

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **046267**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- (45) Дата публикации и выдачи патента  
**2024.02.21**
- (21) Номер заявки  
**202293078**
- (22) Дата подачи заявки  
**2019.11.22**
- (51) Int. Cl. *A61K 31/4178* (2006.01)  
*A61K 31/454* (2006.01)  
*A61P 11/00* (2006.01)  
*A61P 11/14* (2006.01)

---

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

---

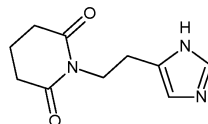
- (31) **2018141291**
- (32) **2018.11.23**
- (33) **RU**
- (43) **2023.03.31**
- (62) **201992646; 2019.11.22**
- (56) WO-A1-2014168522  
WO-A1-2015072893  
WO-A1-2014035297  
WO-A2-2013055258

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ  
ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ  
"ВАЛЕНТА-ИНТЕЛЛЕКТ";  
НЕБОЛЬСИН ВЛАДИМИР  
ЕВГЕНЬЕВИЧ (RU)**

(72) Изобретатель:  
**Небольсин Владимир Евгеньевич  
(RU)**

(74) Представитель:  
**Квашнин В.П. (RU)**

- (57) 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 для лечения 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****046267****046267****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 для 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 др. [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 отсутствие 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, IL-2, IL-4, IL-13), повышенную экспрессию в клетках аномальных  $\beta$ -рецепторных молекул, связывание комплекса "гормон-рецептор" с факторами транскрипции (например, с AP-1), фосфорилирование стероидных рецепторов, вызываемое p38 митоген-активируемой протеинкиназой (p38 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. - No. 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 преодолеть 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 эозинофиль-

ным фенотипом астмы; данное отличие было подтверждено в клиническом исследовании [Thorax. 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 (IL-2, IL-12, IFN- $\gamma$ ), либо Th2 цитокины (IL-4, IL-5, IL-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 стероидрезистентных 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, в особенности в терапии не эозинофильной (стероидрезистентной) астмы, а также 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]. Иммуный 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], системная красная волчанка, дерматомиозит и системный склероз [Discov. Med. 2013 Sep; 16(87):123-131]. Данное изобретение направлено на решение вышеуказанных задач.

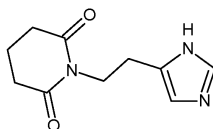
#### **Раскрытие изобретения**

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 для 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-

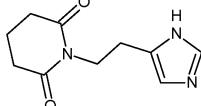
ил)этил)пиперидин-2,6-диона



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

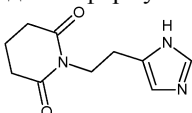


или его фармацевтически приемлемой соли для подавления aberrантного сигналинга интерферона гамма.

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.

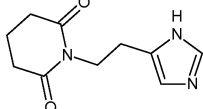
Еще одним вариантом осуществления настоящего изобретения является применение соединения 1 для снижения или устранения возникновения резистентности к стероидной терапии.

Следующим вариантом осуществления настоящего изобретения является применение соединения 1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-диона формулы



или его фармацевтически 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

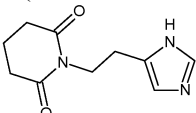


или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

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



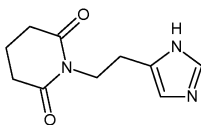
или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, причем расстройство, связанное с aberrантным сигналингом интерферона гамма и развитием стероидной резистентности, представляет собой астму, ревматоидный артрит, системную красную волчанку, болезни желудочно-кишечного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

стентностью.

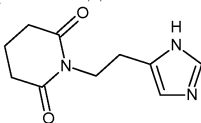
Следующим вариантом осуществления настоящего изобретения является способ лечения заболевания, ассоциированного с aberrантным сигналингом интерферона гамма, включающий введение в организм терапевтически эффективного количества соединения 1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-диона формулы



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.

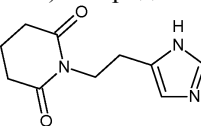
Следующим вариантом осуществления настоящего изобретения является способ лечения расстройства у пациентов со стероидной резистентностью, включающий введение в организм терапевтически эффективного количества соединения 1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-диона формулы



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 количество 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 глюкокортико-стероидами 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 IFN- $\gamma$  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 IFN- $\gamma$  в плазме крови пациентов на фоне введения соединения 1 или плацебо совместно с базисной стероидной терапией в зависимости от уровня IFN- $\gamma$  на момент вклю-

чения (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 стероидчувствительных 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 стероидрезистентных 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 aberrantный сигналинг интерферона гамма. Преодоление резистентности к кортикостероидам не может быть предсказано или объяснено способностью соединения 1 оказывать противовирусное действие или подавлять эозинофильное воспаление.

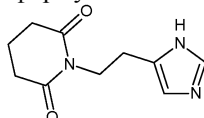
Таким образом, соединение 1 имеет ранее неизвестную фармакологическую активность, связанную с влиянием на aberrantный сигналинг интерферона гамма, и повышает ответ пациентов на терапию кортикостероидными препаратами, что свидетельствует о потенциальной применимости соединения 1 для терапии заболеваний, ассоциированных с aberrantным 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 неэффективной. 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-гидроксиэтансульфонат, 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.

Термины "профилактика", "предотвращение" охватывают 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.

#### **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, имеющую 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 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 также 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 мин 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 aberrантным сигналингом 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 - IP10) 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 срав-



нению 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 aberrантную 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 1 вводили внутривентрикулярно, трехкратно: через 1, 25 и 49 ч после ректального введения оксазолона. Масса тела животных оценивалась до введения оксазолона и через 24, 48 и 72 ч после введения оксазолона. Через 72 ч после введения оксазолона 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 - два или более сайта изъязвления или воспаления,

5 баллов - два 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 пост-анализом Даннета). В случае отличного от нормального распределения для сравнения нескольких групп использовался анализ 1-way ANOVA (с пост-анализом 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 $\pm$ m, n=10)

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

Примечание:

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

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

Таблица 2

Влияние соединения 1 на массу тела животных на модели острого оксазолон-индуцированного язвенного колита у мышей (M $\pm$ m, n=10)

Группы	Доза, мг/кг	n	Масса тела, г			
			до введения оксазолона	через 24 ч после введения оксазолона	через 48 ч после введения оксазолона	через 72 ч после введения оксазолона
Интактные	-	10	19,1 $\pm$ 0,4	19,1 $\pm$ 0,3	19,4 $\pm$ 0,4	19,5 $\pm$ 0,4
Контроль	-	10	18,9 $\pm$ 0,5	17,2 $\pm$ 0,3*	16,6 $\pm$ 0,3	16,1 $\pm$ 0,3*
Соединение I	0.3	10	19,0 $\pm$ 0,6	17,9 $\pm$ 0,2	17,5 $\pm$ 0,3	16,9 $\pm$ 0,2
	3	10	18,7 $\pm$ 0,4	17,9 $\pm$ 0,3	17,6 $\pm$ 0,2	16,7 $\pm$ 0,2
	30	10	19,8 $\pm$ 0,6	18,8 $\pm$ 0,2&	18,4 $\pm$ 0,4&	18,4 $\pm$ 0,5&
Преднизолон	10	10	19,0 $\pm$ 0,4	18,5 $\pm$ 0,4	17,9 $\pm$ 0,4	17,3 $\pm$ 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 1 снижает степень поражения стенок толстого кишечника и предотвращает потерю массы животных. Таким образом, соединение 1 оказывает терапевтический эффект на модели язвенного колита у мышей. По выраженности действия соединение 1 не уступает преднизолону.

Пример 3. Исследование активности соединения 1 на модели кашля у морских свинок, индуцированного ингаляцией лимонной кислоты и IFN- $\gamma$ .

Исследование активности соединения 1 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 ингалировали раствор лимонной кислоты (0,3 М), приготовленный на физиологическом растворе, в течение 8 мин. Группе контроля патологии и группам, получавшим терапию, за 7 ч до ингаляции цитрата ингалировали IFN- $\gamma$  (10 мкг/кг) в течение 3 мин. Соединение 1 вводили внутрижелудочно, 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 минут от начала ингалирования лимонной кислоты. 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 пост-анализом Даннета). В случае отличного от нормального распределения для сравнения нескольких групп использовался анализ 1-way ANOVA (с пост-анализом Тьюки). Различия определялись при 5% уровне достоверности.

Результаты исследования приведены в табл. 3.

Результаты исследования показали, что при внутрижелудочном введении соединение 1 снижает количество кашлевых движений. Таким образом, соединение 1 оказывает терапевтический эффект на модели острого и подострого вирусного кашля у морских свинок, индуцированного ингаляцией лимонной кислоты и IFN- $\gamma$ .

Таблица 3

Влияние соединения 1 на количество кашлевых движений на модели вирусного кашля у морских свинок, индуцированного ингаляцией лимонной кислоты и IFN- $\gamma$  (M $\pm$ 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

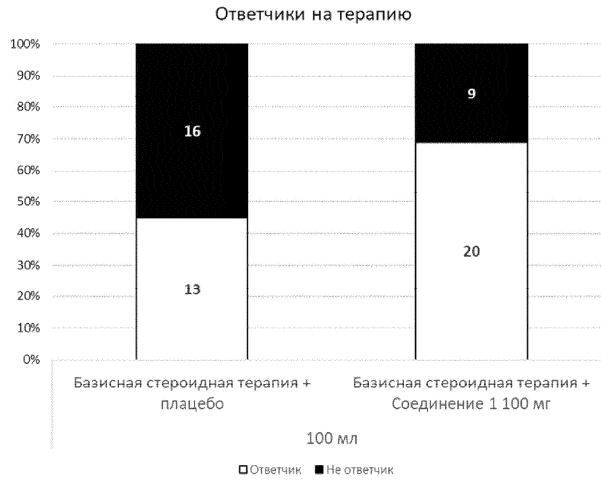
1. Применение соединения 1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-диона или его фармацевтически приемлемой соли для лечения кашля.

2. Применение фармацевтической композиции, 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, для лечения кашля.

3. Применение по п.1 или 2, отличающееся тем, что кашель вызван вирусными инфекциями.

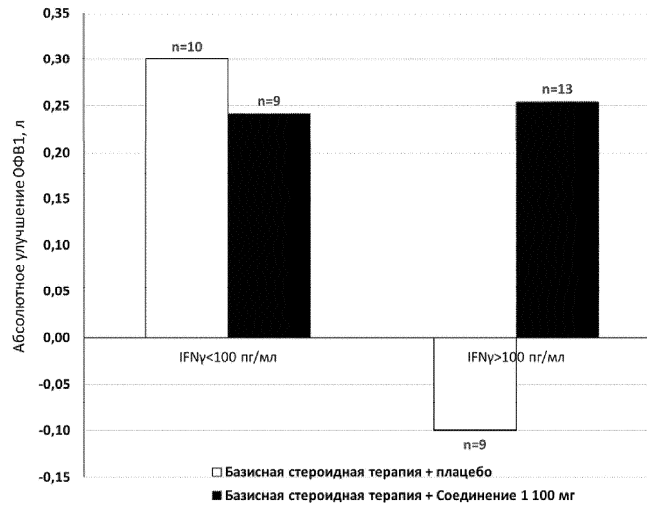
4. Способ лечения кашля, включающий введение в организм терапевтически эффективного количества соединения 1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-диона или его фармацевтически приемлемой соли.

5. Способ по п.4, отличающийся тем, что кашель вызван вирусными инфекциями.



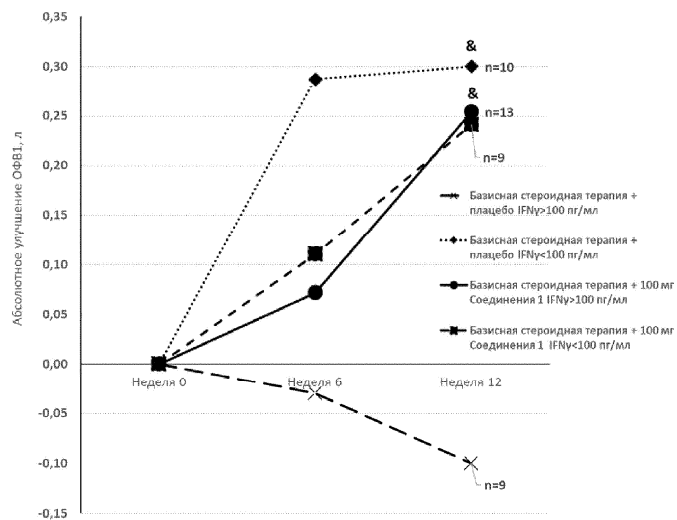
Фиг. 1

Абсолютное улучшение ОФВ1, л

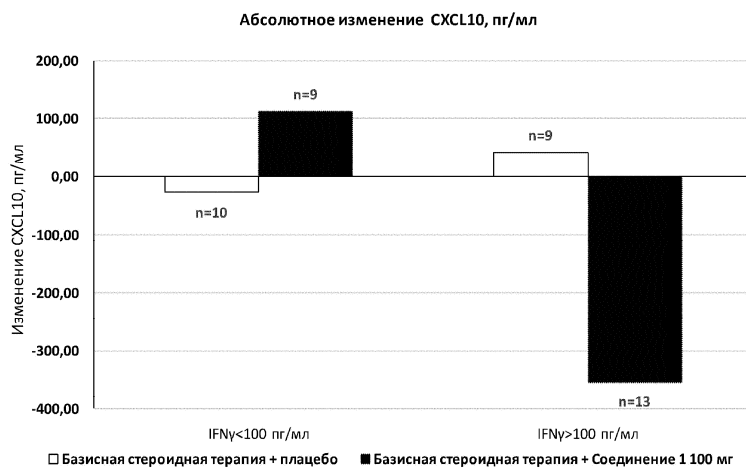


Фиг. 2

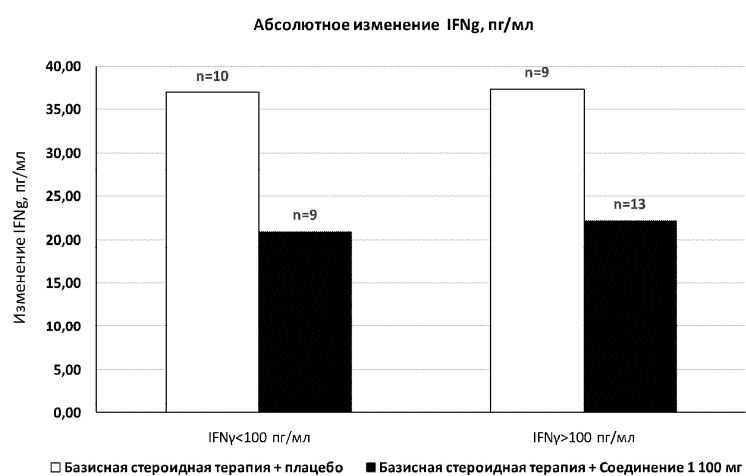
Абсолютное улучшение ОФВ1, л



Фиг. 3



Фиг. 4



Фиг. 5

