активируют NF-κB и IRF3, что приводит к выработке интерферонов типа I (IFNα/β) и ряда провоспалительных цитокинов и хемокинов. Рекрутируются и активируются врожденные и адаптивные иммунные клетки, включая CD8⁺-специфические цитотоксические Т-клетки, CD4⁺-хелперные Т-клетки и антиген-специфические В-клетки. Этот адаптивный иммунный ответ контролирует вирусную

инфекцию и определяет клиническое выздоровление.

Как и SARS-CoV-1, вирус SARS-CoV-2 (COVID-19) проникает в клетки альвеолярного эпителия, связываясь с ангиотензинпревращающим ферментом-2 (ACE-2), вызывая образование эндосом и высвобождение вирусной РНК. (Ahmadppor & Rostaing, 2020). Интерферон I типа ингибирует репликацию вируса и способствует стимуляции, дифференцировке, экспансии Т-клеток, что приводит к гибели инфицированных вирусом клеток. Высокпатогенные коронавирусы человека часто кодируют вирусные белки, способные противодействовать выработке интерферона I типа (Fung et al., 2020; Sun et al., 2012; Chen et al., 2014). Точные механизмы, с помощью которых SARS-CoV-2 (COVID-19) может противодействовать противовирусной защите хозяина, еще предстоит выяснить (Fung et al., 2020). Когда организм не может дать адекватный адаптивный ответ против вируса, стойкое врожденное воспаление может привести к цитокиновому шторму, острому респираторному дистресс-синдрому (ARDS) (Potey et al., 2019; Kellner et al., 2017), острому повреждению почек (AKI) и полиорганной недостаточности (Sarzi-Puttini, 2020; Huang, 2020; Chen, 2020; Guan, 2020). В настоящем документе представлены соединения, которые можно использовать для лечения или предотвращения цитокинового шторма у пациента, инфицированного коронавирусом (например, бета-коронавирусом; например, SARS-CoV-2). В настоящем документе предусмотрены соединения, которые можно применять для лечения или профилактики острого респираторного дистресс-синдрома у пациента, инфицированного коронавирусом (например, бета-коронавирусом; например, SARS-CoV-2). В настоящем документе представлены соединения, которые можно использовать для лечения или профилактики острого повреждения почек у пациента, инфицированного коронавирусом (например, бета-коронавирусом; например, SARS-CoV-2). В настоящем документе представлены соединения, которые можно использовать для лечения или предотвращения полиорганной недостаточности у пациента, инфицированного коронавирусом (например, бета-коронавирусом; например, SARS-CoV-2).

Механическая вентиляция легких является стандартным методом лечения пациентов с ARDS. Однако механическая вентиляция сама по себе может усилить воспаление легких и ухудшить клиническое состояние из-за вентиляционно-индуцированного повреждения легких (VILI) (Kellner et al., 2017). Циклическое растяжение, возникающее в результате механической вентиляции, в бронхиальном эпителии увеличивает продукцию активных форм кислорода (Chapman et al., 2005). Потеря Nrf2, ключевого регулятора воспаления и окислительного стресса, повышенная восприимчивость к повреждению легких, вызванному вентиляцией, и активация Nrf2 являются защитными во многих моделях повреждения легких (Papaiahgari et al., 2017; Zhao et al., 2017). Следовательно, механическая вентиляция легких, хотя и необходимая по медицинским показаниям, может усилить выработку цитокинов и активных форм кислорода, которые являются ключевым признаком ARDS. В настоящем документе представлены соединения, которые можно использовать для уменьшения воспаления

легких у пациента, инфицированного коронавирусом (например, бета-коронавирусом; например, SARS-CoV-2). В настоящем документе представлены соединения, которые можно использовать для уменьшения воспаления легких у пациента, инфицированного коронавирусом (например, бета-коронавирусом; например, SARS-CoV-2). В настоящем документе представлены соединения, которые можно использовать для индукции активации Nrf2 у пациента, инфицированного коронавирусом (например, бета-коронавирусом; например, SARS-CoV-2).

Что касается поражения других органов, то клеточный рецептор SARS-CoV-2, ангиотензинпревращающий фермент 2 (ACE2), также присутствует в клетках сердца, кровеносных сосудов, почек, нервной коры и ствола головного мозга. У пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, учащаются случаи образования тромбов, сердечных приступов, воспаления сердца, инсультов, судорог, воспаления головного мозга и повреждения почек, включая острую почечную недостаточность. Эффекты, наблюдаемые на различных органах, могут быть результатом прямого заражения SARS-CoV-2 или системных осложнений инфекции SARS-CoV-2, таких как воспаление. В настоящем документе предусмотрены соединения, которые можно использовать для лечения или предотвращения образования тромбов у пациента, инфицированного коронавирусом (например, бета-коронавирусом; например, SARS-CoV-2). В настоящем документе представлены соединения, которые можно использовать для лечения или профилактики сердечных приступов у пациента, инфицированного коронавирусом (например, бета-коронавирусом; например, SARS-CoV-2). В настоящем документе представлены соединения, которые можно использовать для лечения или профилактики воспаления сердца у пациента, инфицированного коронавирусом (например, бета-коронавирусом; например, SARS-CoV-2). В настоящем документе предусмотрены соединения, которые можно использовать для лечения или профилактики инсультов у пациентов, инфицированных коронавирусом (например, бета-коронавирусом; например, SARS-CoV-2). В настоящем документе предусмотрены соединения, которые можно использовать для лечения или профилактики судорог у пациента, инфицированного коронавирусом (например, бета-коронавирусом; например, SARS-CoV-2). В настоящем документе представлены соединения, которые можно использовать для лечения или профилактики воспаления головного мозга у пациента, инфицированного коронавирусом (например, бета-коронавирусом; например, SARS-CoV-2). В настоящем документе представлены соединения, которые можно использовать для лечения или профилактики повреждения почек (например, острого повреждения почек) у пациента, инфицированного коронавирусом (например, бета-коронавирусом; например, SARS-CoV-2).

Многие осложнения инфекционных заболеваний также связаны с нарушением регуляции воспалительных реакций (например, цитокиновый шторм). Хотя воспалительная реакция может убивать проникающие патогены, чрезмерная воспалительная реакция также может быть весьма разрушительной и в некоторых случаях может быть основным источником повреждения инфицированных тканей. Кроме того,

чрезмерная воспалительная реакция может также привести к системным осложнениям из-за перепроизводства воспалительных цитокинов, таких как TNF- α и IL-1. Цитокиновый шторм включает чрезмерную выработку провоспалительных цитокинов и хемокинов, связан с повреждением легких и предсказывает тяжесть заболевания (Yang et al., 2020; Liu et al., 2020). В таблице 1 представлена сводка цитокинов, уровень которых был повышен при COVID-19. В настоящем документе предусмотрены соединения, которые можно использовать для снижения или подавления продукции воспалительных цитокинов и/или хемокинов у пациента, инфицированного коронавирусом (например, бета-коронавирусом; например, SARS-CoV-2).

Таблица 1. Цитокины повышены при COVID-19

Пациенты	Зараженные против здоровых	Отделение интенсивной терапии/тяжелое против отделение не интенсивной терапии/тяжелое	Литературный источник
Ухань, Китай Всего N=522 Отделение интенсивной терапии (N=43), отделение не интенсивной терапии (N=479) Здоровые контроли (N=40)	IL-6, IL-10, и TNF α	IL-6, IL-10, и TNF α	Diao et al., medRxiv, 2020.2002.2018.20024364
Ухань, Китай Всего N=452 Тяжелые (N=286), не тяжелые (N=166)	IL-2R, IL-6, и TNF α	IL-2R, IL-6, IL-8, IL-10, и TNF α	Qin et al., Clin Infect Dis, 2020 doi:10.1093/cid/ciaa248

Ухань, Китай Всего N=53 Тяжелые (N=34), Средние (N=19) Здоровые контроли (N=8)	CTACK, G-CSF, IFN- γ , IL-1RA, IL- 2RA, IL-6, IL-10, IL-18, IP-10, HGF, MCP-3, M-CSF, MIG, и MIG-1a	IL-1RA, IP-10, MCP-3	Yang et al., medRxiv, 2020.2003.2002.2002997 5
Ухань, Китай Всего N=41 Отделение интенсивной терапии (N=13), отделение не интенсивной терапии (N=28) Здоровые контроли (N=4)	Основной FGF, G- CSF, GM-CSF, IL- 1B, IL-1RA, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IFN γ , IP-10, MCP- 1, MIP-1A, MIP - 1B, PDGF, TNF α и VEGF	G-CSF, IL-2, IL-7, IL-10, IP-10, MCP-1, MIP-1A, и TNF α	Huang et al., Lancet 2020;395:497-506
Ухань, Китай Всего N=21 Тяжелые (N=11), Средние (N=10)	Н/Д	IL-2R, IL-6, IL-10, и TNF- α	Chen et al., J Clin Invest 2020; doi: 10.1172/JCI137244.
Шэньчжэнь, Китай Всего N=12 Здоровые контроли (N=8)	38 из 48 цитокинов повышены	G-CSF, IFN- α 2 и IFN- γ , IL-1RA, IL-2, IL-4, IL-7, IL-10, IL- 12 и IL-17, IP-10 и M- CSF были связаны с тяжестью заболевания.	Liu et al., chinaXiv:202002.00018v1

Система Keap1-Nrf2 быстро реагирует на клеточный стресс, организуя сложную генетическую программу, которая усиливает клеточные цитозащитные функции, включая дезинтоксикационную, антиоксидантную и противовоспалительную сети (Dinkova-Kostova, 2015). Бардоксолон метил и родственные аналоги активируют систему Keap1-Nrf2, что позволяет Nrf2 повышать экспрессию антиоксидантных и цитопротекторных генов и снижать экспрессию провоспалительных генов-мишеней NF- κ B (Lee, 2009; Dinkova-Kostova, 2005; Rojas-Rivera, 2012; Осберн и Кенслер, 2008). В соответствии с этой активностью бардоксолон метил и его аналоги подавляют провоспалительные цитокины и

хемокины и снижают окислительный стресс во многих типах клеток в ответ на различные воспалительные триггеры (Chen 2015; Thimmulappa, 2007; Pei, 2019, Nichols, 2009). Приблизительно 3200 человек подвергались воздействию бардоксолон метила в клинических испытаниях, включая исследования у пациентов с раком, хронической болезнью почек (СКД) и легочной гипертензией (PH).

Мощное противовоспалительное действие бардоксолон метила в культивируемых клетках проявилось в широкой защитной активности на животных моделях острого повреждения и воспаления легких (Nichols, 2009, Chen 2015, Pei, 2019; Reddy, 2009; Zhang, 2019; Nagashima, 2019; Kulkarni, 2013). Бардоксолон метил и аналоги значительно снижают инфильтрацию нейтрофилов и макрофагов и подавляют уровни провоспалительных цитокинов и хемокинов в легких мышей, получавших воспалительные стимулы (Nichols, 2009; Chen 2015, Reddy, 2009). В этих моделях бардоксолон метил и аналоги также уменьшали отек легких, уменьшали показатели повреждения легких, предотвращали фиброз и улучшали функцию легких (Chen 2015; Pei, 2019; Kulkarni, 2013). Бардоксолон метил и его аналоги также снижают провоспалительные цитокины и хемокины, предотвращают повреждение органов (легких, печени и поджелудочной железы) и повышают выживаемость в моделях системного воспаления (Thimmulappa, 2006; Auletta, 2010, Osburn, 2008; Keleku-Lukwete, 2015; Robles, 2016). В настоящем документе представлены соединения, которые можно использовать для уменьшения нейтрофильной инфильтрации и/или инфильтрации макрофагов у пациента, инфицированного коронавирусом (например, бета-коронавирусом; например, SARS-CoV-2).

Было показано, что помимо противовоспалительной и тканезащитной активности бардоксолон метил и его аналоги ингибируют репликацию вируса, подавляют вирусную инфекцию, ингибируют транскрипцию вирусных генов и предотвращают латентную вирусную реактивацию *in vitro* (Vázquez, 2005; Shao, 2016; Chandra, 2018; Patra, 2019; Nio, 2019; Wyler, 2019; Rothan, 2019). В соответствии с механизмом действия этих соединений было показано, что целевая гемовая оксигеназа-1 (HO-1) Nrf2 проявляет значительную противовирусную активность (Espinoza, 2017). В настоящем документе предусмотрены соединения, которые можно использовать для ингибирования репликации вируса у пациента, инфицированного коронавирусом (например, бета-коронавирусом; например, SARS-CoV-2). В настоящем документе предусмотрены соединения, которые можно использовать для ингибирования транскрипции вирусных генов у пациента, инфицированного коронавирусом (например, бета-коронавирусом; например, SARS-CoV-2).

Наконец, доклинические исследования продемонстрировали, что бардоксолон метил и его аналоги защищают почечную ткань, уменьшают воспаление, предотвращают фиброз и улучшают функцию почек на многих различных животных моделях заболевания почек, включая острое повреждение почек, вызванное ишемией-реперфузией (AKI) (Liu, 2014), химически индуцированное острое повреждение почек (AKI) (Tanaka, 2008;

Aleksunes, 2010; Wu, 2014), СКД, связанное с диабетом и/или ожирением (Chin, 2013; Tan, 2014; Camer, 2016), СКД, вызванное потерей нефронов (Aminzadeh, 2013; Aminzadeh, 2014; Son, 2015), СКД, вызванное гломерулонефритом (Nagasu, 2019), аутоиммунным заболеванием почек (Wu, 2014) и заболеванием почек, связанным с гипертонией (Hisamichi, 2018). В настоящем документе представлены соединения, которые можно использовать для защиты ткани почек у пациента, инфицированного коронавирусом (например, бета-коронавирусом; например, SARS-CoV-2). В настоящем документе представлены соединения, которые можно использовать для улучшения функции почек у пациента, инфицированного коронавирусом (например, бета-коронавирусом; например, SARS-CoV-2). В настоящем документе представлены соединения, которые можно использовать для лечения или профилактики фиброза у пациента, инфицированного коронавирусом (например, бета-коронавирусом; например, SARS-CoV-2). В настоящем документе представлены соединения, которые можно использовать для лечения или профилактики хронического заболевания почек у пациента, инфицированного коронавирусом (например, бета-коронавирусом; например, SARS-CoV-2).

Приблизительно 3200 человек подвергались воздействию бардоксолон метила в клинических испытаниях, включая исследования на здоровых добровольцах, больных раком, легочной гипертензией (PH) и различными формами хронической болезни почек (СКД). Было показано, что бардоксолон метил улучшает функцию почек, что оценивалось с использованием различных показателей, включая измерение клиренса инулина, клиренса креатинина и оценку скорости клубочковой фильтрации, у пациентов с СКД вследствие диабета, синдрома Альпорта, аутосомно-доминантного поликистозного заболевания почек (ADPKD), IgA-нефропатии (IgAN), очагового сегментарного гломерулосклероза (FSGS), рака и легочной гипертензии (PH) (Pergola, 2011; Pergola, 2019; de Zeeuw, 2013) (Таблица 2). Клиническая активность бардоксолон метила при различных формах СКД с различной этиологией предполагает, что противовоспалительные и антифибротические эффекты бардоксолон метила нацелены на общий конечный путь, способствующий снижению GFR при множественных формах СКDs. В настоящем документе представлены соединения, которые можно использовать для увеличения измеренного клиренса инулина у пациента, инфицированного коронавирусом (например, бета-коронавирусом; например, SARS-CoV-2). В настоящем документе предусмотрены соединения, которые можно использовать для снижения уровня креатинина в сыворотке у пациента, инфицированного коронавирусом (например, бета-коронавирусом; например, SARS-CoV-2). В настоящем документе представлены соединения, которые можно использовать для увеличения предполагаемой скорости клубочковой фильтрации у пациента, инфицированного коронавирусом (например, бета-коронавирусом; например, SARS-CoV-2).

Первоначально предполагалось, что бардоксолон метил может быть использован у онкологических больных, и в двух исследованиях фазы I было обнаружено, что бардоксолон-метил снижает уровень креатинина в сыворотке, что соответствует

увеличению eGFR (Hong, 2012). Снижение концентрации креатинина в сыворотке и связанное с этим увеличение eGFR зависели от времени и проявлялись у большинства (82%) исследованных пациентов. В последующих исследованиях, в которых приняли участие более 2600 пациентов с сахарным диабетом 2 типа и СКД, было показано, что бардоксолол метил стабильно вызывает клинически и статистически значимое улучшение eGFR, которое сохраняется не менее одного года у пациентов, получавших лечение (Chin, 2018; Pergola, 2011). Изменение уровня креатинина в сыворотке не было связано со снижением образования креатинина (Chertow, 2018); улучшение функции почек было подтверждено в исследовании японских пациентов с диабетом 2 типа, в котором GFR измерялась с использованием клиренса инулина, а также оценивалась с использованием обычных уравнений оценки GFR (Nangaku, 2020).

Таблица 2. Перекрестное сравнение увеличения eGFR, клиренса инулина и клиренса креатинина при лечении бардоксололом метилом

Исследование	Фаза/ Страна	Исследование Население	# из Пациенты	Продолжи- тельность лечения	Δ eGFR (мл/мин/ 1,73 м ²) ¹
СКД Исследования					
402-C-0801 (Уровень 1) (немаскированный)	2a/ US	Возраст \geq 18 лет, Диабетическая нефропатия	60	28 дней	6,7 (p<0,001)
402-C-0801 (Уровень 2) (немаскированный)	2b/ US	Возраст \geq 18 лет, Диабетическая нефропатия	20	56 дней	7,2 (p<0,001) CrCl также сигн. вырос
402-C-0804 (BEAM)	2/ US	Возраст \geq 18 лет, T2D и СКД	227	52 недели	8,6 на WK52 (p<0,001 по сравнению с PBO)
402-C-0902	2/ US	Возраст \geq 18 лет, T2D и СКД	131	85 дней	6,5 (p<0,001)
402-C-0903 (BEACON)	3/ Глобал ьный	Возраст \geq 18 лет, T2D и 4 стадия СКД	2185	Медиана: 7 месяцев с 522 пациентам	6,4 (p<0,001 по сравнению с PBO)

				и до 48 недели	CrCl также сигн. вырос
402-C-1102	1/US	Возраст \geq 18 лет, T2D и стадия 3b и стадия 4 СКД	24	56 дней	9,0 ($p < 0,05$)
RTA402-005 (TSUBAKI)	2/ Япония	Возраст \geq 20 лет, T2D и 3 и 4 стадии СКД	108	16 недель	6,6 (инулиновая GFR) ($p = 0,008$ по сравнению с PBO)
402-C-1603	2/US	Возраст от 12 до 65 лет, Синдром Альпорта	30	48 недель	10,4 ($p < 0,001$)
402-C-1603	3/Глоба льный	Возраст от 12 до 70 лет, Синдром Альпорта	157	48 недель	9,5 ($p < 0,001$ по сравнению с PBO)
402-C-1702	2/US	Возраст от 18 до 70 лет, ADPKD	31	12 недель	9,3 ($p < 0,001$)
402-C-1702	2/US	Возраст от 18 до 70 лет, IgA- нефропатия	26	12 недель	8,0 ($p < 0,001$)
402-C-1702	2/US	Возраст от 18 до 70 лет, T1D СКД	28	12 недель	5,5 ($p = 0,02$)

Исследования без СКД

402-C-0501	1/ US	Возраст \geq 18 лет, Продвинутое солидные	47	Медиана: 56 дней	18,2 ($p < 0,0001$)
------------	-------	--	----	---------------------	--------------------------

		опухоли или лимфоидные злокачественные новообразования			
402-C-0702	1/2/ US	Рак поджелудочно-й железы	34	Медиана: 56 дней	32,2 (p=0,001)
402-C-1302 (LARIAT)	2/ US	Возраст от 18 до 75 лет РН (исходная eGFR 82 мл/мин/1,73 м ²)	54 ² .	16 недель	14,7 (p<0,001 по сравнению с PBO)

^a Если не указано иное, данные представляют собой средние изменения eGFR по сравнению с исходным уровнем для пациентов, принимающих бардоксолон метил, а значения p рассчитываются на основе двусторонних парных t-тестов, сравнивающих изменение eGFR с 0.

^b Количество пациентов, включенных в когорты 1 и 2.

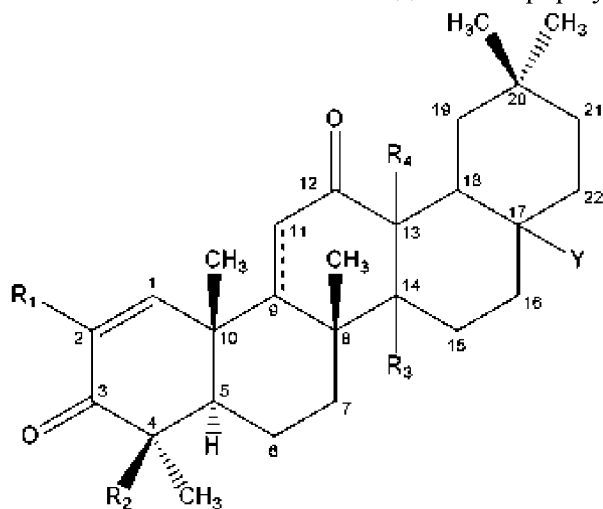
Сообщается, что у пациентов с COVID-19 АКІ возникает у 28% всех пациентов и до 72% не выживших (Fanelli, 2020; Yang, 2020; Zhou, 2020; Naicker, 2020). Бардоксолон метил и его аналоги защищают почечную ткань, уменьшают воспаление, предотвращают фиброз и улучшают функцию почек на животных моделях хронического заболевания почек и АКІ (Chin, 2013; Tanaka, 2008; Wu, 2011; Aminzadeh, 2013).

Профиль eGFR увеличивается при приеме бардоксолон метила, что отражает его многочисленные защитные и противовоспалительные эффекты. Раннее улучшение eGFR, проявляющееся в течение первых 4 недель лечения бардоксолон метилом, вероятно, связано с реверсированием острых, динамических процессов, опосредованных воспалением, таких как дисфункция эндотелия и сокращение мезангиальных клеток, что приводит к увеличению площади поверхности клубочковой фильтрации (Aminzadeh, 2013; Chin, 2018; Ding, 2013; Ferguson, 2010). В настоящем документе предусмотрены соединения, которые можно применять для лечения или профилактики эндотелиальной дисфункции и/или состояний, связанных с эндотелиальной дисфункцией, у пациента, инфицированного коронавирусом (например, бета-коронавирусом; например, SARS-CoV-2).

II. Соединения для лечения COVID-19 или его симптомов или осложнений, или профилактики симптомов или осложнений COVID-19

В одном аспекте настоящего изобретения предлагаются способы лечения или

уменьшения симптомов COVID-19 у пациента, включающие введение пациенту терапевтически эффективного количества бардоксолон метила, его аналога или композиции, содержащей либо бардоксолон метил, либо его аналог. К аналогам бардоксолона метила относятся соединения формулы:



(I),

где:

R_1 представляет собой $-\text{CN}$, галоген, $-\text{CF}_3$, или $-\text{C}(\text{O})\text{R}_a$, где R_a представляет собой $-\text{OH}$, алкокси $_{(\text{C}1-4)}$, $-\text{NH}_2$, алкиламино $_{(\text{C}1-4)}$, или $-\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2$ -алкил $_{(\text{C}1-4)}$;

R_2 представляет собой водород или метил;

R_3 и R_4 каждый независимо представляет собой водород, гидроксид, метил или как определено ниже, когда любая из этих групп взята вместе с группой R_c ; и

Y представляет собой:

$-\text{H}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{CN}$, $-\text{F}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{NH}_2$ или $-\text{NCO}$;

алкил $_{(\text{C}\leq 8)}$, циклоалкил $_{(\text{C}\leq 8)}$, алкенил $_{(\text{C}\leq 8)}$, алкинил $_{(\text{C}\leq 8)}$, арил $_{(\text{C}\leq 12)}$, аралкил $_{(\text{C}\leq 12)}$, гетероарил $_{(\text{C}\leq 8)}$, гетероциклоалкил $_{(\text{C}\leq 12)}$, алкокси $_{(\text{C}\leq 8)}$, циклоалкокси $_{(\text{C}\leq 8)}$, арилокси $_{(\text{C}\leq 12)}$, ацилокси $_{(\text{C}\leq 8)}$, алкиламино $_{(\text{C}\leq 8)}$, циклоалкиламино $_{(\text{C}\leq 8)}$, диалкиламино $_{(\text{C}\leq 8)}$, ариламино $_{(\text{C}\leq 8)}$, аралкиламино $_{(\text{C}\leq 8)}$, алкилтио $_{(\text{C}\leq 8)}$, ацилтио $_{(\text{C}\leq 8)}$, алкилсульфониламино $_{(\text{C}\leq 8)}$, циклоалкилсульфониламино $_{(\text{C}\leq 8)}$, или замещенные варианты любой из этих групп;

$-\text{алкандиил}_{(\text{C}\leq 8)}-\text{R}_b$, $-\text{алкендиил}_{(\text{C}\leq 8)}-\text{R}_b$, или замещенный вариант любой из этих групп, где R_b представляет собой:

водород, гидроксид, галоген, амина или меркапто; или

гетероарил $_{(\text{C}\leq 8)}$, алкокси $_{(\text{C}\leq 8)}$, циклоалкокси $_{(\text{C}\leq 8)}$, алкенилокси $_{(\text{C}\leq 8)}$, арилокси $_{(\text{C}\leq 8)}$, аралкокси $_{(\text{C}\leq 8)}$, гетероарилокси $_{(\text{C}\leq 8)}$, ацилокси $_{(\text{C}\leq 8)}$, алкиламино $_{(\text{C}\leq 8)}$, циклоалкиламино $_{(\text{C}\leq 8)}$, диалкиламино $_{(\text{C}\leq 8)}$, ариламино $_{(\text{C}\leq 8)}$, аралкиламино $_{(\text{C}\leq 8)}$, гетероариламино $_{(\text{C}\leq 8)}$, алкилсульфониламино $_{(\text{C}\leq 8)}$, циклоалкилсульфониламино $_{(\text{C}\leq 8)}$, амидо $_{(\text{C}\leq 8)}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}$ -алкил $_{(\text{C}\leq 8)}$, или замещенный вариант любой из этих групп;

$-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{R}_c$, где m представляет собой 0-6 и R_c представляет собой:

водород, гидроксид, галоген, амина, $-\text{NHOH}$, или меркапто; или

алкил $_{(\text{C}\leq 8)}$, циклоалкил $_{(\text{C}\leq 8)}$, алкенил $_{(\text{C}\leq 8)}$, алкинил $_{(\text{C}\leq 8)}$, арил $_{(\text{C}\leq 8)}$, аралкил $_{(\text{C}\leq 8)}$, гетероарил $_{(\text{C}\leq 8)}$, гетероциклоалкил $_{(\text{C}\leq 8)}$, алкокси $_{(\text{C}\leq 8)}$, циклоалкокси $_{(\text{C}\leq 8)}$, алкенилокси $_{(\text{C}\leq 8)}$,

арилокси_(C≤8), аралкокси_(C≤8), гетероарилокси_(C≤8), ацилокси_(C≤8), алкиламино_(C≤8), циклоалкиламино_(C≤8), диалкиламино_(C≤8), ариламино_(C≤8), алкилсульфониламино_(C≤8), циклоалкилсульфониламино_(C≤8), амидо_(C≤8), –NH–алкокси_(C≤8), –NH–гетероциклоалкил_(C≤8), –NH–амидо_(C≤8), или замещенный вариант любой из этих групп;

R_c и R₃, вместе взятые, представляют собой –O– или –NR_d–, где R_d представляет собой водород или алкил_(C≤4); или

R_c и R₄, вместе взятые, представляют собой –O– или –NR_d–, где R_d представляет собой водород или алкил_(C≤4); или

–NHC(O)R_e, где R_e представляет собой:

водород, гидроксид, амина; или

алкил_(C≤8), циклоалкил_(C≤8), алкенил_(C≤8), алкинил_(C≤8), арил_(C≤8), аралкил_(C≤8), гетероарил_(C≤8), гетероциклоалкил_(C≤8), алкокси_(C≤8), циклоалкокси_(C≤8), арилокси_(C≤8), аралкокси_(C≤8), гетероарилокси_(C≤8), ацилокси_(C≤8), алкиламино_(C≤8), циклоалкиламино_(C≤8), диалкиламино_(C≤8), ариламино_(C≤8), или замещенный вариант любой из этих групп;

или его фармацевтически приемлемой солью.

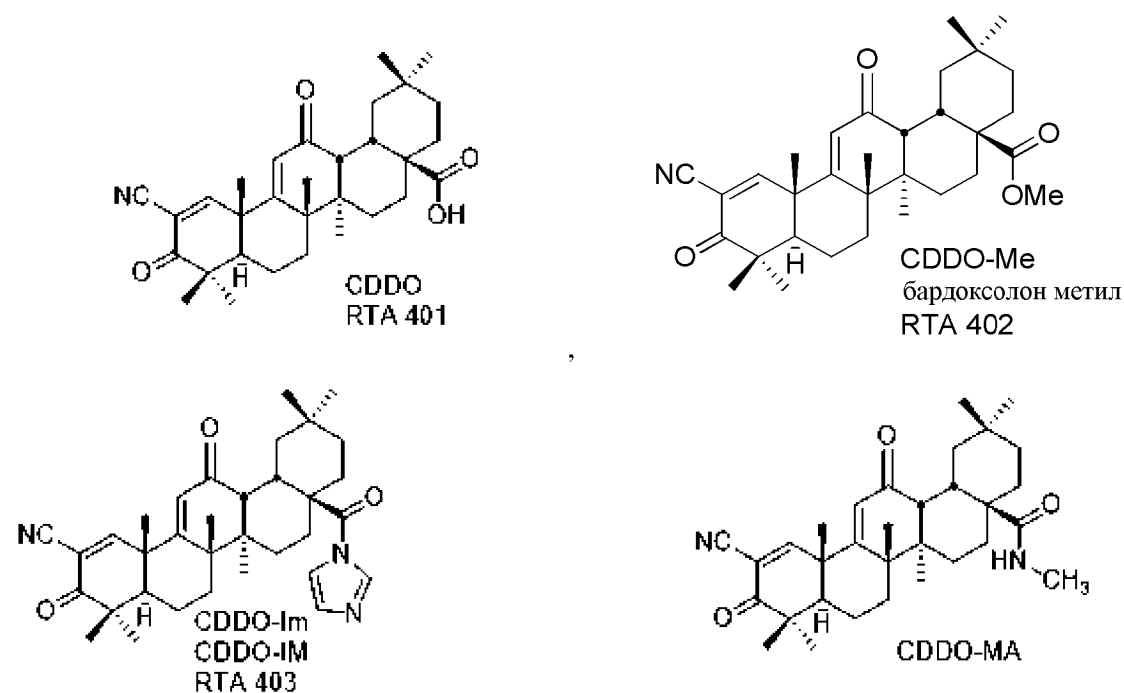
Эти соединения известны как антиоксидантные модуляторы воспаления. Эти соединения продемонстрировали способность активировать Nrf2, о чем свидетельствует повышенная экспрессия одного или нескольких генов-мишеней Nrf2 (*например*, NQO1 или HO-1; Dinkova-Kostova et al., 2005). Кроме того, эти соединения способны к косвенному и прямому ингибированию провоспалительных факторов транскрипции, включая NF-κB и STAT3 (Ahmad et al., 2006; Ahmad et al., 2008). В некоторых аспектах предлагаются способы предотвращения прогрессирования COVID-19 или его симптома или осложнения у субъекта или пациента, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту или пациенту бардоксолон метила или его аналога в количестве, достаточном для предотвращения прогрессирования COVID-19 или его симптома или осложнения у субъекта или пациента. Кроме того, одно или несколько соединений, описанных в настоящем документе, можно использовать в способах предотвращения появления одного или нескольких симптомов COVID-19 или предотвращения прогрессирования COVID-19.

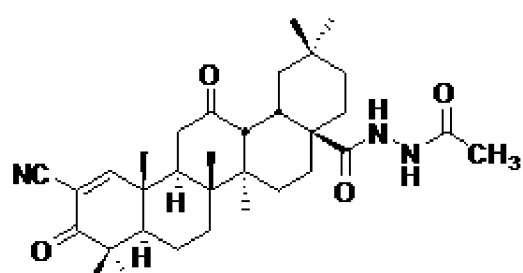
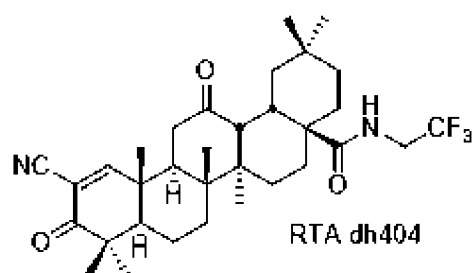
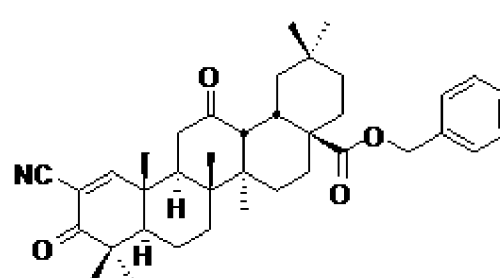
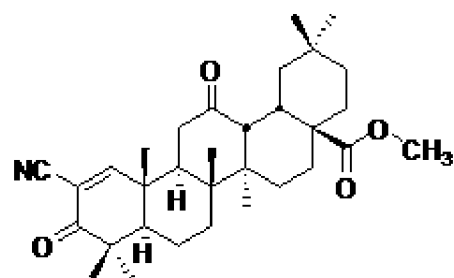
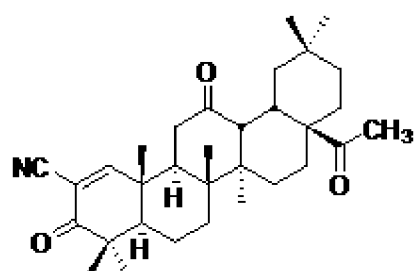
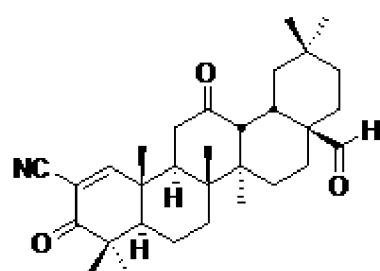
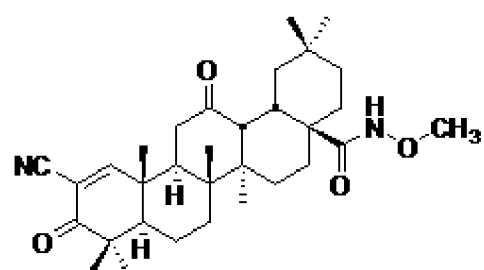
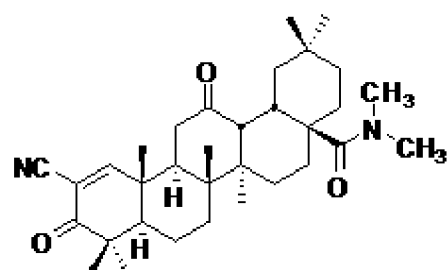
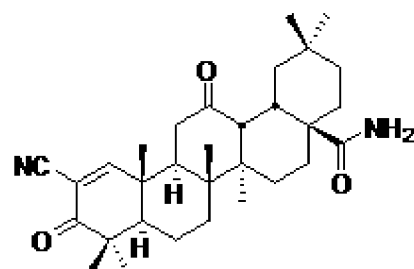
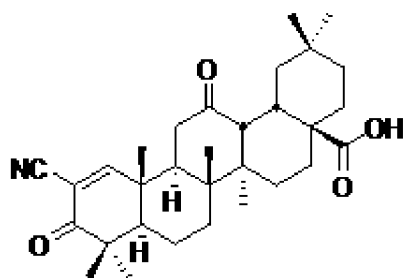
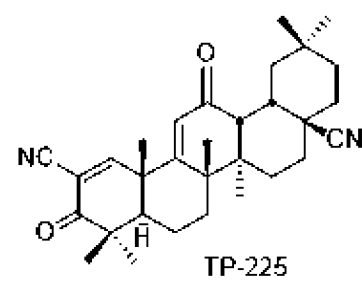
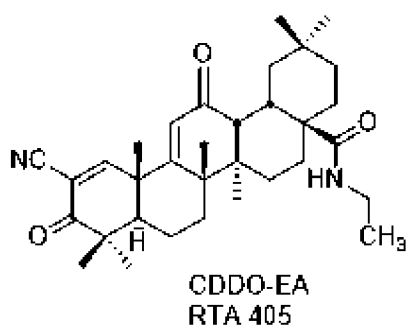
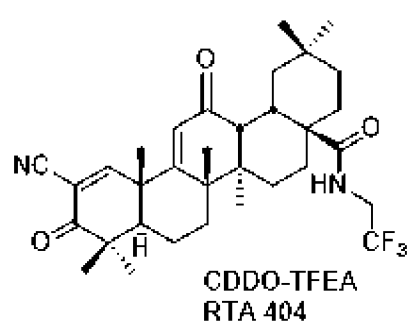
Тритерпеноиды, биосинтезируемые в растениях путем циклизации сквалена, используются в лечебных целях во многих странах Азии; известно, что некоторые из них, такие как урсоловая и олеаноловая кислоты, обладают противовоспалительным и антиканцерогенным действием (Huang et al., 1994; Nishino et al., 1988). Однако биологическая активность этих встречающихся в природе молекул относительно слаба, поэтому был предпринят синтез новых аналогов для повышения их активности (Honda et al., 1997; Honda et al., 1998). Постоянные усилия по улучшению противовоспалительной и антипролиферативной активности аналогов олеаноловой и урсоловой кислот привели к открытию 2-циано-3,12-диоксоолеан-1,9(11)-диен-28-овой кислоты (CDDO) и родственных соединений (Honda et al., 1997, 1998, 1999, 2000a, 2000b, 2002; Suh et al., 1998; 1999; 2003; Place et al., 2003; Liby et al., 2005). Было идентифицировано несколько сильнодействующих производных олеаноловой кислоты, в том числе метил-2-циано-3,12-

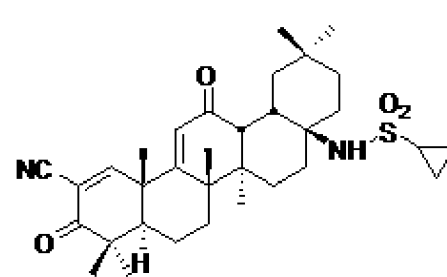
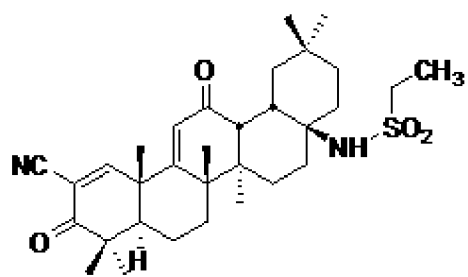
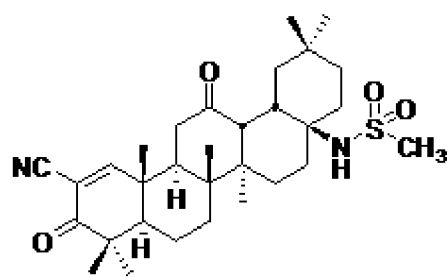
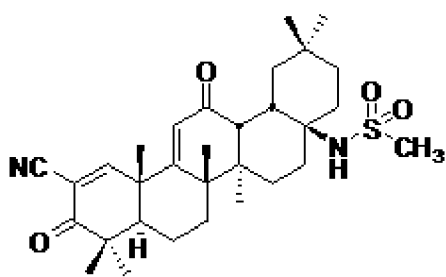
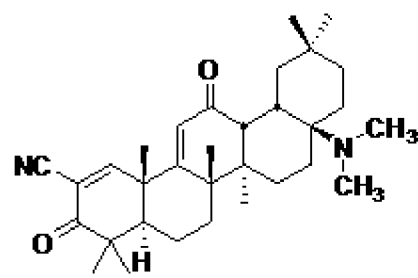
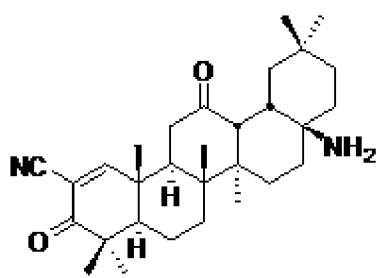
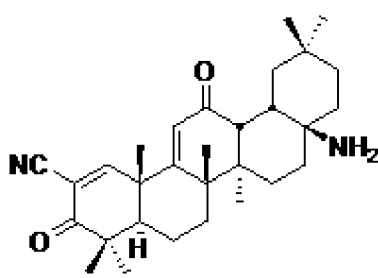
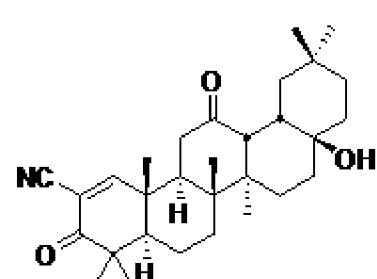
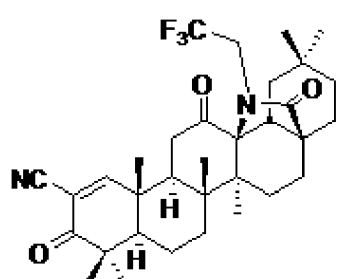
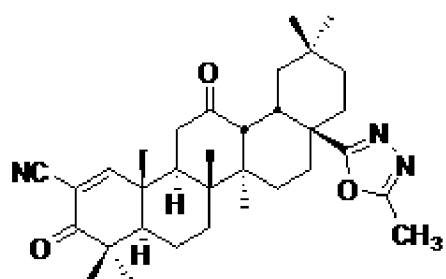
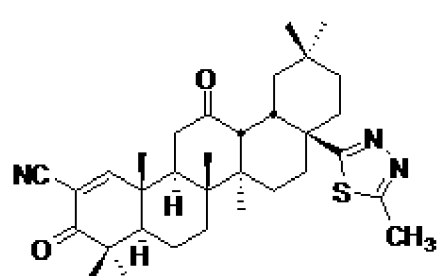
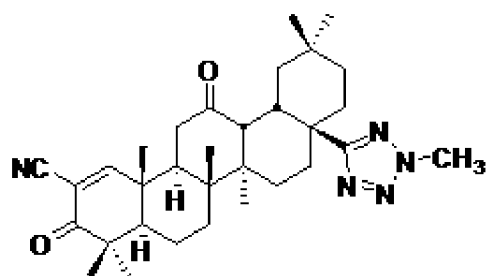
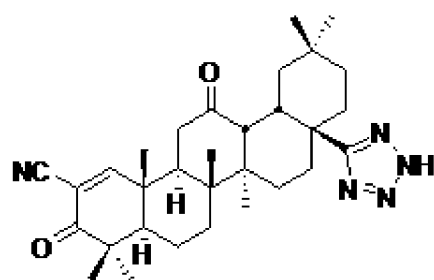
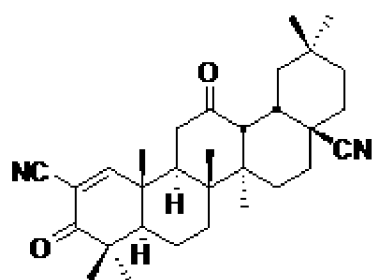
диоксоолеана-1,9-диен-28-овая кислота (CDDO-Me; RTA 402; бардоксолон метил). RTA 402, антиоксидантный модулятор воспаления (AIM), подавляет индукцию нескольких важных медиаторов воспаления, таких как iNOS, COX-2, TNF α и IFN γ , в активированных макрофагах, тем самым восстанавливая окислительно-восстановительный гомеостаз в воспаленных тканях. Также сообщалось, что RTA 402 активирует сигнальный путь Keap1/Nrf2/ARE, что приводит к продукции нескольких противовоспалительных и антиоксидантных белков, таких как гемоксигеназа-1 (HO-1). Он индуцирует цитопротекторный фактор транскрипции Nrf2 и подавляет активность прооксидантных и провоспалительных факторов транскрипции NF- κ B и STAT3. In vivo RTA 402 продемонстрировал значительную противовоспалительную активность одного агента в нескольких животных моделях воспаления, таких как повреждение почек в модели цисплатина и острое повреждение почек в модели ишемии-реперфузии. Кроме того, у пациентов, получавших RTA 402, наблюдалось значительное снижение уровня креатинина в сыворотке крови.

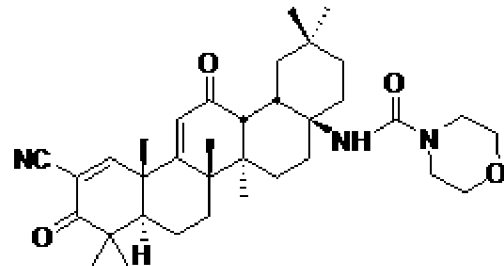
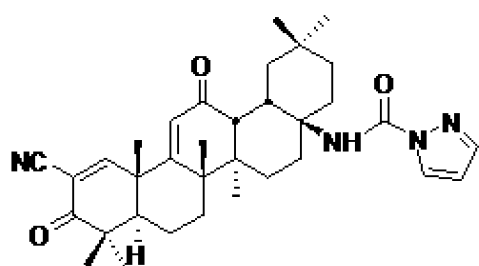
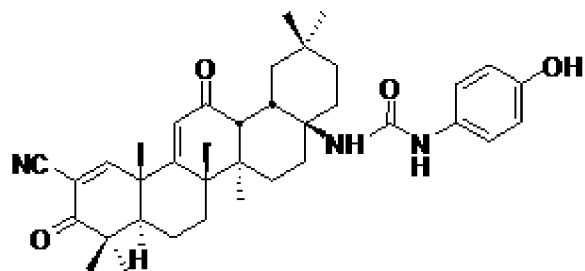
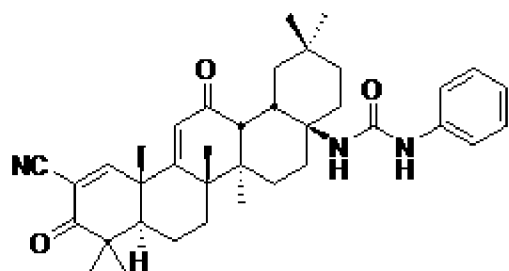
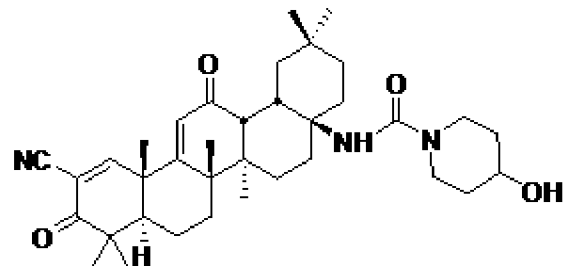
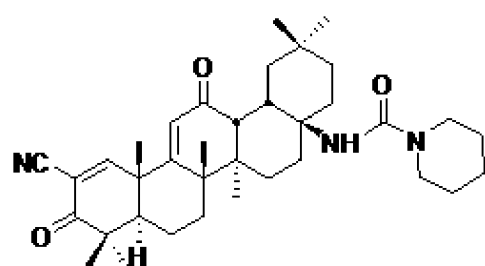
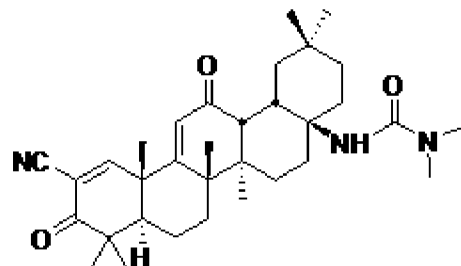
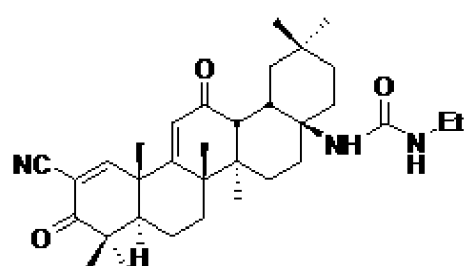
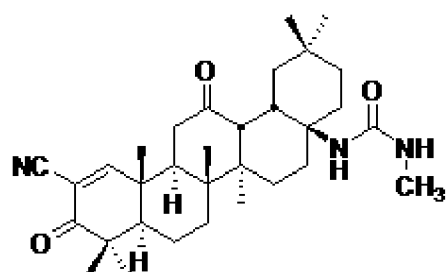
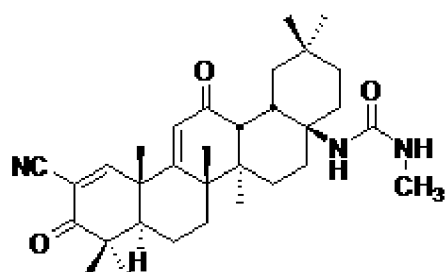
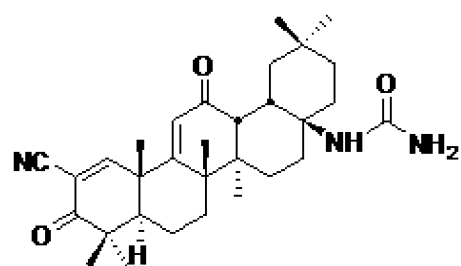
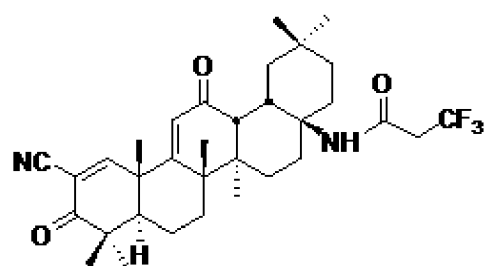
Соответственно, при патологиях, связанных только с оксидативным стрессом или оксидативным стрессом, усугубленным воспалением, лечение может включать введение субъекту или пациенту терапевтически эффективного количества соединения настоящего изобретения, такого как описано выше или в данном описании. Лечение можно назначать превентивно до предсказуемого состояния окислительного стресса (например, трансплантация органов или назначение терапии онкологическому больному) или его можно назначать терапевтически в условиях, связанных с установленным окислительным стрессом и воспалением.

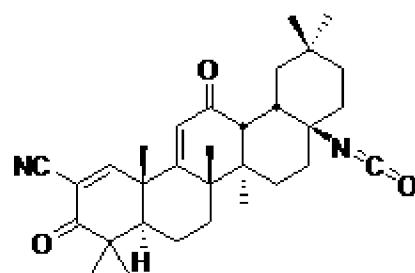
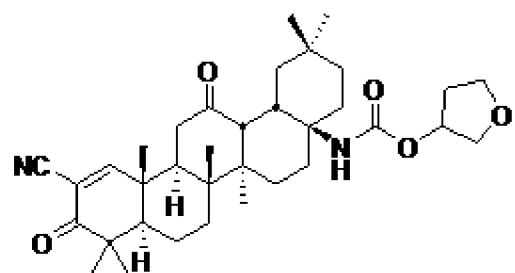
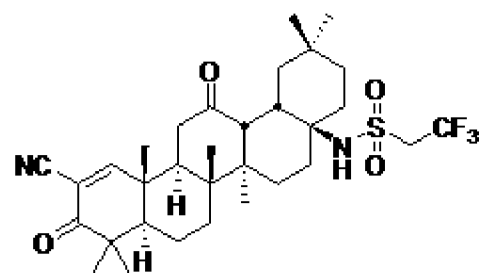
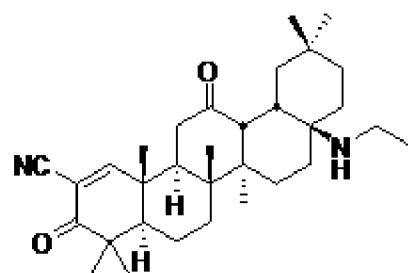
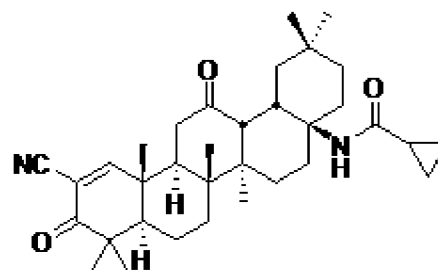
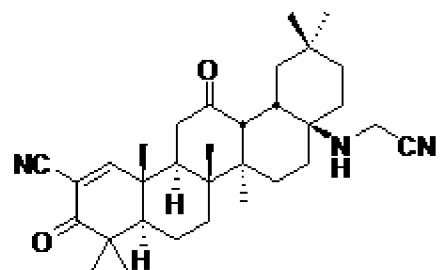
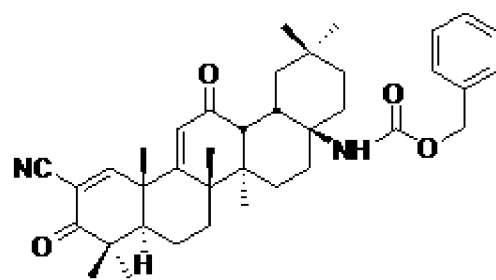
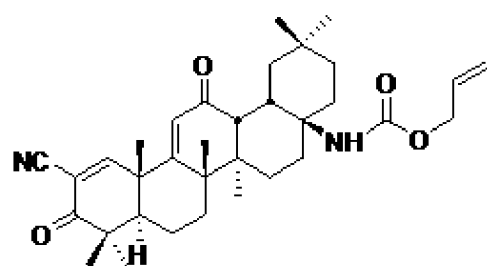
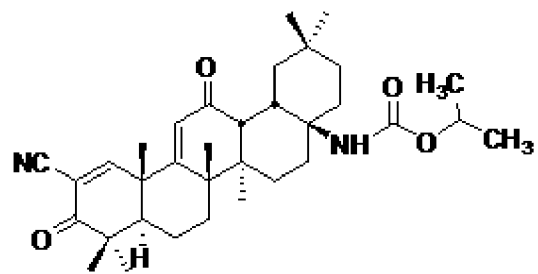
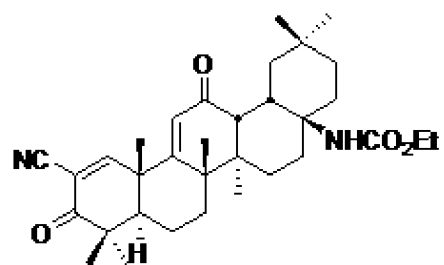
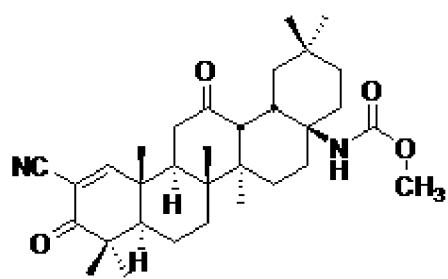
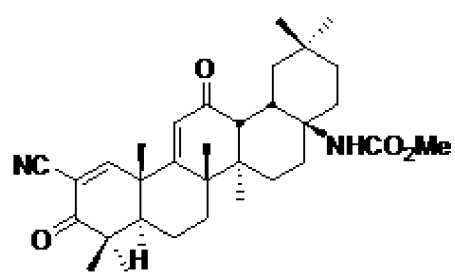
Здесь показаны неограничивающие примеры тритерпеноидов, которые можно использовать в соответствии со способами по данному изобретению.

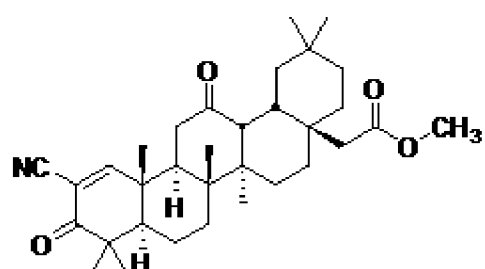
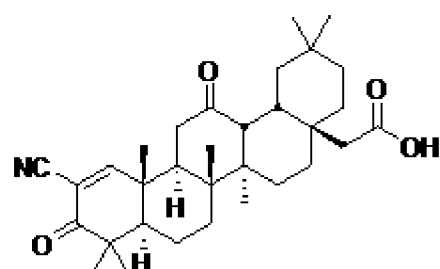
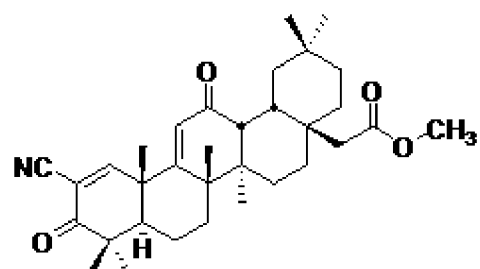
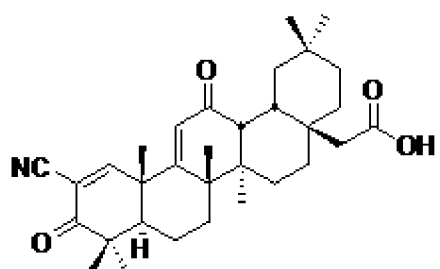
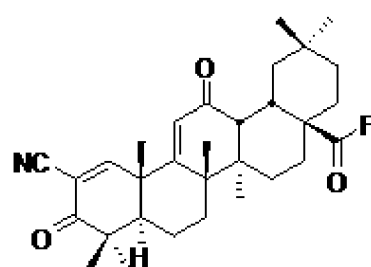
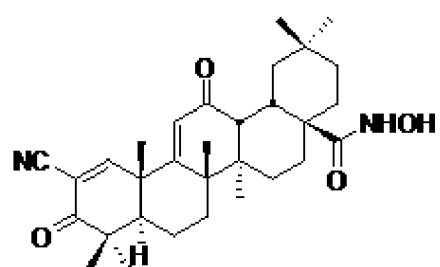
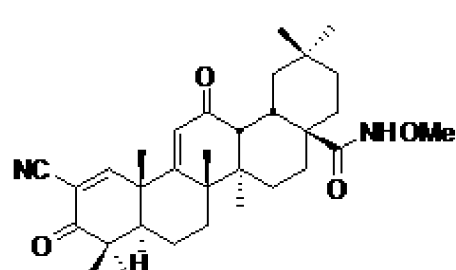
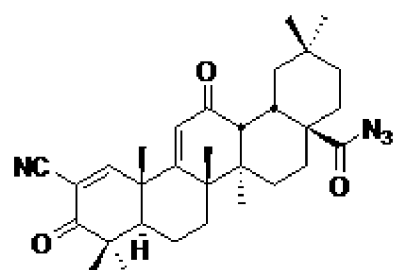
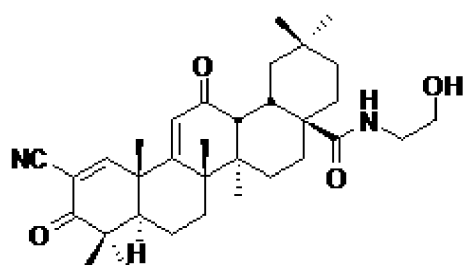
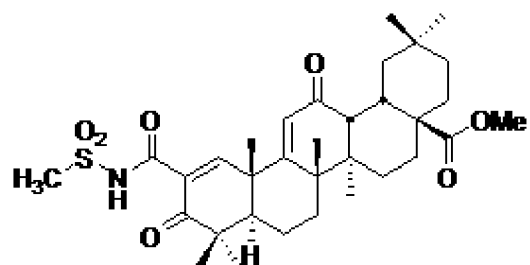
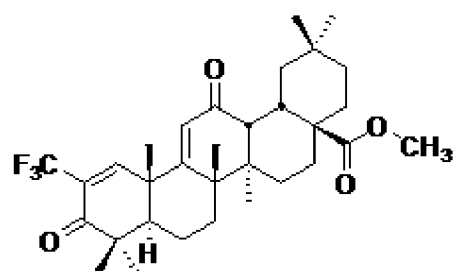
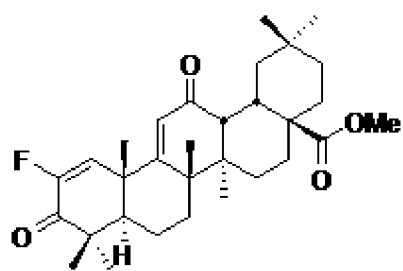


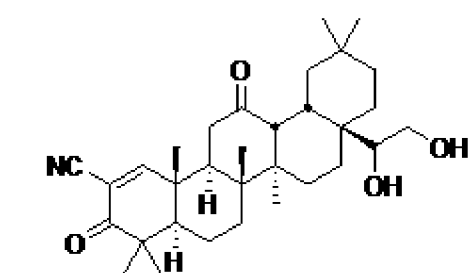
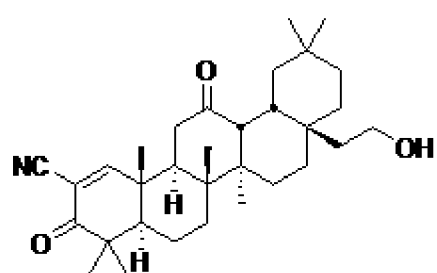
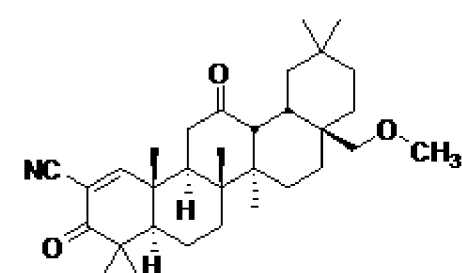
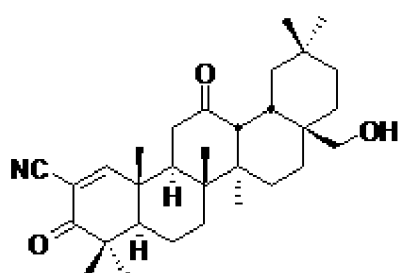
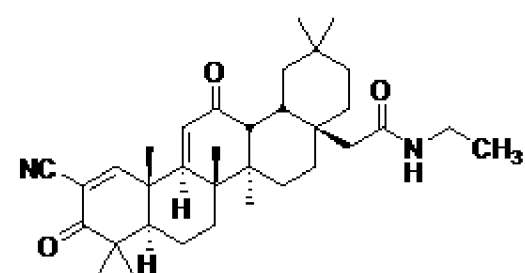
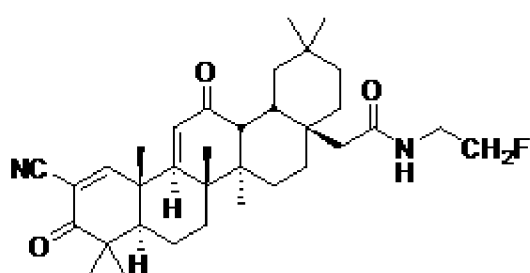
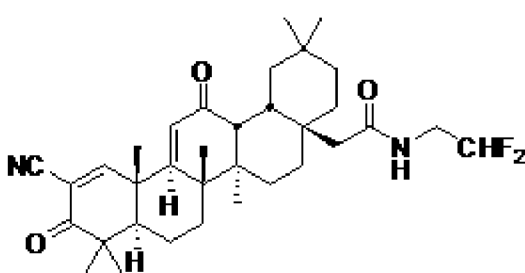
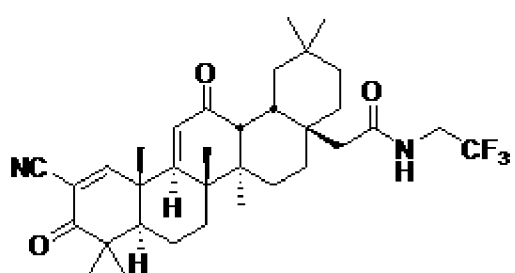
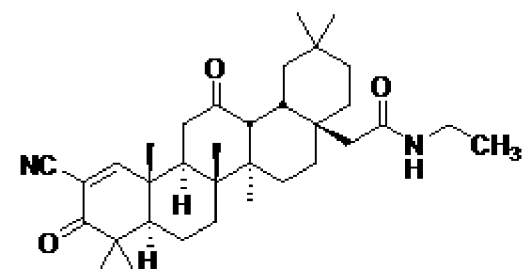
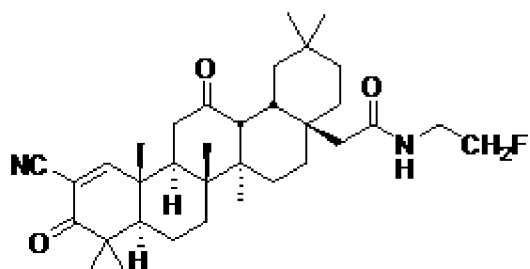
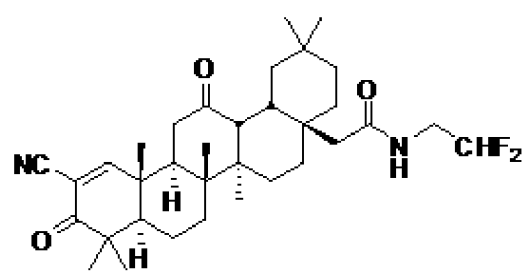
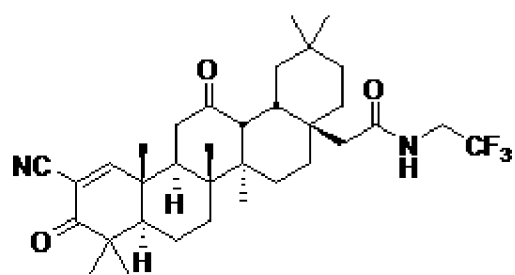


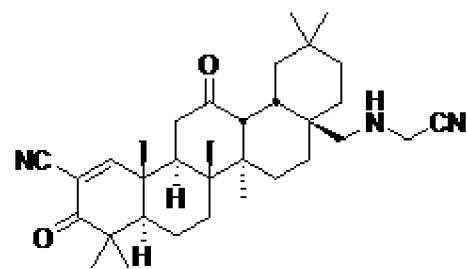
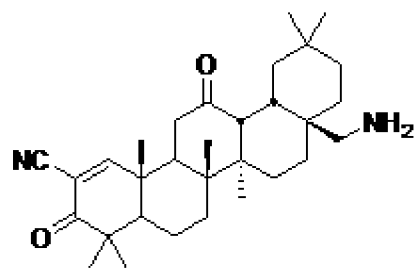
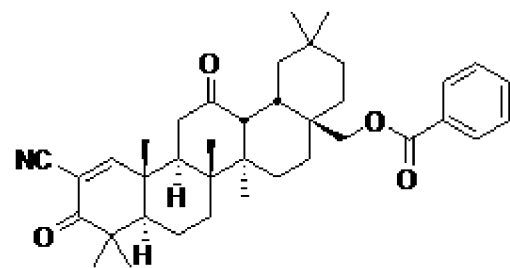
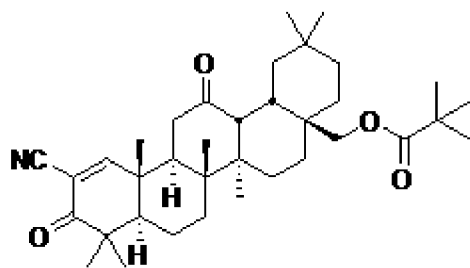
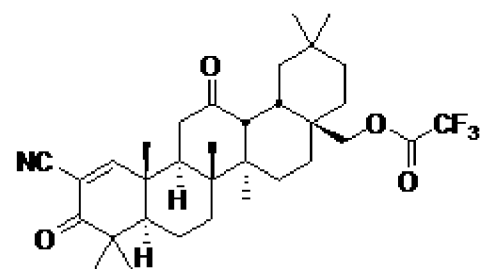
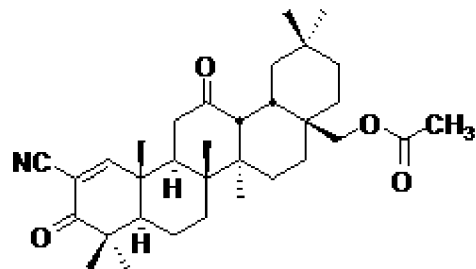
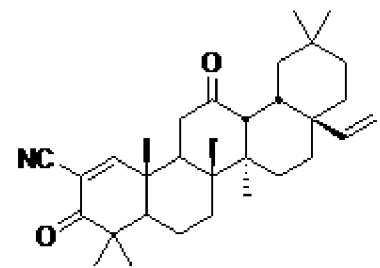
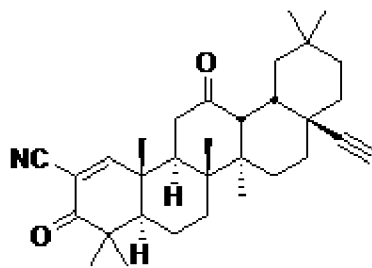
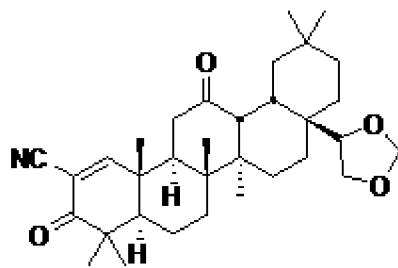
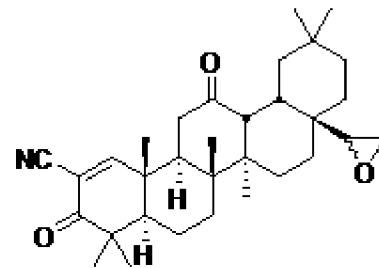
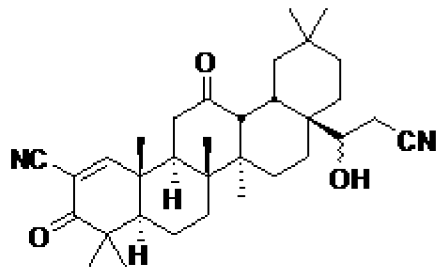
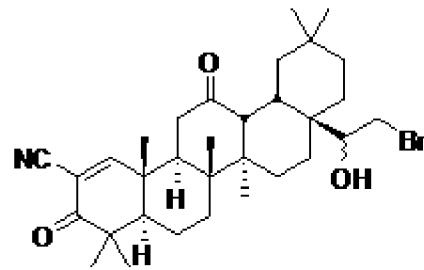
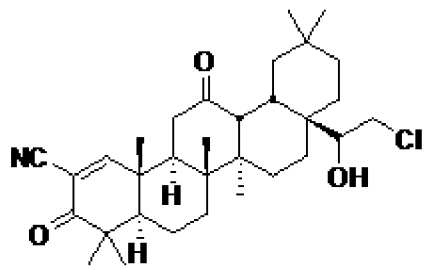


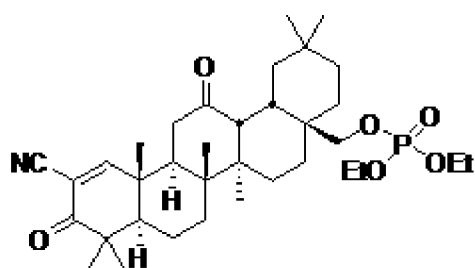
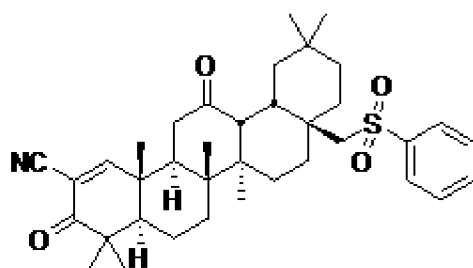
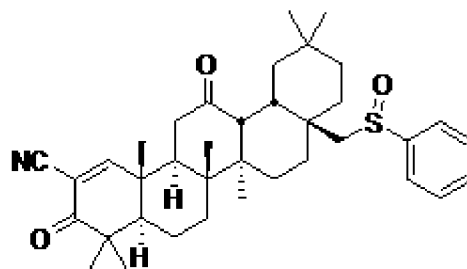
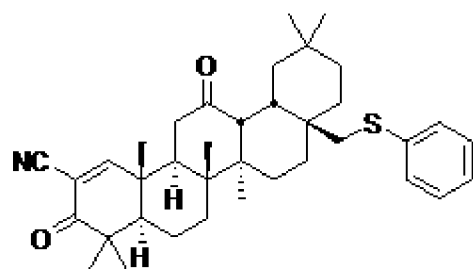
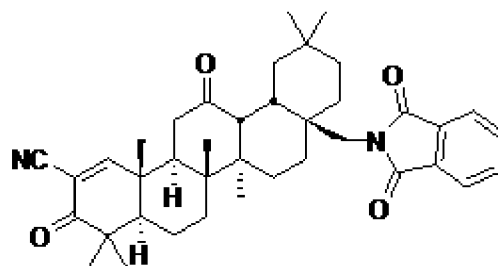
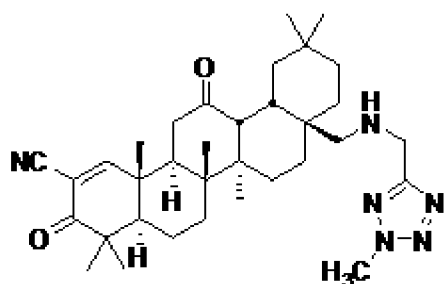
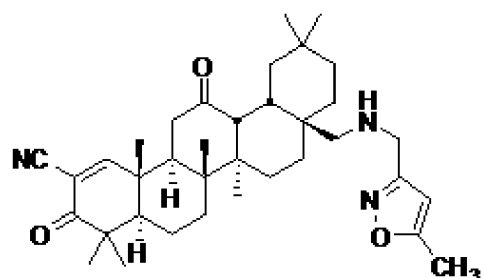
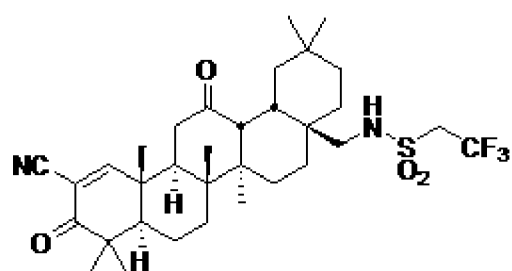
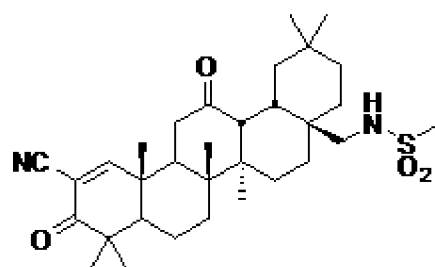
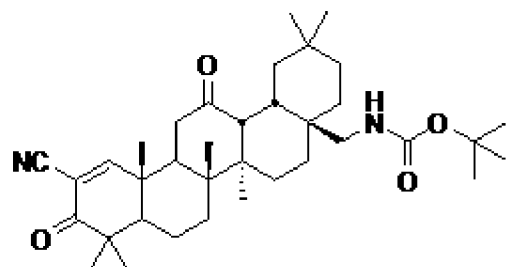
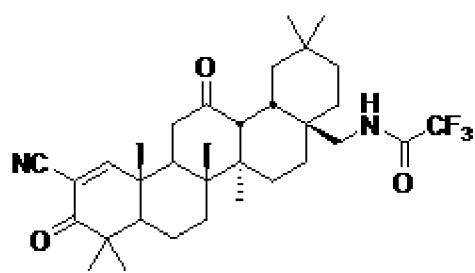
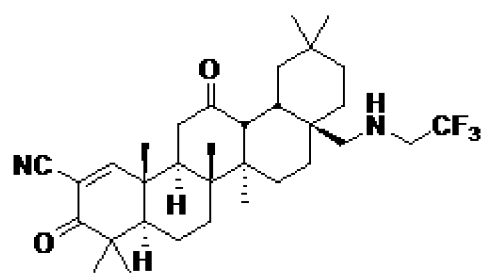


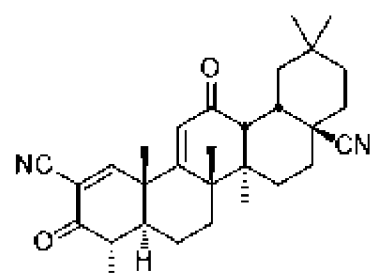
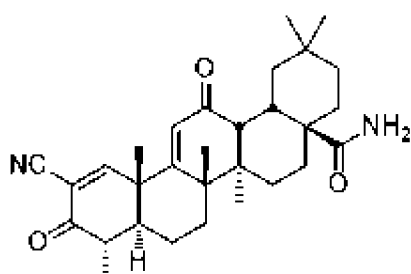
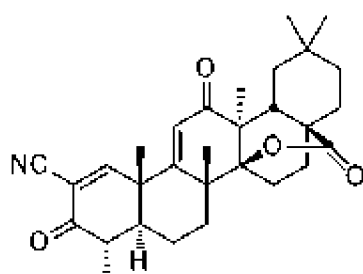
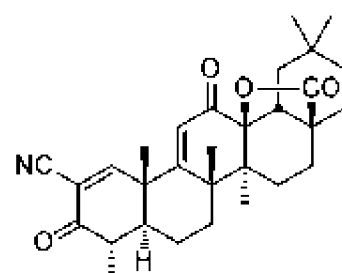
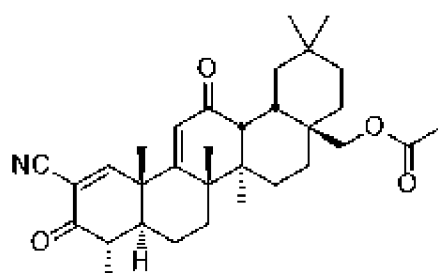
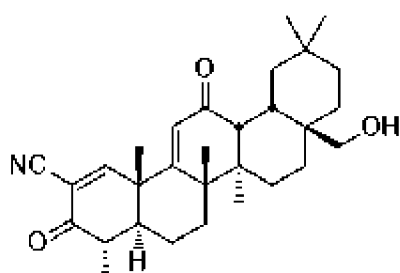
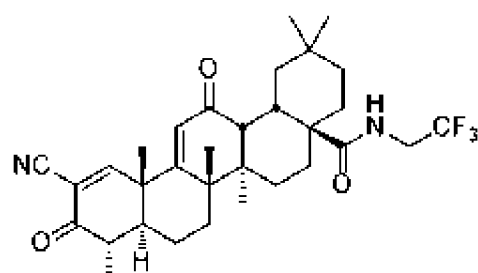
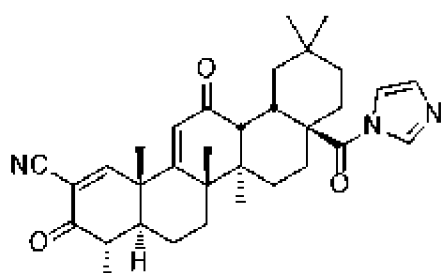
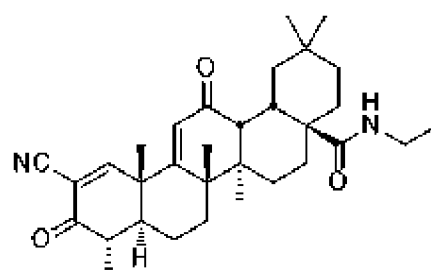
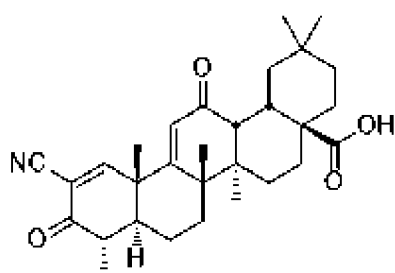
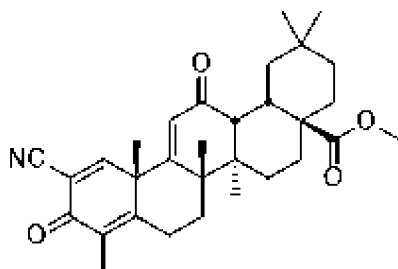
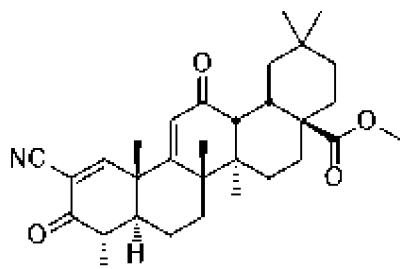
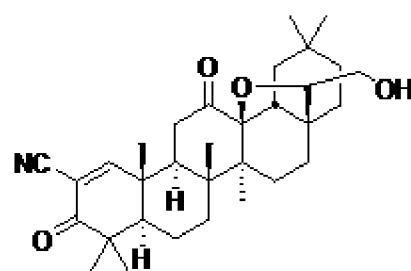
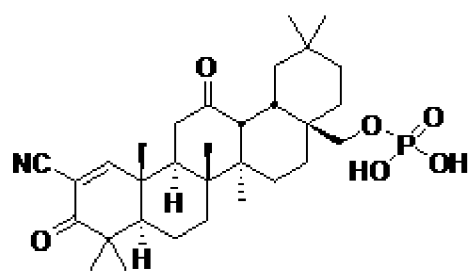


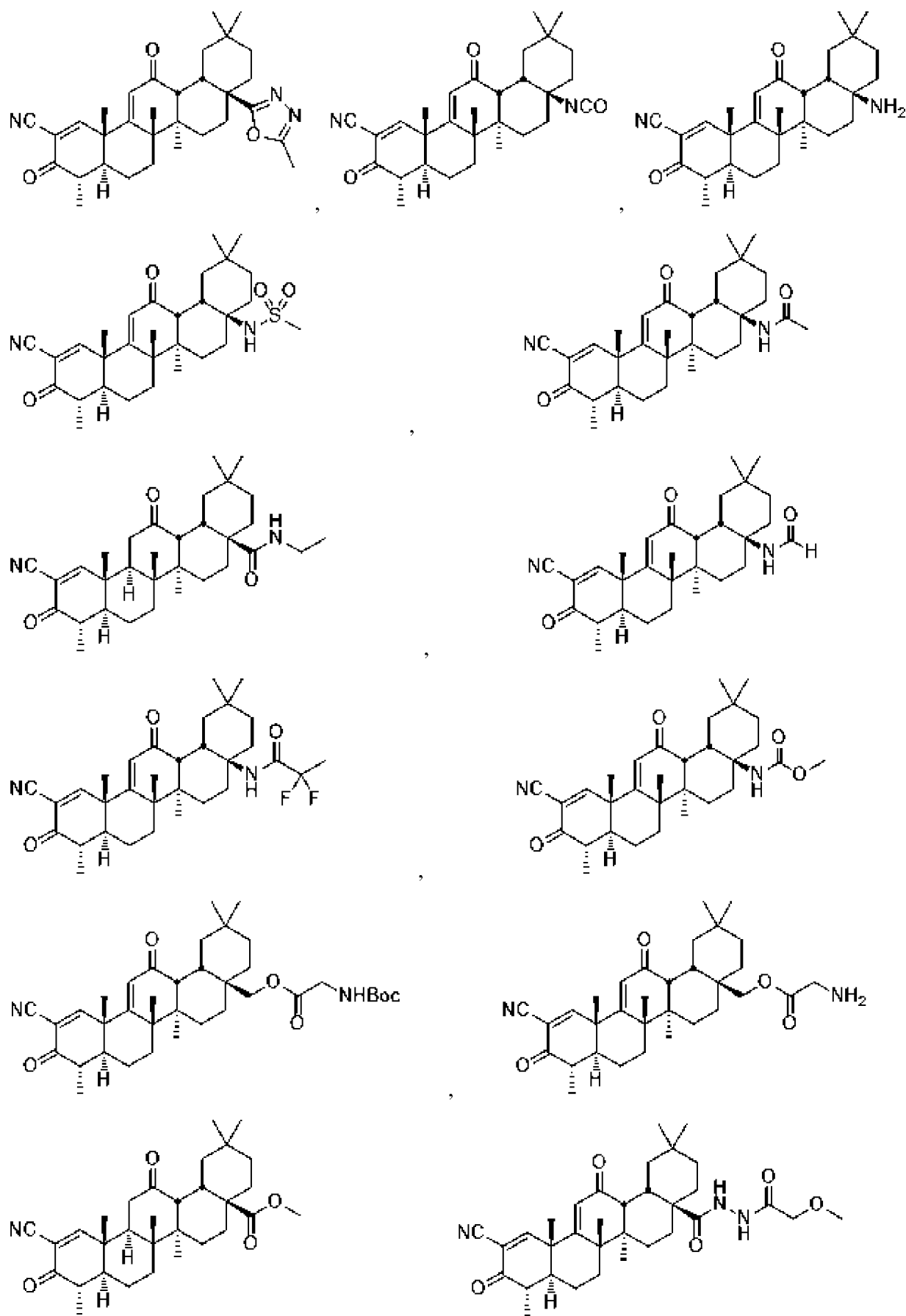


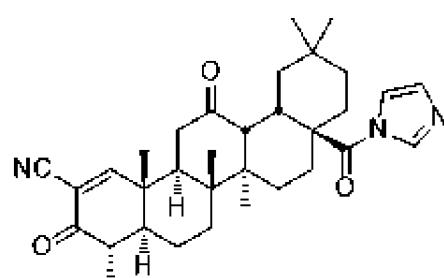
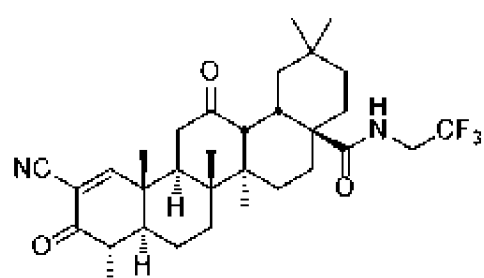
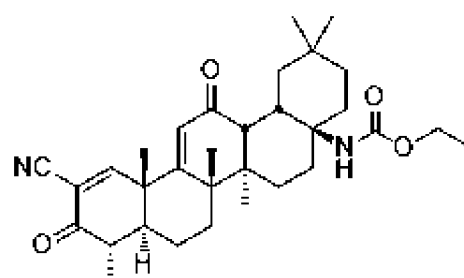
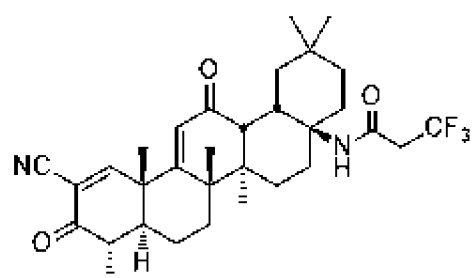
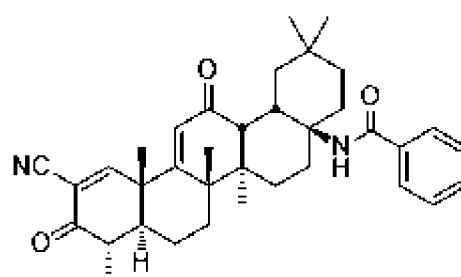
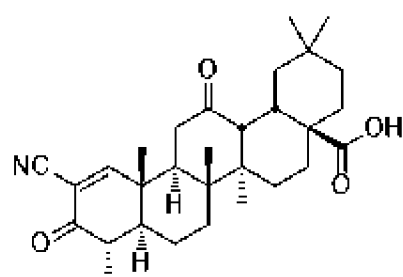
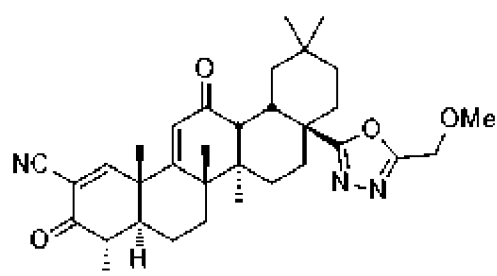
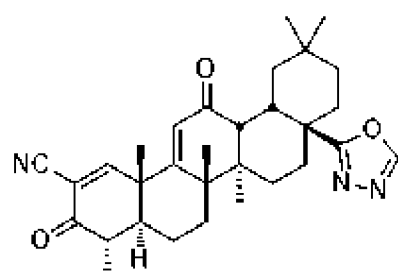
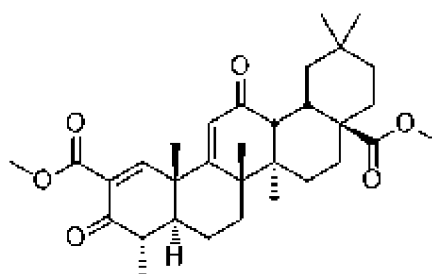
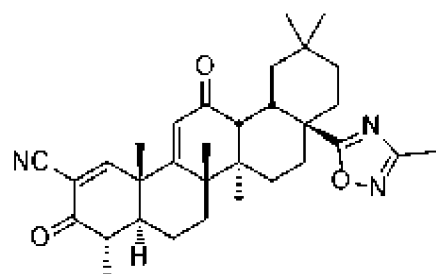
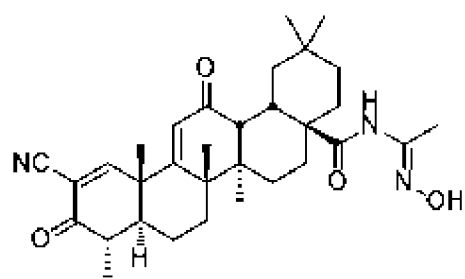
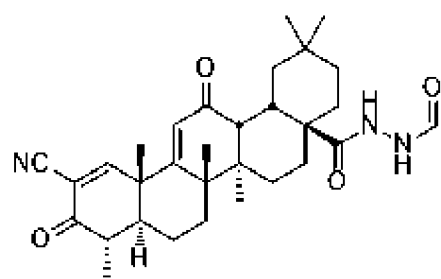


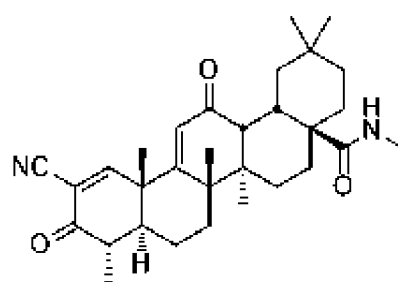
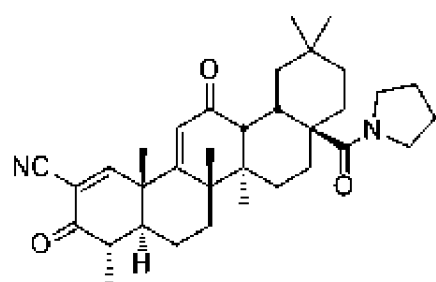
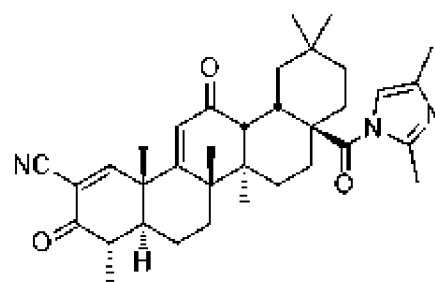
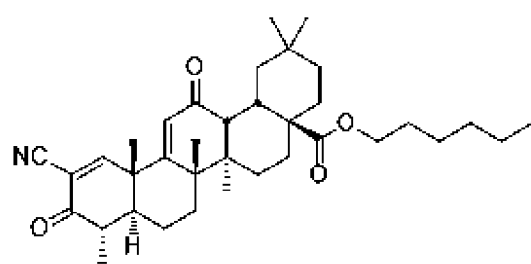
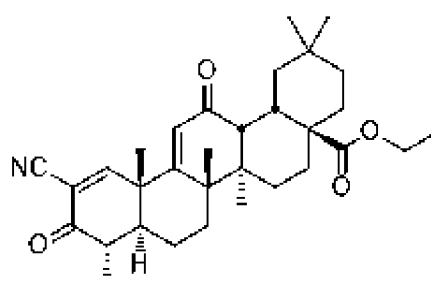
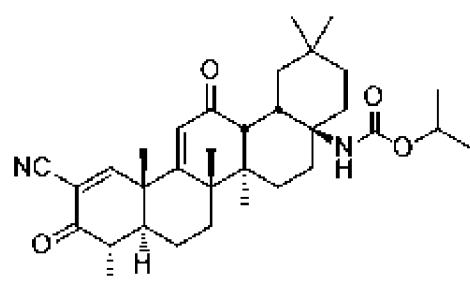
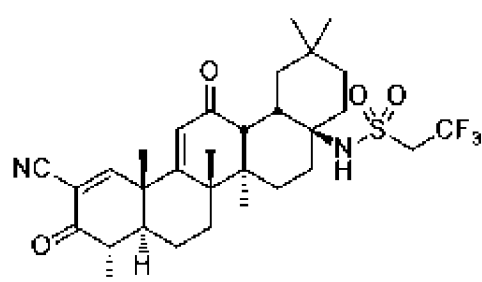
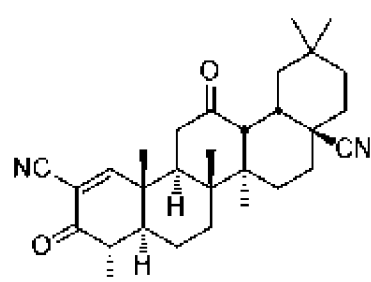
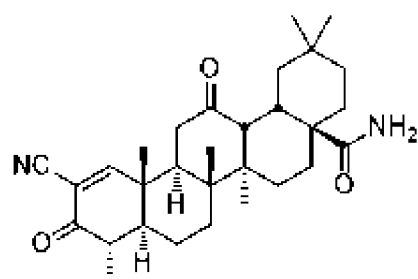
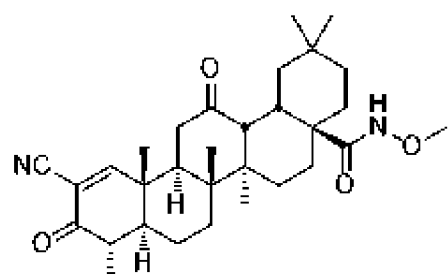
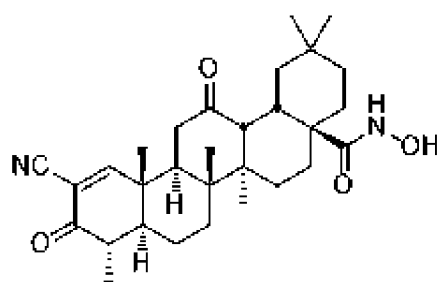
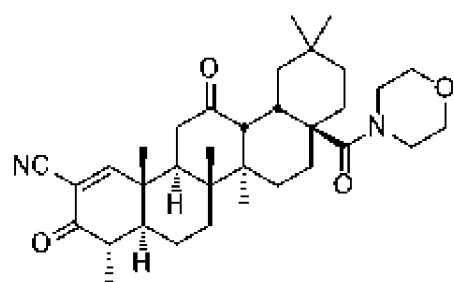


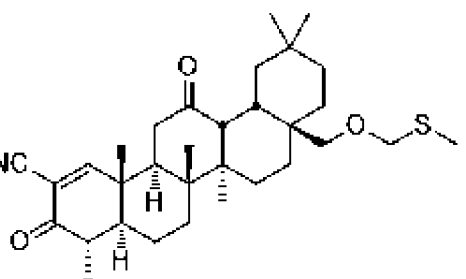
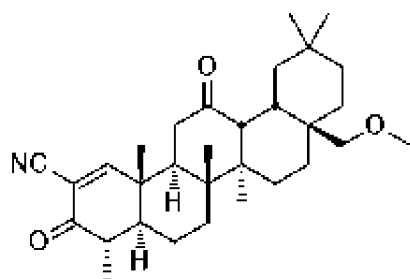
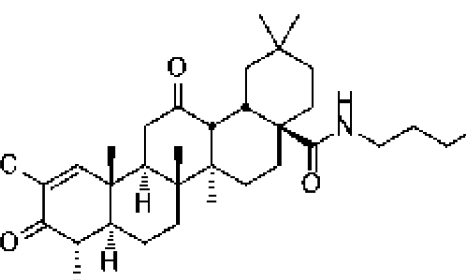
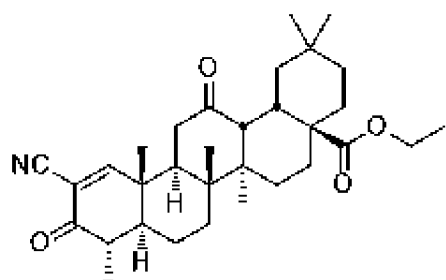
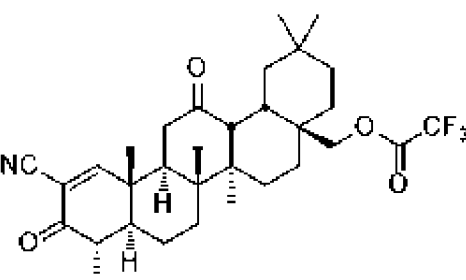
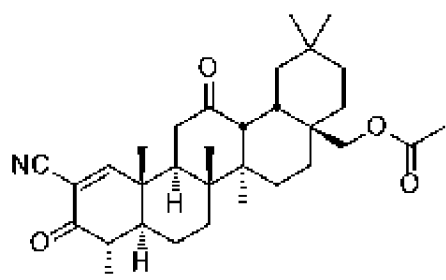
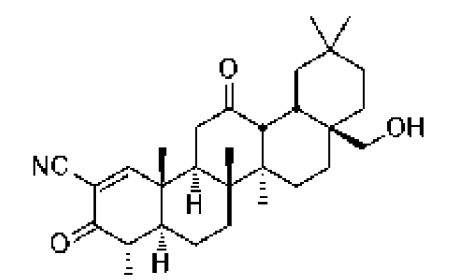
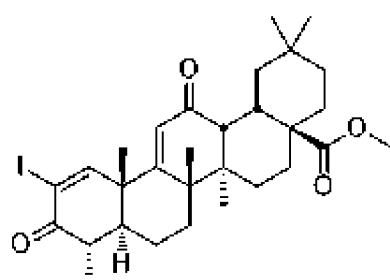
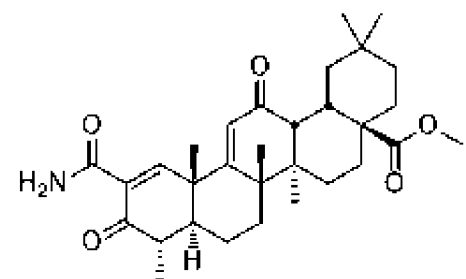
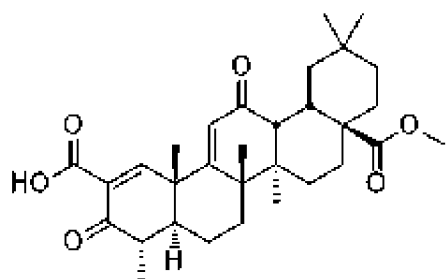
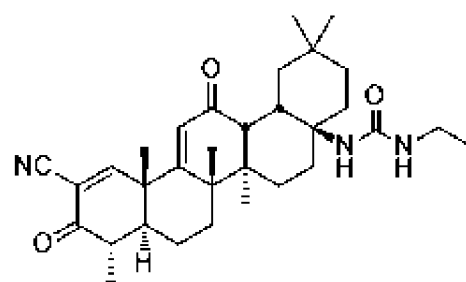
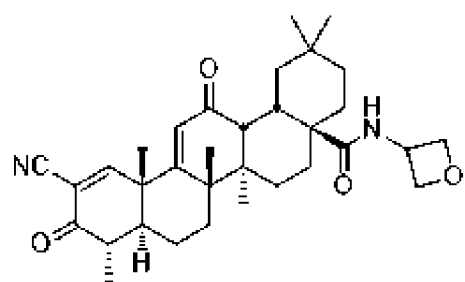


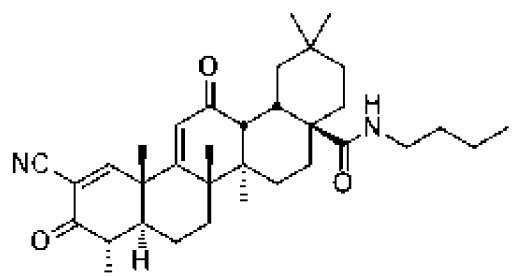
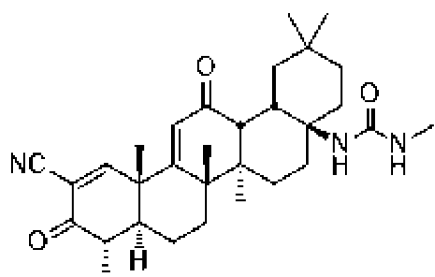
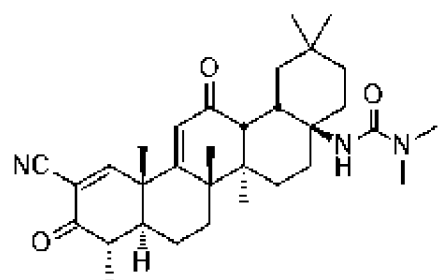
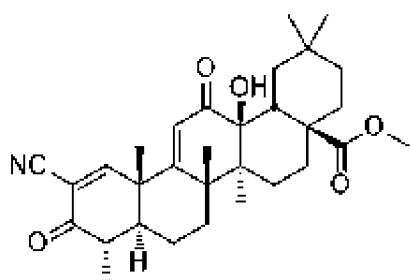
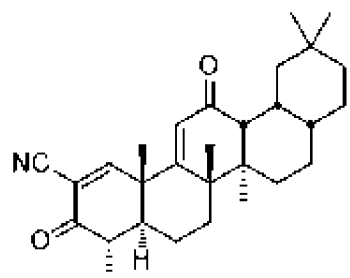
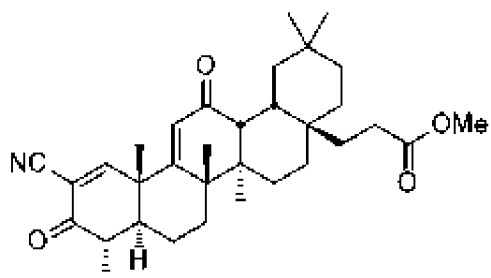
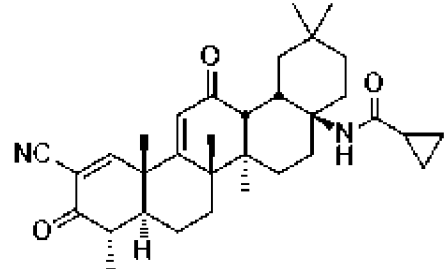
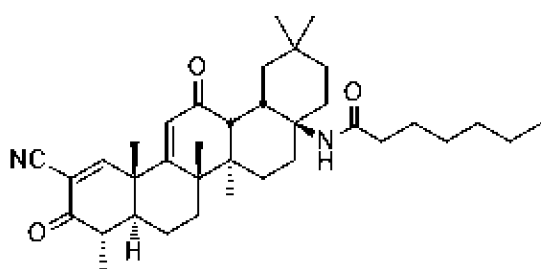
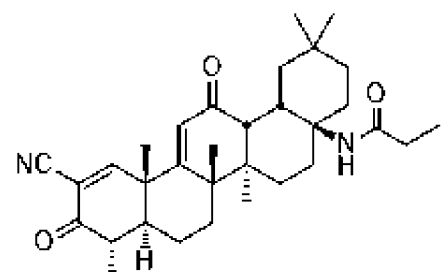
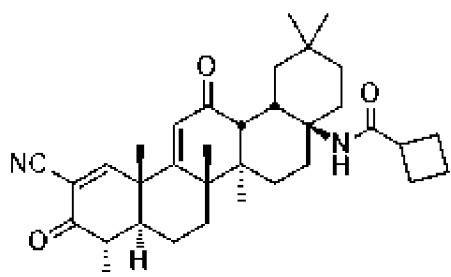
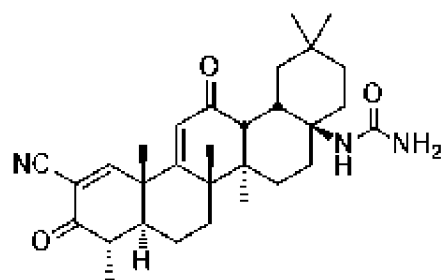
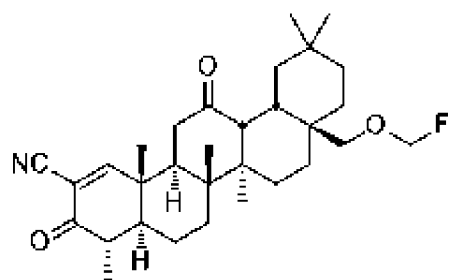


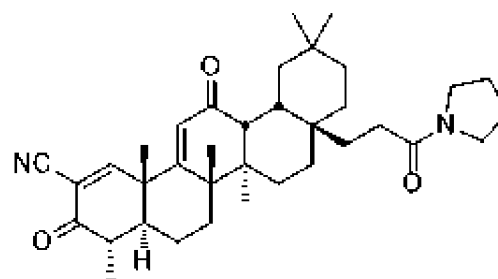
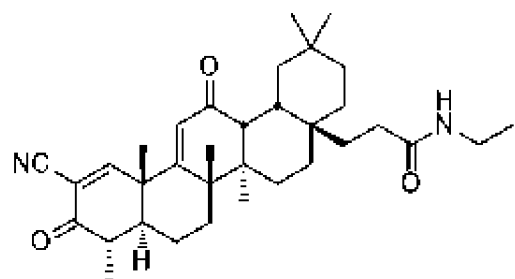
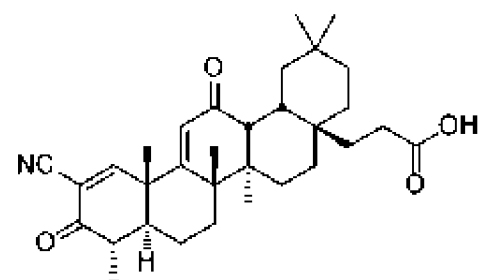
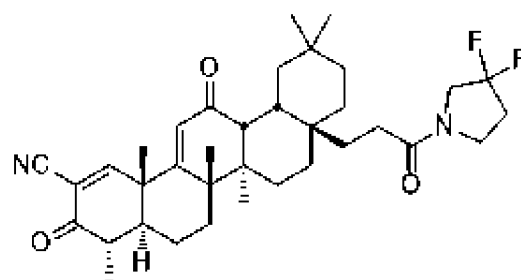
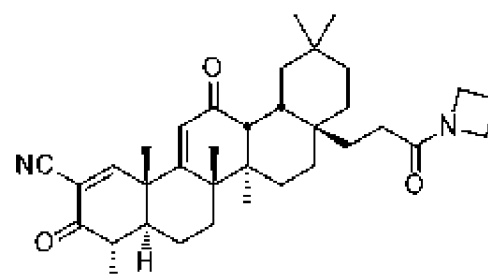
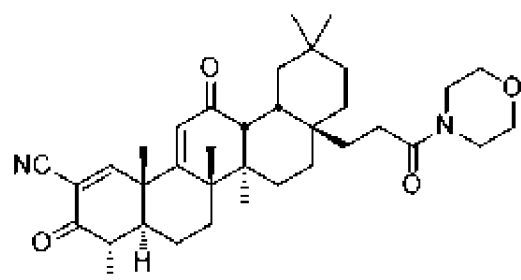
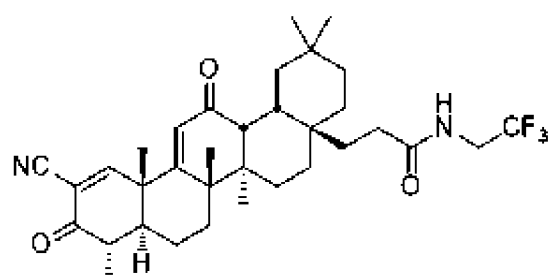
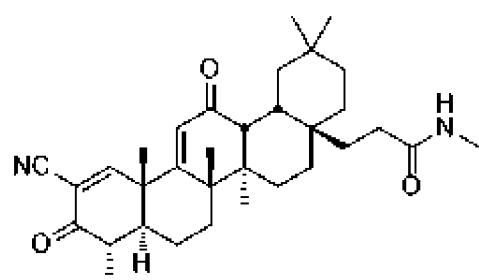
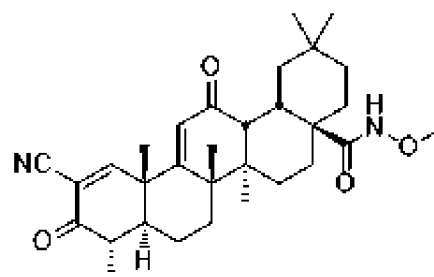
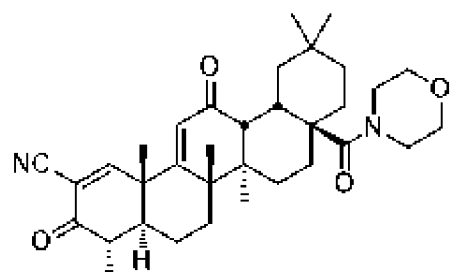
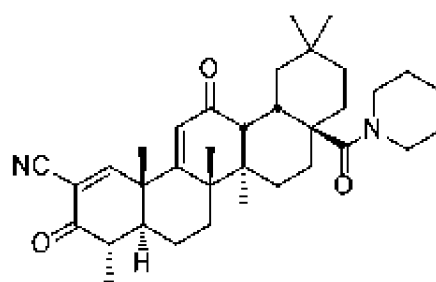
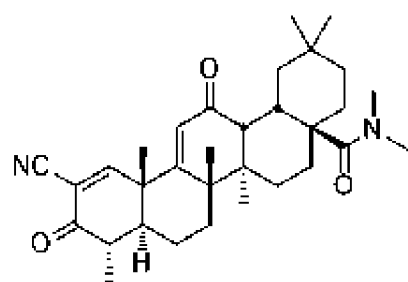


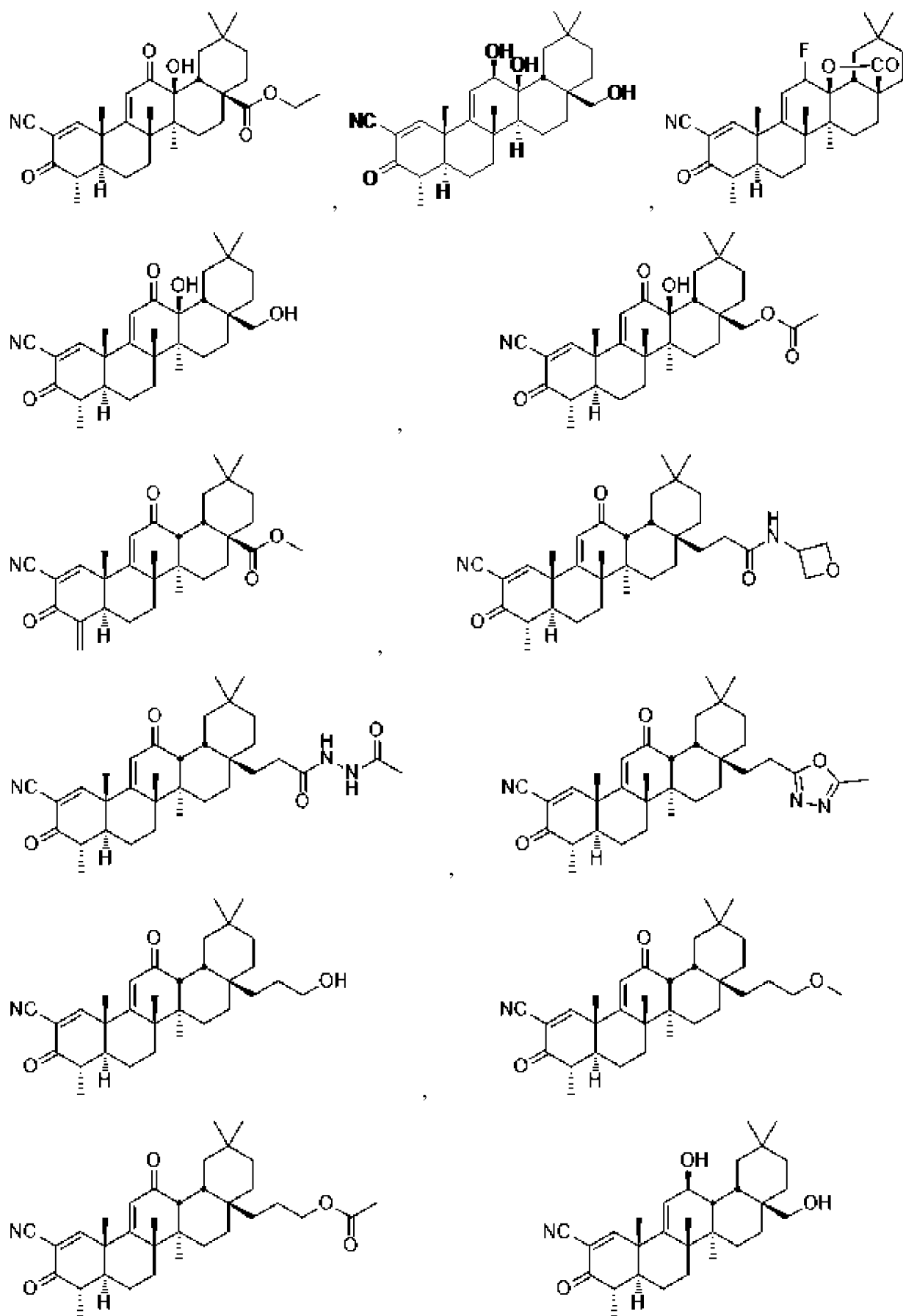


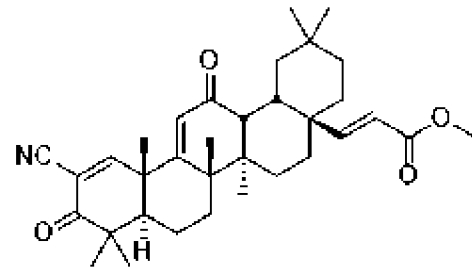
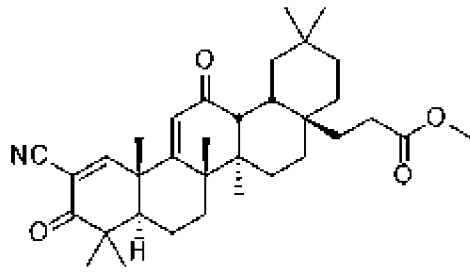
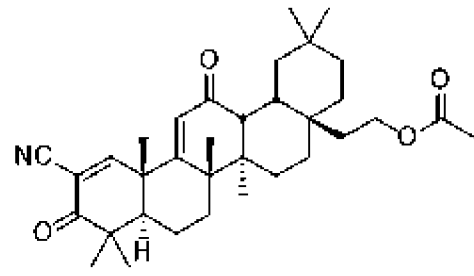
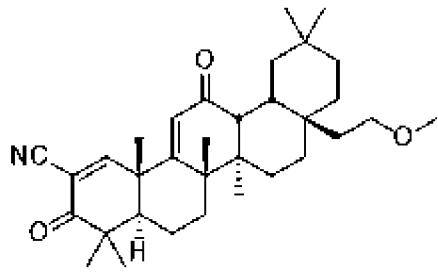
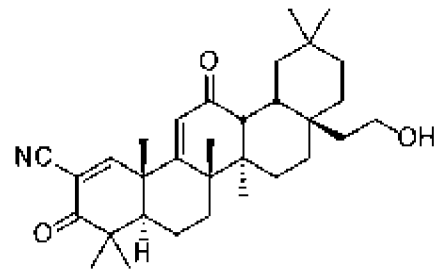
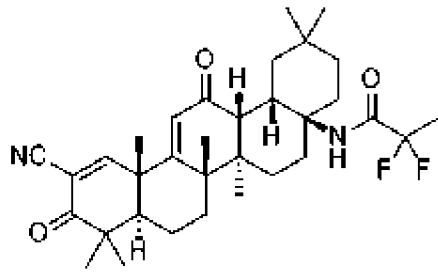
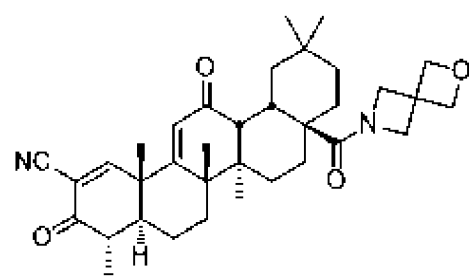
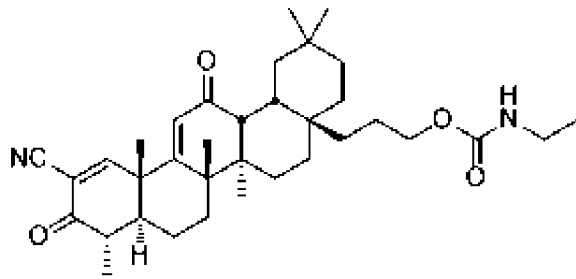
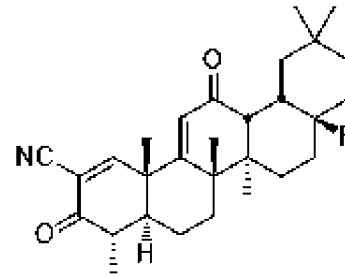
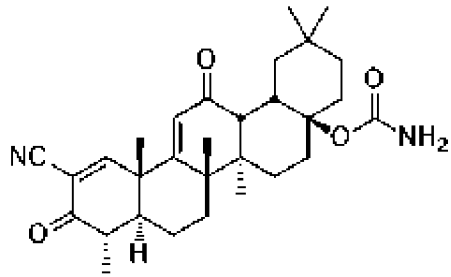
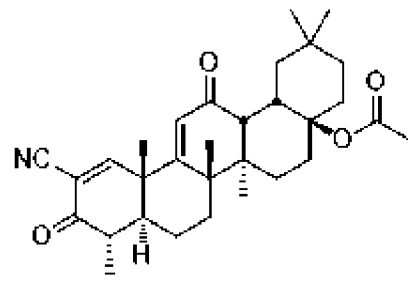
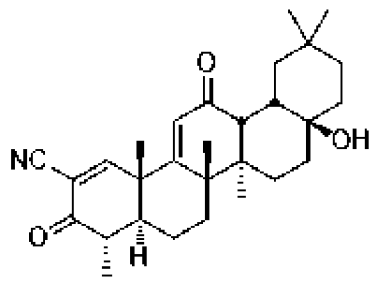


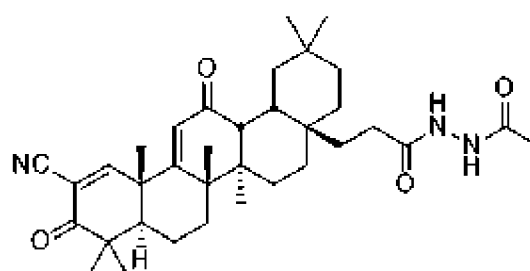
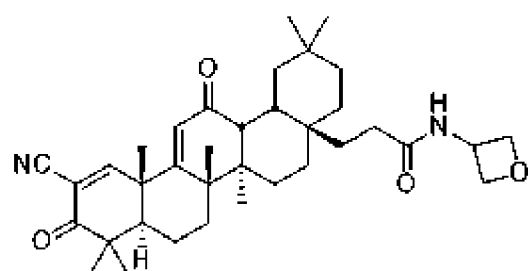
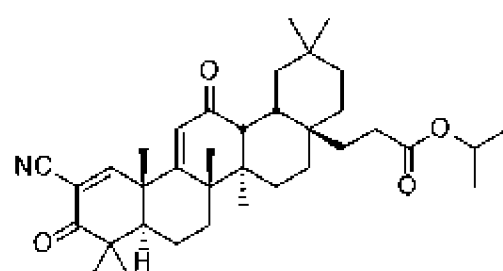
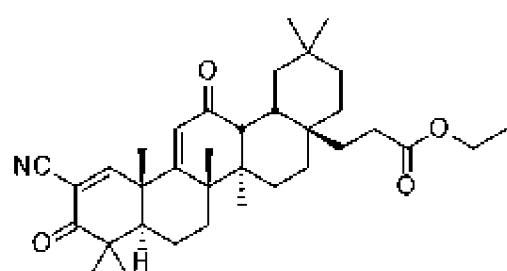
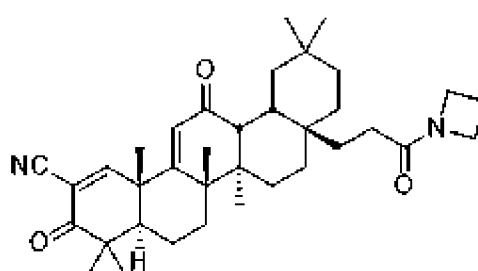
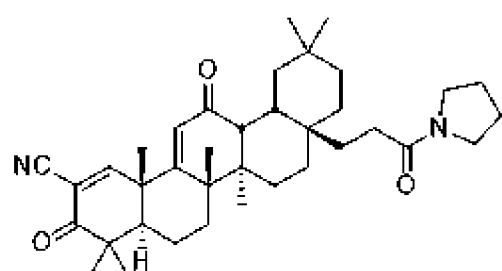
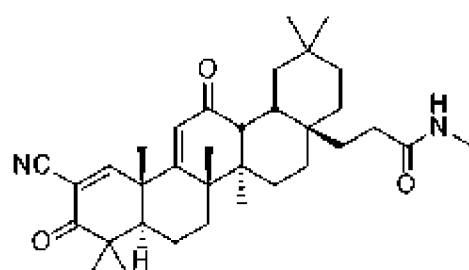
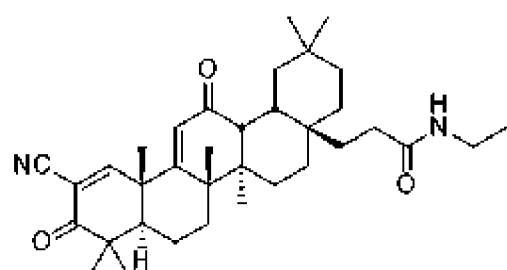
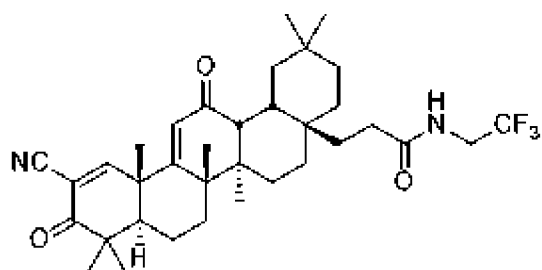
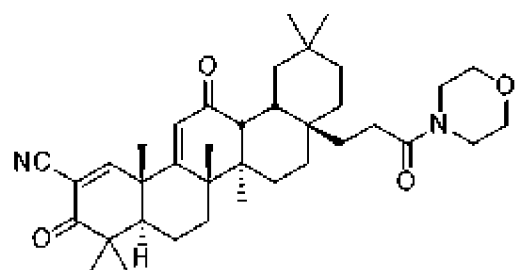
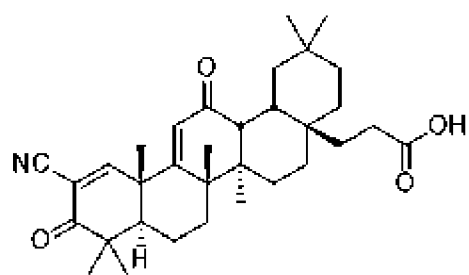
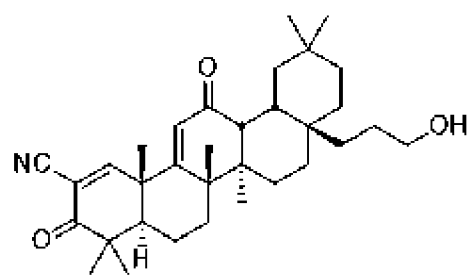


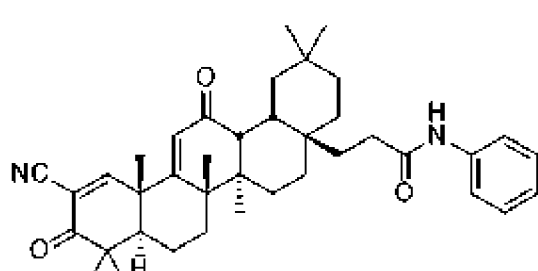
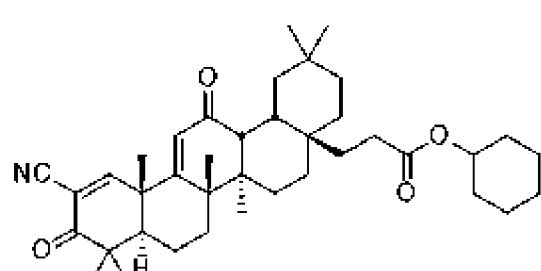
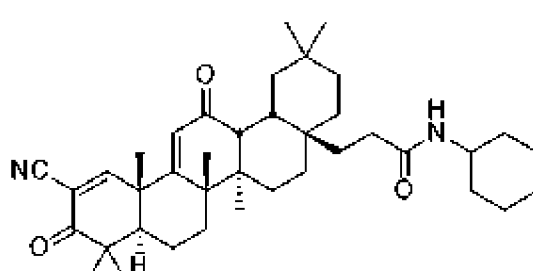
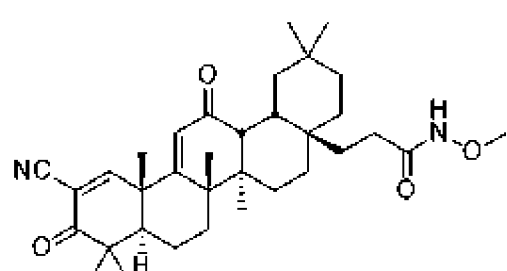
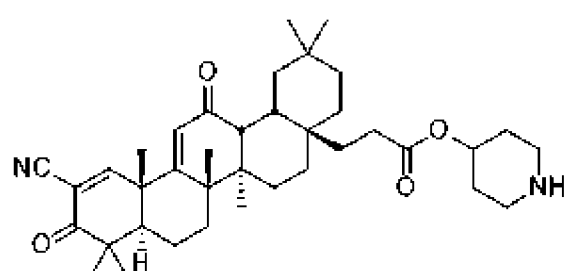
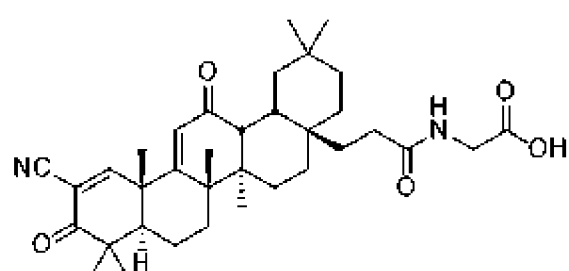
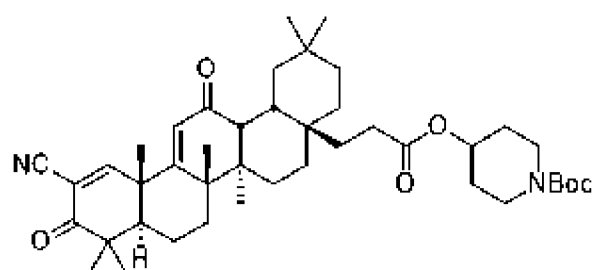
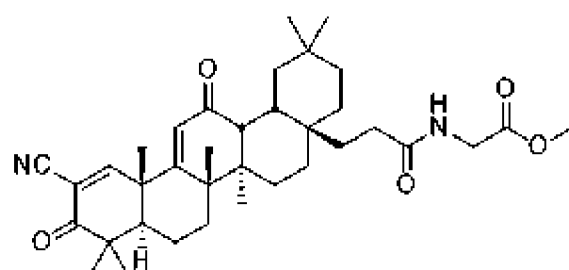
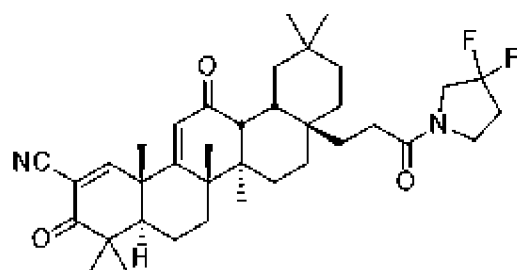
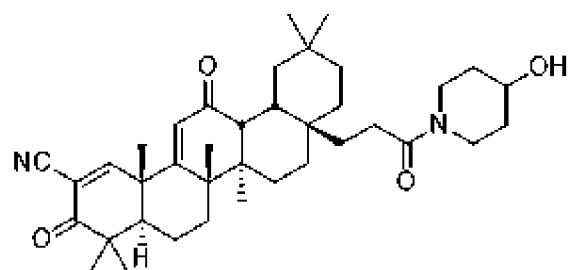
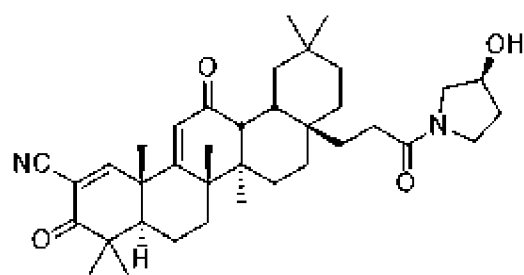
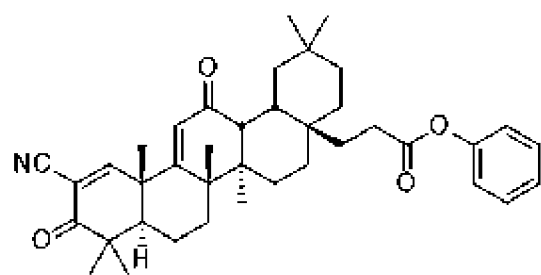


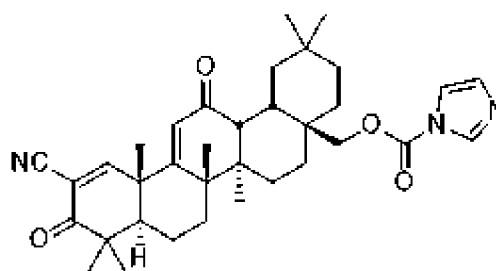
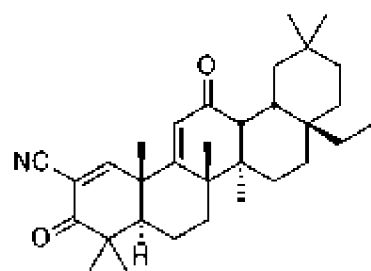
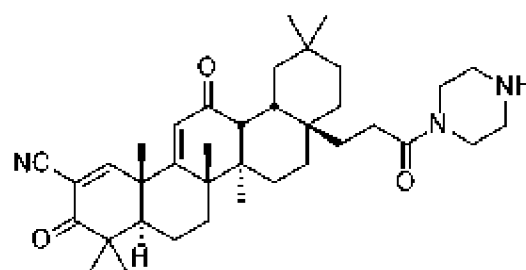
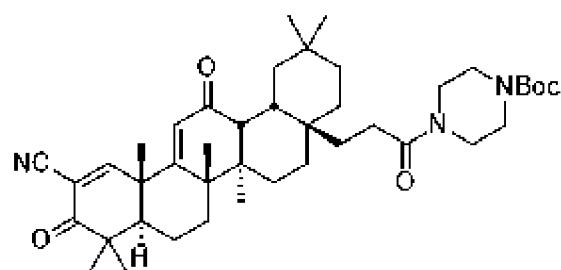
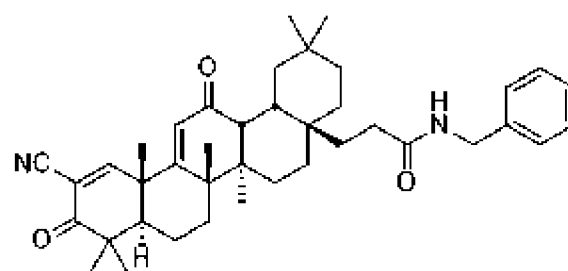
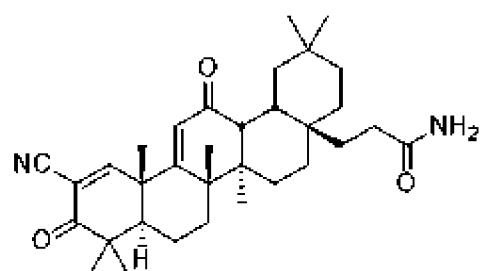
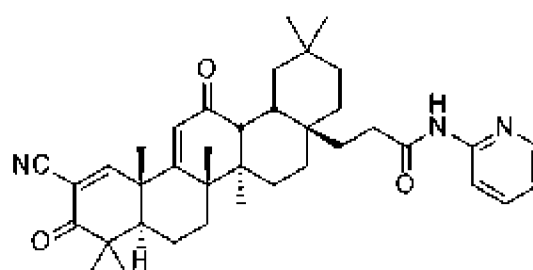
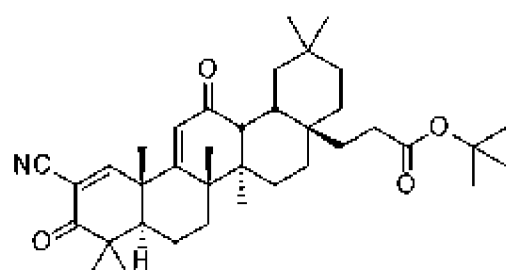
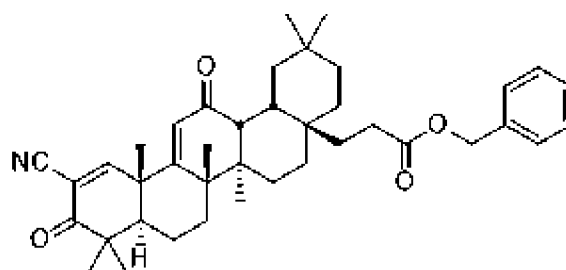
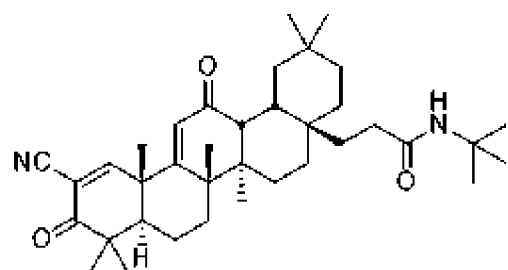
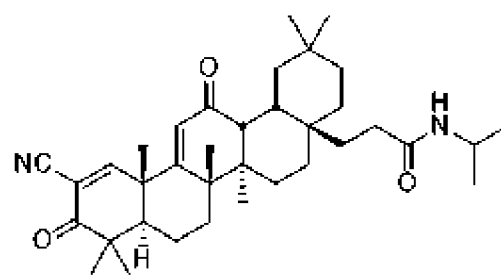
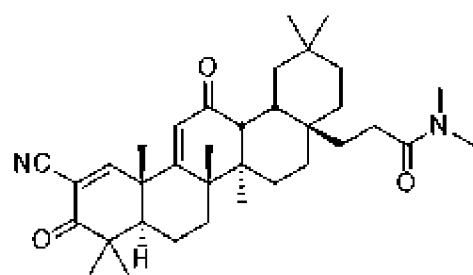


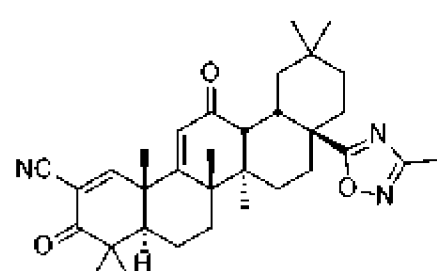
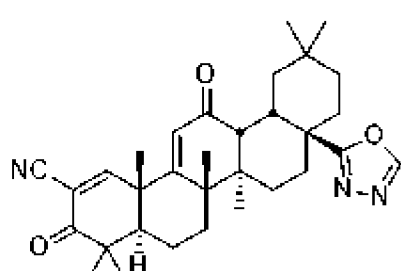
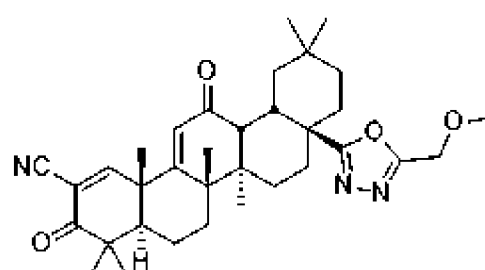
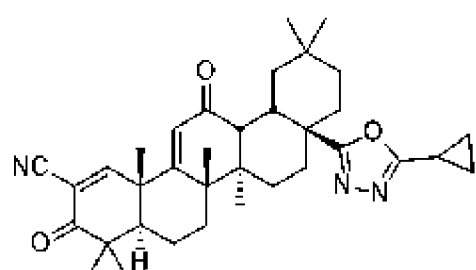
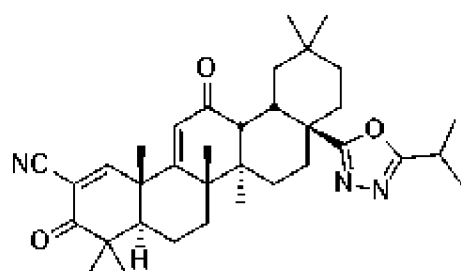
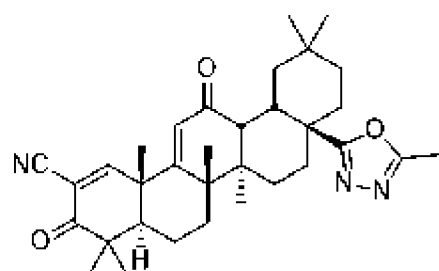
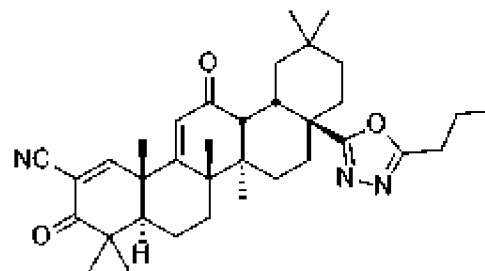
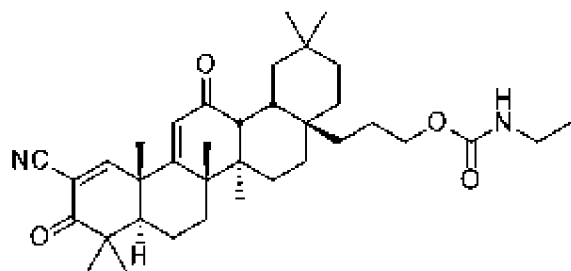
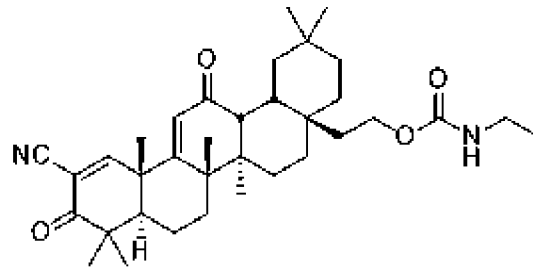
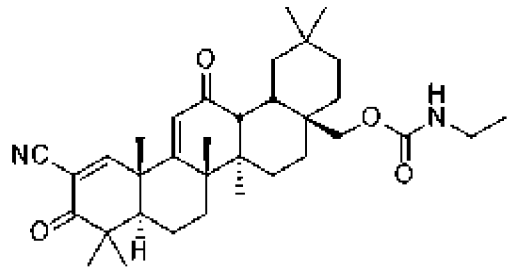
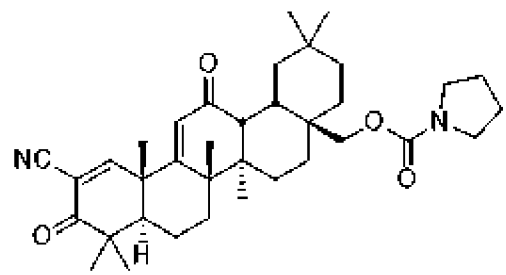
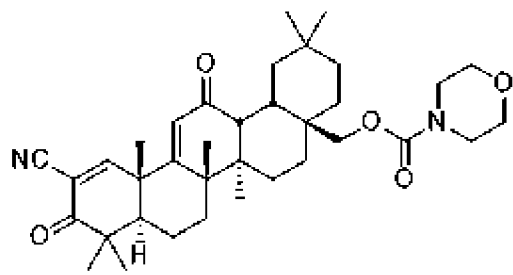


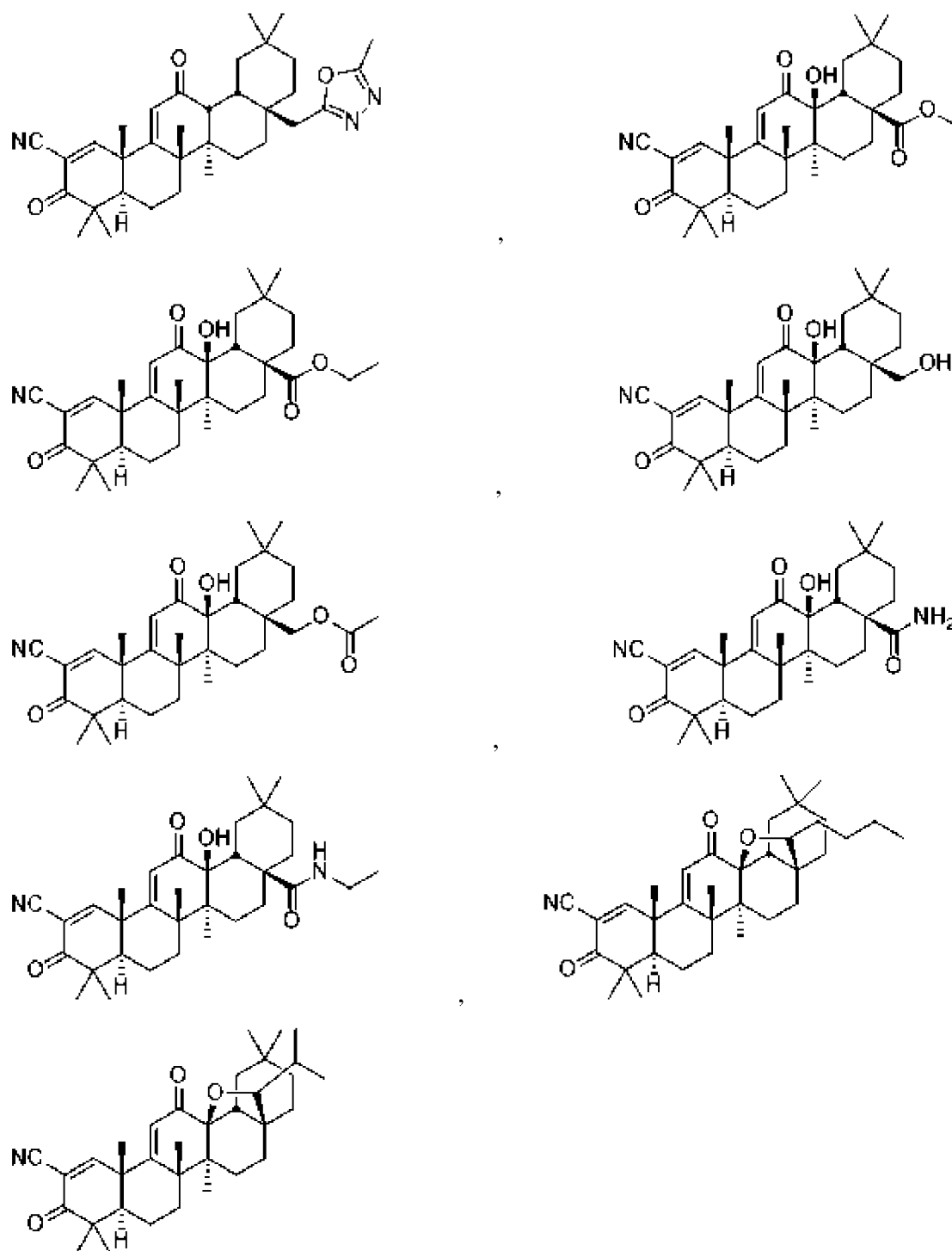












и

В таблице 3 суммированы результаты *in vitro* для нескольких из этих соединений, в которых макрофаги RAW264.7 предварительно обрабатывали ДМСО или лекарствами в различных концентрациях (нМ) в течение 2 часов, а затем обрабатывали 20 нг/мл IFN γ в течение 24 часов. Концентрацию NO в средах определяли с помощью системы реактивов Грисса; жизнеспособность клеток определяли с помощью реагента WST-1. CD NQO1 представляет собой концентрацию, необходимую для индукции двукратного увеличения экспрессии NQO1, Nrf2-регулируемого антиоксидантного фермента, в клетках мышинной гепатомы Hepa1c1c7 (Dinkova-Kostova et al., 2005). Все эти результаты на порядки более активны, чем, например, исходная молекула олеаноловой кислоты. Отчасти потому, что

индукция антиоксидантных путей в результате активации Nrf2 обеспечивает важные защитные эффекты против окислительного стресса и воспаления, поэтому аналоги RTA 402 также можно использовать для лечения и/или COVID-19 или его симптомов или осложнений, или для предотвращения возникновения симптомов COVID-19.

Таблица 3. Подавление IFN γ -индуцированной продукции NO

Рабочий ID	RAW264.7 (20 нг/мл IFN γ)		Клетки Hepa1c1c7
	NO IC ₅₀	WST-1 IC ₅₀	NQO1 CD
RTA 401	~ 10 нМ	> 200 нМ	2,3 нМ
RTA 402	2,2 нМ	80 нМ	1,0 нМ
RTA 403	~0,6 нМ	100 нМ	3,3 нМ
RTA 404	5,8 нМ	100 нМ	н/д
RTA 405	6 нМ	~200 нМ	н/д
TP-225	~0,4 нМ	75 нМ	0,28 нМ

Не ограничиваясь какой-либо теорией, эффективность соединений настоящего изобретения, *например*, RTA 402, в значительной степени обусловлена добавлением α,β -ненасыщенных карбонильных групп. В анализах *in vitro* большая часть активности соединений может быть аннулирована введением дитиотреитола (DTT), N-ацетилцистеина (NAC) или глутатиона (GSH); тиолсодержащие фрагменты, которые взаимодействуют с α,β -ненасыщенными карбонильными группами (Wang et al., 2000; Ikeda et al., 2003; 2004; Shishodia et al., 2006). Биохимические анализы установили, что RTA 402 напрямую взаимодействует с критическим остатком цистеина (C179) на ИКК β (см. ниже) и ингибирует его активность (Shishodia et al., 2006; Ahmad et al., 2006). ИКК β контролирует активацию NF- κ B посредством «классического» пути, который включает индуцированную фосфорилированием деградацию I κ B, приводящую к высвобождению димеров NF- κ B в ядро. В макрофагах этот путь отвечает за продукцию многих провоспалительных молекул в ответ на TNF α и другие провоспалительные стимулы.

RTA 402 также ингибирует сигнальный путь JAK/STAT на нескольких уровнях. Белки JAK рекрутируются на трансмембранные рецепторы (например, IL-6R) при активации лигандами, такими как интерфероны и интерлейкины. Затем JAK фосфорилируют внутриклеточную часть рецептора, вызывая рекрутирование факторов транскрипции STAT. Затем STAT фосфорилируются с помощью JAK, образуют димеры и перемещаются в ядро, где они активируют транскрипцию нескольких генов, участвующих в воспалении. RTA 402 ингибирует конститутивное и индуцированное IL-6 фосфорилирование STAT3 и образование димера и напрямую связывается с остатками цистеина в STAT3 (C259) и в киназном домене JAK1 (C1077). Биохимические анализы также установили, что тритерпеноиды непосредственно взаимодействуют с критическими остатками цистеина на Keap1 (Dinkova-Kostova et al., 2005). Keap1 является связанным с актином белком, который удерживает фактор транскрипции Nrf2 изолированным в цитоплазме в нормальных условиях (Kobayashi and Yamamoto, 2005). Окислительный

стресс приводит к окислению регуляторных остатков цистеина на Keap1 и вызывает высвобождение Nrf2. Затем Nrf2 перемещается в ядро и связывается с элементами антиоксидантного ответа (ARE), что приводит к активации транскрипции многих антиоксидантных и противовоспалительных генов. Другой мишенью пути Keap1/Nrf2/ARE является гемоксигеназа 1 (HO-1). HO-1 расщепляет гем на билирубин и монооксид углерода и играет множество антиоксидантных и противовоспалительных функций (Maines and Gibbs, 2005). Недавно было показано, что HO-1 сильно индуцируется тритерпеноидами (Liby et al., 2005), включая RTA 402. Было показано, что RTA 402 и многие его структурные аналоги являются мощными индукторами экспрессии др. белков фазы 2 (Yates et al., 2007). RTA 402 является мощным ингибитором активации NF-κB. Более того, RTA 402 активирует путь Keap1/Nrf2/ARE и индуцирует экспрессию HO-1.

Используемые соединения могут быть получены с использованием способов, описанных Honda et al. (2000a); Honda et al. (2000b); Honda et al. (2002 г.); и публикации патентных заявок США 2009/0326063, 2010/0056777, 2010/0048892, 2010/0048911, 2010/0041904, 2003/0232786, 2008/0261985 и 2010/0048887, все из которых включены сюда посредством ссылки. Эти способы могут быть дополнительно модифицированы и оптимизированы с использованием принципов и технологий органической химии, применяемых специалистом в данной области. Такие принципы и методы преподаются, например, в книге Смита *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure* (2013), который включен в настоящее описание посредством ссылки. Кроме того, способы синтеза могут быть дополнительно модифицированы и оптимизированы для препаративного, пилотного или крупномасштабного производства, либо серийного, либо непрерывного, с использованием принципов и методов технологической химии, применяемых специалистом в данной области. Такие принципы и методы представлены, например, в Anderson, *Practical Process Research & Development - A Guide for Organic Chemists* (2012), включенной в данный документ посредством ссылки.

Соединения по настоящему изобретению могут содержать один или несколько асимметрично замещенных атомов углерода или азота и могут быть выделены в оптически активной или рацемической форме. Таким образом, подразумеваются все хиральные, диастереомерные, рацемические формы, эпимерные формы и все геометрические изомерные формы химической формулы, если специально не указана конкретная стереохимия или изомерная форма. Соединения могут находиться в виде рацематов и рацемических смесей, отдельных энантиомеров, диастереомерных смесей и отдельных диастереомеров. В некоторых вариантах осуществления получают один диастереомер. Хиральные центры соединений по настоящему изобретению могут иметь S- или R-конфигурацию.

Химические формулы, используемые для представления соединений по настоящему изобретению, обычно показывают только один из возможных нескольких разных таутомеров. Например, известно, что многие типы кетонных групп существуют в

равновесии с соответствующими енольными группами. Аналогично, многие типы иминных групп существуют в равновесии с енаминовыми группами. Независимо от того, какой таутомер приведен для заданного соединения, и независимо от того, какой из них является наиболее распространенным, подразумеваются все таутомеры заданной химической формулы.

Кроме того, предполагается, что атомы, входящие в состав соединений по настоящему изобретению, включают все изотопные формы таких атомов. В контексте данного документа изотопы включают те атомы, которые имеют одинаковое атомное число, но разные массовые числа. В качестве общего примера и без ограничения изотопы водорода включают тритий и дейтерий, а изотопы углерода включают ^{13}C и ^{14}C .

Полиморфные формы соединений настоящего изобретения, например формы А, В, С, D и I-VI CDDO-Me, можно использовать в соответствии со способами настоящего изобретения. Форма В демонстрирует биодоступность, которая неожиданно лучше, чем у формы А. В частности, биодоступность формы В была выше, чем у формы А CDDO-Me у обезьян, когда обезьяны получали эквивалентные дозы двух форм перорально в желатиновых капсулах. См. публикацию патентной заявки США 2009/0048204, публикацию PCT WO 2019014412, публикацию китайского патента CN 102887936 и публикацию китайского патента CN 102875634, каждая из которых полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

«Форма А» CDDO-Me (RTA 402) является несольватированной (безводной) и может характеризоваться характерной кристаллической структурой с размерами элементарной ячейки пространственной группы $P4_3 2_1 2$ (№ 96) $a=14,2 \text{ \AA}$, $b=14,2 \text{ \AA}$ и $c=81,6 \text{ \AA}$, а также структурой упаковки, при которой три молекулы упаковываются по спирали вдоль кристаллографической оси b . В некоторых вариантах осуществления Форма А также может быть охарактеризована порошковой рентгеновской дифрактограммой (XRPD) ($\text{CuK}\alpha$), включающей значительные дифракционные пики примерно при 8,8, 12,9, 13,4, 14,2 и 17,4 ° θ . В некоторых вариантах рентгеновская порошковая дифракция формы А по существу такая, как показано на Фиг. 1А или Фиг. 1В.

В отличие от формы А, «форма В» CDDO-Me находится в одной фазе, но не имеет такой определенной кристаллической структуры. Образцы формы В не обнаруживают дальнедействующей молекулярной корреляции, *т.е.* выше примерно 20 \AA . Кроме того, термический анализ образцов формы В показывает температуру стеклования (T_g) в диапазоне от примерно 120 °C до примерно 130 °C. Напротив, неупорядоченный нанокристаллический материал не имеет T_g , а имеет только температуру плавления (T_m), выше которой кристаллическая структура становится жидкостью. Форма В типична по спектру XRPD (Фиг. 1С), отличающийся от формы А (Фиг. 1А или Фиг. 1В). Поскольку она не имеет определенной кристаллической структуры, Форма В также не имеет отчетливых пиков XRPD, таких как те, которые типичны для Формы А, и вместо этого характеризуется общей картиной XRPD в виде «галогена». В частности, некристаллическая Форма В попадает в категорию «рентгеноаморфных» твердых

веществ, потому что ее рентгенограмма XRPD показывает три или меньше первичных дифракционных галогена. В рамках этой категории Форма В представляет собой «стекловидный» материал.

Форму А и Форму В CDDO-Ме легко получить из различных растворов соединения. Например, Форму В можно получить быстрым или медленным испарением в МТВЕ, THF, толуоле или этилацетате. Форму А можно приготовить несколькими способами, включая быстрое испарение, медленное испарение или медленное охлаждение раствора CDDO-Ме в этаноле или метаноле. Препараты CDDO-Ме в ацетоне могут давать либо Форму А с использованием быстрого испарения, либо Форму В с использованием медленного испарения.

Различные средства характеристики могут быть использованы вместе, чтобы отличить Форму А и Форму В CDDO-Ме друг от друга и от других форм CDDO-Ме. Иллюстрацией методов, подходящих для этой цели, являются твердотельный ядерный магнитный резонанс (ЯМР), рентгеновская порошковая дифракция (сравните Фиг. 1А & В с Фиг. 1С), рентгеновская кристаллография, дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC), динамическая сорбция/десорбция паров (DVS), анализ Карла Фишера (KF), микроскопия на горячем столике, модулированная дифференциальная скрининговая калориметрия, FT-IR и рамановская спектроскопия. В частности, анализ данных XRPD и DSC позволяет различать форму А, форму В и гемибензонатную форму CDDO-Ме. См. публикацию заявки на патент США 2009/0048204, которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

Дополнительные подробности, касающиеся полиморфных форм CDDO-Ме, описаны в публикации патентной заявки США 2009/0048204, публикации PCT WO 2009/023232, публикации PCT WO 2010/093944, публикации PCT WO 2019014412, публикации китайского патента CN 102887936 и публикации китайского патента CN 102875634, которые полностью включены в настоящий документ посредством ссылки.

Неограничивающие конкретные составы соединений, раскрытых в настоящем документе, включают полимерные дисперсии CDDO-Ме. См., например, публикацию PCT WO 2010/093944, которая полностью включена в настоящее описание посредством ссылки. Некоторые из описанных там составов обладают более высокой биодоступностью, чем либо микронизированные Формы А, либо нанокристаллические составы Формы А. Кроме того, составы на основе полимерной дисперсии демонстрируют дополнительные неожиданные улучшения пероральной биодоступности по сравнению с микронизированными составами Формы В. Например, сополимер метакриловой кислоты, составы типа С и НРМС-Р показали наибольшую биодоступность у подопытных обезьян.

Соединения, используемые в способах изобретения, также могут существовать в форме пролекарств. Поскольку пролекарства улучшают многочисленные желательные качества фармацевтических препаратов, например, растворимость, биодоступность, производство и т. д., соединения, используемые в некоторых способах изобретения, при желании могут быть доставлены в форме пролекарства. Таким образом, изобретение

предусматривает пролекарственные препараты соединений по настоящему изобретению, а также способы доставки пролекарственных препаратов. Пролекарственные препараты соединений, применяемых в изобретении, можно получать путем модификации функциональных групп, присутствующих в соединении, таким образом, чтобы модификации расщеплялись, либо при рутинной обработке, либо *in vivo*, до исходного соединения. Соответственно, пролекарства включают, например, соединения, описанные в настоящем документе, в которых гидрокси-, amino- или карбоксильная группа связана с любой группой, которая при введении пролекарства субъекту или пациенту расщепляется с образованием гидрокси-, amino- или карбоксильной группы, соответственно.

Следует понимать, что конкретный анион или катион, образующий часть любой соли по данному изобретению, не является критичным, если соль в целом является фармакологически приемлемой. Примеры фармацевтически приемлемых солей и способы их получения и применения представлены в *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use (2002)*, который включен в настоящий документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах соединения, используемые в способах, описанных в настоящем изобретении, имеют преимущество, состоящее в том, что они могут быть более эффективными, чем менее токсичными, более продолжительно действующими, чем более сильными, чем вызывающими меньше побочных эффектов, легче всасываться и/или иметь лучший фармакокинетический профиль (*например*, более высокая биодоступность при пероральном приеме и/или более низкий клиренс), чем соединения, известные в предшествующем уровне техники, и/или обладают другими полезными фармакологическими, физическими или химическими свойствами, будь то для применения по показаниям, указанным в настоящем документе, или иным образом.

III. Фармацевтические составы и пути введения

Введение соединений настоящего изобретения пациенту будет осуществляться в соответствии с общими протоколами введения фармацевтических препаратов с учетом токсичности лекарственного средства, если таковая имеется. Ожидается, что циклы лечения будут повторяться по мере необходимости.

Соединения настоящего изобретения можно вводить различными способами, например, перорально или путем инъекции (например, подкожно, внутривенно, внутривентриально и т.д.). В зависимости от пути введения активные соединения могут быть покрыты материалом для защиты соединения от действия кислот и других природных условий, которые могут инактивировать соединение. Их также можно вводить путем непрерывной перфузии/инфузии пораженного участка или раны. Конкретные примеры составов, включая полимерную дисперсию CDDO-Me, которая показала улучшенную пероральную биодоступность, представлены в публикации заявки на патент США № 2009/0048204, которая полностью включена в настоящее описание посредством ссылки. Специалистам в данной области будет понятно, что другие способы производства могут быть использованы для получения дисперсий настоящего изобретения с эквивалентными свойствами и полезностью (см. Repka et al., 2002 и цитируемые там

ссылки). Такие альтернативные способы включают, но не ограничиваются ими, испарение растворителя, экструзию, такую как экструзия горячего расплава, и другие методы.

Для введения активного соединения способами, отличными от парентерального введения, может быть необходимо покрытие соединения или совместное введение соединения с материалом, предотвращающим его инактивацию. Например, активное соединение можно вводить пациенту в подходящем носителе, например, липосомах или разбавителе. Фармацевтически приемлемые разбавители включают солевой раствор и водные буферные растворы. Липосомы включают эмульсии CGF типа вода-в-масле-в-воде, а также обычные липосомы.

Терапевтическое соединение можно также вводить парентерально, внутривенно, интраспинально или интрацеребрально. Дисперсии можно приготовить, например, в глицерине, жидких полиэтиленгликолях, их смесях и в маслах. В обычных условиях хранения и использования эти препараты могут содержать консервант для предотвращения роста микроорганизмов.

Фармацевтические композиции, подходящие для инъекции, включают стерильные водные растворы (в случае растворимости в воде) или дисперсии и стерильные порошки для приготовления стерильных инъекционных растворов или дисперсий для немедленного приема. Во всех случаях композиция должна быть стерильной и должна быть жидкой до такой степени, чтобы ее можно было легко набирать шприцем. Она должна быть стабильной в условиях производства и хранения и должна быть защищена от загрязняющего действия микроорганизмов, таких как бактерии и грибки. Носителем может быть растворитель или дисперсионная среда, содержащая, например, воду, этанол, полиол (такой как глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль и т.п.), их подходящие смеси и растительные масла. Надлежащую сыпучесть можно поддерживать, например, путем применения покрытия, такого как лецитин, путем поддержания необходимого размера частиц в случае дисперсии и путем применения поверхностно-активных веществ. Предотвращение действия микроорганизмов можно обеспечить с помощью различных антибактериальных и противогрибковых агентов, например, парабенов, хлорбутанола, фенола, аскорбиновой кислоты, тимеросала и т. п. Во многих случаях в композицию предпочтительно включать изотонические вещества, например, сахара, хлорид натрия или полиспирты, такие как маннит и сорбит. Пролонгированное всасывание инъекционных композиций можно обеспечить путем включения в композицию вещества, которое замедляет всасывание, например, моностеарата алюминия или желатина.

Стерильные инъекционные растворы можно готовить путем включения терапевтического соединения в необходимом количестве в соответствующий растворитель с одним или с комбинацией ингредиентов, перечисленных выше, в случае необходимости, с последующей стерилизацией фильтрацией. Как правило, дисперсии готовят путем включения терапевтического соединения в стерильный носитель, который содержит основную дисперсионную среду и необходимые другие ингредиенты из

перечисленных выше. В случае стерильных порошков для приготовления стерильных растворов для инъекций предпочтительными методами приготовления являются вакуумная сушка и лиофилизация, при которых получается порошок активного ингредиента (*т.е.* терапевтическое соединение) плюс любой дополнительный желаемый ингредиент из его предварительно стерильно отфильтрованного раствора.

Терапевтическое соединение можно вводить перорально, например, с инертным разбавителем или усваиваемым съедобным носителем. Терапевтическое соединение и другие ингредиенты также могут быть заключены в желатиновые капсулы с твердой или мягкой оболочкой, спрессованы в таблетки или включены непосредственно в рацион субъекта или пациента. Для перорального терапевтического введения терапевтическое соединение может быть объединено с эксципиентами и использоваться в форме таблеток для приема внутрь, буккальных таблеток, пастилок, капсул, эликсиров, суспензий, сиропов, вафель и т.п. Процент терапевтического соединения в композициях и препаратах, конечно, может варьироваться. Количество терапевтического соединения в таких терапевтически полезных композициях таково, что будет получена подходящая дозировка.

Особенно выгодно составлять парентеральные композиции в виде стандартной лекарственной формы для простоты введения и однородности дозирования. Единичная лекарственная форма, используемая здесь, относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве единичных доз для субъектов или пациентов, подлежащих лечению; каждая единица содержит заранее определенное количество терапевтического соединения, рассчитанное для получения желаемого терапевтического эффекта в сочетании с требуемым фармацевтическим носителем. Описание стандартных дозированных форм изобретения диктуется и напрямую зависит от (а) уникальных характеристик терапевтического соединения и конкретного терапевтического эффекта, который должен быть достигнут, и (b) ограничений, присущих области приготовления такого терапевтического соединения для лечения выбранного состояния у пациента.

Терапевтическое соединение можно также вводить местно на кожу, в глаза или на слизистую оболочку. В альтернативном варианте, если необходима местная доставка в легкие, терапевтическое соединение можно вводить путем ингаляции в виде сухого порошка или аэрозольного состава.

Терапевтическое соединение может быть приготовлено в виде биосовместимой матрицы для использования в стенте с лекарственным покрытием.

В некоторых вариантах осуществления диапазон эффективных доз для терапевтического соединения может быть экстраполирован на основе эффективных доз, определенных в исследованиях на животных для ряда различных животных. Обычно эквивалентную дозу для человека (HED) в мг/кг можно рассчитать в соответствии со следующей формулой (см., *например*, Reagan-Shaw et al., FASEB J., 22(3):659-661, 2008, который включен сюда в качестве ссылки):

$$\text{ЭДЧ (мг/кг)} = \text{доза для животного (мг/кг)} \times (\text{K}_m \text{ животного} / \text{K}_m \text{ человека})$$

Использование коэффициентов K_m в конверсии приводит к более точным значениям НЕД, которые основаны на площади поверхности тела (BSA), а не только на массе тела. Значения K_m для людей и различных животных хорошо известны. Например, K_m для человека массой в среднем 60 кг (с ППТ 1,6 м²) составляет 37, тогда как у ребенка с массой тела 20 кг (ППТ 0,8 м²) K_m будет составлять 25. K_m для некоторых релевантных животных моделей также хорошо известны, включая: K_m для мышей 3 (с учетом массы 0,02 кг и ППТ 0,007); K_m для хомяка 5 (с учетом массы 0,08 кг и ППТ 0,02); K_m для крысы 6 (с учетом массы 0,15 кг и ППТ 0,025) и K_m для обезьяны 12 (с учетом массы 3 кг и ППТ 0,24).

Точные количества терапевтической композиции зависят от суждения практикующего врача и являются индивидуальными для каждого человека. Тем не менее, рассчитанная доза НЕД может быть использована как общая рекомендация. Другие факторы, влияющие на дозу, включают физическое и клиническое состояние пациента, путь введения, предполагаемую цель лечения и эффективность, стабильность и токсичность конкретного терапевтического состава.

Фактическое количество дозы соединения настоящего изобретения или композиции, содержащей соединение настоящего изобретения, вводимой субъекту или пациенту, может определяться физическими и физиологическими факторами, такими как возраст, пол, масса тела, тяжесть состояния, тип заболевания, подвергаемого лечению, предшествующих или одновременных терапевтических вмешательств, идиопатии субъекта или пациента и пути введения. Эти факторы могут быть определены квалифицированным специалистом. Практикующий врач, ответственный за введение, обычно определяет концентрацию активного ингредиента(ов) в композиции и соответствующую дозу(ы) для отдельного субъекта или пациента. Лечащий врач может корректировать дозировку в случае каких-либо осложнений.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтически эффективное количество представляет собой суточную дозу от примерно 0,1 мг до примерно 500 мг соединения. В некоторых вариантах суточная доза составляет от примерно 1 мг до примерно 300 мг соединения. В некоторых вариантах суточная доза составляет от примерно 10 мг до примерно 200 мг соединения. В некоторых вариантах суточная доза составляет около 25 мг соединения. В других вариантах суточная доза составляет около 75 мг соединения. В других вариантах суточная доза составляет примерно 150 мг соединения. В дополнительных вариантах суточная доза составляет от примерно 0,1 мг до примерно 30 мг соединения. В некоторых вариантах суточная доза составляет от примерно 0,5 мг до примерно 20 мг соединения. В некоторых вариантах суточная доза составляет от примерно 1 мг до примерно 15 мг соединения. В некоторых вариантах суточная доза составляет от примерно 1 мг до примерно 10 мг соединения. В некоторых вариантах суточная доза составляет от примерно 1 мг до примерно 5 мг соединения.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтически эффективное количество представляет собой суточную дозу 0,01-25 мг соединения на кг массы тела. В некоторых

вариантах суточная доза составляет 0,05-20 мг соединения на кг массы тела. В некоторых вариантах суточная доза составляет 0,1-10 мг соединения на кг массы тела. В некоторых вариантах суточная доза составляет 0,1-5 мг соединения на кг массы тела. В некоторых вариантах суточная доза составляет 0,1-2,5 мг соединения на кг массы тела.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтически эффективное количество представляет собой суточную дозу 0,1-1000 мг соединения на кг массы тела. В некоторых вариантах суточная доза составляет 0,15-20 мг соединения на кг массы тела. В некоторых вариантах суточная доза составляет 0,20-10 мг соединения на кг массы тела. В некоторых вариантах суточная доза составляет 0,40-3 мг соединения на кг массы тела. В некоторых вариантах суточная доза составляет 0,50-9 мг соединения на кг массы тела. В некоторых вариантах суточная доза составляет 0,60-8 мг соединения на кг массы тела. В некоторых вариантах суточная доза составляет 0,70-7 мг соединения на кг массы тела. В некоторых вариантах суточная доза составляет 0,80-6 мг соединения на кг массы тела. В некоторых вариантах суточная доза составляет 0,90-5 мг соединения на кг массы тела. В некоторых вариантах суточная доза составляет от примерно 1 мг до примерно 5 мг соединения на кг массы тела.

Эффективное количество обычно варьируется от примерно 0,001 мг/кг до примерно 1000 мг/кг, от примерно 0,01 мг/кг до примерно 750 мг/кг, от примерно 0,1 мг/кг до примерно 500 мг/кг, от примерно 0,2 мг/кг до примерно 250 мг/кг, от примерно 0,3 мг/кг до примерно 150 мг/кг, от примерно 0,3 мг/кг до примерно 100 мг/кг, от примерно 0,4 мг/кг до примерно 75 мг/кг, от примерно 0,5 мг/кг до примерно 50 мг/кг, от примерно 0,6 мг/кг до примерно 30 мг/кг, от примерно 0,7 мг/кг до примерно 25 мг/кг, от примерно 0,8 мг/кг до примерно 15 мг/кг, от примерно 0,9 мг/кг до примерно 10 мг/кг, от примерно 1 мг/кг до примерно 5 мг/кг, от примерно 100 мг/кг до примерно 500 мг/кг, от примерно 1,0 мг/кг до примерно 250 мг/кг или от примерно 10,0 мг/кг до примерно 150 мг/кг при однократном или более введении дозы ежедневно в течение одного или нескольких дней (конечно, в зависимости от способа введения и факторов, обсуждавшихся выше). Другие подходящие диапазоны доз включают от 1 до 10000 мг в сутки, от 100 до 10000 мг в сутки, от 500 до 10000 мг в сутки и от 500 до 1000 мг в сутки. В некоторых конкретных вариантах осуществления количество составляет менее 10000 мг в день в диапазоне, например, от 750 мг до 9000 мг в день.

Эффективное количество может быть менее 1 мг/кг/сутки, менее 500 мг/кг/сутки, менее 250 мг/кг/сутки, менее 100 мг/кг/сутки, менее 50 мг/кг/сутки, менее 25 мг/кг/сут, менее 10 мг/кг/сут или менее 5 мг/кг/сут. Альтернативно она может находиться в диапазоне от 1 мг/кг/день до 200 мг/кг/день. Например, что касается лечения пациентов с COVID-19, стандартная доза может представлять собой количество, которое снижает концентрацию белка в моче по меньшей мере на 40% по сравнению с не леченым субъектом или пациентом. В другом варианте осуществления стандартная доза представляет собой количество, которое снижает концентрацию белка в моче до уровня, который находится в пределах $\pm 10\%$ от уровня белка в моче здорового субъекта или

пациента.

В других неограничивающих примерах доза может также составлять примерно 1 мкг/кг/масса тела, примерно 5 мкг/кг/масса тела, примерно 10 мкг/кг/масса тела, примерно 50 мкг/кг/масса тела, примерно 100 мкг/кг/масса тела, примерно 200 мкг/кг/масса тела, примерно 350 мкг/кг/масса тела, примерно 500 мкг/кг/масса тела, примерно 1 мг/кг/масса тела, примерно 5 мг/кг/масса тела, примерно 10 мг/кг/масса тела, примерно 50 мг/кг/масса тела, примерно 100 мг/кг/масса тела, от примерно 200 мг/кг/масса тела, примерно 350 мг/кг/масса тела, от примерно 500 мг/кг/масса тела, до примерно 1000 мг/кг/масса тела или более на введение, и любой диапазон, который можно получить в этих пределах. В неограничивающих примерах выводимого диапазона из чисел, перечисленных в данном документе, находится диапазон от примерно 1 мг/кг/масса тела до примерно 5 мг/кг/масса тела, диапазон от примерно 5 мг/кг/масса тела до примерно 100 мг/кг/масса тела, от примерно 5 микрограмм/кг/вес тела до примерно 500 миллиграмм/кг/вес тела и т.д., исходя из количества, описанного выше.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция настоящего изобретения может содержать, например, по меньшей мере примерно 0,1% соединения настоящего изобретения. В других вариантах осуществления соединение настоящего изобретения может составлять от примерно 2% до примерно 75% массы единицы или, например, от примерно 25% до примерно 60%, и любой диапазон, который можно получить из этого числа.

Предусмотрены однократные или многократные дозы агентов. Специалист в данной области техники может определить необходимые интервалы времени для доставки нескольких доз, используя рутинные эксперименты. Например, субъектам или пациентам можно вводить две дозы в день с интервалами приблизительно в 12 часов. В некоторых вариантах осуществления агент вводят один раз в сутки.

Агент(ы) можно вводить по стандартной схеме. В контексте данного документа термин «стандартная схема» относится к заранее определенному назначенному периоду времени. Стандартный график может охватывать периоды времени, которые идентичны или различаются по длине, при условии, что график определен заранее. Например, стандартная схема может включать введение дважды в сутки, раз в сутки, раз в двое суток, раз в трое суток, раз в четверо суток, раз в пять суток, раз в шесть суток, раз в неделю, раз в месяц или в любое установленное количество суток или недель между ними. В качестве альтернативы, заранее установленный стандартный график может включать в себя введение два раза в день в течение первой недели, а затем ежедневно в течение нескольких месяцев и *т. д.* В других вариантах осуществления изобретения предусмотрено, что агенты можно принимать перорально и что время приема может зависеть или не зависеть от приема пищи. Так, например, средство можно принимать каждое утро и/или каждый вечер, независимо от того, когда субъект или пациент ел или будет есть.

Неограничивающие конкретные составы включают полимерные дисперсии CDDO-

Me (см. публикацию заявки на патент США № 2009/0048204, поданную 13 августа 2008 г., которая включена в настоящий документ в качестве ссылки). Некоторые из описанных там составов проявляли более высокую биодоступность, чем составы микронизированной Формы А или нанокристаллической Формы А. Кроме того, составы на основе полимерной дисперсии продемонстрировали дополнительные неожиданные улучшения пероральной биодоступности по сравнению с микронизированными составами Формы В. Например, сополимер метакриловой кислоты, составы типа С и НРМС-Р показали наибольшую биодоступность у подопытных обезьян.

IV. Комбинированная терапия

Помимо использования в качестве монотерапии, соединения по настоящему изобретению могут также найти применение в комбинированной терапии. Эффективную комбинированную терапию можно обеспечить посредством одной композиции или одного фармакологического состава, которые содержат оба агента, или двух разных композиций или составов, вводимых одновременно, при этом одна композиция содержит соединение по данному изобретению, а другая содержит второй(ые) агент(ы). В альтернативном варианте терапия может проводиться до или после лечения другим агентом с интервалами, варьирующимися от минут до месяцев.

Можно использовать различные комбинации, например, когда соединение настоящего изобретения представляет собой «А», а «В» представляет собой вторичный агент, неограничивающие примеры которого описаны ниже:

A/V/A V/A/V V/B/A A/A/V A/V/V V/A/A A/V/V/V V/A/V/V

V/V/V/A V/B/A/V A/A/V/V A/V/A/V A/V/V/A V/B/A/A

V/A/V/A V/A/A/V A/A/A/V V/A/A/A A/V/A/A A/A/V/A

Предполагается, что другие терапевтические агенты могут быть использованы в сочетании с лечением по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает применение одного или нескольких других способов лечения COVID-19, включая применение противовирусного средства, антитромбоцитарного препарата, антикоагулянта или стероида. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает применение одного или нескольких других способов лечения COVID-19, включая применение ингибитора протеазы SARS-CoV-2, антитромбоцитарных препаратов, антикоагулянта, человеческого типа I интерферон, кортикостероид или ремдесивир.

В некоторых вариантах осуществления противовирусное лекарственное средство представляет собой балоксавир, хлорохинфосфат, фавипиравир, ингибитор вирусной протеазы (например, лопинавир, атазанавир, дарунавир, нелфинавир, тиронавир, саквинавир, типранавир), гидроксихлорохин, ингибитор нейраминидазы (например, осельтамивир), ремдесивир, GS-441524, GS-443902, моноклональное антитело, специфичное к SARS-CoV-2 (например, касиривимаб (REGN10933), имдевимаб (REGN10987), бамланивимаб (LY-CoV555), этесевимаб (LY-CoV016), VIR-7831 (GSK4182136), AZD7442, COVID-GUARD (STI-1499), COVI-AMG (STI-2020)) или

умифеновир.

В некоторых вариантах осуществления антитромбоцитарное лекарственное средство представляет собой аспирин, антагонист рецептора АДФ (например, тиклопидин, клопидогрел, кангрелор, прасугрел, тикагрелор, тиенопиридин) или ингибитор рецептора гликопротеина IIb/IIIa (например, абциксимаб, эптифибатид, тикофибан).

В некоторых вариантах осуществления антикоагулянт представляет собой ривароксабан, аписабан, дипиридамол, цилостазол, атроментин, эдоксабан, фондапринукс, бетриксабан, летаксабан, эрибаксабан, гирудин, ингибитор тромбина (например, лепирудин, десирудин, дабигатран, бивалирудин, ксимелагатран), аргатробан, батроксобин, гементин, низкомолекулярный гепарин, нефракционированный гепарин, витамин Е или антагонист витамина К (например, варфарин (Кумадин), аценокумарол, фенпрокумон, фениндион).

Интерфероны человека I типа (IFN) представляют собой большую подгруппу белков-интерферонов, которые помогают регулировать активность иммунной системы. Типы млекопитающих обозначаются IFN- α (альфа), IFN- β (бета), IFN- κ (каппа), IFN- δ (дельта), IFN- ϵ (эпсилон), IFN- τ (тау), IFN- ω (омега) и IFN- ζ (зета, также известный как лимитин). Интерфероны I типа продемонстрировали эффективность против репликации различных вирусов, включая вирус Зика, вирус чикунгунья, флавивирuses и вирус гепатита С. «Интерфероновые соединения» включают интерферон-альфа, аналоги интерферон-альфа, производные интерферона-альфа, конъюгаты интерферон-альфа, интерферон-бета, аналоги интерферона-бета, производные интерферона-бета, конъюгаты интерферона-бета и их смеси. Весь белок или его фрагменты могут быть слиты с другими пептидами и белками, такими как иммуноглобулины и другие цитокины. Конъюгаты интерферона-альфа и интерферона-бета могут представлять собой, например, композицию, содержащую интерферон-бета, связанный с неприродным полимером, содержащим полиалкиленгликолевую группу. Предпочтительные соединения интерферона включают Roferon®, Intron®, Alferon®, Infergen®, Omniferon®, Alfacon-1, интерферон-альфа, аналоги интерферона-альфа, пегилированный интерферон-альфа, полимеризованный интерферон-альфа, димеризованный интерферон-альфа, интерферон-альфа, конъюгированный с носителями, интерферон-альфа в виде перорального ингалятора, интерферон-альфа в виде инъекционных композиций, интерферон-альфа в виде композиции для местного применения, аналоги Roferon®, аналоги Intron®, аналоги Alferon® и аналоги Infergen®, аналоги Omniferon®, аналоги Alfacon-1, интерферон бета, Avonex™, Betaseron™, Betaferon™, Rebif™, аналоги интерферона-бета, пегилированный интерферон-бета, полимеризованный интерферон-бета, димеризованный интерферон-бета, интерферон-бета, конъюгированный с носителями, интерферон-бета в качестве перорального ингалятора, интерферон-бета в виде инъекционной композиции, интерферон-бета в виде композиции для местного применения, аналоги Avonex™, Betaseron™, аналоги Betaferon™ и аналоги Rebif™. В качестве альтернативы также могут быть использованы агенты, которые индуцируют продукцию интерферона-альфа или

интерферона-бета или имитируют действие интерферона-альфа или интерферона-бета. Индукторы интерферона включают тилорон, поли(I)-поли(C), имихимод, криданимод, бропиримин.

Предполагается, что другие агенты могут быть использованы в сочетании с некоторыми аспектами настоящего изобретения для улучшения терапевтической эффективности лечения. Эти дополнительные средства включают противовирусные препараты, кортикостероиды (*например*, дексаметазон, гидрокортизон, метилпреднизолон, преднизолон, будесонид), противоревматические препараты (*например*, анакинра, барицитиниб, сарилумаб, тоцилизумаб), хлорохин, децитабин, гидроксихлорохин, ремдесивир, фавипиравир, лопинавир, ритонавир, аскорбиновая кислота, макролидный антибиотик (*например*, азитромицин), колхицин, простациклин (*например*, эпопростенол, илопрост), интерферон (*например*, IFN бета-1a, IFN бета-1b, пегинтерферон бета-1a, IFN альфа, ранний IFN альфа-2b), оксид азота, противоопухолевое средство (*например*, силтуксимаб, руксолитиниб), сиролимус, витамин D, цинк, ингибитор АСЕ, блокатор рецепторов ангиотензина II, антикоагулянт, фамотидин, флувоксамин, ингибиторы HMG-CoA-редуктазы (*например*, статины), иммуноглобулин (*например*, объединенная плазма крови взрослого человека, объединенная плазма лиц, выздоровевших от COVID-19), противогельминтное средство (*например*, ивермектин, никлозамид), нитазоксанид, нестероидное противовоспалительное средство (*например*, ибупрофен, индометацин) и тромболитическое средство (*например*, t-PA).

V. Характеристики пациентов, которые могут быть исключены из лечения бардоксолон метилом

Несколько клинических исследований показали, что лечение бардоксолон метилом улучшает маркеры почечной функции (включая расчетную скорость клубочковой фильтрации или eGFR), инсулинорезистентность и эндотелиальную дисфункцию (Pergola et al., 2011). Эти наблюдения привели к началу крупного исследования фазы 3 (BEACON) бардоксолон метила у пациентов с СКД 4 стадии и диабетом 2 типа. Первичной конечной точкой в исследовании BEACON была комбинация прогрессирования до терминальной стадии почечной недостаточности (ESRD) и смертности от всех причин. Это исследование было прекращено из-за избыточного количества тяжелых нежелательных явлений и смертности в группе пациентов, получавших бардоксолон метил.

Как обсуждается ниже, последующий анализ данных исследования BEACON показал, что большинство тяжелых нежелательных явлений и летальных исходов связаны с сердечной недостаточностью и тесно связаны с наличием одного или нескольких факторов риска, включая: (a) повышенные исходные уровни натрийуретического пептида В-типа (BNP; *например*, >200 пг/мл); (b) исходная eGFR <20; (c) история левосторонней болезни сердца; (d) высокое исходное отношение альбумина к креатинину (ACR; *например*, >300 мг/г, определяемое тест-полосками протеинурии 3+); и (e) пожилой возраст (*например*, >75 лет). Анализ показал, что события сердечной недостаточности, вероятно, были связаны с развитием острой перегрузки жидкостью в первые три-четыре

недели лечения бардоксолон метилом и что это могло быть связано с ингибированием передачи сигналов эндотелина-1 в почках. Предыдущее исследование антагониста рецептора эндотелина у пациентов с СКД 4 стадии было прекращено из-за картины нежелательных явлений и смертности, очень похожей на ту, что была обнаружена в исследовании BEACON. Последующие неклинические исследования подтвердили, что бардоксолон метил в физиологически значимых концентрациях ингибирует экспрессию эндотелина-1 в эпителиальных клетках проксимальных канальцев почек и ингибирует экспрессию рецепторов эндотелина в мезангиальных и эндотелиальных клетках человека. Соответственно, пациенты с риском нежелательных явлений из-за ингибирования передачи сигналов эндотелина могут быть исключены из будущего клинического применения бардоксолон метила.

Настоящее изобретение касается новых способов лечения симптомов и осложнений COVID-19, которые включают модификацию базальной мембраны клубочков в качестве значительного способствующего фактора. Это также касается приготовления фармацевтических композиций для лечения таких нарушений. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пациентов для лечения отбирают на основании нескольких критериев: (1) диагноз расстройства, при котором эндотелиальная дисфункция является существенным фактором; (2) отсутствие повышенных уровней натрийуретического пептида В-типа (BNP; *например*, титры BNP должны быть <200 пг/мл); (3) отсутствие хронического заболевания почек (*например*, eGFR > 60) или отсутствие выраженного хронического заболевания почек (*например*, eGFR > 45); (4) отсутствие в анамнезе левостороннего миокардита; и (5) отсутствие высокого ACR (*например*, ACR ниже 300 мг/г). В некоторых вариантах осуществления изобретения исключены пациенты с диагнозом диабета 2 типа. В некоторых вариантах осуществления изобретения исключаются пациенты с диагнозом рак. В некоторых вариантах реализации исключаются пациенты пожилого возраста (*например*, старше 75 лет). В некоторых вариантах осуществления пациенты находятся под пристальным наблюдением на предмет быстрого увеличения массы тела, свидетельствующего о перегрузке жидкостью. *Например*, пациенты могут быть проинструктированы ежедневно взвешиваться в течение первых четырех недель лечения и обращаться к лечащему врачу, если наблюдается увеличение веса более чем на пять фунтов.

В настоящем документе предусмотрены соединения, которые можно использовать для лечения коронавирусной (*например*, бета-коронавирусной; *например*, SARS-CoV-2) инфекции, а также для лечения или предотвращения ее симптомов или осложнений у пациента с исходным уровнем BNP который не повышен (*например*, меньше или равен 200 пг/мл). В настоящем документе представлены соединения, которые можно использовать для лечения коронавирусной (*например*, бета-коронавирусной; *например*, SARS-CoV-2) инфекции, а также для лечения или профилактики ее симптомов или осложнений у пациента с исходной eGFR больше чем 20, больше 25, больше 30, больше 35, больше 40, больше 45, больше 50, больше 55 или больше 60 мл/мин/1,73 м². В

настоящем документе предусмотрены соединения, которые можно использовать для лечения коронавирусной (например, бета-коронавирусной; например, SARS-CoV-2) инфекции, а также для лечения или профилактики ее симптомов или осложнений у пациента с невысоким исходным отношением альбумина к креатинину (например, меньше или равно 300 мг/г). В настоящем документе предусмотрены соединения, которые можно использовать для лечения инфекции, вызванной коронавирусом (например, бета-коронавирусом; например, SARS-CoV-2), а также для лечения или предотвращения его симптомов или осложнений у пациента без левостороннего поражения миокарда в анамнезе.

А. BEACON Исследование

1. Дизайн исследования

Исследование 402-C-0903, озаглавленное «Bardoxolone Methyl Evaluation in Patients with Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes: The Occurrence of Renal Events» (BEACON) представляло собой фазу 3, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, многоцентровое, многоцентровое исследование с параллельными группами, предназначенное для сравнения эффективности и безопасности бардоксолона метила (BARD) по сравнению с плацебо (PBO) у пациентов с хронической болезнью почек 4 стадии и диабетом 2 типа. В общей сложности 2185 пациентов были рандомизированы в соотношении 1:1 для приема один раз в день бардоксолона метила (20 мг) или плацебо. Первичной конечной точкой эффективности исследования было время до первого события в комбинированной конечной точке, определяемой как терминальная стадия почечной недостаточности (ESRD; потребность в хроническом диализе, трансплантация почки или почечная смерть) или сердечно-сосудистая (CV) смерть. Исследование имело три вторичных конечных точки эффективности: (1) изменение расчетной скорости клубочковой фильтрации (eGFR); (2) время до первой госпитализации по поводу сердечной недостаточности или смерти от сердечной недостаточности; и (3) время до первого события комбинированной конечной точки, состоящей из нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта, госпитализации по поводу сердечной недостаточности или сердечно-сосудистой смерти.

Подгруппа пациентов BEACON согласилась на дополнительные 24-часовые оценки, включая амбулаторный мониторинг артериального давления (СМАД) и 24-часовой сбор мочи. Независимый комитет по рассмотрению событий (EAC), не осведомленный о назначении исследуемого лечения, оценивал, соответствуют ли почечные, сердечно-сосудистые и неврологические события заранее определенным определениям первичных и вторичных конечных точек. IDMC, состоящий из внешних клинических экспертов при поддержке независимой статистической группы, проанализировал неслепые данные о безопасности на протяжении всего исследования и дал соответствующие рекомендации.

2. Демография и базовые характеристики населения

В таблице 4 представлены сводные статистические данные по отдельным

демографическим и исходным характеристикам пациентов, включенных в программу BEACON. Демографические характеристики были сопоставимы между двумя группами лечения. Во всех группах лечения средний возраст составил 68,5 лет, 57% пациентов были мужчинами. В группе бардоксолон метила было немного больше пациентов в возрастной подгруппе ≥ 75 лет, чем в группе плацебо (27% в группе бардоксолон метила по сравнению с 24% в группе плацебо). Средний вес и BMI в обеих группах лечения составили 95,2 кг и 33,8 кг/м², соответственно. Исходная функция почек в целом была одинаковой в двух группах лечения; средняя исходная eGFR, измеренная по уравнению модифицированной диеты при заболеваниях почек (MDRD) с 4 переменными, составляла 22,5 мл/мин/1,73 м², а среднее геометрическое соотношение альбумин/креатинин (ACR) составляло 215,5 мг/г для групп комбинированного лечения.

Таблица 4. Выберите демографические и исходные характеристики пациентов с бардоксолон метилом (BARD) в сравнении с плацебо (PBO) в исследовании BEACON (популяция ITT)

	BARD N=1088	PBO N=1097	Всего N=2185
Пол, n (%)			
Мужской	626 (58)	625 (57)	1251 (57)
Женский	462 (42)	472 (43)	934 (43)
Возраст на момент информированного согласия (лет)			
n	1088	1097	2185
Среднее значение (SD)	68,9 (9,7)	68,2 (9,4)	68,5 (9,6)
Диапазон (мин, макс)	32, 92	29, 93	29, 93
Возрастная подгруппа, n (%)			
<75	786 (72)	829 (76)	1615 (74)
≥ 75	302 (27)	268 (24)	570 (26)
Масса (кг)			
n	1087	1097	2184
Среднее значение (SD)	95,1 (22,0)	95,3 (21,1)	95,2 (21,5)
Диапазон (мин, макс)	46, 194	45, 186	45, 194
BMI (кг/м²)			
n	1087	1097	2184

Среднее значение (SD)	33,7 (7,1)	33,9 (7,2)	33,8 (7,1)
Диапазон (мин, макс)	19, 93	19, 64	19, 93
eGFR (мл/мин/1,73 м²) среднее (SD)			
n	1088	1097	2185
Среднее значение (SD)	22,4 (4,3)	22,5 (4,6)	22,5 (4,5)
Диапазон (мин, макс)	13, 34	13, 58	13, 58
eGFR MDRD подгруппа, n (%)			
15 - <20	325 (30)	347 (32)	672 (31)
20 - <25	399 (37)	366 (33)	765 (35)
25 - <30	311 (29)	318 (29)	629 (29)
ACR (мг/г) среднее геометрическое			
n	1088	1097	2185
Среднее геометрическое	210,4	220,7	215,5
(ДИ 95%)	(188, 236)	(196, 249)	(198, 234)
Диапазон (мин, макс)	<1, 4581	<1, 79466	<1, 79466
Подгруппа ACR, n (%)			
<30	200 (18)	211 (19)	411 (19)
30-300	348 (32)	308 (28)	656 (30)
>300	540 (50)	578 (53)	1118 (51)

Пациентам назначали плацебо или 20 мг бардоксолон метила один раз в день.

В. BEACON Результаты

1. Влияние бардоксолон метила на eGFR

В среднем у пациентов, принимавших бардоксолон метил, ожидалось повышение eGFR, которое происходило к 4-й неделе лечения и оставалось выше исходного уровня до 48-й недели. Напротив, у пациентов, получавших плацебо, в среднем показатели не изменились или незначительно снизились по сравнению с исходным уровнем. Доля пациентов со снижением eGFR была заметно снижена у пациентов, получавших лечение бардоксолон метилом, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Траектории eGFR и доли пациентов со снижением, наблюдаемые в BEACON после одного года

лечения, соответствовали смоделированным ожиданиям и результатам исследования BEAM (RTA402-C-0804). Как показано в Таблице 5, количество пациентов, у которых развились серьезные нежелательные явления (SAE) с нарушением функции почек и мочевыводящих путей, было ниже в группе бардоксолон метила, чем в группе плацебо (52 против 71 соответственно). Кроме того, как обсуждается в следующем разделе, в группе, принимавшей бардоксолон метил, наблюдалось немного меньше случаев ESRD, чем в группе плацебо. В совокупности эти данные свидетельствуют о том, что лечение бардоксолон метилом не ухудшало почечное состояние остро или с течением времени.

Таблица 5. Частота серьезных нежелательных явлений, возникших после лечения, в исследовании BEACON в каждом классе основных систем органов (безопасная популяция)

Класс системы органов MedDRA	Плацебо N=1093 n (%)	Бардоксолон метил N=1092 n (%)
Пациенты с любым серьезным нежелательным явлением	295 (27)	363 (33)
Количество серьезных нежелательных явлений	557	717
Нарушения со стороны сердца	84 (8)	124 (11)
Инфекции и инвазии	63 (6)	79 (7)
Почечные и расстройства мочеиспускания	71 (6)	52 (5)
Нарушения обмена веществ и питания	42 (4)	51 (5)
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	39 (4)	46 (4)
Заболевания органов дыхания, грудной клетки и средостения	32 (3)	43 (4)
Нарушения со стороны нервной системы	35 (3)	37 (3)
Общие расстройства и нарушения в месте введения	20 (2)	29 (3)
Нарушения со стороны сосудов	18 (2)	20 (2)

Травмы, отравления и процедурные осложнения	17 (2)	19 (2)
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	13 (1)	21 (2)
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	11 (1)	20 (2)
Новообразования доброкачественные, злокачественные и неуточненные (в т.ч. кисты и полипы)	10 (1)	11 (1)
Гепатобилиарные расстройства	8 (1)	4 (<1)
Нарушения психики	3 (<1)	3 (<1)
Заболевания глаз	2 (<1)	3 (<1)
Лабораторные и инструментальные данные	2 (<1)	3 (<1)
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	3 (<1)	2 (<1)
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	1 (<1)	4 (<1)
Заболевания уха и лабиринта	1 (<1)	3 (<1)
Эндокринные расстройства	1 (<1)	1 (<1)
Нарушения иммунной системы	0	2 (<1)
Хирургические и медицинские процедуры	0	2 (<1)

В таблицу включены только серьезные нежелательные явления, начавшиеся более чем через 30 дней после приема пациентом последней дозы исследуемого препарата. Подсчеты и знаменатели в заголовке столбца представляют собой количество пациентов в группе безопасности. Каждый пациент учитывается не более одного раза в каждом классе системы органов и предпочтительном термине.

2. Основной составной результат в BEACON

В таблице 6 представлены сводные данные о признанных первичных конечных точках, имевших место до даты окончания исследования (18 октября 2012 г.) или до нее. Несмотря на небольшое снижение числа случаев ESRD в группах бардоксолон метила по

сравнению с группами плацебо, количество комбинированных первичных конечных точек было одинаковым в двух группах лечения (HR=0,98) из-за небольшого увеличения случаев смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, как показано на графиках анализа времени до первого сложного первичного события.

Таблица 6. Установленные первичные конечные точки для бардоксолон метила (BARD) по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (PBO) в исследовании BEACON (популяция ИТТ)

	PBO N=1097 n (%)	BARD N=1088 n (%)	Коэффициент опасности (95% CI)^a	р- значение^b
Композитный первичный результат эффективности	69 (6)	69 (6)	0,98 (0,70, 1,37)	0,92
Первое событие пациента				
Терминальная стадия почечной недостаточности (ESRD)	51 (5)	43 (4)		
Хронический диализ	47 (4)	40 (4)		
Трансплантация почки	3 (<1)	1 (<1)		
Почечная смерть	1 (<1)	2 (<1)		
CV смерть	18 (2)	26 (2)		

^a Отношение рисков (бардоксолон метил/плацебо) и 95% доверительный интервал (CI) оценивали с использованием модели пропорциональных рисков Кокса с группой лечения, непрерывной исходной eGFR и непрерывным исходным логарифмом ACR в качестве ковариантов. Был использован метод Бреслоу для обработки ничьих во времени события.

^b При сравнении групп лечения использовался критерий хи-квадрат типа 3 SAS и двустороннее значение р, связанное с переменной группы лечения в модели пропорциональных рисков Кокса.

С. Влияние бардоксолон метила на сердечную недостаточность и артериальное давление

1. Признанная сердечная недостаточность в BEACON

Данные в Таблице 7 представляют собой постфактум анализ демографических и некоторых лабораторных параметров пациентов BEACON, стратифицированных по группам лечения и частоте подтвержденных случаев сердечной недостаточности. Число пациентов с сердечной недостаточностью включает все события до последней даты контакта (ИТТ-популяция).

Сравнение исходных характеристик пациентов с подтвержденными случаями

сердечной недостаточности показало, что пациенты с сердечной недостаточностью, получавшие лечение бардоксолоном метилом и плацебо, с большей вероятностью имели в анамнезе сердечно-сосудистые заболевания и сердечную недостаточность и имели более высокие исходные значения натрийуретического пептида В-типа (BNP) и интервала QTc с коррекцией по Фредериксу (QTcF). Несмотря на то, что риск сердечной недостаточности был выше у пациентов, получавших бардоксолоном метил, эти данные свидетельствуют о том, что развитие сердечной недостаточности в обеих группах, по-видимому, связано с традиционными факторами риска сердечной недостаточности. Исходный уровень ACR был значительно выше у пациентов, получавших бардоксолоном метил, с явлениями сердечной недостаточности, чем у пациентов без сердечной недостаточности. Также следует отметить, что средний исходный уровень BNP у пациентов с сердечной недостаточностью в обеих группах лечения был значительно повышен, что позволяет предположить, что эти пациенты, вероятно, имели задержку жидкости и имели субклиническую сердечную недостаточность до рандомизации.

Таблица 7. Выберите демографические и исходные характеристики для пациентов с бардоксолоном метилом и плацебо, стратифицированных по статусу сердечной недостаточности

Пациенты	С сердечной недостаточностью		Без сердечной недостаточности		Всего	
	BARD (N=103)	PBO (N=57)	BARD (N=985)	PBO (N=1040)	BARD (N=1088)	PBO (N=1097)
Возраст (лет), среднее значение \pm стандартное отклонение	70,3 \pm 9	69,2 \pm 8,2	68,7 \pm 9,8	68,1 \pm 9,5	68,9 \pm 9,7	68,2 \pm 9,4
История CVD, N (%)	80 (78) ^a	47 (82) ^b	529 (54)	572 (55)	609 (56)	619 (56)
История HF, N (%)	36 (35) ^a	21 (37) ^b	130 (13)	133 (13)	166 (15)	154 (14)
История MI, N (%)	33 (32) ^a	22 (39) ^b	185 (19)	188 (18)	218 (20)	210 (19)
История A-FIB, N (%)	4 (4)	3 (5)	46 (5)	40 (4)	50 (5)	43 (4)
Одновременное применение лекарств, N (%)						
ACEi/ARB	35 (34) ^a	16 (28) ^b	659 (67)	701 (67)	694 (64)	717 (65)
Мочегонное	39 (38) ^a	15 (26) ^b	528 (54)	586 (56)	567 (52)	601 (55)
Бета-блокатор	38 (37) ^a	23 (40)	482 (49)	506 (49)	520 (48)	529 (48)

Статин	57 (55)	26 (46) ^b	640 (65)	721 (69)	697 (64)	747 (68)
Блокатор кальциевых каналов	25 (24) ^a	17 (30) ^b	406 (41)	467 (45)	431 (40)	484 (44)
eGFR (мл/мин/1,73 м²), Среднее ± CO	21,7 ± 4,6	22,2 ± 4,7	22,5 ± 4,2	22,5 ± 4,6	22,4 ± 4,3	22,5 ± 4,6
ACR (мг/г), Средн. геом.	353,9 ^a	302,0	199,3	216,9	210,4	220,7
SBP (мм рт. ст.), среднее значение ± SD	139,5 ± 13,3	142,3 ± 11,2	139,5 ± 11,6	139,6 ± 11,8	139,5 ± 11,7	139,8 ± 11,8
DBP (мм рт. ст.), среднее значение ± SD	66,4 ± 9,1 ^a	69,1 ± 8,8	70,4 ± 8,7	70,8 ± 8,6	70,1 ± 8,8	70,7 ± 8,7
BNP (пг/мл)						
Среднее ± CO	526,0 ± 549,4 ^a	429,8 ± 434,3 ^b	223,1 ± 257,5	232,3 ± 347,1	251,2 ± 309,1	242,7 ± 354,7
>100, N (%)	78 (76) ^a	43 (75) ^b	547 (56)	544 (52)	625 (57)	587 (54)
QTcF (мс)						
Среднее ± CO	447,9 ± 31,2 ^{a, c}	432,5 ± 27,6 ^b	425,3 ± 27,8	424,7 ± 27,9	427,4 ± 28,9	425,1 ± 28
>450, N (%)	40 (39) ^a	14 (25)	170 (17)	167 (16)	210 (19)	181 (16)

a p < 0,05 для пациентов с BARD с HF по сравнению с пациентами с BARD без HF

b p < 0,05 для пациентов с PBO с HF по сравнению с пациентами с PBO без HF

c p < 0,05 для пациентов с BARD и PBO с HF

2. Оценка клинических параметров, связанных с увеличением BNP

В качестве суррогата задержки жидкости был проведен ретроспективный анализ подгруппы пациентов, для которых данные BNP были доступны на исходном уровне и на 24-й неделе. У пациентов в группе бардоксолон метила наблюдалось значительно большее увеличение BNP, чем у пациентов в группе плацебо (среднее значение ± стандартное отклонение: 225 ± 598 против 34 ± 209 пг/мл, p < 0,01). Также была отмечена более высокая доля пациентов, получавших бардоксолон метил, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, с увеличением BNP на 24-й неделе (Таблица 8).

Увеличение BNP на неделе 24, по-видимому, не было связано с исходным уровнем BNP, исходной eGFR, изменениями eGFR или изменениями ACR. Однако только у пациентов, получавших лечение бардоксолон метилом, исходный уровень ACR

достоверно коррелировал с изменениями BNP на 24-й неделе по сравнению с исходным уровнем, что свидетельствует о том, что склонность к задержке жидкости может быть связана с исходной тяжестью почечной дисфункции, определяемой статусом альбуминурии, а не с общими изменениями функции почек, оцениваемыми по eGFR (Табл. 9).

Кроме того, эти данные свидетельствуют о том, что увеличение eGFR, которое имеет клубочковое происхождение, отличается анатомически, поскольку регуляция натрия и воды происходит в почечных канальцах.

Таблица 8. Анализ значений BNP и eGFR для бардоксолон метила по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, стратифицированными по изменениям BNP по сравнению с исходным уровнем на 24-й неделе

Изменение BNP WK24	Лечение	N	Медиана BL BNP	Средняя BL eGFR	Средняя WK24 ΔeGFR
<25% Увеличение	PBO	131	119,0	23,5	-0,6
	BARD	84	187,0	22,3	6,1
от 25% до 100% Увеличение	PBO	48	102,5	22,0	0,4
	BARD	45	119,0	22,7	5,5
≥100% Увеличение	PBO	37	143,5	23,1	0,1
	BARD	82	155,0	21,9	7,6

Апостериорный анализ изменений BNP в BEACON на 24-й неделе.

Таблица 9. Корреляция между изменениями BNP по сравнению с исходным уровнем на 24-й неделе и исходным ACR у пациентов с бардоксолон метилом по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, в BEACON

Лечение	N	Коэффициент корреляции	P-значение
PBO	216	0,05	0,5
BARD	211	0,20	<0,01

Апостериорный анализ изменений BNP в BEACON на 24-й неделе. В анализ были включены только пациенты с исходными значениями BNP и значениями BNP на неделе 24.

3. Электролиты сыворотки

Никаких клинически значимых изменений уровня калия или натрия в сыворотке крови у пациентов с 24-часовым сбором мочи не было отмечено (Таблица 10). Изменение уровня магния в сыворотке у пациентов, получавших бардоксолон метил, соответствовало изменениям, наблюдаемым в предыдущих исследованиях.

Таблица 10. Изменения электролитов в сыворотке на 4-й неделе по сравнению с исходным уровнем у пациентов с бардоксолон метилом по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, в рамках 24-часового вспомогательного исследования АВРМ

		Калий в сыворотке (ммоль/л)			Натрий в сыворотке (ммоль/л)			Магний в сыворотке (мэкв/л)		
		ИЗ	WK4	WK4 Δ	ИЗ	WK4	WK4 Δ	ИЗ	WK4	WK4 Δ
PBO	n	88	87	87	88	87	87	88	87	87
	Средне е ± СП	4,8 ± 0,1	4,7 ± 0,1	-0,10 ± 0,04*	140,2 ± 0,2	139,7 ± 0,3	-0,3 ± 0,2	1,72 ± 0,03	1,69 ± 0,03	-0,03 ± 0,02
BAR D	n	83	77	77	83	77	77	83	77	77
	Средне е ± СП	4,7 ± 0,1	4,8 ± 0,1	0,10 ± 0,05*†	140,1 ± 0,3	140,3 ± 0,3	0,2 ± 0,3	1,74 ± 0,02	1,53 ± 0,03	-0,21 ± 0,02*†

Данные включают только пациентов BEACON, включенных в субисследование 24-часового АВРМ. Изменения значений электролитов в сыворотке рассчитаны только для пациентов с исходными данными и данными 4-й недели. * $p < 0,05$ для недели 4 по сравнению с исходными значениями в каждой группе лечения; † $p < 0,05$ для изменений на 4-й неделе у пациентов с BARD по сравнению с пациентами с PBO.

4. 24-часовой сбор мочи

Подгруппа пациентов дала согласие на дополнительные 24-часовые оценки (субисследование) амбулаторного мониторинга артериального давления (АВРМ) и 24-часового сбора мочи во время отдельных посещений. Данные по экскреции натрия с мочой у пациентов в дополнительном исследовании BEACON выявили клинически значимое снижение объема мочи и экскреции натрия на 4-й неделе по сравнению с исходным уровнем у пациентов, получавших лечение бардоксолон метилом (Таблица 11). Это снижение значительно отличалось от изменений объема мочи и содержания натрия в моче на 4-й неделе, наблюдаемых у пациентов, получавших плацебо. Также следует отметить, что снижение содержания магния в сыворотке крови не было связано с потерей магния почками.

Кроме того, в фармакокинетическом исследовании у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и стадиями СКД 3b/4, получавших бардоксолон метил в течение восьми недель (402-C-1102), у пациентов с СКД 4 стадии имели значительно большее снижение экскреции натрия и воды с мочой, чем у пациентов с СКД стадии 3b (Таблица 12).

Таблица 11. Неделя 4. Изменения по сравнению с исходным уровнем в 24-часовом объеме мочи, содержании натрия и калия в моче у пациентов с бардоксолоном метилом по сравнению с плацебо в 24-часовом дополнительном исследовании АВРМ

		Объем мочи (мл)			Натрий в моче (ммоль/24 ч)			Калий в моче (ммоль/24 ч)			Магний в моче (ммоль/24 ч)		
		ИЗ	WK 4	WK 4 Δ	ИЗ	WK 4	WK 4 Δ	И	WK 4	WK 4 Δ	И	WK 4	WK 4 Δ
PBO	n	87	72	71	81	68	62	81	68	62	59	53	46
	Среднее ± SE	205 ± 82	192 ± 89	-110 ± 71	16 ± 8	145 ± 8	-11 ± 9	55 ± 3	52 ± 3	-3 ± 3	7, 5	6,0 ± 0,5	-0,6 ± 0,4
BAR D	n	82	64	63	77	61	57	77	61	57	56	43	40
	Среднее ± SE	202 ± 83	179 ± 84	-247 ± 71*	16 ± 9	140 ± 9	-27 ± 9*	60 ± 3	52 ± 2	-7 ± 3*	7, 0	6,0 ± 0,4	-0,9 ± 0,5

Данные включают только пациентов BEACON, включенных в субисследование 24-часового АВРМ. Изменения на 4-й неделе рассчитаны только для пациентов с исходными данными и данными 4-й недели. * $p < 0,05$ для недели 4 по сравнению с исходными значениями в каждой группе лечения; † $p < 0,05$ для изменений на 4-й неделе у пациентов с BARD по сравнению с пациентами с PBO.

Таблица 12. Неделя 8. Изменения по сравнению с исходным уровнем 24-часового объема мочи и 24-часового мочи у пациентов, получавших лечение бардоксолоном натрия метилом, сгруппированных по тяжести СКД (из фармакокинетического исследования пациентов)

Стадия СКД		Объем мочи (мл)		Натрий в моче (ммоль/24 ч)	
		N	WK8 Δ	р-значение	WK8 Δ
Этап 3b	9	355	0,04	-12	0,02

Стадия СКД		Объем мочи (мл)		Натрий в моче (ммоль/24 ч)	
Этап 4	6	-610		-89	

Пациентов лечили 20 мг бардоксолон метила один раз в день в течение 56 дней подряд; последующее посещение после лечения произошло на 84-й день исследования. Данные - это значения. Данные включают исходные данные пациентов и данные 8-й недели.

5. Больничные записи из пакетов решений ЕАС

Первая запланированная постбазисная оценка в BEACON проводилась на 4-й неделе. Поскольку многие случаи сердечной недостаточности произошли до 4-й недели, клиническая база данных предоставляет ограниченную информацию для характеристики этих пациентов. Апостериорный обзор пакетов ЕАС для случаев сердечной недостаточности, возникших до 4-й недели, был выполнен для оценки клинических, жизненно важных, лабораторных данных и данных визуализации, собранных во время первого события сердечной недостаточности (Таблицы 13 и 14).

Изучение этих записей выявило распространенные сообщения о быстром увеличении веса сразу после рандомизации, одышке и ортопноэ, периферических отеках, центральном/легочном отеке при визуализации, повышенном артериальном давлении и частоте сердечных сокращений, а также сохраненной фракции выброса. Полученные данные свидетельствуют о том, что сердечная недостаточность была вызвана быстрой задержкой жидкости при сохраненной фракции выброса и повышенным артериальным давлением. Сохраненная фракция выброса согласуется с клиническими характеристиками сердечной недостаточности, вызванной диастолической дисфункцией, обусловленной ригидностью желудочков и нарушением диастолического расслабления. Этот набор признаков и симптомов отличается по клиническим характеристикам от сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса, которая возникает из-за ослабленной насосной функции сердца или нарушения сократительной способности (Vasan et al., 1999). Таким образом, быстрое накопление жидкости у пациентов с наполнением желудочков и минимальным почечным резервом, вероятно, привело к повышенному застою жидкости в легких и к выраженной клинической картине.

Исходные центральные лабораторные значения из клинической базы данных сравнивали с локальными лабораторными значениями, полученными при поступлении по поводу сердечной недостаточности, которые были включены в пакеты ЕАС. Неизменные концентрации креатинина, натрия и калия в сыворотке у пациентов, получавших лечение бардоксолон метилом, с эпизодами сердечной недостаточности, возникшими в течение первых четырех недель после рандомизации (Таблица 14), позволяют предположить, что сердечная недостаточность не была связана с острым снижением функции почек или острым повреждением почек. В целом клинические данные свидетельствуют о том, что этиология сердечной недостаточности не связана с

PBO	n	8	8	8	8	8	8	8	8	8
	Среднее ± СП	3,4 ± 0,2	3,3 ± 0,2	-0,1 ± 0,2	140,0 ± 1,0	137,0 ± 1,0	-2,5 ± 0,6	4,5 ± 0,2	4,4 ± 0,1	-0,1 ± 0,2
BARD	n	42	38	38	42	30	30	42	34	34
	Среднее ± СП	2,8 ± 0,1	2,7 ± 0,1	-0,1 ± 0,1	140,0 ± 0,0	139,0 ± 1,0	-1,0 ± 0,5	4,7 ± 0,1	4,8 ± 0,1	0,1 ± 0,1

Апостериорный анализ случаев сердечной недостаточности в BEACON. Базовые клинические биохимические показатели оцениваются в центральной лаборатории. Клинические биохимические анализы госпитализации по поводу HF взяты из больничных записок, включенных в пакеты решений ЕАС, и представляют собой оценки, сделанные в различных местных лабораториях.

6. Артериальное давление в BEACON

Средние изменения систолического и диастолического артериального давления по сравнению с исходным уровнем у пациентов, получавших лечение бардоксолон метилом и плацебо, основанные на среднем трехкратном стандартизированном измерении артериального давления с помощью манжеты, собранной при каждом посещении. Артериальное давление было повышено в группе бардоксолон метила по сравнению с группой плацебо, при этом среднее повышение систолического артериального давления на 1,9 мм рт. ст. и диастолического артериального давления на 1,4 мм рт. ст. было отмечено в группе бардоксолон-метила к 4-й неделе (первая оценка после рандомизации). Повышение систолического артериального давления (SBP) уменьшилось к 32-й неделе, в то время как повышение диастолического артериального давления (DBP) сохранялось.

Повышение SBP и DBP на 4-й неделе у пациентов, получавших лечение бардоксолон метилом, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, было более очевидным при измерениях АВРМ. Эта разница в величине может быть связана с различными методами, которые использовались, или с различиями в исходных характеристиках пациентов в дополнительном исследовании АВРМ. Пациенты в субисследовании АВРМ имели более высокий исходный АСР, чем вся популяция. Тем не менее, данные показывают, что бардоксолон метил повышает артериальное давление у пациентов, принимавших BEACON.

7. Изменения артериального давления в предыдущих исследованиях СКД

В открытом исследовании с определением диапазона доз у пациентов с диабетом 2 типа и СКД стадии 3b-4 (402-C-0902) не было отмечено дозозависимой тенденции изменения артериального давления или изменений при любом индивидуальном уровне дозы после 85 последовательных дней лечения в дозах от 2,5 до 30 мг бардоксолон метила (форма аморфной дисперсии, используемая в BEACON). Post-hoc анализ данных артериального давления, стратифицированных по стадиям СКД, позволяет предположить,

что у пациентов с СКД 4 стадии, получавших лечение бардоксолоном метилом, наблюдалась тенденция к повышению артериального давления по сравнению с исходным уровнем, при этом эффект был наиболее заметен в трех группах с самой высокой дозой, в то время как у пациентов со стадией СКД 3b, получавших лечение бардоксолоном метилом, не было видимых изменений (Таблица 15). Хотя размеры выборки в дозовых группах, стратифицированных по стадии СКД, невелики, эти данные позволяют предположить, что эффект лечения бардоксолоном метилом на артериальное давление может быть связан со стадией СКД.

Значения артериального давления из фазы 2b исследования бардоксолоном метила (BEAM, 402-C-0804), в котором использовалась более ранняя кристаллическая форма препарата и использовалась схема титрования, сильно различались и, несмотря на отмеченное повышение в некоторых группах лечения бардоксолоном метилом, четкой дозозависимой тенденции изменения артериального давления не наблюдалось.

Таблица 15. Изменения по сравнению с исходным уровнем систолического и диастолического артериального давления у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и стадией СКД 3b-4, стратифицированных по исходной стадии СКД, принимавших бардоксолоном метил

Доза (мг)	Стадия СКД	N	ΔSBP	ΔDBP
2,5	3b/4	14	$0,1 \pm 4,2$	$0,2 \pm 1,8$
	3b	10	$0 \pm 4,4$	1 ± 2
	4	4	$0,3 \pm 11$	$-1,5 \pm 3,9$
5	3b/4	24	$-1,5 \pm 2,3$	$-1,4 \pm 1,5$
	3b	19	$-2,1 \pm 2$	$-1,3 \pm 1,4$
	4	5	$0,5 \pm 9,1$	$-1,4 \pm 5,6$
10	3b/4	24	$-2,4 \pm 3,1$	$0,3 \pm 1,3$
	3b	20	$-4,2 \pm 3,4$	$-0,3 \pm 1,3$
	4	4	$6,1 \pm 6,7$	$3,6 \pm 4,5$
15	3b/4	48	$1,1 \pm 2,3$	$-1 \pm 1,2$
	3b	26	$-2,2 \pm 3,3$	$-1,3 \pm 1,5$
	4	22	$5 \pm 2,8$	$-0,6 \pm 1,9$

30	3b/4	12	$7,2 \pm 6,2$	$3,2 \pm 2,2$
	3b	3	$-0,4 \pm 13,8$	$-1,8 \pm 3,9$
	4	9	$9,7 \pm 7,3$	$4,7 \pm 2,5$

Пациентам вводили 2,5, 5, 10, 15 или 30 мг бардоксолон метила один раз в день в течение 85 дней.

8. Артериальное давление и QTcF у здоровых добровольцев

Интенсивный мониторинг артериального давления использовался в отдельном тщательном исследовании интервала QT, которое проводилось на здоровых добровольцах. В обеих группах, получавших бардоксолон метил, в одной из которых вводили терапевтическую дозу 20 мг, которая также изучалась в BEACON, а в другой - супратерапевтическую дозу 80 мг, изменение артериального давления не отличалось от изменений, наблюдаемых у пациентов, получавших плацебо, после 6 дней однократного ежедневного приема. Бардоксолон метил не увеличивал QTcF, что оценивалось по изменениям QTcF с поправкой на плацебо ($\Delta\Delta\text{QTcF}$) после 6 дней лечения в дозе 20 или 80 мг.

Бардоксолон метил также был протестирован при заболеваниях, не связанных с СКД. В ранних клинических исследованиях бардоксолон метила у онкологических больных (RTA 402-C-0501, RTA 402-C-0702) после 21 дня непрерывного лечения в дозах от 5 до 1300 мг/сут (кристаллическая форма) среднего изменения артериального давления не наблюдалось во всех группах лечения. Аналогичным образом, в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с печеночной дисфункцией (RTA 402-C-0701) 14 последовательных дней лечения бардоксолон метилом в дозах 5 и 25 мг/сутки (кристаллическая форма) приводили к среднему снижению систолического и диастолического артериального давления (Таблица 16).

В совокупности эти данные свидетельствуют о том, что бардоксолон метил не удлиняет интервал QT и не вызывает повышения артериального давления у пациентов, не имеющих исходной сердечно-сосудистой заболеваемости или 4 стадии СКД.

Таблица 16. Изменения артериального давления по сравнению с исходным уровнем у пациентов с печеночной дисфункцией, получавших бардоксолон метил

Доза	N	Среднее значение $\Delta\text{SBP} \pm \text{SE}$ (мм рт. ст.)		Среднее значение $\Delta\text{DBP} \pm \text{SE}$ (мм рт. ст.)	
		Д7	Д14	Д7	Д14
PBO	4	$-10 \pm 8,5$	$-1,3 \pm 5,5$	$-4,0 \pm 2,0$	$0,0 \pm 3,1$
5 мг	6	$-12,8 \pm 5,2$	$-8,8 \pm 5,1$	$-2,0 \pm 2,3$	$-1,7 \pm 3,2$
25 мг	6	$-11,5 \pm 5,2$	$-1,2 \pm 3,6$	$-4,0 \pm 2,8$	$-1,5 \pm 4,1$

9. Краткое изложение и анализ сердечной недостаточности

Сравнение исходных характеристик пациентов с явлениями сердечной недостаточности показало, что хотя риск сердечной недостаточности был выше у пациентов, получавших лечение бардоксолоном метилом, у пациентов с сердечной недостаточностью, получавших лечение бардоксолоном метилом и плацебо, с большей вероятностью была предшествующая история болезни сердечно-сосудистых заболеваний и сердечной недостаточности и в среднем имели более высокие исходные ACR, BNP и QTcF. Таким образом, развитие сердечной недостаточности у этих пациентов, вероятно, было связано с традиционными факторами риска сердечной недостаточности. Кроме того, у многих пациентов с сердечной недостаточностью до рандомизации была субклиническая сердечная недостаточность, на что указывали их исходно высокие уровни BNP.

В качестве суррогата задержки жидкости после рандомизации был проведен апостериорный анализ подгруппы пациентов, для которых были доступны данные BNP, и увеличение было значительно больше у пациентов, получавших бардоксолоном метил, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, на 24 неделе, с увеличением BNP у пациентов, получавших бардоксолоном метил, прямо коррелировало с исходным ACR. Данные по экскреции натрия с мочой у пациентов в дополнительном исследовании BEACON ABPM показали клинически значимое снижение объема мочи и экскреции натрия на 4-й неделе по сравнению с исходным уровнем только у пациентов, получавших бардоксолоном метил. В другом исследовании уровень натрия в моче и экскреция воды были снижены у пациентов с СКД 4 стадии, но не у пациентов с СКД стадии 3b. В совокупности эти данные свидетельствуют о том, что бардоксолоном метил по-разному влияет на обмен натрия и воды, причем их сохранение более выражено у пациентов с СКД 4-й стадии.

В соответствии с этим фенотипом задержки жидкости постфактум анализ нарративных описаний событий сердечной недостаточности, представленных в выписках о госпитализации, вместе с отдельными отчетами исследователей, указывает на то, что событиям сердечной недостаточности у пациентов, получавших лечение бардоксолоном метилом, часто предшествовало быстрому увеличению массы тела и не были связаны с острой декомпенсацией почек или сердца.

Изменения артериального давления, свидетельствующие об общем объемном статусе, также были повышены в группе бардоксолоном метила по сравнению с группой плацебо, что измерялось стандартизированным мониторингом артериального давления с помощью манжеты в BEACON. Предварительно заданный анализ артериального давления в исследованиях на здоровых добровольцах не выявил изменений ни систолического, ни диастолического артериального давления. В то время как анализ намерения лечить (ITT) исследований СКД фазы 2, проведенных с бардоксолоном метилом, не показал явных изменений артериального давления, апостериорный анализ этих исследований предполагает, что повышение как систолического, так и диастолического артериального

давления зависит от стадии СКД. В совокупности эти данные свидетельствуют о том, что влияние лечения бардоксолон метилом на артериальное давление может быть связано с тяжестью СКД.

Таким образом, данные по электролитам мочи, BNP и артериальному давлению в совокупности подтверждают, что лечение бардоксолон метилом может по-разному влиять на объемный статус, не оказывая клинически определяемого эффекта у здоровых добровольцев или пациентов с ранней стадией СКД, в то же время, вероятно, способствуя задержке жидкости у пациентов с более выраженной почечной дисфункцией и с традиционными факторами риска, связанными с сердечной недостаточностью на исходном уровне. Повышение eGFR, вероятно, связано с гломерулярными эффектами, тогда как эффекты на регуляцию натрия и воды имеют канальцевое происхождение. Поскольку изменение eGFR не коррелировало с сердечной недостаточностью, данные свидетельствуют о том, что влияние на eGFR и регуляцию натрия и воды различается анатомически и фармакологически.

Повышенный риск сердечной недостаточности и связанных с ней нежелательных явлений при лечении бардоксолон метилом в предыдущих исследованиях не наблюдался (Таблица 17). Однако, поскольку в предыдущих исследованиях бардоксолон метила участвовало в 10 раз меньше пациентов, повышенный риск, если он имел место, мог быть неопределяемым. Более того, BEACON ограничил набор пациентов с СКД 4 стадии, т.е. популяцией, которая, как известно, подвержена более высокому риску сердечно-сосудистых событий по сравнению с пациентами с СКД стадии 3b. Таким образом, распространенный характер почечной недостаточности и значительное бремя сердечно-сосудистого риска в популяции BEACON (проявляющееся, среди прочих маркеров, в низкой исходной eGFR, высоком исходном ACR и высоком исходном уровне BNP), вероятно, были важными факторами наблюдаемой картины сердечно-сосудистых событий.

Для дальнейшего изучения взаимосвязи между ключевыми конечными точками в BEACON и клинически значимыми порогами традиционных факторов риска перегрузки жидкостью был проведен дополнительный ретроспективный анализ. Были применены различные критерии приемлемости, связанные с этими факторами риска, чтобы исключить пациентов с наибольшим риском и изучить результаты BEACON. Комбинации выбранных критериев, включая исключение пациентов с eGFR 20 мл/мин/1,73 м² или менее, заметно повышенным уровнем протеинурии и либо возрастом старше 75 лет, либо уровнем BNP выше 200 пг/мл, устраняют наблюдаемые дисбалансы (Таблица 18). Применение этих же критериев к SAE также заметно улучшает или устраняет отмеченные диспропорции (Таблица 19). Взятые вместе, эти результаты предполагают полезность этих и других маркеров почечного и сердечно-сосудистого риска в будущих критериях отбора для клинических исследований бардоксолон метила.

Таблица 17. Частота нежелательных явлений, возникающих при лечении, связанных с сердечной недостаточностью¹, по классу первичных систем органов (SOC),

наблюдаемых в предшествующих исследованиях хронической болезни почек с бардоксолоном метилом

		Исследование	0804 (BEAM)				0902				
			BARD (Кристаллический)				BARD (SDD)				
		SOC	РВО (N=57)	25 мг (N=57)	75 мг (N=57)	150 мг (N=56)	2,5 мг (N=14)	5 мг (N=25)	10 мг (N=28)	15 мг (N=50)	30 мг (N=14)
НЯ	Метаб	Периферический отек	3 (5)	3 (5)	1 (2)	3 (5)	0	0	0	0	1 (7)
		Перегрузка жидкостью	0	3 (5)	2 (4)	0	-	-	-	-	-
	Genrl	Периферический отек	11 (19)	11 (19)	10 (18)	11 (20)	0	3 (12)	5 (18)	3 (6)	3 (21)
		Генерализованный отек	0	2 (4)	0	0	-	-	-	-	-
	Resp	Диспноэ	5 (9)	2 (4)	6 (11)	4 (7)	0	0	0	0	1 (7)
		Одышка при физической нагрузке	0	1 (2)	0	3 (5)	1 (7)	0	0	0	0
		Ортопноэ	1 (2)	0	0	0	-	-	-	-	-
		Отек легких	0	0	1 (2)	0	-	-	-	-	-
	Inv	Фракция выброса уменьшилась	0	1 (2)	0	0	-	-	-	-	-

		ь									
	Card	Периферический отек	1 (2)	4 (7)	3 (5)	4 (7)	0	0	1 (4)	1 (2)	0
		Сердечная недостаточность застойная	3 (5)	2 (4)	3 (5)	3 (5)	0	0	1 (4)	0	1 (7)
		Пароксизмальная ночная одышка	0	0	1 (2)	0	-	-	-	-	-
СНЯ	Card	Сердечная недостаточность застойная	3 (5)	2 (4)	2 (4)	2 (4)	0	0	1 (4)	0	1 (7)
	Genrl	Периферический отек	0	0	0	1 (2)	-	-	-	-	-
	Метаб	Перегрузка жидкостью	0	1 (2)	1 (2)	0	-	-	-	-	-
	Resp	Диспноэ	1 (2)	0	0	0	-	-	-	-	-
		Отек легких	0	0	1 (2)	0	-	-	-	-	-

В 402-С-0804 пациентам вводили 25, 75, 150 мг бардоксолон метила (кристаллическая форма) или плацебо один раз в день в течение 52 недель. В RTA402-С-0903 пациентам вводили 2,5, 5, 10, 15 или 30 мг бардоксолон метила (состав SDD) один раз в день в течение 85 дней.

1 Нежелательные явления с предпочтительными терминами, соответствующими стандартизированным запросам MedDRA для сердечной недостаточности, изложенным в Уставе BEACON EAC (серийный номер 133 от 2 февраля 2012 г.).

Таблица 18. Влияние исключения пациентов с выбранными исходными характеристиками на первичные конечные точки, сердечную недостаточность и смертность от всех причин в BEACON

Явление	Наблюдаемый		Критерии приемлемости (H)						
			BL BNP P ≤ 200	No h/o HF	BL ACR R ≤ 1000	BL eGFR FR > 20	Возраст т ≤ 75	BL ACR ≤ 1000, eGFR > 20, Возраст т ≤ 75	BL ACR ≤ 300, eGFR > 20, BNP ≤ 200
Сердечная недостаточность	BARD	103	22	67	63	56	75	19	5
	PBO	57	16	36	40	37	45	20	3
Все причины Смерть	BARD	44	14	35	32	27	20	11	5
	PBO	31	8	24	21	18	23	11	4
ESRD	BARD	47	12	35	21	18	38	9	1
	PBO	55	22	44	27	14	46	6	1
Рандомизированные Пациенты	BARD	1088	559	922	798	735	786	368	209
	PBO	1097	593	943	792	718	829	400	217

Апостериорный анализ результатов в BEACON. Наблюдаемое общее число пациентов с сердечной недостаточностью, смертностью от всех причин и сердечно-сосудистых заболеваний, а также с терминальной стадией почечной недостаточности включает все события до последней даты контакта (ITT-популяция).

Таблица 19. Влияние исключения пациентов с выбранными исходными характеристиками на серьезные нежелательные явления, возникшие при лечении, по первичному SOC в BEACON (популяция ITT)

Основной SOC	Все пациенты	BL ACR ≤ 1000, eGFR > 20, Возраст ≤ 75	BL ACR ≤ 300, eGFR > 20, BNP ≤ 200
--------------	--------------	---	--

Лечение	PBO (N=10 97)	BARD (N=10 88)	PBO (N=40 0)	BARD (N=368)	PBO (N=21 7)	BARD (N=209)
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	11 (1)	20 (2)	3 (<1)	4 (<1)	2 (<1)	0
Нарушения со стороны сердца	84 (8)	124 (11)	32 (3)	35 (3)	10 (1)	16 (1)
Заболевания уха и лабиринта	1 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
Эндокринные расстройства	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
Заболевания глаз	2 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	39 (4)	46 (4)	13 (1)	10 (1)	8 (1)	7 (1)
Общие расстройства и нарушения в месте введения	20 (2)	29 (3)	3 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	3 (<1)
Гепатобилиарные расстройства	8 (1)	4 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
Нарушения иммунной системы	0	2 (<1)	0	0	0	0
Инфекции и инвазии	63 (6)	79 (7)	20 (2)	20 (2)	12 (1)	9 (1)
Травмы, отравления и процедурные осложнения	17 (2)	19 (2)	3 (<1)	4 (<1)	0	2 (<1)
Лабораторные и инструментальные данные	2 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0	0
Нарушения обмена веществ и питания	42 (4)	51 (5)	11 (1)	14 (1)	9 (1)	5 (<1)
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	13 (1)	21 (2)	6 (1)	9 (1)	3 (<1)	6 (1)
Новообразования доброкачественные, злокачественные и неуточненные	10 (1)	11 (1)	6 (1)	3 (<1)	2 (<1)	1 (<1)

Нарушения со стороны нервной системы	35 (3)	37 (3)	13 (1)	6 (1)	9 (1)	4 (<1)
Нарушения психики	3 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
Почечные и расстройства мочеиспускания	71 (6)	52 (5)	14 (1)	9 (1)	2 (<1)	4 (<1)
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	3 (<1)	2 (<1)	0	0	0	0
Заболевания органов дыхания, грудной клетки и средостения	32 (3)	43 (4)	11 (1)	15 (1)	7 (1)	6 (1)
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	1 (<1)	4 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
Хирургические и медицинские процедуры	0	2 (<1)	0	1 (<1)	0	1 (<1)
Нарушения со стороны сосудов	18 (2)	20 (2)	5 (<1)	4 (<1)	2 (<1)	2 (<1)

Апостериорный анализ серьезных нежелательных явлений, возникших после лечения, в исследовании BEACON. Общее количество событий включает только SAEs с началом не более чем через 30 дней после приема пациентом последней дозы исследуемого препарата.

D. Возможные механизмы перегрузки жидкостью в BEACON

Данные, представленные в предыдущих разделах, позволяют предположить, что бардоксолон метил способствует задержке жидкости в подгруппе пациентов, которые подвергаются наибольшему риску развития сердечной недостаточности независимо от приема лекарств. Данные свидетельствуют о том, что эффекты не связаны с острой или хронической почечной или сердечной токсичностью. Поэтому был изучен исчерпывающий список хорошо установленных почечных механизмов, влияющих на объемный статус (Таблица 20), чтобы определить, соответствует ли какая-либо этиология клиническому фенотипу, наблюдаемому при применении бардоксолон метила.

Первоначальное исследование было сосредоточено на возможной активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Активация этого пути снижает уровень калия в сыворотке за счет увеличения почечной экскреции. Тем не менее, бардоксолон метил не влиял на уровень калия в сыворотке крови и незначительно снижал уровень калия в моче в дополнительном исследовании BEACON (таблица 10).

Другой потенциальный механизм, который был исследован, заключался в том, могли ли изменения трансбулярного ионного градиента привести к резорбции натрия и,

как следствие, воды, поскольку бардоксолон метил влияет на магний в сыворотке и другие электролиты. Однако этот механизм также включает регуляцию калия, и исходный уровень магния в сыворотке, по-видимому, не связан с задержкой жидкости или госпитализацией по поводу сердечной недостаточности.

После того, как другие этиологии были исключены по причинам, перечисленным в Таблице 19, подавление передачи сигналов эндотелина было первичным оставшимся потенциальным механизмом регуляции объема, что согласуется с эффектом лечения бардоксолон метилом в BEACON. Поэтому было проведено обширное исследование модуляции эндотелинового пути как потенциального объяснения задержки жидкости, наблюдаемой в исследовании BEACON.

Таблица 20. Установленные почечные механизмы, влияющие на объемный статус

Механизм	Na ⁺ Удержание	K ⁺ Удержание	Влияет на СКФ	Комментарии
Бардоксолон метил	↑	Отсутствует	↑	-↑ Na ⁺ задержка независимо от K ⁺ у пациентов с СКД 4 стадии, ↑ GFR
Эндотелин	↓	Отсутствует	↓	-Подавление эндотелина соответствует паттерну BARD
Эндотелиальный оксид азота (NO)	↓	Отсутствует	↑	-NO ↓ реабсорбция Na ⁺ и ↑ GFR -BARD ↑ как Na ⁺ , так и GFR -BARD как было показано in vitro и in vivo, увеличивает биодоступность эндотелиального NO, но эффект Na ⁺ , вероятно, не зависит от изменений NO и GFR.
Антидиуретически	↑	↑	↓ на ↑	-ADH ↑Na ⁺ и K ⁺ в то

й гормон (ADH)			уровнях ADH	время как ↓GFR -BARD не влияет на K ⁺ и ↑ GFR
Транстубулярные ионные градиенты	↑ с ↑ GFR	↑	Нет прямого эффекта	- Градиенты ионов оказывают двойное влияние на Na ⁺ и K ⁺ ; Cl ⁻ HCO ₃ ⁻ градиент часто возникает из-за того, что поглощение HCO ₃ ⁻ зависит от поглощения Na ⁺ -BARD не влияет K ⁺ или HCO ₃ ⁻
Ренин-ангиотензин- альдостерон (RAAS)	↑	↓	↑	-Передача сигналов RAAS ↑ экскрецию K с мочой и ↓ уровень в сыворотке -BARD не влияет на уровни K ⁺ и, как было показано, снижает уровень АП на ↓ у пациентов с СКД и подавляет передачу сигналов АП in vitro и in vivo
Давление Натрийурез	↓	↓	Незначите льно ↑	- Увеличение объема приводит к ↑ медуллярному току плазмы и ↓ гипертонусу; ↓ водопоглощение в петле Генле с ↓ Na ⁺

				и K^+ - Опосредованная BARD величина объемного расширения вряд ли достаточна для обеспечения этого эффекта; BARD \uparrow Na^+ и не влияет на K^+
Простагландины (PGE_2, PGI_2)	\downarrow	Незначительн $\circ \downarrow$	\uparrow	-PGs \uparrow GFR и $\uparrow Na^+$ экскреция с мочой -BARD \uparrow задержка Na^+ , а не экскреция
Натрийуретические пептиды	\downarrow	Незначительн $\circ \downarrow$	\uparrow	-Натрийуретические пептиды по-разному влияют на Na^+ и GFR с небольшим влиянием на K^+ -BNP и другие натрийуретические пептиды \uparrow экскреция Na^+ с мочой -BARD \uparrow задержка Na^+ , а не экскреция -BARD не влияет на натрийуретические пептиды, поскольку GFR, вероятно, \downarrow
Перитубулярные факторы	\uparrow с \uparrow GFR	\uparrow с \uparrow GFR	Отсутствует	- Na^+ и K^+ перемещаются вместе с GFR

				-BARD не влияет на K ⁺
--	--	--	--	-----------------------------------

Механизмы и особенности задержки жидкости.

1. Модуляция системы эндотелина

Наиболее прямо аналогичны клинические данные для сравнения эффектов известных модуляторов пути эндотелина с исследованием BEACON, полученные с антагонистом рецептора эндотелина (ERA) авосентаном. Авосентан изучался у пациентов с СКД 3-4 стадии с диабетической нефропатией в исследовании ASCEND, крупном исследовании исходов для оценки времени до первого удвоения уровня креатинина в сыворотке, ESRD или смерти (Mann et al., 2010). В то время как исходная eGFR в этом исследовании была немного выше средней исходной eGFR в исследовании BEACON, у пациентов в исследовании ASCEND средний показатель ACR был примерно в семь раз выше, чем у пациентов с BEACON (Таблица 21). Таким образом, общий профиль сердечно-сосудистого риска, вероятно, был схожим между двумя исследованиями.

Как и в случае с BEACON, исследование ASCEND было прекращено досрочно из-за раннего дисбаланса в отношении госпитализаций по поводу сердечной недостаточности и случаев перегрузки жидкостью. Важно отметить, что нежелательные явления, связанные с перегрузкой жидкостью, вызванные авосентаном, включая серьезные и несерьезные, увеличивались только в течение первого месяца лечения.

Изучение ключевых конечных точек в исследовании ASCEND выявило примерно трехкратное увеличение риска застойной сердечной недостаточности (CHF) с умеренным, незначительным увеличением смертности. Кроме того, также наблюдалось небольшое численное снижение случаев терминальной почечной недостаточности. Исследование BEACON продемонстрировало аналогичные результаты, хотя и с более низкой частотой сердечной недостаточности. Тем не менее, оба исследования показали поразительное сходство клинических проявлений и сроков сердечной недостаточности, а также влияние на другие ключевые конечные точки (Таблица 22).

Таблица 21. Выберите демографические и базовые характеристики для пациентов в ASCEND* и BEACON (население ИТТ)

BL Характеристика	ASCEND			BEACON	
	PBO (N=459)	Авосентан 25 мг (N=455)	Авосентан 50 мг (N=478)	PBO (N=109 7)	BARD 20 мг (N=1088)
Возраст	61 ± 9	61 ± 9	61 ± 9	68 ± 9	69 ± 10
История CHF (%) пациентов)	13,5%	14,5%	14,4%	15%	14%
Систолическое	135 ± 15	137 ± 14	137 ± 14	140 ± 12	140 ± 12

артериальное давление (мм рт.ст.)					
ВМІ (кг/м²)	30 ± 6	30 ± 6	30 ± 7	34 ± 7	34 ± 7
eGFR (мл/мин/1,73 м²)	33 ± 11	34 ± 11	33 ± 11	22 ± 5	22 ± 4
Медиана АСR (мг/г)	1540	1416	1474	221	210
АСЕі/АРВ пациентов (%)	100%	100%	100%	84%	85%
Диуретики пациентов (%)	65%	64%	65%	64%	64%

*Результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования с участием 1392 пациентов с сахарным диабетом 2 типа и выраженной нефропатией, получавших авосентан (25 или 50 мг) или плацебо в дополнение к длительному ингибированию ангиотензинпревращающего фермента и/или блокаде ангиотензиновых рецепторов (ASCEND).

Таблица 22. Смерть, терминальная стадия почечной недостаточности или сердечная недостаточность в ASCEND и BEACON (популяция ITT)

Явление	ASCEND			BEACON	
	РВО (N=459)	Авосентан 25 мг (N=455)	Авосентан 50 мг (N=478)	РВО (N=1097)	ВАРD 20 мг (N=1088)
CHF	2,2%	5,9%*	6,1%*	5,0%	8,8%*
Смерть	2,6%	3,6%	4,6%	2,8%	4,0%
ESRD	6,5%	4,4%	5,0%	4,6%	4,0%

Возникновение подтвержденных событий CHF, смерти и ESRD в ASCEND и BEACON. В ASCEND для того, чтобы событие было квалифицировано как CHF, у пациента должны были быть типичные признаки и/или симптомы сердечной недостаточности, и он должен был получить новую терапию CHF и находиться в больнице не менее 24 часов; ESRD определяли как потребность в диализе или трансплантации почки или eGFR < 15 мл/мин/1,73 м². Проценты для BEACON включают все события CHF и ESRD до последней даты контакта и общее количество смертей на момент блокировки базы данных (21 марта 2013). ESRD в BEACON определялась как потребность в хроническом диализе, трансплантации почки или смерти от почечной недостаточности; дополнительные детали и определения сердечной недостаточности изложены в Уставе BEACON EAC. * p < 0,05 по сравнению с плацебо.

2. Механизм перегрузки жидкостью, вызванной антагонистами эндотелиновых

рецепторов

Роль эндотелина в перегрузке жидкостью широко исследована. Используя модели нокаута на мышах, исследователи продемонстрировали, что острое нарушение эндотелинового пути с последующим введением соли способствует перегрузке жидкостью. Было показано, что специфический нокаут эндотелина-1 (ET-1), эндотелинового рецептора типа А (ETA), эндотелинового рецептора типа В (ETB) или комбинация ETA и ETB, как было показано, способствует перегрузке жидкостью у животных с клиническим фенотипом, соответствующим ERA-опосредованной перегрузке жидкостью у пациентов. Эти эффекты вызваны острой активацией эпителиального натриевого канала (ENaC), который экспрессируется в собирательных трубочках почек, где он реабсорбирует натрий и способствует задержке жидкости (Vachier and Davenport, 2009).

3. Взаимосвязь между плазмой и мочевым эндотелином-1 у людей

Ранее сообщалось об оценке уровней эндотелина-1 (ET-1) в плазме и моче у людей со значениями eGFR в диапазоне от 5-й стадии СКД до сверхнормальных значений (от 8 до 131 мл/мин/1,73 м²) (Dhaun et al. , 2009). Уровни в плазме достоверно и обратно коррелировали с eGFR, но из-за умеренного наклона кривой значимые различия ET-1 не были очевидны в большом оцениваемом диапазоне eGFR. В качестве суррогата продукции ET-1 почками, органом, в котором вырабатывается больше всего ET-1, рассчитывали фракционную экскрецию ET-1 путем оценки уровней ET-1 в плазме и моче. От eGFRs >100 до примерно 30 мл/мин/1,73 м² уровни мочи оставались относительно неизменными. Однако уровни ET-1, по-видимому, экспоненциально увеличиваются при снижении eGFR у пациентов с СКД 4 и 5 стадии. Эти данные свидетельствуют о том, что почечный ET-1 в первую очередь нарушен у пациентов с прогрессирующей (стадия 4 и 5) СКД. Основываясь на этих опубликованных данных, авторы изобретения предположили, что дифференциальное воздействие бардоксолон метила на перекачку жидкости, если оно связано с модуляцией эндотелина, может быть связано с несопоставимой эндогенной продукцией ET-1 в почках, которая значительно увеличивается на стадии 4 и 5 пациентов с СКД.

4. Бардоксолон метил модулирует передачу сигналов эндотелина

Как описано выше, бардоксолон метил снижает экспрессию ET-1 в клеточных линиях человека, включая мезангиальные клетки, обнаруженные в почках, а также эндотелиальные клетки. Кроме того, данные *in vitro* и *in vivo* свидетельствуют о том, что бардоксолон метил и его аналоги модулируют путь эндотелина, способствуя развитию сосудорасширяющего фенотипа путем подавления сосудосуживающего рецептора ET_A и восстановления нормальных уровней сосудорасширяющего рецептора ET_B. Таким образом, мощная активация генов, связанных с Nrf2, с помощью бардоксолон метила связана с подавлением патологической передачи сигналов эндотелина и способствует расширению сосудов путем модулирования экспрессии рецепторов ET.

Е. Обоснование прекращения действия BEACON

1. Сердечная недостаточность

Госпитализация по поводу сердечной недостаточности или смерть из-за сердечной недостаточности были среди сердечно-сосудистых событий, рассмотренных EAC. Дисбаланс в предполагаемой сердечной недостаточности и связанных с ней событиях был основным открытием, которое способствовало досрочному прекращению BEACON. Кроме того, AEs, связанные с сердечной недостаточностью, такие как отеки, способствовали более высокой частоте прекращения лечения, чем ожидалось. Общий дисбаланс во времени до первой установленной сердечной недостаточности, по-видимому, является результатом большого вклада событий, происходящих в течение первых трех-четырех недель после начала лечения. Анализ Каплана-Мейера показывает, что после этого начального периода частота событий между группами лечения, по-видимому, сохраняет параллельные траектории. Картина отражала острый физиологический эффект, который ускорил госпитализацию по поводу сердечной недостаточности, в отличие от кумулятивного токсического эффекта.

2. Смертность

На момент прекращения исследования в группе бардоксолон метила было зарегистрировано больше смертей, чем в группе плацебо, и связь между смертностью и сердечной недостаточностью была неясной. Большинство смертельных исходов (49 из 75 смертей), произошедших до блокировки клинической базы данных (4 марта 2013 г.), были подтверждены как сердечно-сосудистые по своей природе (29 пациентов, принимавших бардоксолон метил, против 20 пациентов, получавших плацебо). Большинство смертей от сердечно-сосудистых заболеваний классифицировались как «смерть от сердечно-сосудистых заболеваний без уточнения» на основе заранее определенных определений, изложенных в уставе BEACON EAC. При окончательном анализе анализ Каплана-Мейера для общей выживаемости не показал явного разделения примерно до 24-й недели. Было три фатальных случая сердечной недостаточности, все у пациентов, получавших бардоксолон метил. Кроме того, как показано в Таблице 16, процент смертей среди пациентов старше 75 лет был выше у пациентов, получавших лечение бардоксолон метилом, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Примечательно, что если исключить пациентов старше 75 лет, количество летальных исходов в группе бардоксолон метила по сравнению с группой плацебо составляет 20 и 23 соответственно.

3. Сводка других данных по безопасности от BEACON

В дополнение к влиянию лечения бардоксолон метилом на eGFR и почечные SAEs, количество гепатобилиарных SAEs было снижено в группе бардоксолон метила по сравнению с группой плацебо (4 против 8 соответственно; Таблица 5), и случаев закона Хи не наблюдалось. Количество SAEs, связанных с новообразованиями, также было сбалансировано в обеих группах. Наконец, лечение бардоксолон метилом не ассоциировалось с удлинением интервала QTc, что оценивалось по ECG на 24-й неделе (Таблица 23).

Таблица 23 Изменение QTcF по сравнению с исходным уровнем на неделе 24 у

пациентов с бардоксолон метилом по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, в исследовании BEACON (популяция безопасности)

Момент времени/ Интервал QTcF (мс)	Наблюдаемый		Изменение по сравнению с базовым уровнем	
	Плацебо N=1093	Бардоксолон метил N=1092	Плацебо N=1093	Бардоксолон метил N=1092
n	719	639	719	637
Среднее значение (SD)	428,8 (29,2)	425,8 (26,5)	3,6 (16,4)	-0,9 (19,2)
Диапазон (мин, макс)	362, 559	355, 518	-59, 82	-88, 69
Квартили (25-е, медиана, 75-е)	408, 426, 445	407, 425, 443	-7, 3, 13	-13, -1, 10

Данные включают только оценки ECG, собранные во время или до приема пациентом последней дозы исследуемого препарата. Посещения рассчитываются относительно первой дозы исследуемого препарата пациентом.

F. BEACON Выводы

Таким образом, анализ данных исследований, проведенных с бардоксолон метилом, показал, что препарат может по-разному регулировать задержку жидкости без клинически определяемого эффекта у здоровых добровольцев или пациентов с ранней стадией СКД, в то время как, вероятно, фармакологически способствует задержке жидкости у пациентов с прогрессирующей почечной дисфункцией. Поскольку развитие сердечной недостаточности как у пациентов, получавших лечение бардоксолон метилом, так и у пациентов, получавших плацебо, было связано с традиционными факторами риска сердечной недостаточности, этот фармакологический эффект у пациентов с исходной сердечной дисфункцией может объяснить повышенный риск сердечной недостаточности при лечении бардоксолон метилом в BEACON. Эти данные свидетельствуют о том, что снижение общего риска сердечной недостаточности в будущих клинических исследованиях путем выбора популяции пациентов с более низким исходным риском сердечной недостаточности позволит избежать увеличения частоты сердечной недостаточности, связанной с лечением бардоксолон метилом. Важно отметить, что имеющиеся данные показывают, что перегрузка жидкостью в BEACON не была вызвана прямой почечной или сердечной токсичностью. Клинический фенотип перегрузки жидкостью подобен таковому, наблюдаемому при применении ERAs у пациентов с СКД на поздних стадиях, а доклинические данные показывают, что бардоксолон метил модулирует эндотелиновый путь. Поскольку известно, что острое нарушение пути

эндотелина у пациентов с прогрессирующей СКД активирует специфический натриевый канал (ENaC), который может способствовать острой задержке натрия и объема (Schneider, 2007), эти механистические данные, наряду с клиническим профилем бардоксолона метила у пациентов с сердечной недостаточности, дают разумную гипотезу о механизме задержки жидкости в BEACON. Поскольку нарушение функции почек может быть важным фактором, который способствует неспособности пациента компенсировать кратковременную перегрузку жидкостью, и поскольку на сегодняшний день пролечено относительно ограниченное число пациентов с более ранними стадиями СКД, следует исключить пациентов с СКД (например, пациенты с eGFR <60) после лечения BARD и другими AIM могут быть разумными и могут быть включены в качестве элемента настоящего изобретения.

VI. Диагностические тесты

A. Измерение уровней натрийуретического пептида В-типа (BNP)

Натрийуретический пептид В-типа (BNP) представляет собой нейрогормон, состоящий из 32 аминокислот, который синтезируется в миокарде желудочков и высвобождается в кровоток в ответ на дилатацию желудочков и перегрузку давлением. Функции BNP включают натрийурез, вазодилатацию, ингибирование системы ренин-ангиотензин-альдостерон и ингибирование активности симпатического нерва. Концентрация BNP в плазме повышена у пациентов с застойной сердечной недостаточностью (CHF) и увеличивается пропорционально степени дисфункции левого желудочка и тяжести симптомов CHF.

Специалистам в данной области техники хорошо известны многочисленные способы и устройства для измерения уровней BNP в образцовых пациентах, включая сыворотку и плазму. Что касается полипептидов, таких как BNP, часто используются устройства и методы иммунологического анализа. См., например, патенты США 6,143,576; 6 113 855; 6 019 944; 5 985 579; 5 947 124; 5 939 272; 5 922 615; 5 885 527; 5 851 776; 5 824 799; 5 679 526; 5 525 524; и 5 480 792. Эти устройства и методы могут использовать меченые молекулы в различных сэндвич-форматах, конкурентных или неконкурентных форматах анализа, чтобы генерировать сигнал, связанный с присутствием или количеством интересующего аналита. Кроме того, некоторые методы и устройства, такие как биосенсоры и оптические иммуноанализы, могут использоваться для определения присутствия или количества аналитов без необходимости использования меченой молекулы. См., например, патенты США 5,631,170 и 5,955,377. В конкретном примере уровни натрийуретического пептида В-типа (BNP) можно определить с помощью следующих методов: иммуноанализа белков, как описано в патентной публикации США 2011/0201130, которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки. Кроме того, существует ряд коммерчески доступных способов (*например*, Rawlins et al., 2005, который полностью включен в настоящий документ посредством ссылки).

В. Измерение соотношения альбумин/креатинин (ACR)

Традиционно протеинурию диагностируют с помощью простого теста с полосками.

Традиционно тесты на белок с помощью полосок количественно определяются путем измерения общего количества белка в 24-часовом тесте на сбор мочи.

В качестве альтернативы концентрацию белка в моче можно сравнить с уровнем креатинина в разовой пробе мочи. Это называется соотношением белок/креатинин (ПЦР). В Британских рекомендациях по хроническим заболеваниям почек (2005; которые полностью включены в настоящий документ в качестве ссылки) утверждается, что ПЦР является лучшим тестом, чем 24-часовое измерение белка в моче. Протеинурия определяется как соотношение белок/креатинин более 45 мг/ммоль (что эквивалентно соотношению альбумин/креатинин более 30 мг/ммоль или приблизительно 300 мг/г, как определено по шкале протеинурии 3+) с очень высокими уровнями протеинурии для ПЦР выше 100 мг/ммоль.

Измерения белка с помощью тест-полоски не следует путать с количеством белка, обнаруженным в тесте на микроальбуминурию, который обозначает значения белка в моче в мг/день по сравнению с показателями белка в моче с помощью тест-полоски, которые обозначают значения белка в мг/дл. То есть существует базальный уровень протеинурии, который может быть ниже 30 мг/сут, что считается непатологическим. Значения между 30-300 мг/день называются микроальбуминурией, которая считается патологической. Лабораторные значения белка мочи для микроальбумина >30 мг/день соответствуют уровню обнаружения в диапазоне от «следа» до «1+» анализа белка в моче с помощью полоски. Следовательно, положительное указание на любой белок, обнаруженный при анализе мочи с помощью полоски, устраняет необходимость в проведении анализа мочи на микроальбумин, поскольку верхний предел для микроальбуминурии уже превышен.

С. Измерение расчетной скорости клубочковой фильтрации (eGFR)

Был разработан ряд формул для оценки значений GFR на основе уровней креатинина в сыворотке. Обычно используемым суррогатным маркером для оценки клиренса креатинина (eC_{Cr}) является формула Кокрофта-Голта (CG), которая, в свою очередь, оценивает GFR в мл/мин. Он использует измерения креатинина в сыворотке и вес пациента для прогнозирования клиренса креатинина. Формула в первоначально опубликованном виде:

$$eCCr = \frac{(140 - \text{Возраст}) \times \text{Вес(в кг)}}{72 \times \text{Креатинин в сыворотке (в } \frac{\text{мг}}{\text{дл}})}$$

Эта формула предполагает, что вес измеряется в килограммах, а креатинин измеряется в мг/дл, как это принято в США. Полученное значение умножается на константу 0,85, если пациент женского пола. Эта формула полезна, потому что расчеты просты и часто могут быть выполнены без помощи калькулятора.

Если креатинин сыворотки измеряется в мкмоль/л, то:

$$eCCr = \frac{(140 - \text{Возраст}) \times \text{Вес (в кг)} \times \text{Константа}}{\text{Креатинин в сыворотке (в } \frac{\text{мкмоль}}{\text{л}})}$$

где Константа составляет 1,23 для мужчин и 1,04 для женщин.

Одна интересная особенность уравнения Кокрофта и Голта заключается в том, что оно показывает, насколько оценка C_{Cr} зависит от возраста. Возрастной термин (140 - возраст). Это означает, что у 20-летнего человека (140-20=120) клиренс креатинина будет в два раза выше, чем у 80-летнего (140-80=60) при том же уровне креатинина в сыворотке. Уравнение CG предполагает, что у женщины будет клиренс креатинина на 15% ниже, чем у мужчины при том же уровне креатинина в сыворотке.

В качестве альтернативы значения eGFR можно рассчитать с использованием формулы «Модификация диеты при заболеваниях почек» (MDRD). Формула с 4 переменными выглядит следующим образом:

$$eGFR = 175 \times \text{Стандартизированный креатинин в сыворотке}^{-1.154} \times \text{Возраст}^{-0.203} \times C$$

где C равно 1,212, если пациент - чернокожий мужчина, 0,899, если пациент - чернокожая женщина, и 0,742, если пациент - не чернокожая женщина. Значения креатинина в сыворотке основаны на определении креатинина с помощью IDMS (см. ниже).

Хроническая болезнь почек определяется как GFR менее 60 мл/мин/1,73 м² в течение трех и более месяцев.


D. Измерение уровня креатинина в сыворотке







Тест на креатинин в сыворотке измеряет уровень креатинина в крови и дает оценку скорости клубочковой фильтрации. Значения креатинина в сыворотке в исследованиях BEACON и BEAM были основаны на определениях креатинина, отслеживаемых методом масс-спектрометрии с изотопным разбавлением (IDMS). Другие широко используемые методологии анализа креатинина включают (1) щелочные пикратные методы (*например*, метод Яффе [классический] и компенсированный [модифицированный] методы Яффе), (2) ферментативные методы, (3) высокоэффективную жидкостную хроматографию, (4) газовую хроматографию. и (5) жидкостную хроматографию. Метод IDMS широко считается наиболее точным анализом (Peake and Whiting, 2006, который полностью включен в настоящий документ посредством ссылки).






VII. Определения

При использовании в контексте химической группы: «Водород» означает -H; «гидрокси» означает -OH; «оксо» означает =O; «карбонил» означает -C(=O)-; «карбоксии» означает -C(=O)OH (также обозначаемый как -COOH или -CO₂H); «галоген» означает независимо -F, -Cl, -Br или -I; «амино» означает -NH₂; «гидроксиамино» означает -NHOH; «нитро» означает -NO₂; имино означает=NH; «циано» означает -CN; «изоцианат» означает -N=C=O; «азидо» означает -N₃; в одновалентном контексте «фосфат» означает -OP(O)(OH)₂ или его депротонированную форму; в двухвалентном контексте «фосфат» означает -OP(O)(OH)O- или его депротонированную форму; «меркапто» означает -SH; и «тио» означает=S; «сульфонил» означает -S(O)₂- и «сульфинил» означает -S(O)-.

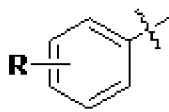
В контексте химических формул символ «-» означает одинарную связь, «=» означает двойную связь, а «≡» означает тройную связь. Символ «----» представляет

необязательную связь, которая, если присутствует, является одинарной или двойной. Символ «» представляет одинарную связь или двойную связь. Таким образом,

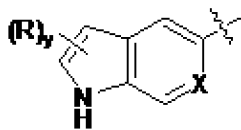
формула  охватывает, например, , , ,  и . И понятно,

что ни один такой кольцевой атом не образует часть более чем одной двойной связи. Кроме того, следует отметить, что символ ковалентной связи «-» при соединении одного или двух стереогенных атомов не указывает на какой-либо предпочтительный вариант стереохимии. Напротив, он охватывает все стереоизомеры, а также их смеси. Символ «» в случае, когда он нарисован перпендикулярно поперек связи (например  в случае метила), указывает точку присоединения группы. Следует отметить, что точка присоединения обычно идентифицирована таким образом только для больших групп, чтобы помочь читателю однозначно идентифицировать точку присоединения. Символ «» означает одинарную связь, в которой группа, присоединенная к толстому концу клина, направлена «из страницы». Символ «» означает одинарную связь, в которой группа, присоединенная к тонкому концу клина, направлена «в страницу». Символ «» означает одинарную связь, в которой геометрия вокруг двойной связи (например, E или Z) не определена. Таким образом подразумеваются оба варианта, а также их комбинации. Любая неопределенная валентность на атоме структуры, приведенной в данной заявке, неявно представляет атом водорода, связанный с этим атомом. Жирная точка на атоме углерода указывает на то, что водород, присоединенный к этому углероду, ориентирован в направлении из плоскости бумаги.

В случаях, когда переменная изображена в виде «плавающей группы» в кольцевой системе, например, группы «R» в формуле:



эта переменная может замещать любой атом водорода, присоединенный к любому из кольцевых атомов, включая изображенный, подразумеваемый или явно определенный атом водорода, при условии, что образуется стабильная структура. В случаях, когда переменная изображена в виде «плавающей группы» в конденсированной кольцевой системе, например, группы «R» в формуле:



эта переменная может замещать любой атом водорода, присоединенный к любому

из кольцевых атомов любого из конденсированных колец, если не указано иное. Заменяемые атомы водорода включают изображенные атомы водорода (*например*, водород, присоединенный к азоту в приведенной выше формуле), подразумеваемые атомы водорода (*например*, водород приведенной выше формулы, который не показан, но понимается как присутствующий), четко определенные атомы водорода и необязательные атомы водорода, чье присутствие зависит от идентичности кольцевого атома (*например*, водорода, присоединенного к группе X, когда X равен -СН-), при условии образования стабильной структуры. В представленном примере R может находиться либо в 5-членном, либо в 6-членном кольце конденсированной кольцевой системы. В вышеприведенной формуле подстрочная буква «у», следующая сразу за буквой R, заключенная в скобки, представляет числовую переменную. Если не указано иное, эта переменная может быть равной 0, 1, 2 или любому целому числу больше 2, ограниченному только максимальным числом замещаемых атомов водорода в кольце или кольцевой системе.

Для химических групп и классов соединений число атомов углерода в группе или классе указано ниже: «Сп» определяет точное число (п) атомов углерода в группе/классе. «С≤п» определяет максимальное количество (п) атомов углерода, которое может быть в группе/классе, с минимальным числом, настолько малым, насколько это возможно для рассматриваемой группы/класса. Например, подразумевается, что минимальное число атомов углерода в группах “алкил_(C≤8)”, “циклоалкандиил_(C≤8)”, “гетероарил_(C≤8)”, и “ацил_(C≤8)” равно единице, минимальное число атомов углерода в группах “алкенил_(C≤8)”, “алкинил_(C≤8)”, и “гетероциклоалкил_(C≤8)” равно двум, минимальное количество атомов углерода в группе “циклоалкил_(C≤8)” равно трем, и минимальное число атомов углерода в группах “арил_(C≤8)” и “арендиил_(C≤8)” равно шести. «Сп-п'» определяет как минимальное (п), так и максимальное число (п') атомов углерода в группе. Таким образом, «алкил_(C2-10)», обозначает только алкильные группы, которые содержат от 2 до 10 атомов углерода. Данные указатели числа атомов углерода могут находиться перед химическими группами или классами, которые они модифицируют, или могут находиться за ними, или могут находиться или не находиться в скобках, что не означает какое-либо изменение в значении. Таким образом, термины «С5 олефин», «С5-олефин», «олефин_(C5)» и «олефин_{C5}» являются синонимами. Когда любые из химических групп или классов соединений, определенных в данном документе, модифицированы термином «замещенный», любой атом углерода во фрагменте, замещающем атом водорода, не учитывается при подсчете. Таким образом, метоксигексил, который имеет в общей сложности семь атомов углерода, является примером замещенного алкила (C₁₋₆). Если не указано иное, любая химическая группа или класс соединений, перечисленные в наборе формулы изобретения без ограничения числа атомов углерода, имеют предел числа атомов углерода, меньший или равный двенадцати.

Термин «насыщенный», используемый для модификации соединения или химической группы, означает, что соединение или химическая группа не имеют двойных углерод-углеродных и тройных углерод-углеродных связей, за исключением случаев,

указанных ниже. Когда этот термин используется для модификации атома, это означает, что атом не является частью какой-либо двойной или тройной связи. В случае замещенных версий насыщенных групп могут присутствовать одна или более двойных связей углерод-кислород или двойных связей углерод-азот. Когда такая связь присутствует, то не исключаются углерод-углеродные двойные связи, которые могут возникать как часть кето-енольной таутомерии или имин/енаминной таутомерии. Когда термин «насыщенный» используется для модификации раствора вещества, это означает, что в растворе не может раствориться больше этого вещества.


Термин «алифатический» при использовании без «замещенного» модификатора означает, что соединение или химическая группа, модифицированная таким образом, представляет собой ациклическое или циклическое, но неароматическое углеводородное соединение или группу. В алифатических соединениях/группах атомы углерода могут быть объединены в прямые цепи, разветвленные цепи или неароматические кольца (алициклические). Алифатические соединения/группы могут быть насыщенными, то есть, соединенными одинарными углерод-углеродными связями (алканы/алкил), или ненасыщенными, с одной или более углерод-углеродными двойными связями (алкены/алкенил) или с одной или более углерод-углеродными тройными связями (алкины/алкинил).

Термин «ароматический» при использовании для модификации соединения или химической группы относится к плоскому ненасыщенному кольцу атомов с $4n + 2$ электронами в полностью сопряженной циклической π -системе.

Термин «алкил» при использовании без модификатора «замещенный» относится к одновалентной насыщенной алифатической группе с атомом углерода в качестве точки присоединения, линейной или разветвленной ациклической структурой и не содержащей атомов, кроме углерода и водорода. Группы $-\text{CH}_3$ (Me), $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ (Et), $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ (n-Pr или пропил), $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (i-Pr, ¹Pr или изопропил), $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ (n-Bu), $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ (втор-бутил), $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (изобутил), $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ (*tert*-бутил, t-бутил, t-Bu или ^tBu) и $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ (неопентил) являются неограничивающими примерами алкильных групп. Термин «алкандиил» при использовании без «замещенного» модификатора относится к двухвалентной насыщенной алифатической группе, с одним или двумя насыщенными атомами углерода в качестве точки (точек) присоединения, линейной или разветвленной ациклической структурой, без двойных или тройных связей углерод-углерод и не содержащей атомов кроме углерода и водорода. Группы $-\text{CH}_2-$ (метилен), $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$, и $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ являются неограничивающими примерами алкандиильных групп. Термин «алкилиден» при использовании без модификатора «замещенный» относится к двухвалентной группе $=\text{CRR}'$, в которой R и R' независимо представляют собой водород или алкил. Неограничивающие примеры алкилиденовых групп включают: $=\text{CH}_2$, $=\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ и $=\text{C}(\text{CH}_3)_2$. «Алкан» относится к классу соединений, имеющих формулу $\text{H}-\text{R}$, где R представляет собой алкил в соответствии с определением данного термина выше. Когда любой из этих терминов

используется с модификатором «замещенный», это означает, что один или более атомов водорода были независимо замещены $-\text{OH}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{SH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ или $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$. Следующие группы являются неограничивающими примерами замещенных алкильных групп: $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ и $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$. Термин «галогеналкил» представляет собой подгруппу замещенного алкила, в которой замещение атома водорода ограничено галогеном (*m. e.* $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$ или $-\text{I}$), так, чтобы она не содержала любые другие атомы, кроме углерода, водорода и галогена. Группа $-\text{CH}_2\text{Cl}$ является неограничивающим примером галогеналкила. Термин «фторалкил» представляет собой подгруппу замещенного алкила, в которой замещение атома водорода ограничено фтором, так, чтобы она не содержала любые другие атомы, кроме углерода, водорода и фтора. Группы $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CF}_3$ и $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ являются неограничивающими примерами фторалкильных групп.

Термин «циклоалкил» при использовании без модификатора «замещенный» относится к одновалентной насыщенной алифатической группе с атомом углерода в качестве точки присоединения, причем указанный атом углерода образует часть одной или нескольких неароматических кольцевых структур, без углерод-углеродных двойных или тройных связи, и не содержащей атомов кроме углерода и водорода. Неограничивающие примеры включают в себя: $-\text{CH}(\text{CH}_2)_2$ (циклопропил), циклобутил, циклопентил или циклогексил (Cy). В контексте данного документа этот термин не исключает наличия одной или более алкильных групп (насколько допускает ограничение по числу атомов углерода), присоединенных к атому углерода неароматической кольцевой структуры. Термин «циклоалкандиил» при использовании без модификатора «замещенный» относится к двухвалентной насыщенной алифатической группе с двумя атомами углерода в качестве точек присоединения, без углерод-углеродных двойных или

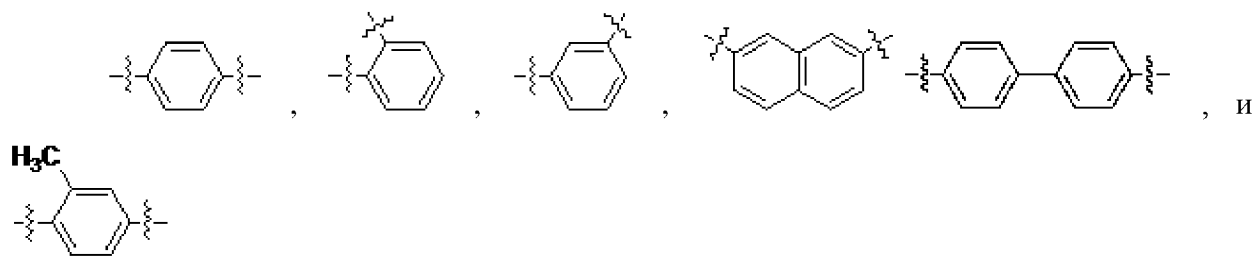
тройных связей и не содержащей атомов кроме углерода и водорода. Группа  является неограничивающим примером циклоалкандиильной группы. «Циклоалкан» относится к классу соединений, имеющих формулу $\text{H}-\text{R}$, где R представляет собой циклоалкил в соответствии с определением данного термина выше. Когда любой из этих терминов используется с модификатором «замещенный», это означает, что один или более атомов водорода были независимо замещены $-\text{OH}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{SH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ или $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$.

Термин «алкенил» при использовании без модификатора «замещенный» относится к одновалентной ненасыщенной алифатической группе с атомом углерода в качестве точки присоединения, линейной или разветвленной, ациклической структурой, по меньшей мере одной неароматической углерод-углеродной двойной связью, без углерода - углеродных тройных связей, и не содержащей атомов кроме углерода и водорода. Неограничивающие примеры включают в себя: $-\text{CH}=\text{CH}_2$ (винил), $-\text{CH}=\text{CHCH}_3$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ (аллил), $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$ и $-\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}_2$. Термин «алкендиил» при использовании без модификатора «замещенный» относится к двухвалентной ненасыщенной алифатической группе с двумя атомами углерода в качестве точек присоединения, линейной или разветвленной, линейной или разветвленной ациклической структурой, по меньшей мере одной неароматической углерод-углеродной двойной связью, без углерод-углеродных тройных связей, и не содержащей атомов кроме углерода и водорода. Группы $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ и $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ являются неограничивающими примерами алкендиильных групп. Следует отметить, что, хотя алкендиильная группа является алифатической, при соединении в обоих концах эта группа не исключается из образующей части ароматической структуры. Термины «алкен» и «олефин» являются синонимами и относятся к классу соединений, имеющих формулу $\text{H}-\text{R}$, где R представляет собой алкенил в соответствии с определением данного термина выше. Аналогично, термины «концевой алкен» и « α -олефин» являются синонимами и относятся к алкenu, имеющему только одну углерод-углеродную двойную связь, причем эта связь является частью винильной группы на конце молекулы. Когда любой из этих терминов используется с модификатором «замещенный», это означает, что один или более атомов водорода были независимо замещены $-\text{OH}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{SH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ или $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$. Группы $-\text{CH}=\text{CHF}$, $-\text{CH}=\text{CHCl}$ и $-\text{CH}=\text{CHBr}$ являются неограничивающими примерами замещенных алкенильных групп.

Термин «алкинил» при использовании без модификатора «замещенный» относится к одновалентной ненасыщенной алифатической группе с атомом углерода в качестве точки присоединения, линейной или разветвленной ациклической структурой, по меньшей мере одной углерод-углеродной тройной связью и не содержащей атомов кроме углерода и водорода. В контексте данного документа термин алкинил не исключает наличия одной или более неароматических углерод-углеродных двойных связей. Группы $-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{CCH}_3$ и $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_3$ являются неограничивающими примерами алкинильных групп. «Алкин» относится к классу соединений, имеющих формулу $\text{H}-\text{R}$, где R представляет собой алкинил. Когда любой из этих терминов используется с модификатором «замещенный», это означает, что один или более атомов водорода были независимо замещены $-\text{OH}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{SH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$,

$-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ или $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$.

Термин «арил» при использовании без модификатора «замещенный» относится к одновалентной ненасыщенной ароматической группе с атомом ароматического углерода в качестве точки присоединения, причем указанный атом углерода образует часть одной или нескольких ароматических кольцевых структур, каждая из которых имеет шесть атомов кольца, каждый из которых является углеродом, и группа не содержит атомов кроме углерода и водорода. При наличии более одного кольца, кольца могут быть конденсированы или не конденсированы. Неконденсированные кольца связаны ковалентной связью. В контексте данного документа термин арил не исключает наличия одной или более алкильных групп (насколько допускает ограничение по числу атомов углерода), присоединенных к первому ароматическому кольцу или любому дополнительному присутствующему ароматическому кольцу. Неограничивающие примеры арильных групп включают фенил (Ph), метилфенил, (диметил)фенил, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}_3$ (этилфенил), нафтил и одновалентную группу, являющуюся производным бифенила (например, 4-фенилфенил). Термин «арендиил» при использовании без модификатора «замещенный» относится к двухвалентной ароматической группе с двумя атомами ароматического углерода в качестве точек присоединения, причем указанные атомы углерода образуют часть одной или нескольких шестичленных структур ароматического кольца, каждая из которых имеет шесть атомов кольца, каждый из которых является углеродом, и где двухвалентная группа не содержит атомов кроме углерода и водорода. В контексте данного документа термин арендиил не исключает наличия одной или более алкильных групп (насколько допускает ограничение по числу атомов углерода), присоединенных к первому ароматическому кольцу или любому дополнительному присутствующему ароматическому кольцу. При наличии более одного кольца, кольца могут быть конденсированы или не конденсированы. Неконденсированные кольца связаны ковалентной связью. Неограничивающие примеры арендиильных групп включают:



«Арен» относится к классу соединений, имеющих формулу $\text{H}-\text{R}$, где R представляет собой арил в соответствии с определением данного термина выше. Бензол и толуол являются неограничивающими примерами аренов. Когда любой из этих терминов используется с модификатором «замещенный», это означает, что один или более атомов водорода были независимо замещены $-\text{OH}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{SH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ или

$-S(O)_2NH_2$.

Термин «аралкил» при использовании без модификатора «замещенный» относится к одновалентной группе -алкандиил-арил, в которой термины алкандиил и арил используются каждый в соответствии с определениями, приведенными выше. Неограничивающими примерами являются: фенилметил (бензил, Vn) и 2-фенилэтил. Когда термин аралкил используется с «замещенным» модификатором, один или несколько атомов водорода из алкандиильной и/или арильной группы были независимо заменены на $-OH$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-CN$, $-SH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-OC(O)CH_3$, $-NHC(O)CH_3$, $-S(O)_2OH$, или $-S(O)_2NH_2$. Неограничивающими примерами замещенных аралкилов являются: (3-хлорфенил)метил и 2-хлор-2-фенил-этил-1-ил.

Термин «гетероарил» при использовании без «замещенного» модификатора относится к одновалентной ароматической группе с ароматическим атомом углерода или атомом азота в качестве точки присоединения, причем указанный атом углерода или атом азота образует часть одной или нескольких ароматических кольцевых структур, каждая с тремя-восемью атомами в кольце, где по меньшей мере один из атомов в кольце представляет собой азот, кислород или серу, и где гетероарильная группа не состоит ни из каких атомов, кроме углерода, водорода, ароматического азота, ароматического кислорода и ароматической серы. При наличии более одного кольца, кольца могут быть конденсированы или не конденсированы. Неконденсированные кольца связаны ковалентной связью. Используемый здесь термин «гетероарил» не исключает присутствия одной или нескольких алкильных или арильных групп (если позволяет ограничение числа атомов углерода), присоединенных к ароматическому кольцу или системе ароматических колец. Неограничивающие примеры гетероарильных групп включают в себя фуранил, имидазолил, индолил, индазолил (Im), изоксазолил, метилпиридинил, оксазолил, фенилпиридинил, пиридинил (пиридил), пирролил, пиримидинил, пиразинил, хинолил, хиназолил, хиноксалинил, триазинил, тетразолил, тиазолил, тиенил и триазолил. Термин «N-гетероарил» относится к гетероарильной группе с атомом азота в качестве точки присоединения. «Гетероарен» относится к классу соединений, имеющих формулу H-R, где R представляет собой гетероарил. Пиридин и хинолин являются неограничивающими примерами гетероаренов. Когда эти термины используются с модификатором «замещенный», это означает, что один или более атомов водорода были независимо замещены $-OH$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-CN$, $-SH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-OC(O)CH_3$, $-NHC(O)CH_3$, $-S(O)_2OH$ или $-S(O)_2NH_2$.

Термин «гетероциклоалкил» при использовании без «замещенного» модификатора относится к одновалентной неароматической группе с атомом углерода или атомом азота в качестве точки присоединения, при этом указанный атом углерода или атом азота, образующий часть одной или нескольких неароматических кольцевых структур, каждая из которых имеет от трех до восьми кольцевых атомов, где по меньшей мере один из

кольцевых атомов представляет собой азот, кислород или серу, и где гетероциклоалкильная группа не состоит из атомов кроме углерода, водорода, азота, кислорода и серы. При наличии более одного кольца, кольца могут быть конденсированы или не конденсированы. Используемый здесь термин не исключает присутствия одной или нескольких алкильных групп (если позволяет ограничение числа атомов углерода), присоединенных к кольцу или кольцевой системе. Также этот термин не исключает наличия одной или более двойных связей в кольце или кольцевой системе при условии, что полученная группа остается неароматической. Неограничивающие примеры гетероциклоалкильных групп включают азиридирил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиофуранил, тетрагидропиранил, пиранил, оксиранил и оксетанил. Термин «N-гетероциклоалкил» относится к гетероциклоалкильной группе с атомом азота в качестве точки присоединения. N-пирролидинил является примером такой группы. Когда эти термины используются с модификатором «замещенный», это означает, что один или более атомов водорода были независимо замещены $-\text{OH}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{SH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ или $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$.

Термин «ацил» при использовании без модификатора «замещенный» относится к группе $-\text{C}(\text{O})\text{R}$, в которой R представляет собой водород, алкил, циклоалкил или арил, в соответствии с определениями данных терминов выше. Группы $-\text{CHO}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ (ацетил, Ac), $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_2)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_5$ и $-\text{C}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ являются неограничивающими примерами ацильных групп. «Тиоацил» определяется аналогичным образом, за исключением того, что атом кислорода группы $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ был заменен атомом серы, $-\text{C}(\text{S})\text{R}$. Термин «альдегид» соответствует алкильной группе в соответствии с определением выше, присоединенной к группе $-\text{CHO}$. Когда любой из этих терминов используется с «замещенным» модификатором, один или несколько атомов водорода (включая атом водорода, непосредственно присоединенный к атому углерода карбонильной или тиокарбонильной группы, если таковой имеется) были независимо заменены на $-\text{OH}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{SH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$, или $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$. Группы, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CO}_2\text{H}$ (карбоксил), $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ (метилкарбоксил), $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ (карбамоил) и $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ являются неограничивающими примерами замещенных ацильных групп.

Термин «алкокси» при использовании без модификатора «замещенный» относится к группе $-\text{OR}$, в которой R представляет собой алкил в соответствии с определением данного термина выше. Неограничивающие примеры включают в себя: $-\text{OCH}_3$ (метокси), $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ (этокси), $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ (изопропокси) или $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ (трет-бутокси). Термины «циклоалкокси», «алкенилокси», «алкинилокси», «арилокси»,

«аралкокси», «гетероарилокси», «гетероциклоалкокси» и «ацилокси» при использовании без модификатора «замещенный» относятся к группам, определяемым как $-OR$, где R представляет собой циклоалкил, алкенил, алкинил, арил, аралкил, гетероарил, гетероциклоалкил и ацил, соответственно. Термины «алкилтио» и «ацилтио» при использовании без модификатора «замещенный» относятся к группе $-SR$, в которой R представляет собой алкил и ацил соответственно. Термин «спирт» соответствует алкану в соответствии с определением выше, где по меньшей мере один из атомов водорода замещен гидроксигруппой. Термин «эфир» соответствует алкану в соответствии с определением выше, где по меньшей мере один из атомов водорода замещен алкоксигруппой. Когда любой из этих терминов используется с модификатором «замещенный», это означает, что один или более атомов водорода были независимо замещены $-OH$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-CN$, $-SH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-OC(O)CH_3$, $-NHC(O)CH_3$, $-S(O)_2OH$ или $-S(O)_2NH_2$.

Термин «алкиламино» при использовании без модификатора «замещенный» относится к группе $-NHR$, в которой R представляет собой алкил в соответствии с определением данного термина выше. Неограничивающие примеры включают в себя: $-NHCH_3$ и $-NHCH_2CH_3$. Термин «диалкиламино» при использовании без модификатора «замещенный» относится к группе $-NRR'$, в которой R и R' могут быть одинаковыми или разными алкильными группами. Неограничивающие примеры диалкиламиногрупп включают: $-N(CH_3)_2$ и $-N(CH_3)(CH_2CH_3)$. Термин «циклоалкиламино», «алкениламино», «алкиниламино», «ариламино», «аралкиламино», «гетероариламино», «гетероциклоалкиламино», «алкоксиамино», «алкилсульфониламино», или «циклоалкилсульфониламино» при использовании без «замещенного» модификатора относится к группам, определенным как $-NHR$, в которых R представляет собой циклоалкил, алкенил, алкинил, арил, аралкил, гетероарил, гетероциклоалкил, алкокси, алкилсульфонил и циклоалкилсульфонил, соответственно. Неограничивающим примером ариламиногруппы является $-NHC_6H_5$. Термин «амидо» (ациламино), используемый без модификатора «замещенный», относится к группе $-NHR$, в которой R представляет собой ацил в соответствии с определением данного термина выше. Неограничивающим примером амидогруппы является $-NHC(O)CH_3$. Когда любой из этих терминов используется с «замещенным» модификатором, один или несколько атомов водорода, присоединенных к атому углерода, были независимо заменены на $-OH$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-CN$, $-SH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-OC(O)CH_3$, $-NHC(O)CH_3$, $-S(O)_2OH$, или $-S(O)_2NH_2$. Группы $-NHC(O)OCH_3$ и $-NHC(O)NHCH_3$ являются неограничивающими примерами замещенных амидогрупп.

Термины «алкилсульфонил» и «алкилсульфинил» при использовании без «замещенного» модификатора относятся к группам $-S(O)_2R$ и $-S(O)R$ соответственно, в которых R представляет собой алкил, как этот термин определен выше. Термины

«циклоалкилсульфонил», «алкенилсульфонил», «алкинилсульфонил», «арилсульфонил», «аралкилсульфонил», «гетероарилсульфонил» и «гетероциклоалкилсульфонил» определяются аналогичным образом. Когда любой из этих терминов используется с модификатором «замещенный», это означает, что один или более атомов водорода были независимо замещены $-\text{OH}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{SH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ или $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$.

Использование слова в единственном числе при применении в сочетании с термином «содержащий» в формуле изобретения и/или в тексте описания может означать «один», но также соответствует значению «один или более», «по меньшей мере один» и «один или более одного».

В тексте данной заявки термин «около» используется для указания того, что значение включает собственную вариацию погрешности для устройства, способа, используемого для определения значения, или вариацию между субъектами или пациентами исследования. При использовании в контексте рентгеновской порошковой дифракции термин «приблизительно» используется для обозначения значения $\pm 0,2^\circ 2\theta$ от сообщаемого значения, предпочтительно значения $\pm 0,1^\circ 2\theta$ от сообщаемого значения. При использовании в контексте дифференциальной сканирующей калориметрии или температуры стеклования термин «приблизительно» используется для обозначения значения $\pm 10^\circ\text{C}$ относительно максимума пика, предпочтительно значение $\pm 2^\circ\text{C}$ относительно максимума пика. При использовании в других контекстах термин «приблизительно» используется для обозначения значения $\pm 10\%$ от сообщаемого значения, предпочтительно значения $\pm 5\%$ от сообщаемого значения. Следует понимать, что всякий раз, когда используется термин «приблизительно», также включается конкретная ссылка на указанное точное числовое значение.

«Активный ингредиент» (AI) (также называемый активным соединением, активным веществом, активным агентом, фармацевтическим агентом, веществом, агентом, биологически активной молекулой или терапевтическим соединением) является ингредиентом в фармацевтическом препарате или пестициде, который является биологически активным. Подобные термины активный фармацевтический ингредиент (API) и объемный активный компонент также используются в медицине, а термин активное вещество может использоваться для пестицидных составов.

Используемый здесь термин «средняя молекулярная масса» относится к среднemasсовой молекулярной массе (Mw), определенной с помощью статического светорассеяния.

Термины «содержать», «иметь» и «включать» являются неограничивающими глаголами-связками. Любые формы или времена одного или более этих глаголов, такие как «содержит», «содержащий», «имеет», «имеющий», «включает» и «включающий», также являются неограничивающими. Например, любой способ, который «содержит», «имеет» или «включает» один или более этапов, не ограничивается наличием только этих

одного или более этапов и также охватывает другие не включенные в список этапы.

Термин «эффективный», при использовании данного термина в описании и/или формуле изобретения, означает приемлемый для достижения необходимого, ожидаемого или предполагаемого результата. «Эффективное количество», «Терапевтически эффективное количество» или «фармацевтически эффективное количество» при использовании в контексте лечения пациента или субъекта соединением означает такое количество соединения, которое при введении пациенту или субъекту для лечения или предотвращения заболевания, представляет собой количество, достаточное для осуществления лечения или профилактики заболевания. В конкретном варианте осуществления мерой эффективности лечения является снижение концентрации белка в моче до уровня менее 300 мг/дл. В предпочтительном варианте осуществления терапия достаточна для снижения концентрации белка в моче до менее чем 100 мг/дл или, в более предпочтительном варианте, до менее чем 30 мг/дл. Когда присутствие крови используется в качестве маркера терапевтической эффективности, эффективная терапия приводит к отсутствию макроскопической крови в моче, в то время как микроскопическая кровь все же может присутствовать. В предпочтительном варианте осуществления эффективная терапия приводит к отсутствию какой-либо крови, включая микроскопическую кровь, которую можно было бы увидеть только под микроскопом или в анализе мочи. Наконец, эффективная терапия приведет к улучшению скорости клубочковой фильтрации. Скорость клубочковой фильтрации можно оценить с помощью различных методов с использованием креатинина, включая формулу Кокрофта-Голта, формулу модификации диеты при заболеваниях почек (MDRD), формулу Сотрудничества эпидемиологов хронических заболеваний почек (CKD-EPI), Квадратичную формулу Мейо или формулу Шварца. Как правило, формулу Шварца можно использовать для детей в возрасте до 12 лет. Эти методы более подробно рассматриваются в разделах выше и в Примерах ниже. Например, эффективное лечение может привести к скорости клубочковой фильтрации (или предполагаемой скорости клубочковой фильтрации) выше 60 мл/мин/1,73 м². Более предпочтительно эффективное лечение может привести к скорости клубочковой фильтрации более 90 мл/мин/1,73 м².

«Вспомогательное вещество» представляет собой фармацевтически приемлемое вещество, смешанное вместе с активными ингредиентами лекарственного средства, фармацевтической композиции, состава или системы доставки лекарственного средства. Вспомогательные вещества можно использовать, например, для стабилизации композиции, для увеличения объема композиции (такие вещества часто называют «объемообразующими агентами», «наполнителями» или «разбавителями» при использовании в данных целях) или для терапевтического усиления активного ингредиента в конечной дозированной форме, например, облегчения всасывания лекарственного препарата, снижения вязкости или повышения растворимости. Вспомогательные вещества включают фармацевтически приемлемые версии антиадгезивов, связующих веществ, покрытий, красителей, разрыхлителей,

ароматизаторов, глидантов, лубрикантов, консервантов, сорбентов, подсластителей и носителей. Основное вспомогательное вещество, которое служит средой для доставки активного ингредиента, обычно называют носителем. Вспомогательные вещества можно также использовать в процессе производства, например, для облегчения обработки активного вещества, например, путем улучшения сыпучести порошка или предотвращения прилипания, в дополнение к способствованию стабильности *in vitro*, такой как предотвращение денатурации или агрегации в течение ожидаемого срока годности. Пригодность вспомогательного вещества обычно варьируется в зависимости от пути введения, дозированной формы, активного ингредиента, а также других факторов.

Термин «гидрат» при использовании в качестве модификатора соединения означает, что соединение имеет менее одной (*например*, полугидрат), одну (*например*, моногидрат) или более одной (*например*, дигидрат) молекул воды, связанных с каждой молекулой соединения, например, в твердых формах соединения.

Используемый в данном документе термин «IC₅₀» относится к ингибирующей дозе, которая составляет 50% от максимального полученного ответа. Данная количественная мера показывает, сколько конкретного лекарства или другого вещества (ингибитора) необходимо для половинного ингибирования данного биологического, биохимического или химического процесса (или компонент процесса, то есть фермента, клетки, клеточного рецептора или микроорганизма).

«Изомер» первого соединения представляет собой отдельное соединение, в котором каждая молекула содержит те же составляющие атомы, что и первое соединение, но при этом конфигурация таких атомов в трех измерениях отличается.

В контексте данного документа термин «пациент» или «субъект» относится к живому организму класса млекопитающих, такому как человек, обезьяна, корова, овца, коза, собака, кошка, мышь, крыса, морская свинка или их трансгенные виды. В определенных вариантах осуществления пациентом или субъектом является примат. Неограничивающими примерами пациентов-людей являются взрослые, подростки, младенцы и плоды.

В целом, в контексте данного документа «фармацевтически приемлемый» относится к таким соединениям, материалам, композициям и/или дозированным формам, которые с медицинской точки зрения являются подходящими для применения в контакте с тканями, органами и/или жидкостями организма людей и животных, не вызывая чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений в соответствии с разумным соотношением польза/риск.

«Фармацевтически приемлемые соли» означают соли соединений по настоящему изобретению, которые являются фармацевтически приемлемыми в соответствии с определением выше, и которые обладают желаемой фармакологической активностью. Неограничивающие примеры таких солей включают кислотно-аддитивные соли, образованные с неорганическими кислотами, такими как соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота и фосфорная кислота; или с

органическими кислотами, такими как 1,2-этандинсульфо кислота, 2-гидроксиэтансульфо кислота, 2-нафталинсульфо кислота, 3-фенилпропионовая кислота, 4,4'-метиленис(3-гидрокси-2-ен-1-карбоновая кислота), 4-метилбицикло[2.2.2]окт-2-ен-1-карбоновая кислота, уксусная кислота, алифатические моно- и дикарбоновые кислоты, алифатические серные кислоты, ароматические серные кислоты, бензолсульфо кислота, бензойная кислота, камфорсульфо кислота, угольная кислота, коричная кислота, лимонная кислота, циклопентанпропионовая кислота, этансульфо кислота, фумаровая кислота, глюкогептоновая кислота, глюконовая кислота, глутаминовая кислота, гликолевая кислота, гептановая кислота, гексановая кислота, гидроксинафтойная кислота, молочная кислота, лаурилсерная кислота, малеиновая кислота, яблочная кислота, малоновая кислота, миндальная кислота, метансульфо кислота, муконовая кислота, *o*-(4-гидроксифенил)бензойная кислота, щавелевая кислота, *p*-хлорбензолсульфо кислота, фенилзамещенные алкановые кислоты, пропионовая кислота, *p*-толуолсульфо кислота, пировиноградная кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота, янтарная кислота, винная кислота, трет-бутилуксусная кислота и триметилуксусная кислота. Фармацевтически приемлемые соли также включают соли присоединения оснований, которые могут образовываться, когда присутствующие кислотные протоны способны вступать в реакцию с неорганическими или органическими основаниями. Приемлемые неорганические основания включают гидроксид натрия, карбонат натрия, гидроксид калия, гидроксид алюминия и гидроксид кальция. Неограничивающие примеры приемлемых органических оснований включают этаноламин, диэтанолламин, триэтанолламин, триметамин и *N*-метилглуксамин. Следует понимать, что конкретный анион или катион, образующий часть любой соли по данному изобретению, не является критичным, если соль в целом является фармакологически приемлемой. Дополнительные примеры фармацевтически приемлемых солей и способы их приготовления и применения представлены в Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use (P. H. Stahl & C. G. Wermuth eds., Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002).

«Фармацевтически приемлемый носитель», «лекарственный носитель» или просто «носитель» представляет собой фармацевтически приемлемое вещество, смешанное с лекарственным средством на основе активного ингредиента, которое участвует в переносе, доставке и/или транспорте химического агента. Лекарственный носитель можно использовать для улучшения доставки и эффективности лекарств, включая, например, технологию контролируемого высвобождения для модуляции биодоступности лекарственного препарата, снижения метаболизма лекарственного препарата и/или снижения токсичности лекарственного препарата. Некоторые лекарственные носители могут повышать эффективность доставки лекарственного препарата к конкретным целевым участкам. Примеры носителей включают: липосомы, микросферы (например, сделанные из сополимера молочной и гликолевой кислот), альбуминовые микросферы, синтетические полимеры, нановолокна, комплексы белок-ДНК, белковые конъюгаты, эритроциты, виросомы и дендримеры.

«Фармацевтическое лекарство» (также называемое фармацевтическим средством, фармацевтическим агентом, фармацевтическим препаратом, фармацевтической композицией, фармацевтическим составом, фармацевтическим продуктом, лекарственным средством, лекарством, средством для лечения, медикаментом или просто лекарством) - это лекарство, используемое для диагностики, лечения, терапии или предотвращения заболевания. Активный ингредиент (AI) (в соответствии с определением выше) представляет собой компонент в фармацевтическом препарате или пестициде, который является биологически активным. Подобные термины активный фармацевтический ингредиент (API) и объемный активный компонент также используются в медицине, а термин активное вещество может использоваться для пестицидных составов. Некоторые лекарства и пестицидные продукты могут содержать более одного активного ингредиента. В отличие от активных ингредиентов, неактивные ингредиенты в фармацевтических контекстах обычно называют вспомогательными веществами (в соответствии с определением выше).

«Предотвращение» или «профилактика» включает в себя: (1) ингибирование возникновения заболевания у субъекта или пациента, который может быть подвержен риску заболевания и/или предрасположен к нему, но еще не испытывает или не демонстрирует частично либо полностью патологию или симптоматику заболевания, и/или (2) замедление появления патологии или симптоматики заболевания у субъекта или пациента, который может быть подвержен риску заболевания и/или предрасположен к нему, но еще не испытывает или не демонстрирует частично либо полностью патологию или симптоматику заболевания.

«Пролекарственный препарат» означает соединение, которое может в условиях *in vivo* метаболически преобразовываться в ингибитор по настоящему изобретению. Сам пролекарственный препарат может также обладать или не обладать активностью в отношении заданного целевого белка. Например, соединение, содержащее гидроксигруппу, можно вводить в виде сложного эфира, который посредством гидролиза преобразуется *in vivo* в гидроксисоединение. Неограничивающие примеры подходящих сложных эфиров, которые могут быть преобразованы *in vivo* в гидроксисоединения, включают ацетаты, цитраты, лактаты, фосфаты, тартраты, малонаты, оксалаты, салицилаты, пропионаты, сукцинаты, фумараты, малеаты, метилен-бис- β -гидроксинафтоат, гентизаты, изетионаты, ди-*p*-толуилтартраты, метансульфонаты, этансульфонаты, бензолсульфонаты, *p*-толуолсульфонаты, циклогексилсульфаматы, хинаты и сложные эфиры аминокислот. Аналогично, соединение, содержащее аминогруппу, можно вводить в виде амида, который посредством гидролиза преобразуется *in vivo* в соединение амина.

«Стереоизомер» или «оптический изомер» представляет собой изомер заданного соединения, в котором аналогичные атомы связаны с другими аналогичными атомами, но при этом конфигурация этих атомов в трех измерениях отличается. «Энантиомеры» представляют собой стереоизомеры заданного соединения, которые являются зеркальным

отображением друг друга, как левая и правая руки. «Диастереомеры» представляют собой стереоизомеры заданного соединения, которые не являются энантиомерами. Хиральные молекулы содержат хиральный центр, также называемый стереоцентром или стереогенным центром, который представляет собой любую точку, хотя и не обязательно атом, в несущей группы молекуле, расположенную таким образом, так что взаимозамена любых двух групп приводит к стереоизомеру. В органических соединениях хиральный центр обычно представляет собой атом углерода, фосфора или серы, хотя другие органические и неорганические соединения также могут быть стереоцентрами. Молекула может иметь несколько стереоцентров и, соответственно, много стереоизомеров. В соединениях, стереоизомерия которых обусловлена тетраэдрическими стереогенными центрами (*например*, тетраэдрическим углеродом), общее количество гипотетически возможных стереоизомеров не будет превышать 2^n , где n равно числу тетраэдрических стереоцентров. Молекулы с симметрией часто имеют меньше максимально возможного количества стереоизомеров. Смесь энантиомеров в соотношении 50:50 называется рацемической смесью. В альтернативном варианте смесь энантиомеров может быть энантиомерно обогащена так, что один энантиомер присутствует в количестве, превышающем 50%. Как правило, энантиомеры и/или диастереомеры могут быть отделены друг от друга или разделены с использованием методик, известных в данной области. Предполагается, что для любого стереоцентра или оси хиральности, стереохимия которых не была определена, такой стереоцентр или ось хиральности может присутствовать в форме R, форме S или в виде смеси форм R и S, включая рацемический и нерацемические смеси. При использовании в данном описании фраза «по существу свободная от других стереоизомеров» означает, что композиция содержит $\leq 15\%$, более предпочтительно $\leq 10\%$, еще более предпочтительно $\leq 5\%$, или наиболее предпочтительно $\leq 1\%$ других стереоизомеров.

«Лечение» или «процесс лечения» включает (1) ингибирование заболевания у субъекта или пациента, который испытывает или демонстрирует патологию или симптоматику заболевания (*например*, прекращение дальнейшего развития патологии и/или симптоматики), (2) облегчение заболевания у субъекта или пациента, который испытывает или демонстрирует патологию или симптоматику заболевания (*например*, обращение патологии и/или симптоматики) и/или (3) осуществление любого измеримого снижения интенсивности заболевания у субъекта или пациента, который испытывает или демонстрирует патологию или симптоматику заболевания.

Вышеприведенные определения заменяют любое противоречащее определение в любой ссылке, которая включена в настоящее описание посредством ссылки. Однако тот факт, что некоторые термины определены, не следует рассматривать как свидетельство того, что любой неопределенный термин является неопределенным. Скорее считается, что все используемые термины описывают изобретение в терминах, позволяющих специалисту в данной области техники понять объем настоящего изобретения и реализовать его на практике.

VIII. Примеры

Следующие примеры включены для демонстрации предпочтительных вариантов осуществления данного изобретения. Специалистам в данной области техники должно быть понятно, что методики, описанные в следующих примерах, представляют собой методики, которые, как обнаружил автор изобретения, хорошо работают при практической реализации данного изобретения, и, таким образом, могут рассматриваться как составляющие предпочтительные способы для его практической реализации. Однако специалистам в данной области техники в свете настоящего описания должно быть понятно, что в конкретных описанных вариантах осуществления можно сделать множество изменений и при этом получить такой же или схожий результат без отклонения от сущности и объема изобретения.

Пример 1. Фаза II/III, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование эффектов бардоксолон метила у пациентов, инфицированных вирусом SARS-Corona Virus-2 (COVID-19)

В этом многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании фазы 2/3 будут изучаться безопасность, переносимость и эффективность бардоксолон метила примерно у 400-440 пациентов, госпитализированных с подтвержденным COVID-19. Бардоксолон метил или плацебо будет вводиться на время госпитализации (до выздоровления), максимум до 29 дней. Последний контрольный визит состоится через 60 дней после рандомизации. Общая продолжительность участия в исследовании оценивается примерно в 2 месяца.

Пациенты будут рандомизированы с использованием рандомизации переставленных блоков в соотношении 1:1 либо для приема один раз в день бардоксолон метила (20 мг), либо для соответствующего плацебо. В некоторых случаях пациентов можно лечить с помощью титрования дозы. Титрование дозы может составлять, например, от 5 до 10, от 20 до 30 мг или от 10 до 20, до 30 мг. В любом случае титрование дозы может быть ограничено 20 мг. Пациентов можно разделить по возрасту (≤ 50 , от 50 до 70 или ≥ 70 лет). Рандомизация будет стратифицирована по исследовательскому центру и использованию инвазивной механической вентиляции (т.е. механической вентиляции с эндотрахеальной интубацией) на исходном уровне (да или нет). Рандомизация будет проводиться с использованием интерактивной системы веб-ответов (IWRS). После рандомизации в 1-й день пациенты будут оцениваться во время госпитализации в 3-й, 5-й, 8-й, 11-й, 15-й, 22-й и 29-й дни. Оценки будут включать оценку клинического состояния, измерение основных показателей жизнедеятельности, сбор клинической биохимии и сбор данных о нежелательных явлениях. Пациенты, выздоровевшие до 29-го дня, завершат визит в конце лечения. Пациенты будут проходить личное последующее наблюдение на 29-й день, независимо от приверженности лечению и статуса выздоровления до 29-го дня, а также контроль безопасности через 60 дней после рандомизации для оценки клинического состояния, измерения основных показателей жизнедеятельности, сбора клинической биохимии и сбора данных о неблагоприятных событиях. Предпочтительны

последующие личные визиты, но признание карантина и других факторов может ограничить возможность субъекта вернуться на объект для посещения. В этом случае визит может быть осуществлен по телефону.

Включение пациентов в возрасте ≥ 70 лет может быть ограничено (например, включать не более 10% всех рандомизированных пациентов) до рассмотрения безопасности DSMB и исполнительным комитетом. Лечение будет проводиться на время госпитализации (до выздоровления) с ожидаемой продолжительностью 10 дней. Для пациентов, которые все еще находятся в стационаре более 10 дней, лечение может быть продолжено в течение максимальной продолжительности лечения 29 дней. Снижение дозы (до 10 мг) разрешено во время исследования при наличии клинических показаний. После того, как доза пациента была снижена, разрешается повторная эскалация дозы до более высокой дозы.

Часть фазы 2 исследования будет включать примерно 40 пациентов и в первую очередь предназначена для обеспечения начальной оценки безопасности (например, частота, интенсивность и связь с исследуемым препаратом серьезных нежелательных явлений [включая неожиданную смерть], изменение по сравнению с исходным уровнем в показатели жизнедеятельности и лабораторные оценки) бардоксолон метила у пациентов с COVID-19 по сравнению с соответствующим плацебо. Первичная конечная точка фазы 2 будет оцениваться на этапе лечения, определяемом как во время госпитализации и до 15-го дня.

Регистрация когорты фазы 3 начнется после подтверждения безопасности и подтверждения концепции в когорте Фазы 2. Фаза 3 испытания будет включать примерно 360-400 дополнительных пациентов и в первую очередь предназначена для (1) определения того, увеличивает ли бардоксолон метил у пациентов с COVID-19 вероятность выздоровления (определяется как живой, без дыхательной недостаточности [например, потребность в неинвазивной или инвазивной искусственной вентиляции легких, высокопоточной оксигенации или ЕСМО] и без заместительной почечной терапии [RRT]) (оценка по порядковой шкале $ВОЗ \leq 5$ и отсутствие RRT) в течение 29 дней по сравнению с соответствующим плацебо и (2) оценить безопасность бардоксолон метила у пациентов с COVID-19 по сравнению с соответствующим плацебо. Первичная конечная точка фазы 3 будет оцениваться на этапе лечения, определяемом как во время госпитализации и до 29-го дня. Вторичной целью является оценка влияния бардоксолон метила на другие конечные точки, включая функцию почек (например, изменение eGFR по сравнению с исходным уровнем до 29-го дня (или окончания лечения)) и количество дней без искусственной вентиляции легких во время госпитализации до 29-го дня по сравнению с соответствующим плацебо.

Дополнительные конечные точки исследовательской эффективности включают:

Количество дней без заместительной почечной терапии (RRT) во время госпитализации до 29-го дня

Время восстановления до 29 дня

Восстановление на 29 день

Восстановление на 60-й день

Доля субъектов, испытывающих ухудшение клинического состояния от исходного уровня (определяемое ухудшением на 1 балл) до окончания лечения или 29-го дня (в зависимости от того, что наступит раньше) по порядковой шкале из 11 категорий:

0 - незараженный; вирусная РНК не обнаружена

1 - Бессимптомный; обнаружена вирусная РНК

2 - Симптоматический; Независимый

3 - Симптоматический; нужна помощь

4 - госпитализирован; без оксигенотерапии

5 - госпитализирован; кислород через маску или носовые канюли

6 - госпитализирован; кислород через неинвазивную вентиляцию легких или высокий поток

7 - Интубация и Механическая вентиляция; $pO_2/FiO_2 \geq 150$ или $SpO_2/FiO_2 \geq 200$

8 - Механическая вентиляция $pO_2/FiO_2 < 150$ ($SpO_2/FiO_2 < 200$) или вазопрессоры

9 - Механическая вентиляция $pO_2/FiO_2 < 150$ и вазопрессоры, диализ или ЕСМО

10 - Смерть

Смертность от всех причин

Изменение по сравнению с исходным уровнем PaO_2/FiO_2 (во время госпитализации на 5, 8, 15 день и в конце лечения)

Изменение по сравнению с исходным уровнем уровней D-димера, С-реактивного белка (CRP), LDH, тропонина и цитокинов (во время госпитализации на 5, 8, 15 день и в конце лечения)

Дозирование: Несколько исследований дозозависимого бардоксолон метила показали, что изменения eGFR зависят от дозы. Доза бардоксолон метила 20 мг, используемая в настоящем исследовании, обеспечивает почти оптимальную фармакологическую активность и эффективность, а также сводит к минимуму потенциальные проблемы с переносимостью. Кроме того, большая часть доступных данных о клинической безопасности и эффективности бардоксолон метила была получена при дозе 20 мг.

Пациентам будут вводить исследуемый препарат перорально один раз в день, начиная с 1-го дня, пока пациент остается в больнице. Каждую дозу исследуемого препарата следует вводить примерно в одно и то же время каждый день, предпочтительно утром. Исследуемый препарат будет вводиться в моменты времени, указанные в Таблице 24. Пациенты, которые не могут принимать пероральные препараты (например, из-за интубации и/или искусственной вентиляции легких), могут получить содержимое капсулы через назогастральный или орогастральный зонд, смоченный водой. При выраженной рвоте доза не должна быть заменена. Двойную дозу (например, пропущенную дозу предыдущего дня и дозу текущего дня) принимать нельзя.

Что касается критериев включения пациентов в исследование, то они должны

соответствовать всем следующим критериям:

1. Лабораторно подтвержденная инфекция COVID-19 по результатам полимеразной цепной реакции (ПЦР)
2. Госпитализированные пациенты, отвечающие одному из следующих условий:
 - (i) Рентгенологические инфильтраты с помощью визуализации (рентген грудной клетки, компьютерная томография и т. д.); ИЛИ
 - (ii) в покое насыщение крови кислородом $\leq 94\%$; ИЛИ
 - (iii) Требование дополнительного кислорода; ИЛИ
 - (iv) Требование неинвазивной вентиляции; ИЛИ
 - (v) Требование искусственной вентиляции легких на срок до 2 дней.
3. Возраст ≥ 18 лет. Включение пациентов в возрасте ≥ 70 лет может быть ограничено (например, включать не более 10% всех рандомизированных пациентов).
4. Участник или законный представитель готов дать информированное согласие.

Что касается критериев исключения пациентов из исследования, все пациенты с любым из следующих состояний или характеристик будут исключены из исследования:

1. Интубированы и находятся на механической вентиляции (инвазивной) в течение трех или более дней на момент рандомизации
 2. Известная фракция выброса левого желудочка (LVEF) $< 40\%$ или предшествующая госпитализация по поводу сердечной недостаточности
 3. Остановка сердца
 4. Шок
 5. Неконтролируемая бактериальная, грибковая или вирусная инфекция, не связанная с COVID
 6. eGFR в анамнезе < 15 мл/мин/1,73 м² или необходимость диализа
 7. ALT или AST $> 5X$ ULN
 8. Цирроз печени, хронический активный гепатит или тяжелое заболевание печени в анамнезе
 9. Беременные или кормящие женщины
 10. Зарегистрирован в другом испытании неутвержденных методов лечения, если только оно не одобрено главным исследователем испытания. В общем, совместная регистрация будет разрешена, если нет проблем с безопасностью, механистической несовместимостью или невозможностью вынести решение о серьезных нежелательных явлениях. Одновременное применение с сильными ингибиторами СYP3A4 запрещено. Если сильный ингибитор СYP3A4 необходим по медицинским показаниям, прием исследуемого препарата следует временно прекратить. По возможности следует избегать одновременного применения исследуемого препарата с умеренными ингибиторами СYP3A4 и следует рассмотреть вопрос о переходе на альтернативный препарат.
 11. Если, по мнению клинической бригады, прогрессирование до смерти неизбежно и неизбежно в течение следующих 24 часов, независимо от предоставления лечения
- Что касается конечных точек безопасности, то в ходе исследования будут

оцениваться следующие конечные точки безопасности: (1) Все нежелательные явления, которые являются серьезными, неожиданными и имеют разумную вероятность того, что они связаны с исследуемым препаратом; и (2) Все неожиданные смерти.

Нежелательное явление (АЕ) - это любой симптом, признак, заболевание или переживание, которое развивается или ухудшается по степени тяжести в ходе исследования. Интеркуррентные заболевания или травмы следует рассматривать как нежелательные явления. Аномальные результаты диагностических процедур считаются нежелательными явлениями, если аномалия: приводит к прекращению исследования; связано с серьезным нежелательным явлением; связано с клиническими признаками или симптомами; приводит к дополнительному лечению или к дальнейшим диагностическим исследованиям; или рассматривается исследователем как имеющая клиническое значение.

Нежелательные явления классифицируются как серьезные и несерьезные. Серьезным нежелательным *явлением* является любое АЕ, которое является: фатальным; опасно для жизни; требует или продлевает пребывание в больнице; приводит к стойкой или значительной инвалидности или нетрудоспособности; врожденная аномалия или врожденный дефект; или важное медицинское событие. Важными медицинскими событиями являются те, которые могут не представлять непосредственной угрозы для жизни, но явно имеют большое клиническое значение. Они могут подвергнуть субъекта опасности и могут потребовать вмешательства для предотвращения одного из других серьезных последствий, упомянутых выше. Например, передозировка наркотиков или злоупотребление ими, приступ, который не привел к госпитализации, или интенсивное лечение бронхоспазма в отделении неотложной помощи, как правило, считаются серьезными. Все нежелательные явления, которые не соответствуют ни одному из критериев серьезности, следует рассматривать как несерьезные нежелательные явления.

Серьезность каждого нежелательного явления будет оцениваться с использованием системы общих терминологических критериев NCI для нежелательных явлений (СТСАЕ). Все нежелательные явления будут зарегистрированы:

1-й класс: Легкая; бессимптомная или с легкими симптомами; только клиническое или диагностическое наблюдения; вмешательство не показано.

2 класс: Умеренный; показано минимальное местное или неинвазивное вмешательство; ограничение соответствующей возрасту инструментальной деятельности в повседневной жизни.

3 класс: Тяжелый или значимый с медицинской точки зрения, но не представляющий непосредственной угрозы для жизни; показана госпитализация или продление госпитализации; отключение; ограничение деятельности по уходу за собой в повседневной жизни.

4 класс: Опасные для жизни последствия; показано срочное вмешательство.

5 класс: Смерть, связанная с НЯ.

Для всех собранных АЕс клиницист, который осматривает и оценивает участника, определяет причинно-следственную связь АЕ's на основе временных отношений и своего

клинического суждения. Степень уверенности в причинно-следственной связи будет оцениваться с использованием нижеприведенных категорий.

Определенно связано - событие следует: (а) разумная временная последовательность исследуемого препарата или исследовательской процедуры; и (b) не может быть объяснено известными характеристиками клинического состояния участника или другими методами лечения; и (с) оценка клинического состояния участника указывает исследователю, что опыт определенно связан с процедурами исследования.

Возможно связано - событие должно оцениваться по тем же критериям, что и «определенно связано». Если, по мнению следователя, хотя бы один или несколько критериев отсутствуют, то он может быть оценен как «вероятно» связанный.

Возможно связано - событие должно оцениваться по тем же критериям, что и «определенно связано». Если, по мнению следователя, хотя бы один или несколько критериев отсутствуют, то он может быть оценен как «возможно» связанный.

Вероятно не связано - событие произошло, когда участник получал исследуемый препарат/вмешательство или проходил процедуры исследования, но может быть разумно объяснено известными характеристиками клинического состояния участника или другими видами лечения.

Определенно не связано - событие определенно вызвано клиническим состоянием участника или другими видами терапии, назначенными участнику.

Неопределенная связь - событие не соответствует ни одному из ранее изложенных критериев.

Исследователь, ответственный за каждый местный объект, будет нести ответственность за определение того, является ли АЕ ожидаемым или неожиданным. АЕ будет считаться неожиданным, если характер, тяжесть или частота события не соответствуют информации о риске, ранее описанной для исследуемого агента.

Ожидается множество побочных эффектов, которые будут связаны с инфекцией COVID-19, а не с применением препарата, включая смерть. Некоторые примеры ожидаемых нежелательных явлений, связанных с COVID-19, включают (но не ограничиваются ими) смерть, интубацию, потребность в прессорах, механическую поддержку кровообращения, реанимацию, остановку сердца, острое повреждение почек, инфекцию (не COVID-19), LFTs >5x ULN, диссеминированное внутрисосудистое свертывание и симптоматическую венозную тромбоземболию.

Ожидается, что общий размер выборки из примерно 400 участников (фазы 2 в сочетании с фазой 3 или только фаза 3), рандомизированных 1:1 с использованием рандомизации с переставленными блоками (~200 бардоксолон метила; ~200 плацебо), обеспечит примерно 80% мощности при двустороннем уровне значимости 0,05 с использованием анализа обобщенной линейной модели для определения отношения риска 1,28, что соответствует увеличению вероятности восстановления на 28% при следующих условиях:

Последующее наблюдение за событиями в течение 28 дней после рандомизации

(до 29-го дня)

2% пациентов в каждой группе выбывают до выздоровления

Увеличение вероятности выздоровления на 28% соответствует выздоровлению у 50% пациентов, рандомизированных в группу плацебо, по отношению к 64% пациентов, рандомизированных в группу бардоксолона метила.

Из-за неопределенности в отношении доли выздоровевших пациентов с COVID-19 протокол позволяет пересчитывать размер выборки во время исследования. В назначенное время в ходе исследования (накоплено ~ 70% предполагаемого размера выборки) будет проведен промежуточный анализ эффективности, безопасности, бесполезности и возможного пересчета размера выборки. Исследование моделирования будет использоваться для оценки мощности на основе метода первичного анализа, учитывающего конкурирующее событие смерти. При необходимости размер выборки будет скорректирован для поддержания желаемой мощности. Детали пересчета размера выборки будут указаны в плане статистического анализа. Поскольку эти анализы будут основаны на объединенных слепых данных, пересчет не повлияет на частоту ошибок типа I и не повлияет на целостность данных исследования.

Анализ будет основан на намерении лечить с использованием анализа обобщенной линейной модели для сравнения вероятности выздоровления в течение 29 дней. Анализ безопасности фазы 2 не будет оценивать первичную конечную точку и не повлияет на общую частоту ошибок типа I в исследовании. Если DSMB решит, что исследование следует продолжить до фазы 3, то пациенты фазы 2 будут включены в часть исследования фазы 3 (если только фаза 2 не является слепой).

Измерение eGFR Значение eGFR будет рассчитываться с использованием уравнения Сотрудничества по эпидемиологии хронических заболеваний почек (CKD-EPI):

$$eGFR \text{ (мл/мин/1,73 м}^2\text{)} = 141 \times \min(S_{cr}/k, 1)^\alpha \times \max(S_{cr}/k, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{Возраст}} \times 1.018$$
 [для женщин] $\times 1,159$ [для черных]

где используется возраст пациента на дату согласия, S_{cr} представляет собой креатинин сыворотки (мг/дл), k составляет 0,7 для женщин или 0,9 для мужчин, а α составляет -0,329 для женщин или -0,411 для мужчин. Min указывает минимум S_{cr}/k или 1, а max указывает максимум S_{cr}/k или 1.

PaO₂/FiO₂ Соотношение. Соотношение PaO₂/FiO₂ будет рассчитываться путем использования PaO₂ из газов артериальной крови и последующего деления на расчетное FiO₂ для данного метода доставки кислорода (0,21 для комнатного воздуха, 0,21 + (скорость потока кислорода * 0,03) для назальной канюли, 0,80 для маски без ребризера или зарегистрированный FiO₂ для неинвазивной или инвазивной вентиляции) (Brown et al., 2016).

Перегрузка жидкостью. Подобно антагонистам эндотелиновых рецепторов (ERAs) у некоторых групп пациентов, включая бозентан при прогрессирующей застойной сердечной недостаточности и авосентан при прогрессирующей СКД, лечение бардоксолоном метилом было связано с повышенным риском перегрузки жидкостью и госпитализаций по

поводу сердечной недостаточности в исследовании BEACON, в который были включены пациенты с СКД 4-й стадии (eGFR от 15 до 29 мл/мин/1,73 м²) и диабетом 2-го типа (Chin, 2014). Общий повышенный риск перегрузки жидкостью и сердечной недостаточности при приеме бардоксолон метила, по-видимому, ограничивается первыми тремя-четырьмя неделями после начала лечения. У пациентов с перегрузкой жидкостью, получавших внутривенное введение диуретиков, симптомы обычно исчезали. Повышенный BNP и предшествующая госпитализация по поводу сердечной недостаточности были определены как факторы риска, которые способствовали увеличению риска этих событий. Для пациентов без этих исходных характеристик риск развития сердечной недостаточности среди пациентов, получавших лечение бардоксолон метилом и плацебо, был одинаковым (2%) (Chin, 2014). Повышенный риск этих явлений при лечении бардоксолон метилом также не наблюдался в шести предыдущих исследованиях СКД, которые проводились в основном у пациентов с СКД стадии 3b (eGFR от 30 до 44 мл/мин/1,73 м²), пациентов с дисфункцией печени, больных раком или здоровых добровольцев.

Последующие исследования, в которых приняли участие более 1500 пациентов, использовали процедуры по снижению риска, чтобы уменьшить вероятность перегрузки жидкостью, вызванной бардоксолон метилом. Эти процедуры исключали пациентов с выявленными факторами риска и обеспечивали тщательный мониторинг задержки жидкости в течение первого месяца лечения. Поскольку были применены эти исключения, повышенного риска АЕс острой перегрузки жидкостью при приеме бардоксолон метила не наблюдалось.

Что касается управления жидкостным статусом, будут использоваться специальные процедуры по снижению риска, чтобы уменьшить вероятность перегрузки жидкостью, вызванной бардоксолон метилом. Они включают исключение пациентов с любым тяжелым заболеванием почек, определяемым как значение pСКФ < 15 мл/мин/1,73 м², или пациентов, нуждающихся в диализе. Чтобы исключить пациентов со значительной сердечной дисфункцией, в исследование будут исключены пациенты с известной фракцией выброса левого желудочка (LVEF) < 40% или ранее госпитализированные по поводу сердечной недостаточности.

Повышение уровня трансаминазы и гамма-глутамилтранспептидазы (GGT). В клинических исследованиях бардоксолон метила почти у всех пациентов наблюдалось повышение уровня ферментов трансаминаз выше исходного уровня в начале лечения, которое соответствовало последовательной схеме. Это увеличение не было связано с повышением уровня билирубина или другими признаками гепатотоксичности. В исследовании BEACON в группе бардоксолон метила наблюдалось меньше гепатобилиарных SAEs, чем в группе плацебо. Повышение начинается сразу после начала лечения или увеличения дозы; они достигают пика примерно через две-четыре недели. У большинства пациентов повышение активности трансаминаз было незначительным, но примерно у 4-11% пациентов наблюдалось повышение более чем в 3 раза по сравнению с ULN. Повышение уменьшилось до уровня ниже ULN у большинства пациентов с

повышением в течение двух недель после пиковых значений, в то время как пациенты продолжали принимать исследуемый препарат. Пациентам, у которых наблюдалось повышение более чем в 3 раза ULN, иногда требовалось дополнительное время для разрешения. В то время как у некоторых пациентов отмечалось повышение ULN более чем в 3 раза, стойкого повышения более чем в 3 раза ULN не наблюдалось, и повышение не повторялось после разрешения, если только оно не было вызвано другими факторами.

Бардоксолон метил регулирует GGT, известный ген-мишень Nrf2. В клинических исследованиях низкое повышение уровня GGT во время лечения было частым, легким и обычно длилось дольше, чем повышение ALT/AST. Уровни билирубина у пациентов с повышением уровня трансаминаз или GGT вследствие лечения бардоксолон метилом либо оставались на исходном уровне, либо снижались. Повышение ALT, AST и GGT, как правило, самоограничивалось у пациентов, продолжавших лечение исследуемым препаратом.

Что касается управления повышенными уровнями трансаминаз (ALT и/или AST) в этом исследовании, ожидается, что почти все случаи повышения уровня трансаминаз из-за лечения бардоксолон метилом будут бессимптомными. Если обнаружено, что уровни ALT или AST более чем в 5 раз превышают ULN, то уровни трансаминаз (а также общий билирубин (TBL), GGT, щелочная фосфатаза (ALP) и международное нормализованное отношение (INR)) будут проверены в течение от 48 до 72 часов. Повторное тестирование будет проводиться каждые 72-96 часов до тех пор, пока уровни трансаминаз не опустятся в 5 раз выше верхней границы нормы (ULN) в течение как минимум одной недели или пока пациент не откажется от своего согласия.

Мышечные спазмы. Мышечный спазм был наиболее частым нежелательным явлением в клинических испытаниях бардоксолон метила у пациентов с СКД, у которых также был диабет 2 типа. Мышечные спазмы чаще всего проявлялись в первые два месяца лечения и разрешались спонтанно или при эмпирическом лечении. Они возникали в основном ночью, в нижних конечностях и обычно были легкой или средней степени тяжести. Мышечные спазмы могут быть результатом повышения чувствительности к инсулину и поглощения глюкозы клетками скелетных мышц. Повышение усвоения глюкозы, оцениваемое с помощью гиперинсулинемически-эугликемического клэмпса, наблюдалось в ответ на бардоксолон метил в определенной подгруппе пациентов, включенных в исследование фазы 2а. Клинические признаки и лабораторные данные, связанные с сообщениями о мышечных спазмах, не согласуются с мышечной токсичностью. У субъектов, принимавших бардоксолон метил, не было выявлено увеличения заметных лабораторных показателей, связанных с мышечной токсичностью, таких как повышенные уровни сывороточных маркеров, включая креатинин, креатинкиназу, лактатдегидрогеназу (LDH), BUN, мочевую кислоту, фосфор и калий.

Что касается лечения мышечных спазмов в этом исследовании, основным симптоматическим облегчением является первый шаг в лечении мышечного спазма, включая ходьбу, адекватную гидратацию, ношение носков и растяжку перед сном. Оценка

уровней электролитов, таких как магний, кальций и калий, может указывать на необходимость замены. Если уровень витамина D низкий, может потребоваться прием добавок. Миорелаксанты также могут облегчить симптомы.

Таблица 24 График оценок

Оценка	Скрининг	День 1 ^a	День 3	День 5	День 8	День 11	День 15	День 22	День 29 ^k	Конец лечения ^j	День 60 Контроль безопасности ^b
Информированное согласие	X										
Включение/исключение	X										
Демография и исходные характеристики заболевания	X										
Визуализация грудной клетки	X ^h										
Медицинская история	X										
Тест на беременность для WOCBP ^e	X										
Сопутствующие лекарственные препараты	X	X ^{b, c}	X	X	X	X	X	X		X	
Измерения основных показателей жизнедеятельности	X	X ^{d, e}	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Введение исследуемого препарата:		-----X-----									
		--									

Сбор данных о нежелательных явлениях		X ^f	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Оценка состояния восстановления										X	
Оценка клинического состояния	X	X ^{f, g}	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Комплексная метаболическая панель	X	X ^d		X	X			X	X	X	X
Липидная панель		X ^d		X	X			X		X	
Цитокины		X ^d		X	X			X		X	
Ферритин		X ^d		X	X			X		X	
Лактатдегидрогеназа (LDH)		X ^d		X	X			X		X	
С-реактивный белок (CRP)		X ^d		X	X			X		X	
Сердечные маркеры (тропонин I, СК)		X ^d		X	X			X		X	
BNP		X ^{h, i}	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Общий анализ крови (CBC)		X ^{j, k}	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Дифференциал CBC		X ^{l, m}	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PT & INR		X ^{n, o}	X	X	X	X	X	X		X	
Фибриноген		X ^{p, q}	X	X	X	X	X	X		X	
D-димер		X ^{r, s}	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PaO ₂ /FiO ₂		X ^d	X	X	X	X	X	X		X	
ПЦР-тест SARS	X ¹						X ^g			X ^g	

CoV-2											
-------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

^a1-й день - это день введения первой дозы.

^bПациенты, прекратившие прием исследуемого препарата до выздоровления или до 29-го дня, будут проходить оценку безопасности через 60 дней после рандомизации. Это будет личный визит, когда это возможно, или последующая телефонная связь.

^cСкрининговые оценки, проводимые в тот же день, что и рандомизация (день 1), не нужно повторять.

^dВыполняется до введения дозы в 1-й день.

^eСывороточный тест на беременность будет проводиться во время скринингового визита для WOCBP или в любой момент времени, если есть подозрение на беременность. Дополнительные оценки беременности будут проводиться чаще, если это требуется местным законодательством или по запросу местных регулирующих органов или IRBs/ECs.

^fОценки в 1-й день следует проводить после введения исследуемого препарата. Будут собираться только те нежелательные явления, которые являются серьезными и имеют разумную вероятность того, что они связаны с исследуемым препаратом.

^gВыполняется на 15-й день или в конце лечения, в зависимости от того, что наступит раньше.

^hРезультаты, полученные в результате теста, проведенного в соответствии со стандартом медицинской помощи, могут быть пересмотрены на соответствие требованиям. Если он недоступен или не выполнен, выполнять его не требуется.

ⁱПри скрининге этот тест проводить не нужно. Необходимо только подтвердить наличие положительного теста для соответствия критериям включения в исследование.

^jПосещение в конце лечения может состояться на 29-й день или раньше. Если визит в конце лечения назначен на 29-й день, следуйте графику осмотров для визита в конце лечения.

^kВсе пациенты, независимо от приверженности лечению и состояния выздоровления до 29-го дня, будут проходить контрольный визит на 29-й день. Это будет личный визит, когда это возможно, или последующая телефонная связь.

Пример 2. Результаты исследования фазы II

Часть фазы 2 исследования включала 40 пациентов и была в первую очередь предназначена для первоначальной оценки безопасности бардоксолон метила у пациентов с COVID-19 по сравнению с соответствующим плацебо. Все пациенты были госпитализированы с лабораторно подтвержденным COVID-19 и соответствовали хотя бы одному из следующих критериев: (a) рентгенологические инфильтраты методом визуализации; (b) в покое сатурация крови кислородом $\leq 94\%$; (c) необходимый дополнительный кислород; (d) необходимая неинвазивная вентиляция легких; и (e) необходима инвазивная искусственная вентиляция легких на срок до двух дней. Пациенты, которые были интубированы и находились на инвазивной искусственной вентиляции легких в течение трех и более дней, были исключены. Демографические и

исходные характеристики были схожи между группами, получавшими плацебо и бардоксолон метил (Таблица 25). Не было значимых различий в терапии, связанной с COVID-19, или в текущих стандартах лечения между группами лечения (Таблица 26).

Таблица 25. Демография пациентов

	Плацебо (n=19)	Bard (n=21)	P-значение
Возраст (лет), среднее значение \pm стандартное отклонение	61,3 \pm 12,9	57,3 \pm 16,3	0,40
<30, n (%)	-	-	
от 30 до <50, n (%)	4 (21,1)	7 (33,3)	
от 50 до <70, n (%)	10 (52,6)	10 (47,6)	
\geq 70, n (%)	5 (25,3)	4 (19,0)	
Муж, n (%)	13 (68,4)	12 (57,1)	0,53
Испанец или латиноамериканец, n (%)	6 (31,6)	5 (23,8)	0,73
Раса, n (%)			0,67
Белый	11 (57,9)	16 (76,2)	
Темнокожий или афроамериканец	3 (15,8)	1 (4,8)	
Азиат	1 (5,3)	1 (4,8)	
Американский индеец или коренной житель Аляски	1 (5,3)		
Другой	3 (15,8)	3 (14,3)	
Использование инвазивной механической вентиляции	-	-	
Оценка ВОЗ, среднее значение \pm SD	5,1 \pm 0,74	4,9 \pm 0,57	0,26
Медиана (Q1, Q3)	5,0 (5,0, 6,0)	5,0 (5,0, 5,0)	

Таблица 26. Интересующие лекарства, связанные с COVID-19

	Плацебо (n=19)	Bard (n=21)
Количество пациентов, принимавших интересующее лекарство	18 (94,7)	19 (90,5)
Ремдесивир	14 (73,7)	16 (76,2)
Стероиды	18 (94,7)	19 (90,5)
Тоцилизумаб	1 (5,3)	1 (4,8)

Реконвалесцентная плазма	3 (15,8)	4 (19)
--------------------------	----------	--------

Пациент подсчитывается в каждой ячейке, если он был зарегистрирован либо в форме исходных лекарств, либо в журнале сопутствующих лекарств как принимавший лекарство в любой момент.

В исследование были включены 40 пациентов, которые были рандомизированы 1:1 в группы лечения плацебо или бардоксолон метила. Два пациента, рандомизированные в группу плацебо, не получали исследуемый препарат и были исключены из популяций mITT и популяций безопасности. Расположение пациентов показано в Таблице 27.

Таблица 27. Расположение

	Плацебо	Bard
Население ITT	19	21
Популяция mITT	17	21
Совокупность пациентов для оценки безопасности	17	21
Прекращенное лечение	4 (21,1)	1 (4,8)
Неблагоприятное событие	1 (5,3)	-
Решение врача	1 (5,3)	-
Прекращение участия субъекта	2 (10,5)	1 (4,8)

Конечные точки эффективности: Меньшее количество пациентов, получавших лечение бардоксолон метилом, умерло с отношением шансов 0,19 для смертности от всех причин (Таблица 28). Аналогичным образом, на 29-й день выздоровело больше пациентов, получавших бардоксолон метил, с отношением шансов 0,17 (Таблица 29). Медиана дней от рандомизации до выписки из больницы сократилась с 8 дней у пациентов, получавших плацебо, до 5 дней у пациентов, получавших бардоксолон метил (Таблица 30). Средние и медианные баллы ВОЗ были ниже в группе, получавшей бардоксолон метил, на 29-й день (Таблица 31). Лечение бардоксолон метилом повышало eGFR по сравнению с плацебо (Таблица 32).

Таблица 28 Смертность от всех причин и ухудшение состояния

	Плацебо (n=19)	Bard (n=21)
Смертность от всех причин		
Да	4 (21,1)	1 (4,8)
Нет	15 (78,9)	20 (95,2)
Отношение шансов (95% CI)		0,19 (0,004, 2,2)
День 29 Ухудшение состояния		
Да	4 (21,1)	1 (4,8)
Нет	15 (78,9)	20 (95,2)

Отношение шансов (95% CI)		0,19 (0,004, 2,2)
---------------------------	--	-------------------

Таблица 29 Восстановление и модифицированное восстановление (анализ 1 ITT)

	Плацебо (n=19)	Bard (n=21)
Восстановление ²		
Да	15 (78,9)	1 (4,8)
Нет	15 (78,9)	20 (95,2)
Отношение шансов (p-значение)		0,19 (0,004, 2,2)
Модифицированное восстановление ³		
Да	4 (21,1)	1 (4,8)
Нет	15 (78,9)	20 (95,2)
Отношение шансов (p-значение)		0,19 (0,004, 2,2)

¹Включает всех пациентов на 29-й день, независимо от исходного состояния или до 29-го дня.

²Выздоровление=жив, без дыхательной недостаточности [например, потребность в неинвазивной или инвазивной механической вентиляции, высокопоточной оксигенации или ЕСМО] и без заместительной почечной терапии [RRT] на 29-й день (оценка по порядковой шкале ВОЗ ≤ 5 и нет RRT)

³Модифицированное восстановление=жив, без какой-либо дополнительной кислородной терапии и без заместительной почечной терапии [RRT] на 29-й день (оценка по порядковой шкале WHO ≤ 4 и без RRT)

Таблица 30. Исследование в День выписки из больницы

	Плацебо (n=19)	Bard (n=21)
Дни госпитализации		
Среднее значение (SD)	7,3 (3,54)	6,3 (6,51)
Медиана	8,0	5,0
IQR	4,0, 10,0	2,0, 7,0
Минимум, максимум	2, 13	2, 29

Таблица 31. Оценка ВОЗ на 29-й день

	Плацебо (n=19)	Bard (n=21)
Рейтинг ВОЗ		
Среднее значение (SD)	3,2 (3,84)	1,9 (2,23)
Медиана	2,0	1,0
Q1, Q3	0,0, 5,0	1,0, 2,0

Минимум, максимум	0, 10	0, 10
-------------------	-------	-------

Таблица 32 Изменение eGFR по сравнению с исходным уровнем

Население ИТТ	Статистические данные	Плацебо (n=19)	Bard (n=21)
Исходный уровень (результат)	n Среднее значение (SD) Медиана	18 87,5 (17,5) 92,2	20 89,0 (22,0) 87,0
День 1 (CFB)	n Среднее значение (SD) Медиана	3 1,3 (3,8) 0,0	2 -3,0 (9,0) -3,0
День 5 (CFB)	n Среднее значение (SD) Медиана	12 3,5 (9,7) 3,8	11 8,0 (16,8) 7,6
День 8 (CFB)	n Среднее значение (SD) Медиана	8 0,3 (15,9) 0,6	4 5,0 (3,3) 4,8
День 22 (CFB)	n Среднее значение (SD) Медиана	-	1 0,4 (0) 0,4
Конец лечения (CFB)	n Среднее значение (SD) Медиана	13 -1,0 (15,1) 0,5	13 2,9 (7,2) 2,3
Конец лечения-LOCF (CFB)	n Среднее значение (SD) Медиана	18 -0,9 (12,9) -0,2	20 4,7 (12,7) 1,7

Конечные точки безопасности: Низкий процент пациентов, принимавших бардоксолон метил (24%), по сравнению с плацебо (35%), испытывал АЕ (Таблица 33). Аналогично, более низкий процент пациентов, принимавших бардоксолон метил (19%),

по сравнению с плацебо (35%), испытывал SAE (Таблица 33). Сердечно-сосудистые SAEs не возникали у пациентов, получавших бардоксолон метил (Таблица 34). Ни одно SAEs не было связано с исследуемым препаратом. Других выводов о безопасности или неблагоприятных лабораторных тенденций не наблюдалось.

Таблица 33 Обзор нежелательных явлений (группа безопасности)

Обзор нежелательных явлений	Плацебо (n=17)	Bard (n=21)
Количество пациентов с АЕ	6 (35,3)	5 (23,8)
Количество пациентов с родственным АЕ	-	-
Количество пациентов с тяжелым АЕ	3 (17,6)	3 (14,3)
Количество пациентов с SAE	6 (35,3)	4 (19,0)
Количество пациентов с сопутствующим SAE	-	-
Прекращение производства из-за АЕs	1	-

Таблица 34 Серьезные нежелательные явления (безопасная популяция)

Серьезные нежелательные явления Предпочтительный термин (системно-органный класс)	Плацебо (n=17)	Bard (n=21)
Пациенты, сообщившие хотя бы об одном SAE	6 (35,3)	4 (19,0)
Вирусная пневмония (инфекции и инвазии)	2 (11,8)	1 (4,8)
Сердечная недостаточность острая (сердечные расстройства)	1 (5,9)	-
Желудочковая тахикардия (сердечные расстройства)	1 (5,9)	-
Смерть (общие расстройства и состояния в месте введения)	1 (5,9)	-
Ранение брюшной стенки (Травмы, отравления и процедурные осложнения)	-	1 (4,8)
Разрыв селезенки (Травмы, отравления и процедурные осложнения)	-	1 (4,8)
Предобморочное состояние (расстройства нервной системы)	1 (5,9)	-
Нефролитиаз (заболевания почек и мочевыводящих путей)	-	1 (4,8)
Гипоксия (респираторные, торакальные и медиастинальные расстройства)	1 (5,9)	-

Легочная эмболия (респираторные, торакальные и медиастинальные нарушения)	1 (5,9)	-
Механическая вентиляция (Хирургические и медицинские процедуры)	1 (5,9)	1 (4,8)

* * *

Все способы, описанные и заявленные в данном документе, можно получать и осуществлять без излишних экспериментов в свете настоящего изобретения. Хотя композиции и способы по данному изобретению были описаны в терминах предпочтительных вариантов их осуществления, специалистам в данной области техники будет очевидно, что к способам и этапам или к последовательности этапов описанных в данном документе способов могут быть применены модификации без отклонения от концепции, духа и объема изобретения. Более конкретно, будет очевидно, что некоторые агенты, которые являются родственными химически и физиологически, могут быть заменены агентами, описанными в данном документе, при этом будут достигнуты такие же или подобные результаты. Все такие подобные замены и модификации, очевидные для специалистов в данной области техники, находятся в пределах сущности, объема и концепции изобретения, определяемых прилагаемой формулой изобретения.

ССЫЛКИ

Нижеприведенные ссылки в той степени, в которой они описывают типовые процедурные или иные детали, дополняющие изложенные в данном документе, явным образом включены в данный документ посредством ссылки.

Патенты США No. 5,480,792

Патенты США No. 5,525,524

Патенты США No. 5,631,170

Патенты США No. 5,679,526

Патенты США No. 5,824,799

Патенты США No. 5,851,776

Патенты США No. 5,885,527

Патенты США No. 5,922,615

Патенты США No. 5,939,272

Патенты США No. 5,947,124

Патенты США No. 5,955,377

Патенты США No. 5,985,579

Патенты США No. 6,019,944

Патенты США No. 6,025,395

Патенты США No. 6,113,855

Патенты США No. 6,143,576

Патенты США публикации заявки РСТ 2003/0232786

Патенты США публикации заявки РСТ 2008/0261985

Патенты США публикации заявки РСТ 2009/0048204
 Патенты США публикации заявки РСТ 2009/0326063
 Патенты США публикации заявки РСТ 2010/0041904
 Патенты США публикации заявки РСТ 2010/0048887
 Патенты США публикации заявки РСТ 2010/0048892
 Патенты США публикации заявки РСТ 2010/0048911
 Патенты США публикации заявки РСТ 2010/0056777
 Патенты США публикации заявки РСТ 2011/0201130
 Публ. РСТ WO 2009/023232
 Публ. РСТ WO 2009/048204
 Публ. РСТ WO 2010/093944
 Публ. РСТ WO 2019/014412
 CN 102875634
 CN 102887936

Ahmad et al., "Triterpenoid CDDO-Me blocks the NF- κ B pathway by direct inhibition of IKK β on Cys-179," *J. Biol. Chem.*, 281:35764-35769, 2006.

Ahmad et al., "Triterpenoid CDDO-метил Ester Inhibits the Janus-Activated Kinase-1 (JAK1)→Signal Transducer and Activator of Transcription-3 (STAT3) Pathway by Direct Inhibition of JAK1 and STAT3," *Cancer Res.*, 68(8):2920-2926, 2008.

Ahmadppor & Rostaing, "Why the immune system fails to mount an adaptive immune response to a COVID-19 infection." *Transpl. Int.*, Apr. 1, 2020, doi: 10.1111/tri.13611.

Aleksunes et al., "Transcriptional regulation of renal cytoprotective genes by Nrf2 and its potential use as a therapeutic target to mitigate cisplatin-induced nephrotoxicity," *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 335(1):2-12, 2010.

Aminzadeh et al., "The synthetic triterpenoid RTA dh404 (CDDO-dhTFEA) restores endothelial function impaired by reduced Nrf2 activity in chronic kidney disease," *Redox Biol.*, 1:527-531, 2013.

Aminzadeh et al., "The synthetic triterpenoid RTA dh404 (CDDO-dhTFEA) restores Nrf2 activity and attenuates oxidative stress, inflammation, and fibrosis in rats with chronic kidney disease," *Xenobiotica*, 44(6):570-578, 2014.

Anderson, *Practical Process Research & Development - A Guide for Organic Chemists*, 2nd ed., Academic Press, New York, 2012.

Auletta et al., "The synthetic triterpenoid, CDDO-Me, modulates the proinflammatory response to in vivo lipopolysaccharide challenge," *J. Interferon Cytokine Res.*, 30:497-508, 2010.

Brown et al., "Nonlinear imputation of Pao2/Fio2 from Spo2/Fio2 among patients with acute respiratory distress syndrome," *Chest*, 150(2):307-313, 2016.

Camer et al., "Bardoxolone метил prevents the development and progression of cardiac and renal pathophysiology in mice fed a high-fat diet," *Chem. Biol. Interact.*, 243:10-18, 2016.

Chandra et al., "Mesenchymal stem cells are attracted to latent HIV-1-infected cells and

enable virus reactivation via a non-canonical PI3K-NFκB signaling pathway,” *Sci. Rep.*, 8:14702, 2018.

Chapman et al., “Cyclic mechanical strain increases reactive oxygen species production in pulmonary epithelial cells,” *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.*, 289:L834-841, 2005.

Chen et al., “The protective effect of CDDO-Me on lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice,” *Int. Immunopharmacol.*, 25:55-64, 2015.

Chen et al., “Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study,” *The Lancet*, 395:507-513, 2020.

Chen et al., “Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019,” *J. Clin. Invest.*, Mar. 27, 2020, doi: 10.1172/JCI137244.

Chen et al., “SARS coronavirus papain-like protease inhibits the type I interferon signaling pathway through interaction with the STING-TRAF3-TBK1 complex,” *Protein Cell*, 5:369-381, 2014.

Chertow et al., “Effects of Bardoxolone метил on Body Weight, Waist Circumference and Glycemic Control in Obese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Stage 4 Chronic Kidney Disease,” *J. Diabetes Complications*, 32(12):1113-1117, 2018.

Chin et al., “Bardoxolone метил Improves Kidney Function in Patients with Chronic Kidney Disease Stage 4 and Type 2 Diabetes: Post-Hoc Analyses from Bardoxolone метил Evaluation in Patients with Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes Study,” *Am. J. Nephrol.*, 47:40-47, 2018.

Chin et al., “Bardoxolone метил analogs RTA 405 and dh404 are well tolerated and exhibit efficacy in rodent models of Type 2 diabetes and obesity,” *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, 304:F1438-F46, 2013.

Chin et al., “Mechanisms contributing to adverse cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus and stage 4 chronic kidney disease treated with bardoxolone метил,” *Am. J. Nephrol.*, 39:499-508, 2014.

de Zeeuw et al., “Bardoxolone метил in type 2 diabetes and stage 4 chronic kidney disease. *N. Engl. J. Med.*, 369:2492-2503, 2013.

Dhaun et al., “Urinary endothelin-1 in chronic kidney disease and as a marker of disease activity in lupus nephritis,” *American Journal of Physiology - Renal Physiology*, 296:F1477-F1483, 2009.

Diao et al., “Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19),” Feb. 20, 2020, medRxiv, doi:10.1101/2020.02.18.20024364.

Ding et al., “The synthetic triterpenoid, RTA 405, increases the glomerular filtration rate and reduces angiotensin II-induced contraction of glomerular mesangial cells,” *Kidney Int.*, 83:845-854, 2013.

Dinkova-Kostova et al., “The spatiotemporal regulation of the Keap1-Nrf2 pathway and its importance in cellular bioenergetics,” *Biochem. Soc. Trans.*, 43:602-610, 2015.

Dinkova-Kostova et al., “Extremely Potent Triterpenoid Inducers of the Phase 2

Response: Correlations of Protection Against Oxidant and Inflammatory Stress,” *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 102:4584-4589, 2005.

Espinoza et al., “Modulation of Antiviral Immunity by Heme Oxygenase-1,” *Am. J. Pathol.*, 187:487-493, 2017.

Fanelli et al., “Acute kidney injury in SARS-CoV-2 infected patients,” *Crit. Care*, 24:155, 2020.

Ferguson et al., “Bardoxolone метил (BARD) Improves Markers of Endothelial Function in Cultured Cells,” Poster American Society of Nephrology (ASN) 2010.

Fung et al., “A tug-of-war between severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and host antiviral defence: lessons from other pathogenic viruses,” *Emerg. Microbes Infect.*, 9:558-570, 2020.

Guan et al., “Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China,” *N. Engl. J. Med.*, 382:1708-1720, 2020.

Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use, Stahl and Wermuth Eds., Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002.

Hisamichi et al., “Role of bardoxolone метил, a nuclear factor erythroid 2-related factor 2 activator, in aldosterone- and salt-induced renal injury,” *Hypertens. Res.*, 41(1):8-17, 2018.

Honda et al., “New Enone Derivatives of Oleanolic Acid and Ursolic Acid as Inhibitors of Nitric Oxide Production in Mouse Macrophages,” 1997.

Honda et al., “Design and Synthesis of 2-cyano-3,12-dioxoolean-1,9-dien-28-oic acid, a Novel and Highly Active Inhibitor of Nitric Oxide Production in Mouse Macrophages,” *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 8(19):2711-2714, 1998.

Honda et al., “Novel Synthetic Oleanane Triterpenoids: A Series of Highly Active Inhibitors of Nitric Oxide Production in Mouse Macrophages,” *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 9(24):3429-3434, 1999.

Honda et al., “Novel Synthetic Oleanane and Ursane Triterpenoids with Various Enone Functionalities in Ring A as Inhibitors of Nitric Oxide Production in Mouse Macrophages,” *J. Med. Chem.*, 43:1866-1877, 2000a.

Honda et al., “Synthetic Oleanane and Ursane Triterpenoids with Modified Rings A and C: A Series of Highly Active Inhibitors of Nitric Oxide Production in Mouse Macrophages,” *J. Med. Chem.*, 43:4233-4246, 2000b.

Honda et al., “A novel dicyanotriterpenoid, 2-cyano-3,12-dioxooleana-1,9(11)-dien-28-onitrile, active at picomolar concentrations for Inhibition of Nitric Oxide Production,” *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 12:1027-1030, 2002.

Hong et al., “A phase I first-in-human trial of bardoxolone метил in patients with advanced solid tumors and lymphomas,” *Clin. Cancer Res.*, 18:3396-3406, 2012.

Huang et al., “Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China,” *Lancet*, 395:497-506, 2020.

Huang et al., “Inhibition of Skin Tumorigenesis by Rosemary and its Constituents Carnosol and Ursolic Acid,” *Cancer Res.*, 54:701-708, 1994.

Ikeda et al., "The Novel Triterpenoid CDDO and its Derivatives Induce Apoptosis by Disruption of Intracellular Redox Balance," *Cancer Res.*, 63:5551-5558, 2003.

Ikeda et al., "Induction of Redox Imbalance and Apoptosis in Multiple Myeloma Cells by the Novel Triterpenoid 2-cyano-3,12-dioxoolean-1,9-dien-28-oic acid," *Mol. Cancer Ther.*, 3:39-45, 2004.

Joint Specialty Committee on Renal Medicine of the Royal College of Physicians and the Renal Association, and the Royal College of General Practitioners. Chronic kidney disease in adults: UK guidelines for identification, management and referral. London: Royal College of Physicians, 2006.

Keleku-Lukwete et al., "Amelioration of inflammation and tissue damage in sickle cell model mice by Nrf2 activation," *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 112:12169-12174, 2015.

Kellner et al., "ROS Signaling in the Pathogenesis of Acute Lung Injury (ALI) and Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)," *Adv. Exp. Med. Biol.*, 967:105-137, 2017.

Kellner et al., In: Wang Y-X, ed. *Pulmonary Vasculature Redox Signaling in Health and Disease*. Cham: Springer International Publishing; pp. 105-137, 2017.

Kobayashi & Yamamoto, "Molecular Mechanism Activating the Nrf2-Keap 1 Pathway of Antioxidant Gene Regulation," *Antioxid. Redox. Signal.*, 7:385-394, 2005.

Kulkarni et al., "The triterpenoid CDDO-Me inhibits bleomycin-induced lung inflammation and fibrosis," *PLoS One*, 8:e63798, 2013.

Lee et al., "KEAP1 E3 ligase-mediated downregulation of NF- κ B signaling by targeting IKK β ," *Molecular Cell*, 36:131-140, 2009.

Liby et al., "The Synthetic Triterpenoids, CDDO and CDDO-imidazolide, are Potent Inducers of Heme Oxygenase-1 and Nrf2/ARE signaling," *Cancer Res.*, 65:4789-4798, 2005.

Liu et al., "The Nrf2 triterpenoid activator, CDDO-imidazolide, protects kidneys from ischemia-reperfusion injury in mice," *Kidney Int.*, 85(1):134-141, 2014.

Liu et al., "2019-novel coronavirus (2019-nCoV) infections trigger an exaggerated cytokine response aggravating lung injury," Feb. 12, 2020, chinaXiv, doi:10/12074/202002.00018/

Maines & Gibbs, "30 Some Years of Heme Oxygenase: From a 'molecular wrecking ball' to a 'mesmerizing' Trigger of Cellular Events," *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 338:568-577, 2005.

March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 2007.

Nagashima et al., "Nrf2 Suppresses Allergic Lung Inflammation by Attenuating the Type 2 Innate Lymphoid Cell Response," *J. Immunol.*, 202:1331-1339, 2019.

Nagasu et al., "Bardoxolone метил analog attenuates proteinuria-induced tubular damage by modulating mitochondrial function," *FASEB J.*, 33(11):12253-12263, 2019.

Naicker et al., "The Novel Coronavirus 2019 epidemic and kidneys," *Kidney Int.*, 97:824-828, 2020.

Nangaku et al., "Effect of bardoxolone метил on glomerular filtration rate in diabetic kidney disease patients (TSUBAKI study): a randomized clinical trial. *Kidney International*

Reports. 2020; In press.

Nichols et al., "The triterpenoid CDDO limits inflammation in preclinical models of cystic fibrosis lung disease," *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.*, 297:L828-836, 2009.

Nio et al., "Bardoxolone метил as a novel potent antiviral agent against hepatitis B and C viruses in human hepatocyte cell culture systems," *Antiviral Res.*, 169:104537, 2019.

Nishino et al., "Inhibition of the Tumor-Promoting Action of 12-O tetradecanoylphorbol-13-acetate by some Oleanane-type Triterpenoid Compounds," *Cancer Res.*, 48:5210-5215, 1988

Osburn & Kensler, "Nrf2 signaling: An adaptive response pathway for protection against environmental toxic insults," *Mutat. Res.*, 669:31 9, 2008.

Osburn et al., "Genetic or pharmacologic amplification of nrf2 signaling inhibits acute inflammatory liver injury in mice," *Toxicol. Sci.*, 104:218-227, 2008.

Papiahgari et al., "Genetic and Pharmacologic Evidence Links Oxidative Stress to Ventilator-induced Lung Injury in Mice," *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 176:1222-1235, 2007.

Patra et al., "RA-839, a selective agonist of Nrf2/ARE pathway, exerts potent anti-rotaviral efficacy in vitro," *Antiviral Res.*, 161:53-62, 2019.

Peake & Whiting, "Measurement of Serum Creatinine-Current Status and Future Goals," *Clin. Biochem. Rev.*, 27:173-184, 2006.

Pei et al., "Bardoxolone treatment alleviates lipopolysaccharide (LPS)-induced acute lung injury through suppressing inflammation and oxidative stress regulated by Nrf2 signaling," *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 516:270-277, 2019.

Pergola et al., "Bardoxolone метил and kidney function in CKD with type 2 diabetes," *New Engl. J. Med.*, 365, 327-336, 2011.

Pergola et al., "Safety and efficacy of bardoxolone метил in patients with rare chronic kidney diseases," Poster European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA), 2019.

Place et al., "The Novel Synthetic Triterpenoid, CDDO-Imidazolidide, Inhibits Inflammatory Response and Tumor Growth In Vivo," *Clin. Cancer Res.*, 9:2798-2806, 2003.

Potey et al., "Neutrophils in the initiation and resolution of acute pulmonary inflammation: understanding biological function and therapeutic potential," *J. Pathol.*, 247:672-685, 2019.

Qin et al., "Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China," *Clin. Infect. Dis.*, Mar. 12, 2020, doi:10.1093/cid/ciaa248.

Rawlins et al., "Performance Characteristics of Four Automated Natriuretic Peptide Assays," *Am. J. Clin. Pathol.*, 123:439-445, 2005.

Reagan-Shaw et al., "Dose Translation From Animal to Human Studies Revisited," *FASEB J.*, 22(3):659-661, 2008.

Reddy et al., "The triterpenoid CDDO-imidazolidide confers potent protection against hyperoxic acute lung injury in mice," *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 180:867-874, 2009.

Repka et al., "Encyclopedia of Pharmaceutical Technology," New York:Marcel Dekker, 2002.

Robles et al., "Synthetic Triterpenoid RTA dh404 (CDDO-dhTFEA) Ameliorates Acute Pancreatitis," *Pancreas*, 45:720-729, 2016.

Rojas-Rivera et al., "Antioxidants in kidney diseases: The impact of bardoxolone метил." *Int J Nephrol* 2012;2012:1-11.

Rothan HA, Zhong Y, Sanborn MA, Teoh TC, Ruan J, Yusof R, et al. Small molecule grp94 inhibitors block dengue and Zika virus replication. *Antiviral Res.* 2019;171:104590.

Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Sirotti S, Marotto D, Ardizzone S, Rizzardini G, et al. COVID-19, cytokines and immunosuppression: what can we learn from severe acute respiratory syndrome? *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38(2):337-42.

Schneider et al., "Contrasting actions of endothelin ETA and ETB receptors in cardiovascular disease," *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 47:731-759, 2007.

Shao J, Huang J, Guo Y, Li L, Liu X, Chen X, et al. Up-regulation of nuclear factor E2-related factor 2 (Nrf2) represses the replication of SVCV. *Fish & Shellfish Immunology.* 2016;58:474-82.

Shishodia et al., "A Synthetic Triterpenoid, CDDO-Me, Inhibits $\text{I}\kappa\text{B}\alpha$ Kinase and Enhances Apoptosis Induced by TNF and Chemotherapeutic Agents Through Down-Regulation of Expression of Nuclear Factor κB -Regulated Gene Products in Human Leukemic Cells," *Clin. Cancer Res.*, 12(6):1828-1838, 2006.

Son et al., "Activation of Nrf2 Restores Klotho Expression and Attenuates Oxidative Stress and Inflammation in CKD," *J. Appl. Health Sci. Int.*, 2:22-34, 2015.

Suh et al., "Novel Triterpenoids Suppress Inducible Nitric Oxide Synthase (iNOS) and Inducible циклооксygenase (COX-2) in Mouse Macrophages," *Cancer Res.*, 58:717-723, 1998.

Suh et al., "A Novel Synthetic Oleanane Triterpenoid, 2-cyano-3,12-dioxoolean-1,9-dien-28-oic acid, with potent differentiating, antiproliferative, and anti-inflammatory activity," *Cancer Res.*, 59(2):336-341, 1999.

Suh et al., "Synthetic Triterpenoids Enhance Transforming Growth Factor β /Smad Signaling," *Cancer Res.*, 63:1371-1376, 2003.

Sun et al., "Coronavirus Papain-like Proteases Negatively Regulate Antiviral Innate Immune Response through Disruption of STING-Mediated Signaling," *PLoS One*, 7:e30802, 2012.

Tan et al., "Derivative of bardoxolone метил, dh404, in an inverse dose-dependent manner lessens diabetes-associated atherosclerosis and improves diabetic kidney disease," *Diabetes*, 63(9):3091-3103, 2014.

Tanaka et al., "Coordinated induction of Nrf2 target genes protects against iron nitrilotriacetate (FeNTA)-induced nephrotoxicity," *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 231:364-373, 2008.

Thimmulappa et al., "Preclinical evaluation of targeting the Nrf2 pathway by triterpenoids (CDDO-Im and CDDO-Me) for protection from LPS-induced inflammatory response and reactive oxygen species in human peripheral blood mononuclear cells and neutrophils," *Antioxid. Redox Signal.*, 9:1963-1970, 2007.

Thimmulappa et al., “Nrf2-dependent protection from LPS induced inflammatory response and mortality by CDDO-Imidazolide,” *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 351:883-889, 2006.

Vachiéry & Davenport, “The endothelin system in pulmonary and renal vasculopathy: les liaisons dangereuses,” *European Respiratory Review*, 18:260-271, 2009.

Vasan et al., “Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: Prevalence and mortality in a population-based cohort,” *Journal of the American College of Cardiology*, 33:1948-1955, 1999.

Vázquez et al., “Human immunodeficiency virus type 1-induced macrophage gene expression includes the p21 gene, a target for viral regulation,” *J. Virol.*, 79:4479-4491, 2005.

Wang et al., “A Synthetic Triterpenoid, 2-cyano-3,12-dioxooleana-1,9-dien-28-oic acid (CDDO), is a Ligand for the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ ,” *Mol. Endocrin.*, 14(10):1550-1556, 2000.

Wu et al., “Bardoxolone метил (BARD) ameliorates ischemic AKI and increases expression of protective genes Nrf2, PPARgamma, and HO-1,” *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, 300:F1180-F1192, 2011.

Wu et al., “Bardoxolone метил (BARD) ameliorates aristolochic acid (AA)-induced acute kidney injury through Nrf2 pathway,” *Toxicology*, 318:22-31, 2014.

Wu et al., “Prevention of murine lupus nephritis by targeting multiple signaling axes and oxidative stress using a synthetic triterpenoid,” *Arthritis Rheumatol.*, 66(11):3129-3139, 2014.

Wyler et al., “Single-cell RNA-sequencing of herpes simplex virus 1-infected cells connects NRF2 activation to an antiviral program,” *Nat. Commun.*, 10:4878, 2019.

Yang et al., “Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study,” *Lancet Respir. Med.*, 8:475-481, 2020.

Yang et al., “Exuberant elevation of IP-10, MCP-3 and IL-1ra during SARS-CoV-2 infection is associated with disease severity and fatal outcome,” Mar. 6, 2020, medRxiv, doi:10.1101/2020.03.02.20029975.

Yates et al., “Pharmacodynamic Characterization of Chemopreventive Triterpenoids as Exceptionally Potent Inducers of Nrf2-regulated Genes,” *Mol. Cancer. Ther.*, 6:154-162, 2007.

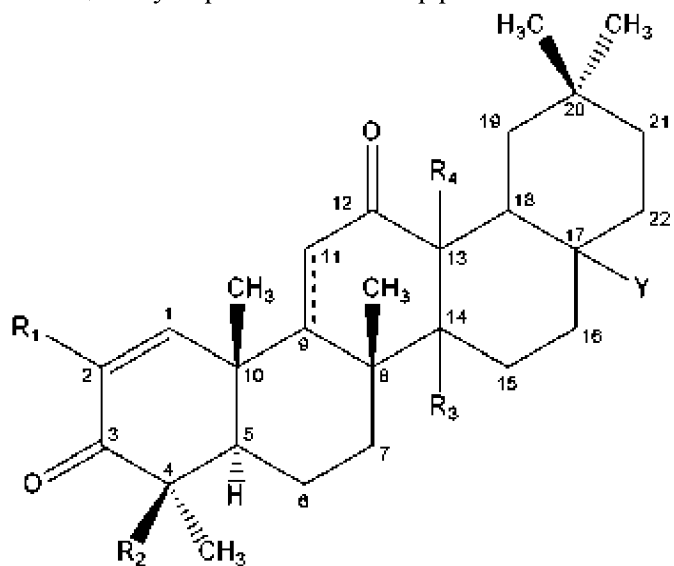
Zhang et al., “Nrf2 Activator RTA-408 Protects Against Ozone-Induced Acute Asthma Exacerbation by Suppressing ROS and $\gamma\delta$ T17 Cells,” *Inflammation*, 42:1843-1856, 2019.

Zhou et al., “Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study,” *Lancet*, 395:1054-1062, 2020.

Zhao et al., “The role of nuclear factor-erythroid 2 related factor 2 (Nrf-2) in the protection against lung injury,” *Am. J. Physiol Lung Cell. Mol. Physiol.*, 312:L155-162, 2017.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения пациента, инфицированного SARS-CoV-2, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы:



(I),

где:

R₁ представляет собой –CN, галоген, –CF₃, или –C(O)R_a, где R_a представляет собой –OH, алкокси_(C1-4), –NH₂, алкиламино_(C1-4), или –NH–S(O)₂–алкил_(C1-4);

R₂ представляет собой водород или метил;

R₃ и R₄ каждый независимо представляет собой водород, гидроксид, метил или как определено ниже, когда любая из этих групп взята вместе с группой R_c; и

Y представляет собой:

–H, –OH, –SH, –CN, –F, –CF₃, –NH₂ или –NCO;

алкил_(C≤8), циклоалкил_(C≤8), алкенил_(C≤8), алкинил_(C≤8), арил_(C≤12), аралкил_(C≤12), гетероарил_(C≤8), гетероциклоалкил_(C≤12), алкокси_(C≤8), циклоалкокси_(C≤8), арилокси_(C≤12), ацилокси_(C≤8), алкиламино_(C≤8), циклоалкиламино_(C≤8), диалкиламино_(C≤8), ариламино_(C≤8), аралкиламино_(C≤8), алкилтио_(C≤8), ацилтио_(C≤8), алкилсульфониламино_(C≤8), циклоалкилсульфониламино_(C≤8), или замещенные варианты любой из этих групп;

–алкандиил_(C≤8)–R_b, –алкендиил_(C≤8)–R_b, или замещенный вариант любой из этих групп, где R_b представляет собой:

водород, гидроксид, галоген, амино или меркапто; или

гетероарил_(C≤8), алкокси_(C≤8), циклоалкокси_(C≤8), алкенилокси_(C≤8), арилокси_(C≤8), аралкокси_(C≤8), гетероарилокси_(C≤8), ацилокси_(C≤8), алкиламино_(C≤8), циклоалкиламино_(C≤8), диалкиламино_(C≤8), ариламино_(C≤8), аралкиламино_(C≤8), гетероариламино_(C≤8), алкилсульфониламино_(C≤8), циклоалкилсульфониламино_(C≤8), амидо_(C≤8), –OC(O)NH–алкил_(C≤8), или замещенный вариант любой из этих групп;

–(CH₂)_mC(O)R_c, где m представляет собой 0-6 и R_c представляет собой:

водород, гидроксид, галоген, амино, –NHOH, или меркапто; или

алкил_(C≤8), циклоалкил_(C≤8), алкенил_(C≤8), алкинил_(C≤8), арил_(C≤8), аралкил_(C≤8),

гетероарил_(C≤8), гетероциклоалкил_(C≤8), алкокси_(C≤8), циклоалкокси_(C≤8), алкенилокси_(C≤8), арилокси_(C≤8), аралкокси_(C≤8), гетероарилокси_(C≤8), ацилокси_(C≤8), алкиламино_(C≤8), циклоалкиламино_(C≤8), диалкиламино_(C≤8), ариламино_(C≤8), алкилсульфониламино_(C≤8), циклоалкилсульфониламино_(C≤8), амидо_(C≤8), –NH–алкокси_(C≤8), –NH–гетероциклоалкил_(C≤8), –NH–амидо_(C≤8), или замещенный вариант любой из этих групп;

R_c и R_3 , вместе взятые, представляют собой –O– или –NR_d–, где R_d представляет собой водород или алкил_(C≤4); или

R_c и R_4 , вместе взятые, представляют собой –O– или –NR_d–, где R_d представляет собой водород или алкил_(C≤4); или

–NHC(O)R_e, где R_e представляет собой:

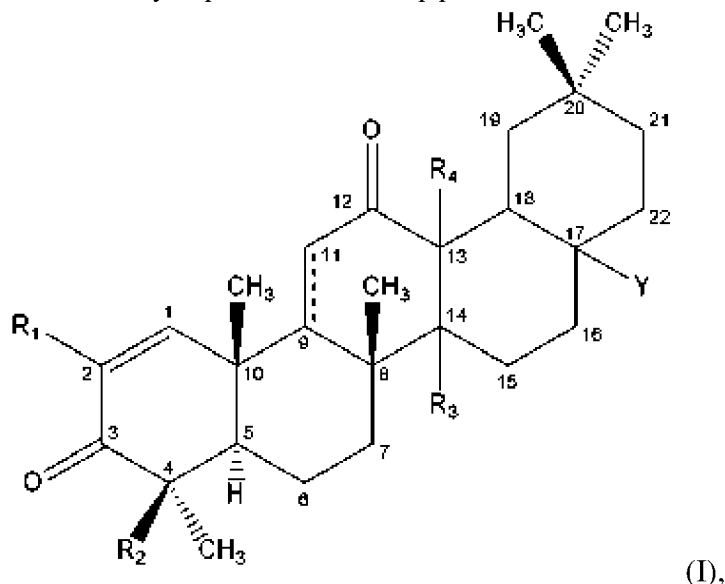
водород, гидроксильная, амино; или

алкил_(C≤8), циклоалкил_(C≤8), алкенил_(C≤8), алкинил_(C≤8), арил_(C≤8), аралкил_(C≤8), гетероарил_(C≤8), гетероциклоалкил_(C≤8), алкокси_(C≤8), циклоалкокси_(C≤8), арилокси_(C≤8), аралкокси_(C≤8), гетероарилокси_(C≤8), ацилокси_(C≤8), алкиламино_(C≤8), циклоалкиламино_(C≤8), диалкиламино_(C≤8), ариламино_(C≤8), или замещенный вариант любой из этих групп;

или его фармацевтически приемлемой соли.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что пациент был идентифицирован как не имеющий в анамнезе левосторонней сердечной недостаточности или при котором у пациента не проявляются признаки дисфункции левого желудочка.

3. Способ лечения пациента, инфицированного коронавирусом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы:



где:

R_1 представляет собой –CN, галоген, –CF₃, или –C(O)R_a, где R_a представляет собой –OH, алкокси_(C1-4), –NH₂, алкиламино_(C1-4), или –NH–S(O)₂–алкил_(C1-4);

R_2 представляет собой водород или метил;

R_3 и R_4 каждый независимо представляет собой водород, гидроксильная, метил или как определено ниже, когда любая из этих групп взята вместе с группой R_c; и

Y представляет собой:

–H, –OH, –SH, –CN, –F, –CF₃, –NH₂ или –NCO;

алкил_(C≤8), циклоалкил_(C≤8), алкенил_(C≤8), алкинил_(C≤8), арил_(C≤12), аралкил_(C≤12), гетероарил_(C≤8), гетероциклоалкил_(C≤12), алкокси_(C≤8), циклоалкокси_(C≤8), арилокси_(C≤12), ацилокси_(C≤8), алкиламино_(C≤8), циклоалкиламино_(C≤8), диалкиламино_(C≤8), ариламино_(C≤8), аралкиламино_(C≤8), алкилтио_(C≤8), ацилтио_(C≤8), алкилсульфониламино_(C≤8), циклоалкилсульфониламино_(C≤8), или замещенные варианты любой из этих групп;

–алкандиил_(C≤8)–R_b, –алкендиил_(C≤8)–R_b, или замещенный вариант любой из этих групп, где R_b представляет собой:

водород, гидроксид, галоген, амин или меркапто; или

гетероарил_(C≤8), алкокси_(C≤8), циклоалкокси_(C≤8), алкенилокси_(C≤8), арилокси_(C≤8), аралкокси_(C≤8), гетероарилокси_(C≤8), ацилокси_(C≤8), алкиламино_(C≤8), циклоалкиламино_(C≤8), диалкиламино_(C≤8), ариламино_(C≤8), аралкиламино_(C≤8), гетероариламино_(C≤8), алкилсульфониламино_(C≤8), циклоалкилсульфониламино_(C≤8), амидо_(C≤8), –OC(O)NH–алкил_(C≤8), или замещенный вариант любой из этих групп;

–(CH₂)_mC(O)R_c, где m представляет собой 0–6 и R_c представляет собой:

водород, гидроксид, галоген, амин, –NHONH, или меркапто; или

алкил_(C≤8), циклоалкил_(C≤8), алкенил_(C≤8), алкинил_(C≤8), арил_(C≤8), аралкил_(C≤8), гетероарил_(C≤8), гетероциклоалкил_(C≤8), алкокси_(C≤8), циклоалкокси_(C≤8), алкенилокси_(C≤8), арилокси_(C≤8), аралкокси_(C≤8), гетероарилокси_(C≤8), ацилокси_(C≤8), алкиламино_(C≤8), циклоалкиламино_(C≤8), диалкиламино_(C≤8), ариламино_(C≤8), алкилсульфониламино_(C≤8), циклоалкилсульфониламино_(C≤8), амидо_(C≤8), –NH–алкокси_(C≤8), –NH–гетероциклоалкил_(C≤8), –NH–амидо_(C≤8), или замещенный вариант любой из этих групп;

R_c и R₃, вместе взятые, представляют собой –O– или –NR_d–, где R_d представляет собой водород или алкил_(C≤4); или

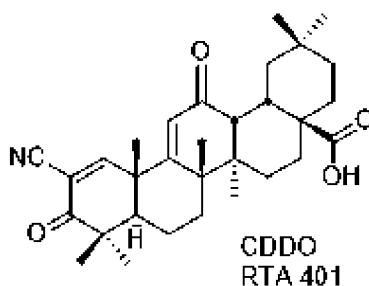
R_c и R₄, вместе взятые, представляют собой –O– или –NR_d–, где R_d представляет собой водород или алкил_(C≤4); или

–NHC(O)R_e, где R_e представляет собой:

водород, гидроксид, амин; или

алкил_(C≤8), циклоалкил_(C≤8), алкенил_(C≤8), алкинил_(C≤8), арил_(C≤8), аралкил_(C≤8), гетероарил_(C≤8), гетероциклоалкил_(C≤8), алкокси_(C≤8), циклоалкокси_(C≤8), арилокси_(C≤8), аралкокси_(C≤8), гетероарилокси_(C≤8), ацилокси_(C≤8), алкиламино_(C≤8), циклоалкиламино_(C≤8), диалкиламино_(C≤8), ариламино_(C≤8), или замещенный вариант любой из этих групп;

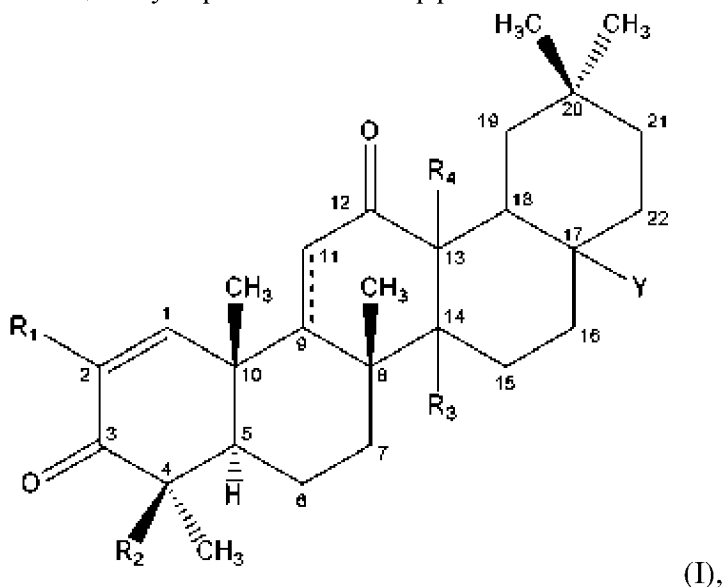
или его фармацевтически приемлемой соли,



где соединение не является

4. Способ по п. 3, отличающийся тем, что у пациента было установлено отсутствие в анамнезе левосторонней сердечной недостаточности или у которого отсутствуют признаки дисфункции левого желудочка.

5. Способ лечения пациента, инфицированного коронавирусом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы:



где:

R_1 представляет собой $-CN$, галоген, $-CF_3$, или $-C(O)R_a$, где R_a представляет собой $-OH$, алкокси $_{(C1-4)}$, $-NH_2$, алкиламино $_{(C1-4)}$, или $-NH-S(O)_2$ -алкил $_{(C1-4)}$;

R_2 представляет собой водород или метил;

R_3 и R_4 каждый независимо представляет собой водород, гидроксиль, метил или как определено ниже, когда любая из этих групп взята вместе с группой R_c ; и

Y представляет собой:

$-H$, $-OH$, $-SH$, $-CN$, $-F$, $-CF_3$, $-NH_2$ или $-NCO$;

алкил $_{(C\leq 8)}$, циклоалкил $_{(C\leq 8)}$, алкенил $_{(C\leq 8)}$, алкинил $_{(C\leq 8)}$, арил $_{(C\leq 12)}$, аралкил $_{(C\leq 12)}$, гетероарил $_{(C\leq 8)}$, гетероциклоалкил $_{(C\leq 12)}$, алкокси $_{(C\leq 8)}$, циклоалкокси $_{(C\leq 8)}$, арилокси $_{(C\leq 12)}$, ацилокси $_{(C\leq 8)}$, алкиламино $_{(C\leq 8)}$, циклоалкиламино $_{(C\leq 8)}$, диалкиламино $_{(C\leq 8)}$, ариламино $_{(C\leq 8)}$, аралкиламино $_{(C\leq 8)}$, алкилтио $_{(C\leq 8)}$, ацилтио $_{(C\leq 8)}$, алкилсульфониламино $_{(C\leq 8)}$, циклоалкилсульфониламино $_{(C\leq 8)}$, или замещенные варианты любой из этих групп;

$-алкандиил_{(C\leq 8)}-R_b$, $-алкендиил_{(C\leq 8)}-R_b$, или замещенный вариант любой из этих групп, где R_b представляет собой:

водород, гидроксигруппа, галоген, амино или меркапто; или

гетероарил_(C≤8), алкокси_(C≤8), циклоалкокси_(C≤8), алкенилокси_(C≤8), арилокси_(C≤8), аралкокси_(C≤8), гетероарилокси_(C≤8), ацилокси_(C≤8), алкиламино_(C≤8), циклоалкиламино_(C≤8), диалкиламино_(C≤8), ариламино_(C≤8), аралкиламино_(C≤8), гетероариламино_(C≤8), алкилсульфониламино_(C≤8), циклоалкилсульфониламино_(C≤8), амидо_(C≤8), –OC(O)NH–алкил_(C≤8), или замещенный вариант любой из этих групп;

–(CH₂)_mC(O)R_c, где m представляет собой 0-6 и R_c представляет собой:

водород, гидроксигруппа, галоген, амино, –NHОН, или меркапто; или

алкил_(C≤8), циклоалкил_(C≤8), алкенил_(C≤8), алкинил_(C≤8), арил_(C≤8), аралкил_(C≤8), гетероарил_(C≤8), гетероциклоалкил_(C≤8), алкокси_(C≤8), циклоалкокси_(C≤8), алкенилокси_(C≤8), арилокси_(C≤8), аралкокси_(C≤8), гетероарилокси_(C≤8), ацилокси_(C≤8), алкиламино_(C≤8), циклоалкиламино_(C≤8), диалкиламино_(C≤8), ариламино_(C≤8), алкилсульфониламино_(C≤8), циклоалкилсульфониламино_(C≤8), амидо_(C≤8), –NH–алкокси_(C≤8), –NH–гетероциклоалкил_(C≤8), –NH–амидо_(C≤8), или замещенный вариант любой из этих групп;

R_c и R₃, вместе взятые, представляют собой –O– или –NR_d–, где R_d представляет собой водород или алкил_(C≤4); или

R_c и R₄, вместе взятые, представляют собой –O– или –NR_d–, где R_d представляет собой водород или алкил_(C≤4); или

–NHC(O)R_e, где R_e представляет собой:

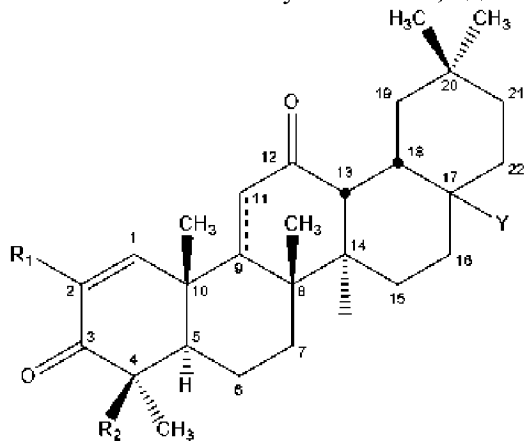
водород, гидроксигруппа, амино; или

алкил_(C≤8), циклоалкил_(C≤8), алкенил_(C≤8), алкинил_(C≤8), арил_(C≤8), аралкил_(C≤8), гетероарил_(C≤8), гетероциклоалкил_(C≤8), алкокси_(C≤8), циклоалкокси_(C≤8), арилокси_(C≤8), аралкокси_(C≤8), гетероарилокси_(C≤8), ацилокси_(C≤8), алкиламино_(C≤8), циклоалкиламино_(C≤8), диалкиламино_(C≤8), ариламино_(C≤8), или замещенный вариант любой из этих групп;

или его фармацевтически приемлемой соли,

при этом пациент был идентифицирован как не имеющий в анамнезе левосторонней сердечной недостаточности или при котором у пациента не проявляются признаки дисфункции левого желудочка.

6. Способ по любому из пп. 1-5, где соединение далее определяется как:



(II),

где:

R_1 представляет собой $-\text{CN}$, галоген, $-\text{CF}_3$, или $-\text{C}(\text{O})\text{R}_a$, где R_a представляет собой $-\text{OH}$, алкокси $_{(\text{C}1-4)}$, $-\text{NH}_2$, алкиламино $_{(\text{C}1-4)}$, или $-\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2$ -алкил $_{(\text{C}1-4)}$;

R_2 представляет собой водород или метил;

Y представляет собой:

$-\text{H}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{CN}$, $-\text{F}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{NH}_2$ или $-\text{NCO}$;

алкил $_{(\text{C}\leq 8)}$, циклоалкил $_{(\text{C}\leq 8)}$, алкенил $_{(\text{C}\leq 8)}$, алкинил $_{(\text{C}\leq 8)}$, арил $_{(\text{C}\leq 12)}$, аралкил $_{(\text{C}\leq 12)}$, гетероарил $_{(\text{C}\leq 8)}$, гетероциклоалкил $_{(\text{C}\leq 12)}$, алкокси $_{(\text{C}\leq 8)}$, циклоалкокси $_{(\text{C}\leq 8)}$, арилокси $_{(\text{C}\leq 12)}$, ацилокси $_{(\text{C}\leq 8)}$, алкиламино $_{(\text{C}\leq 8)}$, циклоалкиламино $_{(\text{C}\leq 8)}$, диалкиламино $_{(\text{C}\leq 8)}$, ариламино $_{(\text{C}\leq 8)}$, аралкиламино $_{(\text{C}\leq 8)}$, алкилтио $_{(\text{C}\leq 8)}$, ацилтио $_{(\text{C}\leq 8)}$, алкилсульфониламино $_{(\text{C}\leq 8)}$, циклоалкилсульфониламино $_{(\text{C}\leq 8)}$, или замещенные варианты любой из этих групп;

$-\text{алкандиил}_{(\text{C}\leq 8)}-\text{R}_b$, $-\text{алкендиил}_{(\text{C}\leq 8)}-\text{R}_b$, или замещенный вариант любой из этих групп, где R_b представляет собой:

водород, гидроксид, галоген, амино или меркапто; или

гетероарил $_{(\text{C}\leq 8)}$, алкокси $_{(\text{C}\leq 8)}$, циклоалкокси $_{(\text{C}\leq 8)}$, алкенилокси $_{(\text{C}\leq 8)}$, арилокси $_{(\text{C}\leq 8)}$, аралкокси $_{(\text{C}\leq 8)}$, гетероарилокси $_{(\text{C}\leq 8)}$, ацилокси $_{(\text{C}\leq 8)}$, алкиламино $_{(\text{C}\leq 8)}$, циклоалкиламино $_{(\text{C}\leq 8)}$, диалкиламино $_{(\text{C}\leq 8)}$, ариламино $_{(\text{C}\leq 8)}$, аралкиламино $_{(\text{C}\leq 8)}$, гетероариламино $_{(\text{C}\leq 8)}$, алкилсульфониламино $_{(\text{C}\leq 8)}$, циклоалкилсульфониламино $_{(\text{C}\leq 8)}$, амидо $_{(\text{C}\leq 8)}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}$ -алкил $_{(\text{C}\leq 8)}$, или замещенный вариант любой из этих групп;

$-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{R}_c$, где m представляет собой 0-6 и R_c представляет собой:

водород, гидроксид, галоген, амино, $-\text{NHOH}$, или меркапто; или

алкил $_{(\text{C}\leq 8)}$, циклоалкил $_{(\text{C}\leq 8)}$, алкенил $_{(\text{C}\leq 8)}$, алкинил $_{(\text{C}\leq 8)}$, арил $_{(\text{C}\leq 8)}$, аралкил $_{(\text{C}\leq 8)}$, гетероарил $_{(\text{C}\leq 8)}$, гетероциклоалкил $_{(\text{C}\leq 8)}$, алкокси $_{(\text{C}\leq 8)}$, циклоалкокси $_{(\text{C}\leq 8)}$, алкенилокси $_{(\text{C}\leq 8)}$, арилокси $_{(\text{C}\leq 8)}$, аралкокси $_{(\text{C}\leq 8)}$, гетероарилокси $_{(\text{C}\leq 8)}$, ацилокси $_{(\text{C}\leq 8)}$, алкиламино $_{(\text{C}\leq 8)}$, циклоалкиламино $_{(\text{C}\leq 8)}$, диалкиламино $_{(\text{C}\leq 8)}$, ариламино $_{(\text{C}\leq 8)}$, алкилсульфониламино $_{(\text{C}\leq 8)}$, циклоалкилсульфониламино $_{(\text{C}\leq 8)}$, амидо $_{(\text{C}\leq 8)}$, $-\text{NH}$ -алкокси $_{(\text{C}\leq 8)}$, $-\text{NH}$ -гетероциклоалкил $_{(\text{C}\leq 8)}$, $-\text{NH}$ -амидо $_{(\text{C}\leq 8)}$, или замещенный вариант любой из этих групп;

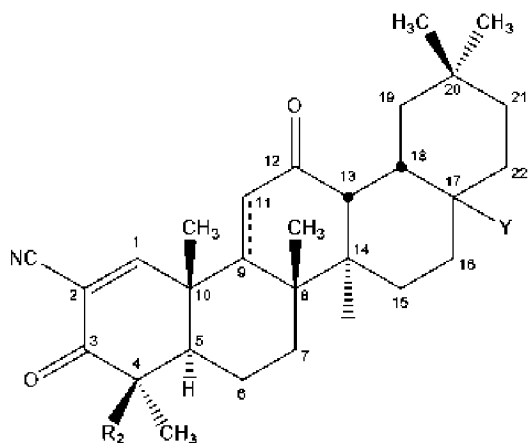
$-\text{NHC}(\text{O})\text{R}_e$, где R_e представляет собой:

водород, гидроксид, амино; или

алкил $_{(\text{C}\leq 8)}$, циклоалкил $_{(\text{C}\leq 8)}$, алкенил $_{(\text{C}\leq 8)}$, алкинил $_{(\text{C}\leq 8)}$, арил $_{(\text{C}\leq 8)}$, аралкил $_{(\text{C}\leq 8)}$, гетероарил $_{(\text{C}\leq 8)}$, гетероциклоалкил $_{(\text{C}\leq 8)}$, алкокси $_{(\text{C}\leq 8)}$, циклоалкокси $_{(\text{C}\leq 8)}$, арилокси $_{(\text{C}\leq 8)}$, аралкокси $_{(\text{C}\leq 8)}$, гетероарилокси $_{(\text{C}\leq 8)}$, ацилокси $_{(\text{C}\leq 8)}$, алкиламино $_{(\text{C}\leq 8)}$, циклоалкиламино $_{(\text{C}\leq 8)}$, диалкиламино $_{(\text{C}\leq 8)}$, ариламино $_{(\text{C}\leq 8)}$, или замещенный вариант любой из этих групп;

или его фармацевтически приемлемая соль.

7. Способ по п. 6, где соединение далее определяется как:



(III),

где:

R_2 представляет собой водород или метил;

Y представляет собой:

$-H$, $-OH$, $-SH$, $-CN$, $-F$, $-CF_3$, $-NH_2$ или $-NCO$;

алкил_(C≤8), циклоалкил_(C≤8), алкенил_(C≤8), алкинил_(C≤8), арил_(C≤12), аралкил_(C≤12), гетероарил_(C≤8), гетероциклоалкил_(C≤12), алкокси_(C≤8), циклоалкокси_(C≤8), арилокси_(C≤12), ацилокси_(C≤8), алкиламино_(C≤8), циклоалкиламино_(C≤8), диалкиламино_(C≤8), ариламино_(C≤8), аралкиламино_(C≤8), алкилтио_(C≤8), ацилтио_(C≤8), алкилсульфониламино_(C≤8), циклоалкилсульфониламино_(C≤8), или замещенные варианты любой из этих групп;

$-алкандиил_{(C≤8)}-R_b$, $-алкендиил_{(C≤8)}-R_b$, или замещенный вариант любой из этих групп, где R_b представляет собой:

водород, гидроксид, галоген, амино или меркапто; или

гетероарил_(C≤8), алкокси_(C≤8), циклоалкокси_(C≤8), алкенилокси_(C≤8), арилокси_(C≤8), аралкокси_(C≤8), гетероарилокси_(C≤8), ацилокси_(C≤8), алкиламино_(C≤8), циклоалкиламино_(C≤8), диалкиламино_(C≤8), ариламино_(C≤8), аралкиламино_(C≤8), гетероариламино_(C≤8), алкилсульфониламино_(C≤8), циклоалкилсульфониламино_(C≤8), амидо_(C≤8), $-OC(O)NH-алкил_{(C≤8)}$, или замещенный вариант любой из этих групп;

$-(CH_2)_mC(O)R_c$, где m представляет собой 0-6 и R_c представляет собой:

водород, гидроксид, галоген, амино, $-NHON$, или меркапто; или

алкил_(C≤8), циклоалкил_(C≤8), алкенил_(C≤8), алкинил_(C≤8), арил_(C≤8), аралкил_(C≤8), гетероарил_(C≤8), гетероциклоалкил_(C≤8), алкокси_(C≤8), циклоалкокси_(C≤8), алкенилокси_(C≤8), арилокси_(C≤8), аралкокси_(C≤8), гетероарилокси_(C≤8), ацилокси_(C≤8), алкиламино_(C≤8), циклоалкиламино_(C≤8), диалкиламино_(C≤8), ариламино_(C≤8), алкилсульфониламино_(C≤8), циклоалкилсульфониламино_(C≤8), амидо_(C≤8), $-NH-алкокси_{(C≤8)}$, $-NH-$ гетероциклоалкил_(C≤8), $-NH-амидо_{(C≤8)}$, или замещенный вариант любой из этих групп;

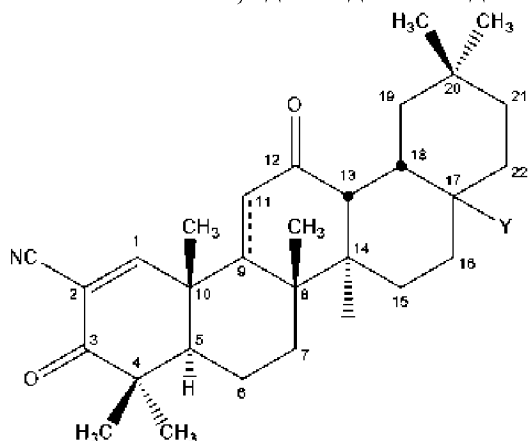
$-NHC(O)R_e$, где R_e представляет собой:

водород, гидроксид, амино; или

алкил_(C≤8), циклоалкил_(C≤8), алкенил_(C≤8), алкинил_(C≤8), арил_(C≤8), аралкил_(C≤8), гетероарил_(C≤8), гетероциклоалкил_(C≤8), алкокси_(C≤8), циклоалкокси_(C≤8), арилокси_(C≤8), аралкокси_(C≤8), гетероарилокси_(C≤8), ацилокси_(C≤8), алкиламино_(C≤8), циклоалкиламино_(C≤8),

диалкиламино_(C≤8), ариламино_(C≤8), или замещенный вариант любой из этих групп;
или его фармацевтически приемлемая соль.

8. Способ по п. 7, где соединение далее определяется как:



(IV),

где:

Y представляет собой:

–H, –OH, –SH, –CN, –F, –CF₃, –NH₂ или –NCO;

алкил_(C≤8), циклоалкил_(C≤8), алкенил_(C≤8), алкинил_(C≤8), арил_(C≤12), аралкил_(C≤12), гетероарил_(C≤8), гетероциклоалкил_(C≤12), алкокси_(C≤8), циклоалкокси_(C≤8), арилокси_(C≤12), ацилокси_(C≤8), алкиламино_(C≤8), циклоалкиламино_(C≤8), диалкиламино_(C≤8), ариламино_(C≤8), аралкиламино_(C≤8), алкилтио_(C≤8), ацилтио_(C≤8), алкилсульфониламино_(C≤8), циклоалкилсульфониламино_(C≤8), или замещенные варианты любой из этих групп;

–алкандиил_(C≤8)–R_b, –алкендиил_(C≤8)–R_b, или замещенный вариант любой из этих групп, где R_b представляет собой:

водород, гидроксид, галоген, амино или меркапто; или

гетероарил_(C≤8), алкокси_(C≤8), циклоалкокси_(C≤8), алкенилокси_(C≤8), арилокси_(C≤8), аралкокси_(C≤8), гетероарилокси_(C≤8), ацилокси_(C≤8), алкиламино_(C≤8), циклоалкиламино_(C≤8), диалкиламино_(C≤8), ариламино_(C≤8), аралкиламино_(C≤8), гетероариламино_(C≤8), алкилсульфониламино_(C≤8), циклоалкилсульфониламино_(C≤8), амидо_(C≤8), –OC(O)NH–алкил_(C≤8), или замещенный вариант любой из этих групп;

–(CH₂)_mC(O)R_c, где m представляет собой 0–6 и R_c представляет собой:

водород, гидроксид, галоген, амино, –NHOH, или меркапто; или

алкил_(C≤8), циклоалкил_(C≤8), алкенил_(C≤8), алкинил_(C≤8), арил_(C≤8), аралкил_(C≤8), гетероарил_(C≤8), гетероциклоалкил_(C≤8), алкокси_(C≤8), циклоалкокси_(C≤8), алкенилокси_(C≤8), арилокси_(C≤8), аралкокси_(C≤8), гетероарилокси_(C≤8), ацилокси_(C≤8), алкиламино_(C≤8), циклоалкиламино_(C≤8), диалкиламино_(C≤8), ариламино_(C≤8), алкилсульфониламино_(C≤8), циклоалкилсульфониламино_(C≤8), амидо_(C≤8), –NH–алкокси_(C≤8), –NH–гетероциклоалкил_(C≤8), –NH–амидо_(C≤8), или замещенный вариант любой из этих групп;

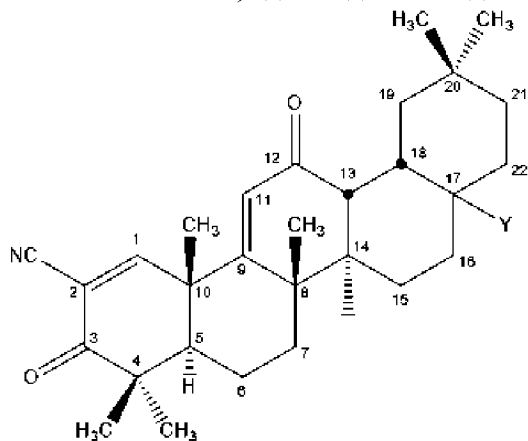
–NHС(O)R_e, где R_e представляет собой:

водород, гидроксид, амино; или

алкил_(C≤8), циклоалкил_(C≤8), алкенил_(C≤8), алкинил_(C≤8), арил_(C≤8), аралкил_(C≤8),

гетероарил_(C≤8), гетероциклоалкил_(C≤8), алкокси_(C≤8), циклоалкокси_(C≤8), арилокси_(C≤8), аралкокси_(C≤8), гетероарилокси_(C≤8), ацилокси_(C≤8), алкиламино_(C≤8), циклоалкиламино_(C≤8), диалкиламино_(C≤8), ариламино_(C≤8), или замещенный вариант любой из этих групп; или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Способ по п. 8, где соединение далее определяется как:



(V),

где:

Y представляет собой:

-H, -OH, -SH, -CN, -F, -CF₃, -NH₂ или -NCO;

алкил_(C≤8), циклоалкил_(C≤8), алкенил_(C≤8), алкинил_(C≤8), арил_(C≤12), аралкил_(C≤12), гетероарил_(C≤8), гетероциклоалкил_(C≤12), алкокси_(C≤8), циклоалкокси_(C≤8), арилокси_(C≤12), ацилокси_(C≤8), алкиламино_(C≤8), циклоалкиламино_(C≤8), диалкиламино_(C≤8), ариламино_(C≤8), аралкиламино_(C≤8), алкилтио_(C≤8), ацилтио_(C≤8), алкилсульфониламино_(C≤8), циклоалкилсульфониламино_(C≤8), или замещенные варианты любой из этих групп;

-алкандиил_(C≤8)-R_b, -алкендиил_(C≤8)-R_b, или замещенный вариант любой из этих групп, где R_b представляет собой:

водород, гидроксигруппа, галоген, амино или меркапто; или

гетероарил_(C≤8), алкокси_(C≤8), циклоалкокси_(C≤8), алкенилокси_(C≤8), арилокси_(C≤8), аралкокси_(C≤8), гетероарилокси_(C≤8), ацилокси_(C≤8), алкиламино_(C≤8), циклоалкиламино_(C≤8), диалкиламино_(C≤8), ариламино_(C≤8), аралкиламино_(C≤8), гетероариламино_(C≤8), алкилсульфониламино_(C≤8), циклоалкилсульфониламино_(C≤8), амидо_(C≤8), -OC(O)NH-алкил_(C≤8), или замещенный вариант любой из этих групп;

-(CH₂)_mC(O)R_c, где m представляет собой 0-6 и R_c представляет собой:

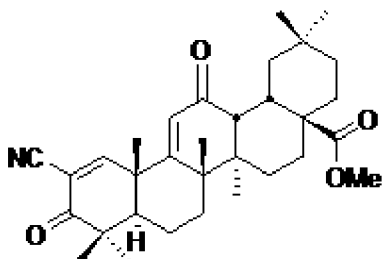
водород, гидроксигруппа, галоген, амино, -NHOH, или меркапто; или

алкил_(C≤8), циклоалкил_(C≤8), алкенил_(C≤8), алкинил_(C≤8), арил_(C≤8), аралкил_(C≤8), гетероарил_(C≤8), гетероциклоалкил_(C≤8), алкокси_(C≤8), циклоалкокси_(C≤8), алкенилокси_(C≤8), арилокси_(C≤8), аралкокси_(C≤8), гетероарилокси_(C≤8), ацилокси_(C≤8), алкиламино_(C≤8), циклоалкиламино_(C≤8), диалкиламино_(C≤8), ариламино_(C≤8), алкилсульфониламино_(C≤8), циклоалкилсульфониламино_(C≤8), амидо_(C≤8), -NH-алкокси_(C≤8), -NH-гетероциклоалкил_(C≤8), -NH-амидо_(C≤8), или замещенный вариант любой из этих групп;

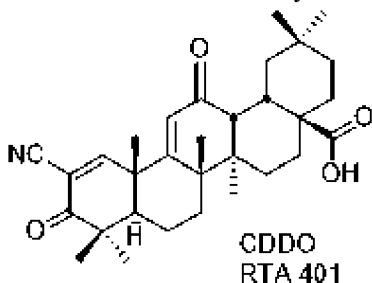
-NHC(O)R_e, где R_e представляет собой:

водород, гидроксигруппы, аминогруппы; или алкил_(C≤8), циклоалкил_(C≤8), алкенил_(C≤8), алкинил_(C≤8), арил_(C≤8), аралкил_(C≤8), гетероарил_(C≤8), гетероциклоалкил_(C≤8), алкокси_(C≤8), циклоалкокси_(C≤8), арилокси_(C≤8), аралкокси_(C≤8), гетероарилокси_(C≤8), ацилокси_(C≤8), алкиламино_(C≤8), циклоалкиламино_(C≤8), диалкиламино_(C≤8), ариламино_(C≤8), или замещенный вариант любой из этих групп; или его фармацевтически приемлемая соль.

10. Способ по п. 9, где соединение далее определяется как:



11. Способ по любому из пп. 1-9, где соединение не является



12. Способ по любому из пп. 1-11, отличающийся тем, что у пациента нет сердечно-сосудистых заболеваний.

13. Способ по любому из пп. 1-11, отличающийся тем, что у пациента имеется сердечно-сосудистое заболевание.

14. Способ по п. 12 или п. 13, отличающийся тем, что сердечно-сосудистое заболевание представляет собой левостороннее заболевание миокарда.

15. Способ по п. 12 или п. 13, отличающийся тем, что сердечно-сосудистое заболевание представляет собой атеросклероз.

16. Способ по п. 12 или п. 13, отличающийся тем, что сердечно-сосудистое заболевание представляет собой рестеноз.

17. Способ по п. 12 или п. 13, отличающийся тем, что сердечно-сосудистое заболевание представляет собой тромбоз.

18. Способ по п. 12 или п. 13, отличающийся тем, что сердечно-сосудистое заболевание представляет собой легочную гипертензию.

19. Способ по п. 18, отличающийся тем, что легочная гипертензия представляет собой легочную гипертензию I класса Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (легочная артериальная гипертензия или ЛАГ).

20. Способ по п. 19, отличающийся тем, что легочная гипертензия представляет собой легочную артериальную гипертензию, связанную с заболеванием соединительной

ткани.

21. Способ по п. 19, отличающийся тем, что легочная гипертензия представляет собой идиопатическую легочную артериальную гипертензию.

22. Способ по п. 18, отличающийся тем, что легочная гипертензия представляет собой легочную гипертензию II класса ВОЗ.

23. Способ по п. 18, отличающийся тем, что легочная гипертензия представляет собой легочную гипертензию III класса ВОЗ.

24. Способ по п. 18, отличающийся тем, что легочная гипертензия представляет собой легочную гипертензию IV класса ВОЗ.

25. Способ по п. 18, отличающийся тем, что легочная гипертензия представляет собой легочную гипертензию V класса ВОЗ.

26. Способ по любому из пп. 1-25, отличающийся тем, что у пациента отсутствует эндотелиальная дисфункция.

27. Способ по любому из пп. 1-25, отличающийся тем, что у пациента имеется эндотелиальная дисфункция.

28. Способ по любому из пп. 1-27, отличающийся тем, что у пациента нет хронической болезни почек 4 стадии или выше.

29. Способ по любому из пп. 1-27, отличающийся тем, что расчетная скорость клубочковой фильтрации (eGFR) у пациента не ниже 45 мл/мин/1,73 м².

30. Способ по любому из пп. 1-27, отличающийся тем, что у пациента повышенное отношение альбумин/креатинин (ACR) не превышает 2000 мг/г.

31. Способ по любому из пп. 1-30, отличающийся тем, что пациент не страдает диабетом.

32. Способ по любому из пп. 1-30, отличающийся тем, что пациент страдает диабетом.

33. Способ по п. 31 или п. 32, отличающийся тем, что диабет представляет собой диабет 2 Типа.

34. Способ по любому из пп. 1-33, отличающийся тем, что у пациента нет осложнений, связанных с диабетом.

35. Способ по любому из пп. 1-33, отличающийся тем, что у пациента имеется осложнение, связанное с диабетом.

36. Способ по п. 34 или п. 35, отличающийся тем, что осложнением, связанным с диабетом, является диабетическая нефропатия.

37. Способ по п. 34 или п. 35, отличающийся тем, что осложнение выбрано из группы, состоящей из ожирения, инсульта, заболевания периферических сосудов, невропатии, мионекроза, ретинопатии и метаболического синдрома (синдром X).

38. Способ по любому из пп. 1-37, отличающийся тем, что у пациента отсутствует резистентность к инсулину.

39. Способ по любому из пп. 1-37, отличающийся тем, что у пациента имеется резистентность к инсулину.

40. Способ по любому из пп. 1-39, отличающийся тем, что у пациента нет жировой болезни печени.
41. Способ по любому из пп. 1-39, отличающийся тем, что у пациента имеется жировая болезнь печени.
42. Способ по любому из пп. 1-39, отличающийся тем, что у пациента нет печеночной недостаточности.
43. Способ по любому из пп. 1-39, отличающийся тем, что у пациента имеется печеночная недостаточность.
44. Способ по любому из пп. 1-43, отличающийся тем, что пациент не имеет избыточного веса.
45. Способ по любому из пп. 1-43, отличающийся тем, что пациент имеет избыточный вес.
46. Способ по п. 44 или п. 45, отличающийся тем, что пациент страдает ожирением.
47. Способ по п. 46, отличающийся тем, что ожирение относится к I степени.
48. Способ по п. 46, отличающийся тем, что ожирение относится ко II степени.
49. Способ по п. 46, отличающийся тем, что ожирение относится к III степени.
50. Способ по п. 45 или п. 46, отличающийся тем, что индекс массы тела пациента (ВМІ) составляет от 25 кг/м^2 до 30 кг/м^2 .
51. Способ по п. 45 или п. 46, отличающийся тем, что ВМІ пациента составляет от 30 кг/м^2 до 35 кг/м^2 .
52. Способ по п. 45 или п. 46, отличающийся тем, что ВМІ пациента составляет от 35 кг/м^2 до 40 кг/м^2 .
53. Способ по п. 45 или п. 46, отличающийся тем, что ВМІ пациента составляет от 40 кг/м^2 до 80 кг/м^2 .
54. Способ по любому из пп. 1-41, отличающийся тем, что пациент болен раком.
55. Способ по любому из пп. 1-41, отличающийся тем, что пациент не болен раком.
56. Способ по п. 54 или п. 55, отличающийся тем, что рак представляет собой прогрессирующую солидную опухоль или лимфоидное злокачественное новообразование.
57. Способ по п. 54 или п. 55, отличающийся тем, что рак выбран из групп, состоящих из рака молочной железы, рака предстательной железы, рака толстой кишки, рака головного мозга, меланомы, рака поджелудочной железы, рака яичников, лейкемии или рака костей.
58. Способ по п. 57, отличающийся тем, что рак представляет собой распространенную злокачественную меланому.
59. Способ по п. 57, отличающийся тем, что рак представляет собой рак поджелудочной железы.
60. Способ по любому из пп. 1-59, отличающийся тем, что у пациента нет хронической обструктивной болезни легких (COPD).
61. Способ по любому из пп. 1-59, отличающийся тем, что у пациента имеется хроническая обструктивная болезнь легких (COPD).

62. Способ по любому из пп. 1-61, отличающийся тем, что пациент является курильщиком.
63. Способ по любому из пп. 1-61, отличающийся тем, что пациент не курит.
64. Способ по любому из пп. 1-63, отличающийся тем, что у пациента нарушена функция почек.
65. Способ по любому из пп. 1-64, отличающийся тем, что у пациента повышены уровни по меньшей мере одного биомаркера, связанного с заболеванием почек.
66. Способ по п. 65, отличающийся тем, что биомаркером является креатинин сыворотки.
67. Способ по п. 65, отличающийся тем, что биомаркером является цистатин С.
68. Способ по п. 65, отличающийся тем, что биомаркер представляет собой мочевую кислоту.
69. Способ по любому из пп. 1-68, отличающийся тем, что у пациента до лечения визуализируются рентгенографические инфильтраты.
70. Способ по п. 69, отличающийся тем, что визуализация представляет собой рентген грудной клетки или компьютерную томографию.
71. Способ по любому из пп. 1-70, отличающийся тем, что насыщение крови пациента кислородом в состоянии покоя до лечения составляет не более 94%.
72. Способ по любому из пп. 1-71, отличающийся тем, что перед лечением пациенту требуется дополнительный кислород.
73. Способ по любому из пп. 1-72, отличающийся тем, что перед лечением пациенту требуется неинвазивная вентиляция легких.
74. Способ по любому из пп. 1-73, отличающийся тем, что пациенту требуется искусственная вентиляция легких в течение до 2 дней до начала лечения.
75. Способ по любому из пп. 1-68, отличающийся тем, что способ представляет собой способ лечения или профилактики COVID-19 у нуждающегося в этом пациента.
76. Способ по любому из пп. 1-68, отличающийся тем, что коронавирус представляет собой бета-коронавирус.
77. Способ по любому из пп. 1-68, отличающийся тем, что коронавирус представляет собой коронавирус, связанный с тяжелым острым респираторным синдромом (SARS).
78. Способ по любому из пп. 1-75, отличающийся тем, что коронавирус представляет собой SARS-CoV-2.
79. Способ по любому из пп. 1-78, отличающийся тем, что способ ингибирует репликацию SARS-CoV-2 у пациента.
80. Способ по любому из пп. 1-79, отличающийся тем, что способ подавляет или предотвращает системное воспаление у пациента.
81. Способ по п. 80, отличающийся тем, что способ подавляет или предотвращает цитокиновый шторм у пациента.
82. Способ по любому из пп. 1-80, отличающийся тем, что способ подавляет или

предотвращает воспаление легких у пациента.

83. Способ по любому из пп. 1-82, отличающийся тем, что способ лечит или предотвращает индуцированное воспалением повреждение печени у пациента.

84. Способ по любому из пп. 1-83, отличающийся тем, что способ лечит или предотвращает острое повреждение легких у пациента.

85. Способ по любому из пп. 1-84, отличающийся тем, что способ лечит или предотвращает повреждение почек у пациента.

86. Способ по любому из пп. 1-85, отличающийся тем, что способ лечит или предотвращает острое повреждение почек у пациента.

87. Способ по любому из пп. 1-86, отличающийся тем, что способ улучшает функцию почек у пациента.

88. Способ по любому из пп. 1-87, отличающийся тем, что способ увеличивает расчетную скорость клубочковой фильтрации (eGFR) пациента.

89. Способ по любому из пп. 1-88, отличающийся тем, что способ лечит или предотвращает острый респираторный дистресс-синдром у пациента.

90. Способ по любому из пп. 1-89, отличающийся тем, что способ лечит или предотвращает судороги у пациента.

91. Способ по любому из пп. 1-90, отличающийся тем, что способ лечит или предотвращает воспаление головного мозга у пациента.

92. Способ по любому из пп. 1-91, отличающийся тем, что способ сокращает время госпитализации пациента.

93. Способ по любому из пп. 1-92, отличающийся тем, что способ сокращает время пребывания в отделении интенсивной терапии.

94. Способ по любому из пп. 1-91, отличающийся тем, что способ отсрочивает необходимость госпитализации пациента.

95. Способ по любому из пп. 1-94, отличающийся тем, что способ повышает вероятность выживания пациента.

96. Способ по любому из пп. 1-95, отличающийся тем, что способ предотвращает необходимость в неинвазивной механической вентиляции легких.

97. Способ по любому из пп. 1-96, отличающийся тем, что способ предотвращает необходимость в инвазивной механической вентиляции легких.

98. Способ по любому из пп. 1-97, отличающийся тем, что способ предотвращает дыхательную недостаточность.

99. Способ по любому из пп. 1-98, отличающийся тем, что способ снижает балл пациента по шкале ВОЗ.

100. Способ по любому из пп. 1-99, отличающийся тем, что способ предотвращает необходимость заместительной почечной терапии.

101. Способ по любому из пп. 1-100, отличающийся тем, что у пациента наблюдается микрогематурия.

102. Способ по п. 101, отличающийся тем, что у пациента наблюдается гематурия.

103. Способ по любому из пп. 1-102, отличающийся тем, что у пациента дополнительно наблюдается микроальбуминурия.

104. Способ по п. 103, отличающийся тем, что у пациента наблюдается альбуминурия.

105. Способ по п. 103 или п. 104, где концентрация альбумина в моче составляет от 30 мкг на мг креатинина до 300 мкг на мг креатинина.

106. Способ по п. 103 или п. 104, отличающийся тем, что концентрация альбумина в моче превышает 300 мкг на мг креатинина.

107. Способ по любому из пп. 1-106, отличающийся тем, что у пациента дополнительно наблюдается протеинурия.

108. Способ по п. 107, отличающийся тем, что у пациента наблюдается явная протеинурия.

109. Способ по п. 107 или п. 108, отличающийся тем, что в моче пациента обнаруживается присутствие множества белков.

110. Способ по любому из пп. 107-109, отличающийся тем, что в моче пациента наблюдается соотношение белка к креатинину более 0,2 мг/г.

111. Способ по п. 110, отличающийся тем, что в моче пациента наблюдается соотношение белка к креатинину более 1,0 мг/г.

112. Способ по любому из пп. 1-111, отличающийся тем, что eGFR пациента составляет менее 45 мл/мин/1,73 м².

113. Способ по п. 112, отличающийся тем, что у пациента ACR составляет менее 2000 мг/г.

114. Способ по любому из пп. 1-113, отличающийся тем, что возраст пациента составляет менее 75 лет.

115. Способ по п. 114, отличающийся тем, что возраст пациента составляет менее 70 лет.

116. Способ по п. 114, отличающийся тем, что возраст пациента составляет менее, 60 лет.

117. Способ по п. 116, отличающийся тем, что возраст пациента составляет менее 40 лет.

118. Способ по п. 117, отличающийся тем, что возраст пациента составляет менее 30 лет.

119. Способ по п. 118, отличающийся тем, что возраст пациента составляет менее 25 лет.

120. Способ по любому из пп. 1-119, отличающийся тем, что пациент не имеет по меньшей мере одного из следующих признаков:

(A) сердечно-сосудистого заболевания;

(B) повышенного исходного уровня натрийуретического пептида В-типа (BNP);

(C) расчетной скорости клубочковой фильтрации (eGFR) <45 мл/мин/1,73 м²; и

(D) повышенного соотношения альбумин/креатинин (ACR) > 2000 мг/г.

121. Способ по п. 120, отличающийся тем, что у пациента отсутствуют два из признаков.

122. Способ по п. 120, отличающийся тем, что у пациента отсутствуют три из характеристик.

123. Способ по п. 122, отличающийся тем, что пациент не имеет ни одной из указанных характеристик.

124. Способ по любому из пп. 1-123, отличающийся тем, что пациент не был интубирован в течение трех или более дней во время лечения.

125. Способ по любому из пп. 1-124, отличающийся тем, что пациент не находился на искусственной вентиляции легких в течение трех или более дней во время лечения.

126. Способ по любому из пп. 1-124, отличающийся тем, что пациент не находился на инвазивной механической вентиляции в течение трех или более дней во время лечения.

127. Способ по любому из пп. 1-124, отличающийся тем, что пациент не был интубирован в течение трех или более дней во время лечения.

128. Способ по любому из пп. 1-127, отличающийся тем, что неизвестно, что у пациента нарушена фракция выброса левого желудочка, предпочтительно, когда неизвестно, что у пациента фракция выброса левого желудочка (LVEF) составляет менее 40%.

129. Способ по любому из пп. 1-128, отличающийся тем, что пациент ранее не был госпитализирован по поводу сердечной недостаточности.

130. Способ по любому из пп. 1-129, отличающийся тем, что у пациента ранее не было остановки сердца.

131. Способ по любому из пп. 1-130, отличающийся тем, что пациент ранее не испытывал шока.

132. Способ по любому из пп. 1-131, отличающийся тем, что у пациента нет неконтролируемой бактериальной инфекции.

133. Способ по любому из пп. 1-132, отличающийся тем, что у пациента нет неконтролируемой грибковой инфекции.

134. Способ по любому из пп. 1-133, отличающийся тем, что у пациента нет другой неконтролируемой вирусной инфекции в дополнение к инфекции SARS-CoV-2.

135. Способ по любому из пп. 1-134, отличающийся тем, что у пациента в анамнезе нет цирроза печени, хронического активного гепатита или тяжелого заболевания печени.

136. Способ по любому из пп. 1-135, отличающийся тем, что у пациента в анамнезе нет расчетной скорости клубочковой фильтрации (eGFR) < 15 мл/мин/1,73 м².

137. Способ по любому из пп. 1-136, отличающийся тем, что у пациента в анамнезе нет потребности в диализе.

138. Способ по любому из пп. 1-137, отличающийся тем, что у пациента уровень ALT или уровень AST не превышает ULN более чем в 5 раз.

139. Способ по любому из пп. 1-138, отличающийся тем, что пациентом является человек.

140. Способ по любому из пп. 1-139, отличающийся тем, что пациентом является мужчина.

141. Способ по любому из пп. 1-139, отличающийся тем, что пациентом является женщина.

142. Способ по любому из пп. 10-141, отличающийся тем, что по меньшей мере часть соединения присутствует в виде кристаллической формы, имеющей дифрактограмму ($\text{CuK}\alpha$), включающую значительные дифракционные пики при около 8,8, 12,9, 13,4, 14,2 и 17,4 $^{\circ}2\theta$.

143. Способ по п. 142, отличающийся тем, что дифрактограмма ($\text{CuK}\alpha$) по существу совпадает с представленной на Фиг. 1А или Фиг. 1В.

144. Способ по любому из пп. 10-141, отличающийся тем, что по меньшей мере часть соединения присутствует в виде аморфной формы, имеющей дифрактограмму ($\text{CuK}\alpha$) с пиком приблизительно при 13,5 $^{\circ}2\theta$, по существу, как показано на Фиг. 1С и температуру стеклования (T_g).

145. Способ по п. 144, отличающийся тем, что значение T_g находится в диапазоне от около 120 $^{\circ}\text{C}$ до около 135 $^{\circ}\text{C}$.

146. Способ по п. 145, отличающийся тем, что значение T_g находится в диапазоне от около 125 $^{\circ}\text{C}$ до около 130 $^{\circ}\text{C}$.

147. Способ по любому из пп. 10-141, отличающийся тем, что по меньшей мере часть соединения присутствует в виде кристаллической формы, имеющей дифрактограмму ($\text{CuK}\alpha$), включающую значительные дифракционные пики примерно при 6,2, 12,4, 15,4, 18,6 и 24,9 $^{\circ}2\theta$.

148. Способ по п. 147, отличающийся тем, что кристаллическая форма дополнительно характеризуется одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью дополнительными дифракционными пиками, выбранными из группы, состоящей из 8,6, 13,3, 13,7, 17,1 и 21,7 $^{\circ}2\theta$.

149. Способ по любому из пп. 10-141, отличающийся тем, что по меньшей мере часть соединения присутствует в виде кристаллической формы, имеющей дифрактограмму ($\text{CuK}\alpha$), включающую значительные дифракционные пики примерно при 3,6, 7,1, 10,8, 12,4 и 16,5 $^{\circ}2\theta$.

150. Способ по п. 149, отличающийся тем, что кристаллическая форма дополнительно характеризуется одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью дополнительными дифракционными пиками, выбранными из группы, состоящей из 12,9, 13,9, 14,8, 18,6 и 20,6 $^{\circ}2\theta$.

151. Способ по п. 149 или 150, отличающийся тем, что кристаллическая форма дополнительно характеризуется спектром комбинационного рассеяния, имеющим пики при 2949, 1671, 1618 и $1464 \pm 4 \text{ см}^{-1}$.

152. Способ по любому из пп. 10-141, отличающийся тем, что по меньшей мере часть соединения присутствует в виде кристаллической формы сольвата с толуолом, имеющей дифрактограмму ($\text{CuK}\alpha$), включающую дифракционные пики при около 9,65,

7,58, 7,18, 6,29, 6,06, 5,47, 5,21, 4,77 и 3,07 °2θ .

153. Способ по любому из пп. 10-141, отличающийся тем, что по меньшей мере часть соединения присутствует в виде кристаллической формы сольвата полудиоксида, имеющей дифрактограмму (CuKα), включающую дифракционные пики при около 10,01, 7,09, 6,84, 6,23, 5,29, 5,20, 5,10, 4,84 и 4,61 °2θ.

154. Способ по любому из пп. 10-141, отличающийся тем, что по меньшей мере часть соединения присутствует в виде кристаллической формы сольвата полутетрагидрофурана, имеющей дифрактограмму (CuKα), включающую дифракционные пики при около 10,00, 7,14, 6,80, 6,65, 6,10, 5,62, 5,29, 4,88 и 4,50 °2θ.

155. Способ по любому из пп. 10-141, отличающийся тем, что по меньшей мере часть соединения присутствует в виде кристаллической формы сольвата с метанолом, имеющей дифрактограмму (CuKα), включающую дифракционные пики при около 8,86, 8,45, 8,17, 7,90, 7,26, 4,67, 6,63, 6,46 и 3,64 °2θ.

156. Способ по любому из пп. 10-141, отличающийся тем, что по меньшей мере часть соединения присутствует в виде безводной кристаллической формы, имеющей дифрактограмму (CuKα), включающую дифракционные пики при около 12,05, 8,90, 8,49, 8,13, 7,92, 7,29, 6,64, 4,67 и 3,65 °2θ.

157. Способ по любому из пп. 10-141, отличающийся тем, что по меньшей мере часть соединения представляет собой кристаллическую форму дигидрата, имеющую картину дифракции рентгеновских лучей (CuKα), включающую дифракционные пики примерно при 8,81, 8,48, 7,91, 7,32, 5,09, 4,24, 3,58, 3,36 и 3,17 °2θ.

158. Способ по любому из пп. 1-157, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество представляет собой суточную дозу от около 0,1 мг до около 300 мг соединения.

159. Способ по п. 158, отличающийся тем, что суточная доза составляет от около 0,5 мг до около 200 мг соединения.

160. Способ по п. 159, отличающийся тем, что суточная доза составляет от около 1 мг до около 150 мг соединения.

161. Способ по п. 160, отличающийся тем, что суточная доза составляет от около 1 мг до около 75 мг соединения.

162. Способ по п. 161, отличающийся тем, что суточная доза составляет от около 1 мг до около 20 мг соединения.

163. Способ по п. 158, отличающийся тем, что суточная доза составляет от около 2,5 мг до около 30 мг соединения.

164. Способ по п. 163, отличающийся тем, что суточная доза составляет около 2,5 мг соединения.

165. Способ по п. 163, отличающийся тем, что суточная доза составляет около 5 мг соединения.

166. Способ по п. 163, отличающийся тем, что суточная доза составляет около 10 мг соединения.

167. Способ по п. 163, отличающийся тем, что суточная доза составляет около 15 мг соединения.

168. Способ по п. 163, отличающийся тем, что суточная доза составляет около 20 мг соединения.

169. Способ по п. 163, отличающийся тем, что суточная доза составляет около 30 мг соединения.

170. Способ по любому из пп. 1-157, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество составляет суточную дозу 0,01-100 мг соединения на кг массы тела.

171. Способ по п. 170, отличающийся тем, что суточная доза составляет 0,05-30 мг соединения на кг массы тела.

172. Способ по п. 171, отличающийся тем, что суточная доза составляет 0,1-10 мг соединения на кг массы тела.

173. Способ по п. 172, отличающийся тем, что суточная доза составляет 0,1-5 мг соединения на кг массы тела.

174. Способ по п. 173, отличающийся тем, что суточная доза составляет 0,1-2,5 мг соединения на кг массы тела.

175. Способ по любому из пп. 1-157, отличающийся тем, что соединение вводят пациенту в виде разовой дозы в день.

176. Способ по любому из пп. 1-157, отличающийся тем, что соединение вводят пациенту в виде двух или более доз в день.

177. Способ по любому из пп. 1-157, отличающийся тем, что соединение вводят перорально, внутриартериально или внутривенно.

178. Способ по любому из пп. 1-157, отличающийся тем, что соединение составлено в виде твердой или мягкой капсулы или таблетки.

179. Способ по любому из пп. 1-157, отличающийся тем, что соединение составлено в виде твердой дисперсии, содержащей (i) соединение и (ii) эксципиент.

180. Способ по п. 179, отличающийся тем, что вспомогательным веществом является сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата.

181. Способ по п. 180, отличающийся тем, что сополимер содержит метакриловую кислоту и этилакрилат в соотношении 1:1.

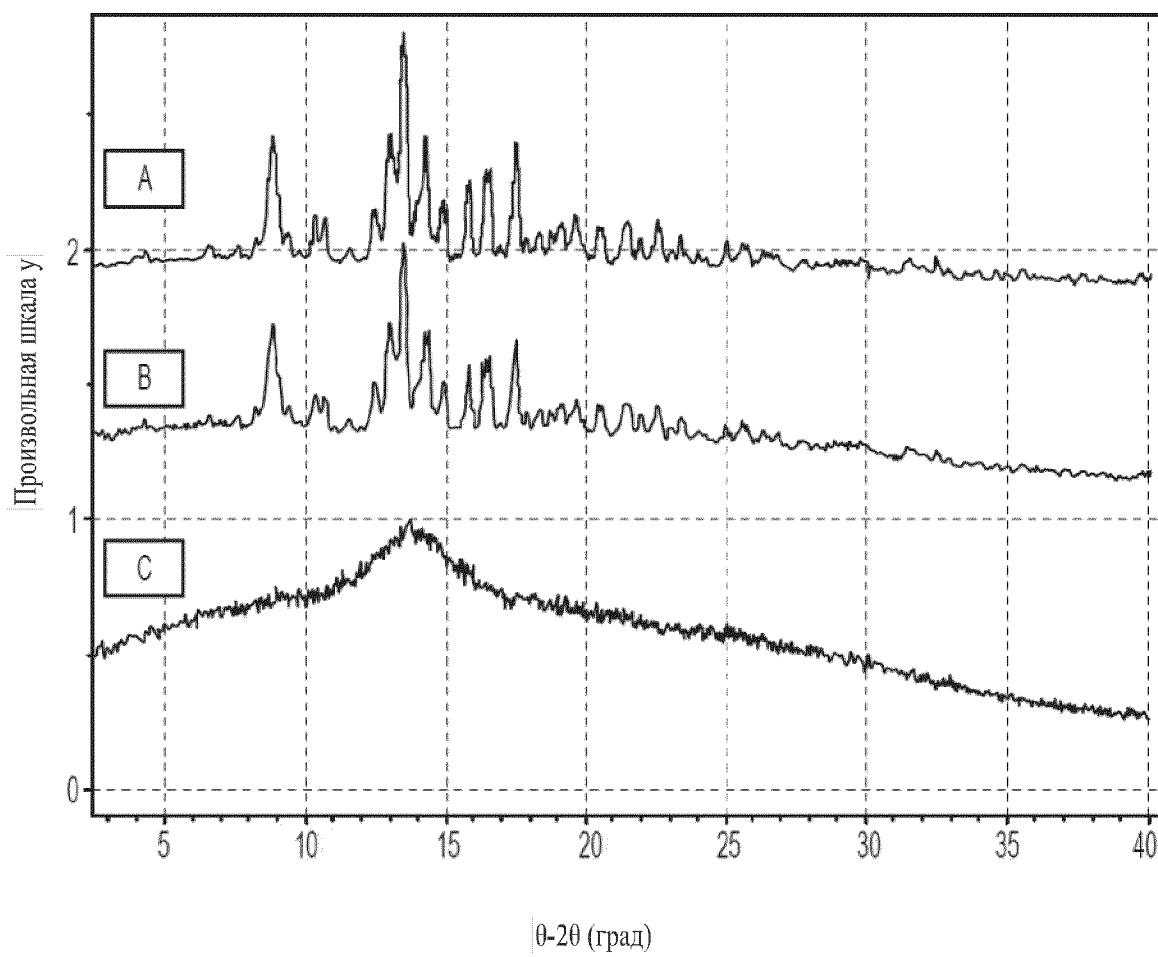
182. Способ по любому из пп. 1-181, дополнительно включающий введение пациенту второй терапии.

183. Способ по п. 182, отличающийся тем, что вторая терапия включает введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества второго лекарственного средства или реконвалесцентной плазмы.

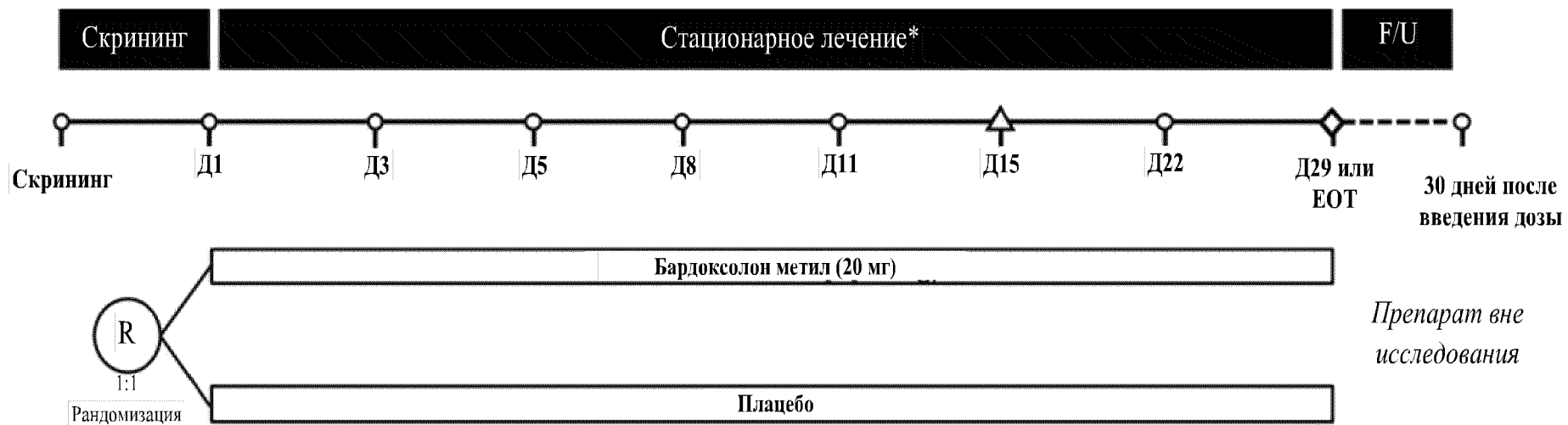
184. Способ по п. 183, отличающийся тем, что второе лекарственное средство представляет собой антитромбоцитарное лекарственное средство, противосвертывающее средство, противовирусное лекарственное средство, кортикостероид или человеческий IFN I типа.

185. Способ по п. 183, отличающийся тем, что второе лекарственное средство представляет собой ремдесивир или тоцилизумаб.

По доверенности



ФИГ. 1А-С



- ◆ Первичный анализ эффективности фазы 3 на 29-й День
- ▲ Первичный анализ безопасности фазы 2 на 15-й день
- * Пациенты, выздоровевшие до D29, не завершат все визиты в больницу

ФИГ. 2