

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **045566**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.12.06(51) Int. Cl. *A61K 31/4178* (2006.01)
A61K 47/00 (2006.01)(21) Номер заявки
202192894(22) Дата подачи заявки
2018.05.24(54) **НОВЫЕ ИНГИБИТОРЫ ГЛУТАМИНИЛЦИКЛАЗ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**(31) **2017118350; 2017137615**(32) **2017.05.26; 2017.10.27**(33) **RU**(43) **2022.01.26**(62) **201991188; 2018.05.24**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

**ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ
ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ
"ВАЛЕНТА-ИНТЕЛЛЕКТ";
ИП НЕБОЛЬСИН ВЛАДИМИР
ЕВГЕНЬЕВИЧ (RU)**

(56) **US-A1-20160031858**

MIKHAIL A. Podyminogin et al. Synthetic RNA-cleaving molecules mimicking ribonuclease A active center. Design and cleavage of tRNA transcripts. *Nucleic Acids Research*. 1993. Vol. 21, No. 25, p. 5950-5956

ELFRIEDE SCHUHMAN, et al. Bis[platinum(II)] and Bis[palladium(II)] Complexes of α,ω -Dicarboxylic Acid Bis(1,2,4-triaminobutane-N4) Amides. *Inorg. Chem.* 1995-. 34, p. 2316-2322

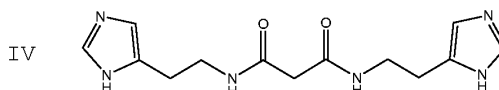
(72) Изобретатель:

**Небольсин Владимир Евгеньевич,
Кромова Татьяна Александровна,
Рыдловская Анастасия Владимировна
(RU)**

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к химии органических соединений, фармакологии и медицине и касается терапии заболеваний, связанных с аберрантной активностью клеток иммунной системы. Более конкретно, изобретение относится к применению соединения формулы IV:



или его фармацевтически приемлемых солей, гидратов или сольватов для предупреждения и/или лечения патологического состояния или заболевания, связанного с активностью глутаминилциклазы или с аберрантным хемотаксисом клеток иммунной системы, где состояние или заболевание выбрано из болевого синдрома, фарингита, риносинусита, острого повреждения легких, лихорадки и аллергического ринита. Данное изобретение также относится к способу лечения заболевания или патологического состояния, включающему введение субъекту, нуждающемуся в лечении, терапевтически эффективного количества соединения формулы IV, или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, где патологическое состояние или заболевание выбрано из болевого синдрома, фарингита, риносинусита, острого повреждения легких, лихорадки и аллергического ринита.

B1**045566****045566****B1**

Область техники

Данное изобретение относится к химии органических соединений, фармакологии и медицине и касается терапии заболеваний, связанных с aberrантной активностью клеток иммунной системы, в частности для терапии заболеваний легких, дыхательных путей и брюшной полости. Также настоящее изобретение касается терапии лучевой болезни и болевого синдрома, а так же других заболеваний посредством применения соединений, обладающих эффективностью в ингибировании фермента глутаминилциклазы, вовлеченной, в частности, в процессы пост-трансляционной модификации хемокинов и хемотаксиса клеток иммунной системы.

Уровень техники

Хемотаксис или направленное движение клеток иммунной системы по градиенту концентрации некоторых эндогенных и экзогенных веществ (хемоаттрактантов) является одной из важнейших составных частей функционирования клеток иммунной системы. Избыточный приток клеток иммунной системы как правило вызывает избыточную активность клеток иммунной системы и повреждению окружающих органов и тканей. Понимание участников и процессов, связанных с процессом хемотаксиса, на молекулярном уровне может привести к новым эффективным подходам в лечении и профилактике целого ряда заболеваний, связанных с aberrантной активностью клеток иммунной системы.

Хемокины семейства CCL (CCL2, CCL7, CCL8, CCL13), являющиеся лигандами рецептора CCR2, являются наиболее мощными факторами хемотаксиса моноцитов и макрофагов в организме млекопитающих (Biochem J. 2012 Mar 1;442 (2):403-12). Хемокины семейства CCL составляют важный класс цитокинов, необходимых для активации нейтрофилов и моноцитов и привлечения этих клеток в очаг воспаления. Однако высокие концентрации хемокинов, как правило, вызывают избыточный приток клеток иммунной системы. Aberrантная активность клеток иммунной системы может привести к серьезным повреждениям окружающих органов и тканей. Например, в ряде случаев продукты окисления липидов могут активировать клетки эндотелия сосудов (интиму), что приводит к выделению CCL2, привлечению макрофагов которые, в свою очередь выделяют маркеры воспаления, провоцирующие повреждение артериальной стенки и развитие атеросклероза (Mol Cell. 1998 Aug; 2(2):275-81; Nature. 1998 Aug 27; 394 (6696):894-7). Аналогичную патогенетическую картину можно наблюдать в случае радиационно-индуцированного повреждения тканей дыхательных путей: повреждение и активация клеток эпителия легких и дыхательных путей приводит к выделению CCL2, что в свою очередь вызывает экстравазацию иммунных клеток и циркулирующих опухолевых клеток в легкие и дыхательные пути (Antioxid Redox Signal. 2018 Apr 2. doi: 10.1089/ars.2017.7458).

Известна роль хемокинов семейства CCL в патофизиологии целого ряда аутоиммунных и аллергических состояний, опосредованных aberrантной активностью моноцитов CCR2⁺, CD14⁺ и CD16b (ревматоидный артрит, рассеянный склероз). Кроме того, хемокины семейства CCL (в частности CCL2) вовлечены в патогенез ожирения, метаболического синдрома, хронической боли, фиброза, неалкогольной жировой болезни печени и некоторых форм рака.

Подавление aberrантной активности клеток иммунной системы, за счет ингибирования CCL-опосредованного хемотаксиса, может быть крайне востребовано для терапии целого круга заболеваний, таких, как острое повреждение легких (ОПЛ), бронхиальная астма, бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких, болезнь Крона, диабетическая нефропатия, и т.д.

Например, в случае диабетической нефропатии воздействие глюкозы в высоких концентрациях приводит к увеличению секреции CCL2 тубулярными клетками почек, что в свою очередь вызывает миграцию моноцитов (Kidney Int. 2006 Jan; 69(1):73-80). Увеличение концентрации моноцитов в тканях почек и их созревание в макрофаги, вызывает развитие aberrантного ответа ассоциированного с выделением большего количества хемокинов и активных форм кислорода, повреждающих окружающие клетки почек (Mediators Inflamm. 2012;2012:146154). Повреждение ткани почек приводит к развитию и сохранению aberrантной активности клеток иммунной системы и дальнейшему разрушению тканей почек, а блокада взаимодействия CCL2/CCR2 низкомолекулярными антагонистами снижает выраженность патологии (Nephrol Dial Transplant. 2013 Jul; 28(7):1700-10). Аналогичные процессы характерны для патогенеза неалкогольной жировой болезни печени: накопление жирных кислот в клетках печени приводит к активации сигнального пути NF-κB и развитию воспалительной реакции, индуцирующей высвобождение провоспалительных цитокинов, таких как IL-6 и CCL2. Высвобождение провоспалительных цитокинов приводит к миграции моноцитов в очаг воспаления развитие aberrантного ответа ассоциированного с выделением большего количества хемокинов и активных форм кислорода, повреждающих окружающие клетки (Int J Exp Pathol. 2013 Jun; 94(3):217-225).

Члены семейства CCL (CCL2, CCL7, CCL8, CCL13), фракталкин, а также ряда других гормонов и секретлируемых белков, содержат остаток пироглутаминовой кислоты (pE), роль которого заключается в защите от деградации аминопептидазами (Chem Immunol. 1999; 72:42-56; Biochemistry. 1999 Oct 5;38 (40) :13013-25). Пироглутаминирование N-концевого остатка катализируется ферментом глутаминилциклазой (QPCT или QC) (J Biol Chem. 2003 Dec 12; 278(50):49773-9; J Mol Biol. 2008 Jun 20; 379 (5):966-80). Глутаминилциклаза обладает широкой субстратной специфичностью и участвует в посттрансляционной модификации целого ряда пептидных молекул. В исследованиях субстратной специфичности глутаминил-

циклазы было показано, что фермент может катализировать пироглутаминирование различных субстратов, вне зависимости от длины полипептидной цепи (FEBS Lett. 2004 Apr 9; 563(1-3):191-6, J Biol Chem. 2011 Apr 8; 286(14):12439-49).

В ходе экспериментальных исследований было показано, что ингибирование глутаминилциклаз приводит к резкому снижению хемоаттракторной активности непироглутаминированных форм хемокинов CCL2, CCL7, CCL8 и CCL13 (Biochem. J. (2012) 442, 403-412) и фракталкина (Biosci Rep. 2017 Aug 23;37(4)). Таким образом ингибиторы глутаминилциклазы очевидно могут применяться для терапии широкого круга заболеваний, и в частности, заболеваний легких и дыхательных путей, таких, как бронхиальная астма, острый и хронический бронхит, фарингит, эмфизема легкого, ринит, риносинусит и хроническая обструктивная болезнь легких. Патогенез указанных заболеваний связан с избыточным производством цитокинов и в частности моноцитарных хемоаттрактантных белков CCL2 и CCL7 (Am J Respir Cell Mol Biol. 2014 Jan; 50(1):144-57) и фракталкина (Expert Opin Ther Targets. 2010 Feb; 14(2):207-19), являющихся субстратами глутаминилциклазы (Biosci Rep. 2017 Aug 23;37(4). pii: BSR20170712; EMBO Mol Med. 2011 Sep; 3(9):545-58). Было показано, что нейтрализация CCL2 и CCL7 с использованием антител значительно уменьшает приток лейкоцитов, моноцитов и нейтрофилов в дыхательные пути экспериментальных животных (Am J Respir Cell Mol Biol. 2014 Jan; 50(1):144-57).

Воздействие бактериальных липополисахаридов, липотейхоевой кислоты или других раздражителей на слизистую оболочку органов дыхательной системы приводит к увеличению секреции CCL2 клетками гладкой мускулатуры бронхов (Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2012 Apr 15; 302(8):L785-92) и росту концентрации CCL2 в бронхоальвеолярном лаваже (Mol. Immunol. 2011 Jul; 48(12-13):1468-76). Увеличение концентрации CCL2 в свою очередь вызывает миграцию эозинофилов, моноцитов и базофилов и развитие aberrантного ответа, ассоциированного с выделением большего количества хемокинов (TNF α , IL-1, IL-6, IL-4) и активных форм кислорода, повреждающих окружающие клетки бронхов и органов дыхания (Immunobiology. 2016 Feb; 221(2):182-7; Int J Biol Sci. 2012; 8(9):1281-90; Mol Immunol. 2013 Nov; 56(1-2):57-63). Повреждение бронхов приводит к развитию и сохранению aberrантной активности клеток иммунной системы, и дальнейшему разрушению тканей органов дыхания. В *in vivo* моделях аллергической астмы блокада взаимодействия CCL2/CCR2 низкомолекулярными антагонистами показала значительную эффективность (Int Arch Allergy Immunol. 2015;166(1):52-62).

Важно отметить, что CCL2-опосредованное развитие нейтрофильного воспаления развитие aberrантного ответа, ассоциированного с выделением пирогенных цитокинов (TNF α , IL-1, IL-6) приводит к повышению температуры и развитию лихорадки (J Infect Dis. 1999 Mar; 179 Suppl 2:S294-304; Front Biosci. 2004 May 1; 9:1433-49).

Помимо лихорадки и повышенной температуры, болевой синдром так же является крайне распространенным симптомом различных заболеваний. Очевидно, что снижение выраженности aberrантного ответа ассоциированного с выделением большего количества активных форм кислорода, повреждающих окружающие ткани, само по себе должно приводить к снижению выраженности болевого синдрома. Однако в недавних работах была показана ключевая роль фракталкина в патогенезе хронической боли (J Neurochem. 2017 May; 141(4):520-531).

Ингибиторы глутаминилциклазы могут применяться для терапии различных аутоиммунных заболеваний, в частности ревматоидного артрита и псориаза.

Фракталкин, является одним из ключевых провоспалительных медиаторов, участвующих в развитии аутоиммунных заболеваний. Взаимодействие между фракталкином и его уникальным рецептором (CX3CR1) индуцирует клеточную адгезию, хемотаксис и выживаемость клеток (Mol Interv. 2010 Oct; 10(5):263-70). Уровень фракталкина повышен у пациентов с ревматоидным артритом (РА) (Mod Rheumatol. 2017 May; 27(3):392-397) и псориазом (Ann Clin Lab Sci. 2015 Fall; 45(5):556-61) коррелирует с активностью заболевания. Фракталкин экспрессируется на фибробластоподобных синовиоцитах и эндотелиальных клетках в синовиальной ткани пациентов с ревматоидным артритом. При псориазе, высокие уровни продукции фракталкина наблюдаются в дермальных сосочках и у антигенпредставляющих клеток (Br J Dermatol. 2001 Jun; 144(6):1105-13). Экспрессия фракталкина усиливается фактором некроза опухоли- α и интерфероном- γ и при ревматоидном артрите, способствует миграции моноцитов, Т-клеток и предшественников остеокластов в синовиальную ткань (Mod Rheumatol. 2017 May; 27(3):392-397). Повышенная экспрессия фракталкина у дермальных сосочков дает правдоподобное объяснение миграции и накопления Т-клеток в этих местах при псориазе (Br J Dermatol. 2001 Jun; 144(6):1105-13). Фракталкин также индуцирует образование воспалительных медиаторов макрофагами, Т-клетками и фибробластоподобными синовиоцитами. Более того, фракталкин способствует ангиогенезу и остеокластогенезу. В модели коллаген-индуцированного артрита у мышей использование антител к фракталкину позволило существенно облегчить течение патологии (Mod Rheumatol. 2017 May; 27(3):392-397).

На основании результатов недавних научных исследований можно утверждать, что ингибирование CCL-опосредованного хемотаксиса является новым перспективным терапевтическим подходом к лечению лучевой болезни (Antioxid Redox Signal. 2018 Apr 2. doi: 10.1089/ars.2017.7458, Int J Radiat Biol. 2015 Jun; 91(6): 510-8). В моделях на животных было показано, что выраженность радиационно-

индуцированной дисфункции сосудов может быть эффективно снижена за счет ингибирования CCL-опосредованных сигнальных путей.

Использование животных, нокаутных по гену рецептора CCL2, равно как при использовании антагонистов указанного рецептора блокирует радиационно-индуцированное изменение морфологии и деструкцию эндотелиальных клеток, и предотвращает развитие воспаления дыхательных путей непосредственно после радиационного облучения (Antioxid Redox Signal. 2018 Apr 2. doi: 10.1089/ars.2017.7458). Более того, подавление CCL-опосредованных сигнальных путей позволяет существенно снизить выраженность радиационно-индуцированного фиброза легких, являющегося одним из основных "отложенных" побочных эффектов радиационного облучения.

Таким образом, на основании литературных данных можно заключить, что стратегия, направленная на ингибирование глутаминилциклазы, является возможным подходом к лечению аутоиммунных заболеваний, ожирения, заболеваний легких, дыхательных путей и брюшной полости, лучевой болезни и болевого синдрома.

К настоящему времени известны ингибиторы глутаминилциклазы, включающие сульфоллипиды (WO 2017/046256), производные флавоноидов (Bioorg Med Chem. 2016 May 15; 24(10):2280-6), производные пиридина (US 2015/0291632) и некоторые небольшие молекулы, описанные в работах последнего времени (J Med Chem. 2017 Mar 23; 60(6):2573-2590; WO 2014/193974, US 2015/0291557). Наиболее близкие аналоги соединения, являющегося предметом настоящего изобретения, приведены в публикациях компании Probiodrugs Aktiengesellschaft (J Biol Chem. 2003 Dec 12; 278(50):49773-9). В данной работе описаны ингибиторы глутаминилциклазы на основе производных имидазола. Однако, в структурах соединений, опубликованных компанией Probiodrugs Aktiengesellschaft, имидазол содержит алифатический заместитель по одному из атомов азота имидазольного цикла. Введение алифатического заместителя снижает метаболическую стабильность соединений. Кроме того, введение алифатического заместителя увеличивает гидрофобность соединений и облегчает проникновение соединения через гематоэнцефалический барьер, что явно излишне для подавления aberrантной активности клеток иммунной системы и потенциально может привести к возникновению побочных эффектов.

На сегодняшний день нет ни одного препарата, действующего как ингибитор глутаминилциклазы, который бы применяли в терапии заболеваний, связанных с aberrантной активностью клеток иммунной системы, поэтому сохраняется потребность в создании и внедрении для использования в терапии новых эффективных лекарственных средств на основе ингибиторов глутаминилциклазы.

Данное изобретение касается применения химических соединений, обладающего эффективностью в ингибировании глутаминилциклазы, в терапии заболеваний дыхательных путей и брюшной полости, лучевой болезни и различных видов болевого синдрома, а также других заболеваний, связанных с aberrантной активностью клеток иммунной системы.

Краткое описание чертежей

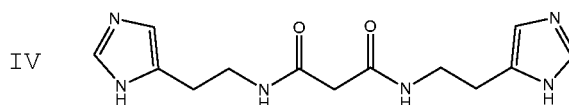
Фиг. 1 - приток клеток воспаления в бронхоальвеолярное пространство при изучении специфической фармакологической активности Соединения 1 на модели острой астмы у морских свинок ($M \pm m$, $n=10$).

Раскрытие изобретения

Задачей настоящего изобретения является разработка новых лекарственных средств, являющихся ингибиторами глутаминилциклазы и эффективных для лечения заболеваний, связанных с aberrантной активностью клеток иммунной системы, в особенности заболеваний легких, дыхательных путей и брюшной полости, лучевой болезни и болевого синдрома, а также прочих заболеваний, связанных с aberrантной активностью клеток иммунной системы.

Техническим результатом данного изобретения является разработка и получение эффективного ингибитора глутаминилциклазы, характеризующегося высокой ингибирующей активностью, позволяющей использовать данного ингибитора для лечения заболеваний, связанных с aberrантной активностью клеток иммунной системы, в частности заболеваний легких и дыхательных путей, таких как фарингит, ринит (в частности аллергический ринит), риносинусит, бронхиальная обструкция; болевого синдрома, а так же прочих заболеваний связанных с aberrантной активностью клеток иммунной системы, в частности с aberrантным хемотаксисом клеток иммунной системы.

Указанный технический результат достигается путем применения соединения формулы IV:



Указанный технический результат достигается также посредством применения соединения IV или его фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов для получения фармацевтической композиции для предупреждения и/или лечения расстройства, связанного с активностью глутаминилциклазы.

Указанный технический результат достигается также посредством применения соединения IV или его солей, гидратов, сольватов для получения фармацевтической композиции для предупреждения и/или лечения расстройства, связанного с aberrантной активностью клеток иммунной системы, в частности с

аберрантным хемотаксисом клеток иммунной системы.

Кроме того, изобретение предусматривает фармацевтические композиции для предупреждения и/или лечения расстройства, связанного с активностью глутаминилциклазы и/или с аберрантной активностью клеток иммунной системы, в частности с аберрантным хемотаксисом клеток иммунной системы, и характеризующиеся тем, что они содержат эффективное количество соединения по изобретению и, по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В некоторых вариантах воплощения изобретения вспомогательное вещество представляет собой фармацевтически приемлемый носитель и/или эксципиент.

Изобретение также включает способ предупреждения и/или лечения расстройства, связанного с активностью глутаминилциклазы в организме, включающий введение в указанный организм фармацевтической композиции по изобретению. Такое расстройство, связанное с активностью глутаминилциклазы, представляет собой заболевание, связанное с аберрантной активностью клеток иммунной системы, в частности с аберрантным хемотаксисом клеток иммунной системы, в особенности заболевание легких и дыхательных путей, а также состояние, выбранное из болевого синдрома и лихорадки. В некоторых неограничивающих вариантах воплощения изобретения заболевание легких и дыхательных путей представляет собой фарингит, риносинусит, острое повреждение легких, и аллергический ринит.

В частных случаях воплощения изобретения организм представляет собой человека или животного.

Подробное раскрытие изобретения

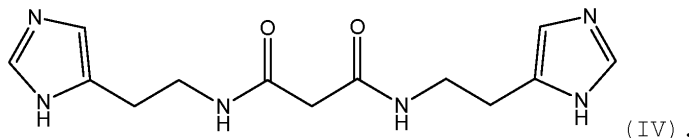
Получение соединения IV, как и ряда других химических соединений, описано в заявке на изобретение RU 2013/116822. В указанной патентной заявке описаны производные бисамидов дикарбоновых кислот, обладающие способностью к комплексообразованию или хелатированию ионов металлов, а также их применение в качестве средства для профилактики и/или лечения вирусного гепатита, ВИЧ-инфекции, онкологических, нейродегенеративных, сердечнососудистых, воспалительных заболеваний, диабета, геронтологических заболеваний, заболеваний, вызываемых токсинами микроорганизмов, а также алкоголизма, алкогольного цирроза печени, анемии, поздней порфирии, отравлений солями переходных металлов.

В ходе исследований специфической фармакологической активности соединения формулы IV авторами настоящего изобретения было неожиданно обнаружено, что соединение формулы IV влияют на хемотаксис клеток иммунной системы. Снижение притока клеток иммунной системы может применяться в терапии целого ряда заболеваний, связанных с аберрантной активностью клеток иммунной системы, в частности заболеваний легких и дыхательных путей, таких как заболевание легких и дыхательных путей представляет собой фарингит, риносинусит, острое повреждение легких, и аллергический ринит.

Поскольку влияние на хемотаксис не может быть предсказано или объяснено способностью соединения к комплексообразованию или хелатированию ионов металлов, была предпринята попытка поиска возможных терапевтических мишеней. В ходе исследований авторы настоящего изобретения обнаружили, что наблюдаемый терапевтический эффект соединений формулы IV связан со способностью данного соединения подавлять активность глутаминилциклазы. Таким образом, соединение IV является новым ингибитором глутаминилциклазы, который влияет на хемотаксис клеток иммунной системы и может применяться для терапии заболеваний, связанных с аберрантной активностью клеток иммунной системы, в частности заболеваний легких и дыхательных путей, таких как фарингит, риносинусит, острое повреждение легких, и аллергический ринит, а также лихорадки и болевого синдрома.

Термины и определения

Термин "Соединение IV" относится к N,N'-бис[2-(1H-имидазол-4-ил)этил]малонамиду, также представленному структурной формулой:



Термин "С", когда он используется со ссылкой на температуру, означает стоградусную шкалу или температурную шкалу Цельсия.

Термин "IC₅₀" означает концентрацию тестируемого соединения, при которой достигается полумаксимальное ингибирование фермента.

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, например, с помощью ионного обмена. 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, глюко-

нат, 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, толуолсульфонат (тозилат), ундеканат, валериат и подобные.

Термин "сольват" используется для описания молекулярного комплекса, содержащего соединение по изобретению и одну или более молекул фармацевтически приемлемого растворителя, например этанола. Термин "гидрат" используется, когда указанным растворителем является вода.

Термин "аберрантная активность" клеток иммунной системы в настоящем документе означает активность, существенно отличающуюся от базового уровня активности клеток иммунной системы в организме при отсутствии патологии. Аберрантная активность может быть вызвана избыточным притоком клеток иммунной системы к органу или ткани, нарушением процессов, приводящих к активации клеток иммунной системы, дерегулированием процессов связанных с гибелью клеток иммунной системы, а также другими факторами.

Термин "вспомогательное вещество" означает любое фармацевтически приемлемое вещество неорганического или органического происхождения, входящее в состав лекарственного препарата или используемое в процессе производства, изготовления лекарственного препарата для придания ему необходимых физико-химических свойств.

Термин "среда RPMI" (англ. Roswell Park Memorial Institute medium) означает среду для культур клеток и тканей. RPMI традиционно используется для выращивания лимфоидных клеток человека. Среда содержит значительное количество фосфата и имеет состав для выращивания в атмосфере с содержанием углекислого газа 5%.

Термин "глутаминилциклаза" означает фермент аминоксилтрансферазу, участвующую в преобразовании N-концевой глутамина в пироглутамин в различных пептидных субстратах. Образование N-концевого пироглутамата защищает биологически активные пептиды, гормоны и хемокины (например, тиреотропин-высвобождающий гормон, β -хемокиновый лиганд-2) от деградации экзопептидазами и в некоторых случаях может увеличивать аффинность лигандов к их рецепторам.

Термин "хемотаксис" означает направленное движение клеток в ответ на химический раздражитель. В основе хемотаксиса лежит способность клетки отвечать на градиент концентрации хемотаксического медиатора. Хемотаксис является тем процессом, благодаря которому клетки иммунной системы покидают сосудистое русло и мигрируют в поврежденную ткань. Ведущую роль в хемотаксисе играют хемотаксические вещества (хемотактанты). Одним из наиболее мощных хемотактантов для моноцитов и макрофагов является хемокин CCL2.

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 человека, 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.

Соединение IV перспективны для лечения заболеваний, связанных с аберрантной активностью клеток иммунной системы, в особенности заболеваний, связанных с аберрантным хемотаксисом клеток иммунной системы, в частности для терапии заболеваний легких и дыхательных путей, таких как фарингит, риносинусит, острое повреждение легких, и аллергический ринит, а также лихорадки и болевого синдрома имеющих как системный, так и локальный характер, в том числе, обусловленных первичными патологическими изменениями, или связанных с различными заболеваниями или длительным приемом некоторых лекарственных препаратов. В некоторых частных вариантах соединения по изобретению могут быть использованы для лечения других заболеваний, связанных с аберрантной активностью клеток иммунной системы.

Способ терапевтического применения соединений

Предмет данного изобретения также включает введение субъекту, нуждающемуся в соответствующем лечении, терапевтически эффективного количества одного или нескольких соединений по изобретению. Под терапевтически эффективным количеством подразумевается такое количество одного или нескольких соединений, 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 лечения с другими препаратами и т.п.

Соединения по изобретению или фармацевтическая композиция, содержащая одного или нескольких соединений, может быть введена в организм пациента в любом количестве (предпочтительно, суточная доза действующего вещества составляет до 0,5 г на пациента в сутки, наиболее предпочтительно, суточная доза составляет 5-50 мг/сутки) 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, одного или нескольких соединений могут 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 соединения по изобретению используются 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.

Фармацевтические композиции

Изобретение также относится к фармацевтическим композициям, которые содержат формулы (А), в частности, соединения I-X (или пролекарственную форму или другое фармацевтически приемлемое производное) и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей, адъювантов, растворителей и/или наполнителей, таких, которые могут быть введены в организм пациента совместно с соединением, составляющим суть данного изобретения, и которые не влияют на фармакологическую активность этого соединения, и являются нетоксичными при введении в дозах, достаточных для доставки терапевтического количества соединения.

Фармацевтические композиции, заявляемые в данном изобретении, содержат одного или нескольких соединений формулы (А) совместно с фармацевтически приемлемыми носителями, которые могут включать в себя любые растворители, разбавители, дисперсии или суспензии, поверхностно-активные вещества, изотонические агенты, загустители и эмульгаторы, консерванты, вяжущие вещества, скользкие материалы и т.д., подходящие для конкретной формы дозирования. Материалы, которые могут служить фармацевтически приемлемыми носителями, включают, но не ограничиваются, моно- и олигосахаридами, а также их производными; желатин; тальк; эксципиенты, такие как какао-масло и воск для суппозиторий; масла, такие как арахисовое, хлопковое, сафроловое, кунжутное, оливковое, кукурузное и соевое масло; гликоли, такие как пропиленгликоль; сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; агар; буферные вещества, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; альгиновая кислота; апирогенная вода; изотонический раствор, раствор Рингера; этиловый спирт и фосфатные буферные растворы. Также в составе композиции могут быть другие нетоксичные совместимые скользкие вещества, такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния, а также красители, пленкообразователи, подсластители, вкусовые добавки и ароматизаторы, консерванты и антиоксиданты.

Предметом данного изобретения являются также лекарственные формы - класс фармацевтических композиций, состав которых оптимизирован для определенного пути введения в организм в терапевтически эффективной дозе, например, для введения в организм орально, местно, ингаляционно, например, в виде ингаляционного спрея, или внутрисосудистым способом, интраназально, подкожно, внутримышечно, а также инфузионным способом, в рекомендованных дозировках.

Лекарственные формы данного изобретения могут содержать составы, полученные методами использования липосом, методами микрокапсулирования, методами приготовления наночастиц препарата, или другими методами, известными в фармацевтике.

При получении композиции, например в форме таблетки, активное начало смешивают с одним или несколькими фармацевтическими эксципиентами, такими как желатин, крахмал, лактоза, стеарат магния, тальк, кремнезем, арабийская камедь, маннит, микрокристаллическая целлюлоза, гипромеллоза или аналогичные соединения.

Таблетки можно покрыть сахарозой, целлюлозным производным или другими веществами, подходящими для нанесения оболочки. Таблетки могут быть получены различными способами, такими как непосредственное сжатие, сухое или влажное гранулирование или горячее сплавление в горячем состоянии.

Фармацевтическую композицию в форме желатиновой капсулы можно получить, смешивая активное начало с другими веществами и заполняя полученной смесью мягкие или твердые капсулы.

Для введения парентеральным путем используются водные суспензии, изотонические солевые растворы или стерильные растворы для инъекций, которые содержат фармакологически совместимые аген-

ты, например пропиленгликоль или бутиленгликоль.

Примеры фармацевтических композиций

Соединение формулы IV, описанное в данном изобретении, могут быть использованы для профилактики и/или лечения болезней человека, или животных в виде следующих составов (под "веществом" понимается соединение формулы IV):

таблетка I, мг/таблетка:
 вещество 0.5;
 микрокристаллическая целлюлоза 66.5;
 карбоксиметилкрахмал натрия 2,3;
 магния стеарат 0.7;
 таблетка II, мг/таблетка:
 вещество 5.0;
 микрокристаллическая целлюлоза 62.0;
 карбоксиметилкрахмал натрия 2,3;
 магния стеарат 0.7;
 таблетка III, мг/таблетка:
 вещество 50;
 микрокристаллическая целлюлоза 620;
 карбоксиметилкрахмал натрия 23;
 магния стеарат 7;
 таблетка IV, мг/таблетка:
 вещество 50;
 лактоза Ph. Eur 223.75;
 кроскармеллоза натрия 6.0;
 кукурузный крахмал 15;
 поливинилпироллидон (5% моб паста) 2.25;
 стеарат магния 3.0;
 таблетка V, мг/таблетка:
 вещество 200;
 лактоза Ph. Eur 182.75;
 кроскармеллоза натрия 12.0;
 кукурузный крахмал (5% об. паста) 2.25;
 стеарат магния 3.0;
 капсула, мг/капсула:
 вещество 10;
 лактоза Ph. Eur 488.5;
 магнезия 1.5;
 состав для инъекций I (50 мг/мл):
 вещество 5.0% w/v;
 1М раствор гидроксида натрия 15.0% w/v;
 1М раствор соляной кислоты до pH 7.6;
 полиэтиленгликоль 400 4.5% w/v;
 вода для инъекций до 100%;
 мазь, мл:
 вещество 40 мг;
 этанол 300 мкл;
 вода 300 мкл;
 1-додecilазациклогептанон 50 мкл;
 пропиленгликоль до 1 мл.

Данные составы могут быть приготовлены в соответствии со стандартными фармацевтическими методиками. Таблетки (I)-(II) могут быть покрыты кишечнорастворимой оболочкой с использованием, например, фталата ацетата целлюлозы.

Применение соединения IV в комбинированной терапии

Несмотря на то, что соединение IV могут вводить в качестве индивидуального активного фармацевтического средства, их также можно использовать в сочетании с одним или несколькими другими агентами, в частности, другой агент может представлять собой антибиотик, НПВС или другое противовоспалительное средство, антигипертензивное средство, глюкокортикостероид, моноклональное антитело и т.д. При совместном приеме внутрь 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 соединений 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, также как и одновременно доставку в нескольких, отдельных лекарственных формах для каждого соединения соответственно.

Таким образом, введение соединения IV 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 лекарственное средство представляет собой фиксированную дозу, такая комбинация использует соединения данного изобретения в приемлемом дозовом диапазоне. Соединение IV по данному изобретению также могут быть введены в организм пациента последовательно с другими агентами, в том случае, когда комбинация этих препаратов невозможна. Изобретение не ограничено последовательностью введения; соединения данного изобретения могут быть введены в организм пациента совместно, до или после введения другого препарата.

Примеры

Получение соединений по изобретению.

Способы получения соединения IV раскрыты в заявке на изобретение RU 2013/116822. В той же заявке описана способность подобных соединений к комплексообразованию или хелатированию ионов металлов.

Характеристика биологической активности соединений по изобретению.

Биологическая активность соединения IV была изучена в различных *in vitro* и *in vivo* экспериментах. Исследования биологической активности соединения IV *in vitro*, позволили установить, что соединение IV так же являются ингибиторами фермента глутаминилциклазы и, таким образом, действие соединения IV на хемотаксис клеток иммунной системы может быть опосредованно ингибированием активности глутаминилциклазы.

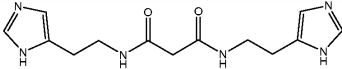
Исследование влияния соединения IV на ферментативную активность глутаминилциклазы человека *in vitro*.

В ходе исследований влияния соединения IV, являющихся предметом настоящего изобретения, на ферментативную активность глутаминилциклазы *in vitro* впервые было обнаружено прямое ингибирующее действие соединения IV на рекомбинантную внутриклеточную глутаминилциклазу человека.

Активность глутаминилциклазы при различных концентрациях соединения IV изучалась при 25°C с использованием флуоресцентного субстрата L-глутаминил 2-нафтиламида (Gln-bNA) (Anal Biochem. 2002 Apr 1; 303(1):49-56). Реакционная смесь объемом 100 мкл содержала 50 мкМ флуорогенного субстрата; ~0,2 единицы пироглутаминил аминопептидазы человека (1 единица определяется как количество, гидролизующее 1 микромоль pGlu-bNA в мин), и аликвоту рекомбинантной внутриклеточной глутаминилциклазы человека (gQC) в 50 mM трисаминометан-HCl и 5% глицерине, pH 8,0. Реакцию инициировали добавлением к реакционной смеси аликвоты глутаминилциклазы, инкубированной с соединением IV в течение 5 мин.

Таблица 1

Влияние соединения IV на ферментативную активность глутаминилциклазы человека *in vitro*

№	Соединение	IC ₅₀ , мкМ	K _i , мкМ
IV		6.3	3.50

Дальнейшее протекание реакции отслеживали спектрофотометрически (длина волны возбуждения и эмиссии составляли 320 и 410 нм). Ферментативную активность определяли по количеству выделившегося 2-нафтиламида (bNA), рассчитанному по калибровочной кривой. Значения IC₅₀ рассчитывали с помощью нелинейной регрессии кривой "концентрация ингибитора"- "ферментативная активность". В качестве вещества сравнения использовали известный ингибитор глутаминилциклаз - соединение PBD150 (J Med Chem. 2006 Jan 26; 49(2):664-77).

В результате эксперимента было установлено, что соединение IV ингибирует активность глутаминилциклазы с IC₅₀ в диапазоне от 0,8 до 20 мкМ (см. табл. 1).

Исследование активности соединения IV *in vivo* на модели аллергического ринита у морских свинок.

Модель аллергического ринита реализовали по стандартной методике (Int Immunopharmacol. 2013 Sep; 17(1):18-25). Морских свинок (250-300 г) иммунизировали 4х кратным (на 0, 7, 14 и 21 сутки) внутрибрюшинным введением смеси овальбумина (100 мкг/свинка) и гидроксида алюминия (5 мг/свинка), разведенных и суспендированных в физиологическом растворе. На 28-е сутки исследования раствор овальбумина (60 мг/мл) животным вводили интраназально по 20 мкл в каждую ноздрю. На 35-е сутки

животным вводили раствор овальбумина (200 мкг/мл, 25 мкл) внутрикожно, предварительно выбрив участок кожи на спине. Подтверждением наличия сенсибилизации было формирование отека и покраснения в месте инъекции. На 42-е сутки исследования проводили интраназальное введение раствора овальбумина (60 мг/мл, 20 мкл/ноздра). С целью контроля формирования именно аллергического воспаления была сформирована группа ложноиммунизированных животных: на 0, 7, 14 и 21 сутки свинки получали раствор гидроксида алюминия (5 мг/свинка), на 28-е и 35-е сутки - физ. раствор, на 42-е овальбумина (60 мг/мл, 20 мкл/ноздра).

Соединение IV (0.14, 1.4 мг/кг) вводили животным внутривенно однократно за 3 ч до последнего интраназального введения овальбумина.

В течение 2 ч после последнего введения овальбумина проводили оценку клинических проявлений ринита: подсчитывали количество чихов, почесываний носа.

Результаты исследований представлены в табл. 2.

Учет клинических проявлений аллергического ринита в течение 2 ч после последнего интраназального введения овальбумина животным показал выраженное увеличение у экспериментальных животных количества чихов и почесываний носа, что свидетельствует о корректности реализованной модели аллергического ринита.

Таблица 2
Клинические проявления аллергического ринита у морских свинок
при терапии животных соединением IV ($M \pm m$, n=10)

Группа	Количество чихов/2 часа	Количество почесываний носа/2 часа
Ложная иммунизация	3,2±1,06	6,5±2,33
Контроль	15,2±2,1*	20,8±4,2*
Соединение IV (0.14 мг/кг)	1,4±0,67 &	5,3±1,14
Соединение IV (1.4 мг/кг)	1,4±0,6 &	1,8±1&

Внутрижелудочное введение морским свинкам соединения IV выражено снижало количество клинических проявлений ринита. Полученные результаты дают основание заключить, что соединение IV оказывает выраженное терапевтическое действие при аллергическом рините.

Исследование активности соединения IV модели липополисахарид-индуцированного острого поражения легких у крыс.

Модель липополисахарид-индуцированного острого поражения легких реализовали по стандартной методике [Lin Tong, Jing Bi, Xiaodan Zhu, Guifang Wang, Jie Liu, Linyi Rong, Qin Wang, Nuo Xu, Ming Zhong, Duming Zhu, Yuanlin Song, Chunxue Bai. Keratinocyte growth factor-2 is protective in lipopolysaccharide-induced acute lung injury in rats//Respiratory Physiology & Neurobiology. 2014. V. 201. P. 7-14]. Самкам крыс линии Вистар эндотрахеально вводили раствор липополисахарида (ЛПС), приготовленный на физиологическом растворе. Животным группы ложной патологии вводили физиологический раствор в том же объеме. Через 48 ч после введения ЛПС у животных отбирали бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ). Взятие БАЛ проводили под наркозом путем промывания легких 5-ю мл подогретого до 37°C физиологического раствора через трахею при помощи шприцевого дозатора.

В жидкости бронхоальвеолярного смыва с помощью камеры Горяева подсчитывали абсолютное количество клеточных элементов в 1 мкл смыва. Затем бронхоальвеолярный лаваж центрифугировали при 200 г в течение 10 мин. Из осадка клеток готовили мазки, которые в дальнейшем фиксировали в метаноле и окрашивали по Романовскому-Гимзе для подсчета цитогаммы.

Соединение IV вводили крысам двукратно, внутривенно, за 1 ч до введения ЛПС и через 24 ч после введения ЛПС.

Результаты исследования показали, что внутривенное введение соединения IV снижает приток клеток воспаления в бронхоальвеолярное пространство (табл. 3). Это дает основание заключить, что соединение IV оказывает противовоспалительное действие при поражении легкого.

Таблица 3

Количество клеточных элементов в бронхоальвеолярном лаваже крыс на модели ЛПС-индуцированного острого поражения легких ($M \pm m$, $n=10$)

Группы	Доза соединения, мг/кг	Количество клеточных элементов в 1 мкл бронхоальвеолярном лаваже				
		Лейкоциты	Нейтрофилы	Эозинофилы	Макрофаги	Лимфоциты
Интактные	-	2263±311	199±59	0±0	2063±265	0±0
Ложная патология		3434±351	825±115	0±0	2609±302	0±0
Контроль	-	12937±1837,5*#	3304±597*#	0±0	9633±1502*#	0±0
Соединение IV	1.8	4485±815* &	785±181&	0±0	3699±653&	0±0

Примечания:

* отличие от группы интактных по критерию Краскела-Уоллиса при $p < 0,05$;

отличие от группы ложной патологии по критерию Краскела-Уоллиса при $p < 0,05$;

& отличие от группы контроля по критерию Краскела-Уоллиса при $p < 0,05$.

Исследование активности Соединения IV, на модели лихорадочной реакции у крыс.

Модель лихорадочной реакции реализовали по стандартной методике [J Neurosci Methods. 2005. V. 147. P. 29-35]. Крысам линии Wistar подкожно вводили 20% суспензии пекарских дрожжей (12 мл/кг). Соединения IV вводили однократно, внутривенно, через 14 ч после введения дрожжей. Ректальную температуру измеряли электротермометром до введения пирогена и на самой высокой точке развития термической реакции - через 19 ч после него. Антипирогенное действие соединений исследовалось в 2-7 экспериментах.

Результаты исследования показали, что внутривенное введение исследуемых соединений снизило прирост ректальной температуры тела крыс (табл. 4 и 5). Полученные данные позволяют заключить, что соединение IV оказывает антипирогенное действие.

Таблица 4

Прирост ректальной температуры тела через 19 ч после подкожного введения дрожжей крысам, °C ($M \pm m$, $n=30-90$)

Группа	Доза соединения, мг/кг	Количество животных в группе	Прирост ректальной температуры тела, °C
Интактные	-	70	0,30±0,10
Контроль	-	90	1,90±0,10*
Соединение VI	0.018	40	0,90±0,10*&
	0.18	30	1,00±0,20*&

Примечания:

* отличие от группы интактных по t-критерию Стьюдента при $p < 0,05$;

& отличие от группы контроля по t-критерию Стьюдента при $p < 0,05$.

Таблица 5

Прирост ректальной температуры тела через 19 ч после подкожного введения дрожжей крысам, °C ($M \pm m$, $n=40-70$)

Группа	Доза соединения, мг/кг	Количество животных в группе	Прирост ректальной температуры тела, °C
Интактные	-	50	0,03±0,07
Контроль	-	70	1,75±0,07*
Соединение IV	0.018	40	1,18±0,08*&
	0.06	40	1,28±0,07*&
	0.18	50	1,36±0,05*
	0.6	40	1,27±0,09*&

Примечания:

* отличие от группы интактных по критерию Краскела-Уоллиса при $p < 0,05$;

& отличие от группы контроля по критерию Краскела-Уоллиса при $p < 0,05$.

Исследование активности соединения IV на модели специфической болевой реакции методом химического раздражения брюшины (тест "уксусные корчи").

Модель специфической болевой реакции методом химического раздражения брюшины (тест "уксусные корчи") реализовали по стандартной методике. Для проведения теста "уксусные корчи" мышам линии Balb/c интраперитонеально вводили 1% уксусную кислоту в объеме 10 мл на 1 кг массы животного. Соединения IV вводили внутривентриально, однократно, за 1 ч до введения уксусной кислоты. Оценивали количество корчей (судорожные сокращения брюшных мышц, сопровождающихся вытягиванием задних конечностей и прогибанием спины) за 15 мин после введения уксусной кислоты.

Результаты исследования показали, что внутривентриальное введение соединения IV, выражено снижает количество корчей у мышей, вызванных внутривентриальным введением уксусной кислоты (табл. 6). Полученные результаты позволяют заключить, что соединения IV оказывают выраженное терапевтическое действие при болевом синдроме.

Таблица 6

Количество уксусных корчей на модели специфической болевой реакции методом химического раздражения брюшины (тест "уксусные корчи") (M±m, n=10-31)

Группа	Доза соединения, мг/кг	Количество животных в группе	Количество корчей за 15 минут
Контроль		31	34,68±2,40
Соединение IV	0.03	10	23,60±2,54*
	0.3	10	15,50±2,63*
	3	10	19,20±3,43*
	30	10	15,30±3,10*
Кеторол	15	20	23,60±1,87*

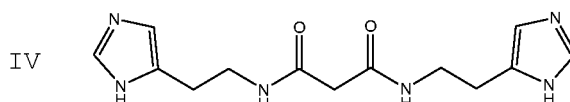
Примечания:

* отличие от группы контроля по t-критерию Стьюдента при $p < 0,05$.

Несмотря на то что изобретение описано со ссылкой на раскрываемые варианты воплощения, для специалистов в данной области должно быть очевидно, что конкретные подробно описанные эксперименты приведены лишь в целях иллюстрирования настоящего изобретения, и их не следует рассматривать как каким-либо образом ограничивающие объем изобретения. Должно быть понятно, что возможно осуществление различных модификаций без отступления от сути настоящего изобретения.

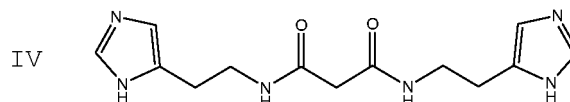
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение соединения формулы IV:



или его фармацевтически приемлемых солей, гидратов или сольватов для предупреждения и/или лечения патологического состояния или заболевания, связанного с активностью глутаминилциклазы или с аберрантным хемотаксисом клеток иммунной системы, где состояние или заболевание выбрано из болевого синдрома, фарингита, риносинусита, острого повреждения легких, лихорадки и аллергического ринита.

2. Применение соединения формулы IV:

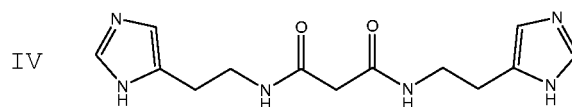


или его фармацевтически приемлемых солей, гидратов или сольватов для предупреждения и/или лечения состояния или заболевания, выбранного из болевого синдрома, фарингита, риносинусита, острого повреждения легких, лихорадки и аллергического ринита.

3. Применение по п.2, где заболевание представляет собой фарингит, риносинусит или острое повреждение легких.

4. Применение по п.2, где заболевание представляет собой лихорадку.

5. Способ лечения заболевания или патологического состояния, включающий введение субъекту, нуждающемуся в лечении, терапевтически эффективного количества соединения формулы IV:



или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, где патологическое состояние или заболевание выбрано из болевого синдрома, фарингита, риносинусита, острого повреждения легких, лихорадки и аллергического ринита.

6. Способ по п.5, где заболевание представляет собой фарингит, риносинусит или острое повреждение легких.

7. Способ по п.5, где заболевание представляет собой лихорадку.

