

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201992646** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.05.31

(22) Дата подачи заявки
2019.11.22

(51) Int. Cl. *A61K 31/454* (2006.01)
A61K 31/56 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
A61K 31/573 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 37/08 (2006.01)

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

(31) 2018141291

(32) 2018.11.23

(33) RU

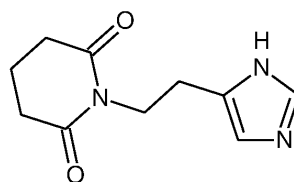
(86) PCT/RU2019/050225

(71) Заявитель:
**ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ
ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ
"ФАРМИНТЕРПРАЙСЕЗ" (RU)**

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

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

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



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

A1

201992646

201992646

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-302011EA/092

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

Область техники, к которой относится изобретение

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

Уровень техники

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

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

Mar;2(2):144-50].

Стероидная резистентность встречается при различных воспалительных и аутоиммунных заболеваниях, включая ревматоидный артрит, системную красную волчанку и болезни кишечника [Arthritis Res Ther. 2016 Jun 14;18(1):139, Clin Rheumatol. 2016 May;35(5):1367-75]. Стероидная резистентность, как правило, имеет локальный характер, т.е. наблюдается в зоне хронического воспаления. В качестве основных возможных механизмов развития стероидной резистентности выделяют нарушение транслокации комплексов "гормон-рецептор" из цитоплазмы в ядро, избыточную продукцию "воспалительных" цитокинов (в частности ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-13), повышенную экспрессию в клетках аномальных β -рецепторных молекул, связывание комплекса "гормон-рецептор" с факторами транскрипции (например, с AP-1), фосфорилирование стероидных рецепторов, вызываемое p38 митоген-активируемой протеинкиназой (p38 МАПК), снижение активности деацетилазы гистонов [J Steroid Biochem Mol Biol. 2010 May 31;120(2-3):76-85.].

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

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

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

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

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

Таким образом, на основании литературных данных можно заключить, что в клинической практике существует выраженная потребность в лекарственных препаратах, способных преодолевать стероидную резистентность. Преодоление стероидной

резистентности имеет важное значение в терапии хронических обструктивных заболеваний легких, и в особенности, в терапии не эозинофильной (стероидрезистентной) астмы а так же воспалительных заболеваний кишечника.

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

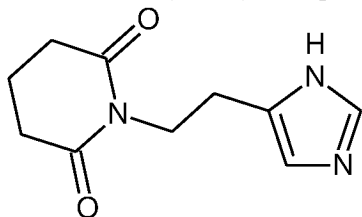
Нарушение сигналинга IFN- γ характерно для ряда аутоиммунных заболеваний таких как синдром Шегрена (системное аутоиммунное поражение соединительной ткани) [Proc Natl Acad Sci U S A. 2012 Oct 23;109(43):17609-14]. системной красной волчанки, дерматомиозит и системного склероза [Discov Med. 2013 Sep; 16(87):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

Раскрытие изобретения

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

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

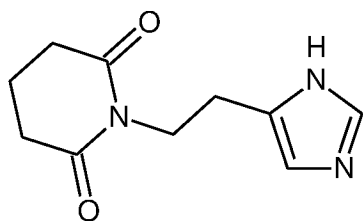
Указанный технический результат достигается путем применения соединения 1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-диона:



или его фармацевтически приемлемой соли.

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

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

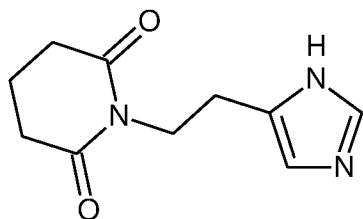


или его фармацевтически приемлемой соли для подавления аберрантного сигналинга интерферона гамма.

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

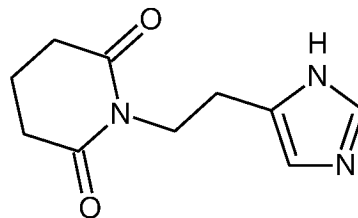
Еще одним вариантом осуществления настоящего изобретения является применение **Соединения 1** для снижения или устранения возникновения резистентности к стероидной терапии.

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



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

Следующим вариантом осуществления настоящего изобретения является фармацевтическая композиция для подавления аберрантного сигналинга интерферона гамма, содержащая терапевтически эффективное количество соединения 1-(2-(1H-



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

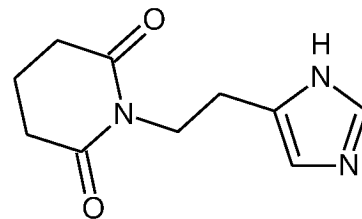
или его фармацевтически приемлемой соли, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

Еще одним вариантом осуществления настоящего изобретения является фармацевтическая композиция для лечения заболевания, ассоциированного с

аберрантным сигналингом интерферона гамма. Причем заболевание, ассоциированное с аберрантным сигналингом интерферона гамма, представляет собой астму, ревматоидный артрит, системную красную волчанку, болезни желудочно-кишечного тракта и кашель.

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

Следующим вариантом осуществления настоящего изобретения является фармацевтическая композиция для лечения расстройства у пациентов со стероидной резистентностью, содержащая терапевтически эффективное количество соединения 1-(2-

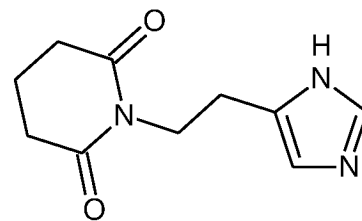


(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-диона формулы или его фармацевтически приемлемой соли, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель. Причем расстройство, связанное с аберрантным сигналингом интерферона гамма и развитием стероидной резистентности представляет собой астму, ревматоидный артрит, системную красную волчанку, болезни желудочно-кишечного тракта и кашель.

Другим вариантом осуществления настоящего изобретения является применение **Соединения 1** для получения фармацевтической композиции для подавления аберрантного сигналинга интерферона гамма.

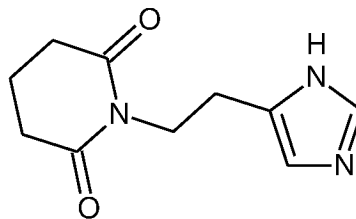
Другим вариантом осуществления настоящего изобретения является применение **Соединения 1** для получения фармацевтической композиции для лечения расстройства у пациентов со стероидной резистентностью.

Следующим вариантом осуществления настоящего изобретения является способ лечения заболевания, ассоциированного с аберрантным сигналингом интерферона гамма, включающий введение в организм терапевтически эффективного количества соединения



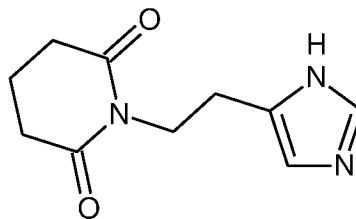
1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-диона формулы или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции на его основе. Еще одним вариантом осуществления настоящего изобретения является способ, где **Соединение 1** вводят в дозе 10-200 мг/сутки, предпочтительно 100 мг. И еще одним вариантом осуществления настоящего изобретения является способ, где **Соединение 1** вводят 1-2 раза в сутки.

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



ил)этил)пиперидин-2,6-диона формулы или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции на его основе. Еще одним вариантом осуществления настоящего изобретения является способ, где **Соединение 1** вводят в дозе 10-200 мг/сутки, предпочтительно 100 мг. И еще одним вариантом осуществления настоящего изобретения является способ, где **Соединение 1** вводят 1-2 раза в сутки.

Другим вариантом осуществления настоящего изобретения является комбинация для лечения расстройства у пациентов со стероидной резистентностью, содержащая терапевтически эффективное количество соединения 1-(2-(1H-имидазол-4-



ил)этил)пиперидин-2,6-диона формулы или его фармацевтически приемлемой соли, и терапевтически эффективное количество стероида. Причем стероид представляет собой кортикостероид, а расстройство представляет собой астму, ревматоидный артрит, системную красную волчанку, болезни желудочно-кишечного тракта и кашель.

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

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

Описание чертежей

Фигура 1. Количество пациентов, ответивших на базисную терапию ингаляционными глюкокортикостероидами на фоне введения **Соединения 1** или плацебо.

Фигура 2. Влияние уровня IFN- γ на момент включения в исследование, в пг/мл, на абсолютное увеличение объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), л

(неделя 12 по сравнению с неделей 0), у пациентов, получавших базисную стероидную терапию и **Соединение 1** в дозе 100 мг (обозначены «Базисная стероидная терапия+**Соединение 1** 100 мг») и у пациентов, получавших базисную стероидную терапию и плацебо (обозначены «Базисная стероидная терапия+плацебо»). **Соединение 1** Для каждой точки приведено значение n - количество пациентов, попадающих в данную подгруппу по виду терапии и уровню IFN- γ .

Фигура 3. Ответ на терапию (изменение ОФВ1, л, неделя 12 по сравнению с неделей 0), у пациентов, получавших базисную стероидную терапию и **Соединение 1** в дозе 100 мг (обозначены «Базисная стероидная терапия+**Соединение 1** 100 мг») и у пациентов, получавших базисную стероидную терапию и плацебо (обозначены «Базисная стероидная терапия+плацебо»), в зависимости от уровня IFN- γ на момент включения.

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

Фигура 5. Изменение концентрации интерферона- γ в плазме крови пациентов на фоне введения **Соединения 1** или плацебо совместно с базисной стероидной терапией в зависимости от уровня IFN- γ на момент включения (разница между уровнем на неделе 12 по сравнению с неделей 0).

Подробное раскрытие изобретения

Получение **Соединения 1**, являющегося предметом настоящего изобретения, как и ряда других химических соединений, описано в заявке на изобретение WO 2014/168522. В указанной патентной заявке описаны производные глутаримидов, обладающие противовирусным действием, их применение для лечения риносинусита и других заболеваний верхних дыхательных путей.

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

В ходе клинических исследований активности **Соединения 1**, являющегося предметом настоящего изобретения, неожиданно было обнаружено, что терапевтическое применение **Соединения 1** эффективно увеличивает число ответчиков на стандартную терапию кортикостероидами, а также подавляет aberrantный сигналинг интерферона

гамма. Преодоление резистентности к кортикостероидам не может быть предсказано или объяснено способностью **Соединения 1** оказывать противовирусное действие или подавлять эозинофильное воспаление.

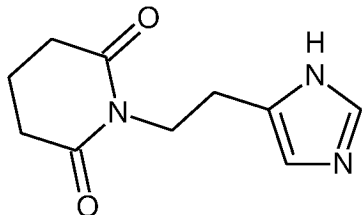
Таким образом, **Соединение 1** имеет ранее неизвестную фармакологическую активность, связанную с влиянием на aberrantный сигналинг интерферона гамма и повышает ответ пациентов на терапию кортикостероидными препаратами, что свидетельствует о потенциальной применимости **Соединения 1** для терапии заболеваний,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

Термины и определения

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

Термин «**Кортикостероиды**» включает подкласс стероидных гормонов и/или их синтетические аналоги.

Термин «**Соединение 1**» относится к соединению 1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-диону, также представленному структурной формулой:



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

Термин «**фармацевтически приемлемые соли**» или «**соли**» включает соли активных соединений, которые получены с помощью относительно нетоксичных кислот. Примерами фармацевтически приемлемых нетоксичных солей могут служить соли, образованные неорганическими кислотами, такими как соляная, бромоводородная, фосфорная, серная и хлорная кислоты, или органическими кислотами, такими как уксусная, щавелевая, малеиновая, винная, янтарная, лимонная или малоновая кислоты, или полученные другими методами, используемыми в данной области. К другим фармацевтически приемлемым солям относятся адипинат, альгинат, аскорбат, аспартат, бензолсульфонат, бензоат, бисульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, формиат,

фумарат, глюкогептонат, глицерофосфат, глюконат, гемисульфат, гептанат, гексанат, гидройодид, 2-гидрокси-этансульфонат, лактобионат, лактат, лаурат, лаурил сульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат (мезилат), 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пикрат, пивалат, пропионат, полуфумарат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, п-толуолсульфонат (тозилат), ундеканат, валериат и подобные.

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

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

Способ терапевтического применения соединений

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

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

После смешения лекарственного препарата с конкретным подходящим фармацевтически допустимым носителем в желаемой дозировке, композиции,

составляющие суть изобретения, могут быть введены в организм человека или других животных перорально, парентерально, местно и т.п.

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

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

Применение Соединения 1 в комбинированной терапии

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

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

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

Если лекарственная форма представляет собой фиксированную дозу, такая комбинация использует соединения данного изобретения в приемлемом дозовом диапазоне. **Соединение 1** по данному изобретению также может быть введено в организм пациента последовательно с другими агентами, в том случае, когда комбинация этих

препаратов невозможна. Изобретение не ограничено последовательностью введения; соединение данного изобретения может быть введено в организм пациента совместно, до или после введения другого препарата.

Примеры

Получение соединения по изобретению

Получение **Соединения 1**, являющегося предметом настоящего изобретения, как и ряда других химических соединений, описано в заявке на изобретение WO 2014/168522. В указанной патентной заявке описаны производные глутаримидов, обладающие противовирусным действием, их применение для лечения риносинусита и других заболеваний верхних дыхательных путей.

Характеристика биологической активности соединения по изобретению

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

Пример 1. Исследование активности Соединения 1 в ходе клинического исследования

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

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

- **Соединение 1** в дозе 2 мг в сутки
- **Соединение 1** в дозе 10 мг в сутки
- **Соединение 1** в дозе 100 мг в сутки
- **Плацебо**

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

минут до завтрака.

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

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

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

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

Более того, в ходе клинического исследования был также проведен анализ влияния **Соединения 1** на сигнальную трансдукцию IFN- γ . Было показано, что **Соединение 1** на фоне базисной терапии стероидами подавляет концентрацию интерферон- γ зависимого цитокина CXCL10 (Интерферон-гамма-индуцированный белок - IP10) у пациентов с исходным уровнем IFN- γ > 100 пг/мл, в то время как на фоне применения базисной терапии и плацебо у данной группы пациентов наблюдается незначительный рост уровня CXCL10 (Фиг 4). Кроме того, терапевтическое применение **Соединения 1** на фоне базисной терапии также приводит к отрицательной динамике концентраций IFN- γ в плазме крови пациентов по сравнению с применением только базисной терапии и плацебо независимо от уровня IFN- γ на момент включения (Фиг 5). Таким образом, подавление резистентности к стероидам, вызванное применением **Соединения 1**, потенциально может быть ассоциировано с влиянием на aberrantную активность (сигналинг) IFN- γ .

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

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

Исследование проводили на самках мышей линии balb/c (6-8 недель). Соединение I вводили внутривентрикулярно, трехкратно: через 1 час, 25 часов и 49 часов после ректального введения оксазолона. Масса тела животных оценивалась до введения оксазолона и через 24, 48 и 72 ч после введения оксазолона. Через 72 часа после введения оксазолона проводили макроскопическую оценку повреждения стенок кишечника с помощью балльной шкалы: 0 баллов - нет повреждений,

1 балл - гиперемия, язвы отсутствуют,

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

3 балла - одна язва без утолщения стенки кишечника,

4 балла - 2 или более сайта изъязвления или воспаления,

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

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

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

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

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

Примечание:

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

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

Таблица 2. Влияние Соединения I на массу тела животных на модели острого оксазолон-индуцированного язвенного колита у мышей ($M \pm m$, $n=10$)

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

Примечание:

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

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

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

Пример 3. Исследование активности Соединения 1 на модели кашля у морских свинок, индуцированного ингалированием лимонной кислоты и IFN- γ .

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

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

Результаты исследования приведены в таблице 3.

Результаты исследования показали, что при внутрижелудочном введении **Соединение 1** снижает количество кашлевых движений. Таким образом, Соединение I оказывает терапевтический эффект на модели острого и подострого вирусного *кашля* у морских свинок, индуцированного ингаляцией лимонной кислоты и IFN- γ . Таблица 3. Влияние Соединения I на количество кашлевых движений на модели вирусного кашля у морских свинок, индуцированного ингаляцией лимонной кислоты и IFN- γ ($M \pm m$, $n=5$).

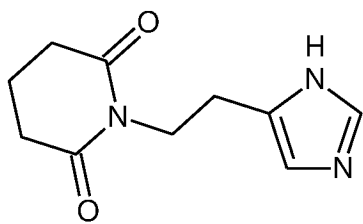
| Группы | Доза, мг/кг | n | Количество кашлевых движений в течение 8 минут |
|-------------------------------------|-------------|---|--|
| Интактные | - | 5 | 0 |
| Цитрат+плацебо | - | 5 | 24,0 \pm 3,2 |
| Контроль (Цитрат+IFN- γ) | - | 5 | 34,6 \pm 2,9 |
| Соединение I | 1.4 | 5 | 19,2 \pm 2,7& |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

Примечание:

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

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение соединения 1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-диона



формулы

или его фармацевтически приемлемой соли для

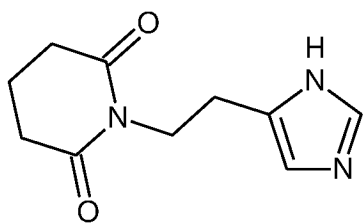
подавления aberrантного сигналинга интерферона гамма.

2. Применение по п.1 для лечения заболевания, ассоциированного с aberrантным сигналингом интерферона гамма.

3. Применение по п.2, где заболевание, ассоциированное с aberrантным сигналингом интерферона гамма, представляет собой синдром Шегрена, дерматомиозит, системную красную волчанку или системный склероз.

4. Применение по п.1 для снижения или устранения возникновения резистентности к стероидной терапии.

5. Применение соединения 1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-диона



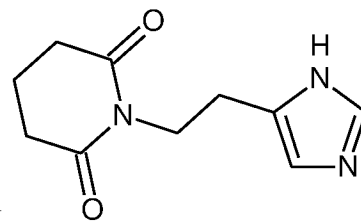
формулы

или его фармацевтически приемлемой соли для

лечения расстройства у пациентов со стероидной резистентностью.

6. Применение по п.5, где расстройство представляет собой астму, ревматоидный артрит, системную красную волчанку, болезни желудочно-кишечного тракта и кашель.

7. Фармацевтическая композиция для подавления aberrантного сигналинга интерферона гамма, содержащая терапевтически эффективное количество соединения 1-



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

или

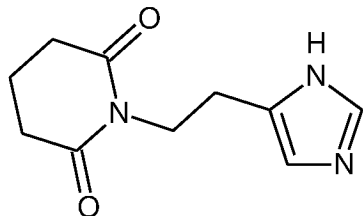
его фармацевтически приемлемой соли, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

8. Фармацевтическая композиция по п.7 для лечения заболевания, ассоциированного с aberrантным сигналингом интерферона гамма.

9. Фармацевтическая композиция по п.8, где заболевание, ассоциированное с aberrантным сигналингом интерферона гамма, представляет собой астму, ревматоидный артрит, системную красную волчанку, болезни желудочно-кишечного тракта и кашель.

10. Фармацевтическая композиция по п.7 для предотвращения резистентности к стероидной терапии.

11. Фармацевтическая композиция для лечения расстройства у пациентов со стероидной резистентностью, содержащая терапевтически эффективное количество соединения 1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-диона формулы



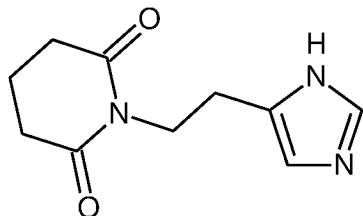
или его фармацевтически приемлемой соли, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

12. Фармацевтическая композиция по п.11, где расстройство, связанное с aberrantным сигналингом интерферона гамма и развитием стероидной резистентности представляет собой астму, ревматоидный артрит, системную красную волчанку, болезни желудочно-кишечного тракта и кашель.

13. Применение соединения, определенного в п.1, для получения фармацевтической композиции по п.7.

14. Применение соединения, определенного в п.5, для получения фармацевтической композиции по п.11.

15. Способ лечения заболевания, ассоциированного с aberrantным сигналингом интерферона гамма, включающий введение в организм терапевтически эффективного количества соединения 1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-диона формулы

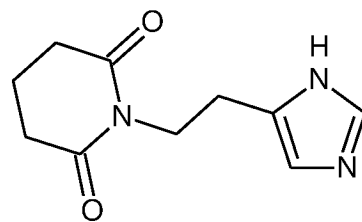


или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 7.

16. Способ по п. 15, где указанное соединение вводят в дозе 10-200 мг/сутки.

17. Способ по любому из пп. 15-16, где соединение вводят 1-2 раза в сутки.

18. Способ лечения расстройства у пациентов со стероидной резистентностью, включающий введение в организм терапевтически эффективного количества соединения



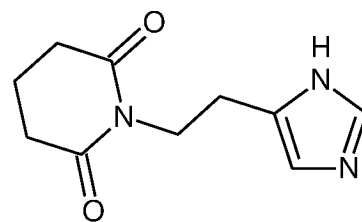
1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-диона формулы

или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 11.

19. Способ по п. 18, где указанное соединение вводят в дозе 10-200 мг/сутки.

20. Способ по любому из пп. 18-19, где соединение вводят 1-2 раза в сутки.

21. Комбинация для лечения расстройства у пациентов со стероидной резистентностью, содержащая терапевтически эффективное количество соединения 1-(2-



(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-диола формулы или его фармацевтически приемлемой соли, и терапевтически эффективное количество стероида.

22. Комбинация по п.21, где стероид представляет собой кортикостероид.

23. Комбинация по п.21, где расстройство представляет собой астму, ревматоидный артрит, системную красную волчанку, болезни желудочно-кишечного тракта и кашель.

24. Способ лечения расстройства у пациентов со стероидной резистентностью, включающий введение в организм комбинации по п. 21.

25. Способ по п. 24, где указанное соединение и стероид вводят одновременно или раздельно.

26. Способ по любому из пп. 24-25, где указанное соединение вводят в дозе 10-200 мг/сутки.

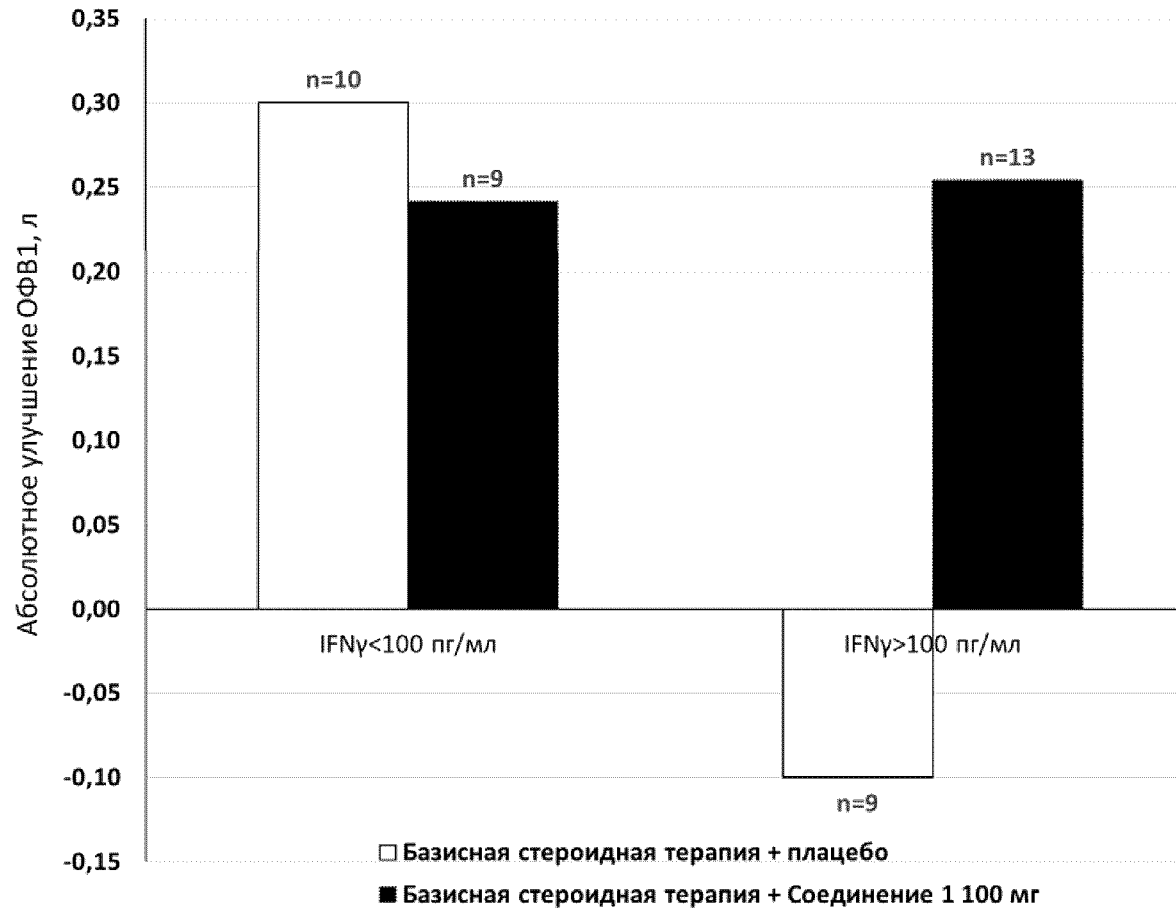
27. Способ по любому из пп. 24-26, где соединение вводят 1-2 раза в сутки.

По доверенности



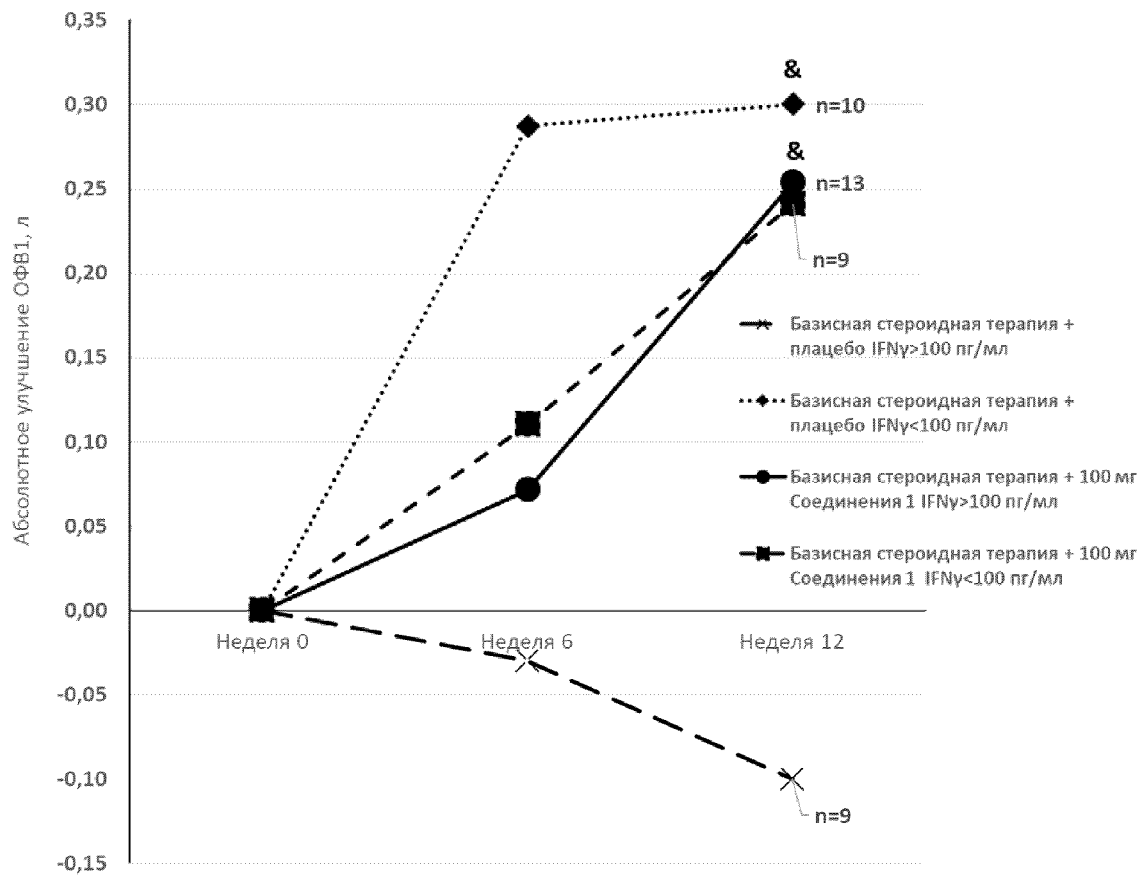
ФИГ. 1

Абсолютное улучшение ОФВ1, л

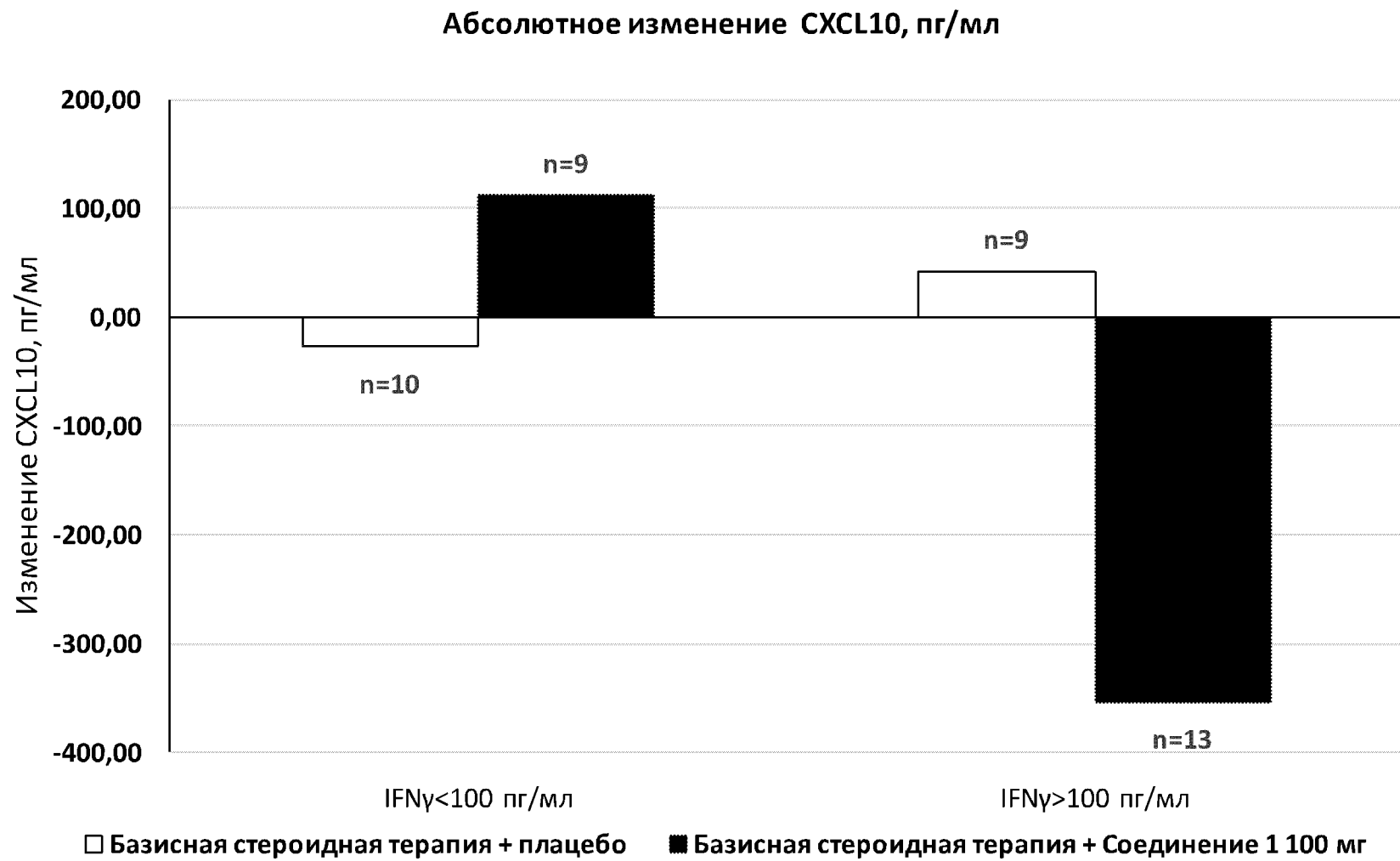


ФИГ. 2

Абсолютное улучшение ОФВ1, л



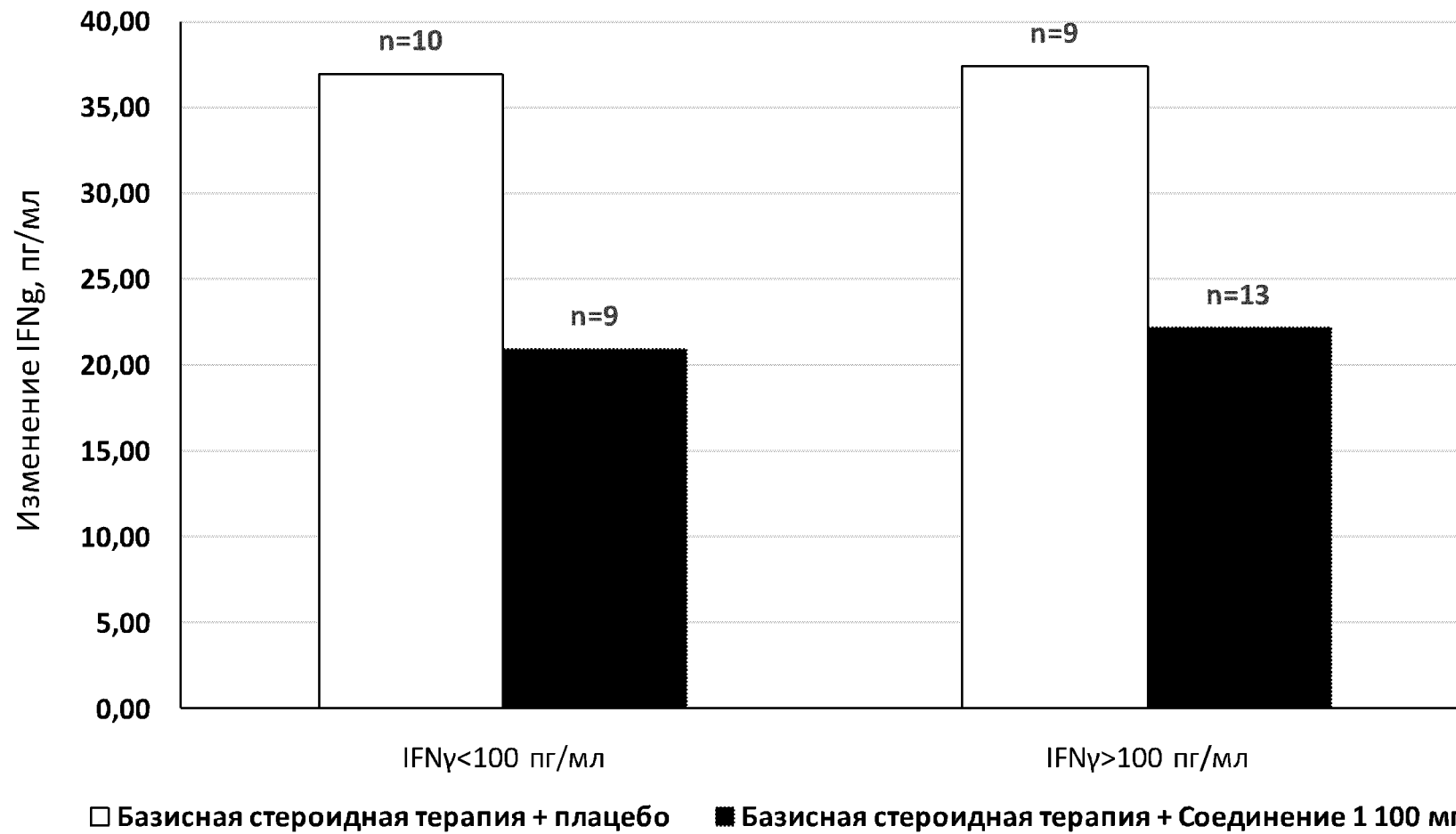
ФИГ. 3



4/5

ФИГ. 4

Абсолютное изменение IFN γ , пг/мл



5/5

ФИГ. 5

ДОГОВОР О ПАТЕНТНОЙ КООПЕРАЦИИ

РСТ

ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

(статья 18 и правила 43 и 44 РСТ)

| | | |
|--|--|---|
| Номер дела заявителя или агента 2420-302011RU | ДЛЯ ДАЛЬНЕЙШИХ ДЕЙСТВИЙ | см. Форму РСТ/ISA/220 и, если применимо, пункт 5 ниже. |
| Номер международной заявки РСТ/RU 2019/050225 | Дата международной подачи 22 ноября 2019 (22.11.2019) | Самая ранняя дата приоритета 23 ноября 2018 (23.11.2018) |
| Заявитель ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "ХЕМИМЬЮН ТЕРАПЬЮТИКС" | | |

Настоящий отчет о международном поиске подготовлен данным Международным поисковым органом и направляется заявителю в соответствии со Статьей 18. Копия отчета направляется в Международное бюро.

Настоящий отчет о международном поиске состоит из 4 листов.

К нему прилагаются копии всех ссылочных документов, указанных в данном отчете.

1. Основа отчета

a. Относительно **языка** международный поиск проведен на основе:

международной заявки на языке, на котором она была подана.

перевода международной заявки на следующий язык _____, который является языком перевода, представленного для целей международного поиска (Правила 12.3(a) и 23.1(b)).

b. Данный отчет о международном поиске подготовлен с учетом **исправления очевидной ошибки**, разрешенного данным Органом или доведенного до сведения данного Органа согласно Правилу 91 (Правило 43.6bis(a)).

c. Относительно лобой **последовательности нуклеотидов и/или аминокислот**, раскрытой в международной заявке, см. графу I

2. **Некоторые пункты формулы не подлежат поиску** (см. графу II).

3. **Единство изобретения не соблюдено** (см. графу III).

4. В части **названия**.

принят текст, представленный заявителем.

данным Органом установлен следующий текст:

ПРОИЗВОДНОЕ ГЛУТАРИМИДА ДЛЯ ПРЕОДОЛЕНИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К СТЕРОИДАМ

5. В части **реферата**.

принят текст, представленный заявителем.

данным Органом установлен, согласно Правилу 38.2, текст, приведенный в графе IV. Заявитель может в течение одного месяца с даты отправки настоящего отчета о международном поиске представить свои комментарии в данный Орган.

6. В части **чертежей**.

a. С рефератом должна быть опубликована фигура № _____

как предложено заявителем.

как предложено этим Органом, так как заявитель не указал фигуры.

как предложено этим Органом, так как данная фигура лучше характеризует изобретение.

b. реферат будет опубликован без чертежей.

Графа II Замечания для случая, когда некоторые пункты формулы не подлежат поиску
(Продолжение пункта 2 первого листа)

Настоящий отчет о международном поиске не был подготовлен в отношении некоторых пунктов формулы в соответствии со статьей 17(2)(a) по следующим причинам:

1. пункты №:
т.к. они относятся к объектам, по которым данный Международный поисковый орган не обязан проводить поиск, а именно:

2. пункты №:
т.к. они относятся к частям международной заявки, настолько не соответствующим установленным требованиям, что по ним нельзя провести полноценный международный поиск, а именно:

3. пункты №: 27
т.к. они являются зависимыми пунктами и не составлены в соответствии со вторым и третьим предложениями Правила 6.4(a).

Графа III Замечания для случая несоблюдения единства изобретения
(Продолжение пункта 3 первого листа)

Настоящий Международный поисковый орган обнаружил несколько групп изобретений в данной международной заявке, а именно:

1. Т.к. все необходимые дополнительные пошлины были уплачены своевременно, настоящий отчет о международном поиске охватывает все пункты формулы изобретения, по которым можно провести поиск.
2. Т.к. все пункты формулы, по которым можно провести поиск, могут быть рассмотрены без затрат, оправдывающих дополнительную пошлину, Международный поисковый орган не требовал оплаты дополнительной пошлины.
3. Т.к. только некоторые из требуемых дополнительных пошлин были уплачены заявителем своевременно, настоящий отчет о международном поиске охватывает лишь те пункты формулы, за которые была произведена оплата, а именно пункты №:

4. Необходимые дополнительные пошлины своевременно не были уплачены заявителем. Следовательно, настоящий отчет о международном поиске ограничивается группой изобретений, упомянутой первой в формуле изобретения; а именно пунктами №:

- Замечания по возражению**
- Уплата дополнительных пошлин за поиск сопровождалась возражением заявителя и, если применимо, уплатой пошлины за возражение.
 - Уплата дополнительных пошлин за поиск сопровождалась возражением заявителя, но соответствующие пошлины за возражение не были уплачены в течение срока, указанного в предложении.
 - Уплата дополнительных пошлин за поиск не сопровождалась возражением заявителя.

ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Номер международной заявки

PCT/RU 2019/050225

| <p>А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ</p> <p><i>A61K 31/454 (2006.01)</i> <i>A61K 31/56 (2006.01)</i> <i>A61P 37/00 (2006.01)</i> <i>A61P 43/00 (2006.01)</i> <i>A61K 31/573 (2006.01)</i> <i>A61P 11/06 (2006.01)</i> <i>A61P 37/08 (2006.01)</i></p> <p>Согласно Международной патентной классификации МПК</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|------------|--|----------------------|---|---|------|---|--|----------------|---|--|----------------|---|---|------|---|--|----------------|--|-----|--|---|-----|--|--|-----|---|--|-----|--|---|--|--|--|--|--|
| <p>В. ОБЛАСТЬ ПОИСКА</p> <p>Проверенный минимум документации (система классификации с индексами классификации)</p> <p>A61K 31/454, 31/56, 31/573, 38/16, A61P 37/00, 37/08, 11/06, 43/00, A61K 45/00, C12Q 1/6883</p> <p>Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в поисковые подборки</p> <p>Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины)</p> <p>PatSearch (RUPTO Internal), USPTO, PAJ, Espacenet, Information Retrieval System of FIPS, PubMed, Google</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>С. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Категория*</th> <th>Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей</th> <th>Относится к пункту №</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>WO 2015/072893 A1 (ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "ФАРМИНТЕРПРАЙСЕЗ") 21.05.2015, формула, пример 3, с. 8, строка 25 - с. 10, строка 24, с. 13, строки 16-18, с. 13, строка 26 - с. 15, строка 27, табл. 13</td> <td>7-12</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td></td> <td>5-6, 14, 18-26</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td></td> <td>1-4, 13, 15-17</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>RU 2562773 C2 (ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "ФАРМИНТЕРПРАЙСЕЗ") 10.09.2015, формула</td> <td>7-12</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>US 5998395 A (ALBERT M. KLIGMAN) 07.12.1999, реферат, формула, кол. 4, строки 23-35, 46-56</td> <td>5-6, 14, 18-26</td> </tr> </tbody> </table> <p><input checked="" type="checkbox"/> последующие документы указаны в продолжении графы С. <input type="checkbox"/> данные о патентах-аналогах указаны в приложении</p> <table border="1"> <tr> <td>* Особые категории ссылочных документов:</td> <td>"Г"</td> <td>более поздний документ, опубликованный после даты международной подачи или приоритета, но приведенный для понимания принципа или теории, на которых основывается изобретение</td> </tr> <tr> <td>"А" документ, определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным</td> <td>"Х"</td> <td>документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает новизной или изобретательским уровнем, в сравнении с документом, взятым в отдельности</td> </tr> <tr> <td>"Е" более ранняя заявка или патент, но опубликованная на дату международной подачи или после нее</td> <td>"У"</td> <td>документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает изобретательским уровнем, когда документ взят в сочетании с одним или несколькими документами той же категории, такая комбинация документов очевидна для специалиста</td> </tr> <tr> <td>"L" документ, подвергающий сомнению притязания(я) на приоритет, или который приводится с целью установления даты публикации другого ссылочного документа, а также в других целях (как указано)</td> <td>"&"</td> <td>документ, являющийся патентом-аналогом</td> </tr> <tr> <td>"O" документ, относящийся к устному раскрытию, использованию, экспонированию и т.д.</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>"P" документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета</td> <td></td> <td></td> </tr> </table> | | | Категория* | Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей | Относится к пункту № | X | WO 2015/072893 A1 (ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "ФАРМИНТЕРПРАЙСЕЗ") 21.05.2015, формула, пример 3, с. 8, строка 25 - с. 10, строка 24, с. 13, строки 16-18, с. 13, строка 26 - с. 15, строка 27, табл. 13 | 7-12 | Y | | 5-6, 14, 18-26 | A | | 1-4, 13, 15-17 | X | RU 2562773 C2 (ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "ФАРМИНТЕРПРАЙСЕЗ") 10.09.2015, формула | 7-12 | Y | US 5998395 A (ALBERT M. KLIGMAN) 07.12.1999, реферат, формула, кол. 4, строки 23-35, 46-56 | 5-6, 14, 18-26 | * Особые категории ссылочных документов: | "Г" | более поздний документ, опубликованный после даты международной подачи или приоритета, но приведенный для понимания принципа или теории, на которых основывается изобретение | "А" документ, определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным | "Х" | документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает новизной или изобретательским уровнем, в сравнении с документом, взятым в отдельности | "Е" более ранняя заявка или патент, но опубликованная на дату международной подачи или после нее | "У" | документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает изобретательским уровнем, когда документ взят в сочетании с одним или несколькими документами той же категории, такая комбинация документов очевидна для специалиста | "L" документ, подвергающий сомнению притязания(я) на приоритет, или который приводится с целью установления даты публикации другого ссылочного документа, а также в других целях (как указано) | "&" | документ, являющийся патентом-аналогом | "O" документ, относящийся к устному раскрытию, использованию, экспонированию и т.д. | | | "P" документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета | | |
| Категория* | Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей | Относится к пункту № | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| X | WO 2015/072893 A1 (ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "ФАРМИНТЕРПРАЙСЕЗ") 21.05.2015, формула, пример 3, с. 8, строка 25 - с. 10, строка 24, с. 13, строки 16-18, с. 13, строка 26 - с. 15, строка 27, табл. 13 | 7-12 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Y | | 5-6, 14, 18-26 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| A | | 1-4, 13, 15-17 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| X | RU 2562773 C2 (ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "ФАРМИНТЕРПРАЙСЕЗ") 10.09.2015, формула | 7-12 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Y | US 5998395 A (ALBERT M. KLIGMAN) 07.12.1999, реферат, формула, кол. 4, строки 23-35, 46-56 | 5-6, 14, 18-26 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| * Особые категории ссылочных документов: | "Г" | более поздний документ, опубликованный после даты международной подачи или приоритета, но приведенный для понимания принципа или теории, на которых основывается изобретение | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| "А" документ, определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным | "Х" | документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает новизной или изобретательским уровнем, в сравнении с документом, взятым в отдельности | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| "Е" более ранняя заявка или патент, но опубликованная на дату международной подачи или после нее | "У" | документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает изобретательским уровнем, когда документ взят в сочетании с одним или несколькими документами той же категории, такая комбинация документов очевидна для специалиста | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| "L" документ, подвергающий сомнению притязания(я) на приоритет, или который приводится с целью установления даты публикации другого ссылочного документа, а также в других целях (как указано) | "&" | документ, являющийся патентом-аналогом | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| "O" документ, относящийся к устному раскрытию, использованию, экспонированию и т.д. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| "P" документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Дата действительного завершения международного поиска | Дата отправки настоящего отчета о международном поиске | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 31 января 2020 (31.01.2020) | 12 марта 2020 (12.03.2020) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Наименование и адрес ISA/RU: Федеральный институт промышленной собственности, Бережковская наб., 30-1, Москва, Г-59, ГСП-3, Россия, 125993 Факс: (8-495) 531-63-18, (8-499) 243-33-37 | Уполномоченное лицо: И. Агапитова Телефон № 8(495) 531-64-81 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| С. (Продолжение). ДОКУМЕНТЫ СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕВАЛЕНТНЫМИ | | |
|--|---|----------------------|
| Категория* | Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей | Относится к пункту № |
| Y | OLIN JT et al. Asthma: pathogenesis and novel drugs for treatment. BMJ, 2014, 349: g5517, doi: 10.1136/bmj.g5517, с. 3, кол. 2, абзац 5, с. 5, кол. 1, абзац 5 - кол. 2, последний абзац, с. 6, кол. 1, абз. 2- с. 7, кол. 2, абзац 3 | 5-6, 14, 18-26 |
| Y | US 2004/0220155 A1 (PHARMACIA CORPORATION) 04.11.2004, реферат, формула, параграфы [0023], [0024], [0028] - [0029], [1304]-[1305] | 5-6, 14, 18-20 |
| Y | US 2014/0112913 A1 (GENQUAL CORPORATION) 24.04.2014, формула, параграфы [0042], [0045] | 1-3, 13, 15-17 |
| Y | RU 2404792 C1 (ЛЕБЕДЕВ ВАСИЛИЙ ВЯЧЕСЛАВОВИЧ и др.) 27.11.2010, реферат, формула, параграф [10] | 5-6, 18 |
| A | GAUTHIER Marc et al. Severe asthma in humans and mouse model suggests a CXCL10 signature underlies corticosteroid-resistant Th1 bias. JCI Insight. 2017: 2(13): e94580, реферат, введение, с.11-12 | 1-4, 13, 15-17 |