

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **043839**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- |  |   |
|--|---|
| (45) Дата публикации и выдачи патента<br><b>2023.06.29</b> | (51) Int. Cl. <i>A61K 31/454</i> (2006.01)<br><i>A61K 31/56</i> (2006.01)<br><i>A61P 37/00</i> (2006.01)<br><i>A61P 43/00</i> (2006.01)<br><i>A61K 31/573</i> (2006.01)<br><i>A61P 11/06</i> (2006.01)<br><i>A61P 37/08</i> (2006.01) |
| (21) Номер заявки<br><b>201992646</b>                      |   |
| (22) Дата подачи заявки<br><b>2019.11.22</b>               |   |

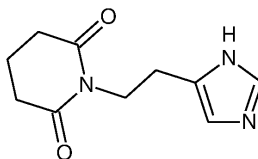
---

**(54) ПРИМЕНЕНИЕ ПРОИЗВОДНОГО ГЛУТАРИМИДА ДЛЯ ПРЕОДОЛЕНИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К СТЕРОИДАМ И ТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С АБЕРРАНТНЫМ СИГНАЛИНГОМ ИНТЕРФЕРОНА ГАММА**

---

- |  |  |
|--|--|
| (31) <b>2018141291</b><br>(32) <b>2018.11.23</b><br>(33) <b>RU</b><br>(43) <b>2020.05.31</b><br>(86) <b>PCT/RU2019/050225</b><br>(87) <b>WO 2020/106191 2020.05.28</b> | (56) <b>WO-A1-2015072893</b><br><b>RU-C2-2562773</b><br><b>US-A-5998395</b><br>OLIN JT et al. Asthma: pathogenesis and novel drugs for treatment. <i>BMJ</i> , 2014, 349: g5517, doi: 10.1136/bmj.g5517, с. 3, кол. 2, абзац 5, с. 5, кол. 1, абзац 5 - кол. 2, последний абзац, с. 6, кол. 1, абз. 2- с. 7, кол. 2, абзац 3<br><b>US-A1-20040220155</b><br><b>US-A1-20140112913</b><br><b>RU-C1-2404792</b><br>GAUTHIER Marc et al. Severe asthma in humans and mouse model suggests a CXCL10 signature underlies corticosteroid-resistant Th1 bias. <i>JCI Insight</i> . 2017: 2(13): e94580, реферат, введение, с.11-12 |
| (71)(73) Заявитель и патентовладелец:<br><b>ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ<br/>ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ<br/>"ВАЛЕНТА-ИНТЕЛЛЕКТ";<br/>НЕБОЛЬСИН ВЛАДИМИР<br/>ЕВГЕНЬЕВИЧ (RU)</b>       |  |
| (72) Изобретатель:<br><b>Небольсин Владимир Евгеньевич<br/>(RU)</b>  |  |
| (74) Представитель:<br><b>Квашнин В.П., Жарова Н.И. (RU)</b>   |  |

- 
- (57) Настоящее изобретение относится к медицине, в частности к новому лекарственному средству, эффективному для терапии заболеваний, ассоциированных с аберрантным сигналингом интерферона гамма, таких как синдром Шегрена, дерматомиозит, системная красная волчанка или системный склероз, а также при лечении пациентов, страдающих кашлем, и лечении расстройств у пациентов со стероидной резистентностью, таких как астма, ревматоидный артрит, системная красная волчанка и болезни желудочно-кишечного тракта, посредством применения соединения 1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-диона



Изобретение обеспечивает создание нового эффективного лекарственного средства для преодоления стероидной резистентности.

---

**B1****043839****043839****B1**

### Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к медицине, в частности, к новому лекарственному средству, эффективному при терапии заболеваний, ассоциированных с aberrантным сигналингом интерферона гамма, таких, как синдром Шегрена, дерматомиозит, системная красная волчанка или системный склероз, а также при лечении пациентов, страдающих кашлем, и лечения расстройств у пациентов со стероидной резистентностью, таких, как астма, ревматоидный артрит, системная красная волчанка и болезни желудочно-кишечного тракта.

### Уровень техники

Проблема терапии хронических воспалительных заболеваний относится к числу наиболее актуальных и социально-значимых вопросов современной медицины. В настоящее время основными препаратами патогенетической терапии хронических воспалительных заболеваний являются кортикостероиды - преднизолон, дексаметазон, гидрокортизон, бетаметазон и другие [Am J Respir Crit Care Med. 2017 Aug 15;196(4):414-424]. Глюкокортикостероиды (ГКС) являются наиболее эффективными средствами лечения бронхиальной астмы, хронического гломерулонефрита, интерстициального нефрита, ревматоидного артрита, в меньшей степени применяются при лечении хронического обструктивного бронхита, аутоиммунного панкреатита, язвенного некротического колита. Их лечебное действие вызвано мощным противовоспалительным эффектом, который связан с ингибирующим действием на клетки воспаления и продуцируемые ими медиаторы, и включает ингибирование продукции цитокинов (интерлейкинов) и провоспалительных медиаторов и их взаимодействия с клетками-мишенями [Mediators Inflamm. 1998;7(4):229-37].

Важно отметить, что в процессе длительной терапии у значительной части больных отмечается снижение чувствительности к кортикостероидным препаратам, т.е. развитие резистентности к стероидам. Низкая чувствительность к стероидной терапии проявляется в отсутствии выраженного терапевтического действия, что требует увеличения дозы кортикостероидных препаратов. Однако, у стероидрезистентных пациентов увеличение дозировки стероидных препаратов лишь на короткое время обеспечивает повышение противовоспалительного и терапевтического действия. Кроме возникновения резистентности в процессе длительной терапии кортикостероидными препаратами, в клинической практике встречаются стероидрезистентные формы заболевания, что значительно затрудняет выбор препаратов для патогенетической терапии и представляет основную проблему в лечении данных пациентов [Curr Allergy Asthma Rep. 2002 Mar;2(2):144-50].

Стероидная резистентность встречается при различных воспалительных и аутоиммунных заболеваниях, включая ревматоидный артрит, системную красную волчанку и болезни кишечника [Arthritis Res Ther. 2016 Jun 14; 18(1):139, Clin Rheumatol. 2016 May;35(5):1367-75]. Стероидная резистентность, как правило, имеет локальный характер, т.е. наблюдается в зоне хронического воспаления. В качестве основных возможных механизмов развития стероидной резистентности выделяют нарушение транслокации комплексов "гормон-рецептор" из цитоплазмы в ядро, избыточную продукцию "воспалительных" цитокинов (в частности ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-13), повышенную экспрессию в клетках аномальных Р-рецепторных молекул, связывание комплекса "гормон-рецептор" с факторами транскрипции (например, с AP-1), фосфорилирование стероидных рецепторов, вызываемое р38 митоген-активируемой протеинкиназой (р38 МАПК), снижение активности деацетилазы гистонов [J Steroid Biochem Mol Biol. 2010 May 31;120(2-3):76-85].

Известным способом повышения терапевтической эффективности проводимой терапии является совместное применение стероидных и цитостатических препаратов у больных аутоиммунными заболеваниями [Kotter I., Duck H., Saal J. et al. Therapy of Behcet's disease//Ger. J. Ophthalmol. - 1996. - Vol.5, №2. - p.92-97.]. Однако такая комплексная терапия вызывает усиление имеющихся побочных эффектов (нефротоксических, гепатотоксических и гематотоксических), что обусловлено тем, что обе группы препаратов (и кортикостероиды и цитостатики) обладают выраженными побочными эффектами. При совместном назначении таких препаратов общие побочные эффекты многократно возрастают. Иногда может наблюдаться потенцирование побочных эффектов вплоть до развития токсических кризов. Таким образом, в клинической практике существует выраженная потребность в лекарственных препаратах, способных преодолевать стероидную резистентность.

Астма и другие хронические обструктивные заболевания легких входят в число лидирующих по числу дней нетрудоспособности, причинам инвалидности в структуре заболеваемости и занимают четвертое место среди причин смерти [Clin Chest Med. 2014 Mar;35(1):7-16., Eur Respir J. 2001 May;17(5):982-94.]. Ежедневное введение ингаляционных глюкокортикостероидов остается золотым стандартом терапии при астме, и такая терапия является эффективной для большинства пациентов. Однако у некоторых пациентов в тяжелой степени заболевания необходимо использование пероральных форм глюкокортикостероидов. Тем не менее, часть пациентов остается нечувствительной к терапии, несмотря на использование высоких доз пероральных глюкокортикостероидов [Lancet. 2010. V. 376. P. 814-825]. Эти нечувствительные к стероидам пациенты как правило не имеют признаков эозинофильного воспаления [Froidure Eur Respir J 2016; 47: 304-319]. Пациенты с не эозинофильным фенотипом астмы существенно хуже отвечают на терапию ингаляционными кортикостероидами, чем пациенты с эозино-

фильным фенотипом астмы; данное отличие было подтверждено в клиническом исследовании [Thogax. 2007 Dec; 62(12): 1043-1049] и позволило авторам выделить не эозинофильную астму в отдельный фенотип заболевания, характеризующийся стероидрезистентностью. [Am J Respir Crit Care Med. 2009. V. 180. P. 388-395]. Важно отметить, что расходы на терапию стероидрезистентной астмы составляют примерно 50% от общих расходов здравоохранения на терапию астмы [Curr Drug Targets. 2010 Aug;11(8):957-70].

Накопленные клинические данные указывают на то, что продукция интерферона гамма (IFN- $\gamma$ ) и интерлейкина 17A (IL-17A) клетками крови пациентов-астматиков может являться предиктором стероидрезистентности. В работе [J Allergy Clin Immunol. 2015 Sep;136(3):628-637.e4] авторы исследовали предсказательную силу уровней IFN- $\gamma$ , IL-17A для определения стероидрезистентности. В ходе исследования было показано, что уровни IFN- $\gamma$ , IL-17A и IFN- $\gamma$ +IL-17A отрицательно коррелировали с величиной ответа на глюкокортикоидную терапию (преднизолон 40 мг в течение 2 недель). Кроме того, периферические мононуклеарные клетки крови пациентов со стероидрезистентной астмой продуцируют значительно большее количество IFN- $\gamma$  и IL-17A, чем клетки крови пациентов со стероидчувствительной астмой [J Allergy Clin Immunol. 2015 Sep;136(3):628-637.e4]. Дополнительное подтверждение роли IFN- $\gamma$  в развитии стероидрезистентной астмы было получено в модели астмы у мышей, индуцированной введением OVA-специфических клеток, продуцирующих либо Th1 цитокины (ИЛ-2, ИЛ-12, IFN- $\gamma$ ), либо Th2 цитокины (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13). В первом случае у животных наблюдалось развитие гиперреактивности легких, резистентной к кортикостероидам. В то же время, в Th2 модели проявлялось эозинофильное воспаление, которое хорошо отвечало на терапию кортикостероидами [J Immunol. 2009 Apr 15;182(8):5107-15].

Решение проблемы стероидной резистентности является одной из ключевых задач в терапии воспалительных заболеваний кишечника [Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2013 Dec;305(11):G763-85]. Развитие хронического воспаления в тканях желудочно-кишечного тракта приводит к притоку интерферон гамма продуцирующих клеток (преимущественно макрофагов, Т-клеток и НК-клеток) [Cytokine. 2010 Apr;50(1):1-14; J Immunol. 1996 Aug 1;157(3):1261-70]. Клинические данные подтверждают отрицательную корреляцию уровней IFN- $\gamma$  с величиной ответа на глюкокортикоидную терапию. Важно при этом отметить, что применение антител к IFN- $\gamma$  не позволяет полностью восстановить ответ на терапию у стероид резистентных пациентов [Gut. 2006 Aug;55(8):1131-7; Inflamm Bowel Dis. 2010 Feb;16(2):233-42], что указывает на сложный и многофакторный патогенез стероидной резистентности в воспалительных заболеваниях кишечника. Так в частности, была показана, вовлеченность Th1 и Th17 клеток, продуцирующих избыточные количества цитокина IL-17 в развитие стероидной резистентности и aberrантный сигналинг гамма интерферона [Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2013 Dec;305(11):G763-85].

Таким образом, на основании литературных данных можно заключить, что в клинической практике существует выраженная потребность в лекарственных препаратах, способных преодолевать стероидную резистентность. Преодоление стероидной резистентности имеет важное значение в терапии хронических обструктивных заболеваний легких, и в особенности, в терапии не эозинофильной (стероидрезистентной) астмы а так же воспалительных заболеваний кишечника.

Другой группой состояний, нуждающихся в разработке новой терапии, являются заболевания, ассоциированные с нарушениями сигналинга IFN- $\gamma$ . К данной группе заболеваний относится в частности синдром кашлевой гиперчувствительности, который как правило формируется на фоне инфекций верхних отделов дыхательных путей [Allergy Asthma Immunol Res. 2017 Sep; 9(5): 394-402; Rev Alerg Mex. 2019 Apr-Jun;66(2):217-231]. Имунный ответ на инфекцию дыхательных путей приводит к притоку Т-лимфоцитами и aberrантной продукции IFN- $\gamma$ . Поскольку избыточная продукция IFN- $\gamma$  ассоциирована с развитием хронического кашля и синдрома кашлевой гиперчувствительности [J Clin Pharm Ther. 2011 Jun;36(3):416-8], подавление aberrантного сигналинга интерферона гамма будет эффективно подавлять синдром кашлевой гиперчувствительности, развивающийся на фоне инфекций верхних отделов дыхательных путей.

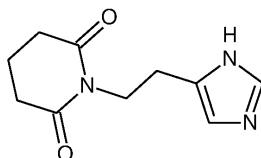
Нарушение сигналинга IFN- $\gamma$  характерно для ряда аутоиммунных заболеваний таких как синдром Шегрена (системное аутоиммунное поражение соединительной ткани) [Proc Natl Acad Sci USA. 2012 Oct 23;109(43):17609-14]. системной красной волчанки, дерматомиозит и системного склероза [Discov Med. 2013 Sep; 16(87): 123-131]. Данное изобретение направлено на решение вышеуказанных задач.

#### **Раскрытие изобретения**

Задачей настоящего изобретения является разработка нового лекарственного средства, эффективно для терапии заболеваний, ассоциированных с aberrантным сигналингом интерферона гамма, таких, как синдром Шегрена, дерматомиозит, системная красная волчанка или системный склероз, а также при лечении пациентов, страдающих кашлем, и лечения расстройств у пациентов со стероидной резистентностью, таких, как астма, ревматоидный артрит, системная красная волчанка и болезни желудочно-кишечного тракта.

Техническим результатом настоящего изобретения является увеличение эффективности применения базисной терапии кортикостероидами у пациентов со стероидной резистентностью.

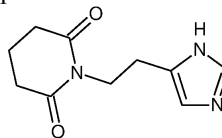
Указанный технический результат достигается путем применения соединения 1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-диона



или его фармацевтически приемлемой соли.

соединение 1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-дион известно и описано в заявке на изобретение WO 2014/168522.

Одним из вариантов осуществления настоящего изобретения является применение соединения 1-



(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-диона формулы

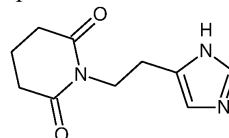
или его фармацевтиче-

ски приемлемой соли для подавления aberrантного сигналинга интерферона гамма.

Еще одним вариантом осуществления настоящего изобретения является применение соединения 1 для лечения заболевания, ассоциированного с aberrантным сигналингом интерферона гамма. Причем заболевание, ассоциированное с aberrантным сигналингом интерферона гамма, представляет собой синдром Шегрена, дерматомиозит, системную красную волчанку или системный склероз.

Еще одним вариантом осуществления настоящего изобретения является применение соединения 1 для снижения или устранения возникновения резистентности к стероидной терапии.

Следующим вариантом осуществления настоящего изобретения является применение соединения

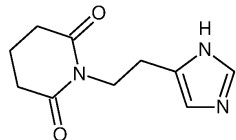


1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-диона формулы

или его фармацевтиче-

чески приемлемой соли для лечения расстройства у пациентов со стероидной резистентностью. Причем расстройство представляет собой астму, ревматоидный артрит, системную красную волчанку, болезни желудочно-кишечного тракта и кашель.

Следующим вариантом осуществления настоящего изобретения является фармацевтическая композиция для подавления aberrантного сигналинга интерферона гамма, содержащая терапевтически эффективное количество соединения 1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-диона формулы

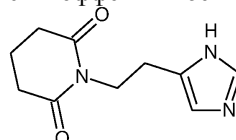


или его фармацевтически приемлемой соли, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

Еще одним вариантом осуществления настоящего изобретения является фармацевтическая композиция для лечения заболевания, ассоциированного с aberrантным сигналингом интерферона гамма. Причем заболевание, ассоциированное с aberrантным сигналингом интерферона гамма, представляет собой астму, ревматоидный артрит, системную красную волчанку, болезни желудочно-кишечного тракта и кашель.

Еще одним вариантом осуществления настоящего изобретения является фармацевтическая композиция для предотвращения резистентности к стероидной терапии.

Следующим вариантом осуществления настоящего изобретения является фармацевтическая композиция для лечения расстройства у пациентов со стероидной резистентностью, содержащая терапевтически эффективное количество соединения 1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-диона формулы



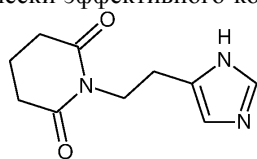
или его фармацевтически приемлемой соли, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель. Причем расстройство, связанное с aberrантным сигналингом интерферона гамма и развитием стероидной резистентности представляет собой астму, ревматоидный артрит, системную красную волчанку, болезни желудочно-кишечного тракта и кашель.

Другим вариантом осуществления настоящего изобретения является применение соединения 1 для получения фармацевтической композиции для подавления aberrантного сигналинга интерферона гамма.

Другим вариантом осуществления настоящего изобретения является применение соединения 1 для получения фармацевтической композиции для лечения расстройства у пациентов со стероидной резистентностью.

Следующим вариантом осуществления настоящего изобретения является способ лечения заболева-

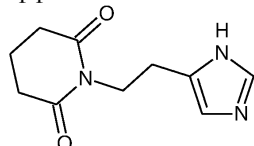
ния, ассоциированного с aberrантным сигналингом интерферона гамма, включающий введение в организм терапевтически эффективного количества соединения 1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-



диона формулы

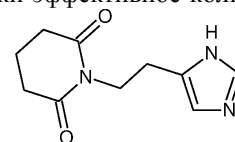
или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции на его основе. Еще одним вариантом осуществления настоящего изобретения является способ, где соединение 1 вводят в дозе 10-200 мг/сутки, предпочтительно 100 мг. И еще одним вариантом осуществления настоящего изобретения является способ, где соединение 1 вводят 1-2 раза в сутки.

Следующим вариантом осуществления настоящего изобретения является способ лечения расстройства у пациентов со стероидной резистентностью, включающий введение в организм терапевтически эффективного количества соединения 1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-диона формулы



или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции на его основе. Еще одним вариантом осуществления настоящего изобретения является способ, где соединение 1 вводят в дозе 10-200 мг/сутки, предпочтительно 100 мг. И еще одним вариантом осуществления настоящего изобретения является способ, где соединение 1 вводят 1-2 раза в сутки.

Другим вариантом осуществления настоящего изобретения является комбинация для лечения расстройства у пациентов со стероидной резистентностью, содержащая терапевтически эффективное коли-



чество соединения 1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-диона формулы

или его фармацевтически приемлемой соли, и терапевтически эффективное количество стероида. Причем стероид представляет собой кортикостероид, а расстройство представляет собой астму, ревматоидный артрит, системную красную волчанку, болезни желудочно-кишечного тракта и кашель.

Другим вариантом осуществления настоящего изобретения является способ лечения расстройства у пациентов со стероидной резистентностью, включающий введение в организм комбинации соединения 1 и стероида.

Еще одним вариантом осуществления настоящего изобретения является способ, где соединение 1 и стероид вводят одновременно или раздельно. Причем указанное соединение вводят в дозе 10-200 мг/сутки, предпочтительно 100 мг. Кроме того, соединение вводят 1-2 раза в сутки.

#### Описание чертежей

Фиг. 1. Количество пациентов, ответивших на базисную терапию ингаляционными глюкокортикостероидами на фоне введения соединения 1 или плацебо.

Фиг. 2. Влияние уровня IFN- $\gamma$  на момент включения в исследование, в пг/мл, на абсолютное увеличение объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), л (неделя 12 по сравнению с неделей 0), у пациентов, получавших базисную стероидную терапию и соединение 1 в дозе 100 мг (обозначены "Базисная стероидная терапия+соединение 1 100 мг") и у пациентов, получавших базисную стероидную терапию и плацебо (обозначены "Базисная стероидная терапия+плацебо"). Для каждой точки приведено значение n - количество пациентов, попадающих в данную подгруппу по виду терапии и уровню IFN- $\gamma$ .

Фиг. 3. Ответ на терапию (изменение ОФВ1, л, неделя 12 по сравнению с неделей 0), у пациентов, получавших базисную стероидную терапию и соединение 1 в дозе 100 мг (обозначены "Базисная стероидная терапия+соединение 1 100 мг") и у пациентов, получавших базисную стероидную терапию и плацебо (обозначены "Базисная стероидная терапия+плацебо"), в зависимости от уровня IFN- $\gamma$  на момент включения.

Фиг. 4. Изменение концентрации интерферон- $\gamma$  зависимого цитокина CXCL10 (Интерферон-гамма-индуцированный белок - IP10) в плазме крови пациентов на фоне введения соединения 1 или плацебо совместно с базисной стероидной терапией в зависимости от уровня IFN- $\gamma$  на момент включения (разница между уровнем на неделе 12 по сравнению с неделей 0).

Фиг. 5. Изменение концентрации интерферона- $\alpha$  в плазме крови пациентов на фоне введения соединения 1 или плацебо совместно с базисной стероидной терапией в зависимости от уровня IFN- $\gamma$  на момент включения (разница между уровнем на неделе 12 по сравнению с неделей 0).

#### Подробное раскрытие изобретения

Получение соединения 1, являющегося предметом настоящего изобретения, как и ряда других химических соединений, описано в заявке на изобретение WO 2014/168522. В указанной патентной заявке

описаны производные глутаримидов, обладающие противовирусным действием, их применение для лечения риносинусита и других заболеваний верхних дыхательных путей.

В заявке WO 2015/072893 описано применение соединения 1 для лечения заболеваний, ассоциированных с развитием эозинофильного воспаления, включая эозинофильную астму. Однако развитие эозинофильного воспаления характерно преимущественно для стероид чувствительных форм астмы, в то время как у терапевтически резистентных пациентов, находящихся на терапии высокими дозами системных кортикостероидов, в бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ) зарегистрировано большое число нейтрофилов, т.е. у стероид резистентных пациентов наблюдается преимущественно нейтрофильное воспаление. [Turato G., Baraldo S., Zuin R. The laws of attraction: chemokines, neutrophils and eosinophils in severe exacerbations of asthma. *Thorax*. 2007; 62 (6): 465-466].

В ходе клинических исследований активности соединения 1, являющегося предметом настоящего изобретения, неожиданно было обнаружено, что терапевтическое применение соединения 1 эффективно увеличивает число ответчиков на стандартную терапию кортикостероидами, а также подавляет aberrантный сигналинг интерферона гамма. Преодоление резистентности к кортикостероидам не может быть предсказано или объяснено способностью соединения 1 оказывать противовирусное действие или подавлять эозинофильное воспаление.

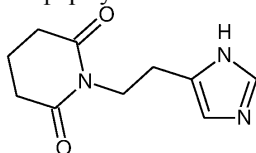
Таким образом, соединение 1 имеет ранее неизвестную фармакологическую активность, связанную с влиянием на aberrантный сигналинг интерферона гамма и повышает ответ пациентов на терапию кортикостероидными препаратами, что свидетельствует о потенциальной применимости соединения 1 для терапии заболеваний, ассоциированных с aberrантным сигналингом интерферона гамма, таких, как синдром Шегрена, дерматомиозит, системная красная волчанка или системный склероз, а также при лечении пациентов, страдающих кашлем, и лечения расстройств у пациентов со стероидной резистентностью, таких, как астма, ревматоидный артрит, системная красная волчанка и болезни желудочно-кишечного тракта.

#### Термины и определения

Термин "Глюкокортикостероиды" или "Глюкокортикоиды" означает стероидные гормоны из подкласса кортикостероидов и/или их синтетические аналоги.

Термин "Кортикостероиды" включает подкласс стероидных гормонов и/или их синтетические аналоги.

Термин "соединение 1" относится к соединению 1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-диону, также представленному структурной формулой



Термин "Стероидная резистентность" означает состояние, при котором применение стероидной терапии, которая как правило эффективна для терапии пациентов с данным заболеванием, оказывается неэффективным. Стероидрезистентные пациенты включают, не ограничиваясь, пациентов, которые не отвечают или слабо отвечают или недостаточно отвечают на терапию системными или пероральными кортикостероидами в соответствии с рутинно применяемыми параметрами ответа.

Термин "фармацевтически приемлемые соли" или "соли" включает соли активных соединений, которые получены с помощью относительно нетоксичных кислот. Примерами фармацевтически приемлемых нетоксичных солей могут служить соли, образованные неорганическими кислотами, такими как соляная, бромоводородная, фосфорная, серная и хлорная кислоты, или органическими кислотами, такими как уксусная, щавелевая, малеиновая, винная, янтарная, лимонная или малоновая кислоты, или полученные другими методами, используемыми в данной области. К другим фармацевтически приемлемым солям относятся адипинат, альгинат, аскорбат, аспартат, бензолсульфонат, бензоат, бисульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, формиат, фумарат, глюкогептонат, глицерофосфат, глюконат, гемисульфат, гептанат, гексанат, гидройодид, 2-гидрокси-этансульфонат, лактобионат, лактат, лаурат, лаурил сульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат (мезилат), 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пикрат, пивалат, пропионат, полуфумарат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, п-толуолсульфонат (тозилат), ундеканат, валериат и подобные.

Термины "лечение", "терапия" охватывают лечение патологических состояний у млекопитающих, предпочтительно у человека, и включают: а) снижение, б) блокирование (приостановку) течения заболевания, в) облегчение тяжести заболевания, т.е. индукцию регрессии заболевания, г) реверсирование заболевания или состояния, к которому данный термин применяется, или одного или более симптомов данного заболевания или состояния.

Термин "профилактика", "предотвращение" охватывает устранение факторов риска, а также профилактическое лечение субклинических стадий заболевания у млекопитающих, предпочтительно у челове-

ка, направленное на уменьшение вероятности возникновения клинических стадий заболевания. Пациенты для профилактической терапии отбираются на основе факторов, которые, на основании известных данных, влекут увеличение риска возникновения клинических стадий заболевания по сравнению с общим населением. К профилактической терапии относится а) первичная профилактика и б) вторичная профилактика. Первичная профилактика определяется как профилактическое лечение у пациентов, клиническая стадия заболевания у которых еще не наступила. Вторичная профилактика - это предотвращение повторного наступления того же или близкого клинического состояния заболевания.

#### Способ терапевтического применения соединений

Предмет данного изобретения также включает введение субъекту, нуждающемуся в соответствующем лечении, терапевтически эффективного количества соединения по изобретению. Под терапевтически эффективным количеством подразумевается такое количество соединения, вводимого или доставляемого пациенту, при котором у пациента с наибольшей вероятностью проявится желаемая реакция на лечение (профилактику). Точное требуемое количество может меняться от субъекта к субъекту в зависимости от возраста, массы тела и общего состояния пациента, тяжести заболевания, методики введения препарата, комбинированного применения с другими препаратами и т.п.

Соединение по изобретению или фармацевтическая композиция, содержащая соединение, может быть введено в организм пациента в любом количестве (предпочтительно, суточная доза действующего вещества составляет до 0,2 г на пациента в сутки, наиболее предпочтительно, суточная доза составляет 10-200 мг/сутки, предпочтительно 100 мг) и любым путем введения (предпочтительно, пероральный путь введения), эффективным для лечения или профилактики заболевания.

После смешения лекарственного препарата с конкретным подходящим фармацевтически допустимым носителем в желаемой дозировке, композиции, составляющие суть изобретения, могут быть введены в организм человека или других животных перорально, парентерально, местно и т.п.

Введение может осуществляться как разово, так и несколько раз в день, неделю (или любой другой временной интервал), или время от времени. Кроме того, соединение может вводиться в организм пациента ежедневно в течение определенного периода дней (например, 2-10 дней), а затем следует период без приема вещества (например, 1-30 дней).

В том случае, когда соединение по изобретению используется как часть режима комбинированной терапии, доза каждого из компонентов комбинированной терапии вводится в течение требуемого периода лечения. Соединения, составляющие комбинированную терапию, могут вводиться в организм пациента как одновременно, в виде дозировки, содержащей все компоненты, так и в виде индивидуальных дозировок компонентов.

#### Применение соединения 1 в комбинированной терапии

Несмотря на то, что соединение 1 по данному изобретению может вводиться в качестве индивидуального активного фармацевтического средства, его также можно использовать в сочетании с одним или несколькими другими агентами, в частности, другой агент может представлять собой глюкокортикостероид, антагонист лейкотриеновых рецепторов, бронходилататор, моноклональное антитело и т.д. При совместном приеме терапевтические агенты могут представлять собой разные лекарственные формы, которые вводятся одновременно или последовательно в разное время, либо терапевтические агенты могут быть объединены в одну лекарственную форму.

Фраза "комбинированная терапия" в отношении соединения данного изобретения в сочетании с другими фармацевтическими агентами означает одновременный или последовательный прием всех агентов, который так или иначе обеспечит благоприятное воздействие сочетания лекарств. Совместное введение подразумевает, в частности, совместную доставку, например, в одной таблетке, капсуле, инъекции или в другой форме, имеющий фиксированное соотношение активных веществ, так же, как и одновременную доставку в нескольких, отдельных лекарственных формах для каждого соединения соответственно.

Таким образом, введение соединения 1 данного изобретения может быть осуществлено в сочетании с дополнительными методами лечения, известными специалистам в области профилактики и лечения соответствующих заболеваний, включающими применение антибактериальных, цитостатических и цитотоксических препаратов, препаратов для подавления симптомов или побочных эффектов одного из лекарств.

Если лекарственная форма представляет собой фиксированную дозу, такая комбинация использует соединения данного изобретения в приемлемом дозовом диапазоне. Соединение 1 по данному изобретению также может быть введено в организм пациента последовательно с другими агентами, в том случае, когда комбинация этих препаратов невозможна. Изобретение не ограничено последовательностью введения; соединение данного изобретения может быть введено в организм пациента совместно, до или после введения другого препарата.

#### Примеры

##### Получение соединения 1 по изобретению

Получение соединения 1, являющегося предметом настоящего изобретения, как и ряда других химических соединений, описано в заявке на изобретение WO 2014/168522. В указанной патентной заявке

описаны производные глутаримидов, обладающие противовирусным действием, их применение для лечения риносинусита и других заболеваний верхних дыхательных путей.

Характеристика биологической активности соединения по изобретению

Биологическая активность соединения 1, являющегося предметом настоящего изобретения, была изучена в ходе обширных доклинических исследований, а так же в ходе многоцентрового двойного-слепого рандомизированного клинического исследования II Фазы в течение 12-недельного периода лечения пациентов с бронхиальной астмой. Было показано, что терапевтическое применение соединения 1 эффективно увеличивает число ответчиков на стандартную терапию ингаляционными кортикостероидами. Преодоление резистентности к ингаляционным кортикостероидам не может быть предсказано или объяснено способностью соединения 1 оказывать противовирусное действие или подавлять эозинофильное воспаление.

Пример 1. Исследование активности соединения 1 в ходе клинического исследования.

В ходе многоцентрового двойного-слепого рандомизированного клинического исследования II фазы в параллельных группах по оценке эффективности и безопасности различных доз соединения 1 по сравнению с плацебо в течение 12-недельного периода лечения пациентов с бронхиальной астмой (PULM-XC8-02, NCT03450434) было неожиданно обнаружено, что терапевтическое применение соединения 1 эффективно увеличивает число ответчиков на стандартную терапию ингаляционными кортикостероидами. Таким образом, соединение 1 потенциально применимо для терапии заболеваний, связанных с развитием резистентности к стероидам, в частности для терапии стероидрезистентной астмы.

В ходе клинического исследования пациенты, соответствующие критериям отбора, были рандомизированы в одну из четырех групп в соотношении (1:1:1:1):

- соединение 1 в дозе 2 мг в сутки;
- соединение 1 в дозе 10 мг в сутки;
- соединение 1 в дозе 100 мг в сутки;
- плацебо.

На этапе исследуемой терапии пациенты получали соединение 1 или плацебо в течение 12 недель на фоне базисной стероидной терапии низкими дозами ингаляционных кортикостероидов. Соединение 1 или плацебо вводили перорально один раз в сутки, за 30 минут до завтрака.

Клинически значимый эффект был получен при дозе соединения 1 100 мг в сутки.

Поисковый анализ результатов клинического исследования у пациентов с бронхиальной астмой показал, что соединение 1 эффективно увеличивает число ответчиков на стандартную терапию. Например, применение базисной стероидной терапии и плацебо привело к увеличению ОФВ1 на 100 мл и более только у 13 пациентов из 29, в то время как применение базисной стероидной терапии и соединения 1 привело к ответу у 20 пациентов из 29 и таким образом позволило существенно повысить число пациентов с ответом на базисную стероидную терапию (фиг. 1). Таким образом, одним из эффектов применения соединения 1 является преодоление резистентности к кортикостероидам, составляющим основу базисной терапии пациентов, включенных в исследование.

Для изучения влияния исходного уровня IFN- $\gamma$  у пациентов с астмой в клиническом исследовании был проведен дополнительный анализ полученных результатов; исследовался ответ пациентов на терапию в зависимости от исходного уровня IFN- $\gamma$  в крови на момент включения в исследование (определялся тест-системой Bio-Plex Pro Human Chemokine Panel (Bio-Rad)).

По мере увеличения стартового уровня IFN- $\gamma$  ответ пациентов группы базисной стероидной терапии и плацебо на базисную терапию снижался. (фиг 2). Применение базисной стероидной терапии у пациентов с уровнем IFN- $\gamma$  > 100 пг/мл не привело к положительным изменениям функции дыхания как по изменению ОФВ1 (наблюдалось снижение на 0,1 л и более, фиг 2), т.е. у таких пациентов наблюдалась резистентность (отсутствовал положительный ответ на терапию) к терапии стероидами. Применение соединения 1 в дозе 100 мг в сутки на фоне базисной терапии стероидами позволило добиться существенно большего и клинически значимого ответа на терапию у пациентов, особенно у тех, у которых уровень IFN- $\gamma$  больше 100 пг/мл (фиг 3). Этот факт свидетельствует о преодолении стероидрезистентности, которая может быть вызвана, в том числе aberrantным сигналом IFN- $\gamma$ .

Более того, в ходе клинического исследования был также проведен анализ влияния соединения 1 на сигнальную трансдукцию IFN- $\gamma$ . Было показано, что соединение 1 на фоне базисной терапии стероидами подавляет концентрацию интерферон- $\gamma$  зависимого цитокина CXCL10 (Интерферон-гамма-индуцированный белок - IP 10) у пациентов с исходным уровнем IFN- $\gamma$  > 100 пг/мл, в то время как на фоне применения базисной терапии и плацебо у данной группы пациентов наблюдается незначительный рост уровня CXCL10 (фиг 4). Кроме того, терапевтическое применение соединения 1 на фоне базисной терапии также приводит к отрицательной динамике концентраций IFN- $\gamma$  в плазме крови пациентов по сравнению с применением только базисной терапии и плацебо независимо от уровня IFN- $\gamma$  на момент включения (фиг 5). Таким образом, подавление резистентности к стероидам, вызванное применением соединения 1, потенциально может быть ассоциировано с влиянием на aberrantную активность (сигналинг) IFN- $\gamma$ .



Пример 2. Исследование активности соединения 1 модели на модели острого оксазолон-индуцированного воспаления желудочно-кишечного тракта.

Исследование активности соединения 1 на модели острого оксазолон-индуцированного язвенного колита было проведено с помощью стандартной методики [Immunity. 2002. P. 629-638].

Исследование проводили на самках мышей линии balb/c (6-8 недель). Соединение I вводили внутривентрикулярно, трехкратно: через 1 час, 25 часов и 49 часов после ректального введения оксазолон. Масса тела животных оценивалась до введения оксазолон и через 24, 48 и 72 ч после введения оксазолон. Через 72 часа после введения оксазолон проводили макроскопическую оценку повреждения стенок кишечника с помощью балльной шкалы:

0 баллов - нет повреждений,

1 балл - гиперемия, язвы отсутствуют,

2 балла - гиперемия, утолщение кишечной стенки, язвы отсутствуют,

3 балла - одна язва без утолщения стенки кишечника,

4 балла - 2 или более сайта изъязвления или воспаления,

5 баллов - 2 или более серьезных сайта изъязвления и воспаления или один сайт изъязвления/воспаления, затрагивающий более 1 см длины кишечника,

6-10 баллов - повреждение затрагивает более 2 см длины кишечника, скор увеличивается на 1 балл на каждый поврежденный 1 см.

Для всех данных применена описательная статистика: подсчитаны среднее арифметическое значение (M) и стандартная ошибка среднего (m). С помощью критерия Шапиро-Уилка проверена нормальность распределения полученных в ходе эксперимента значений. В случае нормального распределения для оценки межгрупповых различий использовался анализ 1-way ANOVA (с постанализом Даннета). В случае отличного от нормального распределения для сравнения нескольких групп использовался анализ 1-way ANOVA (с постанализом Тьюки). Различия определялись при 5% уровне достоверности. Результаты исследования приведены в табл. 1 и 2.

Таблица 1

Влияние соединения 1 на поражение стенок толстого кишечника на модели острого оксазолон-индуцированного язвенного колита у мышей (M±m, n=10)

Группы	Доза, мг/кг	n	Степень поражения стенок толстого кишечника, баллы
Интактные	-	10	0,00±0,00
Контроль	-	10	2,11±0,26*
Соединение I	0.3	10	1,70±0,30
	3	10	1,89±0,31
	30	10	1,40±0,16&
Преднизолон	10	10	1,80±0,25

Примечание:

\*- достоверность различия (P<0,05) с интактной группой,

&- достоверность различия (P<0,05) с контрольной группой

Таблица 2

Влияние соединения I на массу тела животных на модели острого оксазолон-индуцированного язвенного колита у мышей (M±m, n=10)

Группы	Доза, мг/кг	n	Масса тела, г			
			до введения оксазолон	через 24 ч после введения оксазолон	через 48 ч после введения оксазолон	через 72 ч после введения оксазолон
Интактные	-	10	19,1±0,4	19,1±0,3	19,4±0,4	19,5±0,4
Контроль	-	10	18,9±0,5	17,2±0,3*	16,6±0,3	16,1±0,3*
Соединение I	0.3	10	19,0±0,6	17,9±0,2	17,5±0,3	16,9±0,2
	3	10	18,7±0,4	17,9±0,3	17,6±0,2	16,7±0,2
	30	10	19,8±0,6	18,8±0,2&	18,4±0,4&	18,4±0,5&
Преднизолон	10	10	19,0±0,4	18,5±0,4	17,9±0,4	17,3±0,6

Примечание:

\*- достоверность различия (P < 0,05) с интактной группой,

&- достоверность различия (P < 0,05) с контрольной группой

Результаты исследования показали, что при внутрижелудочном введении соединение I снижает степень поражения стенок толстого кишечника и предотвращает потерю массы животных. Таким образом, соединение I оказывает терапевтический эффект на модели язвенного колита у мышей. По выраженности действия соединение 1 не уступает преднизолону.

Пример 3. Исследование активности соединения I на модели кашля у морских свинок, индуцированного ингаляцией лимонной кислоты и IFN- $\gamma$ .

Исследование активности соединения I на модели кашля у морских свинок, индуцированного ингаляцией лимонной кислоты и IFN- $\gamma$ , было проведено в соответствии с методикой [Am J Respir Crit Care Med. 2018. V. 198(7). P. 868-879].

Исследование проводили на морских свинках линии Агути. Всем экспериментальным животным ингаляровали раствор лимонной кислоты (0,3 М), приготовленный на физиологическом растворе, в течение 8 минут. Группе контроля патологии и группам, получавшим терапию, за 7 часов до ингаляции цитрата ингаляровали IFN- $\gamma$  (10 мкг/кг) в течение 3 мин. Соединение I вводили внутривентрикулярно, однократно, сразу после ингалирования IFN- $\gamma$ , т.е. за 7 ч до ингалирования раствора лимонной кислоты. Оценку противокашлевой активности проводили, подсчитывая количество приступов кашля в течение 8 мин от начала ингалирования лимонной кислоты. Для всех данных применена описательная статистика: подсчитаны среднее арифметическое значение (М) и стандартная ошибка среднего (m). С помощью критерия Шапиро-Уилка проверена нормальность распределения полученных в ходе эксперимента значений. В случае нормального распределения для оценки межгрупповых различий использовался анализ 1-way ANOVA (с постанализом Даннета). В случае отличного от нормального распределения для сравнения нескольких групп использовался анализ 1-way ANOVA (с постанализом Тьюки). Различия определялись при 5% уровне достоверности.

Результаты исследования приведены в табл. 3.

Результаты исследования показали, что при внутривентрикулярном введении соединение I снижает количество кашлевых движений. Таким образом, соединение I оказывает терапевтический эффект на модели острого и подострого вирусного кашля у морских свинок, индуцированного ингаляцией лимонной кислоты и IFN- $\gamma$ .

Таблица 3

Влияние соединения I на количество кашлевых движений на модели вирусного кашля у морских свинок, индуцированного ингаляцией лимонной кислоты и IFN- $\gamma$  (М $\pm$ m, n=5)

Группы	Доза, мг/кг	n	Количество кашлевых движений в течение 8 минут
Интактные	-	5	0
Цитрат+плацебо	-	5	24,0 $\pm$ 3,2
Контроль (Цитрат+IFN- $\gamma$ )	-	5	34,6 $\pm$ 2,9
Соединение I	1.4	5	19,2 $\pm$ 2,7&
	14	5	18,4 $\pm$ 2,9&

Примечание:

& - достоверность различия (P<0,05) с контрольной группой

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение соединения 1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-диона или его фармацевтически приемлемой соли для лечения расстройства у пациентов со стероидной резистентностью, при условии, что расстройство представляет собой ревматоидный артрит, системную красную волчанку или болезни желудочно-кишечного тракта.

2. Применение фармацевтической композиции для лечения расстройства у пациентов со стероидной резистентностью, содержащей терапевтически эффективное количество соединения 1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-диона или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, при условии, что расстройство представляет собой ревматоидный артрит, системную красную волчанку или болезни желудочно-кишечного тракта.

3. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли для получения фармацевтической композиции для лечения расстройства у пациентов со стероидной резистентностью, содержащей терапевтически эффективное количество соединения 1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-диона и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, при условии, что расстройство представляет собой ревматоидный артрит, системную красную волчанку или болезни желудочно-кишечного тракта.

4. Способ лечения расстройства у пациентов со стероидной резистентностью, включающий введение в организм терапевтически эффективного количества соединения 1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-диона или его фармацевтически приемлемой соли, при условии, что расстройство представляет собой ревматоидный артрит, системную красную волчанку или болезни желудочно-кишечного тракта.

5. Способ по п.4, где указанное соединение вводят в дозе 10-200 мг/сутки.

6. Способ по п.4 или 5, где соединение вводят 1-2 раза в сутки.

7. Комбинация для лечения расстройства у пациентов со стероидной резистентностью, содержащая терапевтически эффективное количество соединения 1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-диона или его фармацевтически приемлемой соли и терапевтически эффективное количество стероида, при условии, что расстройство представляет собой ревматоидный артрит, системную красную волчанку или болезни желудочно-кишечного тракта.

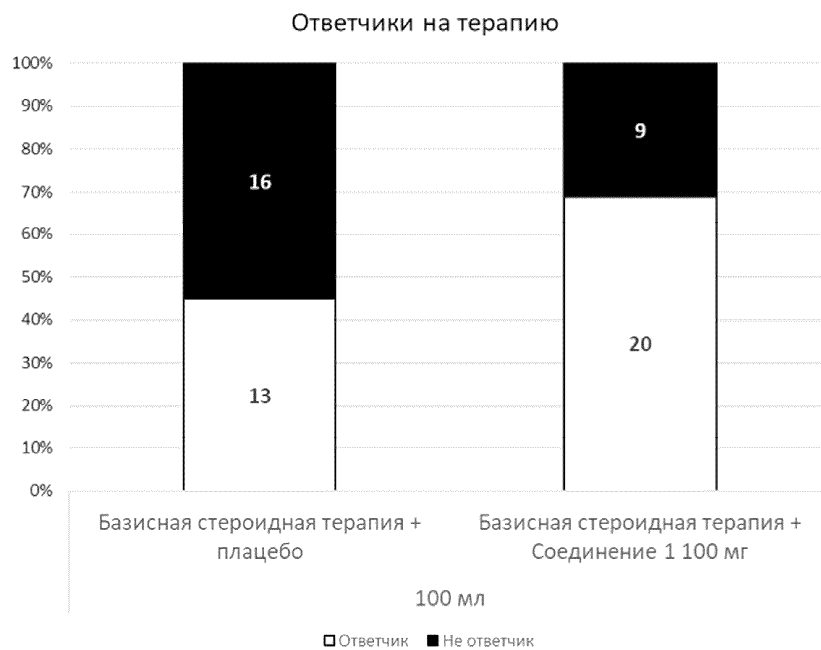
8. Комбинация по п.7, где стероид представляет собой кортикостероид.

9. Способ лечения расстройства у пациентов со стероидной резистентностью, включающий введение в организм комбинации по п.7.

10. Способ по п.9, где указанное соединение и стероид вводят одновременно или раздельно.

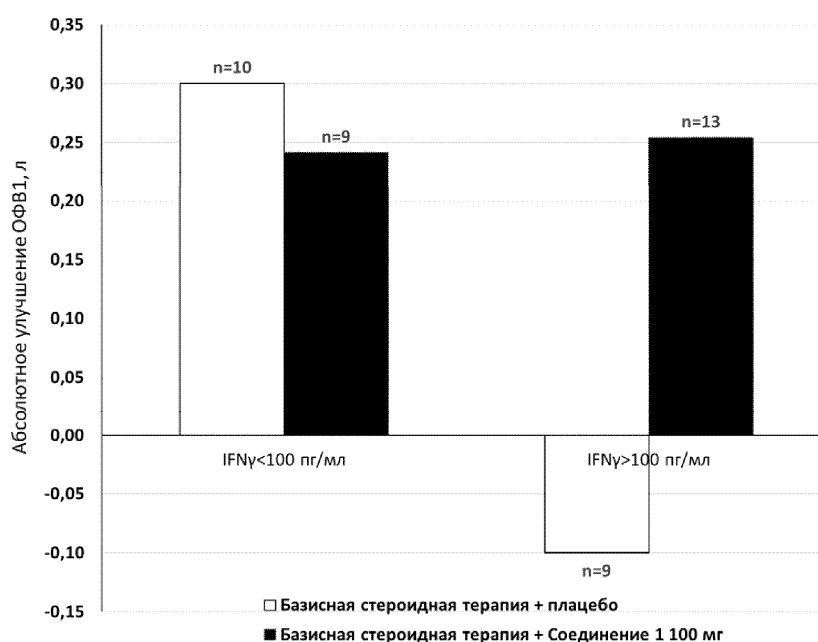
11. Способ по п.9 или 10, где указанное соединение вводят в дозе 10-200 мг/сутки.

12. Способ по п.10 или 11, где указанное соединение вводят 1-2 раза в сутки.



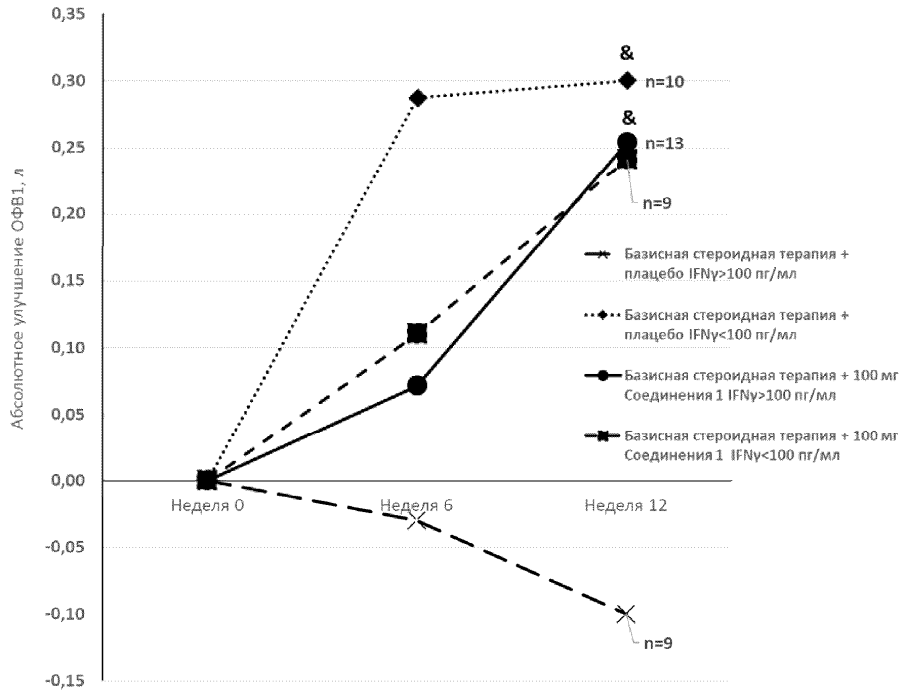
Фиг. 1

### Абсолютное улучшение ОФВ<sub>1</sub>, л



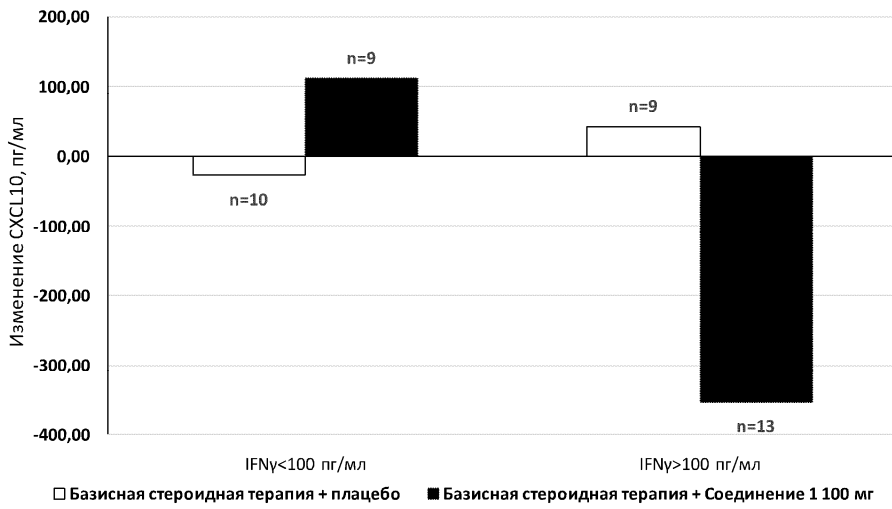
Фиг. 2

Абсолютное улучшение ОФВ1, л

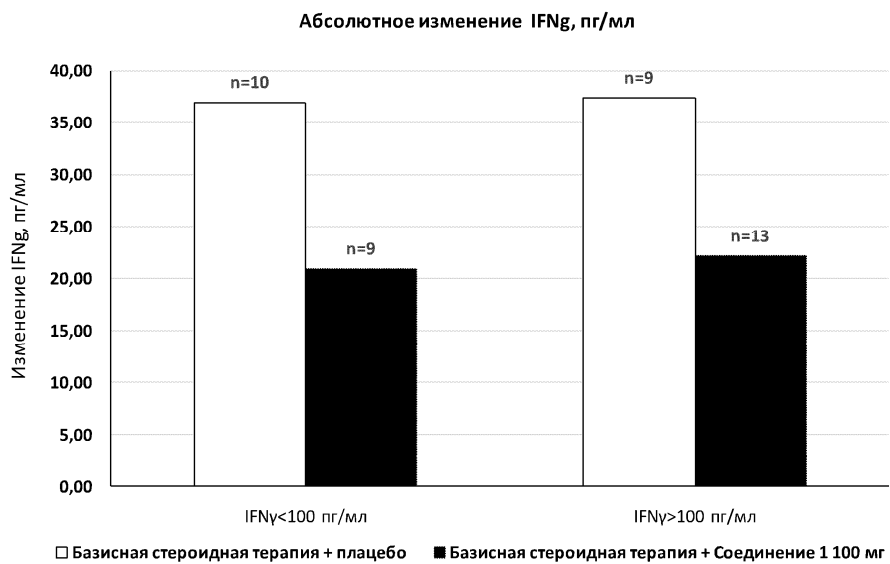


Фиг. 3

Абсолютное изменение CXCL10, пг/мл



Фиг. 4



Фиг. 5

