

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202391747** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2024.02.01

(22) Дата подачи заявки
2022.01.14

(51) Int. Cl. *A61K 31/403* (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61K 31/522 (2006.01)
A61K 31/69 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 7/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 13/00 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 19/00 (2006.01)
A61P 21/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 27/00 (2006.01)

(54) **НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ РЕГУЛЯТОРЫ ПРОЛИФЕРАЦИИ АЛЬВЕОЛЯРНЫХ КЛЕТОК 2 ТИПА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЛЕГОЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

(31) **63/138,131**

(32) **2021.01.15**

(33) **US**

(86) **PCT/US2022/070198**

(87) **WO 2022/155674 2022.07.21**

(71) Заявитель:
**ЗЕ СКРИППС РИСЁРЧ
ИНСТИТЮТ (US)**

(72) Изобретатель:

**Боллонг Майкл, Шульц Питер, Шао
Сида, Чаттерджи Арнаб, Чэнь Цзянь,
Чжан Нань (US)**

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к соединениям и их фармацевтическим композициям, которые ингибируют дипептидилпептидазу IV (DPP4). Предложенные соединения селективно усиливают пролиферацию альвеолярных клеток 2 типа (AEC2) и подходят для терапевтических способов лечения заболеваний, этиология которых, например, обусловлена дегенерацией эпителия и неадаптивным ремоделированием, таких как легочные заболевания, такие как идиопатический легочный фиброз (IPF), острый респираторный дистресс-синдром (ARDS) и респираторные дистресс-синдромы у детей (IRDS).

A1

202391747

202391747

A1

НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ РЕГУЛЯТОРЫ ПРОЛИФЕРАЦИИ АЛЬВЕОЛЯРНЫХ КЛЕТОК 2 ТИПА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЛЕГОЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

5

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0001] Фармакологическая стимуляция регенерации нижних дыхательных путей имеет значительный потенциал для лечения многих патологических состояний, причиной которых является альвеолярная деструкция и неадаптивное ремоделирование. Альвеола, первичная единица газообмена млекопитающих, состоит из двух типов эпителиальных
10 клеток: крупные плоские альвеолярные клетки 1 типа (АЕС1), которые обеспечивают площадь поверхности для газообмена, и кубоидные альвеолярные клетки 2 типа (АЕС2), которые секретируют сурфактант.¹ Кроме того, было установлено, что АЕС2 являются первичным типом клеток-предшественников, отвечающих за восстановление популяции альвеолярного эпителия.² АЕС2 клонально пролиферируют в течение
15 периода зрелости организма, асимметрично делясь с образованием АЕС1 и АЕС2.² Кроме того, было показано, что идиопатический легочный фиброз (IPF) вызван истощением потенциала стволовых клеток в отношении АЕС2.³ Снижение пролиферации АЕС2 приводит к обнажению базальных мембран альвеол, что в конечном итоге способствует колонизации нижних дыхательных путей
20 гиперпластическими эпителиальными клетками, происходящими из верхних дыхательных путей, и миофибробластами, секретирующими внеклеточный матрикс.³ Кроме того, было показано, что восстановление пролиферации АЕС2 в результате лечения экзогенными факторами (IL-6 или гиалуроновой кислотой) ослабляет тяжесть заболевания в мышинных моделях IPF.⁴ Помимо IPF, повреждением и недостаточным
25 репаративным ростом клеток АЕС2 вызван острый респираторный дистресс-синдром (ARDS), острая потеря барьерной функции альвеолярного эпителия.⁵

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

[0002] В различных вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение, пригодное, например, для ускорения специфической пролиферации АЕС2
30 по сравнению с другими типами клеток в легких. Так, в различных вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ селективного усиления пролиферации кубоидных альвеолярных клеток 2 типа (АЕС2) у субъекта, нуждающегося в этом, или восстановления сниженной пролиферации клеток АЕС2 у субъекта, нуждающегося в

этом. Предложенный способ включает введение субъекту ингибитора дипептидилпептидазы-4 (DPP4), описанного в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли.

5 [0003] В дополнительных вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения заболевания у субъекта, страдающего от него, согласно которому этиология заболевания обусловлена эпителиальной дегенерацией и/или неадаптивным ремоделированием. Предложенный способ включает введение субъекту ингибитора дипептидилпептидазы-4 (DPP4), описанного в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли.

10 [0004] В другом варианте реализации настоящего изобретения предложен способ лечения заболевания легких или патологического состояния легких у субъекта, страдающего от него. Предложенный способ включает пульмональное введение субъекту ингибитора дипептидилпептидазы-4 (DPP4) или его фармацевтически приемлемой соли.

15

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0005] Фиг. 1А – фиг. 1С. Многопараметрический скрининг изображений обеспечивает возможность идентификации ингибиторов DPP4 и модуляторов S1P1R как низкомолекулярных пролифераторов клеток AEC2. Фиг. 1А: количественное
20 определение и иллюстративные изображения процентного содержания Ki67 AEC2 в ответ на обработку инсулиноподобным фактором роста 1 (IGF1), митогенным положительным контролем. Химические структуры, количественное определение Ki67-
позитивных клеток AEC2 и процентная активация легочных фибробластов для
подтвержденных соединений, выявленных при скрининге, NVP-728 (фиг. 1В) и
25 сипонимода (фиг. 1С).

[0006] Фиг. 2А – фиг. 2D. Фиг. 2А: фармакологическое или генетическое ослабление активности DPP4 способствует росту AEC2 посредством аутокринной петли «прямой связи», управляемой IGF1. Фиг. 2В: содержание Ki67-позитивных AEC2 в лунках, обработанных указанными концентрациями ингибиторов DPP4 (количество Ki67-
30 позитивных (слева) и общее количество AEC2 (справа) в ответ на нокдаун DPP4, опосредованный мiРНК). Фиг. 2С: содержание Ki67-позитивных AEC2 в лунках, обработанных указанными концентрациями IGF в комбинации с ингибиторами DPP4.

Фиг. 2D: иллюстративные изображения однослойных культур AEC2, окрашенных кристаллическим фиолетовым, в ответ на комбинированную обработку экзогенным IGF и растворимым DPP4.

[0007] Фиг. 3: Активность указанных модуляторов рецепторов подтипа S1P в анализах на пролиферацию и токсичность в отношении AEC2.

[0008] Фиг. 4A – фиг. 4D. Высокие дозы ингибиторов DPP4 саксаглиптина и ситаглиптина способствуют регенерации в модели острого повреждения легких. Гистологические оценки (фиг. 4A) и уровни белка BALF (фиг. 4B) у мышей, которым перорально вводили указанные концентрации саксаглиптина и ситаглиптина, в пробе с интратрахеальным введением LPS. Количественное определение процента позитивных AEC2, клеток, которые положительно окрашиваются как в отношении SFPTC, так и в отношении KI-67 на 3 день исследования (фиг. 4C и 4D).

[0009] Фиг. 5A – фиг. 5E. Пероральное введение ситаглиптина демонстрирует благоприятный эффект при фиброзе легких, вызванном блеомицином. Результаты измерений области фиброза (фиг. 5A), измерений с пикросириусом красным (фиг. 5B), оценки по модифицированной шкале Ашкрофта (фиг. 5C), процентное значение массы тела (фиг. 5D) и иллюстративные гистологические срезы, трихромно окрашенные по Массону (фиг. 5E), полученные при исследовании мышей, которым вводили ситаглиптин или пирфенидон (каждый препарат в дозе 100 мг/кг дважды в сутки (BID)), в пробе с интратрахеальным введением блеомицина.

[0010] Фиг. 6. Фармакокинетическое профилирование четырех глиптинов.

[0011] Фиг. 7A и фиг. 7B. Фиг. 7A: Линаглиптин вызывает фосфолипидоз *in vitro*. Фиг. 7B: Линаглиптин демонстрирует узкий диапазон эффективных доз в моделях острого повреждения легких (ALI) на мышах.

[0012] Фиг. 8 Боронат дутоглиптина (15) снижает уровень белка BALF при интратрахеальном (IT) введении дозы 0,5 мг/кг один раз в четыре дня в модели фиброза, вызванного блеомицином.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0013] Настоящее изобретение направлено на удовлетворение давней потребности в соединениях, подобных лекарствам, которые стимулируют репаративную пролиферацию популяций легочных стволовых клеток и клеток-предшественников.

Соединения согласно настоящему изобретению способствуют специфической пролиферации АЕС2 по сравнению с другими типами клеток в легких (например, с легочными фибробластами) и, таким образом, демонстрируют эффективность в отношении модифицирования течения болезни при ряде заболеваний нижних дыхательных путей. Кроме того, предложенные соединения подходят для применения в качестве ингибиторов дипептидилпептидазы IV (DPP4).

Определения

[0014] Соединения, описанные в настоящем документе, могут существовать в различных изомерных формах, включая конфигурационные, геометрические и конформационные изомеры, включая, например, *цис*- или *транс*-конформации. Предложенные соединения также могут существовать в одной или более таутомерных формах, включая как отдельные таутомеры, так и смеси таутомеров. Подразумевается, что термин «изомер» охватывает все изомерные формы соединения согласно настоящему описанию, включая таутомерные формы указанного соединения.

Соединения согласно настоящему изобретению также могут существовать в форме открытой цепи или в циклизованной форме. В некоторых случаях одна или более циклизованных форм могут образовываться в результате потери воды. Конкретный состав формы открытой цепи и циклизованной формы может зависеть от способа выделения, хранения или введения соединения. Например, соединение может существовать, в основном, в форме открытой цепи в кислой среде, но циклизоваться в нейтральной среде. В настоящее изобретение включены все формы.

[0015] Некоторые соединения, описанные в настоящем документе, могут иметь асимметричные центры и, следовательно, существовать в различных энантиомерных и диастереомерных формах. Соединение, описанное в настоящем документе, может быть в форме оптического изомера или диастереомера. Соответственно, настоящее изобретение охватывает соединения и их применения, описанные в настоящем документе, в форме оптических изомеров, диастереоизомеров и их смесей, включая рацемическую смесь. Оптические изомеры соединений согласно настоящему изобретению могут быть получены известными методами, такими как асимметричный синтез, хиральная хроматография, технология с псевдодвижущимся слоем или путем химического разделения стереоизомеров с применением оптически активных разделительных агентов.

[0016] Если не указано иное, термин «стереоизомер» означает один стереоизомер соединения, который по существу не содержит других стереоизомеров указанного соединения. Таким образом, стереомерно чистое соединение, имеющее один хиральный центр, по существу не содержит противоположного энантиомера соединения.

- 5 Стереомерно чистое соединение, имеющее два хиральных центра, по существу не содержит других диастереомеров соединения. Типичное стереомерно чистое соединение содержит более примерно 80% мас. одного стереоизомера соединения и менее примерно 20% мас. других стереоизомеров соединения, например, более примерно 90% мас. одного стереоизомера соединения и менее примерно 10% мас. других стереоизомеров соединения, или более примерно 95% мас. одного стереоизомера соединения и менее примерно 5% мас. других стереоизомеров соединения, или более примерно 97% мас. одного стереоизомера соединения и менее примерно 3% мас. других стереоизомеров соединения, или более примерно 99% мас. одного стереоизомера соединения и менее примерно 1% мас. других стереоизомеров соединения.
- 10
- 15 Стереоизомер, как описано выше, можно рассматривать как композицию, содержащую два стереоизомера, которые присутствуют в их соответствующих массовых процентах, описанных в настоящем документе.

- [0017]** Если есть расхождение между изображенной структурой и названием, данным этой структуре, то следует руководствоваться изображенной структурой. Кроме того, если стереохимия структуры или части структуры не обозначена, например, жирными или пунктирными линиями, то структуру или часть структуры следует интерпретировать как предусматривающую все ее стереоизомеры. Однако в некоторых случаях, когда существует более одного хирального центра, структуры и названия могут быть представлены в виде отдельных энантиомеров для облегчения описания относительной стереохимии. Специалистам в области органического синтеза на основании способов, используемых для получения соединений, будет понятно, получены ли они в виде отдельных энантиомеров.
- 20
- 25

- [0018]** В контексте настоящего описания и если не указано иное, термин «соединение» является включительным в том смысле, что он охватывает соединение или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер и/или таутомер. Так, например, соединение согласно настоящему изобретению включает фармацевтически приемлемую соль таутомера указанного соединения.
- 30

[0019] В настоящем описании «фармацевтически приемлемая соль» представляет собой фармацевтически приемлемую соль соединения, описанного в настоящем документе, с органической или неорганической кислотой или основанием. Иллюстративные фармацевтически приемлемые соли включают, например, соли щелочных металлов, соли щелочноземельных металлов, соли аммония, водорастворимые и нерастворимые в воде соли, такие как ацетатные, амсонатные (4,4-диаминостилбен-2,2-дисульфатные), бензолсульфонатные, бензонатные, бикарбонатные, бисульфатные, битартратные, боратные, бромидные, бутиратные, кальциевые, кальциево-эдетатные, камзилатные, карбонатные, хлоридные, цитратные, клавулатные, дигидрохлоридные, эдетатные, эдизилатные, эстолатные, эзилатные, фумаратные, глюцептатные, глюконатные, глутаматные, гликоллиларсанилатные, гексафторфосфатные, гексилрезорцинатные, гидрабиаминовые, гидробромидные, гидрохлоридные, гидроксинафтоатные, йодидные, изотионатные, лактатные, лактобионатные, лауратные, малатные, малеатные, манделатные, мезилатные, метилбромидные, метилнитратные, метилсульфатные, мукатные, напсилатные, нитратные, аммониевые соли N-метилглюкамина, 3-гидрокси-2-нафтоатные, олеатные, оксалатные, пальмитатные, памоатные (1,1-метен-бис-2-гидрокси-3-нафтоатные, эйнбонатные), пантотенатные, фосфатные/дифосфатные, пикратные, полигалактуронатные, пропионатные, п-толуолсульфонатные, салицилатные, стеаратные, субацетатные, сукцинатные, сульфосалицилатные, сураматные, таннатные, тартратные, теоклатные, тозилатные, триэтиодидные и валератные соли. Фармацевтически приемлемая соль может иметь в своей структуре более одного заряженного атома. В данном примере фармацевтически приемлемая соль может иметь несколько противоионов. Таким образом, фармацевтически приемлемая соль может содержать один или более заряженных атомов и/или один или более противоионов.

[0020] Термины «лечить», «лечение» и «обработка» относятся к облегчению или устранению заболевания или симптомов, связанных с заболеванием. В некоторых вариантах реализации такие термины относятся к минимизации распространения или усугубления заболевания в результате введения пациенту с таким заболеванием одного или более профилактических или терапевтических агентов.

[0021] Термины «предотвращение», «предупреждение» и «профилактика» относятся к предотвращению возникновения, рецидива или распространения заболевания у пациента в результате введения профилактического или терапевтического агента.

5 [0022] Термин «эффективное количество» относится к количеству соединения, описанного в настоящем документе, или другого активного ингредиента, достаточному для обеспечения терапевтического или профилактического эффекта при лечении или предотвращении заболевания или для задержки возникновения или минимизации симптомов, связанных с заболеванием. Кроме того, терапевтически эффективное количество по отношению к соединению, описанному в настоящем документе, означает
10 такое количество терапевтического агента отдельно или в комбинации с другими видами терапии, которое обеспечивает терапевтический эффект при лечении или предотвращении заболевания. При использовании по отношению к соединению, описанному в настоящем документе, указанный термин может охватывать количество, которое улучшает общую терапию, уменьшает или устраняет симптомы или причины
15 заболевания, или повышает терапевтическую эффективность или является синергетическим с другим терапевтическим агентом.

[0023] «Пациент» или «субъект» включает животное, такое как человек, корова, лошадь, овца, ягненок, свинья, курица, индейка, перепел, кошка, собака, мышь, крыса, кролик или морская свинка. В соответствии с некоторыми вариантами реализации, животное
20 представляет собой млекопитающее, такое как неприматное и приматное животное (например, обезьяна и человек). В одном из вариантов реализации пациентом является человек, такой как младенец, ребенок, подросток или взрослый человек. В настоящем изобретении термины «пациент» и «субъект» используются взаимозаменяемо.

[0024] «Ингибитор» означает соединение, которое предотвращает или уменьшает
25 экспрессию, каталитическую активность и/или локализацию (т.е. локальную концентрацию) DPP4.

[0025] Способы применения

[0026] Настоящее изобретение отчасти основано на неожиданно обнаруженном факте, что ингибирование DPP4 приводит к размножению альвеолярных клеток 2 типа (AEC2),
30 эффекту, на котором основано его применение для регенеративного восстановления при повреждении и фиброзе легких, среди других заболеваний и патологических состояний.

Поскольку ингибиторы DPP4, описанные в настоящей заявке, обычно безопасны и эффективны для указанных областей применения, в соответствии с Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США, то настоящее изобретение дополнительно относится к прямому перепрофилированию глиптинов для применения при лечении указанных заболеваний и патологических состояний, таких как легочные и другие заболевания. Как описано в настоящем документе и проиллюстрировано в примерах, данные фармакокинетики и эффективности, полученные для мышей, неожиданно выявили, что для обеспечения эффективности у пациентов-людей потребуется увеличение пероральных доз соединений для обозначенного применения примерно в 10 раз.

[0027] На основании этих и других обнаруженных фактов, в различных вариантах реализации настоящего изобретения предложено способ селективного увеличения пролиферации кубоидных альвеолярных клеток 2 типа (AEC2) у субъекта, нуждающегося в этом, или восстановления сниженной пролиферации клеток AEC2 у субъекта, нуждающегося в этом. Предложенный способ включает введение субъекту ингибитора дипептидилпептидазы-4 (DPP4) или его фармацевтически приемлемой соли.

[0028] В дополнительных вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения заболевания у субъекта, страдающего от него, согласно которому этиология заболевания обусловлена эпителиальной дегенерацией и/или неадаптивным ремоделированием. Предложенный способ включает введение субъекту ингибитора дипептидилпептидазы-4 (DPP4) или его фармацевтически приемлемой соли.

[0029] В различных вариантах реализации заболевание представляет собой легочное заболевание или патологическое состояние легких. Иллюстративные варианты реализации изобретения включают те, в которых заболевание выбрано из идиопатического фиброза легких (IPF), острого респираторного дистресс-синдрома (ARDS), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), эмфиземы, силикоза, асбестоза, пневмокониоза, алюминоза, бокситового фиброза, бериллиоза, сидероза, станноза, талькоза легких, пневмокониоза лабрадорских угольщиков (пневмокониоза от смешанных пылей), саркоидоза, гиперчувствительного пневмонита (HP) / внешнего аллергического альвеолита (EAA), хронического бронхита, десквамативной интерстициальной пневмонии (DIP), интерстициальной болезни легких с респираторным бронхиолитом (RBILD), острой интерстициальной пневмонии (AIP), неспецифической интерстициальной пневмонии (NSIP), криптогенной организующей

пневмонии (COP = идиопатическая BOOP), вторичной организуемой пневмонии (BOOP), лимфоидной интерстициальной пневмонии (LIP), идиопатической интерстициальной пневмонии: неуточненной, гиперэозинофильных заболеваний легких, туберкулеза (TB), отека легких, интерстициальной болезни легких, бронхолегочной дисплазии (BPD), коронавируса, COVID-19, криптогенной организуемой пневмонии (COP), муковисцидоза (CF), повреждения легких, связанного с использованием электронных сигарет или вейпингом (EVALI), хантавирусного легочного синдрома (HPS), гистоплазмоза, гриппа, болезни легионеров, болезни легких MAC, дефицита альфа-1-антитрипсина, аспергиллеза, лимфангиолейомиоматоза (LAM), ближневосточного респираторного синдрома (MERS), нетуберкулезной микобактериальной болезни легких (NTM), рака легкого, легочной эмболии, синдрома Гудпасчера, идиопатического легочного гемосидероза, синдрома альвеолярного кровоизлияния неопределенного происхождения, синдрома альвеолярного кровоизлияния определенного происхождения, спорадического легочного лимфангиолейомиоматоза (S-LAM), легочного лимфангиолейомиоматоза при туберозном склерозе (TSC-LAM), альвеолярного протеиноза, легочного амилоидоза, первичной легочной лимфомы, первичной цилиарной дискинезии (без транспозиции внутренних органов или с ней), редкой причины пневмонита гиперчувствительности (все причины, кроме болезни легких фермера и болезни легких голубевоодов), легочных артериовенозных мальформаций при наследственной геморрагической телеангиэктазии (ГТГ), интерстициальной болезни легких при системном склерозе, интерстициальной болезни легких при ревматоидном артрите, интерстициальной болезни легких при идиопатических воспалительных миопатиях (полимиозит, дерматомиозит, антисинтетазный синдром), интерстициальной болезни легких при синдроме Шегрена, интерстициальной болезни легких при смешанном заболевании соединительной ткани (MCTD), интерстициальной болезни легких при перекрестных синдромах, интерстициальной болезни легких при недифференцированном заболевании соединительной ткани и облитерирующего бронхиолита (у пациентов, не подвергавшихся трансплантации).

30 **[0030]** В дополнительных вариантах реализации заболевание представляет собой воспалительное заболевание или расстройство. Примеры включают, без ограничения, заболевание, выбранное из инфекционного колита, язвенного колита, болезни Крона, ишемического колита, радиационного колита, язвенной болезни, рака кишечника,

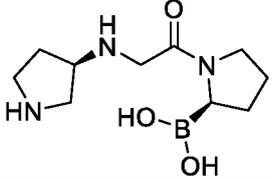
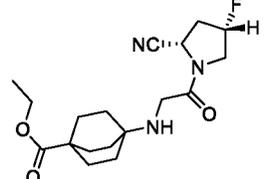
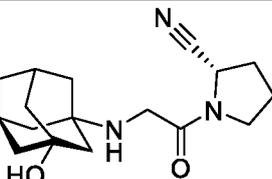
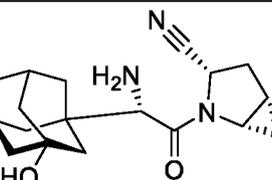
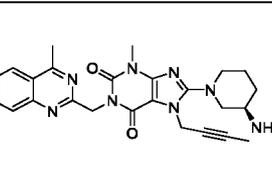
кишечной непроходимости, ревматоидного артрита, псориазического артрита, тиреодита Хашимото, системной красной волчанки, рассеянного склероза, болезни Грейвса, сахарного диабета 1 типа, псориаза, анкилозирующего спондилита, склеродермии, миозита, подагры, синдрома антифосфолипидных антител (APS),
5 васкулита, дилатационной кардиомиопатии, гипертрофической кардиомиопатии, рестриктивной кардиомиопатии, левосторонней сердечной недостаточности, правосторонней сердечной недостаточности, систолической сердечной недостаточности, диастолической сердечной недостаточности (сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса), дефекта межпредсердной
10 перегородки, дефекта атриовентрикулярной перегородки, коарктации аорты, удвоения выходного отверстия правого желудочка, d-транспозиции больших артерий, аномалии Эбштейна, синдрома гипоплазии левого сердца, прерванной дуги аорты, легочной атрезии, единственного желудочка, тетралогии Фалло, полного аномального впадения лёгочных вен, трикуспидальной атрезии, артериального ствола, дефекта
15 межжелудочковой перегородки, поликистоза почек, несахарного диабета, болезни Гудпасчера, васкулита IgA, нефропатии IgA, волчаночного нефрита, нефротического синдрома у взрослых, детского нефротического синдрома, гемолитико-уремического синдрома, медуллярной губки почки, дисплазии почек, стеноза почечной артерии, реноваскулярной гипертензии, почечного канальцевого ацидоза, синдрома Альпорта,
20 гранулематоза Венгера, синдрома Алагилле, цистиноза, болезни Фабри, фокально-сегментарного гломерулосклероза (FSGS), гломерулонефрита, aHUS (атипичного гемолитико-уремического синдрома), гемолитико-уремического синдрома (HUS), пурпуры Геноха-Шенлейна, нефропатия IgA (болезни Бергера), интерстициального нефрита, болезни минимальных изменений, нефротического синдрома, тромботической
25 тромбоцитопенической пурпуры (ТТП), гранулематоза с полиангиитом (ГПА), экземы, псориаза, целлюлита, импетиго, атопического дерматита, буллезного эпидермолиза, склероатрофического лишая, ихтиоза, витилиго, синдрома акрального шелушения кожи, синдрома Блау, первичного кожного амилоидоза, кожного абсцесса, пролежневых язв, блефарита, фурункулеза, глубоких ожогов или ожогов второй степени, капиллярита,
30 целлюлита, истирания роговицы, эрозии роговицы, ксероза, плоского лишая, симплексного хронического лишая, венозной язвы (язвы стаза), болезни Стилла у взрослых, агаммаглобулинемии, очаговой алопеции, аутоиммунного ангионевротического отека, аутоиммунной дисаутономии, аутоиммунного энцефаломиелита, аутоиммунного гепатита, аутоиммунного миокардита,

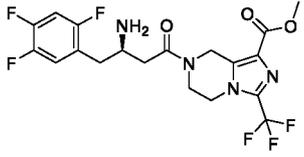
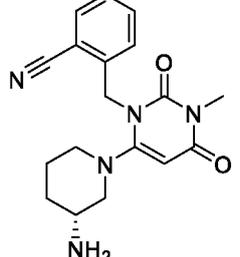
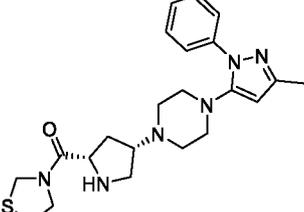
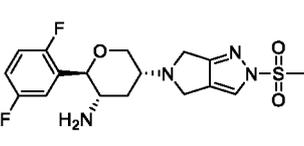
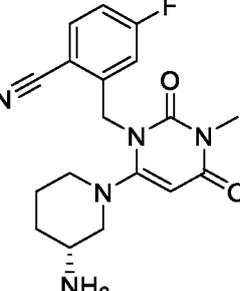
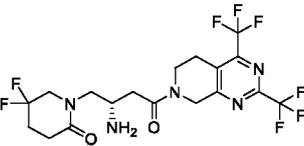
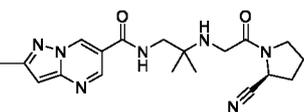
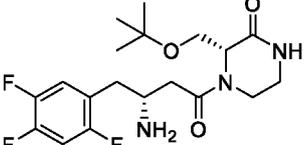
аутоиммунного оофорита, аутоиммунного орхита, аутоиммунного панкреатита, аутоиммунной ретинопатии, аутоиммунной крапивницы, аксональной и нейрональной нейропатии (AMAN), болезни Бало, буллезного пемфигоида, целиакии, хронического рецидивирующего мультифокального остеомиелита (CRMO), синдрома Чарджа-Стросса (CSS) или эозинофильного гранулематоза (EGPA), рубцового пемфигоида, синдрома Когана, холодовой агглютининовой болезни, миокардита Коксаки, синдрома CREST, герпетиформного дерматита, дерматомиозита, болезни Девика (нейромиелита зрительного нерва), дискоидной волчанки, эозинофильного эзофагита (ЕоЕ), эозинофильного фасциита, узловой эритемы, эссенциальной смешанной криоглобулинемии, гигантоклеточного артериита (височного артериита), гигантоклеточного миокардита, гранулематоза с полиангиитом, синдрома Гийена-Барре, тиреоидита Хашимото, пурпуры Геноха-Шонлейна (HSP), гестационного герпеса или пемфигоида беременных (PG), гипогаммалглобулинемии, склерозирующего заболевания, связанного с IgG4, иммунной тромбоцитопенической пурпуры (ITP), инклюзионного миозита (IBM), синдрома Ламберта-Итона, лейкоцитокластического васкулита, IgA-зависимого линейного дерматоза (LAD), микроскопического полиангиита (MPA), смешанного заболевания соединительной ткани (MCTD), язвы Мурена, болезни Муха-Габермана, мультифокальной моторной нейропатии (MMN) или MMNCB, рассеянного склероза, миастении гравис, миозита, нарколепсии, неонатальной волчанки, нейромиелита зрительного нерва, нейтропении, глазного рубцующегося пемфигоида, неврита зрительного нерва, палиндромного ревматизма (PR), PANDAS, паранеопластической дегенерации мозжечка (PCD), пароксизмальной ночной гемоглобинурии (PNH), синдрома Парри Ромберга, планита Парса (периферического увеита), синдрома Парсонажа-Тернера, пемфигуса, периферической нейропатии, перивенозного энцефаломиелита, пернициозной анемии (РА), синдрома POEMS, узелкового полиартериита, полигландулярных синдромов I, II, III типа, ревматической полимиалгии, полимиозита, первичного билиарного цирроза, первичного склерозирующего холангита, прогестеронового дерматита, чистой красноклеточной аплазии (PRCA), гангренозной пиодермии, феномена Рейно, реактивного артрита, рефлекторной симпатической дистрофии, рецидивирующего полихондрита, синдрома беспокойных ног (RLS), забрюшинного фиброза, ревматической лихорадки, ревматоидного артрита, саркоидоза, синдрома Шмидта, склерита, склеродермии, синдрома Шегрена, семенной и тестикулярной аутоиммунной реакции, синдрома ригидности (SPS), подострого бактериального эндокардита (SBE), синдрома Сусака,

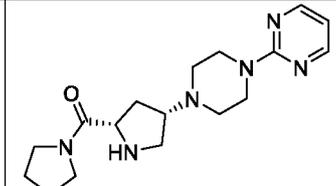
симпатической офтальмии (SO), артериита Такаясу, височного артериита/гигантоклеточного артериита, тромбоцитопенической пурпуры (ТТР), заболевания щитовидной железы (TED), синдрома Алажиля, алкогольной болезни печени, аутоиммунного гепатита, атрезии желчевыводящих путей, цирроза печени, дефицита лизосомной кислой липазы (LAL-D), кист печени, рака печени, желтухи новорожденных, неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита, первичного билиарного холангита (PBC), прогрессирующего семейного внутрипеченочного холестаза (PFIC), остеопороза, болезни Педжета, остеонекроза, остеоартрита, низкой плотности костей, подагры, фиброзной дисплазии, синдрома Марфана и несовершенного остеогенеза.

[0031] В различных вариантах реализации ингибитор DPP4 или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой ингибитор, выбранный из следующей таблицы 1.

[0032] Таблица 1. Иллюстративные ингибиторы DPP4

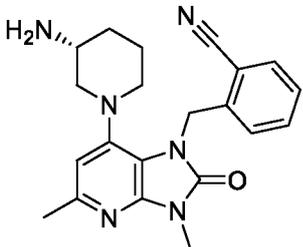
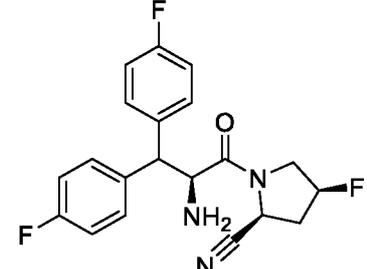
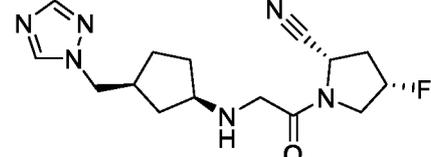
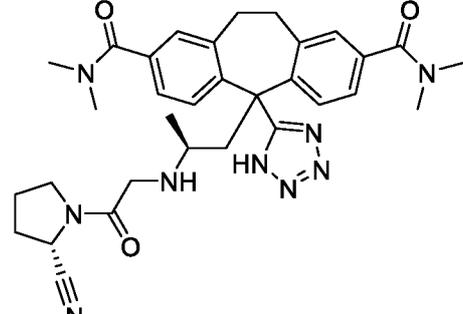
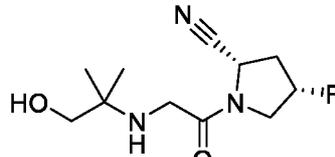
№ соединения	Химическая структура	Название
1		((R)-1-(((R)-пирролидин-3-ил)глицил)пирролидин-2-ил)бороновая кислота (дутоглиптин)
2		этил-4-((2-((2S,4S)-2-циано-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилат (бисеглиптин)
3		(2S)-1-(((1S,3R,5S)-3-гидроксиадамантан-1-ил)глицил)пирролидин-2-карбонитрил (вилдаглиптин)
4		(1S,3S,5S)-2-((2S)-2-амино-2-((1S,3R,5S)-3-гидроксиадамантан-1-ил)ацетил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонитрил (саксаглиптин)
5		(R)-8-(3-аминопиперидин-1-ил)-7-(бут-2-ин-1-ил)-3-метил-1-((4-метилхиназолин-2-ил)метил)-3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-дион (линаглиптин)

6		метил-(R)-7-(3-амино-4-(2,4,5-трифторфенил)бутаноил)-3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,5-а]пирозин-1-карбоксилат (ретаглиптин)
7		(R)-2-((6-(3-аминопиперидин-1-ил)-3-метил-2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил)метил)бензонитрил (алоглиптин)
8		((2S,4S)-4-(4-(3-метил-1-фенил-1H-пирозол-5-ил)пиперазин-1-ил)пирролидин-2-ил)(тиазолидин-3-ил)метанон (тенелиглиптин)
9		(2R,3S,5R)-2-(2,5-дифторфенил)-5-(2-(метилсульфонил)-2,6-дигидропирроло[3,4-с]пирозол-5(4H)-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-амин (омариглиптин)
10		(R)-2-((6-(3-аминопиперидин-1-ил)-3-метил-2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил)метил)-4-фторбензонитрил (трелаглиптин)
11		(S)-1-(2-амино-4-(2,4-бис(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил)-4-оксобутил)-5,5-дифторпиперидин-2-он (гемиглиптин)
12		(S)-N-(2-((2-(2-цианопирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)амино)-2-метилпропил)-2-метилпирозоло[1,5-a]пиримидин-6-карбоксамид (анаглиптин)
13		(R)-4-((R)-3-амино-4-(2,4,5-трифторфенил)бутаноил)-3-(трет-бутоксиметил)пиперазин-2-он (эвоглиптин)

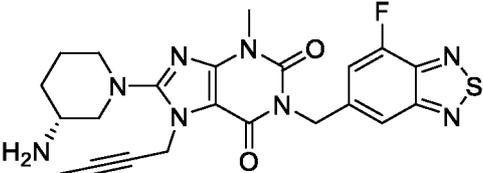
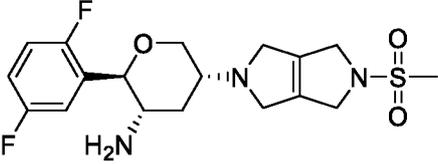
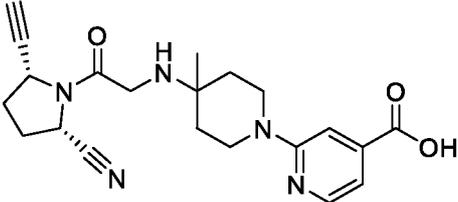
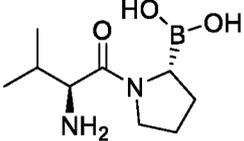
14		((2S,4S)-4-(4-(пириимидин-2-ил)пиперазин-1-ил)пирролидин-2-ил)(пирролидин-1-ил)метанон (гозоглиптин)
----	---	--

[0033] В дополнительных вариантах реализации ингибитор DPP4 или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой ингибитор, выбранный из следующей таблицы 2.

5 [0034] Таблица 2. Иллюстративные ингибиторы DPP4

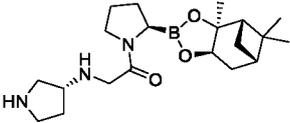
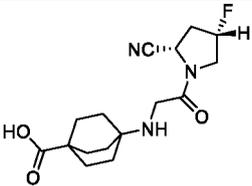
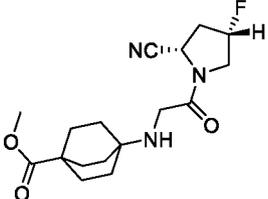
Структура	Название
 <p style="text-align: right;">2HCl</p>	(R)-2-((7-(3-аминопиперидин-1-ил)-3,5-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)метил)бензонитрилдихлорид (дигидрохлорид имиглиптина)
	(2S,4S)-1-((S)-2-амино-3,3-бис(4-фторфенил)пропаноил)-4-фторпирролидин-2-карбонитрил (денаглиптин)
	(2S,4S)-1-(((1R,3S)-3-((1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)циклопентил)глицил)-4-фторпирролидин-2-карбонитрил (мелоглиптин)
	5-((S)-2-(((S)-2-цианопирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)амино)пропил)-N2,N2,N8,N8-тетраметил-5-(1H-тетразол-5-ил)-10,11-дигидро-5H-добензо[a,d][7]аннулен-2,8-дикарбоксамид (AMG-222)
	(2S,4S)-4-фтор-1-((1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)глицил)пирролидин-2-карбонитрил (TS-021)

	этил-4-((2-((2S,4S)-2-циано-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилат (KRP-104)
	((R)-1-((S)-2-аминопропантионил)пирролидин-2-ил)бороновая кислота (ARI-2243)
	(R)-2-((3-(3-аминопиперидин-1-ил)-6-метил-5-оксо-1,2,4-триазин-4(5H)-ил)метил)-4-фторбензонитрил (фотаглиптин)
	(3aR,5s,6aS)-5-((2-((2S,4S)-2-циано-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)амино)-N,N,5-триметилгексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксамид (SHR-117887)
	3-(бут-2-ин-1-ил)-5-метил-2-(пиперазин-1-ил)-3,5-дигидро-4H-имидазо[4,5-d]пиридазин-4-он (E-3024)
	(S)-8-(3-аминопиперидин-1-ил)-7-(бут-2-ин-1-ил)-1-((5-фторбензо[d]тиазол-2-ил)метил)-3-метил-3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-дион (йоглиптин)
	(S)-1-((2S,3S,11bS)-2-амино-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-3-ил)-4-(фторметил)пирролидин-2-он (DPP-728/кармеглиптин)
	(2S,3S)-2-амино-3-метил-1-(тиазолидин-3-ил)пентан-1-он (P32/98)
	PSN-9301

	TQ-F3083
	(2R,3S,5R)-2-(2,5-дифторфенил)-5-(5-(метилсульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-амин (ZYDPLA-1)
	DSP-7238
	2-(4-((2-((2S,5R)-2-циано-5-этинилпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)амино)-4-метилпиперидин-1-ил)изоникотиновая кислота (ABT-279)
	((R)-1-(L-валил)пирролидин-2-ил)бороновая кислота (BXCL-701/галабостат)

[0035] В дополнительных вариантах реализации ингибитор DPP4 или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой ингибитор, выбранный из следующей таблицы 3.

5 [0036] Таблица 3. Иллюстративные ингибиторы DPP4 или их пролекарства

№ соединения	Химическая структура	Название
15		2-(((R)-пирролидин-3-ил)амино)-1-((R)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)пирролидин-1-ил)этан-1-он
16		4-((2-((2S,4S)-2-циано-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновая кислота
17		метил-4-((2-((2S,4S)-2-циано-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилат

18		(2S)-1-(((1S,3R,5R)-3-аминоадамантан-1-ил)глицил)пирролидин-2-карбонитрил
19		(2S)-1-(((1r,3R,5S)-адамантан-1-ил)глицил)пирролидин-2-карбонитрил
20		(R)-2-((8-(3-аминопиперидин-1-ил)-7-(бут-2-ин-1-ил)-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1H-пурин-1-ил)метил)-5-хлорбензойная кислота
21		метил-(R)-2-((8-(3-аминопиперидин-1-ил)-7-(бут-2-ин-1-ил)-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1H-пурин-1-ил)метил)-5-хлорбензоат
22		(R)-2-((4-(3-аминопиперидин-1-ил)-3-(бут-2-ин-1-ил)-2,6-диоксо-3,6-дигидропиримидин-1(2H)-ил)метил)-6-фторбензойная кислота
23		метил-(R)-2-((4-(3-аминопиперидин-1-ил)-3-(бут-2-ин-1-ил)-2,6-диоксо-3,6-дигидропиримидин-1(2H)-ил)метил)-6-фторбензоат
24		(R)-3-((4-(3-аминопиперидин-1-ил)-3-(бут-2-ин-1-ил)-2,6-диоксо-3,6-дигидропиримидин-1(2H)-ил)метил)бензойная кислота
25		метил-(R)-3-((4-(3-аминопиперидин-1-ил)-3-(бут-2-ин-1-ил)-2,6-диоксо-3,6-дигидропиримидин-1(2H)-ил)метил)бензоат
26		(R)-7-(3-амино-4-(2,4,5-трифторфенил)бутаноил)-3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,5-а]пиазин-1-карбоновая кислота
27		(R)-3-амино-1-((R)-2-бензилпиперазин-1-ил)-4-(2-фторфенил)бутан-1-он

28		(7R)-4-((R)-3-амино-4-(2,4,5-трифторфенил)бутаноил)-7-метил-3-(пиридин-2-илметил)-1,4-дiazепан-2-он
29		(3R,7R)-4-((R)-3-амино-4-(2,4,5-трифторфенил)бутаноил)-7-метил-3-(пиридин-2-илметил)-1,4-дiazепан-2-он
30		(R)-4-((R)-3-амино-4-(2,5-дифторфенил)бутаноил)-1-этил-3-метил-1,4-дiazепан-2-он
31		(R)-3-амино-4-(3,4-дифторфенил)-1-(пиперазин-1-ил)бутан-1-он

[0037] В иллюстративном варианте реализации в настоящем изобретении предложен способ, описанный в настоящем документе, такой как способ лечения легочного заболевания или патологического состояния легких у субъекта, страдающего от него, включающий введение указанному субъекту ингибитора DPP4 или его фармацевтически приемлемой соли, представляющей собой соединение 15. В некоторых вариантах реализации соединение 15 вводят путем ингаляции.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ

[0038] В различных вариантах реализации настоящего изобретения также предложена фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество одного или более соединений, описанных в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера и/или таутомера в смеси с фармацевтически приемлемым носителем. В некоторых вариантах реализации композиция дополнительно содержит, в соответствии с принятой практикой составления фармацевтических композиций, один или более дополнительных терапевтических агентов, фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, разбавителей, адъювантов, стабилизаторов, эмульгаторов, консервантов, красителей, буферов, вкусовых агентов.

[0039] В одном варианте реализации фармацевтическая композиция содержит соединение, выбранное из соединений, представленных в таблицах 1-3, или его

фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер и/или таутомер и фармацевтически приемлемый носитель.

[0040] Фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению составляют, дозируют и вводят способом, соответствующим надлежащей медицинской практике.

5 Факторы, которые следует учитывать в этом контексте, включают конкретное расстройство, подлежащее лечению, конкретного субъекта, подлежащего лечению, клиническое состояние субъекта, причину расстройства, место доставки агента, способ введения, схему введения и другие факторы, известные практикующим врачам.

[0041] Вводимое «терапевтически эффективное количество» соединения или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера и/или таутомера определяется вышеуказанными соображениями и представляет собой минимальное количество, необходимое для восстановления пролиферации клеток АЕС2 или для ингибирования DPP4, или и того, и другого. Такое количество может быть меньше количества, которое является токсичным для здоровых клеток или субъекта в целом. Как правило, исходное

10 терапевтически эффективное количество вводимого соединения (или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера или таутомера) согласно настоящему изобретению находится в диапазоне от примерно 0,01 до примерно 200 мг/кг. Типичные диапазоны доз составляют от примерно 0,1 до примерно 400 мг/кг массы тела пациента в сутки, при этом типичный начальный диапазон составляет от

15 примерно 50 до примерно 200 мг/кг/сутки. Пероральные единичные лекарственные формы, такие как таблетки и капсулы, могут содержать от примерно 0,1 мг до примерно 1000 мг соединения (или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера или таутомера) согласно настоящему изобретению. В другом варианте реализации такие лекарственные формы содержат от примерно 50 мг до примерно 500 мг соединения (или

20 его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера или таутомера) согласно настоящему изобретению. В другом варианте реализации такие лекарственные формы содержат от примерно 25 мг до примерно 200 мг соединения (или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера или таутомера) согласно настоящему изобретению. В другом варианте реализации такие лекарственные формы содержат от примерно 10 мг

25 до примерно 100 мг соединения (или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера или таутомера) согласно настоящему изобретению. В дополнительном варианте реализации такие лекарственные формы содержат от примерно 5 мг до

30

примерно 50 мг соединения (или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера или таутомера) согласно настоящему изобретению. В любом из вышеуказанных вариантов реализации лекарственную форму можно вводить один, два, три или четыре раза в сутки.

5 [0042] Композиции согласно настоящему изобретению можно вводить перорально, местно, парентерально, путем ингаляции или спрея, например, для пульмонального введения, или ректально в единичных дозированных составах. В данном контексте термин «парентеральный» включает подкожные инъекции, внутривенные, внутримышечные, интратеральные инъекции или инфузии.

10 [0043] Подходящие пероральные композиции, описанные в настоящем документе, включают, без ограничения, таблетки, троше, пастилки, водные или масляные суспензии, диспергируемые порошки или гранулы, эмульсию, твердые или мягкие капсулы, сиропы или эликсиры.

15 [0044] В другом аспекте также включены фармацевтические композиции, подходящие для разовых доз, которые содержат соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемый стереоизомер, соль или таутомер и фармацевтически приемлемый носитель.

20 [0045] Композиции согласно настоящему описанию, подходящие для перорального применения, могут быть получены любым способом, известным в данной области техники для получения фармацевтических композиций. Например, жидкие лекарственные формы соединений по настоящему изобретению содержат один или более агентов, выбранных из группы, состоящей из подсластителей, ароматизаторов, окрашивающих агентов и консервантов, для обеспечения фармацевтически привлекательных препаратов соединения.

25 [0046] Для таблеточных композиций используют соединение согласно настоящему изобретению в смеси с нетоксичными фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами для изготовления таблеток. Примеры таких вспомогательных веществ включают, без ограничения, инертные разбавители, такие как карбонат кальция, карбонат натрия, лактоза, фосфат кальция или фосфат натрия;
30 гранулирующие и разрыхляющие агенты, например кукурузный крахмал или альгиновую кислоту; связующие агенты, например крахмал, желатин или арабийскую

камедь, и смазывающие агенты, например стеарат магния, стеариновую кислоту или тальк. Таблетки могут быть без покрытия, или они могут быть покрыты оболочкой известными методиками нанесения покрытия для замедления распада и всасывания в желудочно-кишечном тракте и тем самым обеспечения пролонгированного терапевтического действия в течение требуемого периода времени. Например, может быть использован материал, обеспечивающий временную задержку, такой как глицерилмоностерат или глицерилдистеарат.

[0047] Составы для перорального применения также могут быть представлены в виде твердых желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, например, карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, или в виде мягких желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с водной или масляной средой, например, арахисовым маслом, жидким парафином или оливковым маслом.

[0048] Для водных суспензий соединение согласно настоящему изобретению смешивают со вспомогательными веществами, подходящими для поддержания стабильной суспензии. Примеры таких вспомогательных веществ включают, без ограничения, карбоксиметилцеллюлозу натрия, метилцеллюлозу, гидропропилметилцеллюлозу, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовую камедь и аравийскую камедь.

[0049] Пероральные суспензии также могут содержать диспергирующие или смачивающие агенты, такие как природные фосфатиды, например, лецитин, или продукты конденсации алкиленоксида с жирными кислотами, например, полиоксиэтиленстеарат, или продукты конденсации этиленоксида с длинноцепочечными алифатическими спиртами, например, гептадекаэтиленоксицетанол, или продукты конденсации этиленоксида с неполными сложными эфирами, полученными из жирных кислот и гексита, такие как моноолеат полиоксиэтиленсорбита, или продукты конденсации этиленоксида с неполными сложными эфирами, полученными из жирных кислот и ангидридов гексита, например, моноолеат полиэтиленсорбитана. Водные суспензии также могут содержать один или более консервантов, например, этил- или н-пропил-п-гидроксибензоат, один или более окрашивающих агентов, один или более ароматизаторов и один или более подсластителей, таких как сахароза или сахарин.

5 [0050] Масляные суспензии могут быть получены путем суспендирования соединения согласно настоящему изобретению в растительном масле, например, арахисовом масле, оливковом масле, кунжутном масле или кокосовом масле, или в минеральном масле, таком как жидкий парафин. Масляные суспензии могут содержать загуститель, например, пчелиный воск, твердый парафин или цетиловый спирт.

[0051] Для получения лекарственных средств для перорального применения с приятным вкусом могут быть добавлены подсластители, такие как описаны выше, и ароматизаторы. В такие композиции в качестве консерванта может быть добавлен антиоксидант, такой как аскорбиновая кислота.

10 [0052] Диспергируемые порошки и гранулы, подходящие для получения водной суспензии путем добавления воды, обеспечивают соединение согласно настоящему изобретению в смеси с диспергирующим или смачивающим агентом, суспендирующим агентом и одним или более консервантами. Примерами подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов являются вещества, указанные
15 выше. Также могут присутствовать дополнительные вспомогательные вещества, например, подсластители, ароматизаторы и окрашивающие агенты.

[0053] Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению также могут быть представлены в виде эмульсий типа «масло в воде». Масляная фаза может представлять собой растительное масло, например, оливковое масло или арахисовое
20 масло, или минеральное масло, например, жидкий парафин, или их смеси. Подходящие эмульгаторы могут представлять собой природные камеди, например, аравийскую камедь или трагакантовую камедь, природные фосфолипиды, например, лецитин соевых бобов, а также сложные эфиры или неполные сложные эфиры, полученные из жирных кислот и гексита, ангидридов, например, сорбитанмонолеат, и продукты реакции
25 конденсации указанных неполных сложных эфиров с этиленоксидом, например, полиоксиэтиленсорбитанмонолеат. Эмульсии также могут содержать подсластители и ароматизаторы.

[0054] Сиропы и эликсиры могут содержать подсластители, например, глицерин, пропиленгликоль, сорбит или сахарозу. Такие составы также могут содержать
30 разрыхлитель, консервант и ароматизаторы и окрашивающие агенты. Фармацевтические композиции также могут быть представлены в форме стерильной

водной или масляной суспензии для инъекций. Такая суспензия может быть получена согласно известному уровню техники с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов, указанных выше. Стерильный препарат для инъекций также может представлять собой стерильный раствор для
5 инъекций или суспензию для инъекций в нетоксичном, приемлемом для парентерального введения разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Приемлемые носители и растворители, которые можно применять, включают воду, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды обычно используют стерильные
10 нелетучие масла. Для указанной цели можно использовать любое безвкусное нелетучее масло, включая синтетические моно- и диглицериды. Кроме того, для получения препаратов для инъекций находят применение жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

[0055] Соединения согласно настоящему изобретению также можно вводить в форме суппозитория для ректального введения. Такие композиции могут быть получены путем смешивания соединений с подходящим нераздражающим вспомогательным веществом, которое является твердым при обычных температурах, но жидким при температуре в прямой кишке и, следовательно, будет плавиться в прямой кишке с высвобождением соединения. Такие вещества представляют собой масло какао и
20 полиэтиленгликоли.

[0056] Композиции для парентерального введения вводят в стерильной среде. В зависимости от используемого носителя и концентрации соединений в лекарственной форме, препарат для парентерального введения может представлять собой суспензию или раствор, содержащий растворенное соединение. В парентеральные композиции
25 также могут быть добавлены адъюванты, такие как местные анестетики, консерванты и буферные агенты.

[0057] Пероральная доставка глиптинов, системное воздействие

[0058] В различных вариантах реализации настоящего изобретения также предложен способ лечения субъекта, страдающего легочным расстройством, включающий
30 введение указанному субъекту соединения (т.е. глиптина), описанного в настоящем документе, составленного в композицию для перорального введения глиптина. В

иллюстративном варианте реализации указанное соединение выбрано из линаглиптина и саксаглиптина. В различных вариантах реализации указанное соединение составлено с одним или более вспомогательными веществами в любой пероральной лекарственной форме, включая таблетки, троше, пастилки, водные или масляные суспензии, диспергируемые порошки или гранулы, эмульсию, твердые или мягкие капсулы, сиропы или эликсиры.

[0059] Преимущество настоящего изобретения заключается в установленной безопасности и эффективности соединений глиптина, одобренных FDA, таких как линаглиптин и саксаглиптин, для применения для терапевтического лечения диабета.

Однако, как показано в приведенных ниже примерах, рекомендуемые дозы одобренных соединений глиптина при пероральном введении для обозначенного применения не обеспечивают эффективного воздействия в легких для лечения легочных заболеваний, описанных в настоящем документе, таких как острое повреждение легкого (ALI) и острый респираторный дистресс-синдром (ARDS). Соответственно, в различных вариантах реализации пероральная доза соединения глиптина для применения в способе согласно настоящему изобретению составляет от примерно 5 до примерно 15 доз, которые были бы эффективны для лечения диабета у субъекта, страдающего от него.

Примером противодиабетической пероральной дозы является доза соединения глиптина, одобренная Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США для противодиабетических показаний. В различных вариантах реализации указанная пероральная доза выше эффективной противодиабетической дозы, например, одобренной пероральной дозы, от примерно 2 до примерно 12 раз, от примерно 3 до примерно 10 раз, от примерно 5 до примерно 10 раз, от примерно 5 до примерно 7 раз или от примерно 8 до примерно 12 раз.

Иллюстративные дозы включают дозы, которые примерно в 2, примерно в 3, примерно в 4, примерно в 5, примерно в 6, примерно в 7, примерно в 8, примерно в 9 и примерно в 10 раз больше одобренной пероральной дозы. Так, в иллюстративном варианте реализации суточная пероральная доза саксаглиптина составляет примерно 500 мг, при этом одобренная пероральная доза составляет от 2,5 до 5 мг (QD). В другом иллюстративном варианте реализации суточная пероральная доза линаглиптина составляет от примерно 50 до примерно 100 мг, тогда как одобренная пероральная доза составляет 5 мг (QD).

[0060] Пульмональная доставка солей глиптина, ингаляционные составы

[0061] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложены соли или пролекарства соединений глиптина, описанных в настоящем документе, для
5
одну, включая две и три, ионизируемые группы, например, амины, которые подходят
для образования соли. Однако для пульмональной доставки подходит не каждая
фармацевтически приемлемая соль, поскольку соль должна быть совместима с легочной
тканью и нетоксична по отношению к ней. Это особенно важно в тех вариантах
реализации, в которых соли глиптина вводят для местного, а не системного воздействия.
10
Таким образом, в различных вариантах реализации настоящего изобретения
предложены кислотно-аддитивные соли любого из соединений, описанных в настоящем
документе. Иллюстративные кислоты включают соляную кислоту, серную кислоту,
бромистоводородную кислоту, метансульфоновую кислоту, винную кислоту,
пальмитиновую кислоту, уксусную кислоту, фосфорную кислоту, 1-гидрокси-2-
15
нафтойную кислоту, этансульфоновую кислоту и фумаровую кислоту.

[0062] Указанные соли подходят для пульмональной доставки субъекту, например, для
лечения легочного заболевания или патологического состояния легких, описанного в
настоящем документе. Например, в различных вариантах реализации локальные
патологические состояния легких включают спектр клинических синдромов, общим
20
признаком которых обычно является острая дыхательная недостаточность, примером
которой является острое повреждение легкого (ALI) и острый респираторный дистресс-
синдром (ARDS). В дополнительных вариантах реализации локальное патологическое
состояние легких представляет собой интерстициальные заболевания легких (ILD) или
идиопатический легочный фиброз (IPF).

[0063] В соответствии с установленными принципами, образование солей соединений
25
повышает их растворимость в воде для облегчения составления композиций,
подходящих для пульмональной доставки. Технология пульмональной доставки
лекарственного средства хорошо известна специалисту в данной области техники,
включая выбор газов-вытеснителей, вспомогательных веществ и устройств для
30
доставки. Например, минимально инвазивная пульмональная доставка солей
соединений, описанных в настоящем документе, в некоторых вариантах реализации
достигается при использовании любой комбинации газов-вытеснителей, поверхностно-

активных веществ, неводных ингаляторов, ингаляторов сухого порошка, дозирующих ингаляторов и струйных или ультразвуковых небулайзеров, известных в данной области техники. В различных вариантах реализации предложена композиция для ингаляции для пульмональной доставки аэрозолей и распыленные лекарственные формы предложенного соединения.

[0064] В соответствии с различными вариантами реализации, капли для эффективного осаждения соли в легких обычно должны иметь диаметр менее 5 мкм. Для доставки жидкости в легкие обычно необходимо устройство, обеспечивающее доставку капель, которое может создавать импульс, достаточно высокий для их выброса из устройства и в то же время достаточно низкий для предотвращения оседания на языке или в задней стороне горла. Капли диаметром менее 5 мкм переносятся почти полностью в результате уноса с переносящим их воздухом, а не за счет собственного импульса.

[0065] Для терапевтического лечения локальных патологических состояний легких, таких как IPF, ILD, ALI и ARDS, дозы солей глиптина, описанных в настоящем документе, значительно выше, чем дозы в составах для пероральной доставки глиптинов в форме соответствующих оснований для одобренных терапевтических методов, например, для лечения диабета II типа. В различных вариантах реализации глиптины, описанные в настоящем документе, вводят посредством пульмональной доставки, например, для лечения заболеваний легких, описанных в настоящем документе: это имеет преимущество снижения общей дозы и улучшения терапевтического окна глиптинов. В иллюстративных вариантах реализации фармакокинетические параметры ситаглиптина, саксаглиптина, вилдаглиптина и линаглиптина в легких мышей показали, что в случае пульмональной доставки для достижения аналогичного воздействия лекарственного средства в легких требуется только одна пятая дозы (см. фиг. 6). В дополнительных вариантах реализации общую суточную дозу дополнительно уменьшают путем увеличения частоты введения доз с одного раза в сутки до двух или трех раз в сутки. Таким образом, в различных вариантах реализации доза соли глиптина для пульмональной доставки в способе согласно настоящему изобретению составляет примерно 0,1, 0,3, 0,5, 0,7, 0,9, 1,0, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5 или примерно 5-кратную дозу глиптина в форме основания, вводимого перорально для одобренных применений. В других вариантах реализации указанная доза превышает дозу глиптина, вводимого перорально для одобренных применений, от примерно 0,1 до примерно 5, от 0,1 до примерно 4, от примерно 0,3 до примерно 3, от примерно 0,5 до примерно 2,5 или от

примерно 0,9 до примерно 2 раз. В иллюстративном варианте реализации доза соли глиптина в составе для ингаляции примерно в 3 раза превышает дозу глиптина в форме соответствующего основания в лекарственной форме, одобренной для перорального применения.

5 [0066] Скрининг для идентификации соединений, которые селективно ускоряют пролиферацию АЕС2

[0067] Для идентификации низкомолекулярных соединений, способствующих пролиферации АЕС2, как описано в настоящей заявке, авторами настоящего изобретения была сначала создана система культивирования с первичными эпителиальными клетками малых дыхательных путей человека (SAEC) из коммерческого источника. SAEC окрашиваются положительно (>90%) на ряд маркеров АЕС2, включая белок сурфактанта С (SFPTC), и они накапливают нейтральные липиды (что указывает на наличие телец, запасующих сурфактант), что указывает на то, что они представляют собой, в основном, АЕС2. Оптимизация многопараметрического анализа изображений, в котором измеряют общее количество Ki67-положительных АЕС2 на лунку в условиях без митогена, обеспечивает высоковоспроизводимый скрининговый анализ ($Z' > 0,55$) при использовании инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF1) в качестве биологически релевантного положительного контроля (фиг. 1А).

[0068] Затем проводили скрининг полной библиотеки перепрофилирования ReFRAME для обнаружения низкомолекулярных соединений, увеличивающих S-фазу АЕС2.⁶ Ингибиторы бета-рецептора трансформирующего фактора роста (TGFB) были идентифицированы как ранее зарегистрированный класс молекул, способствующих пролиферации АЕС2: это подтвердило достоверность анализа и источника клеток. Среди основных попаданий, для которых отсутствуют сообщения о биологических механизмах, были NVP-728 (экспериментальный ингибитор DPP4; $EC_{50} \sim 500$ нМ; фиг. 1В) и сипонимод (BAF312; одобренный FDA модулятор S1P1R; $EC_{50} \sim 100$ нМ, фиг. 1С). При испытании указанных молекул против первичных препаратов легочных фибробластов человека, они не увеличивали общее количество, процент позитивности по Ki67 или статус дифференцировки миофибробластов указанных клеток в тех концентрациях, в которых они способствовали пролиферации АЕС2 (фигуры 1В и 1С). Таким образом, указанные молекулы способствуют специфической пролиферации АЕС2, не влияя на активацию или пролиферацию миофибробластов, что нежелательно в контексте большинства заболеваний.

[0069] Подтвердив, что NVP-728 и сипонимод способствуют пролиферации АЕС2 посредством описанных механизмов действия, авторами изобретения проведены дальнейшие эксперименты с дополнительными фармакологическими и генетическими манипуляциями в отношении указанных сигнальных путей. Авторами настоящего изобретения было обнаружено, что два дополнительных одобренных FDA ингибитора DPP4, саксаглиптин и ситаглиптин, стимулируют пролиферацию АЕС2 в такой же степени, как NVP-728 (фиг. 2А), и что клеточные значения EC_{50} , коррелирующие со значениями IC_{50} , свидетельствуют об ингибировании рекомбинантного фермента (0,6 нМ, саксаглиптин; 18 нМ, ситаглиптин; 14 нМ, NVP-728). Аналогичным образом, было обнаружено, что нокдаун уровней DPP4, опосредованный миРНК, способствовал увеличению общего количества и количества Ki67-положительных клеток АЕС2 (фиг. 2В).

[0070] DPP4, дипептидилпротеаза, разлагает белковые сигнальные молекулы для регулирования продолжительности и величины сигнальных ответов ее субстратов. Одним из наиболее высоко экспрессируемых субстратов DPP4 в АЕС2 является IGF1, который ранее был описан как аутокринный фактор роста для указанного типа клеток. Авторами настоящего изобретения обнаружено, что обработка АЕС2 ингибиторами DPP4 усиливала восприимчивость клеток к пролиферативному действию IGF1 (фигура 2С), вероятно, вследствие ингибирования деградации сигнальной молекулы. В этом контексте было обнаружено, что при стимуляции АЕС2 экзогенным IGF1 указанный пролиферативный эффект ингибируется при увеличении количества рекомбинантного DPP4 (фиг. 2D). Полученные результаты в совокупности демонстрируют, что ингибирование DPP4 является функциональным механизмом для стимулирования размножения клеток АЕС2.

[0071] Подтвердив, что сипонимод способствует размножению АЕС2 посредством механизма, нацеленного на S1PR1, авторами настоящего изобретения проведена оценка панели модуляторов S1PR с различной аффинностью для различных подтипов рецепторов (фиг. 3). Модуляторы рап-S1PR (например, FTY-720), селективные модуляторы S1PR1/S1PR5 (например, Ozanimod) и селективные модуляторы S1PR1 (например, SEW-2871) были активны в анализах пролиферации АЕС2 (фиг. 3). В отличие от S1PR1, S1PR5 не экспрессируется в АЕС2 (не показано), что указывает на то, что модулирование активности S1PR1 является общей фармакологически значимой мишенью для стимулирования роста АЕС2 в этом контексте. В литературе также

подтверждается роль агонизма S1PR1 для защиты АЕС2 и функции легких во взрослом организме. Исследования Stone *et al.*⁹ и Diab *et al.*¹⁰ показали, что, когда взрослую мышь заражали в контексте модели ишемически-реперфузионного повреждения или модели эмфиземы, лиганды S1PR1 FTY720 и SEW2871 ингибировали апоптоз и высвобождение воспалительных цитокинов в альвеолярном эпителии, что указывает на то, что агонизм рецептора S1P может быть актуальным механизмом АЕС2 для вмешательства в различные болезненные состояния.

[0072] В иллюстративном варианте реализации два широко применяемых лекарственных средства, ситаглиптин и саксаглиптин, в модели повреждения легких липолисахаридом (LPS) продемонстрировали, что пролиферативная активность лекарственных средств транслируется в защитную эффективность в моделях повреждения легких и фиброза у мелких грызунов. Такая модель часто используется для моделирования повреждения нижних дыхательных путей, поскольку LPS вызывает потерю альвеолярной целостности и гибель клеток АЕС1/2. Пероральное введение как ситаглиптина, так и саксаглиптина приводило к резкому улучшению всех измеренных показателей, включая гистологическую оценку и содержание белка и клеточного содержимого в BALF (показатель проницаемости и воспаления). Важно отметить, что для достижения эффективности в указанных моделях требовались дозы (минимальная эффективная доза = 50 мг/кг для саксаглиптина; 100 мг/кг для ситаглиптина), которые существенно превышали дозы, используемые для моделей диабета у грызунов: эффективность в модели перорального теста на толерантность к глюкозе (OGTT) наблюдалась при 3-30 мг/кг для ситаглиптина и при 0,5-5 мг/кг для саксаглиптина.

[0073] Дополнительно была определена степень, в которой индуцированное глиптином размножение АЕС2 отвечает за эффективность лекарственного средства в модели LPS. В исследованиях динамики установлено, что высокие дозы ситаглиптина не влияют на уровни цитокинов или жидкости бронхоальвеолярного лаважа (BALF) в ранние моменты времени. Только в более поздние моменты времени ситаглиптин способствует изменениям уровней цитокинов и белка в BALF. Кроме того, ситаглиптин способствует существенному увеличению пролиферирующих АЕС2 (двойных положительных клеток KI-67 SFPTC), но он не вызывает значительного увеличения общего количества клеток (все ядра) или Ki-67-положительных клеток (в основном иммунных клеток) в легком. В совокупности полученные данные указывают на то, что ингибирование DPP4

способствует восстановлению легких посредством пролиферативной регенерации (фиг. 4A-4D).

5 **[0074]** В другом иллюстративном варианте реализации оценивали влияние ситаглиптина на индуцированный блеомицином фиброз у мышей. В этом контексте интратрахеальное введение блеомицина мышам вызывает гибель популяции АЕС2, что, вероятно, имитирует потерю АЕС2, наблюдаемую при заболевании человека.⁴ Высокие дозы ситаглиптина (100 мг/кг QD или BID) обеспечивали надежную защиту по нескольким показателям прогрессирования заболевания, включая потерю массы, выживаемость, содержание белка в BALF, содержание гидроксипролина и процентную гистологическую оценку области фиброзного поражения (фиг. 5A – 5E). Важно отметить, что было обнаружено, что указанные эффекты были сопоставимы или превосходили эффект одобренного препарата пирфенидона. В дополнение к пирфенидону, совместное применение ситаглиптина с одобренным препаратом нинтеданибом (Ofev) приводило к синергетической защите в модели с блеомицином (фармакологический синергизм, определяемый расчетами независимого анализа по Блиссу). Такой комбинаторный эффект на прогрессирование заболевания позволяет предположить, что индуцирование восстановления посредством пролиферации является дополнительным механизмом лечения заболевания, поскольку ожидается, что нинтеданиб ингибирует только активность миофибробластов. Такая комбинаторная стратегия лечения приводит к увеличению пользы для пациента, поскольку такой подход будет способствовать восстановлению альвеолы, а также уменьшению дальнейшего прогрессирования заболевания. Высокие дозы необходимы для охвата целевой зоны легкого (что подтверждается данными ФК, описанными ниже) для обеспечения эффективности *in vivo*.

25 **[0075]** В другом иллюстративном варианте реализации, подробно описанном в примерах, приведенных в настоящем описании, боронат дутоглиптина (15) в качестве пролекарства дутоглиптина обеспечивает длительное удерживание в легких при вдыхании. Дутоглиптин (1) представляет собой ингибитор DPP4 на основе бороновой кислоты, который был изучен в клинических исследованиях фазы 2/3. Пероральные дозы 200 мг и 400 мг, вводимые один раз в сутки, статистически снижали уровень HbA1c по сравнению с плацебо. В отдельном ИТ фармакокинетическом исследовании на мышах было показано, что боронат (15) превращается в активное лекарственное соединение дутоглиптин в плазме и в легких. Воздействие активного лекарственного соединения в

легких было намного выше, чем у дутоглиптина, который вводили в чистом виде, и было гораздо более продолжительным (см. таблицу 8А/В). В модели фиброза легких, индуцированного блеомицином, боронат (15) снижал уровень белка в BALF по сравнению с носителем при введении IT один раз в четыре дня (см. фиг. 8).

5 [0076] Ниже представлены пронумерованные ссылки, использованные в предыдущих разделах:

- 10 [1] Hogan, B. L., Barkauskas, C. E., Chapman, H. A., Epstein, J. A., Jain, R., Hsia, C. C., Niklason, L., Calle, E., Le, A., Randell, S. H., Rock, J., Snitow, M., Krummel, M., Stripp, B. R., Vu, T., White, E. S., Whitsett, J. A., and Morrissey, E. E. (2014) Repair and regeneration of the respiratory system: complexity, plasticity, and mechanisms of lung stem cell function, *Cell Stem Cell* 15, 123-138.
- [2] Barkauskas, C. E., Counce, M. J., Rackley, C. R., Bowie, E. J., Keene, D. R., Stripp, B. R., Randell, S. H., Noble, P. W., and Hogan, B. L. (2013) Type 2 alveolar cells are stem cells in adult lung, *J Clin Invest* 123, 3025-3036.
- 15 [3] Noble, P. W., Barkauskas, C. E., and Jiang, D. (2012) Pulmonary fibrosis: patterns and perpetrators, *J Clin Invest* 122, 2756-2762.
- [4] Liang, J., Zhang, Y., Xie, T., Liu, N., Chen, H., Geng, Y., Kurkciyan, A., Mena, J. M., Stripp, B. R., Jiang, D., and Noble, P. W. (2016) Hyaluronan and TLR4 promote surfactant-protein-C-positive alveolar progenitor cell renewal and prevent severe pulmonary fibrosis in mice, *Nat Med* 22, 1285-1293.
- 20 [5] Thompson, B. T., Chambers, R. C., and Liu, K. D. (2017) Acute Respiratory Distress Syndrome, *N Engl J Med* 377, 1904-1905.
- [6] Janes, J., Young, M. E., Chen, E., Rogers, N. H., Burgstaller-Muehlbacher, S., Hughes, L. D., Love, M. S., Hull, M. V., Kuhen, K. L., Woods, A. K., Joseph, S. B., Petrassi, H. M., McNamara, C. W., Tremblay, M. S., Su, A. I., Schultz, P. G., and Chatterjee, A. K. (2018) The ReFRAME library as a comprehensive drug repurposing library and its application to the treatment of cryptosporidiosis, *Proc Natl Acad Sci USA* 115, 10750-10755.
- 25 [7] Xu, J., Wang, J., He, M., Han, H., Xie, W., Wang, H., and Kong, H. (2018) Dipeptidyl peptidase IV (DPP-4) inhibition alleviates pulmonary arterial remodeling in experimental pulmonary hypertension, *Lab Invest* 98, 1333-1346.
- 30

[8] Kawasaki, T., Chen, W., Htwe, Y. M., Tatsumi, K., and Dudek, S. M. (2018) DPP4 inhibition by sitagliptin attenuates LPS-induced lung injury in mice, *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*.

5 [9] Stone, M. L., Sharma, A. K., Zhao, Y., Charles, E. J., Huerter, M. E., Johnston, W. F., Kron, I. L., Lynch, K. R., and Laubach, V. E. (2015) Sphingosine-1-phosphate receptor 1 agonism attenuates lung ischemia-reperfusion injury, *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 308, L1245-1252.

10 [10] Diab, K. J., Adamowicz, J. J., Kamocki, K., Rush, N. I., Garrison, J., Gu, Y., Schweitzer, K. S., Skobeleva, A., Rajashekhar, G., Hubbard, W. C., Berdyshev, E. V., and Petrache, I. (2010) Stimulation of sphingosine 1-phosphate signaling as an alveolar cell survival strategy in emphysema, *Am J Respir Crit Care Med* 181, 344-352.

[0077] Дополнительные варианты реализации настоящего изобретения изложены в следующих неограничивающих примерах.

15 ПРИМЕРЫ

[0078] Пример 1: Анализы активности DPP4 и пролиферации клеток АЕС2

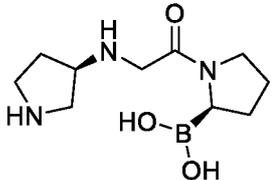
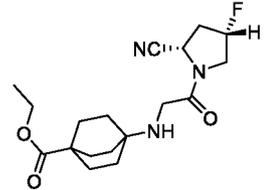
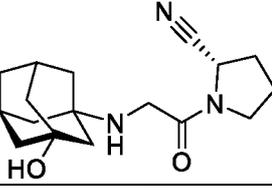
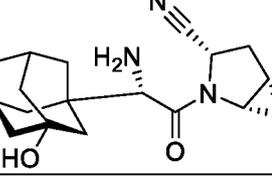
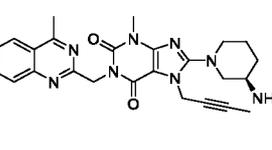
[0079] Анализ активности DPP4. Данные анализа активности DPP4 человека получали, используя набор для анализа активности DPP4 (Sigma-Aldrich, МАК088) в соответствии с инструкциями производителя. Вкратце, 10 мкл аналитического буфера для DPP4 переносили в каждую лунку 384-луночных планшетов малого объема, после чего переносили 10 мкл разбавленного соединения, растворенного в аналитическом буфере для DPP4. Добавляли 5 мкл реакционного мастер-микса, содержащего флуоресцентный субстрат, который становится флуоресцентным при расщеплении ферментом. Измерения интенсивности флуоресценции регистрировали с интервалом в 1 минуту в течение 20 минут с помощью многорежимного планшетридера Envision (PerkinElmer).

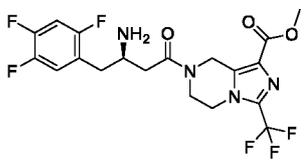
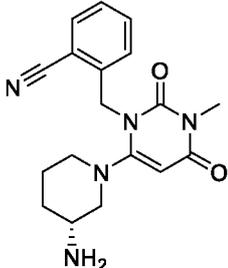
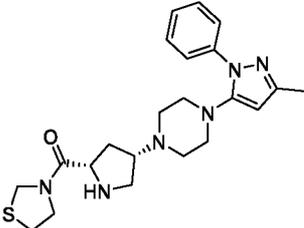
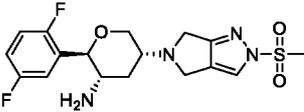
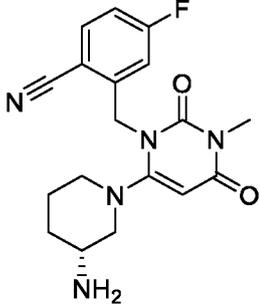
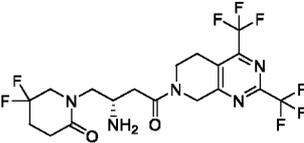
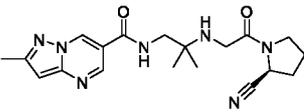
25 [0080] Анализ пролиферации АЕС2. Первичные АЕС2 человека высевали с плотностью 1500 клеток на лунку в черные 384-луночные планшеты (Greiner), покрытые 10 мкг/мл ламинина (Life Technologies), в 50 мкл среды для выращивания эпителиальных клеток малых дыхательных путей (Lonza) без EGF, ретиноевой кислоты и с 5% ВРЕ. Затем добавляли 100 нл соединения, растворенного в ДМСО, с помощью

прибора Biomek FX (Beckman Coulter), оснащенного головкой PinTool (V&P Scientific). После 96 часов выращивания при 37 °С клетки фиксировали 4% параформальдегидом, три раза промывали PBS и затем подвергали иммуноокрашиванию для определения позитивности по KI-67 (1:1000, Abcam, ab15580) в течение ночи при 4 °С. После трех дополнительных промываний, инкубации со вторичным антителом, конъюгированным с AlexaFluor, в течение 1 часа при комнатной температуре и обработки 10 мкг/мл Hoechst 33342 (Life Technologies) герметично закрывали планшеты и затем проводили количественную многопараметрическую визуализацию на приборе CellInsight CX5 HCS (ThermoFisher).

10 [0081] Соединения, испытанные в анализах, и соответствующие результаты представлены ниже в таблице 4.

[0082] Таблица 4. Ингибирование DPP4 (IC₅₀), стимулирование пролиферации AEC2 (EC₅₀) (НТ = не тестировали)

№ соединения	Химическая структура	Название	IC ₅₀ DPPIV (нМ)	EC ₅₀ AEC2 (мкМ)
1		((R)-1-(((R)-пирролидин-3-ил)глицил)пирролидин-2-ил)бороновая кислота (дутоглиптин)	122	0,28
2		этил-4-((2-((2S,4S)-2-циано-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилат (бисеглиптин)	2,2	НТ
3		(2S)-1-(((1S,3R,5S)-3-гидроксиадамантан-1-ил)глицил)пирролидин-2-карбонитрил (вилдаглиптин)	4,8	0,16
4		(1S,3S,5S)-2-((2S)-2-амино-2-((1S,3R,5S)-3-гидроксиадамантан-1-ил)ацетил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонитрил (саксаглиптин)	6	0,65
5		(R)-8-(3-аминопиперидин-1-ил)-7-(бут-2-ин-1-ил)-3-метил-1-((4-метилхиназолин-2-ил)метил)-3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-дион (линаглиптин)	0,2	0,26

№ соединения	Химическая структура	Название	IC ₅₀ DPPIV (нМ)	EC ₅₀ AEC2 (мкМ)
6		метил-(R)-7-(3-амино-4-(2,4,5-трифторфенил)бутаноил)-3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,5-а]пиазин-1-карбоксилат (ретаглиптин)	0,6	НТ
7		(R)-2-((6-(3-аминопиперидин-1-ил)-3-метил-2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил)метил)бензонитрил (алоглиптин)	0,9	0,11
8		((2S,4S)-4-(4-(3-метил-1-фенил-1H-пиазол-5-ил)пиперазин-1-ил)пирролидин-2-ил)(тиазолидин-3-ил)метанон (тенелиглиптин)	0,8	НТ
9		(2R,3S,5R)-2-(2,5-дифторфенил)-5-(2-(метилсульфонил)-2,6-дигидропирроло[3,4-с]пиазол-5(4H)-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-амин (омариглиптин)	0,8	0,043
10		(R)-2-((6-(3-аминопиперидин-1-ил)-3-метил-2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил)метил)-4-фторбензонитрил (треаглиптин)	0,7	0,067
11		(S)-1-(2-амино-4-(2,4-бис(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил)-4-оксобутил)-5,5-дифторпиперидин-2-он (гемиглиптин)	4,1	0,22
12		(S)-N-(2-((2-(2-цианопирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)амино)-2-метилпропил)-2-метилпиазоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид (анаглиптин)	11,4	0,11

№ соединения	Химическая структура	Название	IC ₅₀ DPPIV (нМ)	EC ₅₀ АЕС2 (мкМ)
13		(R)-4-((R)-3-амино-4-(2,4,5-трифторфенил)бутаноил)-3-(трет-бутоксиметил)пиперазин-2-он (эвоглиптин)	0,3	0,015
14		((2S,4S)-4-(4-(пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)пирролидин-2-ил)(пирролидин-1-ил)метанон (гозоглиптин)	3,3	0,11
15		2-(((R)-пирролидин-3-ил)амино)-1-((R)-2-((3аS,4S,6S,7аR)-3а,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)пирролидин-1-ил)этан-1-он	НТ	НТ
16		4-((2-((2S,4S)-2-циано-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновая кислота	1,2	НТ
17		метил-4-((2-((2S,4S)-2-циано-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилат	1,0	НТ
18		(2S)-1-(((1S,3R,5R)-3-аминоадамантан-1-ил)глицил)пирролидин-2-карбонитрил	38	НТ
19		(2S)-1-(((1r,3R,5S)-адамантан-1-ил)глицил)пирролидин-2-карбонитрил	15	НТ
20		(R)-2-((8-(3-аминопиперидин-1-ил)-7-(бут-2-ин-1-ил)-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1H-пурин-1-ил)метил)-5-хлорбензойная кислота	3,7	НТ
21		метил-(R)-2-((8-(3-аминопиперидин-1-ил)-7-(бут-2-ин-1-ил)-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1H-пурин-1-ил)метил)-5-хлорбензоат	31	НТ

№ соединения	Химическая структура	Название	IC ₅₀ DPPIV (нМ)	EC ₅₀ АЕС2 (мкМ)
22		(R)-2-((4-(3-аминопиперидин-1-ил)-3-(бут-2-ин-1-ил)-2,6-диоксо-3,6-дигидропиримидин-1(2Н)-ил)метил)-6-фторбензойная кислота	3	НТ
23		метил-(R)-2-((4-(3-аминопиперидин-1-ил)-3-(бут-2-ин-1-ил)-2,6-диоксо-3,6-дигидропиримидин-1(2Н)-ил)метил)-6-фторбензоат	74	НТ
24		(R)-3-((4-(3-аминопиперидин-1-ил)-3-(бут-2-ин-1-ил)-2,6-диоксо-3,6-дигидропиримидин-1(2Н)-ил)метил)бензойная кислота	3	НТ
25		метил-(R)-3-((4-(3-аминопиперидин-1-ил)-3-(бут-2-ин-1-ил)-2,6-диоксо-3,6-дигидропиримидин-1(2Н)-ил)метил)бензоат	6	НТ
26		(R)-7-(3-амино-4-(2,4,5-трифторфенил)бутаноил)-3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,5-а]пиразин-1-карбоновая кислота	0,8	НТ
27		(R)-3-амино-1-((R)-2-бензилпиперазин-1-ил)-4-(2-фторфенил)бутан-1-он	НТ	НТ
28		(7R)-4-((R)-3-амино-4-(2,4,5-трифторфенил)бутаноил)-7-метил-3-(пиридин-2-илметил)-1,4-дiazепан-2-он	НТ	НТ
29		(3R,7R)-4-((R)-3-амино-4-(2,4,5-трифторфенил)бутаноил)-7-метил-3-(пиридин-2-илметил)-1,4-дiazепан-2-он	НТ	НТ
30		(R)-4-((R)-3-амино-4-(2,5-дифторфенил)бутаноил)-1-этил-3-метил-1,4-дiazепан-2-он	НТ	НТ
31		(R)-3-амино-4-(3,4-дифторфенил)-1-(пиперазин-1-ил)бутан-1-он	НТ	НТ

[0083] Пример 2: Характеристика *in vitro* одобренных и экспериментальных ингибиторов DPP4

[0084] Было обнаружено, что идентифицированный на многопараметрическом скрининге изображений ReFRAME ингибитор дипептидилпептидазы 4 (DPP4) из класса лекарственных соединений, называемых «глиптинами», обеспечивает эффективное размножение альвеолярных клеток 2 типа *in vitro*. Чтобы лучше охарактеризовать это явление в указанном классе соединений, авторами изобретения приобретены доступные в продаже и повторно синтезированные версии одобренных и экспериментальных глиптинов, находящихся на последних стадиях исследований, как показано в таблице 5. Было обнаружено, что весь материал ингибирует ферментативную активность DPP4 с эффективностью, аналогичной описанной в литературных источниках, что подтверждает высокую надежность используемого материала. Было обнаружено, что все исследованные глиптины, за исключением тенелиглиптина, индуцируют пролиферативный фенотип в AEC2 с эффективностью от 0,1 до 4 мкМ в культуре клеток. Глиптины не вызывают пролиферацию фибробластов легких. Было продемонстрировано, что механизм, включающий замедленную деградацию аутокринных факторов роста, отвечает за наблюдаемый пролиферативный фенотип.

[0085] Таблица 5: Ингибирующая активность DPP4 и пролиферативная активность AEC2 одобренных и экспериментальных ингибиторов DPP4 (НТ = не тестировали).

Препарат	Одобен	Поставщик	Зарегистрированное значение IC ₅₀ DPP4 (нМ)	Наблюдаемое значение IC ₅₀ DPP4 (нМ)	Пролиферация AEC2 (мкМ)
Ситаглиптин	2006 (США)	Merck	18	4,5	0,56
Вилдаглиптин	2007 (ЕС)	Novartis	2,3	4,8	0,16
Саксаглиптин	2009 (США)	BMS-AZ	3	6	0,65
Линаглиптин	2011 (США)	Lilly - BI	1	0,2	0,26
Гемиглиптин	2012 (Корея)	LG Life Sciences	7	4,1	0,22
Анаглиптин	2012 (Япония)	Sanwa - Kowa	3,8	11,4	0,11

Тенелиглиптин	2012 (Япония)	Mitsubishi-Daiichi	1	0,8	НТ
Алоглиптин	2013 (США)	Takeda	10	0,9	0,11
Трелаглиптин	2015 (Япония)	Takeda	4	0,7	0,067
Омариглиптин	2015 (Япония)	Merck	1,6	0,8	0,043
Эвоглиптин	2015 (Корея)	Dong-A ST	0,7	0,3	0,015
Гозоглиптин	2016 (Россия)	Pfizer	12,9	3,3	0,11
Дутоглиптин	Фаза 3	Феномикс	25	122	0,28

[0086] Пример 3: Анализ *in vivo* эффективности глиптинов на мышинных моделях повреждения и фиброза легких.

[0087] Экспериментальные методы модели острого повреждения легких (ALI)

- 5 **[0088]** Использовали LPS из *E. coli* I111:B4 (Sigma) для индукции острого повреждения легких у мышей. Для использования в модели ALI отбирали самок мышей C57BL/6J, имеющих подходящую массу тела (19 грамм~22 грамма), в возрасте 9-11 недель.

- 10 **[0089]** Для перорально доставляемых ингибиторов DPP4 соединения растворяли в PBS с получением прозрачного раствора. Контрольный носитель или ингибиторы DPP4 вводили в дозе 10 мл/кг через пероральный желудочный зонд один или два раза в сутки, на основании ФК профиля. Для интратрахеально доставляемых ингибиторов DPP4 соединения растворяли в PBS с получением прозрачного раствора. Контрольный носитель или ингибиторы DPP4 вводили в дозе 2 мл/кг через гибкий катетер 22g по схеме «через день».

- 15 **[0090]** В 0 день в легкие мышей интратрахеально вводили LPS (1,5 мг/кг для испытания перорально доставляемых ингибиторов DPP4 и 1,2 мг/кг для испытания интратрахеально доставляемых ингибиторов DPP4) или PBS в группе плацебо. Ингибиторы DPP4 или контрольный носитель вводили мышам, начиная за один день до инъекции LPS (день -1).

- 20 **[0091]** Всех животных умерщвляли на 3,5 день после инъекции LPS. Стандартным методом извлекали бронхоальвеолярный лаваж (BALF). Использовали 1 мл 4% формалина для наполнения легкого, которое впоследствии фиксировали в 4% формалине в течение 24 часов и сохраняли в 70% EtOH до гистологического процесса.

[0092] Для записи результатов измерений количественно определяли общее содержание белка в BALF с помощью анализа ВСА; воспаление и повреждение легких оценивали с помощью окрашивания Н&Е.

[0093] Экспериментальные методы для модели с блеомицином

5 [0094] Для индукции фиброза легких у мышей использовали блеомицин (Hospira). Для использования в модели с блеомицином отбирали самцов мышей C57BL/6J, имеющих подходящую массу тела (24 г~28 г), в возрасте 10-12 недель.

[0095] Для перорально доставляемых ингибиторов DPP4 соединения растворяли в PBS с получением прозрачного раствора. Контрольный носитель или ингибиторы DPP4
10 вводили в дозе 10 мл/кг через пероральный желудочный зонд один или два раза в сутки, на основании ФК профиля. Для интратрахеально доставляемых ингибиторов DPP4 соединения растворяли в PBS с получением прозрачного раствора. Контрольный носитель или ингибиторы DPP4 вводили в дозе 2 мл/кг через гибкий катетер 22g каждые четыре дня.

15 [0096] В 0 день в легкие мышей интратрахеальной инъекцией вводили 0,5 Ед/кг блеомицина или PBS в группе плацебо. Ингибиторы DPP4 или контрольный носитель вводили мышам, начиная за один день до инъекции блеомицина (день -1).

[0097] Всех животных умерщвляли на 20 день после инъекции блеомицина. Стандартным методом извлекали бронхоальвеолярный лаваж (BALF). Использовали 1
20 мл 4% формалина для наполнения легкого, которое впоследствии фиксировали в 4% формалине в течение 24 часов и сохраняли в 70% EtOH до гистологического процесса.

[0098] Для записи результатов измерений каждый день измеряли массу тела; количественно определяли общее содержание белка в BALF с помощью анализа ВСА; легочный фиброз оценивали с помощью трихромного окрашивания по Массону.

25 [0099] Было установлено, что высокие пероральные дозы 3 одобренных глиптинов (ситаглиптина, саксаглиптина и линаглиптина) эффективны в моделях острого повреждения легких у мышей, вызванного LPS (снижение массы тела, гистологическая оценка, белок в BALF, нормализация воспаления), а также вызванного блеомицином фиброза легких (снижение массы тела, гистологическая оценка, содержание коллагена,
30 процент фиброзной области).

[00100] Для трех иллюстративных глиптинов требуются дозы, многократно превышающие эффективную дозу, необходимую для достижения эффективности в моделях перорального теста на толерантность к глюкозе (OGTT). Прогнозы доз указывают на то, что для достижения эффективности у пациентов при применении указанных трех иллюстративных глиптинов, вероятно, потребуется доза, примерно в 10 раз превышающая дозу для человека (таблица 6), что подтверждается данными фармакокинетики у мышей (см. пример 4).

[00101] Таблица 6: Диапазоны доз иллюстративных глиптинов.

Препарат	Рекомендуемая доза для человека	Доза, необходимая для мышей в модели ALI	Доза, необходимая для мышей в модели с блеомицином	Расчетная доза для человека
Ситаглиптин	100 мг QD	100 мг/кг BID (10-20x HED)	100 мг/кг BID (10-20x HED)	1000-2000 мг QD
Вилдаглиптин	50 мг BID	Не оценивали	Не оценивали	Н/Д
Саксаглиптин	2,5 или 5 мг QD	50 мг/кг BID (10-20x HED)	50 мг/кг BID (10-20x HED)	500 мг BID
Линаглиптин	5 мг QD	1 мг/кг QD, 2 мг/кг токсично в модели (2x HED)	>10 мг/кг QD (>20x HED)	50-100 мг QD
Гемиглиптин	50 мг QD			
Анаглиптин	100 или 200 мг BID			
Тенелиглиптин	20 мг QD			
Алоглиптин	25 мг QD	Не оценивали	Не оценивали	Н/Д
Трелаглиптин	100 мг QW			
Омариглиптин	12,5 или 25 мг QW			
Эвоглиптин	5 мг QD			
Гозоглиптин	20 мг QD			
Дутоглиптин	200 или 400 мг QD	Не оценивали	Не оценивали	Не оценивали

10 **[00102]** **Пример 4: Безопасность и фармакокинетический профиль одобренных глиптинов.**

[00103] А. Безопасность. Глиптины, как правило, безопасны и хорошо переносятся. Соответствующая информация по безопасности из общедоступных источников представлена в таблице 7.

[00104] Таблица 7: Доза, селективность и зарегистрированные нежелательные явления (НЯ), отражающие общую безопасность одобренных глиптинов и экспериментальных глиптинов на последних стадиях исследований.

Препарат	Рекомендуемая доза для человека	Селективность DPP8/9	Нежелательные явления
Ситаглиптин	100 мг QD	>2600/ >2600	Сигнал QTc, 800 мг/сутки 600 мг/сутки в течение 10 дней: нет НЯ;
Вилдаглиптин	50 мг BID	>250 / ~100	600 мг/сутки в течение 10 дней: отек, повышение КФК, АСТ, СРБ
Саксаглиптин	2,5 или 5 мг QD	400 / 75	400 мг/сутки в течение 14 дней: нет НЯ >10 мг/сутки приводит к снижению количества лимфоцитов
Линаглиптин	5 мг QD	>10000/ >10000	Однократная доза 600 мг: нет НЯ
Гемиглиптин	50 мг QD	>23000/ >23000	600 мг/сутки в течение 10 дней: один случай учащенного сердцебиения
Анаглиптин	100 или 200 мг BID	20 / 20	200 мг BID: нет НЯ
Тенелиглиптин	20 мг QD	100 / 100	Предупреждение о кардиологической безопасности при 160 мг/сутки
Алоглиптин	25 мг QD	>10000/ >10000	800 мг однократно или 400 мг/сутки в течение 14 дней: серьезных НЯ не было.
Трелаглиптин	100 мг QW	>25000/ >25000	200 мг QW: нет НЯ
Омариглиптин	12,5 или 25 мг QW	>40000/ >40000	Нет общедоступной информации
Эвоглиптин	5 мг QD	>600 / >600	Нет общедоступной информации
Гозоглиптин	20 мг QD	700 / >500	Нет общедоступной информации
Дутоглиптин	200 или 400 мг QD	Неизвестно	Нет общедоступной информации

[00105] В. Фармакокинетическое профилирование. Цель данного примера заключается в демонстрации неожиданно высоких пероральных доз, необходимых для терапевтического воздействия глиптинов на легкие. Таким образом, четыре из пяти глиптинов, в настоящее время одобренных FDA США, по отдельности вводили мышам перорально (100 мг/кг) или интрахеальным (ИТ) или орофарингеальным (ОР) путем (20 мг/кг). После введения наблюдали воздействие каждого исследуемого глиптина на легкие в ранние моменты времени, но оно быстро уменьшалось (**фигура 6**). При ИТ или ОР введении для достижения аналогичного воздействия на легкие требовалась только одна пятая пероральных доз. Однако для достижения минимальных значений выше EC₅₀ для пролиферации AEC2 требуются высокие дозы глиптинов или более частое введение доз.

[00106] Линаглиптин продемонстрировал значительно более высокое воздействие на легкие в течение исследованного периода времени. В отличие от зарегистрированного профиля его безопасности, линаглиптин проявлял некоторые нежелательные эффекты, которые могут сигнализировать о необходимости соблюдения осторожности или недопустимости его непосредственного перорального приема в более высоких дозах. Линаглиптин демонстрирует превосходное воздействие на ткани и высокий объем распределения, поскольку он является катионным амфифилом. В соответствии с этим свойством было обнаружено, что линаглиптин вызывает существенный фосфолипидоз в низких концентрациях, подобно положительным контрольным препаратам, используемым в анализах (**фигура 7А**). Кроме того, несмотря на то, что линаглиптин эффективен на животных моделях заболевания легких, было обнаружено, что повторное введение доз линаглиптина демонстрирует «V-образную» кривую с минимальным терапевтическим индексом. Установлено, что линаглиптин эффективен при 1 мг/кг, но он проявляет антагонистическую активность в дозах 2 мг/кг или выше (**фиг. 7В**). Полученные данные указывают на то, что, хотя линаглиптин может быть в значительной степени безопасным для индукции фосфолипидоза в AEC2, глиптин может представлять потенциальную проблему для популяции, уже подверженной риску IPF.

[00107] Пример 5. Неожиданное обнаружение боронатов дутоглиптина, таких как соединение (15), в качестве пролекарственного подхода к высвобождению активного дутоглиптина бороновой кислоты в легких в течение длительного периода при введении путем ингаляции.

[00108] Как и другие глиптины, дутоглиптин (1) вводили ИТ мышам с раствором PBS, который быстро выводился из легких (< 24 ч, таблица 8А). Когда синтетический промежуточный боронат пинакола (15) вводили ИТ путем, уровни бороната дутоглиптина (15) в плазме и легких были очень низкими и отсутствовали через 0,25 ч (данные не показаны). Исходное лекарственное вещество, дутоглиптин, было обнаружено в плазме и легких. Воздействие на легкие было значительно выше, чем наблюдалось при ИТ введении самого дутоглиптина (таблица 8В). Лекарственное вещество удерживалось в легких более 48 часов. Полученные данные наглядно иллюстрировали неожиданную способность боронатного пролекарства 15 удерживаться в легких.

[00109] Таблица 8А. Фармакокинетика дутоглиптина (1) у мышей при ИТ введении доз

Индивидуальная и средняя концентрация дутоглиптина (соединения 1) при ИТ введении дозы 4,4 мг/кг							
Концентрация в плазме (нг/мл)							
Время (ч)	M1+3n	M2+3n	M3+3n	Средняя		СО	Коэффициент вариации, КВ (%)
0,250	9872	2394	8033	6766	±	3897	57,6
3,00	Ниже предела количественного определения	Ниже предела количественного определения	Ниже предела количественного определения	НО	±	НО	НО
7,00	Ниже предела количественного определения	Ниже предела количественного определения	Ниже предела количественного определения	НО	±	НО	НО
24,0	Ниже предела количественного определения	Ниже предела количественного определения	Ниже предела количественного определения	НО	±	НО	НО
48,0	Ниже предела количественного определения	Ниже предела количественного определения	Ниже предела количественного определения	НО	±	НО	НО
96,0	Ниже предела количественного определения	Ниже предела количественного определения	Ниже предела количественного определения	НО	±	НО	НО

168	Ниже предела количественного определения	Ниже предела количественного определения	Ниже предела количественного определения	НО	±	НО	НО
Концентрация в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (нг/мл)							
Время (ч)	M1+3n	M2+3n	M3+3n	Средняя		СО	Коэффициент вариации, КВ (%)
0,250	15446	49550	16744	27247	±	19326	70,9
3,00	400	298	230	309	±	85,6	27,7
7,00	Ниже предела количественного определения	Ниже предела количественного определения	Ниже предела количественного определения	НО	±	НО	НО
24,0	Ниже предела количественного определения	Ниже предела количественного определения	Ниже предела количественного определения	НО	±	НО	НО
48,0	Ниже предела количественного определения	Ниже предела количественного определения	Ниже предела количественного определения	НО	±	НО	НО
96,0	Ниже предела количественного определения	Ниже предела количественного определения	Ниже предела количественного определения	НО	±	НО	НО
168	Ниже предела количественного определения	Ниже предела количественного определения	Ниже предела количественного определения	НО	±	НО	НО
Концентрация в легких (нг/г)							
Время (ч)	M1+3n	M2+3n	M3+3n	Средняя		СО	Коэффициент вариации, КВ (%)
0,250	31521	65267	32729	43172	±	19144	44,3
3,00	6797	5508	7333	6546	±	938	14,3
7,00	3795	4914	4981	4563	±	666	14,6
24,0	3717	Ниже предела количественного определения	Ниже предела количественного определения	НО	±	НО	НО
48,0	Ниже предела количественного определения	Ниже предела количественного определения	Ниже предела количественного определения	НО	±	НО	НО

96,0	Ниже предела количествен ного определения	Ниже предела количествен ного определения	Ниже предела количествен ного определения	НО	±	НО	НО
168	Ниже предела количествен ного определения	Ниже предела количествен ного определения	Ниже предела количествен ного определения	НО	±	НО	НО

[00110] Таблица 8В. Фармакокинетика бороната дутоглиптина (15) у мышей при ИТ введении доз

Индивидуальная и средняя концентрация дугоглиптина при ИТ введении бороната дугоглиптина (соединения 15) в дозе 1,8 мг/кг							
Концентрация в плазме (нг/мл)							
Время (ч)	M1+3n	M2+3n	M3+3n	Средняя		СО	Коэффициент вариации, КВ (%)
0,250	31518	28671	59057	39749	±	16782	42,2
3,00	836	654	574	688	±	134	19,5
7,00	Ниже предела количественного определения	Ниже предела количественного определения	Ниже предела количественного определения	НО	±	НО	НО
24,0	Ниже предела количественного определения	Ниже предела количественного определения	Ниже предела количественного определения	НО	±	НО	НО
48,0	Ниже предела количественного определения	Ниже предела количественного определения	Ниже предела количественного определения	НО	±	НО	НО
96,0	Ниже предела количественного определения	Ниже предела количественного определения	Ниже предела количественного определения	НО	±	НО	НО
168	Ниже предела количественного определения	Ниже предела количественного определения	Ниже предела количественного определения	НО	±	НО	НО
Концентрация в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (нг/мл)							
Время (ч)	M1+3n	M2+3n	M3+3n	Средняя		СО	Коэффициент вариации, КВ (%)
0,250	21924	75878	95984	64595	±	38297	59,3
3,00	2013	3480	5326	3606	±	1660	46,0
7,00	896	593	1284	924	±	346	37,5
24,0	480	430	477	462	±	28,0	6,07
48,0	290	Ниже предела количественного определения	Ниже предела количественного определения	НО	±	НО	НО
96,0	Ниже предела количественного определения	Ниже предела количественного определения	Ниже предела количественного определения	НО	±	НО	НО

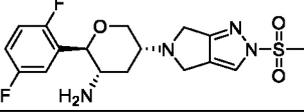
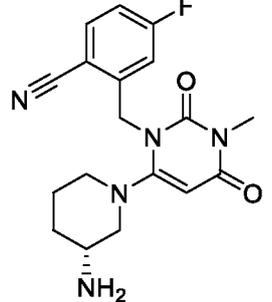
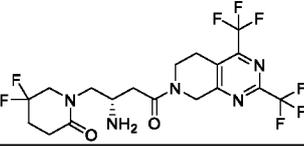
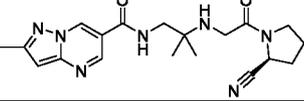
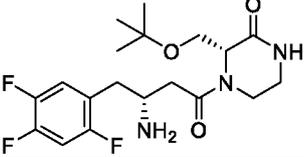
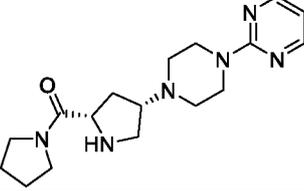
168	Ниже предела количественного определения	Ниже предела количественного определения	Ниже предела количественного определения	НО	±	НО	НО
Концентрация в легких (нг/г)							
Время (ч)	M1+3n	M2+3n	M3+3n	Средняя		СО	Коэффициент вариации, КВ (%)
0,250	155155	156816	124742	145571	±	18058	12,4
3,00	48558	27563	32802	36308	±	10928	30,1
7,00	35088	26620	25968	29225	±	5088	17,4
24,0	16368	17558	18817	17581	±	1225	6,97
48,0	7681	Ниже предела количественного определения	6446	7064	±	НО	НО
96,0	Ниже предела количественного определения	Ниже предела количественного определения	Ниже предела количественного определения	НО	±	НО	НО
168	Ниже предела количественного определения	Ниже предела количественного определения	Ниже предела количественного определения	НО	±	НО	НО

[00111] Основываясь на превосходном воздействии на легкие, боронат дутоглиптина (15) испытывали в мышинной модели фиброза легких, вызванного блеомицином. При IT введении дозы 0,5 мг/кг один раз в четыре дня уровень белка в BALF снижался (**фиг. 8**).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ селективного увеличения пролиферации кубоидных альвеолярных клеток 2 типа (АЕС2) у субъекта, нуждающегося в этом, или восстановления 5 сниженной пролиферации клеток АЕС2 у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту ингибитора дипептидилпептидазы-4 (DPP4) или его фармацевтически приемлемой соли.
2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что ингибитор DPP4 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве, которое от примерно 5 10 до примерно 10 раз превышает количество ингибитора, которое было бы эффективным для лечения диабета у субъекта.
3. Способ по п. 2, отличающийся тем, что ингибитор DPP4 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве, которое от примерно 5 15 до примерно 7 раз превышает количество ингибитора, которое было бы эффективным для лечения диабета у субъекта.
4. Способ лечения заболевания у субъекта, страдающего от него, отличающийся тем, что этиология заболевания обусловлена дегенерацией эпителия и/или неадаптивным ремоделированием, включающий введение указанному субъекту ингибитора дипептидилпептидазы-4 (DPP4) или его фармацевтически приемлемой соли. 20
5. Способ по п. 4, отличающийся тем, что ингибитор DPP4 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве, которое от примерно 5 до примерно 10 раз превышает количество ингибитора, которое было бы эффективным для лечения диабета у субъекта.
- 25 6. Способ по п. 5, отличающийся тем, что ингибитор DPP4 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве, которое от примерно 5 до примерно 7 раз превышает количество ингибитора, которое было бы эффективным для лечения диабета у субъекта.
- 30 7. Способ по любому из пп. 1 - 6, отличающийся тем, что ингибитор DPP4 или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой ингибитор, выбранный из следующей таблицы:

№ соединения	Химическая структура	Название
1		((R)-1-(((R)-пирролидин-3-ил)глицил)пирролидин-2-ил)бороновая кислота (дутоглиптин)
2		этил-4-((2-((2S,4S)-2-циано-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилат (бисеглиптин)
3		(2S)-1-(((1S,3R,5S)-3-гидроксиадамантан-1-ил)глицил)пирролидин-2-карбонитрил (вилдаглиптин)
4		(1S,3S,5S)-2-((2S)-2-амино-2-((1S,3R,5S)-3-гидроксиадамантан-1-ил)ацетил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонитрил (саксаглиптин)
5		(R)-8-(3-аминопиперидин-1-ил)-7-(бут-2-ин-1-ил)-3-метил-1-((4-метилхиназолин-2-ил)метил)-3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-дион (линаглиптин)
6		метил-(R)-7-(3-амино-4-(2,4,5-трифторфенил)бутаноил)-3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,5-а]пиазин-1-карбоксилат (ретаглиптин)
7		(R)-2-((6-(3-аминопиперидин-1-ил)-3-метил-2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил)метил)бензонитрил (алоглиптин)
8		Тенелиглиптин

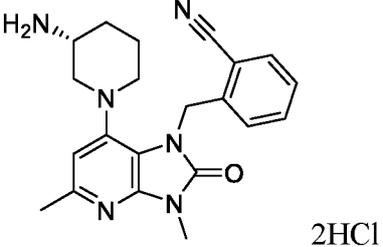
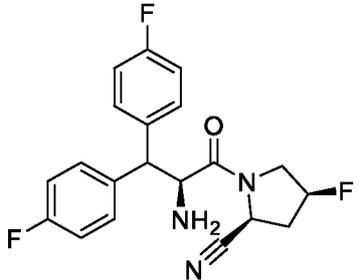
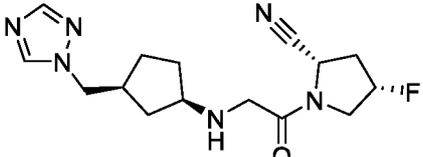
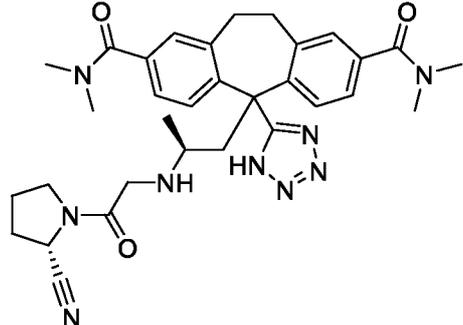
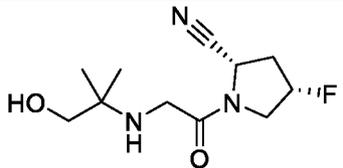
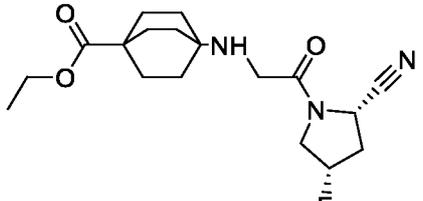
№ соединения	Химическая структура	Название
9		Омариглиптин
10		Трелаглиптин
11		Гемиглиптин
12		Анаглиптин
13		Эвоглиптин
14		Гозоглиптин

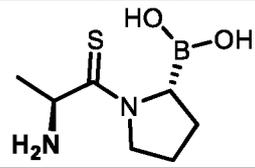
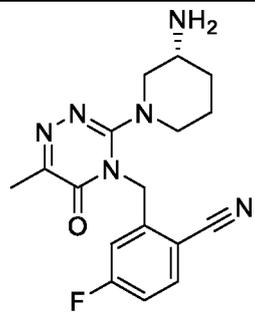
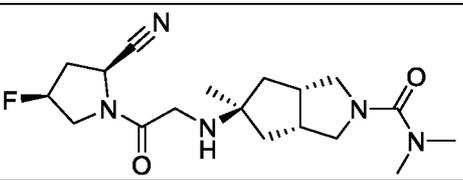
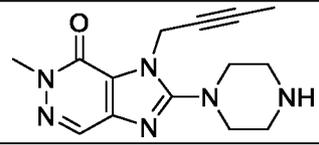
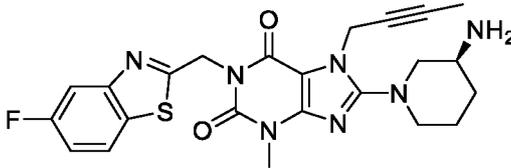
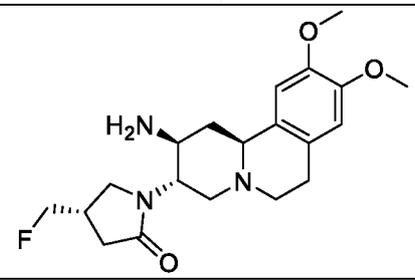
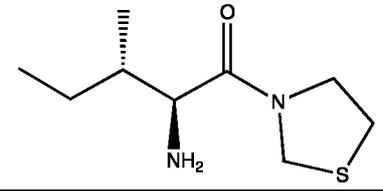
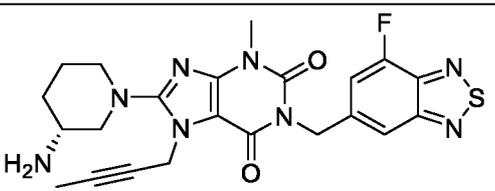
8. Способ по любому из пп. 1 - 7, отличающийся тем, что ингибитор DPP4 или его фармацевтически приемлемая соль выбраны из саксаглиптина (4) и линаглиптина (5).
- 5 9. Способ по любому из пп. 1 - 8, отличающийся тем, что ингибитор DPP4 или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой саксаглиптин (4).
10. Способ по п. 9, отличающийся тем, что количество саксаглиптина (4), вводимого субъекту, составляет примерно 500 мг дважды в сутки.
- 10 11. Способ по любому из пп. 1 - 8, отличающийся тем, что ингибитор DPP4 или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой линаглиптин (5).

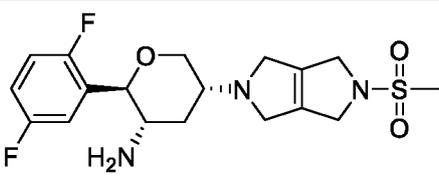
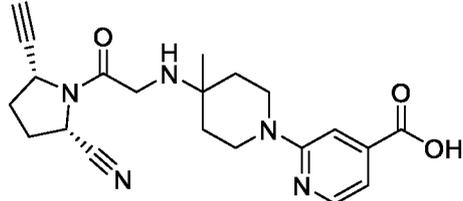
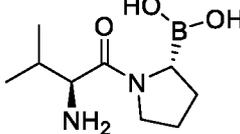
12. Способ по п. 11, отличающийся тем, что количество линаглиптина (5), вводимого субъекту, составляет от примерно 50 мг до примерно 100 мг QD.

13. Способ по любому из пп. 1 - 6, отличающийся тем, что ингибитор DPP4 или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой ингибитор, выбранный из следующей таблицы:

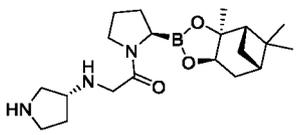
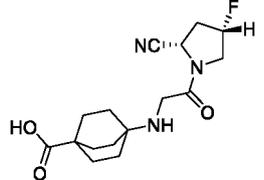
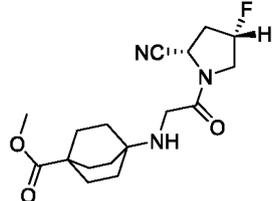
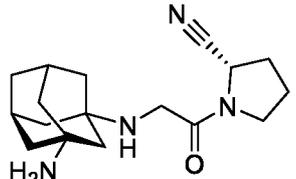
5

Структура	Название
 <p style="text-align: center;">2HCl</p>	Дигидрохлорид имиглиптина
	Денаглиптин
	Мелоглиптин
	AMG-222
	TS-021
	KRP-104

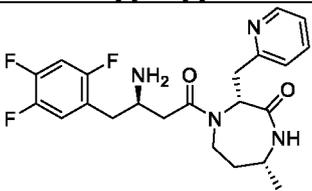
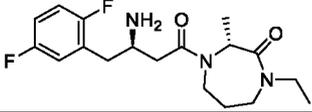
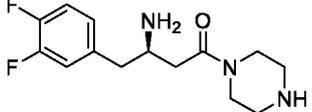
Структура	Название
	ARI-2243
	Фотаглиптин
	SHR-117887
	E-3024
	Йоглиптин
	DPP-728 (кармеглиптин)
	(2S,3S)-2-амино-3-метил-1-(тиазолидин-3-ил)пентан-1-он (P32/98)
PSN-9301	
	TQ-F3083

Структура	Название
	(2R,3S,5R)-2-(2,5-дифторфенил)-5-(5-(метилсульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-амин (ZYDPLA-1)
	DSP-7238
	2-(4-((2-((2S,5R)-2-циано-5-этинилпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)амино)-4-метилпиперидин-1-ил)изоникотиновая кислота (ABT-279)
	((R)-1-(L-валил)пирролидин-2-ил)бороновая кислота (BXCL-701 (галабостат))

14. Способ по любому из пп. 1 - 6, отличающийся тем, что ингибитор DPP4 или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой ингибитор, выбранный из следующей таблицы:

№ соединения	Химическая структура	Название
15		2-(((R)-пирролидин-3-ил)амино)-1-((R)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)пирролидин-1-ил)этан-1-он
16		4-((2-((2S,4S)-2-циано-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновая кислота
17		метил-4-((2-((2S,4S)-2-циано-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилат
18		(2S)-1-(((1S,3R,5R)-3-аминоадамантан-1-ил)глицил)пирролидин-2-карбонитрил

№ соединения	Химическая структура	Название
19		(2S)-1-(((1r,3R,5S)-адамантан-1-ил)глицил)пирролидин-2-карбонитрил
20		(R)-2-((8-(3-аминопиперидин-1-ил)-7-(бут-2-ин-1-ил)-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1H-пурин-1-ил)метил)-5-хлорбензойная кислота
21		метил-(R)-2-((8-(3-аминопиперидин-1-ил)-7-(бут-2-ин-1-ил)-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1H-пурин-1-ил)метил)-5-хлорбензоат
22		(R)-2-((4-(3-аминопиперидин-1-ил)-3-(бут-2-ин-1-ил)-2,6-диоксо-3,6-дигидропиримидин-1(2H)-ил)метил)-6-фторбензойная кислота
23		метил-(R)-2-((4-(3-аминопиперидин-1-ил)-3-(бут-2-ин-1-ил)-2,6-диоксо-3,6-дигидропиримидин-1(2H)-ил)метил)-6-фторбензоат
24		(R)-3-((4-(3-аминопиперидин-1-ил)-3-(бут-2-ин-1-ил)-2,6-диоксо-3,6-дигидропиримидин-1(2H)-ил)метил)бензойная кислота
25		метил-(R)-3-((4-(3-аминопиперидин-1-ил)-3-(бут-2-ин-1-ил)-2,6-диоксо-3,6-дигидропиримидин-1(2H)-ил)метил)бензоат
26		(R)-7-(3-амино-4-(2,4,5-трифторфенил)бутаноил)-3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,5-а]пиазин-1-карбоновая кислота
27		(R)-3-амино-1-((R)-2-бензилпиперазин-1-ил)-4-(2-фторфенил)бутан-1-он
28		(7R)-4-((R)-3-амино-4-(2,4,5-трифторфенил)бутаноил)-7-метил-3-(пиридин-2-илметил)-1,4-дизаепан-2-он

№ соединения	Химическая структура	Название
29		(3R,7R)-4-((R)-3-амино-4-(2,4,5-трифторфенил)бутаноил)-7-метил-3-(пиридин-2-илметил)-1,4-дiazепан-2-он
30		(R)-4-((R)-3-амино-4-(2,5-дифторфенил)бутаноил)-1-этил-3-метил-1,4-дiazепан-2-он
31		(R)-3-амино-4-(3,4-дифторфенил)-1-(пиперазин-1-ил)бутан-1-он

15. Способ по любому из пп. 2 - 14, отличающийся тем, что указанное заболевание представляет собой заболевание легких или патологическое состояние легких.
16. Способ по любому из пп. 2 - 15, отличающийся тем, что указанное заболевание
- 5 выбрано из идиопатического фиброза легких (IPF), острого респираторного дистресс-синдрома (ARDS), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), эмфиземы, силикоза, асбестоза, пневмокониоза, алюминоза, бокситного фиброза, бериллиоза, сидероза, станноза, талькоза легких, пневмокониоза лабрадорских угольщиков (пневмокониоза от смешанных пылей), саркоидоза,
- 10 гиперчувствительного пневмонита (HP) / экзогенного аллергического альвеолита (EAA), хронического бронхита, десквамативной интерстициальной пневмонии (DIP), интерстициальной болезни легких с респираторным бронхиолитом (RBILD), острой интерстициальной пневмонии (AIP), неспецифической интерстициальной пневмонии (NSIP), криптогенной
- 15 организующей пневмонии (COP = идиопатическая BOOP), вторичной организующей пневмонии (BOOP), лимфоидной интерстициальной пневмонии (LIP), идиопатической интерстициальной пневмонии: неуточненной, гипереозинофильных заболеваний легких, туберкулеза (TB), отека легких, интерстициальной болезни легких, бронхолегочной дисплазии (BPD),
- 20 коронавируса, COVID-19, криптогенной организующей пневмонии (COP), муковисцидоза (CF), повреждения легких, связанного с использованием электронных сигарет или вейпингом (EVALI), хантавирусного легочного синдрома (HPS), гистоплазмоза, гриппа, болезни легионеров, болезни легких MAC, дефицита альфа-1-антитрипсина, аспергиллеза, лимфангиолейомиоматоза

- (LAM), ближневосточного респираторного синдрома (MERS), нетуберкулезной микобактериальной болезни легких (NTM), рака легкого, легочной эмболии, синдрома Гудпасчера, идиопатического легочного гемосидероза, синдрома альвеолярного кровоизлияния неопределенного происхождения, синдрома альвеолярного кровоизлияния определенного происхождения, спорадического легочного лимфангиолейомиоматоза (S-LAM), легочного лимфангиолейомиоматоза при туберозном склерозе (TSC-LAM), альвеолярного протеиноза, легочного амилоидоза, первичной легочной лимфомы, первичной цилиарной дискинезии (без транспозиции внутренних органов или с ней), редкой причины пневмонита гиперчувствительности (все причины, кроме болезни легких фермера и болезни легких голубеводов), легочных артериовенозных мальформаций при наследственной геморрагической телеангиэктазии (ГТГ), интерстициальной болезни легких при системном склерозе, интерстициальной болезни легких при ревматоидном артрите, интерстициальной болезни легких при идиопатических воспалительных миопатиях (полимиозит, дерматомиозит, антисинтетазный синдром), интерстициальной болезни легких при синдроме Шегрена, интерстициальной болезни легких при смешанном заболевании соединительной ткани (MCTD), интерстициальной болезни легких при перекрестных синдромах, интерстициальной болезни легких при недифференцированном заболевании соединительной ткани и облитерирующего бронхиолита (у пациентов, не подвергавшихся трансплантации).
17. Способ по любому из пп. 2 - 14, отличающийся тем, что заболевание представляет собой воспалительное заболевание или расстройство.
18. Способ по любому из пп. 2 - 14 и 17, отличающийся тем, что заболевание выбрано из инфекционного колита, язвенного колита, болезни Крона, ишемического колита, радиационного колита, язвенной болезни, рака кишечника, кишечной непроходимости, ревматоидного артрита, псориатического артрита, тиреоидита Хашимото, системной красной волчанки, рассеянного склероза, болезни Грейвса, сахарного диабета 1 типа, псориаза, анкилозирующего спондилита, склеродермии, миозита, подагры, синдрома антифосфолипидных антител (APS), васкулита, дилатационной кардиомиопатии, гипертрофической кардиомиопатии, рестриктивной кардиомиопатии, левосторонней сердечной недостаточности, правосторонней сердечной недостаточности, систолической сердечной

недостаточности, диастолической сердечной недостаточности (сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса), дефекта межпредсердной перегородки, дефекта атриовентрикулярной перегородки, коарктации аорты, удвоения выходного отверстия правого желудочка, d-транспозиции больших артерий, аномалии Эбштейна, синдрома гипоплазии левого сердца, прерванной дуги аорты, легочной атрезии, единственного желудочка, тетралогии Фалло, полного аномального впадения лёгочных вен, трикуспидальной атрезии, артериального ствола, дефекта межжелудочковой перегородки, поликистоза почек, несахарного диабета, болезни Гудпасчера, васкулита IgA, нефропатии IgA, волчаночного нефрита, нефротического синдрома у взрослых, детского нефротического синдрома, гемолитико-уремического синдрома, медуллярной губки почки, дисплазии почек, стеноза почечной артерии, реноваскулярной гипертензии, почечного канальцевого ацидоза, синдрома Альпорта, гранулематоза Венгера, синдрома Алагилле, цистиноза, болезни Фабри, фокально-сегментарного гломерулосклероза (FSGS), гломерулонефрита, aHUS (атипичного гемолитико-уремического синдрома), гемолитико-уремического синдрома (HUS), пурпуры Геноха-Шенлейна, нефропатия IgA (болезни Бергера), интерстициального нефрита, болезни минимальных изменений, нефротического синдрома, тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП), гранулематоза с полиангиитом (ГПА), экземы, псориаза, целлюлита, импетиго, atopического дерматита, буллезного эпидермолиза, склероатрофического лишая, ихтиоза, витилиго, синдрома акрального шелушения кожи, синдрома Блау, первичного кожного амилоидоза, кожного абсцесса, пролежневых язв, блефарита, фурункулеза, глубоких ожогов или ожогов второй степени, капиллярита, целлюлита, истирания роговицы, эрозии роговицы, ксероза, плоского лишая, симплексного хронического лишая, венозной язвы (язвы стаза), болезни Стилла у взрослых, агаммаглобулинемии, очаговой алопеции, аутоиммунного ангионевротического отека, аутоиммунной дисаутономии, аутоиммунного энцефаломиелита, аутоиммунного гепатита, аутоиммунного миокардита, аутоиммунного оофорита, аутоиммунного орхита, аутоиммунного панкреатита, аутоиммунной ретинопатии, аутоиммунной крапивницы, аксональной и нейрональной нейропатии (AMAN), болезни Бало, буллезного пемфигоида, целиакии, хронического рецидивирующего мультифокального остеомиелита (CRMO), синдрома Чарджа-Стросса (CSS) или эозинофильного

гранулематоза (EGPA), рубцового пемфигоида, синдрома Когана, холодовой агглютининовой болезни, миокардита Коксаки, синдрома CREST, герпетиформного дерматита, дерматомиозита, болезни Девика (нейромиелита зрительного нерва), дискоидной волчанки, эозинофильного эзофагита (ЕоЕ),
5 эозинофильного фасциита, узловатой эритемы, эссенциальной смешанной криоглобулинемии, гигантоклеточного артериита (височного артериита), гигантоклеточного миокардита, гранулематоза с полиангиитом, синдрома Гийена-Барре, тиреоидита Хашимото, пурпуры Геноха-Шонлейна (HSP), гестационного герпеса или пемфигоида беременных (PG),
10 гипогаммалглобулинемии, склерозирующего заболевания, связанного с IgG4, иммунной тромбоцитопенической пурпуры (ITP), инклюзионного миозита (IBM), синдрома Ламберта-Итона, лейкоцитокластического васкулита, IgA-зависимого линейного дерматоза (LAD), микроскопического полиангиита (MPA), смешанного заболевания соединительной ткани (MCTD), язвы Мурена,
15 болезни Муха-Габермана, мультифокальной моторной нейропатии (MMN) или MMNCB, рассеянного склероза, миастении гравис, миозита, нарколепсии, неонатальной волчанки, нейромиелита зрительного нерва, нейтропении, глазного рубцующегося пемфигоида, неврита зрительного нерва, палиндромного ревматизма (PR), PANDAS, паранеопластической дегенерации мозжечка (PCD),
20 пароксизмальной ночной гемоглобинурии (PNH), синдрома Парри Ромберга, планита Парса (периферического увеита), синдрома Парсонажа-Тернера, пемфигуса, периферической нейропатии, перивенозного энцефаломиелита, пернициозной анемии (РА), синдрома POEMS, узелкового полиартериита, полигландулярных синдромов I, II, III типа, ревматической полимиалгии,
25 полимиозита, первичного билиарного цирроза, первичного склерозирующего холангита, прогестеронового дерматита, чистой красноклеточной аплазии (PRCA), гангренозной пиодермии, феномена Рейно, реактивного артрита, рефлекторной симпатической дистрофии, рецидивирующего полихондрита, синдрома беспокойных ног (RLS), забрюшинного фиброза, ревматической
30 лихорадки, ревматоидного артрита, саркоидоза, синдрома Шмидта, склерита, склеродермии, синдрома Шегрена, семенной и тестикулярной аутоиммунной реакции, синдрома ригидности (SPS), подострого бактериального эндокардита (SBE), синдрома Сусака, симпатической офтальмии (SO), артериита Такаюсу, височного артериита/гигантоклеточного артериита, тромбоцитопенической

- пурпуры (ТТР), заболевания щитовидной железы (TED), синдрома Алажиля, алкогольной болезни печени, аутоиммунного гепатита, атрезии желчевыводящих путей, цирроза печени, дефицита лизосомной кислой липазы (LAL-D), кист печени, рака печени, желтухи новорожденных, неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита, первичного билиарного холангита (PBC), прогрессирующего семейного внутрипеченочного холестаза (PFIC), остеопороза, болезни Педжета, остеонекроза, остеоартрита, низкой плотности костей, подагры, фиброзной дисплазии, синдрома Марфана и несовершенного остеогенеза.
- 5
- 10 19. Способ лечения легочного заболевания или патологического состояния легких у субъекта, страдающего от него, включающий пульмональное введение субъекту ингибитора дипептидилпептидазы-4 (DPP4) или его фармацевтически приемлемой соли.
- 15 20. Способ по п. 19, отличающийся тем, что заболевание выбрано из идиопатического фиброза легких (IPF), острого респираторного дистресс-синдрома (ARDS), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), эмфиземы, силикоза, асбестоза, пневмокониоза, алюминоза, бокситного фиброза, бериллиоза, сидероза, станноза, талькоза легких, пневмокониоза лабрадорских угольщиков (пневмокониоза от смешанных пылей), саркоидоза,
- 20 гиперчувствительного пневмонита (HP) / экзогенного аллергического альвеолита (EAA), хронического бронхита, десквамативной интерстициальной пневмонии (DIP), интерстициальной болезни легких с респираторным бронхиолитом (RBILD), острой интерстициальной пневмонии (AIP), неспецифической интерстициальной пневмонии (NSIP), криптогенной
- 25 организующей пневмонии (COP = идиопатическая BOOP), вторичной организующей пневмонии (BOOP), лимфоидной интерстициальной пневмонии (LIP), идиопатической интерстициальной пневмонии: неуточненной, гиперезинофильных заболеваний легких, туберкулеза (TB), отека легких, интерстициальной болезни легких, бронхолегочной дисплазии (BPD),
- 30 коронавируса, COVID-19, криптогенной организующей пневмонии (COP), муковисцидоза (CF), повреждения легких, связанного с использованием электронных сигарет или вейпингом (EVALI), хантавирусного легочного синдрома (HPS), гистоплазмоза, гриппа, болезни легионеров, болезни легких

5 МАС, дефицита альфа-1-антитрипсина, аспергиллеза, лимфангиолейомиоматоза
(LAM), ближневосточного респираторного синдрома (MERS), нетуберкулезной
микобактериальной болезни легких (NTM), рака легкого, легочной эмболии,
синдрома Гудпасчера, идиопатического легочного гемосидероза, синдрома
альвеолярного кровоизлияния неопределенного происхождения, синдрома
альвеолярного кровоизлияния определенного происхождения, спорадического
легочного лимфангиолейомиоматоза (S-LAM), легочного
лимфангиолейомиоматоза при туберозном склерозе (TSC-LAM), альвеолярного
протеиноза, легочного амилоидоза, первичной легочной лимфомы, первичной
10 цилиарной дискинезии (без транспозиции внутренних органов или с ней), редкой
причины пневмонита гиперчувствительности (все причины, кроме болезни
легких фермера и болезни легких голубеволов), легочных артериовенозных
мальформаций при наследственной геморрагической телеангиэктазии (ГТГ),
интерстициальной болезни легких при системном склерозе, интерстициальной
15 болезни легких при ревматоидном артрите, интерстициальной болезни легких
при идиопатических воспалительных миопатиях (полимиозит, дерматомиозит,
антисинтетазный синдром), интерстициальной болезни легких при синдроме
Шегрена, интерстициальной болезни легких при смешанном заболевании
соединительной ткани (MCTD), интерстициальной болезни легких при
20 перекрестных синдромах, интерстициальной болезни легких при
недифференцированном заболевании соединительной ткани и облитерирующего
бронхиолита (у пациентов, не подвергавшихся трансплантации).

21. Способ по п. 19 или 20, отличающийся тем, что ингибитор DPP4 или его
фармацевтически приемлемая соль находятся в композиции для ингаляции.
- 25 22. Способ по п. 21, отличающийся тем, что указанная композиция для ингаляции
представляет собой аэрозольный или распыленный состав.
23. Способ по любому из пп. 19 - 22, отличающийся тем, что ингибитор DPP4 или
его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве, которое от
примерно 0,1 до примерно 5 раз превышает количество ингибитора, которое
30 было бы эффективным для лечения диабета у субъекта.
24. Способ по любому из 19 - 23, отличающийся тем, что что ингибитор DPP4 или
его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве, которое от

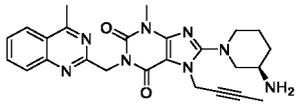
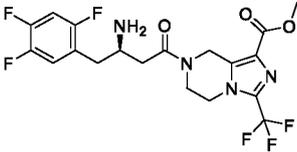
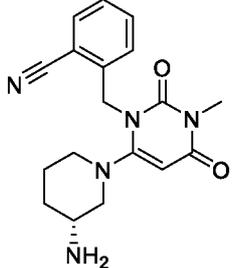
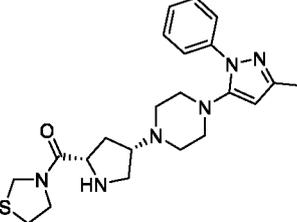
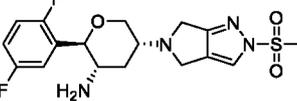
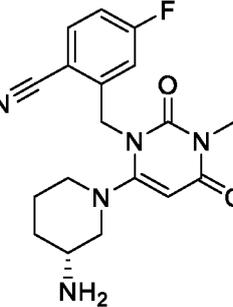
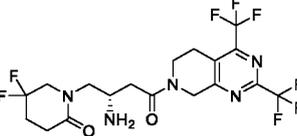
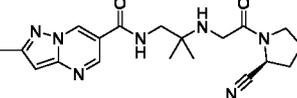
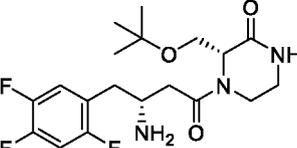
примерно 2 до примерно 5 раз превышает количество ингибитора, которое было бы эффективным для лечения диабета у субъекта.

25. Способ по п. 23, отличающийся тем, что ингибитор DPP4 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве, которое от примерно 0,3 до примерно 3 раз превышающем количество ингибитора, которое было бы эффективным для лечения диабета у субъекта.

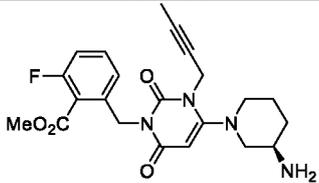
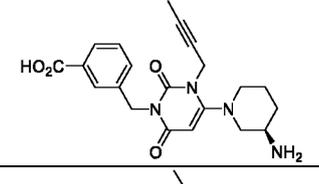
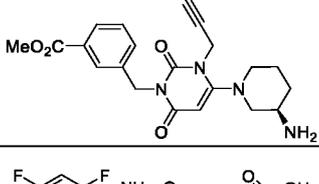
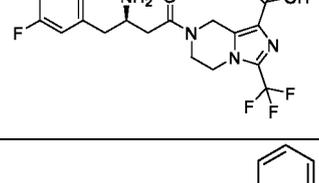
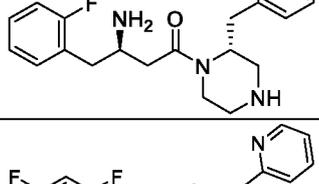
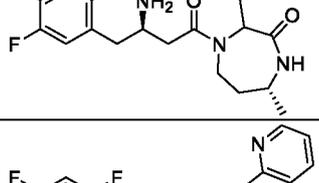
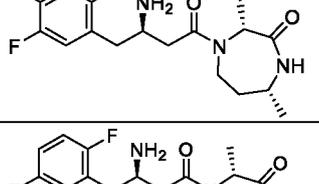
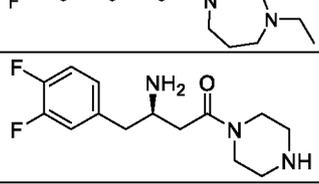
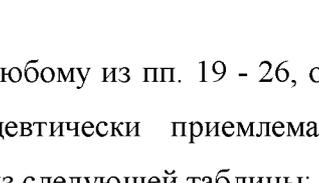
26. Способ по любому из пп. 19 -24, отличающийся тем, что указанная фармацевтически приемлемая соль представляет собой кислотнo-аддитивную соль ингибитора DPP4, и при этом указанная кислота выбрана из группы, состоящей из соляной кислоты, серной кислоты, бромистоводородной кислоты, метансульфоновой кислоты, винной кислоты, пальмитиновой кислоты, уксусной кислоты, фосфорной кислоты, 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты, этансульфоновой кислоты и fumarовой кислоты.

27. Способ по любому из пп. 19 - 26, отличающийся тем, что ингибитор DPP4 или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение, выбранное из следующей таблицы:

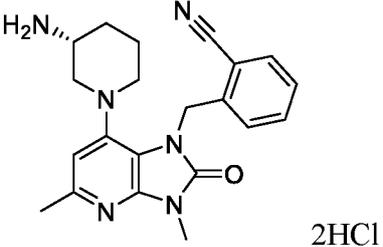
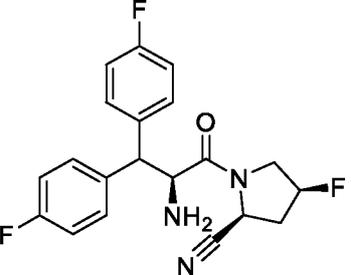
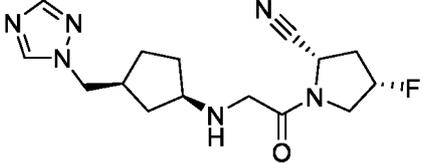
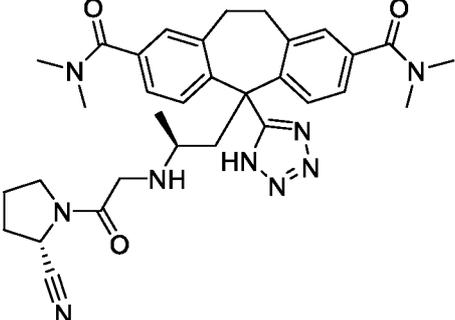
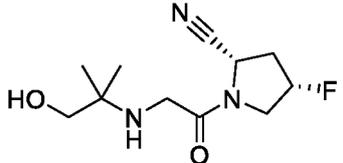
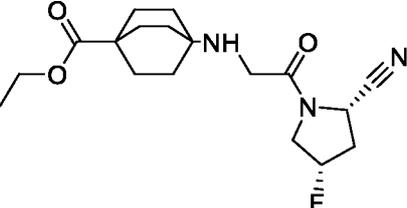
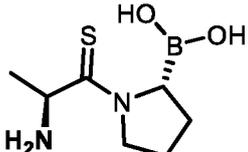
№ соединения	Химическая структура	Название
1		((R)-1-(((R)-пирролидин-3-ил)глицил)пирролидин-2-ил)бороновая кислота (дугоглиптин)
2		этил-4-((2-((2S,4S)-2-циано-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилат (бисеглиптин)
3		(2S)-1-(((1S,3R,5S)-3-гидроксиадамантан-1-ил)глицил)пирролидин-2-карбонитрил (вилдаглиптин)
4		(1S,3S,5S)-2-((2S)-2-амино-2-(((1S,3R,5S)-3-гидроксиадамантан-1-ил)ацетил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонитрил (саксаглиптин)

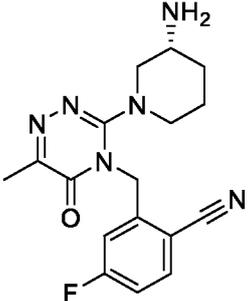
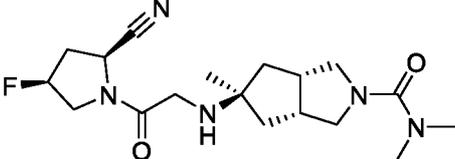
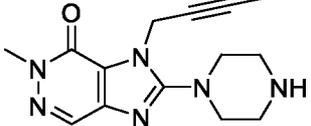
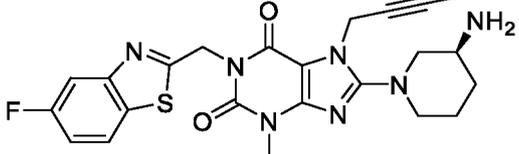
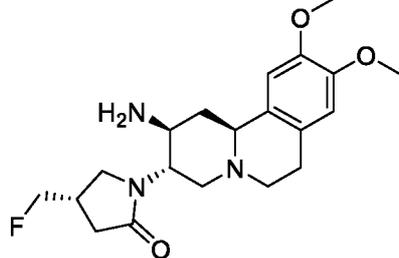
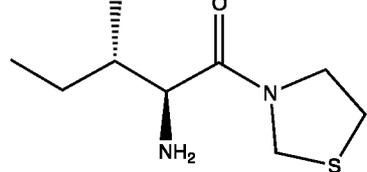
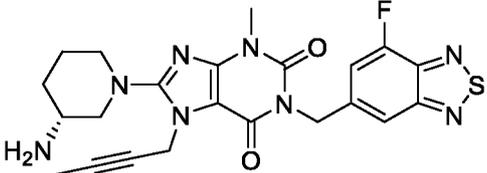
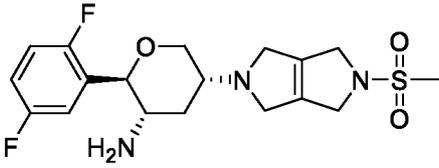
№ соединения	Химическая структура	Название
5		(R)-8-(3-аминопиперидин-1-ил)-7-(бут-2-ин-1-ил)-3-метил-1-((4-метилхиназолин-2-ил)метил)-3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-дион (линаглиптин)
6		метил-(R)-7-(3-амино-4-(2,4,5-трифторфенил)бутаноил)-3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,5-a]пирозин-1-карбоксилат (ретаглиптин)
7		(R)-2-((6-(3-аминопиперидин-1-ил)-3-метил-2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил)метил)бензонитрил (алоглиптин)
8		Тенелиглиптин
9		Омариглиптин
10		Трелаглиптин
11		Гемиглиптин
12		Анаглиптин
13		Эвоглиптин

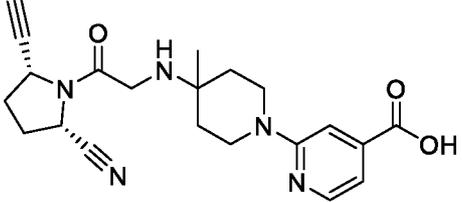
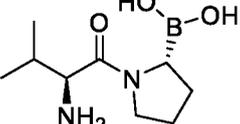
№ соединения	Химическая структура	Название
14		Гозоглиптин
15		2-(((R)-пирролидин-3-ил)амино)-1-((R)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)пирролидин-1-ил)этан-1-он
16		4-((2-((2S,4S)-2-циано-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновая кислота
17		метил-4-((2-((2S,4S)-2-циано-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилат
18		(2S)-1-(((1S,3R,5R)-3-аминоадамантан-1-ил)глицил)пирролидин-2-карбонитрил
19		(2S)-1-(((1r,3R,5S)-адамантан-1-ил)глицил)пирролидин-2-карбонитрил
20		(R)-2-((8-(3-аминопиперидин-1-ил)-7-(бут-2-ин-1-ил)-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1H-пурин-1-ил)метил)-5-хлорбензойная кислота
21		метил-(R)-2-((8-(3-аминопиперидин-1-ил)-7-(бут-2-ин-1-ил)-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1H-пурин-1-ил)метил)-5-хлорбензоат
22		(R)-2-((4-(3-аминопиперидин-1-ил)-3-(бут-2-ин-1-ил)-2,6-диоксо-3,6-дигидропиримидин-1(2H)-ил)метил)-6-фторбензойная кислота

№ соединения	Химическая структура	Название
23		метил-(R)-2-((4-(3-аминопиперидин-1-ил)-3-(бут-2-ин-1-ил)-2,6-диоксо-3,6-дигидропиримидин-1(2H)-ил)метил)-6-фторбензоат
24		(R)-3-((4-(3-аминопиперидин-1-ил)-3-(бут-2-ин-1-ил)-2,6-диоксо-3,6-дигидропиримидин-1(2H)-ил)метил)бензойная кислота
25		метил-(R)-3-((4-(3-аминопиперидин-1-ил)-3-(бут-2-ин-1-ил)-2,6-диоксо-3,6-дигидропиримидин-1(2H)-ил)метил)бензоат
26		(R)-7-(3-амино-4-(2,4,5-трифторфенил)бутаноил)-3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,5-а]пирозин-1-карбоновая кислота
27		(R)-3-амино-1-((R)-2-бензилпиперазин-1-ил)-4-(2-фторфенил)бутан-1-ол
28		(7R)-4-((R)-3-амино-4-(2,4,5-трифторфенил)бутаноил)-7-метил-3-(пиридин-2-илметил)-1,4-дiazепан-2-он
29		(3R,7R)-4-((R)-3-амино-4-(2,4,5-трифторфенил)бутаноил)-7-метил-3-(пиридин-2-илметил)-1,4-дiazепан-2-он
30		(R)-4-((R)-3-амино-4-(2,5-дифторфенил)бутаноил)-1-этил-3-метил-1,4-дiazепан-2-он
31		(R)-3-амино-4-(3,4-дифторфенил)-1-пиперазин-1-ил)бутан-1-ол

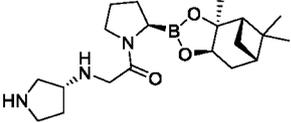
28. Способ по любому из пп. 19 - 26, отличающийся тем, что ингибитор DPP4 или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение, выбранное из следующей таблицы:

Структура	Название
 <p style="text-align: right;">2HCl</p>	Дигидрохлорид имеглиптина
	Денаглиптин
	Мелоглиптин
	AMG-222
	TS-021
	KRP-104
	ARI-2243

Структура	Название
	Фотаглиптин
	SHR-117887
	E-3024
	Йоглиптин
	DPP-728 (кармеглиптин)
	(2S,3S)-2-амино-3-метил-1-(тиазолидин-3-ил)пентан-1-он (P32/98)
	PSN-9301
	TQ-F3083
	(2R,3S,5R)-2-(2,5-дифторфенил)-5-(5-(метилсульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-амин (ZYDPLA-1)
	DSP-7238

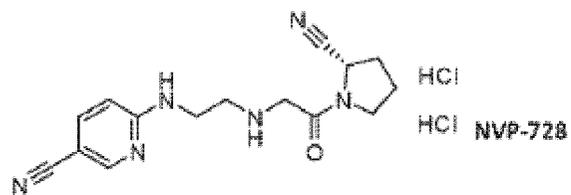
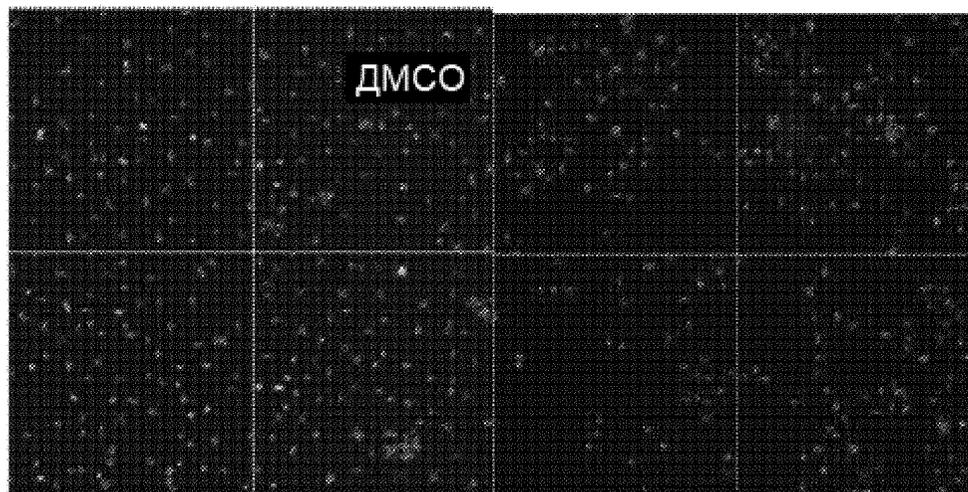
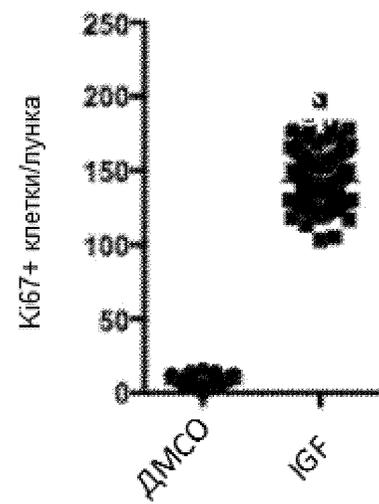
Структура	Название
	<p>2-(4-((2-((2S,5R)-2-циано-5-этинилпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)амино)-4-метилпиперидин-1-ил)изоникотиновая кислота (ABT-279)</p>
	<p>((R)-1-(L-валил)пирролидин-2-ил)бороновая кислота (BXCL-701 (талабостат))</p>

29. Способ по любому из пп. 1 - 6 или 14 - 27, отличающийся тем, что ингибитор DPP4 или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение **15**:

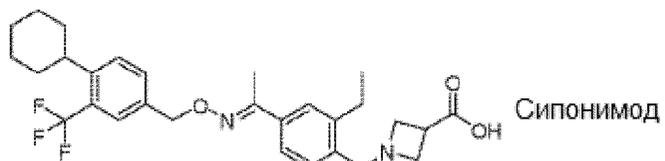
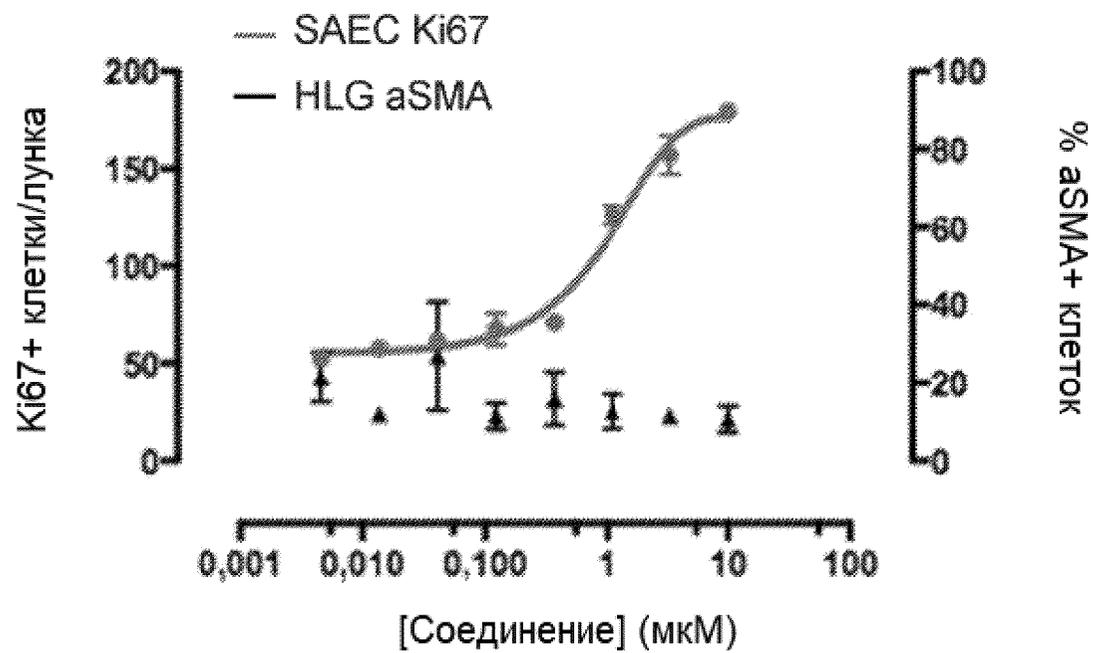
<p>15</p>		<p>2-(((R)-пирролидин-3-ил)амино)-1-(((R)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)пирролидин-1-ил)этан-1-он</p>
------------------	---	--

5

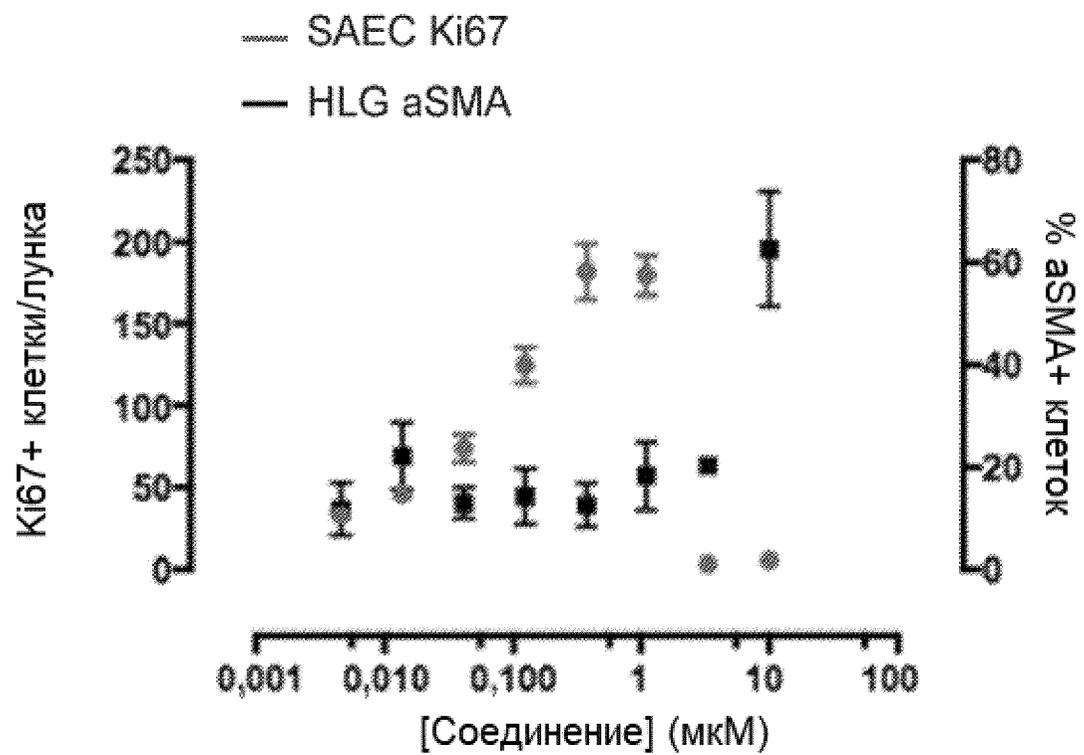
30. Способ по п. 29, отличающийся тем, что соединение **15** или его фармацевтически приемлемую соль вводят посредством ингаляции.



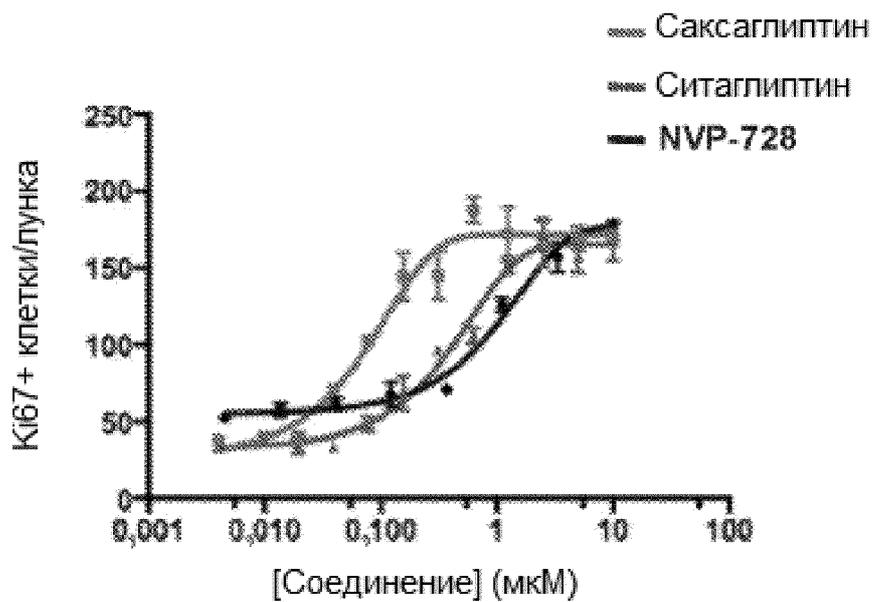
Фиг. 1А



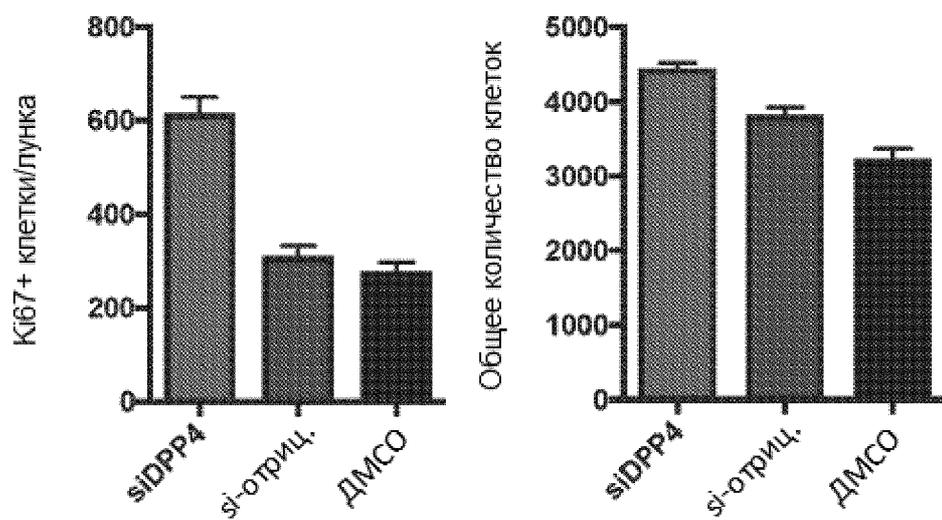
Фиг. 1В



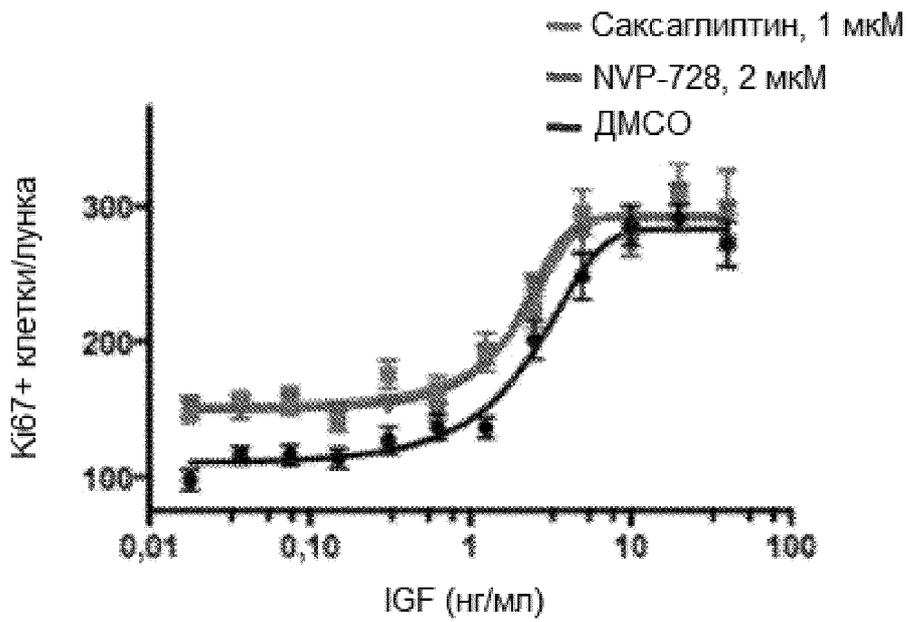
Фиг. 1С



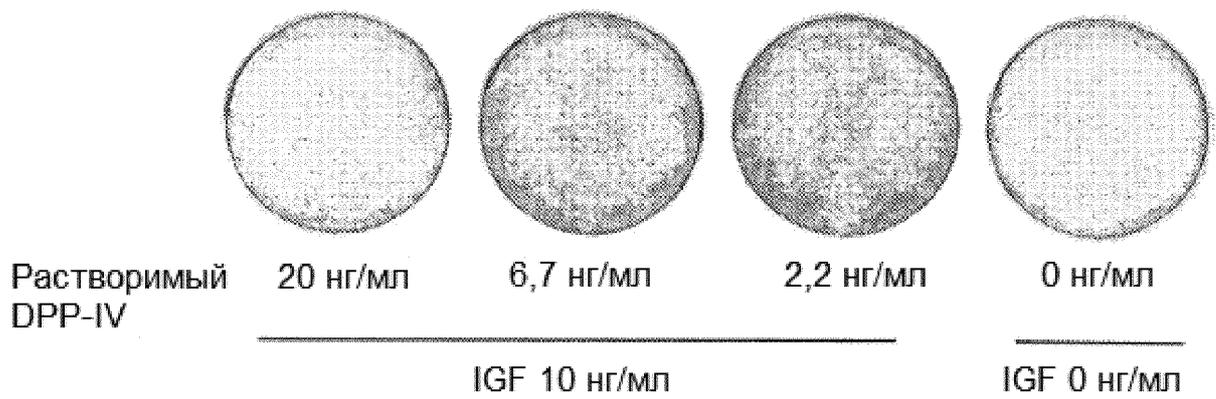
Фиг. 2А



Фиг. 2В



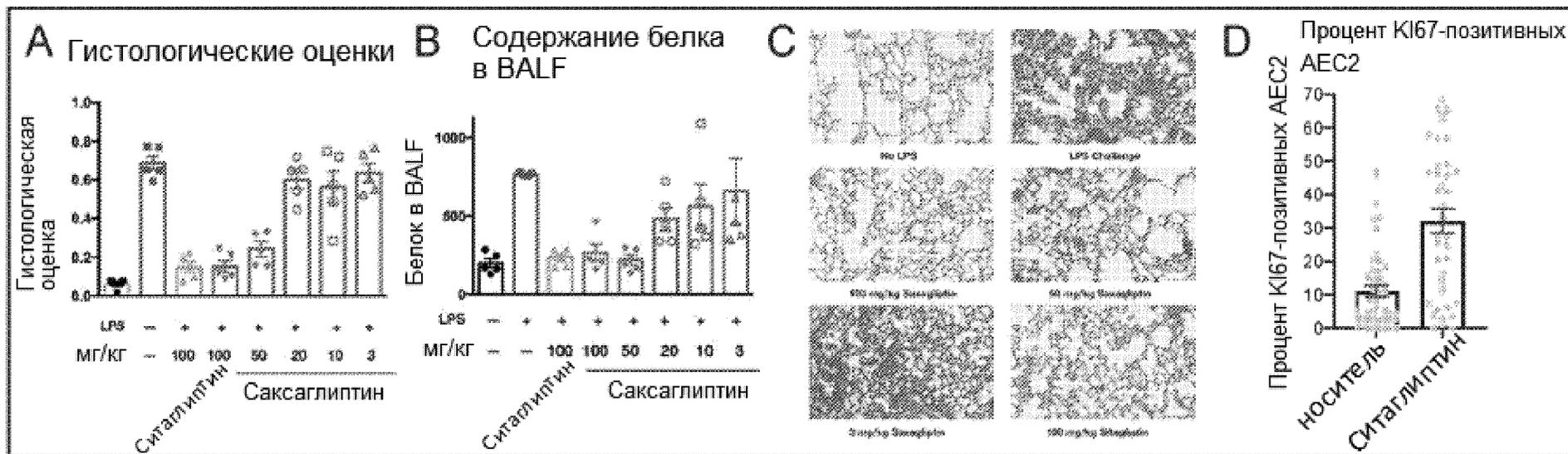
Фиг. 2С



Фиг. 2D

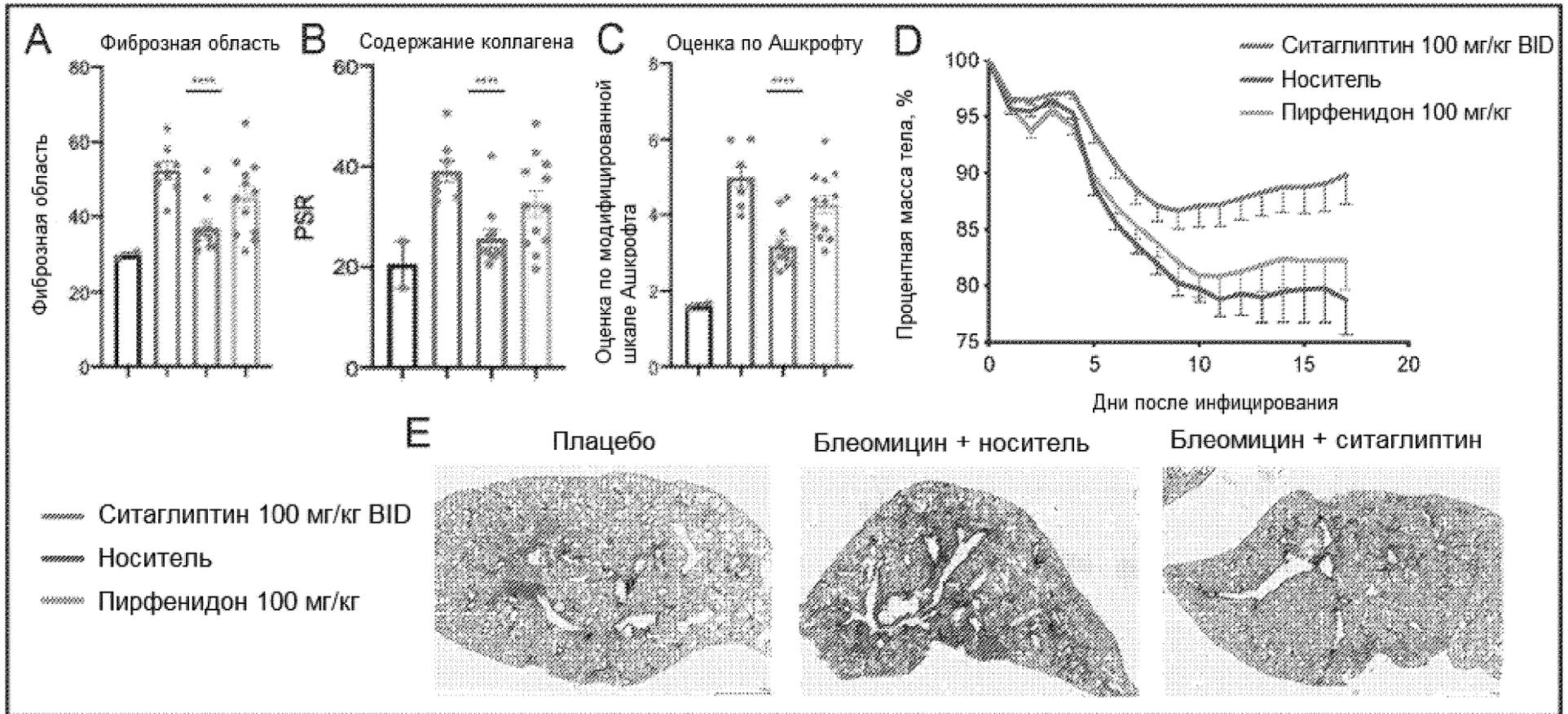
Соединение	Подтип S1PR	Зарегистрированные значения EC50	Активен?	EC ₅₀ для пролиферации AEC2	Относительная пролиферативная эффективность (процент от IGF)	Токсичность
Сипонимод	Агонист S1PR _{1,5}	S1PR _{1,5} < 1 нМ	Да	50 нМ~200 нМ*	41,7%	Токсичен в концентрации более 5 мкМ
FTY-720	Агонист S1PR _{1,3,4,5}	Все значения менее 1 нМ	Да	~600 нМ	28,8%	Не токсичен при 20 мкМ
Озанимод	Агонист S1PR _{1,5}	S1PR ₁ =0,41 нМ S1PR ₅ =11 нМ	Да	60 нМ~100 нМ во всех повторностях	Недоказанная	Н/Д
СУМ-5442	Агонист S1PR ₁	S1PR ₁ =1 нМ	Да	250~400 нМ	35,2%	Н/Д
SEW-2871	Агонист S1PR ₁	S1PR ₁ =1 нМ	Да	Н/Д Активен при 100 нМ	Недоказанная	Н/Д
СУМ-5520	Агонист S1PR ₂	S1PR ₂ =0,5 нМ	Нет	Неактивен	Неактивен	Н/Д
СУМ-5541	Агонист S1PR ₃	S1PR ₃ ~100 нМ	Нет	Неактивен	Неактивен	Н/Д
СУМ-50260	Агонист S1PR ₄	S1PR ₄ =45 нМ	Нет	Неактивен	Неактивен	Н/Д
A-971432	Агонист S1PR ₅	S1PR ₁ =300 нМ S1PR ₅ =5 нМ	Не доказано	Недоказанная	Недоказанная	Н/Д

Фиг. 3

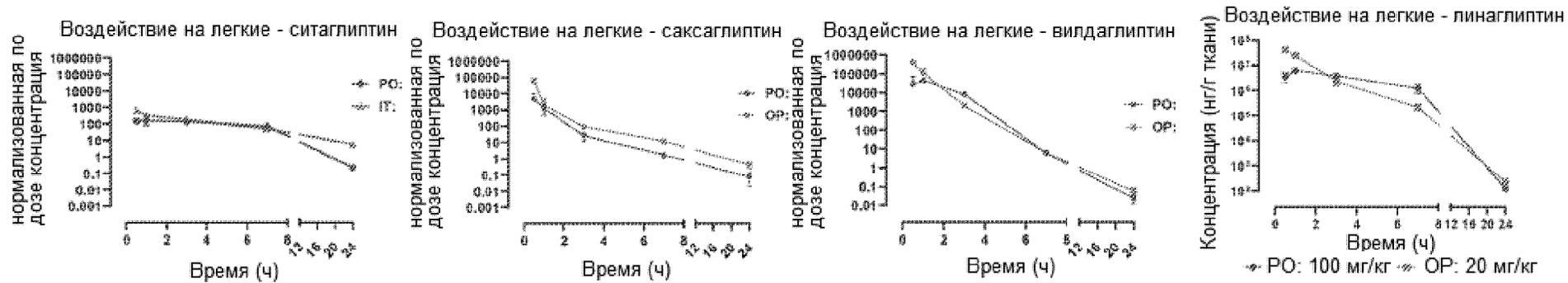


x

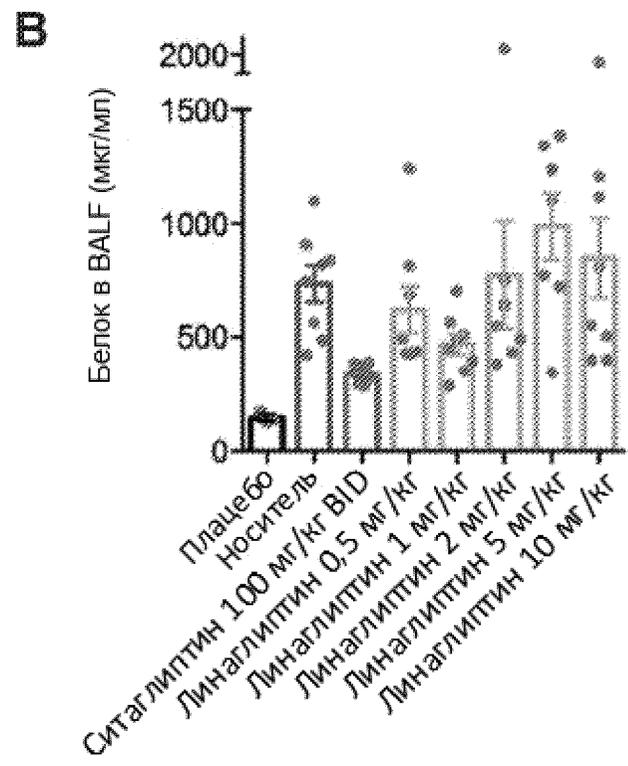
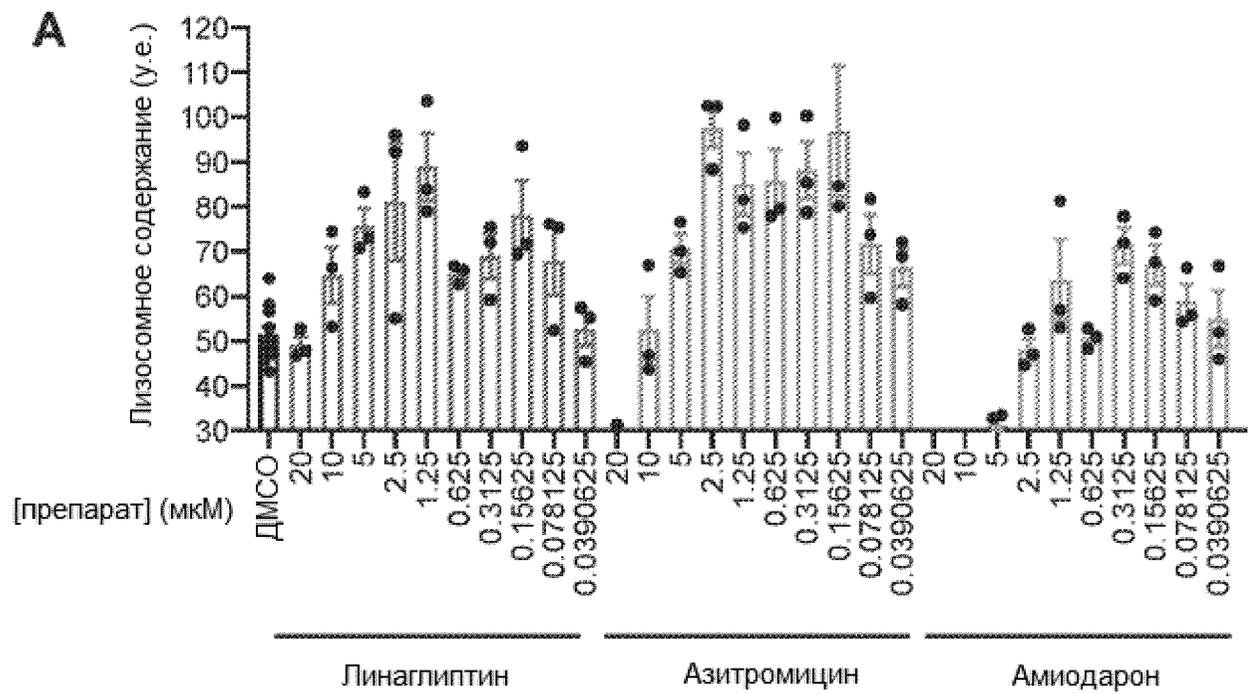
Фиг. 4



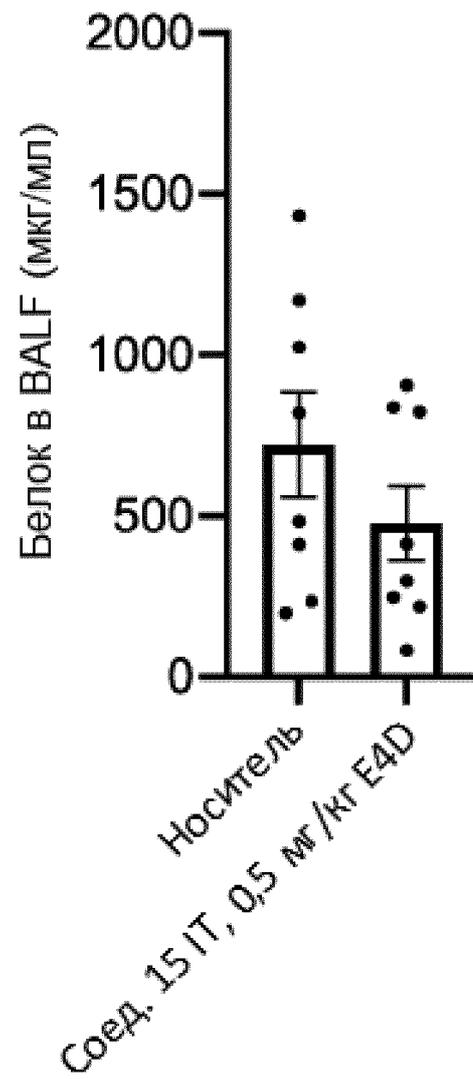
Фиг. 5



Фиг. 6



Фиг. 7



Фиг. 8