

(12) МЕЖДУНАРОДНАЯ ЗАЯВКА, ОПУБЛИКОВАННАЯ В
СООТВЕТСТВИИ С ДОГОВОРОМ О ПАТЕНТНОЙ КООПЕРАЦИИ (PCT)

(19) Всемирная Организация
Интеллектуальной Собственности

Международное бюро



(43) Дата публикации
14 марта 2019 (14.03.2019)

WIPO IPCT

(1⁰) Номер международной публикации
WO 2019/050429 A 1

- (51) Международная патентная классификация :
A 61K 31/454 (2006.01) A 61P 19/02 (2006.01)
A 61P 11/00 (2006.01) A 61P 29/00 (2006.01)
A 61P 17/06 (2006.01)
- (21) Номер международной заявки : PCT/RU20 18/000 135
- (22) Дата международной подачи :
06 марта 2018 (06.03.2018)
- (25) Язык подачи : Русский
- (26) Язык публикации : Русский
- (30) Данные о приоритете :
201713 1435 07 сентября 2017 (07.09.2017) RU
- (71) Заявитель : ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ
ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "ФАРМИНТЕР -
ПРАЙСЕЗ " (OBSHESTVO S OGRANICHENNOI
OTVETSTVENNOSTIYU
"PHARMENTERPRISES") [RU/RU]; Территория ин-
новационного центра "Сколково", Большой б-р, 42,
стр. 1, офис 771, 772, Москва, 143026, Moscow (RU).
- (72) Изобретатели : НЕБОЛЬСИН, Владимир Евгеньевич
(NEBOLSIN, Vladimir Evgenievich); ул. Голицынская,
457, д. Борзые, Павло-Слободское с/пос, Истринский

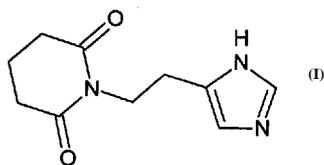
ринский р-н, Московская обл., 143581, d. Borzye,
Pavlo-Slobodskoe s/pos. Istrinsky r-n, Moskovskaya obi.
(RU). РЫДЛОВСКАЯ, Анастасия Владимировна
(RYDLOVSKAYA, Anastasia Vladimirovna); ул. Турбинная,
35, корп. 1, кв. 27, Санкт-Петербург, 198097,
St.Petersburg (RU).

(74) Агент : ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТ-
ВЕТСТВЕННОСТЬЮ "ЮРИДИЧЕСКАЯ ФИРМА
ГОРОДИССКИЙ И ПАРТНЕРЫ" (LAW FIRM
"GORODISSKY & PARTNERS" LTD.); МИЦ Алек-
сандр Владимирович, ПОПОВА Елизавета Витальевна,
ул. Б.Спасская, 25, стр. 3, Москва, 129090, Moscow (RU).

(81) Указанные государства (если не указано иначе, для
каждого вида национальной охраны) : AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN,
HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP,
KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(54) Title: USE OF A GLUTARIMIDE DERIVATIVE TO TREAT DISEASES RELATED TO THE ABERRANT ACTIVITY OF CYTOKINES

(54) Название изобретения : ПРИМЕНЕНИЕ ПРОИЗВОДНОГО ГЛУТАРИМИДА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ, СВЯЗАННЫХ С АБЕРРАНТНОЙ АКТИВНОСТЬЮ ЦИТОКИНОВ



(57) Abstract: The invention relates to medicine and concerns the treatment of diseases related to the aberrant activity of fractalkine and monocyte chemoattractant proteins 1-4 (CCL2, CCL7, CCL8, CCL13), preferably the treatment of pain, fever, pneumonia, bronchitis, bronchiolitis, alveolitis, rheumatoid arthritis, psoriasis and other diseases, using the compound 1-(2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl)piperidine-2,6-dione of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof. The present invention also relates to pharmaceutical compositions that contain a therapeutically effective amount of the claimed compound. The present compound and pharmaceutically acceptable salts thereof are highly effective in inhibiting the activity of the glutaminyl cyclase enzyme, which is involved in particular in processes of post-translational modification of the above-mentioned cytokines.

(57) Реферат : Изобретение относится к медицине и касается терапии заболеваний, связанных с аберрантной активностью фракталкина и моноцитарных хемоаттрактантных белков 1-4 (CCL2, CCL7, CCL8, CCL13), предпочтительно, терапии болевого синдрома, лихорадки, пневмонии, бронхита, бронхиолита, альвеолита, ревматоидного артрита и псориаза, а также других заболеваний, посредством применения соединения 1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-диона формула (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим терапевтически эффективное количество соединения по изобретению. Данное соединение, а также его фармацевтически приемлемые соли, обладают высокой эффективностью в ингибировании активности фермента глутаминилциклазы, вовлеченной, в частности, в процессы посттрансляционной модификации указанных цитокинов.



WO 2019/050429 A1

(84) Указанные государства (если не указано иначе, для каждого вида региональной охраны) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), евразийский (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), европейский патент (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Опубликована :

— с отчётом о международном поиске (статья 21.3)

ПРИМЕНЕНИЕ ПРОИЗВОДНОГО ГЛУТАРИМИДА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
ЗАБОЛЕВАНИЙ, СВЯЗАННЫХ С АБЕРРАНТНОЙ АКТИВНОСТЬЮ
ЦИТОКИНОВ

Область техники

5 Данное изобретение относится к медицине и касается терапии заболеваний, связанных с аберрантной активностью фракталкина и моноцитарных хемоаттрактантных белков 1-4 (CCL2, CCL7, CCL8, CCL13), предпочтительно, терапии болевого синдрома, лихорадки, пневмонии, бронхита, бронхоолита, альвеолита, ревматоидного артрита и псориаза, а также других заболеваний, 10 посредством применения соединения, обладающего эффективностью в ингибировании фермента глутаминилциклазы, вовлеченной, в частности, в процессы посттрансляционной модификации указанных цитокинов.

Уровень техники

15 Цитокины — это группа гормоноподобных белков и пептидов, секретируемых клетками иммунной системы и другими типами клеток, и участвующих в управление развитием и гомеостазом иммунной системы, контроле роста и дифференцировки клеток крови (системы гемопоэза) и в неспецифических защитных реакциях организма. Цитокины также принимают участие в регуляции роста, дифференцировки и продолжительности жизни клеток, и в управлении 20 апоптозом.

Продукция цитокинов клетками млекопитающих является сложным и многоступенчатым процессом. Большинство цитокинов (например, фракталкин и моноцитарные хемоаттрактантные белки) экспрессируются в виде неактивного предшественника, из которого в процессе отщепления сигнального пептида и 25 посттрансляционной модификации отдельных аминокислотных остатков белка образуется активная форма цитокина. Одной из важнейших посттрансляционных модификаций является пироглутаминирование N-концевого остатка цитокина. Пироглутаминирование существенно увеличивает стабильность гормонов и хемокинов, содержащих N-концевой остаток глутамина или глутаминовой 30 кислоты. Пироглутаминирование N-концевого остатка катализируется ферментом глутаминилциклазой (QPCT или QC) [J Biol Chem. 2003 Dec 12;278(50):49773-9; J Mol Biol. 2008 Jun 20;379(5):966-80]. Глутаминилциклаза обладает широкой

субстратной специфичностью и участвует в посттрансляционной модификации целого ряда пептидных молекул. В частности, хорошо изученными субстратами глутаминилциклазы являются моноцитарные хемоаттрактантные белки (CCL2, CCL7, CCL8, CCL13) [EMBO Mol Med. 2011 Sep;3(9):545-58] и фракталкин [Biosci Rep. 2017 Aug 23;37(4)]. В исследованиях субстратной специфичности глутаминилциклазы было показано, что фермент может катализировать пироглутаминирование различных субстратов, вне зависимости от длины полипептидной цепи [FEBS Lett. 2004 Apr 9;563(1-3): 191-6, J Biol Chem. 2011 Apr 8;286(14): 12439-49].

10 Поскольку пироглутаминирование N-концевого остатка, опосредованное глутаминилциклазой, существенно увеличивает стабильность фракталкина и моноцитарных хемоаттрактантных белков, стратегия, направленная на ингибирование глутаминилциклазы, является возможным подходом модулирования aberrантной активности указанных цитокинов. Таким образом, 15 ингибиторы глутаминилциклазы очевидно могут применяться для терапии широкого круга заболеваний и, в частности, заболеваний нижних дыхательных путей, таких как пневмония, бронхит и бронхиолит. Патогенез указанных заболеваний связан с избыточным биосинтезом цитокинов и, в частности, моноцитарных хемоаттрактантных белков CCL2 и CCL7 [Am J Respir Cell Mol Biol. 2014 Jan;50(1): 144-57] и фракталкина [Expert Opin Ther Targets. 2010 Feb;14(2):207-19.], являющихся субстратами глутаминилциклазы [Biosci Rep. 2017 Aug 23;37(4). pii: BSR20170712; EMBO Mol Med. 2011 Sep;3(9):545-58]. Было показано, что нейтрализация CCL2 и CCL7 с использованием антител значительно 20 уменьшает приток лейкоцитов, в частности, нейтрофилов, в нижние дыхательные пути экспериментальных животных [Am J Respir Cell Mol Biol. 2014 Jan;50(1):144-57]. Воздействие бактериальных липополисахаридов, липотейхоевой кислоты или других раздражителей на слизистую оболочку органов дыхательной системы приводит к увеличению секреции моноцитарного хемоаттрактантного белка CCL2 клетками кладкой мускулатуры бронхов [Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2012 Apr 15;302(8):L785-92] и росту концентрации CCL2 в бронхоальвеолярном лаваже 30 [Mol Immunol. 2011 Jul;48(12-13): 1468-76]. Увеличение концентрации CCL2, в свою очередь, вызывает миграцию клеток иммунной системы (преимущественно

моноцитов , нейтрофилов и базофилов) и развитие аберрантного ответа , ассоциированного с выделением большого количества хемокинов (TNF α , IL-1, IL-6) и активных форм кислорода , повреждающих окружающие клетки органов дыхания , в частности , бронхов [Immunobiology. 2016 Feb;221(2):182-7; Int J Biol Sci. 2012;8(9):1281-90; Mol Immunol. 2013 Nov;56(1-2):57-63]. Повреждение нижних отделов дыхательных путей приводит к развитию и сохранению повышенной активности клеток иммунной системы и дальнейшему разрушению тканей органов дыхания .

Важно отметить , что CCL2-опосредованное развитие нейтрофильного воспаления и развитие аберрантного ответа , ассоциированного с выделением пирогенных цитокинов (IL-1, TNF α , IL-6) приводит к повышению температуры и развитию лихорадки [J Infect Dis. 1999 Mar ;179 Suppl 2:S294-304; Front Biosci. 2004 May 1;9: 1433-49.]. Таким образом , ингибирование активности глутаминилциклазы может привести к падению концентрации CCL2, уменьшению выраженности аберрантного иммунного ответа и снижению выраженности лихорадки и нормализации температуры .

Помимо лихорадки и повышенной температуры , болевой синдром также является крайне распространенным симптомом различных заболеваний . Очевидно , что снижение выраженности аберрантного ответа , ассоциированного с выделением повышенного количества активных форм кислорода , повреждающих окружающие ткани , само по себе должно приводить к снижению выраженности болевого синдрома . При этом , в недавних работах была показана ключевая роль фракталкина в патогенезе хронической боли [J Neurochem. 2017 May ;141(4):520-531]. Ингибиторы глутаминилциклазы могут применяться для терапии различных аутоиммунных заболеваний , в частности ревматоидного артрита и псориаза . Фракталкин является одним из ключевых провоспалительных медиаторов , участвующих в развитии аутоиммунных заболеваний . Взаимодействие между фракталкином и его уникальным рецептором (CX3CR1) индуцирует клеточную адгезию , хемотаксис и выживаемость клеток [Mol Interv. 2010 Oct;10(5):263-70]. Уровень фракталкина повышен у пациентов с ревматоидным артритом (РА) [Mod Rheumatol. 2017 May ;27(3):392-397], псориазом [Ann Clin Lab Sci. 2015 Fall;45(5):556-61] и коррелирует с тяжестью заболевания . Фракталкин

экспрессируется на фибробластоподобных синовиоцитах и эндотелиальных клетках в синовиальной ткани пациентов с ревматоидным артритом . При псориазе высокие уровни продукции фракталкина наблюдаются в дермальных сосочках и у антигенпредставляющих клеток [Br J Dermatol. 2001 Jun;144(6):1105-13].

- 5 Экспрессия фракталкина усиливается фактором некроза опухоли - α и интерфероном - γ , и при ревматоидном артрите способствует миграции моноцитов , Т-клеток и предшественников остеокластов в синовиальную ткань [Mod Rheumatol. 2017 May ;27(3):392-397]. Повышенная экспрессия фракталкина у дермальных сосочков дает объяснение миграции и накопления Т-клеток в этих местах при
- 10 псориазе [Br J Dermatol. 2001 Jun; 144(6): 1105-13]. Фракталкин также индуцирует образование воспалительных медиаторов макрофагами , Т-клетками и фибробластоподобными синовиоцитами . Более того , фракталкин способствует ангиогенезу и остеокластогенезу .

- 15 Таким образом на основании литературных данных можно заключить , что стратегия , направленная на ингибирование глутаминилциклазы является возможным подходом к лечению болевого синдрома , лихорадки и целого ряда заболеваний таких как пневмония , бронхит , бронхиолит , альвеолит , ревматоидный артрит и псориаз .

- 20 Однако на сегодняшний день нет ни одного лекарственного препарата , действующего как ингибитор глутаминилциклазы , который бы применяли в терапии заболеваний , связанных с aberrантной активностью фракталкина и моноцитарных хемоаттрактантных белков , поэтому сохраняется потребность в создании и внедрении в клинику новых эффективных лекарственных средств на основе ингибиторов глутаминилциклазы .

- 25 Данное изобретение касается применения нового химического соединения , являющегося ингибитором глутаминилциклазы и обладающего эффективностью в подавлении aberrантной активности фракталкина и моноцитарных хемоаттрактантных белков , для терапии болевого синдрома , лихорадки , пневмонии , бронхита , бронхиолита , альвеолита , ревматоидного артрита и
- 30 псориаза , а также других заболеваний .

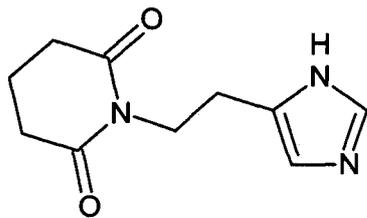
Раскрытие изобретения

Задачей настоящего изобретения является создание нового лекарственного

средства, эффективного для предупреждения и/или лечения заболеваний, связанных с aberrантной активностью фракталкина и моноцитарных хемоаттрактантных белков 1-4 (CCL2, CCL7, CCL8, CCL13), предпочтительно, терапии болевого синдрома, лихорадки, пневмонии, бронхита, бронхоолита, альвеолита, ревматоидного артрита и псориаза, а также других заболеваний.

Техническим результатом данного изобретения является разработка и получение эффективного ингибитора глутаминилциклазы, характеризующегося высокой ингибирующей активностью, позволяющей использовать данный ингибитор для терапии болевого синдрома, лихорадки, пневмонии, бронхита, бронхоолита, альвеолита, ревматоидного артрита и псориаза, а также других заболеваний, связанных с aberrантной активностью фракталкина и/или моноцитарных хемоаттрактантных белков 1-4 (CCL2, CCL7, CCL8, CCL13). Указанное терапевтическое действие достигается путем ингибирования активности фермента глутаминилциклазы, которое может приводит к подавлению aberrантной активности фракталкина и моноцитарных хемоаттрактантных белков 1-4 (CCL2, CCL7, CCL8, CCL13), а также к снижению концентрации вышеуказанных цитокинов в зоне развития паталогического процесса.

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



или его соли или сольвата в качестве соединения, подавляющего aberrантную активность фракталкина и моноцитарных хемоаттрактантных белков 1-4.

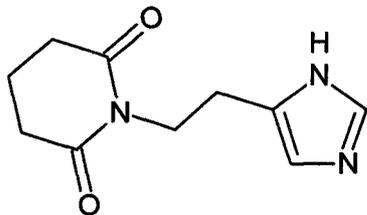
Указанный технический результат достигается также посредством применения соединения 1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-диона или его соли или сольвата для получения лекарственного средства для предупреждения и/или лечения расстройства, связанного с aberrантной активностью фракталкина и моноцитарных хемоаттрактантных белков 1-4 (CCL2, CCL7, CCL8, CCL13).

Изобретение также включает способ предупреждения и/или лечения

расстройства, связанного с aberrантной активностью фракталкина и моноцитарных хемоаттрактантных белков 1-4 (CCL2, CCL7, CCL8, CCL13) в организме, включающий введение в указанный организм эффективного количества 1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-диона или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Такое расстройство, связанное с активностью цитокинов, являющихся субстратами фермента глутаминилциклазы, в некоторых неограничивающих вариантах осуществления изобретения, представляет собой болевой синдром, лихорадку, пневмонию, бронхит, бронхиолит, альвеолит и ревматоидный артрит и псориаз. В частных случаях осуществления изобретения, организм представляет собой организм человека или животного.

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

В частности, изобретение относится к лекарственному средству для предупреждения и/или лечения заболевания или состояния, связанного с aberrантной активностью фракталкина и моноцитарных хемоаттрактантных белков 1-4 (CCL2, CCL7, CCL8, CCL13), включающему в качестве активного компонента 1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-дион:



или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

Заболевание, на лечение которого направлено данное лекарственное средство, выбрано из группы, включающей пневмонию, бронхит, бронхиолит, альвеолит или аутоиммунное заболевание, в частности, псориаз или ревматоидный артрит, а также - болевой синдром.

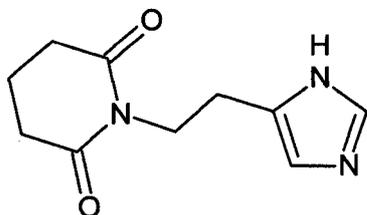
Состояние, на лечение которого направлено данное лекарственное средство, выбрано из группы, включающей лихорадку и повышенную температуру.

Данный активный компонент или его фармацевтически приемлемая соль или сольват содержатся в эффективном количестве для предупреждения и/или лечения заболевания или состояния, связанного с aberrантной активностью фракталкина и моноцитарных хемоаттрактантных белков 1-4 (CCL2, CCL7, CCL8,

CCL13). Количество указанного активного компонента в лекарственном средстве обеспечивает его дозу от 0,01 до 0,2 г на пациента в сутки .

Предпочтительно , количество указанного активного компонента в лекарственном средстве обеспечивает его дозу от 0,1 до 0,2 г на пациента в сутки .

5 Далее , изобретение включает способ предупреждения и/или лечения заболевания или состояния , связанного с aberrантной активностью фракталкина и моноцитарных хемоаттрактантных белков 1-4 (CCL2, CCL7, CCL8, CCL13) в организме , включающий введение в указанный организм эффективного количества 1-(2-(1H-имидазол -4-ил)этил)пиперидин -2,6-диона :



10

или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата .

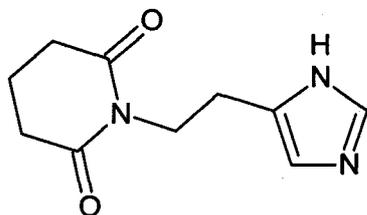
15 Заболевание , на лечение которого направлен указанный способ , выбрано из группы , включающей пневмонию , бронхит , бронхиолит , альвеолит , аутоиммунное заболевание , в частности , псориаз или ревматоидный артрит , а также - болевой синдром .

Состояние , на лечение которого направлено данное лекарственное средство , выбрано из группы , включающей лихорадку и повышенную температуру .

20 Доза 1-(2-(1H-имидазол -4-ил)этил)пиперидин -2,6-диона или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата , применяемая в способе согласно изобретению , составляет от 0,01 до 0,2 г на пациента в сутки .

Предпочтительно , доза 1-(2-(1H-имидазол -4-ил)этил)пиперидин -2,6-диона или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата , применяемая в способе согласно изобретению , составляет от 0,1 до 0,2 г на пациента в сутки .

25 Далее , изобретение включает применение 1-(2-(1H-имидазол -4-ил)этил)пиперидин -2,6-диона :



или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, для изготовления лекарственного средства для предупреждения и/или лечения заболевания или состояния, связанного с aberrантной активностью фракталкина и моноцитарных хемоаттрактантных белков 1-4 (CCL2, CCL7, CCL8, CCL13).

5 При этом заболевание, на предупреждение и/или лечение которого направлено заявленное изобретение, выбрано из группы, включающей пневмонию, бронхит, бронхиолит, альвеолит, аутоиммунное заболевание, в частности, псориаз или ревматоидный артрит, а также - болевой синдром.

10 Состояние, на предупреждение и/или лечение которого направлено заявленное изобретение, выбрано из группы, включающей лихорадку и повышенную температуру.

Количество 1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-диона или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в указанном лекарственном средстве обеспечивает его дозу от 0,01 до 0,2 г на пациента в сутки.

15 Предпочтительно, количество 1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-диона или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в указанном лекарственном средстве обеспечивает его дозу от 0,1 до 0,2 г на пациента в сутки.

Подробное раскрытие изобретения

20 Получение Соединения 1, являющегося предметом настоящего изобретения, описано в публикации заявки на изобретение WO 2014/168522.

Исследования Соединения 1, являющегося предметом настоящего изобретения, в моделях различных заболеваний позволили установить, что применение Соединения 1 достоверно снижает цитокин-опосредованный приток 25 клеток иммунной системы. Таким образом, показано, что Соединение 1 влияет на aberrантную активность различных цитокинов. Снижение aberrантной активности цитокинов и притока клеток иммунной системы может применяться в терапии целого ряда заболеваний, в частности, заболеваний легких и дыхательных путей, таких как пневмония, острый и хронический бронхит, бронхиолит, альвеолит.

30 Поиск возможных терапевтических мишеней с использованием методов вычислительной химии, молекулярного моделирования и *in vitro* испытаний на ферментном препарате позволил обнаружить, что наблюдаемый терапевтический

эффект Соединения 1 связан со способностью данного соединения подавлять активность глутаминилциклазы .

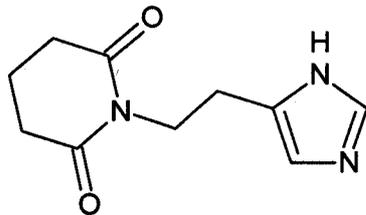
5 Таким образом , Соединение 1 имеет ранее неизвестную фармакологическую активность , связанную с ингибированием действия фермента глутаминилциклазы и опосредованным влиянием на биосинтез и активность фракталкина и моноцитарных хемоаттрактантных белков 1-4 (CCL2, CCL7, CCL8, CCL13), что свидетельствует о применимости Соединения 1 для терапии болевого синдрома , лихорадки , пневмонии , бронхита , бронхиолита , альвеолита , ревматоидного артрита , псориаза и других заболеваний .

10 Термины и определения

Термин «аберрантная активность » цитокина в настоящем документе означает активность , существенно отличающуюся от базового уровня активности данного цитокина в организме при отсутствии патологии . Аберрантная активность может быть вызвана избыточной продукцией цитокина , нарушением процессов ,

15 связанных с деградацией цитокина , а также другими факторами .

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



Термин «фармацевтически приемлемые соли » или «соли » включает соли

20 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 ,

25 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 ,
5 пектинат , персульфат , 3-фенилпропионат , фосфат , пикрат , пивал ат , пропионат , полуфумарат , стеарат , сукцинат , сульфат , тартрат , тиоцианат , п-толуолсульфонат (тозилат) , ундеканат , валериат и подобные .

Термин « сольват » используется для описания молекулярного комплекса , содержащего соединение по изобретению и одну или более молекул фармацевтически приемлемого растворителя , например , этанола .
10

Термин « глутаминилциклаза » означает фермент аминоксилтрансферазу , участвующую в преобразовании N-концевой глутамина в пироглутамин в различных пептидных субстратах . Образование N-концевого пироглутамата защищает биологически активные пептиды , гормоны и хемокины от деградации экзопептидазами и в некоторых случаях может увеличивать аффинность лигандов к их рецепторам .
15

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 .
20

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 относятся а) первичная профилактика и б) вторичная профилактика . Первичная профилактика определяется как профилактическое лечение у пациентов , клиническая стадия заболевания у которых еще не наступила .
25
30

Вторичная профилактика - это предотвращение повторного наступления того же или близкого клинического состояния заболевания .

Соединение 1, являющееся предметом данного изобретения , перспективно для лечения болевого синдрома , лихорадки , пневмонии , бронхита , бронхоолита , альвеолита , ревматоидного артрита и псориаза . В некоторых вариантах осуществления изобретения , соединение по изобретению может быть использовано для предотвращения или снижения выраженности лихорадки , нормализации температуры и облегчения боли .

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 лечения с другими препаратами и т.п .

Соединение по изобретению или фармацевтическая композиция , содержащая данное соединение , могут быть введены в организм пациента в любом количестве и любым путем введения при условии , что такая доза и такой путь введения эффективны для лечения или профилактики вышеперечисленных заболеваний . Предпочтительным является пероральный путь введения . Предпочтительно , суточная доза действующего вещества (соединения по изобретению) составляет от 0,01 до 0,2 г на пациента в сутки , наиболее предпочтительно , суточная доза составляет 100-200 мг/сутки .

После смешения требуемого количества соединения по изобретению (для обеспечения требуемой дозировки) с фармацевтически приемлемым носителем , лекарственные средства (фармацевтические композиции) по изобретению могут быть введены в организм человека или других животных перорально , парентерально , местно и т.п .

Введение может осуществляться как однократно , так и несколько раз в день ,

неделю (или в любой другой временной интервал), или время от времени, в соответствии с необходимостью. Кроме того, лекарственное средство (фармацевтическая композиция) по изобретению может вводиться в организм пациента ежедневно в течение определенного периода времени (составляющего, например, 5-90 дней), после чего следует период без приема лекарственного средства (фармацевтической композиции) по изобретению (составляющего, например, 1-30 дней).

В том случае, когда лекарственное средство, содержащее 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 дозровок 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 нестероидный противовоспалительный препарат, глюкокортикостероид, моноклональное антитело и т.д. При совместном приеме внутрь терапевтические агенты могут представлять собой разные лекарственные формы, которые вводятся одновременно или последовательно в разное время, либо терапевтические агенты могут быть объединены в одну лекарственную форму.

Фраза «комбинированная терапия», в отношении 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, имеющей фиксированное соотношение активных веществ, также как и одновременную доставку в нескольких отдельных лекарственных формах для каждого соединения соответственно.

Таким образом, введение соединения данного изобретения может быть

осуществлено в сочетании с дополнительными методами лечения, известными специалистам в области профилактики и лечения соответствующих заболеваний, включающими применение антибактериальных, цитостатических, препаратов для подавления симптомов или побочных эффектов одного из лекарств.

- 5 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
- 10 последовательностью введения; соединение данного изобретения может быть введено в организм пациента совместно, до или после введения другого препарата.

Примеры

Получение соединения по изобретению

- 15 Получение Соединения 1, являющегося предметом настоящего изобретения описано в заявке на изобретение WO 2014/168522.

Исследование влияния Соединения 1 на ферментативную активность глутаминилциклазы человека **in vitro**.

- 20 В ходе исследований влияния Соединения 1, являющегося предметом настоящего изобретения, на ферментативную активность глутаминилциклазы *in vitro*, впервые было обнаружено прямое ингибирующее действие Соединения 1 на рекомбинантную внутриклеточную глутаминилциклазу человека.

- 25 Активность глутаминилциклазы при различных концентрациях Соединения 1 изучалась при 25°C с использованием флуоресцентного субстрата L-глутаминил 2-нафтиламида (Gln-bNA) (Anal Biochem. 2002 Apr 1;303(1):49-56). Реакционная смесь объемом 100 мкл содержала 50 мкМ флуорогенного субстрата; ~0,2 единицы пироглутаминил аминопептидазы человека (1 единица определяется как количество, гидролизующее 1 микромоль pGlu-bNA в минуту), и аликвоту рекомбинантной внутриклеточной глутаминилциклазы человека (gQC) в 50 мМ трисаминометан -HCl и 5% глицерине, pH 8,0. Реакцию инициировали добавлением
- 30 к реакционной смеси аликвоты глутаминилциклазы, инкубированной с Соединением 1 в течение 5 минут. Дальнейшее протекание реакции отслеживали спектрофотометрически (длина волны возбуждения и эмиссии составляли 320 и

410 нм). Ферментативную активность определяли по количеству выделившегося 2-нафтиламида (bNA), рассчитанному по калибровочной кривой. Значения IC50 рассчитывали с помощью нелинейной регрессии кривой "концентрация ингибитора" - "ферментативная активность". В качестве вещества сравнения использовали известный ингибитор глутаминилциклазы - соединение PBD150 (J Med Chem. 2006 Jan 26;49(2):664-77).

В результате эксперимента было установлено, что Соединение 1 ингибирует активность внутриклеточной глутаминилциклазы с IC50=50,9 мкМ.

Исследование активности Соединения 1 на модели псориаза у мышей

Индукцию псориаза у мышей осуществляли по стандартной методике [European Journal of Pharmacology. 2015. V. 756. P. 43-51]. Мышам -самкам линии Balb/c наносили крем Алдара (5% имиквимод) на внутреннюю сторону правого уха 1 раз в сутки по 30 мг/мышь в течение 7 дней (0-6 сутки). Интактным животным наносили вазелин. Соединение 1 и препарат сравнения (неотигазон) вводили животным внутривенно, ежедневно, 1 раз в сутки в течение 7 дней (0-6-е сутки). Эвтаназию проводили через 24 ч (7-е сутки) после последнего нанесения крема Алдара. Ежедневно на 0, 2, 3, 4, 5, 6-е сутки утром перед очередным нанесением крема Алдара и перед эвтаназией измеряли толщину правого уха. После эвтаназии из полостей сердца отбирали кровь, выделяли сыворотку. В сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа определяли содержание MCP-1 с помощью тест-систем Mouse CCL2 (MCP-1) Uncoated ELISA Kit (Invitrogen).

Оценку клинических признаков псориаза проводили по балльной шкале, представленной в таблице 1 [Pharmacology. 2011. V. 88(1-2). P. 100-113].

Таблица 1

Система оценки клинических признаков развития псориаза у мышей

Балл	Процент уха, подверженного данному изменению		
	Эритема (покраснение)	Чешуйки	Утолщение
0	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует
1	0-25	0-25	0-25
2	25-50	25-50	25-50

3	50-75	50-75	50-75
4	75-100	75-100	75-100

Результаты исследования показали, что на модели псориаза внутрижелудочное введение Соединения 1 мышам выражено снижает прирост толщины уха, клинические признаки псориаза - формирование эритемы, утолщение кожи и образование на ней чешуек, а также уровень MCP - 1 в сыворотке крови (Таблицы 2-4).

Полученные результаты говорят о терапевтическом действии Соединения 1 при псориазе. Терапевтический эффект начинается уже на 2 день применения Соединения 1 и по выраженности действия соответствует или превосходит таковой неотигозона.

Интактные	-	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0	0±0	0±0	0±0
Контроль	-	3,0±0,2*	1,1±0,2*	2,5±0,2*	3,3±0,2*	1,7±0,2*	2,6±0,2*
Соединение 1	30	1,5±0,1*&	0,0±0,0&	0,9±0,1*&	1,3±0,1*&	0,1±0,1&	1,3±0,1*&
Неогигазон	5	1,2±0,1*&	0,0±0,0&	1,4±0,1*&	1,6±0,1*&	0±0&	1,3±0,1*&

Примечания :

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

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

Таблица 4

Уровень МСР - 1 в сыворотке крови мышей на модели псориаза, пг/мл ($M \pm m, n=10$)

Группа	Доза соединения, мг/кг	МСР-1, пг/мл
Интактные	-	104,6±7,8
Контроль	-	172,5±18,5*
Соединение 1	30	113,7±8,3 &

Примечания :

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

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

Исследование активности Соединения 1 на модели хемотаксиса макрофагов и нейтрофилов в очаг воспаления (каррагениновый мешочек) у мышей

Индукцию хемотаксиса макрофагов и нейтрофилов в очаг воспаления (каррагениновый мешочек) у мышей осуществляли по стандартной методике [Сшт Protoc Pharmacol. 2012. V. 5. P. 5-6]. Мышей -самок линии Balb/c за шесть дней до индукции воспаления помещали в СОг-камеру до достижения анестезии на 30 секунд, затем животным подкожно во внутрикапсульную область спины стерильным шприцом, заполненным воздухом, вводили 5 мл воздуха. Спустя 3 дня для поддержания целостности воздушного мешочка без увеличения раны вводили 2,5 мл воздуха в то же место. На 6 день под СО₂-анестезией для индукции воспаления непосредственно в мешочек вводилось 1 мл 1% раствора каррагенина, приготовленного в физиологическом растворе. Исследуемое соединение вводили внутривентрикулярно за 1 час до введения каррагенина и затем каждые 10-12 ч в объеме 0,1 мл. Последнее введение - за 12 ч до забоя. Эвтаназия ингаляцией СО₂ осуществлялась спустя 48 часов после инъекции каррагенина. Сразу же после эвтаназии внутрь мешочка стерильным шприцом вводился 1 мл физиологического раствора, содержащего 5,4 мМ EDTA, комнатной температуры. После легкого массажа области воздушного мешочка поперек мешочка делали саггитальный разрез и дозатором собирали экссудат. После центрифугирования экссудата из осадка клеток готовили мазки, которые затем фиксировали в метаноле и окрашивали по Романовскому -Гимзе. Затем на мазках под микроскопом определяли количество макрофагов и нейтрофилов. Подсчет клеток был произведен до 100 шт.

Результаты исследования показали, что введение каррагенина в полость воздушного мешочка вызвало приток нейтрофилов и макрофагов в очаг воспаления (Таблица 5). Таким образом, модель хемотаксиса нейтрофилов и макрофагов сформирована.

Внутрижелудочное введение Соединения 1 животным снизило количество нейтрофилов и макрофагов в полости мешочка до уровня интактных животных. Таким образом, полученные результаты дают основание заключить, что Соединение 1 предотвращает хемотаксис нейтрофилов и макрофагов (Таблица 5).

Таблица 5

Количество клеток воспаления в экссудате из каррагенинового мешочка на модели хемотаксиса нейтрофилов и макрофагов в очаг воспаления (каррагениновый мешочек) у мышей, $\times 10^9/\text{л}$ ($M \pm t$, $n=10$)

Группа	Доза соединения, мг/кг	Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	Макрофаги, $\times 10^9/\text{л}$
Интактные	-	$0,3 \pm 0,1$	$0,6 \pm 0,1$
Контроль	-	$2,2 \pm 0,4^*$	$7,7 \pm 1,5^*$
Соединение 1	30	$0,6 \pm 0,1 \&$	$0,6 \pm 0,2 \&$

5

Примечания :

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

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

Исследование активности Соединения 1 на модели хемотаксиса макрофагов в очаг воспаления (тиогликолятный перитонит) у мышей

10

Индукцию хемотаксиса макрофагов в очаг воспаления (тиогликолятный перитонит) у мышей осуществляли по стандартной методике [J Leukoc Biol. 2009. V. 86.(2). P. 361-370]. Мышам -самцам линии Balb/c внутрибрюшинно вводили 2 мл 3% тиогликолевой среды, хранившейся в течение 1 месяца. Приготовление тиогликолевой среды осуществляли следующим образом: 15 г сухой тиогликолевой среды размешивали в 500 мл дистиллированной воды, кипятили при 100°C в течение 2 минут, фильтровали через бумажный фильтр, разливали по 50 мл в стерильные пробирки и стерилизовали автоклавированием при температуре 121°C в течение 15 минут.

15

20

Интактным животным внутрибрюшинно вводили 2 мл физиологического раствора. Исследуемое соединение животным вводили внутривентриально за 1 ч до введения тиогликолята, 24 и 48 ч после введения тиогликолята.

25

Через 72 ч животных эвтаназируют в СОг-камере, область брюшины смачивали 70% спиртом, аккуратно срезали кожу на брюшной полости, шприцом внутрибрюшинно вводили 5 мл холодного фосфатно-солевого буфера, содержащего 0,1% этилендиаминтетрауксусной кислоты. После легкого массажа брюшной полости экссудат собирали шприцом в пробирки, определяли объем собранного экссудата.

Из осадка клеток готовили мазки, которые в дальнейшем фиксировали в метаноле (5 минут) и окрашивали по Романовскому -Гимзе (40 мин при температуре 20-22°C). На мазках рутинным способом под микроскопом Olympus Bx51 (на увеличении 100) подсчитывали количество моноцитов /макрофагов.

5 Подсчет клеток производили до 100 шт.

Результаты исследования показали, что внутрибрюшинное введение тиогликолиевой среды вызвало выраженное увеличение количества макрофагов в перитонеальном экссудате мышей (Таблица 6). Таким образом, модель хемотаксиса макрофагов сформирована.

10 Внутрижелудочное введение Соединения 1 животным снизило количество макрофагов перитонеальном экссудате мышей до уровня интактных животных. Таким образом, полученные результаты дают основание заключить, что Соединение 1 предотвращает хемотаксис макрофагов в очаг воспаления (Таблица 6).

15 Таблица 6

Количество макрофагов в перитонеальном экссудате на модели хемотаксиса макрофагов в очаг воспаления (тиогликолятный перитонит) у мышей, $\times 10^9/\text{л}$ ($M \pm m, n=10$)

Группа	Доза соединения, мг/кг	Макрофаги, $\times 10^9/\text{л}$
Интактные	-	0,84 \pm 0,16
Контроль	-	2,81 \pm 0,21*
Соединение 1	30	0,84 \pm 0,16 &

Примечания :

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

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

Исследование активности Соединения 1 на модели неинфекционного воспаления лёгкого, индуцированного экстрактом сигаретного дыма

25 Индукцию неинфекционного воспаления лёгкого мышей осуществляли по стандартной методике [Zhang YI, Cao J, Chen Y, Chen P, Peng H, Cai S, Luo H, Wu SJ. Intraperitoneal injection of cigarette smoke extract induced emphysema, and injury of cardiac and skeletal muscles in BALB/C mice. Exp Lung Res. 2013 Feb;39(1):18-31.]

Мышам -самцам линии Balb/c внутрибрюшинно вводили экстракт сигаретного дыма (ЭСД, 0.45 мл/20 мг) на 0, 11, 15, 17, 19 и 22 сутки. ЭСД получали следующим образом: 5 сигарет сжигали, с помощью вакуумного насоса дым фильтровали для удаления частиц и собирали в сосуд, содержащий фосфатно-солевой буфер. Соединение 1 вводили внутривенно, ежедневно, 1 раз в сутки с 7 по 27 сутки. Эвтаназию проводили на 28 сутки. Правую долю легкого фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, проводили через спирты восходящих концентраций до ксилола и заливали в парафин по стандартной методике. Депарафинизированные срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилин-эозином и проводили гистологический анализ.

Каждое поражение было оценено по 5-ти бальной шкале: 1 балл - воспалительный инфильтрат занимает 0-20% площади исследуемого гистологического препарата, 2 балла - воспалительный инфильтрат занимает 21-40% площади исследуемого гистологического препарата, 3 балла - воспалительный инфильтрат занимает 41-60% площади исследуемого гистологического препарата, 4 балла - воспалительный инфильтрат занимает 61-80% площади исследуемого гистологического препарата, 5 баллов - воспалительный инфильтрат занимает 81-100% площади исследуемого гистологического препарата. Также вычисляли индекс деструкции альвеол (DI) - процент поврежденных альвеол относительно общего числа альвеол.

Результаты исследования показали, что многократное внутрибрюшинное введение экстракта сигаретного дыма мышам индуцирует формирование периваскулита, перибронхита, альвеолита и интерстициальной пневмонии (Таблица 7).

Внутрижелудочное введение Соединения 1 значительно снизило развитие периваскулита, перибронхита, альвеолита и интерстициальной пневмонии (Таблица 7). Полученные результаты позволяют заключить, что Соединение 1 будет оказывать терапевтический эффект при бронхите, бронхиолите, альвеолите и интерстициальной пневмонии.

Таблица 7
 Результаты гистологического исследования на модели неинфекционной пневмонии, индуцированной экстрактом сигаретного дыма ($M \pm t$, $n=12$)

Группа	Доза соединения, мг/кг	Периваскулит, баллы	Перибронхит, баллы	Альвеолит (DI, %)	Интерстициальная пневмония, баллы
Интактные	-	0,71±0,20	0,51±0,19	11,5±1,2	0,99±0,20
Контроль	-	1,50±0,24*	1,29±0,18	30,9±2,3*	1,81±0,27*
Соединение 1	30	1,03±0,11&	0,13±0,07 &	20,5±2,5*&	1,08±0,16&

Примечание :

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

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

Исследование активности Соединения 1 на модели неинфекционной пневмонии, индуцированной интраназальным введением poly 1:С мышам

Индукцию пневмонии у мышей осуществляли по стандартной методике [Eur Respir J. 2013 V. 41(5). P. 1147-1156]. Мышам -самкам линии Balb/c

5 интраназально вводили 8 мкг /кг полиинозин -полицитидиловой кислоты (poly 1:С) в 30 мкл PBS в дни 1, 2, 3 и 4. Затем в дни 15, 16, 17 и 18 животным в том же объеме вводили 2 мкг /кг poly 1:С. Соединение 1 вводили внутривентрикулярно, ежедневно, 1 раз в сутки с 6 по 19 сутки. Всех мышей умерщвляли на 19-ый день исследования. Бронх, отходящий к правому легкому пережимали лигатурой, левое легкое

10 промывали 3 раза с помощью 0,8 мл стерильного PBS. После каждого введения PBS в легкое делали лёгкий массаж лёгкого, PBS сливали самотеком. В конце учитывали и записывали конечный объем полученного бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ). В БАЛ оценивали количество нейтрофилов (окрашивание проводили по Diff-Quik). Для гистологических исследований правую долю легкого

15 фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина и заливали в парафин по стандартной методике. Депарафинизированные срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилин -эозином. Каждое поражение было оценено по 5-ти бальной шкале: 1 балл - воспалительный инфильтрат занимает 0-20% площади исследуемого гистологического препарата, 2 балла - воспалительный инфильтрат занимает 21-

20 40% площади исследуемого гистологического препарата, 3 балла - воспалительный инфильтрат занимает 41-60% площади исследуемого гистологического препарата, 4 балла - воспалительный инфильтрат занимает 61-

25 80% площади исследуемого гистологического препарата, 5 баллов - воспалительный инфильтрат занимает 81-100% площади исследуемого гистологического препарата. Также вычисляли индекс деструкции альвеол (DI) - процент поврежденных альвеол относительно общего числа альвеол.

Результаты исследования показали, что многократное назальное введение мышам poly 1:С индуцирует приток нейтрофилов в бронхоальвеолярное пространство, формирование периваскулита, перибронхита, альвеолита и

30 интерстициальной пневмонии (Таблицы 8-9).

Внутрижелудочное введение Соединения 1 полностью отменило приток нейтрофилов в бронхоальвеолярное пространство, выражено снизило развитие

периваскулита , перибронхита , альвеолита и интерстициальной пневмонии (Таблицы 8-9).

Таблица 8

5 Количество нейтрофилов в бронхоальвеолярном лаваже на модели неинфекционной пневмонии , индуцированной интраназальным введением poly 1:C мышам ($M \pm m$, $n=7$)

Группа	Доза соединения, мг/кг	Нейтрофилы в 1 мкл БАЛ
Интактные	-	0,0±0,0
Контроль	-	39,8±36,0*
Соединение 1	30	0,0±0,0&

Примечания :

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

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

Таблица 9

Результаты гистологического анализа ткани лёгкого на модели неинфекционной пневмонии, индуцированной интраназальным введением ролу 1:С мышам ($M \pm t$, $n=7$)

Группа	Доза соединения, мг/кг	Периваскулит	Перибронхит	Альвеолит (DI, %)	Интерстициальная пневмония
Интактные	-	0,36±0,18	0,43±0,20	10,3±1,7	0,57±0,20
Контроль	-	1,57±0,37*	1,71±0,29*	21,5±2,6*	1,43±0,3*
Соединение 1	30	0,80±0,31&	0,73±0,32&	11,5±1,5&	0,76±0,1&

Примечания :

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

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

Полученные результаты дают основание заключить , что Соединение 1 оказывает терапевтический эффект при бронхите , бронхолите , альвеолите и интерстициальной пневмонии .

5 Исследование активности Соединения 1 на модели лихорадочной реакции у крыс

Модель лихорадочной реакции реализовали по стандартной методике [Tomazzeti J., A' vila D.S., Ferreira A .P.O., Martins J.S., Souza F.R., Royer C. Baker's yeast-induced fever in young rats: characterization and validation of an animal model for antipyretics screening // J Neurosci Methods. 2005. V. 147. P. 29-35]. Крысам линии 10 Wistar подкожно вводили 20% суспензии пекарских дрожжей (12 мл/кг). Исследуемое соединение вводили двукратно , внутривентрикулярно , через 2 ч и 14 ч после введения дрожжей . Ректальную температуру измеряли электротермометром до введения пирогена и на самой высокой точке развития термической реакции - через 18 ч после него .

15 Результаты исследования показали , что внутривентрикулярное введение Соединения 1 снизило прирост ректальной температуры тела крыс (Таблица 10). Полученные данные позволяют заключить , что Соединение 1 оказывает антипирогенное действие .

Таблица 10

20 Прирост ректальной температуры тела через 18 ч после подкожного введения дрожжей крысам , °C (M ±t , n=10)

Группа	Доза соединения, мг/кг	Прирост ректальной температуры тела, °C
Интактные	-	0,06±0,04
Контроль	-	1,67±0,14*
Соединение 1	18	1,15±0,12*&

Примечания :

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

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

25 Исследование активности Соединения 1 на модели специфической болевой реакции методом химического раздражения брюшины (тест

«уксусные корчи »)

Модель специфической болевой реакции методом химического раздражения брюшины (тест «уксусные корчи ») реализовали по стандартной методике . Для проведения теста «уксусные корчи » мышам линии Balb/c интраперитонеально вводили 1% уксусную кислоту в объеме 10 мл на 1 кг массы животного . Исследуемое соединение вводили внутривентриально , однократно , за 1 или 2 ч до введения уксусной кислоты . Оценивали количество корчей (судорожные сокращения брюшных мышц , сопровождающихся вытягиванием задних конечностей и прогибанием спины) за 15 минут после введения уксусной кислоты .

Результаты исследования показали , что внутривентриальное введение Соединения 1 выражено снижает количество корчей у мышей , вызванных внутрибрюшинным введением уксусной кислоты (Таблица 11). Полученные данные позволяют заключить , что Соединение 1 оказывает выраженный анальгетический эффект .

Таблица 11

Количество уксусных корчей на модели специфической болевой реакции методом химического раздражения брюшины (тест «уксусные корчи ») (M ± t , n=12)

Группа	Доза соединения, мг/кг	Введение препаратов	Количество корчей за 15 минут
Контроль	-	За 1 ч до введения уксусной кислоты	36,3±2,1
Соединение 1	30		23,8±3,7*
	30	За 2 ч до введения уксусной кислоты	22,7±2,6*

Примечания :

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

Исследование активности Соединения 1 на модели термического болевого раздражения «горячая пластина »

Модель термического болевого раздражения «горячая пластина » реализовали по стандартной методике [Вальдман А.В., Игнатов Ю.Д.

Центральные механизмы боли . Л.: Наука . 1976]. Исследуемое соединение вводили

мышам линии Balb/c внутривенно , однократно . Через 1, 4, 6, 12, 24 ч после введения препарата проводили тест «горячая пластина ». Для проведения теста «горячая пластина » мышей помещали на горячую пластину , температура $(+55\pm 1^\circ\text{C})$ которой постоянна . Регистрировали время первых проявлений болевой реакции у мышей (облизывание лап, подпрыгивание) и вычисляли среднее латентное время порога болевой чувствительности (ПБЧ , сек) в каждой группе .

Результаты исследования показали , что внутривенное введение Соединения 1 в 2 раза увеличило порог болевой чувствительности мышей при проведении теста "горячая пластина ". Фармакологический эффект Соединения 1 длился не менее 24 ч (Таблица 12). Полученные данные позволяют заключить , что Соединение 1 оказывает выраженный анальгетический эффект длительного действия .

Таблица 12

Порог болевой чувствительности (ПБЧ) на модели термического болевого раздражения «горячая пластина», % к значениям до введения препарата (M ± t, n=12)

Группа	Доза соединения, мг/кг	ПБЧ, % к значениям до введения препарата				
		Через 1 ч после введения препарата	Через 4 ч после введения препарата	Через 6 ч после введения препарата	Через 12 ч после введения препарата	Через 24 ч после введения препарата
Контроль	-	111,5±6,9	116,3±3,8	105,6±6,7	109,7±8,8	108,4±6,0
Соединение 1	30	192,6±12,7*	205,2±20,3*	194,2±12,0*	191,4±19,4*	234,7±26,1*
Кеторол	15	146,4±16,6	195,9±30,0*	176,6±34,0	166,5±25,3	159,7±22,4

Примечания :

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

Изготовление лекарственных форм 1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-диона (Соединение 1)

5 Лекарственные формы Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли для использования в соответствии с настоящим изобретением получают по стандартным методикам, таким как, например, процессы смешивания, гранулирования, формирование драже, растворение.

Таблетированная форма

Таблетированную форму получают, используя приведенные ниже ингредиенты:

Соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль	1-100 мг
Крахмал картофельный	20-50 мг
Магния стеарат	3 мг
Аэросил	1 мг
Лактоза	до 300 мг

10 Компоненты смешивают и прессуют для образования таблеток весом 300 мг каждая.

Желатиновые капсулы

Соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль — 100 мг, Лактоза (сахар молочный), крахмал картофельный, кремния диоксид коллоидный (аэросил), магния стеарат - до получения массы содержимого капсулы 250 мг

15 Указанные выше ингредиенты смешивают, гранулируют, гранулы помещают в твердые желатиновые капсулы в количестве 250 мг.

Суппозитории

Пример состава суппозитория:

Соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль	1-100 мг
Масло какао	количество, необходимое для получения суппозитория

20 При необходимости возможно изготовление ректальных, вагинальных и уретральных суппозитория с соответствующими наполнителями.

Порошок для приготовления раствора для инъекций

Пример 1 состава :

Соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль	10-100 мг
--	-----------

В качестве растворителя при приготовлении раствора для инъекций могут быть использованы - 0,9% раствор натрия хлорида , дистиллированная вода , раствор новокаина . Форма выпуска - ампулы , флаконы , шприц -тубики , «insert».

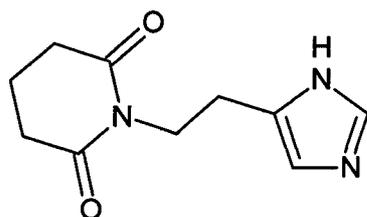
10

15

20

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

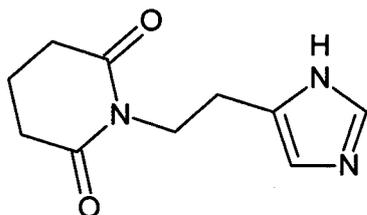
1. Лекарственное средство для предупреждения и/или лечения заболевания или состояния, связанного с aberrантной активностью фракталкина и моноцитарных хемоаттрактантных белков 1-4 (CCL2, CCL7, CCL8, CCL13),
5 включающее в качестве активного компонента 1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-дион:



или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

2. Лекарственное средство по п.1, где заболевание представляет собой
10 пневмонию.
3. Лекарственное средство по п.1, где заболевание представляет собой бронхит.
4. Лекарственное средство по п.1, где заболевание представляет собой
15 бронхиолит.
5. Лекарственное средство по п.1, где заболевание представляет собой альвеолит.
6. Лекарственное средство по п.1, где заболевание представляет собой аутоиммунное заболевание, в частности, псориаз или ревматоидный артрит.
7. Лекарственное средство по п.1, где заболевание представляет собой
20 болевой синдром.
8. Лекарственное средство по п.1, где состояние представляет собой лихорадку.
9. Лекарственное средство по п.1, где состояние представляет собой повышенную температуру.
10. Лекарственное средство по любому из п.п.1-9, в котором количество
25 указанного активного компонента обеспечивает его дозу от 0,01 до 0,2 г на пациента в сутки.
11. Лекарственное средство по п.10, в котором количество указанного активного компонента обеспечивает его дозу от 0,1 до 0,2 г на пациента в сутки.

12. Способ предупреждения и/или лечения заболевания или состояния, связанного с aberrантной активностью фракталкина и моноцитарных хемоаттрактантных белков 1-4 (CCL2, CCL7, CCL8, CCL13) в организме, включающий введение в указанный организм эффективного количества 1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-диона:



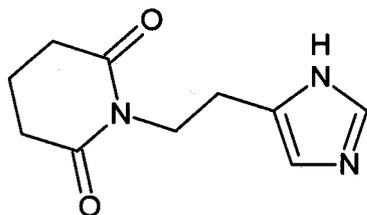
или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

13. Способ по п.12, где заболевание представляет собой пневмонию.
14. Способ по п.12, где заболевание представляет собой бронхит.
- 10 15. Способ по п.12, где заболевание представляет собой бронхиолит.
16. Способ по п.12, где заболевание представляет собой альвеолит.
17. Способ по п.12, где заболевание представляет собой аутоиммунное заболевание, в частности, псориаз или ревматоидный артрит.
18. Способ по п.12, где заболевание представляет собой болевой синдром.
- 15 19. Способ по п.12, где состояние представляет собой лихорадку.
20. Способ по п.12, где состояние представляет собой повышенную температуру.

21. Способ по любому из п.п.12-20, в котором доза 1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-диона или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата составляет от 0,01 до 0,2 г на пациента в сутки.

22. Способ по п.21, в котором доза 1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-диона или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата составляет от 0,1 до 0,2 г на пациента в сутки.

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



25

или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, для изготовления

- лекарственного средства для предупреждения и/или лечения заболевания или состояния, связанного с аберрантной активностью фракталкина и моноцитарных хемоаттрактантных белков 1-4 (CCL2, CCL7, CCL8, CCL13).
24. Применение по п.23, где заболевание представляет собой пневмонию .
- 5 25. Применение по п.23, где заболевание представляет собой бронхит .
26. Применение по п.23, где заболевание представляет собой бронхолит .
27. Применение по п.23, где заболевание представляет собой альвеолит .
28. Применение по п.23, где заболевание представляет собой аутоиммунное заболевание, в частности, псориаз или ревматоидный артрит .
- 10 29. Применение по п.19, где заболевание представляет собой болевой синдром .
30. Применение по п.19, где состояние представляет собой лихорадку .
31. Применение по п.19, где состояние представляет собой повышенную температуру .
- 15 32. Применение по любому из п.п.23-31, где количество 1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-диона или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в лекарственном средстве обеспечивает его дозу от 0,01 до 0,2 г на пациента в сутки .
- 20 33. Применение по п.32, в котором количество 1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-диона или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в лекарственном средстве обеспечивает его дозу от 0,1 до 0,2 г на пациента в сутки .

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/RU201 8/0001 35

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61 K31/454 (2006.01); A61 P 11/00 (2006.01); A61 P 17/06 (2006.01); A61 P 19/02 (2006.01); A61P29/00 (2006.01) According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61 K 31/454, A61 P 11/00, 11/06, 11/08, 17/06, 19/02, 29/00		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Espacenet, PartSearch, RUPAT, WIPO, USPTO, REAXYS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 2985282 A 1 (OBSHCHESTVO S OGRANICHENNOI OTVETSTENNOSTIYU "PHARMENTERPRISES") 17.02.201 6, para. [0009], [0013], [001 6], [001 8], [0050], items 1-3, 22	1-15, 18-26, 29-33
A		16-17, 27-28
A	RU 2552929 C 1 (OBSHCHESTVO S OGRANICHENNOI OTVETSTVENNOSTIU "FARMINTERPRAISEZ") 10.06.2015	1-33
A	RU 2278857 C2 (GRIUNENTAL GMBKH) 27.06.2006	1-33
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. D See patent family annex.		
* Special categories of cited documents:	"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&"	document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 13 June 2018 (13.06.2018)	Date of mailing of the international search report 02 August 2018 (02.08.201 8)	
Name and mailing address of the ISA/ RU	Authorized officer	
Facsimile No.	Telephone No.	

А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ
 А 61К 31/454 (2006.01)
 А 61Р 11/00 (2006.01)
 А 61Р 17/06 (2006.01)
 А 61Р 19/02 (2006.01)
 А 61Р 29/00 (2006.01)
 Согласно Международной патентной классификации МПК

В. ОБЛАСТЬ ПОИСКА

Проверенный минимум документации (система классификации с индексами классификации)
 А 61К 31/454, А 61Р 11/00, 11/06, 11/08, 17/06, 19/02, 29/00

Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в поисковые подборки

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если возможно, используемые поисковые термины)
 Espacenet, PartSearch, RUPAT, WIPO, USPTO, REAXYS

С. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ :

Категория *	Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
X	EP 2985282 A 1 (OBSCHESTVO S OGRANICHENNOI OTVETSTENNOSTIYU "PHARMENTERPRISES") 17.02.2016, абзацы [0009], [0013], [0016], [0018], [0050], пункты 1-3, 22 формулы	1-15, 18-26, 29-33
A		16-17, 27-28
A	RU 2552929 с 1 (ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "ФАРМИНТЕРПРАЙСЕЗ ") 10.06.2015	1-33
A	RU 2278857 с 2 (ГРЮНЕНТАЛЬ ГМБХ) 27.06.2006	1-33

последующие документы указаны в продолжении графы С. данные о патентах -аналогах указаны в приложении

* Особые категории ссылочных документов :	"Т" более поздний документ, опубликованный после даты международной
"А" документ, определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным	поддачи или приоритета, но приведенный для понимания принципа или теории, на которых основывается изобретение
"Е" более ранняя заявка или патент, но опубликованная на дату международной поддачи или после нее	"Х" документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает новизной или изобретательским
"L" документ, подвергающий сомнению притязание (я) на приоритет, или который приводится с целью установления даты публикации другого ссылочного документа, а также в других целях (как указано)	уровнем, в сравнении с документом, взятым в отдельности
"O" документ, относящийся к устному раскрытию, использованию, экспонированию и т.д.	"γ" 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
"P" документ, опубликованный до даты международной поддачи, но после даты испрашиваемого приоритета	"&" документ, являющийся патентом -аналогом

Дата действительного завершения международного поиска 13 июня 2018 (13.06.2018)	Дата отправки настоящего отчета о международном поиске 02 августа 2018 (02.08.2018)
--	--

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 : А .В .Ежов Телефон № (8-495) 53 1-65-15
---	---