

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202293130 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2023.02.01

(51) Int. Cl. A61K 31/4439 (2006.01)  
A61P 31/14 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2021.04.30

(54) ЛЕРИГЛИТАЗОН ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВОСПАЛЕНИЯ ЛЕГКИХ И  
ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ

(31) 20382356.2

(32) 2020.04.30

(33) EP

(86) PCT/IB2021/053651

(87) WO 2021/220250 2021.11.04

(71) Заявитель:

МИНОРИКС ТЕРАПЬЮТИКС С.Л.  
(ES)

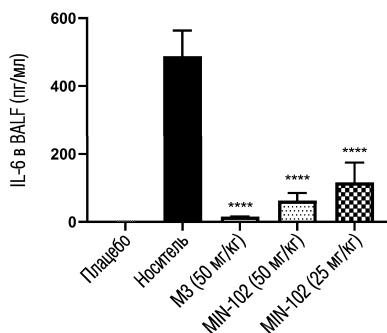
(72) Изобретатель:

Мартинель Педемонте Марк,  
Пискуэта Лаланса Мария Пилар,  
Вилальта Саура Анна, Траверс Лопес  
Эстефания (ES), Мария Поли Соня  
(CH), Искиэрдо Усерос Нурия (ES)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение обеспечивает способы лечения воспалительных состояний или заболеваний легких, вызванных вирусом, острого воспаления легких или интерстициального заболевания легких с использованием 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона или его фармацевтически приемлемой соли, или 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона или его фармацевтически приемлемой соли.



A1

202293130

202293130

A1

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-576279EA/019

### ЛЕРИГЛИТАЗОН ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВОСПАЛЕНИЯ ЛЕГКИХ И ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ

Область техники, к которой относится изобретение

[0001] Настоящее изобретение обеспечивает способы лечения вызванных вирусом воспалительных состояний или заболеваний легких, острого воспаления легких или интерстициального заболевания легких с помощью 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этоксифенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона или его фармацевтически приемлемой соли, или 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этоксифенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона или его фармацевтически приемлемой соли.

Уровень техники

[0002] Заболевания легких представляют собой серьезную проблему для здоровья. Например, интерстициальное заболевание легких (ILD) представляет собой большую группу заболеваний, поражающих ткани и пространства (интерстициальные) вокруг воздушных мешочков (альвеол) в легких. Идиопатический легочный фиброз (IPF) является наиболее распространенной формой ILD. Подсчитано, что IPF поражает 1 из 200 взрослых старше 60 лет в США. Повреждение легких от ILD может быть необратимым. Существует потребность в лекарствах для лечения IPF и других ILD.

[0003] Многие заболевания легких связаны с острым воспалением легких. Острое повреждение легких характеризуется гипоксией, воспалением, отеком легких, снижением растяжимости дыхательных путей и может рассматриваться как более легкая форма или предвестник более агрессивного воспалительного процесса - острого респираторного дистресс-синдрома (ARDS). Рекрутирование лейкоцитов является ключевым событием при остром повреждении легких, приводящем к воспалению и утечке плазмы.

[0004] Например, острый респираторный дистресс-синдром (ARDS) включает быстрое начало прогрессирующего нарушения функции легких и обычно он связан с нарушением работы других органов из-за неспособности поглощать кислород. Это состояние связано с обширным воспалением легких и повреждением мелких кровеносных сосудов во всех пораженных органах. Причины могут включать, помимо прочего, бактериальные или вирусные инфекции, травму, сепсис или аспирацию.

[0005] Коронавирусы представляют собой вирусы с положительной цепью РНК с большим размером генома, которые, как известно, вызывают заболевания у животных и людей. У людей коронавирусы вызывают легкие инфекции дыхательных путей, такие как простуда. Но коронавирусы также могут вызывать гораздо более серьезные инфекции, такие как тяжелый острый респираторный синдром (SARS), вызванный коронавирусом. Woo et al., Microbiol. Immunol. 49:899-908 (2005). Известно семь штаммов коронавирусов человека: коронавирус человека 229E (HCoV-229E); коронавирус человека OC43 (HCoV-OC43); коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV); коронавирус человека NL63 (HCoV-NL63, коронавирус Нью-Хейвена); коронавирус человека HKU1;

коронавирус, связанный с ближневосточным респираторным синдромом (MERS-CoV, также известный как новый коронавирус 2012 и HCoV-EMC); и коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2), а также 2019-nCoV или новый коронавирус 2019.

[0006] В марте 2020 года Всемирная организация здравоохранения объявила вспышку коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19) пандемией. Вспышка тяжелого острого респираторного синдрома (SARS) в 2003 году, так и вспышки ближневосточного респираторного синдрома (MERS) в 2012, 2015 и 2018 годах, COVID-19 вызвал серьезные заболевания и смерть во всем мире. Существует потребность в лекарствах для лечения воспалительных заболеваний легких или заболеваний, вызванных коронавирусом и другими вирусными инфекциями. Li et al., *J Med Virol* 92:424-432 (2020).

[0007] Многие вирусные инфекции, в том числе вызванные человеческими коронавирусами, например, COVID-19, ВИЧ и грипп, связаны с развитием ARDS и других воспалительных состояний или заболеваний. Mehta et al., *Lancet* 395:1033-1034 (2020); Huang et al., *The Lancet*. 395 (10223):497-506 (2020). ARDS провоцируется повреждением альвеолярно-капиллярного барьера, что приводит к скоплению жидкости и острой дыхательной недостаточности. ARDS, вызванный вирусными инфекциями, связан с резко усиленным иммунным ответом хозяина и инфильтрацией иммунных клеток в легкие, а также с экспрессией цитокинов, что может привести к повреждению легких. Rockx et al., *Journal of Virology* 83:7062-7074 (2009). Накопленные данные свидетельствуют о том, что у подгруппы пациентов с тяжелой формой COVID-19 наблюдается синдром цитокинового шторма, который напоминает вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (sHLH), обычно вызываемый вирусными инфекциями. Это гипервоспалительный синдром, характеризующийся молниеносной и фатальной гиперцитокинемией с полиорганной недостаточностью. Цитокиновый профиль включает IL-2, IP-10, TNF-альфа и IL-6. В недавнем исследовании, проведенном в Китае, у пациентов, инфицированных COVID, наблюдались очень высокие уровни IL-6. Ruan et al., *Intensive Care Med* 2020; опубликовано в сети 3 марта. DOI:10.1007/s00134-020-05991-x.

[0008] 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион является селективным гамма-агонистом PPAR, который может быть использован для лечения воспалительных респираторных заболеваний, таких как хроническая обструктивная болезнь легких и вирусные заболевания центральной нервной системы, такие как менингит. US 2020/0093812; US 2016/0235729.

#### Краткое описание изобретения

[0009] В одном аспекте настоящее изобретение относится к способам лечения воспалительного состояния или заболевания легких, вызванного вирусной инфекцией, острого воспаления легких или интерстициального заболевания легких (ILD) у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона или его фармацевтически приемлемой соли, или терапевтически

эффективного количества 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона или его фармацевтически приемлемой соли.

[0010] В другом аспекте настоящее изобретение относится к способам лечения воспалительного состояния или заболевания легких, например гипервоспалительного синдрома, гиперцитокинемии, ARDS или гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза (sHLH), вызванных вирусной инфекцией, например коронавирусом, респираторно-синцитиальным вирусом, вирусом гриппа, аденовирусом или вирусом ВИЧ (вирус иммунодефицита человека) субъекту, нуждающемуся в этом, при этом способ, включает введение субъекту терапевтически эффективного количества 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона или его фармацевтически приемлемой соли, или терапевтически эффективного количества 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона или его фармацевтически приемлемой соли.

[0011] В другом аспекте настоящее изобретение относится к 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диону или его фармацевтически приемлемой соли, или терапевтически эффективному количеству 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона или его фармацевтически приемлемой соли для лечения воспалительного состояния или заболевания легких, вызванного вирусной инфекцией, у субъекта, нуждающегося в этом.

[0012] В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона или его фармацевтически приемлемой соли, или терапевтически эффективному количеству 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для лечения воспалительного состояния или заболевания легких, вызванного вирусной инфекцией.

[0013] В другом аспекте настоящее изобретение относится к способам лечения острого воспаления легких у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона или его фармацевтически приемлемой соли, или терапевтически эффективного количества 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона или его фармацевтически приемлемой соли.

[0014] В другом аспекте настоящее изобретение относится к 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диону или его фармацевтически приемлемой соли, или терапевтически эффективному количеству 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона или его фармацевтически приемлемой соли для лечения острого воспаления легких у субъекта, нуждающегося в этом.

[0015] В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона или его

фармацевтически приемлемой соли, или терапевтически эффективного количества 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для лечения острого воспаления легких.

[0016] В другом аспекте настоящее изобретение относится к способам лечения ИЛД у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона или его фармацевтически приемлемой соли, или терапевтически эффективного количества 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона или его фармацевтически приемлемой соли.

[0017] В другом аспекте настоящее изобретение относится к 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диону или его фармацевтически приемлемой соли, или терапевтически эффективному количеству 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона или его фармацевтически приемлемой соли для лечения ИЛД у субъекта, нуждающегося в этом.

[0018] В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона или его фармацевтически приемлемой соли, или терапевтически эффективного количества 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для лечения ИЛД.

[0019] В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу снижения уровня одного или нескольких цитокинов, например, IP-10, IL-4, IFN $\alpha$ 2, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , MCP1, IL-6 или MIP1- $\alpha$ , или их комбинации у субъекта, нуждающегося в этом, где способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона или его фармацевтически приемлемой соли, или 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона или его фармацевтически приемлемой соли, при этом у субъекта имеется воспалительное состояние или заболевание легких, вызванное вирусной инфекцией, острое воспаление легких или интерстициальное заболевание легких.

[0020] В другом аспекте настоящее изобретение относится к 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диону или его фармацевтически приемлемой соли, или 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диону или его фармацевтически приемлемой соли для применения при снижении уровня одного или нескольких цитокинов, например, IP-10, IL-4, IFN $\alpha$ 2, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , MCP1, IL-6 или MIP1- $\alpha$ , или их комбинации, у субъекта, нуждающегося в этом, при этом у субъекта имеется воспалительное состояние или заболевание легких, вызванное вирусной инфекцией, острое воспаление легких или

интерстициальное заболевание легких.

[0021] В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона или его фармацевтически приемлемой соли, или 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для снижения уровня одного или нескольких цитокинов, например, IP-10, IL-4, IFN $\alpha$ 2, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , MCP1, IL-6 или MIP1- $\alpha$ , или их комбинации, у субъекта, имеющего воспалительное состояние или заболевание легких, вызванное вирусной инфекцией, острое воспаление легких или интерстициальное заболевание легких.

[0022] В другом аспекте настоящее изобретение относится к набору, содержащему 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион или его фармацевтически приемлемую соль, или 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион или его фармацевтически приемлемую соль и инструкции по применению 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона или его фармацевтически приемлемой соли, или 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона или его фармацевтически приемлемой соли для лечения субъекта, имеющего воспалительное состояние или заболевание легких, вызванное бактериальной или вирусной инфекцией, острое воспаление легких или ILD.

#### Краткое описание фигур

[0023] На Фиг. 1 представлен график, показывающий высвобождение IP-10 в супернатант, измеренное с помощью технологии Luminex через 24 часа после инфицирования. Макрофаги от трех разных доноров, подвергшиеся или не подвергшиеся воздействию SARS-CoV-2 и культивированные с указанными концентрациями лериглитазона («Leri») в терапевтических условиях, включают двойные измерения. Статистические различия анализировали с помощью парного t-критерия и считали значимыми при значениях  $p < 0,005$ . \*  $P < 0,05$ ; \*\*  $P < 0,01$ ; \*\*\*:  $P < 0,001$  и \*\*\*\*  $P < 0,0001$ .

[0024] На Фиг. 2 представлен график, показывающий высвобождение IL-4 в супернатант, измеренное с помощью технологии Luminex через 24 часа после инфицирования. Макрофаги от трех разных доноров, подвергшиеся или не подвергшиеся воздействию SARS-CoV-2 и культивированные с указанными концентрациями лериглитазона («Leri») в терапевтических условиях, включают двойные измерения. Статистические различия анализировали с помощью парного t-критерия и считали значимыми при значениях  $p < 0,005$ . \*  $P < 0,05$ ; \*\*  $P < 0,01$ ; \*\*\*:  $P < 0,001$  и \*\*\*\*  $P < 0,0001$ .

[0025] На Фиг. 3 представлен график, показывающий высвобождение IFN $\alpha$ 2 в супернатант, измеренное с помощью технологии Luminex через 24 часа после инфицирования. Макрофаги от трех разных доноров, подвергшиеся или не подвергшиеся воздействию SARS-CoV-2 и культивированные с указанными концентрациями лериглитазона («Leri») в терапевтических условиях, включают двойные измерения.

Статистические различия анализировали с помощью парного t-критерия и считали значимыми при значениях  $p < 0,005$ . \*  $P < 0,05$ ; \*\*  $P < 0,01$ ; \*\*\*:  $P < 0,001$  и \*\*\*\*  $P < 0,0001$ .

[0026] На Фиг. 4 представлен график, показывающий высвобождение IFN $\gamma$  в супернатант, измеренное с помощью технологии Luminex через 24 часа после инфицирования. Макрофаги от трех разных доноров, подвергшиеся или не подвергшиеся воздействию SARS-CoV-2 и культивированные с указанными концентрациями лериглитазона («Lerig») в терапевтических условиях, включают двойные измерения. Статистические различия анализировали с помощью парного t-критерия и считали значимыми при значениях  $p < 0,005$ . \*  $P < 0,05$ ; \*\*  $P < 0,01$ ; \*\*\*:  $P < 0,001$  и \*\*\*\*  $P < 0,0001$ .

[0027] На Фиг. 5 представлен график, показывающий высвобождение TNF $\alpha$  в супернатант, измеренное с помощью технологии Luminex через 24 часа после инфицирования. Макрофаги, подвергшиеся или не подвергшиеся воздействию SARS-CoV-2 и культивированные с указанными концентрациями лериглитазона («Lerig») в терапевтических условиях, включают двойные измерения трех разных доноров. Статистические различия анализировали с помощью парного t-критерия и считали значимыми при значениях  $p < 0,005$ . \*  $P < 0,05$ ; \*\*  $P < 0,01$ ; \*\*\*:  $P < 0,001$  и \*\*\*\*  $P < 0,0001$ .

[0028] На Фиг. 6 представлен график, показывающий высвобождение MCP1 в супернатант, измеренное с помощью технологии Luminex через 24 часа после инфицирования. Макрофаги от трех разных доноров, подвергшиеся или не подвергшиеся воздействию SARS-CoV-2 и культивированные с указанными концентрациями лериглитазона («Lerig») в терапевтических условиях, включают двойные измерения. Статистические различия анализировали с помощью парного t-критерия и считали значимыми при значениях  $p < 0,005$ . \*  $P < 0,05$ ; \*\*  $P < 0,01$ ; \*\*\*:  $P < 0,001$  и \*\*\*\*  $P < 0,0001$ .

[0029] На Фиг. 7 представлен график, показывающий высвобождение IL-6 в супернатант, измеренное с помощью технологии Luminex через 24 часа после инфицирования. Макрофаги от трех разных доноров, подвергшиеся или не подвергшиеся воздействию SARS-CoV-2 и культивированные с указанными концентрациями лериглитазона («Lerig») в терапевтических условиях, включают двойные измерения. Статистические различия анализировали с помощью парного t-критерия и считали значимыми при значениях  $p < 0,005$ . \*  $P < 0,05$ ; \*\*  $P < 0,01$ ; \*\*\*:  $P < 0,001$  и \*\*\*\*  $P < 0,0001$ .

[0030] На Фиг. 8 представлен график, показывающий высвобождение MIP1- $\alpha$  в супернатант, измеренное с помощью технологии Luminex через 24 часа после инфицирования. Макрофаги от трех разных доноров, подвергшиеся или не подвергшиеся воздействию SARS-CoV-2 и культивированные с указанными концентрациями лериглитазона («Lerig») в терапевтических условиях, включают двойные измерения. Статистические различия анализировали с помощью парного t-критерия и считали значимыми при значениях  $p < 0,005$ . \*  $P < 0,05$ ; \*\*  $P < 0,01$ ; \*\*\*:  $P < 0,001$  и \*\*\*\*  $P < 0,0001$ .

[0031] На Фиг.9 представлен график, показывающий высвобождение IL-2 в супернатант, измеренное с помощью технологии Luminex через 24 часа после инфицирования. Макрофаги от трех разных доноров, подвергшиеся или не подвергшиеся

воздействию SARS-CoV-2 и культивируемые с указанными концентрациями лериглитазона («Leri») в терапевтических условиях, включают двойные измерения. Статистические различия анализировали с помощью парного t-критерия и считали значимыми при значениях  $p < 0,005$ . \*  $P < 0,05$ ; \*\*  $P < 0,01$ ; \*\*\*:  $P < 0,001$  и \*\*\*\*  $P < 0,0001$ .

[0032] На Фиг. 10 представлена иллюстрация схемы исследования, использованной в модели острого повреждения легких, индуцированного LPS, у мышей.

[0033] На Фиг. 11 представлена гистограмма, показывающая количество CD45+ клеток в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (BALF) в модели острого повреждения легких (ALI), индуцированного LPS, после введения MIN-102 или M3 в указанных дозах.

[0034] На Фиг. 12 представлена столбчатая диаграмма, показывающая количество нейтрофилов в BALF из модели LPS-индуцированного ALI после введения MIN-102 или M3 в указанных дозах.

[0035] На Фиг. 13 представлена гистограмма, показывающая количество Т-клеток в BALF из модели LPS-индуцированного ALI после введения MIN-102 или M3 в указанных дозах.

[0036] На Фиг. 14 представлена столбчатая диаграмма, показывающая количество общего белка в BALF из модели LPS-индуцированного ALI после введения MIN-102 или M3 в указанных дозах.

[0037] На Фиг. 15 представлена гистограмма, показывающая количество IL-6 в BALF из модели LPS-индуцированного ALI после введения MIN-102 или M3 в указанных дозах.

[0038] На Фиг. 16 представлена гистограмма, показывающая количество IL-12p40 в BALF из модели LPS-индуцированного ALI после введения MIN-102 или M3 в указанных дозах.

[0039] На Фиг. 17 представлена гистограмма, показывающая количество CXCL10/IP-10 BALF из модели LPS-индуцированного ALI после введения MIN-102 или M3 в указанных дозах.

[0040] На Фиг. 18 представлена гистограмма, показывающая количество CXCL 9 в BALF из модели LPS-индуцированного ALI после введения MIN-102 или M3 в указанных дозах.

[0041] На Фиг. 19 представлена гистограмма, показывающая количество RANTES BALF из модели ALI, индуцированной LPS, после введения MIN-102 или M3 в указанных дозах.

[0042] На Фиг. 20 представлена гистограмма, показывающая количество TNF $\alpha$  в BALF из модели LPS-индуцированного ALI после введения MIN-102 или M3 в указанных дозах.

[0043] На Фиг. 21 представлена гистограмма, показывающая средний гистопатологический балл в модели ALI, индуцированного LPS, после введения MIN-102 или M3 в указанных дозах в отношении инфильтрации мононуклеарных клеток в периваскулярном/перибронхиальном пространстве и рекрутирования нейтрофилов в



интерстиции и альвеолах.

[0044] На Фиг. 22 представлена гистограмма, показывающая средний гистопатологический балл в модели ALI, индуцированного LPS, после введения MIN-102 или M3 в указанных дозах в отношении утолщения перегородки в альвеолах. Статистические различия по сравнению с группой, получавшей носитель, анализировали с помощью однофакторного дисперсионного анализа с апостериорным тестом Даннета и считали значимыми при значениях  $p < 0,005$ . \*  $P < 0,05$ ; \*\*  $P < 0,01$ ; \*\*\*:  $P < 0,001$  и \*\*\*\*  $P < 0,0001$ .

#### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

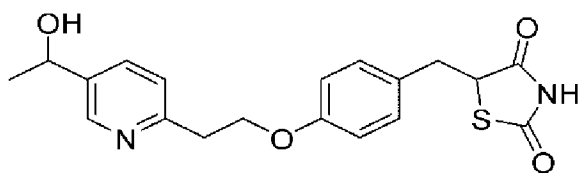
[0045] Противовоспалительные агенты не показали каких-либо преимуществ в отношении смертности при ARDS у людей. См. Han and Mallampalli, J. Immunol. 194:855-860 (2015). Кроме того, пиоглитазон, агонист  $\gamma$ -рецептора, активируемого пролиферацией пероксисом (PPAR- $\gamma$ ), не оказывал влияния на индуцированное эндотоксином воспаление легких у здоровых людей-добровольцев. Chen et al., PLoS ONE 13(2):e0191783. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191783> (2018). Заявитель неожиданно обнаружил, что лериглитазон можно использовать для лечения вызванных коронавирусом воспалительных состояний легких или заболеваний, таких как ARDS или гиперцитокинемия у субъекта. Не желая быть связанными какой-либо конкретной теорией, это открытие основано, по меньшей мере частично, на неожиданном обнаружении распределения лериглитазона в легочной ткани субъекта и количества несвязанного лекарственного средства в плазме, см. Таблицу 1, чтобы вызвать снижение уровня цитокинов, например, IL-6, IP-10, IL-4, IFN $\alpha$ 2, IFN $\gamma$ , MCP1 и TNF- $\alpha$ , без влияния на количество и функцию лимфоцитов. Лериглитазон также ингибирует лейкоцитарную инфильтрацию и изменения перегородок альвеол, вызванные острым повреждением легких.

Таблица 1

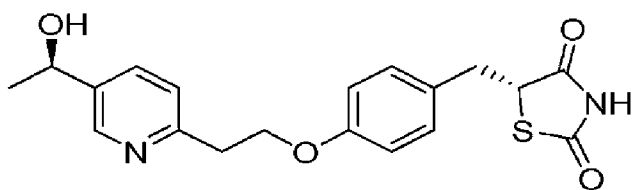
Лекарство	Соотношение распределения легкие/кровь (крыса)	Несвязанный % в плазме (человек)
Лериглитазон	0,83	3,5%
Пиоглитазон	0,3	0,2%

#### I. Соединения по изобретению

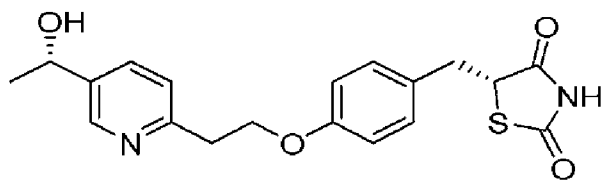
[0046] Термин «Соединение 1», используемый в настоящем документе, относится в совокупности к 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диону, всем возможным стереоизомерам, например, энантиомерам и диастереомерам, и их смесям, например, рацемическим смесям, и их фармацевтически приемлемым солям. В одном варианте осуществления соединение 1 вводят субъекту. Структура 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона:



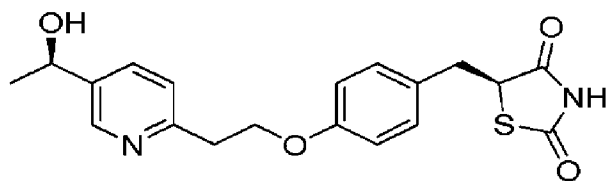
[0047] Настоящее изобретение охватывает применение стереоизомеров 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона. 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион имеет два асимметричных центра и, таким образом, четыре стереоизомера можно представить следующим образом:



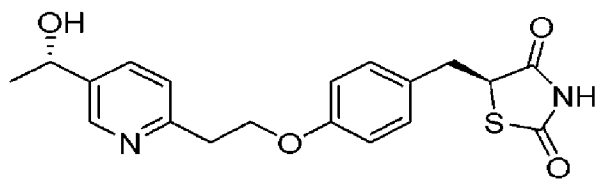
R, R-изомер;



R, S-изомер;



S, R-изомер; и



S, S-изомер.

[0048] В одном варианте осуществления субъекту вводят один из четырех стереоизомеров 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона или его фармацевтически приемлемую соль.

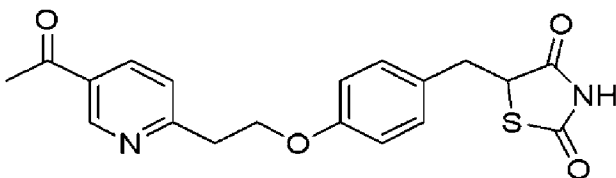
[0049] В другом варианте осуществления субъекту вводят смесь, содержащую два из четырех стереоизомеров 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидина-2,4-диона или их фармацевтически приемлемые соли. Два стереоизомера в смеси могут присутствовать в эквимольных количествах, или один стереоизомер в смеси может присутствовать в незначительном количестве, например, менее 10 масс.%, менее 3 мас.%, менее 1 мас.% или менее 0,1 мас.% по сравнению с другим стереоизомером.

[0050] В другом варианте осуществления субъекту вводят смесь, содержащую три

из четырех стереоизомеров 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидина-2,4-диона или их фармацевтически приемлемые соли. Три стереоизомера смеси могут присутствовать в эквимольных количествах; или один стереоизомер смеси присутствует в незначительном количестве, например менее 10 мас.%, менее 3 мас.%, менее 1 мас.% или менее 0,1 мас.% по сравнению с двумя другими стереоизомерами; или два стереоизомера смеси присутствуют в незначительном количестве, например менее 10 мас.%, менее 3 мас.%, менее 1 мас.% или менее 0,1 мас.% по сравнению с другим стереоизомером.

[0051] В другом варианте осуществления субъекту вводят смесь, содержащую все четыре стереоизомера 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион или их фармацевтически приемлемые соли. В другом варианте осуществления смесь содержит каждый стереоизомер в количестве 20 мас.%  $\pm$  10 мас.%. В другом варианте осуществления смесь содержит каждый стереоизомер в количестве 25 мас.%  $\pm$  5 мас.%. В другом варианте осуществления смесь содержит каждый стереоизомер в количестве 25 мас.%. В другом варианте осуществления один стереоизомер в смеси присутствует в незначительном количестве, например, менее 10 мас.%, менее 3 мас.%, менее 1 мас.% или менее 0,1 мас.% по сравнению с тремя другими стереоизомерами. В другом варианте осуществления два стереоизомера смеси присутствуют в незначительном количестве, например, менее 10 мас.%, менее 3 мас.%, менее 1 мас.% или менее 0,1 мас.% по сравнению с двумя другими стереоизомерами. В другом варианте осуществления три стереоизомера смеси присутствуют в незначительном количестве, например, менее 10 мас.%, менее 3 мас.%, менее 1 мас.% или менее 0,1 мас.% по сравнению с другим стереоизомером.

[0052] Термин «Соединение 2», используемый здесь, в совокупности относится к 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диону, всем возможным стереоизомерам, например, R- и S-энантиомерам, и их смесям, например, рацемическим смесям, и их фармацевтически приемлемым солям. В одном варианте осуществления субъекту вводят соединение 2. Структура 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона:



5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион метаболизируется с образованием 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона. WO 2019/234690. 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион также известен как МЗ.

[0053] В терапевтических способах и применениях, раскрытых в настоящем

документе, соединение 1, соединение 2 или смесь соединения 1 и соединения 2 можно вводить субъекту, имеющему воспалительное состояние или заболевание легких, вызванное вирусной инфекцией, острое воспаление легких или интерстициальное заболевание легких.

[0054] Настоящее изобретение охватывает применение солей соединения 1 и соединения 2, включая, но не ограничиваясь ими, гидрохлоридную соль. Термин «фармацевтически приемлемая соль», используемый здесь, относится к любой соли, например, полученной реакцией соединения 1 или соединения 2 с кислотой, которая физиологически переносится субъектом, например человеком. Соли соединения 1 или соединения 2 могут быть получены из неорганических или органических кислот. Примеры кислот включают, но не ограничиваются ими, хлористоводородную, бромистоводородную, серную, азотную, хлорную, фумаровую, малеиновую, фосфорную, гликолевую, молочную, салициловую, янтарную, толуол-п-сульфоновую, винную, уксусную, лимонную, метансульфоновую, этансульфоновую, муравьиную, бензойную, малоновую, сульфоновую, нафталин-2-сульфоновую, бензолсульфоновую кислоты и т.п.

[0055] В одном варианте осуществления соединение 1 представляет собой гидрохлоридную соль рацемата 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидина-2,4-диона. Гидрохлоридная соль рацемата 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона также известна как гидрохлорид 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона, MIN-102, или лериглитазон.

[0056] В одном варианте осуществления соединение 2 представляет собой гидрохлоридную соль рацемата 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона.

[0057] Настоящее изобретение охватывает применение сольватов соединения 1 или соединения 2. Сольваты обычно существенно не изменяют физиологическую активность или токсичность соединения и как таковые могут действовать как фармакологические эквиваленты. Термин «сольват», используемый здесь, представляет собой комбинацию, физическую ассоциацию и/или сольватацию соединения 1 или соединения 2 с молекулой растворителя, такой как, например, дисольват, моносольват или гемисольват, где отношение молекулы растворителя к соединению 1 или соединению 2 составляет приблизительно 2:1, приблизительно 1:1 или приблизительно 1:2, соответственно. Эта физическая ассоциация включает различные степени ионной и ковалентной связи, включая водородную связь. В некоторых случаях сольват может быть выделен, например, когда одна или несколько молекул растворителя включены в кристаллическую решетку кристаллического твердого вещества. Таким образом, «сольват» охватывает как сольваты в фазе раствора, так и выделяемые сольваты. Соединение 1 или соединение 2 могут быть представлены в виде сольватированных форм с фармацевтически приемлемым растворителем, таким как вода, метанол, этанол и т.п., и предполагается, что изобретение включает как сольватированные, так и несольватированные формы соединения 1 или

соединения 2. Один тип сольвата представляет собой гидрат. «Гидрат» относится к определенной подгруппе сольватов, в которых молекула растворителя представляет собой воду. Сольваты обычно могут действовать как фармакологические эквиваленты. Получение сольватов известно в данной области техники. См., например, M. Caira et al., *J. Pharmaceut. Sci.*, 93(3):601-611 (2004), где описано получение сольватов флуконазола с этилацетатом и с водой. Аналогичное получение сольватов, полусольватов, гидратов и т.п. описано в E.C. van Tonder et al., *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, 5(1):Article 12 (2004) и в A.L. Bingham et al., *Chem. Commun.* 603-604 (2001). Типичный, не ограничивающий, процесс получения сольвата включает растворение соединения 1 или соединения 2 в желаемом растворителе (органическом, воде или их смеси) при температуре от 20°C до приблизительно 25°C, затем охлаждение раствора при скорости, достаточной для образования кристаллов, и выделение кристаллов известными способами, например фильтрацией. Аналитические методы, такие как инфракрасная спектроскопия, могут быть использованы для подтверждения присутствия растворителя в кристалле сольвата.

## II. Способы по изобретению

[0058] Соединение 1 или его фармацевтическая композиция, или соединение 2 или его фармацевтическая композиция могут быть введены любому нуждающемуся в этом субъекту, например, субъекту, уже имеющему воспалительное состояние или заболевание легких, вызванного вирусной инфекцией, субъекту подозреваемому в наличии воспалительного состояния или заболевания легких, вызванного вирусной инфекцией, или субъекту с риском развития воспалительного состояния или заболевания легких, поражающего легкие, вызванного вирусной инфекцией.

[0059] В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения воспалительного состояния или заболевания легких, вызванного вирусной инфекцией, у субъекта, нуждающегося в этом, где способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения 1 или соединения 2.

[0060] В другом варианте изобретение относится к способу лечения воспалительного состояния или заболевания легких, вызванного вирусной инфекцией, у субъекта, нуждающегося в этом, где способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества смеси соединения 1 и соединения 2.

[0061] В другом варианте осуществления изобретение относится к соединению 1 или его фармацевтической композиции, или соединению 2 или его фармацевтической композиции для применения при лечении воспалительного состояния или заболевания легких, вызванного вирусной инфекцией.

[0062] В другом варианте осуществления изобретение относится к применению соединения 1 или соединения 2 в изготовлении лекарственного средства для лечения воспалительного состояния или заболевания легких, вызванного вирусной инфекцией.

[0063] В другом варианте осуществления изобретение относится способам лечения острого воспаления легких, например, пневмонии, ARDS, где способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения 1 или соединения 2.

[0064] В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способам лечения острых воспалительных эпизодов (АЕ) при хронических патологиях, например, при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), где способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения 1 или соединения 2.

[0065] В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению 1 или соединению 2 или их фармацевтической композиции для применения при лечении острого воспаления легких у субъекта, нуждающегося в этом.

[0066] В другом варианте осуществления изобретение относится к соединению 1 или соединению 2 или их фармацевтической композиции для применения при лечении АЕ при хронических патологиях, например, при ХОБЛ.

[0067] В другом варианте осуществления изобретение относится к применению соединения 1 или соединения 2 для изготовления лекарственного средства для лечения острого воспаления легких.

[0068] В другом варианте осуществления изобретение относится к применению соединения 1 или соединения 2 или их фармацевтической композиции для изготовления лекарственного средства для лечения АЕ при хронических патологиях, например, при ХОБЛ.

[0069] В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способам лечения ИЛД, например, IPF, у субъекта, нуждающегося в этом, где способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения 1 или соединения 2.

[0070] В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению 1 или соединению 2 или их фармацевтической композиции для применения при лечении ИЛД у субъекта, нуждающегося в этом.

[0071] В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению соединения 1 или соединения 2 для изготовления лекарственного средства для лечения ИЛД.

[0072] В некоторых вариантах осуществления способы по изобретению включают определение уровней экспрессии цитокинов у субъекта или из образца, полученного от субъекта.

[0073] В одном варианте осуществления изобретения уровень одного или нескольких цитокинов, например, IP-10, IL-4, IFN $\alpha$ 2, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , MCP1, IL-6 или MIP1- $\alpha$ , или их комбинации выше у субъекта с одним фенотипическим статусом, например, у субъекта с воспалительным заболеванием легких или заболеванием, вызванным вирусной инфекцией, острым воспалением легких или интерстициальным заболеванием легких, по сравнению с субъектом с другим фенотипическим статусом, например, здоровым субъектом.

[0074] В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу уменьшения количества воспалительных клеток, цитокинов или хемокинов или их

комбинации у субъекта, нуждающегося в этом, где способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения 1 или соединения 2. В другом варианте осуществления у субъекта имеется воспалительное состояние или заболевание легких, вызванное вирусной инфекцией, острое воспаление легких или интерстициальное заболевание легких. В другом варианте осуществления у субъекта имеется острое воспаление легких, вызванное бактериальной инфекцией. В другом варианте осуществления у субъекта имеется ARDS.

[0075] В другом варианте осуществления изобретение относится к способу снижения уровня IP-10, IL-4, IFN $\alpha$ 2, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , MCP1, IL-6 или MIP1- $\alpha$ , или их комбинации у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения 1 или соединения 2, при этом у субъекта имеется воспалительное состояние или заболевание легких, вызванное вирусной инфекцией, острое воспаление легких или интерстициальное заболевание легких.

[0076] В другом варианте осуществления изобретение относится к способу снижения уровня лейкоцитов, например, CD45+ клеток (маркер общих лейкоцитов), нейтрофилов или Т-клеток, или их комбинации у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения 1 или соединения 2, при этом у субъекта имеется воспалительное состояние или заболевание легких, вызванное вирусной инфекцией, острое воспаление легких или интерстициальное заболевание легких.

[0077] В другом варианте осуществления изобретение относится к способу снижения уровня IL-12p40, CXCL10/IP-10, CXCL 9 или RANTES или их комбинации у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения 1 или соединения 2, при этом у субъекта имеется воспалительное состояние или заболевание легких, вызванное вирусной инфекцией, острое воспаление легких или интерстициальное заболевание легких.

[0078] В другом варианте осуществления изобретение относится к способу снижения уровня IP-10, IL-4, IFN $\alpha$ 2, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , MCP1, IL-6, MIP1- $\alpha$ , IL-12p40, CXCL 9, RANTES, CD45+ клеток, Т-клеток или нейтрофилов, или их комбинации у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения 1 или соединения 2, при этом у субъекта имеется воспалительное состояние или заболевание легких, вызванное вирусной инфекцией, острое воспаление легких или интерстициальное заболевание легких.

[0079] В другом варианте осуществления изобретение относится к соединению 1 или соединению 2 для применения при снижении уровня одного или нескольких цитокинов, например, IP-10, IL-4, IFN $\alpha$ 2, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , MCP1, IL-6 или MIP1- $\alpha$ , или их комбинации у субъекта, нуждающегося в этом, при этом у субъекта имеется воспалительное состояние или заболевание легких, вызванное вирусной инфекцией, острое воспаление легких или интерстициальное заболевание легких.

[0080] В другом варианте осуществления изобретение относится к соединению 1 или

соединению 2 для применения при снижении уровня лейкоцитов, например, CD45+ клеток (маркер общих лейкоцитов), нейтрофилов или Т-клеток, или их комбинации у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения 1 или соединения 2, при этом у субъекта имеется воспалительное состояние или заболевание легких, вызванное вирусной инфекцией, острое воспаление легких или интерстициальное заболевание легких.

[0081] В другом варианте осуществления изобретение относится к соединению 1 или соединению 2 для применения при снижении уровня IL-12p40, CXCL10/IP-10, CXCL 9 или RANTES или их комбинации у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения 1 или соединения 2, при этом у субъекта имеется воспалительное состояние или заболевание легких, вызванное вирусной инфекцией, острое воспаление легких или интерстициальное заболевание легких.

[0082] В другом варианте осуществления изобретение относится к соединению 1 или соединению 2 для применения при снижении уровня IP-10, IL-4, IFN $\alpha$ 2, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , MCP1, IL-6, MIP1- $\alpha$ , IL-12p40, CXCL10/IP-10, CXCL 9, RANTES, CD45+ клеток, нейтрофилов или Т-клеток, или их комбинации у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения 1 или соединения 2, при этом у субъекта имеется воспалительное состояние или заболевание легких, вызванное вирусной инфекцией, острое воспаление легких или интерстициальное заболевание легких.

[0083] В другом варианте осуществления настоящего изобретение относится к применению соединения 1 или соединения 2 для изготовления лекарственного средства для снижения уровня одного или нескольких цитокинов, например, IP-10, IL-4, IFN $\alpha$ 2, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , MCP1, IL-6, или MIP1- $\alpha$ , или их комбинации у субъекта, у которого имеется воспалительное состояние или заболевание легких, вызванное вирусной инфекцией, острое воспаление легких или интерстициальное заболевание легких.

[0084] В другом варианте осуществления изобретение относится к применению соединения 1 или соединения 2 для изготовления лекарственного средства для снижения уровня лейкоцитов, например, CD45+ клеток, нейтрофилов или Т-клеток, или их комбинации у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения 1 или соединения 2, при этом у субъекта имеется воспалительное состояние или заболевание легких, вызванное вирусной инфекцией, острое воспаление легких или интерстициальное заболевание легких.

[0085] В другом варианте осуществления изобретение относится к применению соединения 1 или соединения 2 для изготовления лекарственного средства для снижения уровня IL-12p40, CXCL10/IP-10, CXCL 9 или RANTES или их комбинации у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения 1 или соединения 2, при этом у субъекта имеется воспалительное состояние или заболевание легких, вызванное вирусной инфекцией, острое



воспаление легких или интерстициальное заболевание легких.

[0086] В другом варианте осуществления изобретение относится к применению соединения 1 или соединения 2 для изготовления лекарственного средства для снижения уровня IP-10, IL-4, IFN $\alpha$ 2, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , MCP1, IL-6, MIP1- $\alpha$ , IL-12p40, CXCL10/IP-10, CXCL9, RANTES, CD45+ клеток, Т-клеток или нейтрофилов, или их комбинации у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения 1 или соединения 2, при этом у субъекта имеется воспалительное состояние или заболевание легких, вызванное вирусной инфекцией, острое воспаление легких или интерстициальное заболевание легких.

[0087] В другом варианте осуществления соединение 1 представляет собой гидрохлоридную соль 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона (т.е. лериглитазон).

[0088] В другом варианте осуществления воспалительное состояние или заболевание легких, вызванное вирусной инфекцией, представляет собой гипервоспаление.

[0089] В другом варианте осуществления воспалительное состояние или заболевание легких, вызванное вирусной инфекцией, представляет собой синдром системной воспалительной реакции (SIRS).

[0090] В другом варианте осуществления воспалительное состояние или заболевание легких, вызванное вирусной инфекцией, представляет собой острый респираторный дистресс-синдром (ARDS) или острое повреждение легких (ALI).

[0091] В другом варианте осуществления воспалительное состояние или заболевание легких, вызванное вирусной инфекцией, представляет собой пневмонию.

[0092] В другом варианте осуществления воспалительное состояние или заболевание легких, вызванное вирусной инфекцией, представляет собой гипервоспалительный синдром. В другом варианте гипервоспалительный синдром представляет собой гиперцитокинемию или «цитокиновый шторм». В другом варианте гиперцитокинемия связана с полиорганной недостаточностью. В другом варианте гипервоспалительный синдром представляет собой гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз.

[0093] В другом варианте осуществления вирусная инфекция вызывается двухцепочечным и одноцепочечным ДНК-вирусом. Примеры ДНК-вирусов включают, но не ограничиваются ими, вирус ветряной оспы, цитомегаловирус человека, вирус простого герпеса типа 1, аденовирус, папилловirus, вирус ветряной оспы, цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр, вирус оспы, вирус коровьей оспы, вирус коровьей оспы и парвовирус.

[0094] В другом варианте осуществления изобретения вирусная инфекция вызывается РНК-вирусом. Примеры РНК-вирусов включают, но не ограничиваются ими, коронавирус, респираторно-синцитиальный вирус, вирус парагриппа-3, вирус вирусной диареи крупного рогатого скота, вирус венесуэльского лошадиного энцефаломиелита, вирус Денге, вирус желтой лихорадки, вирус Коксаки В3, вирус энцефаломиокардита, вирус гриппа А, вирус Зика, вирус Эбола, вирус Хунин, вирус лихорадки Ласса, реовирус вируса Чикунгунья, ротавирус, энтеровирус, риновирус, гепатовирус, кардиовирус,

афтовиром, полиовирус, пареховирус, эрбовирус, кобувирус, тешовирус, вирус Коксаки, вирус краснухи, вирус гепатита С, вирус гриппа А, вирус гриппа В, вирус гриппа С, изавирус, тоготовирус, вирус кори, вирус эпидемического паротита, респираторно-синцитиальный вирус, вирус чумы крупного рогатого скота, вирус чумы собак, вирус бешенства, вирус везикулярного стоматита, вирус Марбург, вирус гепатита Е, лентивирус (ВИЧ) и хантавирус.

[0095] В другом варианте осуществления вирусная инфекция вызывается вирусами с обратной транскрипцией, такими как ВИЧ, каулимовирус, вирус опухания какао (CSSV) и вирус гепатита В.

[0096] В другом варианте осуществления вирусная инфекция вызывается коронавирусом.

[0097] В другом варианте осуществления коронавирус представляет собой коронавирус животного.

[0098] В другом варианте осуществления коронавирус представляет собой коронавирус человека.

[0099] В другом варианте осуществления коронавирус человека представляет собой HCoV-229E, HCoVOC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1, SARS-CoV, MERS-CoV или SARS-CoV-2 или мутантный штамм HCoV229E, HCoVOC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1, SARS-CoV, MERS-CoV или SARS-CoV-2.

[0100] В другом варианте осуществления коронавирус человека представляет собой HCoV-229E, HCoVOC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1, SARS-CoV, MERS-CoV или SARS-CoV-2.

[0101] В другом варианте осуществления коронавирус человека представляет собой мутантный штамм HCoV-229E, HCoVOC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1, SARS-CoV, MERS-CoV или SARS-CoV-2.

[0102] В другом варианте осуществления коронавирус человека представляет собой HCoV-229E.

[0103] В другом варианте осуществления коронавирус человека представляет собой мутантный штамм HCoV-229E.

[0104] В другом варианте осуществления коронавирус человека представляет собой HCoV-OC43.

[0105] В другом варианте осуществления коронавирус человека представляет собой мутантный штамм HCoV-OC43.

[0106] В другом варианте осуществления коронавирус человека представляет собой HCoV-NL63.

[0107] В другом варианте осуществления коронавирус человека представляет собой мутантный штамм HCoV-NL63.

[0108] В другом варианте осуществления коронавирус человека представляет собой HCoV-HKU1.

[0109] В другом варианте осуществления коронавирус человека представляет собой

мутантный штамм HCoV-H KU1.

[0110] В другом варианте осуществления коронавируса человека представляет собой SARS-CoV.

[0111] В другом варианте осуществления коронавируса человека представляет собой мутантный штамм SARS-CoV.

[0112] В другом варианте осуществления коронавируса человека представляет собой MERS-CoV.

[0113] В другом варианте осуществления коронавируса человека представляет собой мутантный штамм MERS-CoV.

[0114] В другом варианте осуществления коронавируса человека представляет собой SARS-CoV-2.

[0115] В другом варианте осуществления коронавируса человека представляет собой мутантный штамм SARS-CoV-2.

[0116] В другом варианте острое воспаление легких вызывается бактериальной инфекцией, паразитарной инфекцией, любой из вышеупомянутых вирусных инфекций, Moldoveanu et al., *J Inflamm Res* 2:1-11 (2009), или любой другой причиной. Rezoagli et al., *Ann Transl Med* 5(14):282 doi: 10.21037/atm.2017.06.62 (2017).

[0117] В другом варианте острое воспаление легких представляет собой пневмонию.

[0118] В другом варианте острое воспаление легких представляет собой ARDS. В другом варианте осуществления ARDS не вызывается вирусной инфекцией.

[0119] В другом варианте осуществления ИЛД вызывается лекарствами/химическими веществами, например химиотерапией, воздействием окружающей среды; аутоиммунным заболеванием; или любой другой, например идиопатической, причиной.

[0120] В другом варианте осуществления ИЛД представляет собой острую интерстициальную пневмонию, аллергический бронхолегочный аспергиллез, асбестоз, бериллиозную болезнь, аутоиммунный легочный альвеолярный протеиноз, синдром Блау, облитерирующий бронхиолит, облитерирующий бронхиолит, организующую пневмонию, хроническую гранулематозную болезнь, пневмокониоз шахтеров, CREST-синдром, криптогенную организующую пневмонию, муковисцидоз, диффузную идиопатическую легочную нейроэндокринную гиперплазию, диффузный панбронхиолит, фиброзирующий медиастинит, синдром Фростера-Хуча, идиопатическую острую эозинофильную пневмонию, идиопатический легочный фиброз (IPF), идиопатический легочный гемосидероз, синдром Кабуки, каолиновый пневмокониоз, синдром Картагенера, агенезию легких, синдром Мануврие, синдром аспирации мекония, нетуберкулезное микобактериальное заболевание легких, плевропаренхиматозный фиброэластоз, легочный альвеолярный микролитиаз, рецидивирующий респираторный папилломатоз, респираторный дистресс-синдром, силикоз, трахеобронхомаляцию, синдром Вольфа-Хиршхорна синдром РН, или синдром Юнга.

[0121] В другом варианте осуществления ИЛД представляет собой идиопатический легочный фиброз (IPF).

[0122] В одном варианте осуществления соединение 1 или соединение 2 вводят субъекту, имеющему воспалительное состояние или заболевание легких, вызванное вирусной инфекцией, острое воспаление легких или ИЛД, в качестве единственного агента. В другом варианте осуществления соединения 1 или соединения 2 вводят субъекту, имеющему воспалительное состояние или заболевание легких, вызванное вирусной инфекцией, острое воспаление легких или ИЛД, в комбинации с одним или несколькими необязательными терапевтическими агентами. Необязательные терапевтические агенты включают гидроксихлорохин, холорохин, антиретровирусные агенты, такие как ремдесивир и фавипиравир, ингибиторы ИЛ6, такие как кевзара и актепра (Roche), кортикоиды и ингибиторы антицитокинов, включая анакинру и ингибиторы антиджак.

[0123] В другом варианте осуществления соединения 1 или соединения 2 вводят субъекту, имеющему воспалительное состояние или заболевание легких, вызванное вирусной инфекцией, острое воспаление легких или ИЛД, в комбинации с одним необязательным терапевтическим средством.

[0124] В другом варианте осуществления соединения 1 или соединения 2 вводят субъекту, имеющему воспалительное состояние или заболевание легких, вызванное вирусной инфекцией, острое воспаление легких или ИЛД, в комбинации с двумя необязательными терапевтическими агентами.

[0125] В другом варианте осуществления соединения 1 или соединения 2 вводят субъекту, имеющему воспалительное состояние или заболевание легких, вызванное вирусной инфекцией, острое воспаление легких или ИЛД, в комбинации с тремя необязательными терапевтическими агентами.

[0126] Необязательные терапевтические агенты включают, но не ограничиваются ими, противовирусные агенты, антибиотические агенты и противогрибковые агенты.

[0127] Неограничивающие примеры противовирусных агентов включают осельтамивир, ганцикловир, лопинавир/ритонавир (Калетра®) и ремдесивир. Противовирусные агенты также включают ингибиторы обратной транскриптазы (RTI). В одном варианте осуществления RTI представляют собой нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (NRTI). Неограничивающие примеры NRTI включают абакавир (ZIAGEN™), абакавир/ламивудин (Epzicom), абакавир/ламивудин/зидовудин (TRIZIVIR™), адефовир, аловудин, амдоксовир, априцитабин, атрипла®, вараклуде®, биктарви®, цензавудин, совирацил™, DAPD/DXG, D-D4FC, декселвуцитабин, диданозин (VIDEX™), диданозин с пролонгированным высвобождением (Videx EC), dOTC, EFdA, эмтрицитабин (EMTRIVA™), эмтрицитабин/тенофовир алафенамид (DESCOVY®), эмтрицитабин/тенофовир дизопроксила фумарат (TRUVADA®), элвуцитабин, фосальвудин, ламивудин/зидовудин (COMBIVIR™), эвиплера™, генвойя®, хивид™, кивекса™, ламивудин (EPIVIR™), лоденозин™, одефсей®, превеон®, рацивир, стаммидин, ставудин (ZERIT™), стрибилд®, тенофовир™, тенофовира дизопроксила фумарат (VIREAD™), триумек®, тризивир™, вемлиди® и зидовудин (RETROVIR™). В другом варианте осуществления RTI представляют собой ненуклеозидные ингибиторы

обратной транскриптазы (HNRTI). Неограничивающие примеры HNRTI включают делавирдин, эфавиренц, этравирин, невирапин и рилвипирин. Противовирусные средства также включают ингибиторы протеазы. Неограничивающие примеры ингибиторов протеазы включают ампренавир, фосампренавир, индинавир, нелфинавир, саквинавир, атазанавир, дарунавир и типранавир.

[0128] В одном варианте осуществления один или более необязательных терапевтических агентов включают меримеподиб, тоцилизумаб (Actemra®), фавипиравир (Avigan®), тоцилизумаб/фавипиравир, леронлимаб (PRO 140), ремдесивир, руксолитиниб (Kevzara®), сарилумаб, хлорохинфосфат (Aralen®, Resochin®), хлорохина гидрохлорид, азитромицин (Zithromax®), гидроксихлорохина сульфат/азитромицин, лопинавир/ритонавир (Kaletra®), экулизумаб (Soliris®), человеческое моноклональное антитело против SARS-CoV-2, APN01, данопревир (Ganovo®), TJM2 (TJ003234), селиниксор (XPOVIO®), реместемсел-L (RYONCIL™), LAM-002 (апилимод), ринтатолимод (Ampligen®), DAS181, CM4620-IE, CAP-1002, SAB-185, ENU200, камостата мезилат, IFX-1, намилиумаб (IZN-101), гиалуронат (ангиотензин II), MN-166 (ибудиласт), ребиф® (интерферон бета-1a), ивермектин (Stromectol®, Mectizan®), NVX-CoV2373, Тиоланокс®, плитидепсин (Aplidin®), опаганиб (Yeliva®), RHB-107, опаганиб/RHB-107, EIDD-2801, гимсилумаб, TAK-888, ARMS-1, газ GENOSYL® (оксид азота), INOpulse®, BPI-002, rhu-pGSN, галидесивир (BCX4430), BXT-10, L-глутамин в порошке для приема внутрь (Endari®), силвант (силтуксимаб), линебаккер, эквивир, НТСС (N-(2-гидроксипропил)-3-триметиламмоний 47 хитозан хлорид), дарунавир (Prezista®), дарунавир/кобицистат (Prezcobix™), INOmax® (оксид азота), WP1122, OYA1, арбидол (умифеновир), ремескор®, MAN-01, STI-4920 (CMAB020), TZLS-501, IFN-альфа2b, никлозамид, KL4 или WP1122.

[0129] Соединение 1 или соединение 2 и один или несколько необязательных терапевтических агентов можно вводить в комбинации при одном или нескольких из следующих условий: с разной периодичностью, с разной продолжительностью, в разных концентрациях, разными путями введения и т.д.

[0130] В одном варианте осуществления соединение 1 или соединение 2 вводят субъекту в соответствии с непрерывным режимом дозирования, например, один или два раза в день каждый день в течение цикла лечения.

[0131] В одном варианте осуществления соединение 1 или соединение 2 вводят субъекту в соответствии с прерывистым режимом дозирования, например, один или два раза в день в понедельник, среду или пятницу, или в соответствии любым другим прерывистым режимом дозирования в течение всего периода лечения.

[0132] В одном варианте осуществления соединение 1 или соединение 2 вводят субъекту перорально. В другом варианте осуществления пероральная лекарственная форма представляет собой пероральный раствор или пероральную суспензию.

[0133] Предлагаемые здесь терапевтические способы включают введение соединения 1 или соединения 2 субъекту, имеющему воспалительное состояние или

заболевание легких, вызванное вирусной инфекцией, острое воспаление легких или ИЛД, в количестве, эффективном для достижения намеченной цели. Хотя индивидуальные потребности различаются, определение оптимальных диапазонов эффективных количеств каждого компонента находится в пределах компетенции специалистов в данной области. Обычно соединение 1 или соединение 2 вводят в количестве от приблизительно 0,05 мг/кг до приблизительно 500 мг/кг, от приблизительно 0,05 мг/кг до приблизительно 100 мг/кг, от приблизительно 0,05 мг/кг до приблизительно 50 мг/кг или от приблизительно 0,05 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг. В одном варианте осуществления соединение 1 или соединение 2 вводят один раз в день. В одном варианте осуществления соединения 1 или соединения 2 вводят два раза в день. Эти дозировки являются примерными, но могут быть отдельные случаи, в которых применяются более высокие или более низкие дозировки, и они входят в объем настоящего изобретения. На практике врач определяет фактический режим дозирования, наиболее подходящий для отдельного субъекта, который может варьироваться в зависимости от возраста, массы тела и реакции конкретного субъекта.

[0134] Единичная доза может составлять от приблизительно 0,01 до приблизительно 1000 мг, например, от приблизительно 10 до приблизительно 300 мг, например, от приблизительно 50 до приблизительно 200 мг соединения 1 или соединения 2. В одном варианте осуществления единичная пероральная доза соединения 1 или соединения 2 составляет 0,05 мг, 1 мг, 3 мг, 5 мг, 7 мг, 9 мг, 10 мг, 12 мг, 14 мг, 15 мг, 17 мг, 20 мг, 22 мг, 25 мг, 27 мг, 30 мг, 35 мг, 40 мг, 45 мг, 50 мг, 55 мг, 60 мг, 65 мг, 70 мг, 75 мг, 80 мг, 85 мг, 90 мг, 95 мг, 100 мг, 110 мг, 120 мг, 130 мг, 140 мг, 150 мг, 160 мг, 170 мг, 180 мг, 190 мг или приблизительно 200 мг. Единичную дозу можно вводить один или несколько раз в день. Единичная доза может быть введена субъекту любым подходящим путем, например перорально. В одном варианте осуществления субъекту вводят единичную дозу в виде пероральной суспензии.

[0135] Типичная суточная пероральная доза соединения 1 или соединения 2 для взрослого человека составляет от 0,1 до 1000 мг, например, от 50 до 600 мг, например, от 80 до 300 мг, например, от 150 до 200 мг. В одном варианте суточная доза для взрослого человека составляет от приблизительно 50 мг до приблизительно 300 мг. В одном варианте осуществления суточная доза для взрослого человека составляет приблизительно 90 мг, 120 мг, 150 мг, 180 мг или приблизительно 210 мг. В одном варианте осуществления суточная доза для взрослого составляет 180 мг, вводимая в виде пероральной суспензии. Суточная доза для ребенка составляет от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 180 мг. В другом варианте суточная пероральная доза для ребенка составляет от приблизительно 10 мг до приблизительно 100 мг.

[0136] Соединение 1 или соединение 2 можно вводить субъекту в виде исходного химического вещества. Соединение 1 или соединение 2 также можно вводить субъекту как часть фармацевтической композиции, содержащей соединение в сочетании с подходящим фармацевтически приемлемым носителем. Такой носитель может быть выбран из фармацевтически приемлемых эксципиентов, носителей и вспомогательных веществ.

Термин «фармацевтически приемлемый носитель» и его варианты включает любой из стандартных фармацевтических носителей, растворителей, поверхностно-активных веществ или носителей. Подходящие фармацевтически приемлемые носители включают водные носители и неводные носители. Стандартные фармацевтические носители и их составы описаны в Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA, 19th ed. 1995.

[0137] Фармацевтическая композиция, содержащая соединение 1 или соединение 2, может содержать от приблизительно 0,01 до 99 процентов по массе, например, от приблизительно 0,25 до 75 процентов по массе соединения 1 или соединения 2, например, приблизительно 1, приблизительно 5, приблизительно 10%, приблизительно 15%, приблизительно 20%, приблизительно 25%, приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45%, приблизительно 50%, приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70% или приблизительно 75% по массе соединения 1 или соединения 2.

[0138] В одном варианте осуществления субъекту вводят один раз в день от приблизительно 1 до 30 миллилитров, например, приблизительно 5 мл, приблизительно 10 мл, приблизительно 15 мл, приблизительно 20 мл или приблизительно 25 мл пероральной суспензии, содержащей приблизительно 15 мг гидрохлорида 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона на мл.

[0139] Соединение 1 или соединение 2, или фармацевтическую композицию, содержащую соединение 1 или соединение 2, можно вводить субъекту любым подходящим путем, например перорально, трансбуккально, ингаляционно, подязычно, ректально, вагинально, интрацистернально или интратекально через люмбальную пункцию, трансуретрально, назально, подкожно, например через чрескожное или парентеральное (включая внутривенное, внутримышечное, подкожное, внутрикоронарное, внутрикожное, интрамаммарное, внутрибрюшинное, внутрисуставное, подбололочное, ретробульбарное, внутрилегочное введение и/или хирургическую имплантацию в определенное место). Лекарственные формы зависят от пути введения. Лекарственные формы включают, но не ограничиваются ими, таблетки, драже, таблетки для рассасывания с медленным высвобождением, капсулы, жидкости для полоскания рта и жидкости для полоскания рта, гели, ополаскиватели для волос, гели для волос и шампуни, а также суппозитории, а также подходящие растворы для введения путем внутривенной инфузии и подходящие суспензии для подкожных инъекций, а также подходящие порошки для разведения. Парентеральное введение можно осуществлять с помощью иглы и шприца или с использованием других методов, известных в данной области.

[0140] Фармацевтические композиции, представленные в настоящем документе, можно вводить любому субъекту, который может испытать благотворное действие соединения 1 или соединения 2. В первую очередь среди таких субъектов являются млекопитающие, например люди, хотя способы и композиции, представленные в настоящем изобретении, не предназначены для ограничения только этими субъектами.

Другие субъекты включают ветеринарных животных, например коров, овец, свиней, лошадей, собак, кошек и т.п. В одном варианте осуществления субъектом является человек. В другом варианте осуществления субъект представляет собой человека, инфицированного человеческим коронавирусом.

[0141] Предлагаемые здесь фармацевтические препараты изготавливают с помощью обычных процессов смешивания, грануляции, дражирования, растворения или лиофилизации. Таким образом, фармацевтические препараты для перорального применения могут быть получены путем комбинирования активных соединений с твердыми вспомогательными веществами, необязательного измельчения полученной смеси и обработки смеси гранул, после добавления подходящих вспомогательных веществ, при желании или необходимости, с получением ядер таблеток или драже.

[0142] Подходящими эксципиентами являются, в частности, наполнители, такие как сахараиды, например лактоза или сахароза, маннит или сорбит, препараты целлюлозы и/или фосфаты кальция, например трикальцийфосфат или гидрофосфат кальция, а также связующие вещества, такие как крахмальная паста, с использованием, например, кукурузного крахмала, пшеничного крахмала, рисового крахмала, картофельного крахмала, желатина, трагаканта, метилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, натрийкарбоксиметилцеллюлозы и/или поливинилпирролидона. При желании могут быть добавлены разрыхлители, такие как вышеупомянутые крахмалы, а также карбоксиметилкрахмал, сшитый поливинилпирролидон, агар или альгиновая кислота или ее соль, такая как альгинат натрия. Вспомогательными веществами могут быть подходящие агенты, регулирующие текучесть и смазочные материалы. Подходящие вспомогательные вещества включают, например, диоксид кремния, тальк, стеариновую кислоту или их соли, такие как стеарат магния или стеарат кальция, и/или полиэтиленгликоль. Ядра драже обеспечиваются подходящими покрытиями, которые при желании могут быть устойчивы к желудочному соку. Для этой цели можно использовать концентрированные растворы сахараидов, которые необязательно могут содержать гуммиарабик, тальк, поливинилпирролидон, полиэтиленгликоль и/или диоксид титана, растворы лаков и подходящие органические растворители или смеси растворителей. Для получения покрытий, устойчивых к желудочному соку, используют растворы подходящих препаратов целлюлозы, таких как фталат ацетилцеллюлозы или фталат гидроксипропилметилцеллюлозы. Красители или пигменты также могут быть добавлены к таблеткам или покрытиям драже, например, для идентификации, или для того, чтобы охарактеризовать комбинации доз активного соединения.

[0143] Другие фармацевтические препараты, которые можно использовать перорально, включают составные капсулы, изготовленные из желатина, а также мягкие, запечатанные капсулы, изготовленные из желатина и пластификатора, такого как глицерин или сорбит. Составные капсулы могут содержать активные соединения в форме гранул, которые можно смешивать с наполнителями, такими как лактоза, связующими веществами, такими как крахмалы, и/или смазывающими веществами, такими как тальк или стеарат



магния, и, необязательно, стабилизаторами. В мягких капсулах активные соединения в одном варианте осуществления растворены или суспендированы в подходящих жидкостях, таких как жирные масла или жидкий парафин. Кроме того, могут быть добавлены стабилизаторы.

[0144] Возможные фармацевтические препараты, которые можно применять ректально, включают, например, суппозитории, которые состоят из комбинации одного или нескольких активных соединений с основой суппозитория. Подходящими суппозиторными основами являются, например, природные или синтетические триглицериды или парафиновые углеводороды. Кроме того, также можно использовать желатиновые ректальные капсулы, которые состоят из комбинации активных соединений с основой. Возможные материалы основы включают, например, жидкие триглицериды, полиэтиленгликоли или парафиновые углеводороды.

[0145] Подходящие составы для парентерального введения включают водные растворы активных соединений в водорастворимой форме, например водорастворимые соли и щелочные растворы. Кроме того, субъекту можно вводить суспензии соединения 1 или соединения 2. Подходящие липофильные растворители или носители включают жирные масла, например, кунжутное масло, или синтетические сложные эфиры жирных кислот, например, этилолеат или триглицериды или полиэтиленгликоль-400. Водные суспензии для инъекций могут содержать вещества, повышающие вязкость суспензии, включая, например, натрийкарбоксиметилцеллюлозу, сорбит и/или декстран. Суспензия необязательно может также содержать стабилизаторы и другие добавки.

[0146] Терапевтически эффективные количества соединения 1 или соединения 2, приготовленные в соответствии со стандартной фармацевтической практикой, вводят нуждающемуся в этом субъекту. Необходимость такого лечения зависит от конкретного случая и зависит от медицинской оценки (диагноза), которая учитывает имеющиеся признаки, симптомы и/или нарушения, риск развития конкретных признаков, симптомов и/или нарушений и другие факторы.

[0147] Фармацевтические композиции включают композиции, в которых соединение 1 или соединение 2 вводят в количестве, эффективном для достижения предполагаемой цели. Точный состав, способ введения и дозировка определяются врачом в зависимости от диагностированного состояния или заболевания. Величину дозы и интервал введения можно регулировать индивидуально, чтобы обеспечить уровни соединения 1 или соединения 2, достаточные для поддержания терапевтических эффектов.

[0148] Токсичность и терапевтическую эффективность соединения 1 или соединения 2 можно определить стандартными фармацевтическими процедурами на культурах клеток или экспериментальных животных, например, для определения максимально переносимой дозы (MTD) соединения, которая определяется как самая высокая доза, не вызывающая токсичности у субъекта. Соотношение доз между максимально переносимой дозой и терапевтическими эффектами (например, снижение воспалительной реакции, например, снижение уровня цитокинов) является терапевтическим индексом. Дозировка может

варьироваться в пределах этого диапазона в зависимости от используемой лекарственной формы и используемого пути введения. Определение терапевтически эффективного количества находится в пределах компетенции специалистов в данной области, особенно в свете подробного описания, представленного здесь.

[0149] Терапевтически эффективное количество соединения 1 или соединения 2, необходимое для применения в терапии, варьируется в зависимости от природы заболевания, которое лечат, продолжительности желаемой активности, возраста и состояния субъекта, и в конечном итоге она определяется лечащим врачом. Например, дозы и интервалы дозирования можно регулировать индивидуально для обеспечения уровней соединения 1 в плазме, достаточных для поддержания желаемых терапевтических эффектов. Желаемую дозу удобно вводить в виде разовой дозы или в виде нескольких доз, вводимых с соответствующими интервалами, например, в виде одной, двух, трех, четырех или более поддоз в день.

### III. Наборы

[0150] В другом варианте осуществления настоящее изобретение предлагает наборы, содержащие соединение 1 или соединение 2 (или композицию, содержащую соединение 1 или соединение 2), упакованные таким образом, чтобы облегчить их использование для осуществления способов согласно настоящему изобретению. Соединение 1 или соединение 2 могут быть предоставлены в любой подходящей дозе для введения субъекту, например, в виде пероральной суспензии.

[0151] В одном варианте осуществления набор включает соединение 1 или соединение 2 или их композицию, упакованную в контейнер, такой как запечатанный пузырек или сосуд, с этикеткой, прикрепленной к контейнеру или включенной в набор, которая описывает применение соединения или композиции в рамках применения способов по изобретению. В одном варианте осуществления соединение 1 или соединение 2 или их композиция упакованы в стандартную дозированную форму. Набор может включать одну дозу или несколько доз соединения 1 или соединения 2 или их фармацевтическую композицию.

[0152] В другом варианте осуществления набор дополнительно включает второй контейнер, содержащий фармацевтический эксципиент для разведения или суспензии соединения 1 или соединения 2 или их фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 или соединение 2, или фармацевтическая композиция на основе этого соединения, находящиеся в первом контейнере, и фармацевтический эксципиент для разведения или суспензии, представленный во втором контейнере, объединяют для образования одной стандартной лекарственной формы.

[0153] В другом варианте осуществления набор дополнительно включает устройство или инструмент для облегчения введения соединения 1 или соединения 2 в соответствии с предполагаемым путем введения субъекту. Такое устройство может представлять собой шприц, катетер или любое подобное средство доставки, одобренное с медицинской точки зрения.

#### IV. Определения

[0154] Термины, используемые в единственном числе, в контексте настоящего описания (особенно в контексте формулы изобретения) должны толковаться как охватывающие не только единственное, но и множественное число, если не указано иное. Перечисление диапазонов значений здесь предназначено просто для использования в качестве сокращенного метода ссылки на каждое отдельное значение, попадающее в диапазон, если не указано иное, и каждое отдельное значение включено в описание, как если бы оно было указано здесь отдельно. Использование любых и всех примеров или иллюстративных ссылок, например, «такой как», представленных здесь, предназначено только для лучшей иллюстрации раскрытия и не является ограничением объема раскрытия, если не указано иное. Никакая формулировка в описании не должна быть истолкована как указывающая на какой-либо существенный не заявленный элемент для раскрытия изобретения.

[0155] Используемый здесь термин «приблизительно» включает указанное число  $\pm$  10%. Таким образом, «приблизительно 10» означает от 9 до 11.

[0156] Используемые здесь термины «лечить», «лечение» и т.п. относятся к устранению, уменьшению или облегчению воспалительного состояния или заболевания легких, вызванного вирусной инфекцией, и/или симптомов, связанных с ним. Симптомы воспалительного состояния или заболевания легких, вызванного вирусной инфекцией, включают, помимо прочего, лихорадку, кашель и одышку. Хотя это и не исключается, лечение воспалительного состояния или заболевания легких, вызванного вирусной инфекцией, не требует полного устранения состояния, заболевания или симптомов, связанных с ним. Однако в одном варианте осуществления изобретения введение соединения 1 или соединения 2 приводит к полному устранению воспалительного состояния или заболевания легких и связанных с ним симптомов.

[0157] Термин «терапевтически эффективное количество», используемый здесь, относится к количеству соединения 1 или соединения 2 и/или одного или нескольких необязательных терапевтических агентов, достаточному для улучшения одного или нескольких симптомов воспалительного состояния или заболевания легких, или чтобы предотвратить прогрессирование воспалительного состояния или заболевания легких или вызвать регрессию воспалительного состояния или заболевания легких, вызванного вирусной инфекцией. Например, в отношении лечения воспалительного состояния или заболевания легких, вызванного вирусной инфекцией, например коронавирусной инфекцией человека, в одном варианте осуществления изобретения терапевтически эффективное количество будет относиться к количеству соединения 1 или соединения 2, которое вызывает терапевтический ответ, например, уменьшение воспаления и/или воспалительной реакции у субъекта по меньшей мере приблизительно на 2%, по меньшей мере приблизительно на 5%, по меньшей мере приблизительно на 10%, по меньшей мере приблизительно на 15%, по меньшей мере приблизительно на 20%, по меньшей мере приблизительно на 25% %, по меньшей мере приблизительно на 30%, по меньшей мере

приблизительно 35%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 45%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 55%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 65%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95% или по меньшей мере приблизительно 100% или более. Что касается снижения уровня одного или нескольких цитокинов у субъекта, то в одном варианте осуществления изобретения терапевтически эффективное количество будет относиться к количеству соединения 1 или соединения 2, которое вызывает общее снижение уровня цитокина(ов) у субъекта или в биологическом образце, взятом у субъекта от приблизительно 1% до приблизительно 300%. Уровни экспрессии цитокинов у субъекта можно определить с использованием методов анализа, известных в данной области. См., например, Amsen et al., *Methods Mol Biol.* 511:107-142 (2009). Примеры неограничивающих анализов включают анализы на основе ПЦР, анализы гибридизации *in situ*, анализы проточной цитометрии и иммунологические или иммуногистохимические анализы.

[0158] Термин «контейнер» означает любую емкость и укупорку, подходящих для хранения, транспортировки, выдачи и/или обращения с соединением 1 или соединением 2. Неограничивающие примеры контейнеров включают пузырьки, ампулы, флаконы и шприцы.

[0159] Термин «вкладыш» означает носитель информации, сопровождающий фармацевтический продукт, который содержит описание того, как вводить продукт, а также данные о безопасности и эффективности, необходимые для того, чтобы позволить врачу, фармацевту и субъекту принять обоснованное решение относительно использования продукта. Вкладыш в упаковку обычно рассматривается для фармацевтического продукта как «этикетка».

[0160] В некоторых вариантах осуществления изобретения при комбинированном введении двух или более терапевтических агентов они могут оказывать синергетическое действие. Термины «синергический», «синергически» и их производные, такие как «синергический эффект», «синергическая комбинация» или «синергическая композиция», используемые здесь, относятся к обстоятельствам, при которых биологическая активность комбинации агента и по меньшей мере одного дополнительного терапевтического агента больше, чем сумма биологических активностей соответствующих агентов при индивидуальном введении. Например, термин «синергически эффективный», используемый здесь, относится к взаимодействию между соединением 1 или соединением 2 и другим терапевтическим агентом (агентами), которое приводит к тому, что общий эффект лекарственных средств превышает сумму индивидуальных эффектов от каждого лекарственного средства. Berenbaum, *Pharmacological Reviews* 41:93-141 (1989).

[0161] Синергизм может быть охарактеризован термином «индекс синергизма (SI)», который обычно может быть определен методом, описанным в F.C. Kull et al. *Applied*

Microbiology 9, 538 (1961), из соотношения, определяемого следующим выражением:

$$Q_a Q_A + Q_b Q_B = \text{Индекс синергизма (SI)}$$

где:

[0162]  $Q_A$  - концентрация компонента А, действующего отдельно, которая дает конечную точку в отношении компонента А;

[0163]  $Q_a$  - концентрация компонента А в смеси, при которой достигается конечная точка;

[0164]  $Q_B$  - концентрация компонента В, действующего отдельно, которая дает конечную точку в отношении компонента В; и

[0165]  $Q_b$  - концентрация компонента В в смеси, при которой достигается конечная точка.

[0166] Как правило, когда сумма  $Q_a/Q_A$  и  $Q_b/Q_B$  больше единицы, то это указывает на антагонизм. Когда сумма равна единице, то это указывает на аддитивность. Когда сумма меньше единицы, то имеет место синергизм. Чем ниже SI, тем сильнее синергизм, проявляемый конкретной смесью. Таким образом, «синергическая комбинация» имеет более высокую активность, чем можно было бы ожидать, основываясь на наблюдаемой активности отдельных компонентов при использовании их по отдельности. Кроме того, «синергически эффективное количество» компонента относится к количеству компонента, необходимому для проявления синергического эффекта, например, другого терапевтического агента, присутствующего в композиции.

[0167] Термины «прерывистое введение дозы», «режим прерывистого дозирования» и аналогичные термины, используемые здесь, относятся к прерывистому введению соединения 1 или соединения 2 субъекту. Например, введение соединения 1 или соединения 2 субъекту в понедельник, среду и пятницу, и отсутствие введения во вторник, четверг, субботу и воскресенье является неограничивающим иллюстративным режимом прерывистого дозирования.

[0168] Прерывистое введение дозы соединения 1 или соединения 2 может поддержать или улучшить эффективность, достигаемую при непрерывном введении, но с меньшими побочными эффектами, например с меньшей потерей массы тела. Режимы прерывистого введения дозы, применимые в настоящем изобретении, охватывают любой режим прерывистого введения, которая обеспечивает доставку терапевтически эффективного количества соединения 1 или соединения 2 субъекту, нуждающемуся в этом. В прерывистых режимах дозирования могут использоваться эквивалентные, более низкие или более высокие дозы соединения 1 или соединения 2, чем в режимах непрерывного дозирования. Преимущества прерывистого введения дозы соединения 1 или соединения 2 включают, но не ограничиваются этим, повышенную безопасность, снижение токсичности, например, меньшую потерю массы тела, повышенное воздействие, повышенную эффективность и/или повышенное восприятие субъекта. Эти преимущества могут быть реализованы при введении соединения 1 или соединения 2 в виде отдельного агента или при введении в комбинации с одним или несколькими необязательными терапевтическими

агентами. В день, когда соединение 1 или соединение 2 запланировано для введения субъекту, введение может происходить в виде однократной или разделенной дозы, например, один раз в день, два раза в день, три раза в день, четыре раза в день или более. Дозирование также можно осуществлять любым подходящим путем, например перорально, внутривенно или подкожно. В одном варианте осуществления соединения 1 или соединения 2 вводят субъекту перорально. В другом варианте осуществления соединения 1 или соединения 2 вводят субъекту один раз (QD) или дважды (BID) в день, когда запланировано введение соединения по изобретению.

[0169] Фраза «в комбинации», используемая в связи с введением субъекту соединения 1 или соединения 2 и одного или нескольких необязательных терапевтических агентов, означает, что субъекту можно вводить соединение 1 или соединение 2 и один или несколько необязательных терапевтических агентов вместе, например, как часть одной фармацевтической композиции или состава, или по отдельности, например, как часть двух или более отдельных фармацевтических композиций или составов. Фраза «в комбинации», используемая в связи с введением субъекту соединения 1 или соединения 2 и одного или нескольких необязательных терапевтических агентов, подразумевает, таким образом, введение соединения 1 или соединения 2 и одного или нескольких необязательных терапевтических агентов последовательно, при этом соединения 1 или соединения 2 и один или несколько необязательных терапевтических агентов вводят субъекту в разное время, или их вводят одновременно или по существу одновременно. Последовательное или по существу одновременное введение соединения 1 или соединения 2 и одного или нескольких необязательных терапевтических агентов можно осуществлять любым подходящим путем, включая, но не ограничиваясь этим, пероральный, внутривенный, подкожный, внутримышечный и т.д. Соединение 2 и один или несколько необязательных терапевтических агентов можно вводить одним и тем же путем или разными путями. Например, один или более необязательных терапевтических агентов в комбинации можно вводить внутривенной инъекцией, в то время как соединения 1 в комбинации можно вводить перорально. Соединение 1 или соединения 2 и один или несколько необязательных терапевтических агентов также можно вводить попеременно. В одном варианте осуществления соединения 1 или соединения 2 и один или несколько необязательных терапевтических агентов вводят субъекту отдельно, например, как часть двух или более отдельных фармацевтических композиций или составов.

[0170] Термин «коронавирус человека», используемый в настоящем документе, относится к вирусу с положительной цепью РНК, который имеет липидную оболочку, усеянную выступами в форме булавы, которые инфицируют людей, и его мутантным штаммам. Sexton et al., *Journal of Virology* 90:7415-7428 (2016).

[0171] Используемые здесь термины «HCoV-229E», «HCoVOC43», «HCoV-NL63», «HCoV-NKU1», «SARS-CoV», «MERS-CoV» и «SARS-CoV-2» относятся к коронавирусным патогенам, которые, как известно, инфицируют людей. Lim et al., *Diseases* 2016, 4, 26; doi:10.3390/diseases4030026; Lai et al., *International Journal of Antimicrobial Agent*

55:1-9 (2020).

[0172] Термины «синдром острого респираторного дистресс-синдрома» или «ARDS» в контексте настоящего описания относятся к состоянию легких, которое, среди прочего, приводит к снижению уровня кислорода в крови. Raniei et al., JAMA 307:2526-2533 (2012).

[0173] Термины «синдром системной воспалительной реакции» или «SIRS» в контексте настоящего описания относятся к воспалительному состоянию, поражающему весь организм. Jaffer et al., HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth. 2: 161-175 (2010). Осложнения SIRS включают, помимо прочего, острое повреждение почек, шок и синдром полиорганной дисфункции. Проявления SIRS включают, помимо прочего, температуру тела ниже 36°C (96,8°F) или выше 38°C (100,4°F); частоту сердечных сокращений более 90 ударов в минуту; тахипноэ (высокая частота дыхания), более 20 вдохов в минуту; или артериальное парциальное давление углекислого газа менее 4,3 кПа (32 мм рт. ст.); и количество лейкоцитов менее 4000 клеток/мм<sup>3</sup> (4×10<sup>9</sup> клеток/л) или более 12000 клеток/мм<sup>3</sup> (12×10<sup>9</sup> клеток/л). Когда соблюдены два или более из этих критериев с признаками инфекции или без них, у пациентов может быть диагностирован SIRS. Bone et al., Chest 101:1644-1655 (1992).

[0174] Термин «коронавирусное заболевание 2019» или «COVID-19», используемый здесь, относится к вирусному респираторному заболеванию, вызванному SARS-CoV-2.

[0175] Термины «уровень», «уровень экспрессии» и т.п. используются взаимозаменяемо и относятся к количеству цитокина, присутствующего у субъекте или в биологическом образце, взятом у субъекта.

[0176] Термин «сниженный уровень» и т.п., используемый здесь, относится к общему снижению уровня цитокина у субъекта или в биологическом образце, взятом у субъекта, по сравнению с эталонным значением или в другом биологическом образце, взятом у субъекта на величину от приблизительно 1% до приблизительно 1000%, например, от приблизительно 1% до приблизительно 300%, от приблизительно 1% до приблизительно 100%, от приблизительно 5% до приблизительно 75% или от приблизительно 30% до приблизительно 70%. В одном варианте осуществления изобретения сниженный уровень относится к общему снижению уровня цитокина у субъекта или в биологическом образце, взятом у субъекта, по сравнению с эталоном значение или другим биологическим образцом от субъекта на величину, составляющую приблизительно на 5%, приблизительно 10%, приблизительно 15%, приблизительно 20%, приблизительно 25%, приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45%, приблизительно 50%, приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95%, приблизительно 100%, приблизительно 125%, приблизительно 150%, приблизительно 175%, приблизительно 200%, приблизительно 225%, приблизительно 250%, приблизительно 275%, приблизительно 300% или приблизительно 500%.

[0177] Термин «повышенный уровень» и т.п., используемый здесь, относится к

общему увеличению уровня цитокина у субъекта или в биологическом образце, взятом у субъекта, по сравнению с эталонным значением или в другом биологическом образце, взятом у субъекта на величину от приблизительно 1% до приблизительно 1000%, например, от приблизительно 1% до приблизительно 300%, от приблизительно 1% до приблизительно 100%, от приблизительно 5% до приблизительно 50% или от приблизительно 30% до приблизительно 70%. В одном варианте осуществления изобретения повышенный уровень относится к общему увеличению уровня цитокина у субъекта или в биологическом образце, взятом у субъекта, по сравнению с эталоном значение или другим биологическим образцом от субъекта на величину, составляющую приблизительно на 5%, приблизительно 10%, приблизительно 15%, приблизительно 20%, приблизительно 25%, приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45%, приблизительно 50%, приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95%, приблизительно 100%, приблизительно 125%, приблизительно 150%, приблизительно 175%, приблизительно 200%, приблизительно 225%, приблизительно 250%, приблизительно 275%, приблизительно 300% или приблизительно 500%.

[0178] Термин «эталонное значение», используемый здесь, относится к заранее определенному значению количества цитокина, присутствующего у субъекта, не имеющего воспалительного состояния или заболевания легких, вызванного вирусной инфекцией, острого воспаления легких или интерстициальное заболевание легких или в биологическом образце, взятом у субъекта, не имеющего воспалительного состояния или заболевания легких, вызванного вирусной инфекцией, острого воспаления легких или интерстициальное заболевание легких. Специалисту в данной области техники понятно, что эталонное значение заранее определено и установлено для удовлетворения требований, например, в отношении специфичности и/или чувствительности конкретного анализа обнаружения цитокина, используемого для количественного определения цитокина. Например, может быть так, что чувствительность или специфичность анализа должны быть установлены в определенных пределах, например, 80%, 90% или 95%. Эти требования также могут быть определены с точки зрения положительных или отрицательных прогностических значений. Тем не менее, основываясь на принципах настоящего изобретения, всегда можно получить эталонное значение, удовлетворяющее этим требованиям. В одном варианте осуществления изобретения эталонное значение определяют у здоровых людей. Эталонное значение в одном варианте осуществления изобретения было заранее определено в отношении формы заболевания у субъекта, например, воспалительного состояния или заболевания легких, вызванного вирусной инфекцией. В некоторых вариантах осуществления изобретения эталонное значение может быть установлено в отношении любого процента, например, от 25% до 75% от общего распределения значений в исследуемом заболевании. В других вариантах осуществления эталонный уровень может быть установлен, например, на медиану, терцили, квартили или квинтили, как определено из общего распределения значений в исследуемой нозологической единице или в



конкретной популяции. В одном варианте осуществления изобретения эталонное значение устанавливается равным среднему значению, определенному из общего распределения значений в исследуемом заболевании. В одном варианте осуществления эталонное значение может зависеть от пола пациента, например мужчины и женщины могут иметь разные контрольные уровни и/или тяжесть состояния или заболевания субъекта.

[0179] Уровни экспрессии цитокинов можно определить с помощью одного из ряда известных способов анализа *in vitro*, таких как анализы на основе ПЦР, анализы гибридизации *in situ*, анализы проточной цитометрии, иммунологические или иммуногистохимические анализы. В одном варианте осуществления уровни экспрессии цитокинов определяют с помощью количественной ПЦР, протеомики, иммунологических методов, протеомики, например, ELISA, твердофазного иммуноферментного пятна (ELIspot), анализов с использованием матрицы антител и анализов на основе микрошариков, проточной цитометрии или микрожидкостной платформы. В другом варианте осуществления изобретения уровни экспрессии цитокинов определяют с помощью иммунологического анализа, например, ELISA.

[0180] На примере использования в качестве неограничивающего иллюстративного цитокина IL-4 подходящие методики включают метод определения уровня IL-4 или рецептора IL-4 в образце путем контакта биологического образца с агентом, способным к связыванию IL-4 или рецептора IL-4, и обнаружение образования комплекса агента и IL-4 или рецептора IL-4. Агент может быть любой подходящей связывающей молекулой, например антителом, полипептидом, пептидом, олигонуклеотидом, аптамером или малой молекулой, и необязательно может быть помечен для обеспечения обнаружения, например, путем визуализации образовавшихся комплексов. Подходящие метки и средства их обнаружения хорошо известны специалистам в данной области, и они включают флуоресцентные метки (например, флуоресцеин, родамин, эозин и NDB, зеленый флуоресцентный белок (GFP), хелаты редкоземельных элементов, таких как европий (Eu), тербий (Tb) и самария (Sm), тетраметил родамин, техасский красный, 4-метил-умбеллиферон, 7-амино-4-метил кумарин,  $Cu^3$ ,  $Cu^5$ ), изотопные маркеры, радиоизотопы (например,  $^{32}P$ ,  $^{33}P$ ,  $^{35}S$ ), хемилюминесцентные метки (например, сложный эфир акридиния, люминол, изолюминол), ферменты (например, пероксидаза, щелочная фосфатаза, глюкозооксидаза, бета-галактозидаза, люцифераза), антитела, лиганды и рецепторы. Методы обнаружения хорошо известны специалистам в данной области, и они могут быть выбраны в соответствии с метящим агентом. Подходящие методики включают ПЦР-амплификацию олигонуклеотидных меток, масс-спектрометрию, определение флуоресценции или окраски, например, при ферментативном превращении субстрата репортерным белком, или определение радиоактивности. Анализы могут быть сконфигурированы для количественного определения количества IL-4 или рецептора IL-4 в образце. Количественное количество IL-4 или рецептора IL-4 в исследуемом образце от субъекта можно сравнить с эталонными значениями или с другим образцом от субъекта, и это сравнение можно использовать для определения того, содержит ли исследуемый

образец количество IL-4 или рецептора IL-4, который выше или ниже, чем эталонное значение или по сравнению с другим образцом с выбранной степенью статистической значимости. В одном варианте осуществления изобретения, например, количество IL-4 в биологическом образце, взятом у субъекта до введения соединения 1 или соединения 2, можно сравнить с количеством IL-4 в биологическом образце, взятом у субъекта после введения соединения 1 или соединения 2, например, через 1 день, через 2 дня, через 3 дня, через 4 дня, через 5 дней, через 6 дней, через 1 неделю, через 2 недели, через 3 недели или через 4 недели после введения.

[0181] Биологический образец, полученный от субъекта, может быть любого типа. Образец может быть взят из любой ткани или телесной жидкости, например, из образца крови, образца, полученного из крови, образца сыворотки, образца лимфы, образца спермы, образца слюны, образца синовиальной жидкости. Образец, полученный из крови, может представлять собой выбранную фракцию крови субъекта, например, выбранную фракцию, содержащую клетки, или фракцию плазмы или сыворотки. Образец может включать образец ткани или биопсию, или клетки, выделенные от субъекта. Образцы могут быть получены известными методами, такими как биопсия или аспирация иглой. Биологические образцы можно хранить и/или обрабатывать для последующего определения уровней экспрессии цитокинов.

[0182] В некоторых вариантах осуществления изобретения биологический образец представляет собой образец легочной ткани. В других вариантах осуществления биологический образец представляет собой жидкость бронхоальвеолярного лаважа.

[0183] Используемый здесь термин «IP-10» относится к цитокину, кодируемому геном CXCL10. IP-10 также известен как хемокиновый лиганд 10 с мотивом CXC (CXCL10) или малый индуцибельный цитокин B10.

[0184] Используемый здесь термин «IL-4» относится к цитокину, известному как интерлейкин 4.

[0185] Используемый здесь термин «IFN $\alpha$ 2» относится к цитокину, кодируемому геном IFNA2. IFN $\alpha$ 2 также известен как интерферон альфа-2.

[0186] Используемый здесь термин «IFN $\gamma$ » относится к цитокину, кодируемому геном IFNG. IFN $\gamma$  также известен как интерферон типа II или гамма-интерферон.

[0187] Используемый здесь термин «TNF $\alpha$ » относится к цитокину, известному как фактор некроза опухоли альфа или TNF-альфа.

[0188] Термин «MCP1», используемый здесь, относится к цитокину, также известному как хемоаттрактантный белок моноцитов 1, хемокиновый (с мотивом CC) лиганд 2 (CCL2) или малый индуцируемый цитокин A2.

[0189] Термин «IL-6» относится к цитокину, кодируемому геном IL-6. IL-6 также известен как интерлейкин-6.

[0190] Термин «MIP1- $\alpha$ », используемый здесь, относится к цитокину, кодируемому геном CCL. MIP1- $\alpha$  также известен как макрофагальный воспалительный белок 1-альфа или хемокиновый (с мотивом CC) лиганд 3 (CCL3).

[0191] Термин «IL-12p40» относится к цитокину, кодируемому геном IL-12B. IL-12p40 также известен как IL-12B, фактор 2 стимуляции естественных клеток-киллеров, фактор созревания цитотоксических лимфоцитов p40 или субъединица интерлейкина-12 p40.

[0192] Термин «CXCL 9» относится к цитокину, известному как монокин, индуцируемый гамма-интерфероном (MIG).

[0193] Термин «RANTES», используемый здесь, относится к цитокину, кодируемому геном CCL5.

[0194] Термин «CD45», используемый в настоящем документе, относится к трансмембранной протеинтирозинфосфатазе, также известной как общий антиген лейкоцитов, панлейкоцитарный маркер.

#### V. Конкретные варианты осуществления изобретения

[0195] В изобретении представлены следующие конкретные варианты осуществления в отношении снижения уровня IP-10, IL-4, IFN $\alpha$ 2, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , MCP1, IL-6, MIP1- $\alpha$ , IL-12p40, CXCL 9, RANTES, CD45<sup>+</sup> клеток, Т-клеток или нейтрофилов или их комбинации у субъекта, нуждающегося в этом.

[0196] Вариант 1. Способ снижения уровня IP-10, IL-4, IFN $\alpha$ 2, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , MCP1, IL-6 или MIP1- $\alpha$ , IL-12p40, CXCL 9, RANTES, CD45<sup>+</sup> клеток, Т-клеток или нейтрофилов, или их комбинации у субъекта, нуждающегося в этом, где способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения 1 или соединения 2, при этом у субъекта имеется воспалительное состояние или заболевание легких, вызванное вирусной инфекцией, острое воспаление легких или интерстициальное заболевание легких.

[0197] Вариант 2. Способ по варианту 1, где у субъекта имеется воспалительное состояние или заболевание легких, вызванное вирусной инфекцией.

[0198] Вариант 3. Способ по варианту 2, где вирусная инфекция представляет собой коронавирусную инфекцию человека, инфекцию, вызванную вирусом гриппа, или инфекцию, вызванную вирусом ВИЧ.

[0199] Вариант 4. Способ по варианту 3, где коронавирус человека представляет собой HCoV-229E, HCoVOC43, HCoV-NL63, HCoV-NKU1, SARS-CoV, MERS-CoV или SARS-CoV-2 или их мутантный штамм.

[0200] Вариант 5. Способ по варианту 4, где коронавирус человека представляет собой SARS-CoV-2.

[0201] Вариант 6. Способ по варианту 5, где коронавирус человека представляет собой мутантный штамм SARS-CoV2.

[0202] Вариант 7. Способ по любому из вариантов 2-6, где воспалительное состояние или заболевание легких, вызванное вирусной инфекцией, представляет собой гиперцитокинемию, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, пневмонию, острый респираторный дистресс-синдром или синдром системной воспалительной реакции.

[0203] Вариант 8. Способ по варианту 7, где воспалительное состояние или заболевание легких, вызванное вирусной инфекцией, представляет собой острый

респираторный дистресс-синдром.

[0204] Вариант 9. Способ по варианту 1, где у субъекта имеется острое воспаление легких.

[0205] Вариант 10. Способ по варианту 9, где острое воспаление легких представляет собой пневмонию или острый респираторный дистресс-синдром.

[0206] Вариант 11. Способ по варианту 1, где у субъекта имеется интерстициальное заболевание легких.

[0207] Вариант 12. Способ по варианту 11, где интерстициальное заболевание легких представляет собой идиопатический легочный фиброз.

[0208] Вариант 13. Способ по любому из вариантов 1-12, дополнительно включающий введение субъекту одного или нескольких необязательных терапевтических агентов.

[0209] Вариант 14. Способ по любому из вариантов 1-13, включающий введение субъекту гидрохлоридной соли рацемата 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона.

[0210] Вариант 15. Способ по варианту 14, где субъекту вводят гидрохлоридную соль рацемата 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона в виде пероральной суспензии.

[0211] Вариант 16. Способ по варианту 15, где субъекту вводят один раз в день от приблизительно 5 до приблизительно 25 мл пероральной суспензии, содержащей приблизительно 15 мг гидрохлоридной соли рацемата 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона на мл.

[0212] Вариант 17. Способ по любому из вариантов 1-16, где уровень IP-10 снижается.

[0213] Вариант 18. Способ по любому из вариантов 1-17, где уровень IL-4 снижается.

[0214] Вариант 19. Способ по любому из вариантов 1-18, где уровень IFN $\alpha$ 2 снижается.

[0215] Вариант 20. Способ по любому из вариантов 1-19, где уровень IFN $\gamma$  снижается.

[0216] Вариант 21. Способ по любому из вариантов 1-20, где уровень TNF $\alpha$  снижается.

[0217] Вариант 22. Способ по любому из вариантов 1-21, где уровень MCP1 снижается.

[0218] Вариант 23. Способ по любому из вариантов 1-22, где уровень IL-6 снижается.

[0219] Вариант 24. Способ по любому из вариантов 1-23, где уровень MIP1- $\alpha$  снижается.

[0220] Вариант 25. Способ по любому из вариантов 1-24, где уровень IP-10, IL-4, IFN $\alpha$ 2, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , MCP1, IL-6 или MIP1- $\alpha$ , или их комбинацию измеряют иммунологическими методами, например, ELISA.

[0221] Вариант 26. Способ по любому из вариантов 1-25, где уровень IP-10, IL-4,

IFN $\alpha$ 2, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , MCP1, IL-6 или MIP1- $\alpha$ , или их комбинации, снижается на величину от приблизительно 1% до приблизительно 100%, например, приблизительно на 5% до приблизительно 95%, например, приблизительно на 10% до приблизительно 90%, например, приблизительно на 20% до приблизительно 85%, например, приблизительно на 30% до приблизительно 70%, например, приблизительно 5%, приблизительно 10%, приблизительно 15%, приблизительно 20%, приблизительно 25%, приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45%, приблизительно 50%, приблизительно 55% %, приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90% или приблизительно 95%.

[0222] Вариант 27. Способ по варианту 26, где уровень IP-10 снижается от приблизительно на 20% до приблизительно на 85%.

[0223] Вариант 28. Способ по вариантам 26 или 27, где уровень IL-4 снижается приблизительно на 20-85%.

[0224] Вариант 29. Способ по любому из вариантов 26-28, где уровень IFN $\alpha$ 2 снижается приблизительно на 20-85%.

[0225] Вариант 30. Способ по любому из вариантов 26-29, где уровень IFN $\gamma$  снижается приблизительно на 20-85%.

[0226] Вариант 31. Композиция, содержащая (i) соединение 1 и фармацевтически приемлемый носитель; или (ii) соединение 2 и фармацевтически приемлемый носитель для применения при снижении уровня IP-10, IL-4, IFN $\alpha$ 2, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , MCP1, IL-6, MIP1- $\alpha$ , IL-12p40, CXCL 9, RANTES, CD45<sup>+</sup> клеток, нейтрофилов или Т-клеток, или их комбинации у субъекта, при этом у субъекта имеется воспалительное состояние или заболевание легких, вызванное вирусной инфекцией, острое воспаление легких или интерстициальное заболевание легких.

[0227] Вариант 32. Композиция по варианту 31, где у субъекта имеется воспалительное состояние или заболевание легких, вызванное вирусной инфекцией.

[0228] Вариант 33. Композиция по варианту 32, где вирусная инфекция представляет собой коронавирусную инфекцию человека, инфекцию, вызванную вирусом гриппа, или инфекцию, вызванную вирусом ВИЧ.

[0229] Вариант 34. Композиция по варианту 33, где коронавирус человека представляет собой HCoV-229E, HCoVOC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1, SARS-CoV, MERS-CoV или SARS-CoV-2 или их мутантный штамм.

[0230] Вариант 35. Композиция по варианту 34, где коронавирус человека представляет собой SARS-CoV-2.

[0231] Вариант 36. Композиция по варианту 35, где коронавирус человека представляет собой мутантный штамм SARS-CoV2.

[0232] Вариант 37. Композиция по любому из вариантов 32-36, где воспалительное состояние или заболевание легких, вызванное вирусной инфекцией, представляет собой гиперцитокинемию, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, пневмонию, острый

респираторный дистресс-синдром или синдром системной воспалительной реакции.

[0233] Вариант 38. Композиция по варианту 37, где воспалительное состояние или заболевание легких, вызванное вирусной инфекцией, представляет собой острый респираторный дистресс-синдром.

[0234] Вариант 39. Композиция по варианту 31, где у субъекта имеется острое воспаление легких.

[0235] Вариант 40. Композиция по варианту 39, где острое воспаление легких представляет собой пневмонию или острый респираторный дистресс-синдром.

[0236] Вариант 41. Композиция по варианту 31, где у субъекта имеется интерстициальное заболевание легких.

[0237] Вариант 42. Композиция по варианту 41, где интерстициальное заболевание легких представляет собой идиопатический легочный фиброз.

[0238] Вариант 43. Композиция по любому из вариантов 31-42, где композицию вводят субъекту с одним или несколькими необязательными терапевтическими агентами.

[0239] Вариант 44. Композиция по любому из вариантов 31-43, включающая введение гидрохлоридной соли рацемата 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона субъекту.

[0240] Вариант 45. Композиция по варианту 44, где субъекту вводят гидрохлоридную соль рацемата 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона в виде пероральной суспензии.

[0241] Вариант 46. Композиция по варианту 45, где субъекту вводят один раз в день от приблизительно 5 мл до приблизительно 25 мл пероральной суспензии, содержащей приблизительно 15 мг гидрохлоридной соли рацемата 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион на мл.

[0242] Вариант 47. Композиция по любому из вариантов 31-46, где уровень IP-10 снижается.

[0243] Вариант 48. Композиция по любому из вариантов 31-47, где уровень IL-4 снижается.

[0244] Вариант 49. Композиция по любому из вариантов 31-48, где уровень IFN $\alpha$ 2 снижается.

[0245] Вариант 50. Композиция по любому из вариантов 31-49, где уровень IFN $\gamma$  снижается.

[0246] Вариант 51. Композиция по любому из вариантов 31-50, где уровень TNF $\alpha$ .

[0247] Вариант 52. Композиция по любому из вариантов 31-51, где уровень MCP1 снижается.

[0248] Вариант 53. Композиция по любому из вариантов 31-52, где уровень IL-6 снижается.

[0249] Вариант 54. Композиция по любому из вариантов 31-53, где уровень MIP1- $\alpha$  снижается.

[0250] Вариант 55. Композиция по любому из вариантов 31-44, где уровень IP-10,

IL-4, IFN $\alpha$ 2, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , MCP1, IL-6 или MIP1- $\alpha$ , или их комбинации измеряют количественным ПЦР, протеомикой, иммунологическими методами, протеомикой, например, ELISA, твердофазным иммуноферментным анализом (ELIspot), матричным анализом антител и анализом на основе микрошариков, проточной цитометрией или микрожидкостной платформой.

[0251] Вариант 56. Композиция по любому из вариантов 31-55, где уровень IP-10, IL-4, IFN $\alpha$ 2, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , MCP1, IL6 или MIP1- $\alpha$ , или их комбинации, снижается на величину от приблизительно 1% до приблизительно 100%.

[0252] Вариант 57. Композиция по варианту 56, где уровень IP-10 снижается на величину от приблизительно 20% до приблизительно 85%.

[0253] Вариант 58. Композиция по вариантам 56 или 57, где уровень IL-4 снижается приблизительно на 20-85%.

[0254] Вариант 59. Композиция по вариантам 56-58, где уровень IFN $\alpha$ 2 снижается приблизительно на 20-85%.

[0255] Вариант 60. Композиция по любому из вариантов 56-59, где уровень IFN $\gamma$  снижается приблизительно на 20-85%.

[0256] Вариант 61. Соединение 1 или соединение 2 для применения при снижении уровня IP-10, IL-4, IFN $\alpha$ 2, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , MCP1, IL-6, MIP1- $\alpha$ , IL-12p40, CXCL 9, RANTES, CD45+ клеток, нейтрофилов или Т-клеток, или их комбинации у субъекта, где у субъекта имеется воспалительное состояние или заболевание легких, вызванное вирусной инфекцией, острое воспаление легких или интерстициальное заболевание легких.

[0257] Вариант 62. Соединение 1 или соединение 2 для применения по варианту 61, где у субъекта имеется воспалительное состояние или заболевание легких, вызванное вирусной инфекцией.

[0258] Вариант 63. Соединение 1 или соединение 2 для применения по варианту 62, где вирусная инфекция представляет собой коронавирусную инфекцию человека, инфекцию, вызванную вирусом гриппа, или инфекцию, вызванную вирусом ВИЧ.

[0259] Вариант 64. Соединение 1 или соединение 2 для применения по варианту 63, где коронавирус человека представляет собой HCoV-229E, HCoVOC43, HCoVNL 63, HCoV-NKU1, SARS-CoV, MERS-CoV или SARS-CoV-2 или их мутантный штамм.

[0260] Вариант 65. Соединение 1 или соединение 2 для применения по варианту 64, где коронавирус человека представляет собой SARS-CoV-2.

[0261] Вариант 66. Соединение 1 или соединение 2 для применения по варианту 65, где коронавирус человека представляет собой мутантный штамм SARS-CoV2.

[0262] Вариант 67. Соединение 1 или соединение 2 для применения любому из вариантов 62-66, где воспалительное состояние или заболевание легких, вызванное вирусной инфекцией, представляет собой гиперцитокинемию, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, пневмонию, острый респираторный дистресс-синдром или синдром системной воспалительной реакции.

[0263] Вариант 68. Соединение 1 или соединение 2 для применения по варианту 67,

где воспалительное состояние или заболевание легких, вызванное вирусной инфекцией, представляет собой острый респираторный дистресс-синдром.

[0264] Вариант 69. Соединение 1 или соединение 2 для применения по варианту 61, где у субъекта имеется острое воспаление легких.

[0265] Вариант 70. Соединение 1 или соединение 2 для применения по варианту 69, где острое воспаление легких представляет собой пневмонию или острый респираторный дистресс-синдром.

[0266] Вариант 71. Соединение 1 или соединение 2 для применения по варианту 61, где у субъекта имеется интерстициальное заболевание легких.

[0267] Вариант 72. Соединение 1 или соединение 2 для применения по варианту 71, где интерстициальное заболевание легких представляет собой идиопатический легочный фиброз.

[0268] Вариант 73. Соединение 1 или соединение 2 для применения по любому из вариантов 61-72, дополнительно включающее введение субъекту одного или нескольких необязательных терапевтических агентов.

[0269] Вариант 74. Соединение 1 или соединение 2 для применения по любому из вариантов 61-73, включающее введение субъекту гидрохлоридной соли рацемата 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона.

[0270] Вариант 75. Соединение 1 или соединение 2 для применения по варианту 74, где гидрохлоридная соль рацемата 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона предназначена для введения субъекту в виде пероральной суспензии.

[0271] Вариант 76. Соединение 1 или соединение 2 для применения по варианту 75, где субъекту вводят один раз в день от приблизительно 5 мл до приблизительно 25 мл пероральной суспензии, содержащей приблизительно 15 мг гидрохлоридной соли рацемата 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона на мл.

[0272] Вариант 77. Соединение 1 или соединение 2 для применения по любому из вариантов 61-76, где уровень IP-10 снижается.

[0273] Вариант 78. Соединение 1 или соединение 2 для применения по любому из вариантов 61-77, где уровень IL-4 снижается.

[0274] Вариант 79. Соединение 1 или соединение 2 для применения по любому из вариантов 61-78, где уровень IFN $\alpha$ 2 снижается.

[0275] Вариант 80. Соединение 1 или соединение 2 для применения по любому из вариантов 61-79, где уровень IFN $\gamma$  снижается.

[0276] Вариант 81. Соединение 1 или соединение 2 для применения по любому из вариантов 61-80, где уровень TNF $\alpha$  снижается.

[0277] Вариант 82. Соединение 1 или соединение 2 для применения по любому из вариантов 61-81, где уровень MCP1 снижается.

[0278] Вариант 83. Соединение 1 или соединение 2 для применения по любому из



вариантов 61-82, где уровень IL-6 снижается.

[0279] Вариант 84. Соединение 1 или соединение 2 для применения по любому из вариантов 61-83, где уровень MIP1- $\alpha$  снижается.

[0280] Вариант 85. Соединение 1 или соединение 2 для применения по любому из вариантов 61-84, где уровень IP-10, IL-4, IFN $\alpha$ 2, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , MCP1, IL-6 или MIP1- $\alpha$ , или их комбинации, измеряют иммунологическими методами, например, ELISA.

[0281] Вариант 86. Соединение 1 или соединение 2 для применения по любому из вариантов 61-85, где уровень IP-10, IL-4, IFN $\alpha$ 2, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , MCP1, IL-6 или MIP1- $\alpha$ , или их комбинации, снижается на величину от приблизительно от 1% до приблизительно 100%, например, приблизительно от 5% до приблизительно 95%, например, от приблизительно 10% до приблизительно 90%, например, от приблизительно 20% до приблизительно 85%, например, от приблизительно 30% до приблизительно 70%. %, например, приблизительно 5%, приблизительно 10%, приблизительно 15%, приблизительно 20%, приблизительно 25%, приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45%, приблизительно 50%, приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90% или приблизительно 95%.

[0282] Вариант 87. Соединение 1 или соединение 2 для применения по варианту 86, где уровень IP-10 снижается от приблизительно 20% до приблизительно 85%.

[0283] Вариант 88. Соединение 1 или соединение 2 для применения по вариантам 86 или 87, где уровень IL-4 снижается приблизительно на 20-85%.

[0284] Вариант 89. Соединение 1 или соединение 2 для применения по любому из вариантов 86-88, где уровень IFN $\alpha$ 2 снижается приблизительно на 20-85%.

[0285] Вариант 90. Соединение 1 или соединение 2 для применения по любому из вариантов 86-89, где уровень IFN $\gamma$  снижается приблизительно на 20-85%.

[0286] Вариант 91. Применение соединения 1 или соединения 2 в изготовлении лекарственного средства для снижения уровня IP-10, IL-4, IFN $\alpha$ 2, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , MCP1, IL-6, MIP1- $\alpha$ , IL-12p40, CXCL 9, RANTES, CD45+клеток, Т-клеток или нейтрофилов, или их комбинации у субъекта, при этом у субъекта имеется воспалительное состояние или заболевание легких, вызванное вирусной инфекцией, острое воспаление легких или интерстициальное заболевание легких.

[0287] Вариант 92. Применение по варианту 91, где у субъекта имеется воспалительное состояние или заболевание легких, вызванное вирусной инфекцией.

[0288] Вариант 93. Применение по варианту 92, где вирусная инфекция представляет собой коронавирусную инфекцию человека, инфекцию, вызванную вирусом гриппа, или инфекцию, вызванную вирусом ВИЧ.

[0289] Вариант 94. Применение по варианту 93, где коронавирус человека представляет собой HCoV-229E, HCoVOC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1, SARS-CoV, MERS-CoV или SARS-CoV-2 или их мутантный штамм.

[0290] Вариант 95. Применение по варианту 94, где коронавирус человека

представляет собой SARS-CoV-2.

[0291] Вариант 96. Применение по варианту 95, где коронавирус человека представляет собой мутантный штамм SARS-CoV2.

[0292] Вариант 97. Применение по любому из вариантов 92-96, где воспалительное состояние или заболевание легких, вызванное вирусной инфекцией, представляет собой гиперцитокинемию, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, пневмонию, острый респираторный дистресс-синдром или синдром системной воспалительной реакции.

[0293] Вариант 98. Применение по варианту 97, где воспалительное состояние или заболевание легких, вызванное вирусной инфекцией, представляет собой острый респираторный дистресс-синдром.

[0294] Вариант 99. Применение по варианту 91, где у субъекта имеется острое воспаление легких.

[0295] Вариант 100. Применение по варианту 99, где острое воспаление легких представляет собой пневмонию или острый респираторный дистресс-синдром.

[0296] Вариант 101. Применение по варианту 91, где у субъекта имеется интерстициальное заболевание легких.

[0297] Вариант 102. Применение по варианту 101, где интерстициальное заболевание легких представляет собой идиопатический легочный фиброз.

[0298] Вариант 103. Применение по любому из вариантов 91-102, дополнительно включающее введение субъекту одного или нескольких необязательных терапевтических агентов.

[0299] Вариант 104. Применение по любому из вариантов 91-103, включающее введение субъекту гидрохлоридной соли рацемата 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона.

[0300] Вариант 105. Применение по варианту 104, где гидрохлоридная соль рацемата 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона предназначена для введения субъекту в виде пероральной суспензии.

[0301] Вариант 106. Применение по варианту 105, где субъекту вводят один раз в день от приблизительно 5 до приблизительно 25 мл пероральной суспензии, содержащей приблизительно 15 мг гидрохлоридной соли рацемата 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион на мл.

[0302] Вариант 107. Применение по любому из вариантов 91-106, где уровень IP-10 снижается.

[0303] Вариант 108. Применение по любому из вариантов 91-107, где уровень IL-4 снижается.

[0304] Вариант 109. Применение по любому из вариантов 91-108, где уровень IFN $\alpha$ 2 снижается.

[0305] Вариант 110. Применение по любому из вариантов 91-109, где уровень IFN $\gamma$  снижается.

[0306] Вариант 111. Применение по любому из вариантов 91-110, где уровень TNF $\alpha$

снижается.

[0307] Вариант 112. Применение по любому из вариантов 91-111, где уровень MCP1 снижается.

[0308] Вариант 113. Применение по любому из вариантов 91-112, где уровень IL-6 снижается.

[0309] Вариант 114. Применение по любому из вариантов 91-113, где уровень MIP1- $\alpha$  снижается.

[0310] Вариант 115. Применение по любому из вариантов 91-114, где уровень IP-10, IL-4, IFN $\alpha$ 2, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , MCP1, IL-6 или MIP1- $\alpha$ , или их комбинации измеряют иммунологическими методами, например, ELISA.

[0311] Вариант 116. Применение по любому из вариантов 91-115, где уровень IP-10, IL-4, IFN $\alpha$ 2, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , MCP1, IL-6 или MIP1 $\alpha$  или их комбинации, снижается на величину от приблизительно 1% до приблизительно 100%, например, приблизительно на 5% до приблизительно 95%, например, приблизительно на 10% до приблизительно 90%, например, приблизительно на 20% до приблизительно 85%, например, приблизительно на 30% до приблизительно 70%, например, приблизительно 5%, приблизительно 10%, приблизительно 15%, приблизительно 20%, приблизительно 25%, приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45%, приблизительно 50%, приблизительно 55% %, приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90% или приблизительно 95%.

[0312] Вариант 117. Применение по варианту 116, где уровень IP-10 снижается на величину от приблизительно 20% до приблизительно 85%.

[0313] Вариант 118. Применение по вариантам 116 или 117, где уровень IL-4 снижается на величину от приблизительно 20% до приблизительно 85%.

[0314] Вариант 119. Применение по любому из вариантов 116-118, где уровень IFN $\alpha$ 2 снижается приблизительно на 20-85%.

[0315] Вариант 120. Применение по любому из вариантов 116-119, где уровень IFN $\gamma$  снижается приблизительно на 20-85%.

[0316] Вариант 121. Набор, содержащий соединение 1 или соединение 2 в контейнере и инструкции по введению соединения 1 или соединения 2 субъекту, имеющему повышенный уровень IP-10, IL-4, IFN $\alpha$ 2, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , MCP1, IL-6, MIP1- $\alpha$ , IL-12p40, CXCL 9, RANTES, CD45+клеток, нейтрофилов или Т-клеток, или их комбинацию, где у субъекта имеется воспалительное состояние или заболевание легких, вызванное вирусной инфекцией, острое воспаление легких или интерстициальное заболевание легких.

[0317] Вариант 122. Набор по варианту 121, где у субъекта имеется воспалительное состояние или заболевание легких, вызванное вирусной инфекцией.

[0318] Вариант 123. Набор по варианту 122, где вирусная инфекция представляет собой коронавирусную инфекцию человека, инфекцию, вызванную вирусом гриппа, или инфекцию, вызванную вирусом ВИЧ.

[0319] Вариант 124. Набор по варианту 123, где коронавирус человека представляет собой HCoV-22 9E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-NKU1, SARS-CoV, MERS-CoV или SARS-CoV-2 или их мутантный штамм.

[0320] Вариант 125. Набор по варианту 124, где коронавирус человека представляет собой SARS-CoV-2.

[0321] Вариант 126. Набор по варианту 125, где коронавирус человека представляет собой мутантный штамм SARS-CoV2.

[0322] Вариант 127. Набор по любому из вариантов 122-126, где воспалительное состояние или заболевание легких, вызванное вирусной инфекцией, представляет собой гиперцитокинемию, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, пневмонию, острый респираторный дистресс-синдром или синдром системной воспалительной реакции.

[0323] Вариант 128. Набор по варианту 127, где воспалительное состояние или заболевание легких, вызванное вирусной инфекцией, представляет собой острый респираторный дистресс-синдром.

[0324] Вариант 129. Набор по варианту 121, где у субъекта имеется острое воспаление легких.

[0325] Вариант 130. Набор по варианту 129, где острое воспаление легких представляет собой пневмонию или острый респираторный дистресс-синдром.

[0326] Вариант 131. Набор по варианту 121, где у субъекта имеется интерстициальное заболевание легких.

[0327] Вариант 132. Набор по варианту 131, где интерстициальное заболевание легких представляет собой идиопатический легочный фиброз.

[0328] Вариант 133. Набор по любому из вариантов 121-132, дополнительно включающий введение субъекту одного или нескольких необязательных терапевтических агентов.

[0329] Вариант 134. Набор по любому из вариантов 121-133, включающий введение субъекту гидрохлоридной соли рацемата 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона.

[0330] Вариант 135. Набор по варианту 134, где гидрохлоридная соль рацемата 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион предназначена для введения субъекту в виде пероральной суспензии.

[0331] Вариант 136. Набор по варианту 135, где субъекту вводят один раз в день от приблизительно 5 до приблизительно 25 мл пероральной суспензии, содержащей приблизительно 15 мг гидрохлоридной соли рацемата 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона на мл.

[0332] Вариант 137. Набор по любому из вариантов 121-136, где уровень IP-10 снижается.

[0333] Вариант 138. Набор по любому из вариантов 121-137, где уровень IL-4 снижается.

[0334] Вариант 139. Набор по любому из вариантов 121-138, где уровень IFN $\alpha$ 2

снижается.

[0335] Вариант 140. Набор по любому из вариантов 121-139, где уровень  $IFN\gamma$  снижается.

[0336] Вариант 141. Набор по любому из вариантов 121-140, где уровень  $TNF\alpha$  снижается.

[0337] Вариант 142. Набор по любому из вариантов 121-141, где уровень MCP1 снижается.

[0338] Вариант 143. Набор по любому из вариантов 121-142, где уровень IL-6 снижается.

[0339] Вариант 144. Набор по любому из вариантов 121-143, где уровень MIP1- $\alpha$  снижается.

[0340] Вариант 145. Набор по любому из вариантов 121-144, где уровень IP-10, IL-4,  $IFN\alpha 2$ ,  $IFN\gamma$ ,  $TNF\alpha$ , MCP1, IL-6 или MIP1- $\alpha$  или их комбинации измеряют иммунологическими методами, например, ELISA.

[0341] Вариант 146. Набор по любому из вариантов 121-145, где уровень IP-10, IL-4,  $IFN\alpha 2$ ,  $IFN\gamma$ ,  $TNF\alpha$ , MCP1, IL-6 или MIP1- $\alpha$ , или их комбинации снижается на величину от приблизительно 1% до приблизительно 100%, например, приблизительно на 5% до приблизительно 95%, например, приблизительно на 10% до приблизительно 90%, например, приблизительно на 20% до приблизительно 85%, например, приблизительно на 30% до приблизительно 70%, например, приблизительно 5%, приблизительно 10%, приблизительно 15%, приблизительно 20%, приблизительно 25%, приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45%, приблизительно 50%, приблизительно 55% %, приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90% или приблизительно 95%.

[0342] Вариант 147. Набор по варианту 146, где уровень IP-10 снижается на величину от приблизительно 20% до приблизительно 85%.

[0343] Вариант 148. Набор по вариантам 146 или 147, где уровень IL-4 снижается приблизительно на 20-85%.

[0344] Вариант 149. Набор по любому из вариантов 146-148, где уровень  $IFN\alpha 2$  снижается приблизительно на 20-85%.

[0345] Вариант 150. Набор по любому из вариантов 146-149, где уровень  $IFN\gamma$  снижается приблизительно на 20-85%.

[0346] Вариант 151. Способ, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения 1 или соединения 2 нуждающемуся в этом субъекту, где:

[0347] (a) у субъекта имеется воспалительное состояние или заболевание легких, вызванное вирусной инфекцией, острое воспаление легких или интерстициальное заболевание легких, и

[0348] (b) воспалительное состояние или заболевание легких, вызванное вирусной инфекцией, острое воспаление легких или интерстициальное заболевание легких,

характеризуется повышенным уровнем IP-10, IL-4, IFN $\alpha$ 2, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , MCP1, IL-6, MIP1- $\alpha$ , IL-12p40, CXCL 9, RANTES, CD45+ клеток, нейтрофилов или Т-клеток, или их комбинации.

[0349] Вариант 152. Способ по варианту 151, где у субъекта имеется воспалительное состояние или заболевание легких, вызванное вирусной инфекцией.

[0350] Вариант 153. Способ по варианту 152, где вирусная инфекция представляет собой коронавирусную инфекцию человека, инфекцию, вызванную вирусом гриппа, или инфекцию, вызванную вирусом ВИЧ.

[0351] Вариант 154. Способ по варианту 153, где коронавирус человека представляет собой HCoV-229E, HCoVOC43, HCoV-NL63, HCoV-NKUI, SARS-CoV, MERS-CoV или SARS-CoV-2 или их мутантный штамм.

[0352] Вариант 155. Способ по варианту 154, где коронавирус человека представляет собой SARS-CoV-2.

[0353] Вариант 156. Способ по варианту 155, где коронавирус человека представляет собой мутантный штамм SARS-CoV2.

[0354] Вариант 157. Способ по любому из вариантов 152-156, где воспалительное состояние или заболевание легких, вызванное вирусной инфекцией, представляет собой гиперцитокинемию, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, пневмонию, острый респираторный дистресс-синдром или синдром системной воспалительной реакции.

[0355] Вариант 158. Способ по варианту 157, где воспалительное состояние или заболевание легких, вызванное вирусной инфекцией, представляет собой острый респираторный дистресс-синдром.

[0356] Вариант 159. Способ по варианту 151, где у субъекта имеется острое воспаление легких.

[0357] Вариант 160. Способ по варианту 159, где острое воспаление легких представляет собой пневмонию или острый респираторный дистресс-синдром.

[0358] Вариант 161. Способ по варианту 151, где у субъекта имеется интерстициальное заболевание легких.

[0359] Вариант 162. Способ по варианту 161, где интерстициальное заболевание легких представляет собой идиопатический легочный фиброз.

[0360] Вариант 163. Способ по любому из вариантов 151-162, дополнительно включающий введение субъекту одного или нескольких необязательных терапевтических агентов.

[0361] Вариант 164. Способ по любому из вариантов 151-163, включающий введение субъекту гидрохлоридной соли рацемата 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона.

[0362] Вариант 165. Способ по варианту 164, где гидрохлоридная соль рацемата 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион вводят субъекту в виде пероральной суспензии.

[0363] Вариант 166. Способ по варианту 165, где субъекту вводят один раз в день от

приблизительно 5 до приблизительно 25 мл пероральной суспензии, содержащей приблизительно 15 мг гидрохлоридной соли рацемата 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона на мл.

[0364] Вариант 167. Способ по любому из вариантов 151-166, где уровень IP-10 повышен.

[0365] Вариант 168. Способ по любому из вариантов 151-167, где уровень IL-4 повышен.

[0366] Вариант 169. Способ по любому из вариантов 151-168, где уровень IFN $\alpha$ 2 повышен.

[0367] Вариант 170. Способ по любому из вариантов 151-169, где уровень IFN $\gamma$  повышен.

[0368] Вариант 171. Способ по любому из вариантов 151-170, где уровень TNF $\alpha$  повышен.

[0369] Вариант 172. Способ по любому из вариантов 151-171, где уровень MCP1 повышен.

[0370] Вариант 173. Способ по любому из вариантов 151-172, где уровень IL-6 повышен.

[0371] Вариант 174. Способ по любому из вариантов 151-173, где уровень MIP1- $\alpha$  повышен.

[0372] Вариант 175. Способ по любому из вариантов 151-174, где уровень IP-10, IL-4, IFN $\alpha$ 2, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , MCP1, IL-6 или MIP1- $\alpha$ , или их комбинации измеряют иммунологическими методами, например, ELISA.

[0373] Вариант 176. Способ по любому из вариантов 151-175, где уровень IP-10, IL-4, IFN $\alpha$ 2, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , MCP1, IL-6 или MIP1- $\alpha$ , или их комбинации повышен на величину от приблизительно 1% до приблизительно 100%, например, от приблизительно 5% до приблизительно 95%, например, от приблизительно 10% до приблизительно 90%, например, от приблизительно 20% до приблизительно 85%, например, от приблизительно 30% до приблизительно 70%, например, приблизительно 5%, приблизительно 10%, приблизительно 15%, приблизительно 20%, приблизительно 25%, приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45%, приблизительно 50%, приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90% или приблизительно 95%.

[0374] Вариант 177. Способ по варианту 176, где уровень IP-10 повышен от приблизительно 20% до приблизительно 85%.

[0375] Вариант 178. Способ по вариантам 176 или 177, где уровень IL-4 повышен от приблизительно 20% до приблизительно 85%.

[0376] Вариант 179. Способ по любому из вариантов 176-178, где уровень IFN $\alpha$ 2 повышен приблизительно на 20-85%.

[0377] Вариант 180. Способ по любому из вариантов 176-179, где уровень IFN $\gamma$

повышен приблизительно на 20-85%.

[0378] Вариант 181. Способ по любому из вариантов 1-30, где уровень IL-12p40 снижается, например, приблизительно на 30-90%.

[0379] Вариант 182. Способ по любому из вариантов 1-30 или 181, где уровень CXCL 9 снижается, например, приблизительно на 30-90%.

[0380] Вариант 183. Способ по любому из вариантов 1-30, 181 или 182, где уровень RANTES снижается, например, приблизительно на 30-90%.

[0381] Вариант 184. Способ по любому из вариантов 1-30 или 181-183, где уровень CD45+ клеток снижается, например, приблизительно на 30-60%.

[0382] Вариант 185. Способ по любому из вариантов 1-30 или 181-184, где уровень нейтрофилов снижается, например, на величину от приблизительно 40% до приблизительно 80%.

[0383] Вариант 186. Композиция по любому из вариантов 31-60, где уровень IL-12p40 снижается, например, приблизительно на 30-90%.

[0384] Вариант 187. Композиция по любому из вариантов 31-60 или 186, где уровень CXCL 9 снижается, например, приблизительно на 30-90%.

[0385] Вариант 188. Композиция по любому из вариантов 31-60, 186 или 187, где уровень RANTES снижается, например, приблизительно на 30-90%.

[0386] Вариант 189. Композиция по любому из вариантов 31-60 или 186-188, где уровень CD45+ клеток снижается, например, приблизительно на 30-60%.

[0387] Вариант 190. Композиция по любому из вариантов 31-60 или 186-189, где уровень нейтрофилов снижается, например, приблизительно на 40-80%.

[0388] Вариант 191. Соединение 1 или соединение 2 для применения по любому из вариантов 61-90, где уровень IL-12p40 снижается, например, приблизительно на 30-90%.

[0389] Вариант 192. Соединение 1 или соединение 2 для применения по любому из вариантов 61-90 или 191, где уровень CXCL 9 снижается, например, приблизительно на 30-90%.

[0390] Вариант 193. Соединение 1 или соединение 2 для применения по любому из вариантов 61-90, 191 или 192, где уровень RANTES снижается, например, приблизительно на 30-90%.

[0391] Вариант 194. Соединение 1 или соединение 2 для применения по любому из вариантов 61-90 или 191-193, где уровень CD45+ клеток снижается, например, приблизительно на 30-60%.

[0392] Вариант 195. Соединение 1 или соединение 2 для применения по любому из вариантов 61-90 или 191-194, где уровень нейтрофилов снижается, например, приблизительно на 40-80%.

[0393] Вариант 196. Применение по любому из вариантов 91-120, где уровень IL-12p40 снижается, например, приблизительно на 30-90%.

[0394] Вариант 197. Применение любого из вариантов 91-120 или 196, где уровень CXCL 9 снижается, например, приблизительно на 30-90%.



[0395] Вариант 198. Применение любого из вариантов 91-120, 196 или 197, где уровень RANTES снижается, например, приблизительно на 30-90%.

[0396] Вариант 199. Применение по любому из вариантов 91-120 или 196-198, где уровень CD45+ клеток снижается, например, приблизительно на 30-60%.

[0397] Вариант 200. Применение по любому из вариантов 91-120 или 196-199, где уровень нейтрофилов снижается, например, приблизительно на 40-80%.

## **ПРИМЕРЫ**

### **ПРИМЕР 1**

Лечение пациентов с COVID-19

[0398] MIN-102 будет вводиться один раз в день в течение максимальной продолжительности 28 дней пациентам с инфекциями нижних дыхательных путей (LRTI) при наличии симптомов пневмонии, вызванной инфекцией SARS-CoV-2. Суточная доза MIN-102 будет составлять 180 мг в виде пероральной суспензии. В этом исследовании будут участвовать госпитализированные пациенты мужского и женского пола в возрасте  $\geq 18$  лет с подтверждением инфекции SARS-CoV-2 с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) и LRTI с рентгенологическими признаками легочных инфильтратов. Пациентов будут обследовать через регулярные промежутки времени на предмет смертности, необходимости помещения в реанимацию и времени до выздоровления от симптомов LRTI на основе следующих критериев: лихорадка, частота дыхания, насыщение крови кислородом в периферической крови, потребность в дополнительном кислороде и выраженность кашля. Когда симптомы улучшатся, также будет определено время выписки из больницы.

### **ПРИМЕР 2**

Продукция цитокинов в макрофагах, моноцитах и DC в присутствии вирусоподобных частиц (ВПЧ), содержащих гликопротеин Spike SARS-CoV-2.

[0399] Протокол: ВПЧ шиповидного гликопротеина SARS-CoV-2 будут получены путем совместной трансфекции плазмид, кодирующих гликопротеин шипа SARS-CoV-2, и различных конструкций, используемых для получения неинфекционных, но фузогенных псевдотипированных ВПЧ (Эбола VP40-eGFP, Эбола-VP40-нано-люцифераза и Эбола-VP40-бета-лактамаза). Клетки НЕК-293Т будут трансфицированы, и через 48 часов супернатанты, содержащие вирусы, будут собраны и заморожены при  $-80^{\circ}\text{C}$  до использования. Эти вирусные запасы будут подвергнуты мечению тритием с использованием Vego E6 и количественному определению с помощью иммуноанализа VP40 ELISA. Макрофаги, моноциты и DC (APC; n=3 разных клеточных донора) будут подвергаться воздействию ВПЧ CoV2-Spike/VP40-eGFP и ВПЧ CoV2-Spike/VP40-бета-лактамаза в течение 24 часов в отсутствие или в присутствии лериглитазона. Для каждого условия будет использовано  $0,8 \times 10^6$  клеток при VF=1 мл в 12-луночном планшете. Будут оценены три APC. Через 24 часа после контакта с вирусом будут собраны супернатанты и их будут хранить при температуре  $-80^{\circ}\text{C}$  до оценки с использованием Luminex. Параллельно с этим клетки будут собраны и оценены анализом FACS для измерения:

[0400] 1) Поглощения вирусами eGFP

[0401] 2) Слияние вирусов с помощью бета-лактамазы

[0402] 3) Активация маркеров активации (HLA-DR, CD83, CD86, Siglec-1, DC-SIGN).

[0403] Супернатанты будут оценены на высвобождение цитокинов и сравниваться с псевдообработанными клетками (контроль) с использованием технологии Lumines.

### ПРИМЕР 3

Иммуномодулирующее действие MIN-102 на продукцию цитокинов макрофагами в присутствии SARS-CoV-2

#### Материал и методы

[0404] Клинический изолят SARS-CoV-2, выращенный в клетках Vero E6 и полностью секвенированный, титровали в клетках Vero E6 для установления «инфекционных доз в культуре тканей, убивающих 50% клеток» (TCID50), и количественно определяли нуклеопротеин SARS-CoV-2с помощью иммуноанализа ELISA (Sino Biologicals).

[0405] Макрофаги, полученные из моноцитов (отрицательный отбор) от 3 доноров, культивировали, как описано в Pino et al., *Retrovirology* 12:37 (2015), и подвергали воздействию клинического изолята SARS-CoV-2 при MOI/TCID50 1-2 в течение 24 часов, или не обрабатывали в отсутствие или в присутствии MIN-102.

[0406] MIN-102 (лериглитазон) добавляли в два разных момента времени: 1) перед обработкой (48 часов до заражения и при заражении) и 2) при терапевтическом лечении (при заражении). Анализировали три различные концентрации: 0,5 мкМ, 2 мкМ и 5 мкМ после ресуспендирования. Контрольные клетки включали носитель ДМСО, используемый для ресуспендирования в концентрации 5 мкМ. В 24-луночный планшет в двух повторах высевали  $0,3 \times 10^6$  клеток при VF 330 мкл на лунку. Для анализа от каждого донора использовали следующие условия:

[0407] ОТСУТСТВИЕ ВИРУСА

[0408] Носитель в концентрации 5 мкМ с 10% ДМСО;

[0409] MIN-102 в концентрации 500 нМ (0,1 мМ 10% ДМСО) для терапевтического лечения и предварительной обработки; и

[0410] MIN-102 в концентрации 5 мкМ (0,1 мМ 10% ДМСО) для терапевтического лечения и предварительной обработки.

[0411] ВИРУС SARS-CoV-2

[0412] Носитель в концентрации 5 мкМ с 10% ДМСО;

[0413] MIN-102 в концентрации 500 нМ (0,1 мМ 10% ДМСО) для терапевтического лечения и предварительной обработки;

[0414] MIN-102 в концентрации 2 мкМ (0,1 мМ 10% ДМСО) для терапевтического лечения и предварительной обработки; и

[0415] MIN-102 в концентрации 5 мкМ (0,1 мМ 10% ДМСО) для терапевтического лечения и предварительной обработки.

[0416] Клетки и супернатант (600 мкл) собирали через 24 часа после инфицирования. Клетки лизировали лизисным буфером для ELISA и собирали центрифугированием при 300 g в течение 5 минут для сбора супернатанта для ELISA. Клетки также анализировали на жизнеспособность с использованием люминесцентного анализа Cell titter Glo. Супернатант и лизированные клетки хранили при температуре  $-80^{\circ}\text{C}$  до обработки.

[0417] Собранные супернатанты фиксировали формальдегидом (Dowall et al., *J. Immunol. Methods* 348(1-2):30-35 (2009)) для инактивации вируса, оценивали на высвобождение цитокинов и сравнивали с псевдообработанными клетками (контроль), с использованием технологии Luminex. Цитокиновая панель включала следующие цитокины: IL-2, IL-7, IL-6, IL-4, интерферон- $\gamma$ , индуцибельный белок 10 (IP-10), хемоаттрактантный белок моноцитов 1 (MCP1), макрофагальный воспалительный белок 1- $\alpha$  (MIP1- $\alpha$ ), фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) и интерферон альфа-2 (IFN $\alpha$ 2).

#### ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

[0418] Несколько цитокинов измеряли в супернатанте макрофагов, подвергнутых псевдообработке (контроль), и сравнивали с культурами, подвергшимися воздействию SARS-CoV-2, через 24 часа после заражения с использованием технологии Luminex. При воздействии SARS-CoV-2 макрофаги высвобождали более высокие уровни IP-10, IL-4, IFN $\alpha$ 2, IFN $\gamma$  и IL-6 (фиг. 1-10). Тенденция к увеличению также наблюдалась для других цитокинов, таких как TNF $\alpha$  и MIP1- $\alpha$ .

[0419] В присутствии MIN-102 наблюдали снижение тех цитокинов, которые активировались SARS-CoV-2, и этот эффект в основном наблюдали в терапевтических условиях. Для IP-10, IL4, IFN $\alpha$ 2, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , MCP1 и IL6 наблюдали значительное снижение цитокинов (снижение секреции цитокинов в среднем от 67% до 36%). Для MIP1- $\alpha$  снижение достигло 90%. Не обнаружили влияния на секрецию IL2 и IL7.

[0420] Результаты этого эксперимента показали, что MIN-102 оказывает влияние на макрофаги в присутствии SARS-CoV-2, способствуя снижению количества некоторых цитокинов, вызывающих осложнения ARDS. Del Valle et al., *Nat. Med.* 26:17 (2020). Этот эффект был особенно значительным в терапевтических условиях и при концентрации 2 мкМ.

[0421] Терапевтический положительный эффект подавления IP-10, IFN $\alpha$ 2, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$  IL-6, MCP1 и MIP1- $\alpha$  у пациентов с COVID-19 при введении MIN-102 можно резюмировать следующим образом:

[0422] IP-10: Увеличение у пациентов, у которых болезнь развилась в худшую сторону. Takahashi et al., *Nature* 588:315-320 (2020).

[0423] IFN $\alpha$ 2 и IFN $\gamma$ : Интерфероны являются мощными противовирусными препаратами, которые могут помочь контролировать репликацию вируса у людей, инфицированных SARS-COV-2. Однако репликация вируса со временем снижается, и на более поздних стадиях прогрессирования заболевания эти интерфероны могут способствовать активации иммунитета. Более того, поскольку вирусный рецептор ACE2 представляет собой ген, стимулируемый интерфероном (Ziegler et al., *Cell* 181(5):1016-

1035.e19 (2020)), то контроль интерферонов может способствовать снижению экспрессии этого рецептора. В то время как у пациентов с COVID-19 в критическом состоянии наблюдается нарушение ответов на IFN (Hadjadj et al., Science 369(6504):718-724 (2020)), то лечение IFN $\gamma$  не продемонстрировало каких-либо преимуществ в крупном клиническом исследовании ВОЗ. Pan et al., N Engl J Med, 2020 Dec 2: NEJMoa2023184. Более того, дексаметазон, который является единственным препаратом, снижающим смертность у пациентов, нуждающихся в респираторной поддержке (Horby et al., N Engl J Med, 2020 July 17: NEJMoa2021436), также ингибирует интерфероны типа I (Flammer et al., Mol. Cell. Biol. 30(19):4564-4574 (2010)) и интерфероны типа III. Hu et al., J. Immunol. 170(9):4833-4839 (2003).

[0424] TNF $\alpha$  и IL-6: Уровни этих цитокинов в сыворотке являются независимыми и значимыми предикторами тяжести заболевания и смерти. Del Valle et al., Nat. Med. 26:17 (2020).

[0425] MCP1 и MIP1- $\alpha$ : По сравнению с пациентами, не находившимися в отделении интенсивной терапии, у пациентов в отделении интенсивной терапии были более высокие уровни этих двух цитокинов в плазме. Huang et al., The Lancet. 395(10223):497-506 (2020).

#### ПРИМЕР 4

Оценка MIN-102 и M3 в модели острого повреждения легких, индуцированного LPS, у мышей

[0426] В Таблице 2 приведены группы, протестированные в модельном исследовании острого повреждения легких (ALI), индуцированного LPS, у мышей. Схема исследования представлена на фиг. 11.

Таблица 2

№ группы	Размер группы	Описание группы	Индукция заболевания	Путь введения	Доза (мг/кг)	Объем дозирования (мл/кг)	Режим
1	N=5	Плацебо (солевой раствор)	50 мкл физраствора ОА в день 0	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д
4	N=10	Носитель	50 мкл LPS ОА в День 0	П/О	Н/Д	10	ВИД с 1-го по 2-й день с интервалом 6-8 часов и QD в 3-й день за 1
5	N=10	M3		П/О	50	10	
6	N=10	MIN-102		П/О	50	10	
7	N=10	MIN-102		П/О	25	10	

							час до эвта- назии
ОА - пероральная аспирация ПО - перорально BID - два раза в день QD - один раз в день							

[0427] Вкратце, мышей C57Bl/6 в возрасте 7-8 недель подвергали пероральной аспирации липополисахарида (LPS) (5 мг/кг). Животным вводили перорально либо носитель, либо МЗ (50 мг/кг, либо MIN-102 в различных дозах 25 и 50 мг/кг) два раза в день с 1-го по 2-й день с интервалом 6-8 часов и один раз в день в 3-й день за 1 час до эвтаназии. На 3-й день в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (BALF) проводили оценку содержания белка, цитокинов и количества лейкоцитов с помощью анализа FACS. Результаты показаны на фиг. 11-20 и в Таблицах 3 и 4. Легкие собирали, заливали и обрабатывали H&E для гистологии. Результаты гистологии показаны на фиг. 21 и 22.



						<b>М</b>						
Носитель	487,7		34,51		1320		2767		56,41		31,51	
МЗ 50 мг/кг	15,29	96,86	4586	86,71	1045	79,17	256,2	90,75	3838	93,19	10	68,26
MIN-102 50 мг/кг	62,78	87,13	9868	71,41	731,5	55,42	741,7	73,18	11,71	79,24	10	68,26
MIN-102 25 мг/кг	116,2	76,17	15,48	55,14	627,6	47,55	1369	50,52	21,68	61,57	12,85	59,19

[0428] MIN-102 снижал общее количество лейкоцитов (CD45 положительные клетки) по сравнению с группой, получавшей носитель, на 50% во всех дозах, нейтрофилов (максимальное снижение приблизительно 58%), и Т-клеток (максимальное снижение приблизительно 47%). Общее содержание белка в жидкости бронхоальвеолярного лаважа также было снижено с 30 до 50% дозозависимым образом. Точно так же МЗ уменьшал общее количество лейкоцитов на 67%, нейтрофилов на 72%, В-клеток на 52%, Т-клеток на 74% и содержание белка на 63%.

[0429] Анализ цитокинов выявил эффект действия как MIN-102, так и МЗ на снижение секреции цитокинов и хемокинов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (IL-6, IL12p40; IP-10, MIG, RANTES и TNF-альфа) с 50 до 90%, в основном в дозозависимым образом.

[0430] MIN-102 и МЗ снижают рекрутирование и активацию нейтрофилов и Т-клеток, тем самым предотвращая ALI, индуцированное LPS.

[0431] Гистологическое исследование показало улучшение после лечения МЗ или MIN-102. Например, наблюдали снижение мононуклеарной клеточной инфильтрации в периваскулярном/перибронхиальном пространстве (40 и 31%) и снижение рекрутирования нейтрофилов в интерстиции (62 и 48%) и альвеолах (64 и 53%). См. фиг. 21. Кроме того, утолщение перегородки в альвеолах уменьшалось (79 и 43% для МЗ и MIN-102 соответственно). См. фиг. 22.

[0432] После подробного описания здесь соединений, способов, наборов и композиций, специалистам в данной области техники понятно, что то же самое можно осуществить в широком и эквивалентном диапазоне условий, составов и других параметров без ущерба для объема способов, соединений и композиций, представленных здесь, или любого их варианта выполнений. Содержание всех патентов, заявок на выдачу патентов и публикаций, цитируемых здесь, полностью включено сюда посредством ссылки.



## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения воспалительного состояния или заболевания легких, вызванного вирусной инфекцией, острого воспаления легких или интерстициального заболевания легких у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона или его фармацевтически приемлемой соли, или 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона или его фармацевтически приемлемой соли.

2. Способ по п.1 для лечения воспалительного состояния или заболевания легких, вызванного вирусной инфекцией, у субъекта, нуждающегося в этом.

3. Способ по п.2, где вирусная инфекция представляет собой коронавирусную инфекцию человека, инфекцию, вызванную вирусом гриппа, или инфекцию, вызванную вирусом ВИЧ.

4. Способ по п.3, где коронавирус человека представляет собой HCoV-229E, HCoVOC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1, SARS-CoV, MERS-CoV или SARS-CoV-2 или их мутантный штамм.

5. Способ по п.4, где коронавирус человека представляет собой SARS-CoV-2.

6. Способ по п.5, где коронавирус человека представляет собой мутантный штамм SARS-CoV2.

7. Способ по любому из пп. 2-6, где воспалительное состояние или заболевание легких, вызванное вирусной инфекцией, представляет собой гиперцитокинемию, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, пневмонию, острый респираторный дистресс-синдром или синдром системной воспалительной реакции.

8. Способ по п.7, где воспалительное состояние или заболевание легких, вызванное вирусной инфекцией, представляет собой острый респираторный дистресс-синдром.

9. Способ по п.1 для лечения острого воспаления легких у субъекта, нуждающегося в этом.

10. Способ по п.9, где острое воспаление легких вызвано бактериальной инфекцией.

11. Способ по п.9, где острое воспаление легких представляет собой пневмонию или острый респираторный дистресс-синдром.

12. Способ по п.1 для лечения интерстициального заболевания легких у субъекта, нуждающегося в этом.

13. Способ по п.12, где интерстициальное заболевание легких представляет собой идиопатический легочный фиброз.

14. Способ по любому из пп. 1-13, дополнительно включающий введение субъекту одного или нескольких необязательных терапевтических агентов.

15. Способ по любому из пп.1-14, включающий введение субъекту гидрохлоридной соли рацемата 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона.

16. Способ по п.15, где субъекту вводят гидрохлоридную соль рацемата 5-[[4-[2-[5-

(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона в виде пероральной суспензии.

17. Способ по п.16, где субъекту вводят один раз в день от приблизительно 5 до приблизительно 25 мл пероральной суспензии, содержащей приблизительно 15 мг гидрохлоридной соли рацемата 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона на мл.

18. Композиция, содержащая 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион или его фармацевтически приемлемую соль, или 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель, для применения при лечении воспалительного состояния или заболевания легких, вызванного вирусной инфекцией, острого воспаления легких или интерстициального заболевания легких.

19. Композиция по п.18 для лечения воспалительного состояния или заболевания легких, вызванного вирусной инфекцией, у субъекта, нуждающегося в этом.

20. Композиция по п.19, где вирусная инфекция представляет собой коронавирусную инфекцию человека, инфекцию, вызванную вирусом гриппа, или инфекцию, вызванную вирусом ВИЧ.

21. Композиция по п.20, где коронавирус человека представляет собой HCoV 229E, -HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-NKU1, SARS-CoV, MERS-CoV или SARS-CoV-2 или их мутантный штамм.

22. Композиция по п.21, где коронавирус человека представляет собой SARS-CoV-2.

23. Композиция по п.22, где коронавирус человека представляет собой мутантный штамм SARS-CoV2.

24. Композиция по любому из пп. 18-23, где воспалительное состояние или заболевание легких, вызванное вирусной инфекцией, представляет собой гиперцитокинемию, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, пневмонию, острый респираторный дистресс-синдром или синдром системной воспалительной реакции.

25. Композиция по п.24, где воспалительное состояние или заболевание легких, вызванное вирусной инфекцией, представляет собой острый респираторный дистресс-синдром.

26. Композиция по п.18 для лечения острого воспаления легких у субъекта, нуждающегося в этом.

27. Композиция по п.26, где острое воспаление легких вызвано бактериальной инфекцией.

28. Композиция по п.26, где острое воспаление легких представляет собой пневмонию или острый респираторный дистресс-синдром.

29. Композиция по п.18 для лечения интерстициального заболевания легких у субъекта, нуждающегося в этом.

30. Композиция по п.29, где интерстициальное заболевание легких представляет собой идиопатический легочный фиброз.

31 Композиция по любому из пп. 18-30, содержащая гидрохлоридную соль рацемата 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона.

32. 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион или его фармацевтически приемлемая соль, или 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион или его фармацевтически приемлемая соль для лечения воспалительного состояния или заболевания легких, вызванного вирусной инфекцией, острого воспаления легких или интерстициального заболевания легких.

33. 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион или его фармацевтически приемлемая соль, или 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион или его фармацевтически приемлемая соль по п.32 для лечения воспалительного состояния или заболевания легких, вызванного вирусной инфекцией, у субъекта, нуждающегося в этом.

34. 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион или его фармацевтически приемлемая соль, или 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион или его фармацевтически приемлемая соль по п.33., где вирусная инфекция представляет собой коронавирусную инфекцию человека, инфекцию, вызванную вирусом гриппа, или инфекцию, вызванную вирусом ВИЧ.

35. 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион или его фармацевтически приемлемая соль, или 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион или его фармацевтически приемлемая соль по п.34, где коронавирус человека представляет собой HCoV-229E, HCoVOC43, HCoV-NL63, HCoV-NKUI, SARS-CoV, MERS-CoV или SARS-CoV-2 или их мутантный штамм.

36. 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион или его фармацевтически приемлемая соль, или 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион или его фармацевтически приемлемая соль по п.35, где коронавирус человека представляет собой SARS-CoV-2.

37. 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион или его фармацевтически приемлемая соль, или 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион или его фармацевтически приемлемая соль по п.36, где коронавирус человека представляет собой мутантный штамм SARS-CoV2.

38. 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион или его фармацевтически приемлемая соль, или 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион или его фармацевтически приемлемая соль по любому из по пп. 32-37, где воспалительное состояние или заболевание легких, вызванное вирусной инфекцией, представляет собой гиперцитокинемию, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, пневмонию, острый респираторный дистресс-синдром или синдром системной воспалительной реакции.

39. 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этоксифенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион или его фармацевтически приемлемая соль, или 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этоксифенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион или его фармацевтически приемлемая соль по п.38. где воспалительное состояние или заболевание легких, вызванное вирусной инфекцией, представляет собой острый респираторный дистресс-синдром.

40. 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этоксифенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион или его фармацевтически приемлемая соль, или 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этоксифенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион или его фармацевтически приемлемая соль по п.32 для лечения острого воспаления легких у субъекта, нуждающегося в этом.

41. 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этоксифенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион или его фармацевтически приемлемая соль, или 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этоксифенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион или его фармацевтически приемлемая соль по п.40, где острое воспаление легких вызвано бактериальной инфекцией.

42. 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этоксифенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион или его фармацевтически приемлемая соль, или 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этоксифенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион или его фармацевтически приемлемая соль по п.40, где острое воспаление легких представляет собой пневмонию или острый респираторный дистресс-синдром.

43. 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этоксифенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион или его фармацевтически приемлемая соль, или 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этоксифенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион или его фармацевтически приемлемая соль по п.32 для лечения интерстициального заболевания легких у субъекта, нуждающегося в этом.

44. 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этоксифенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион или его фармацевтически приемлемая соль, или 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этоксифенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион или его фармацевтически приемлемая соль по п.43, где интерстициальное заболевание легких представляет собой идиопатический легочный фиброз.

45. 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этоксифенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 32-44, содержащий гидрохлоридную соль рацемата 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этоксифенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона.

46. Применение 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этоксифенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона или его фармацевтически приемлемой соли, или 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этоксифенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного средства для лечения воспалительного состояния или заболевания легких, вызванного вирусной инфекцией, острого воспаления легких или интерстициального заболевания легких.

47. Применение по п.46 для лечения воспалительного состояния или заболевания легких, вызванного вирусной инфекцией, у субъекта, нуждающегося в этом.

48. Применение по п.47, где вирусная инфекция представляет собой коронавирусную инфекцию человека, инфекцию, вызванную вирусом гриппа, или инфекцию, вызванную вирусом ВИЧ.

49. Применение по п.48, где коронавирус человека представляет собой HCoV-229E, HCoVOC43, HCoV-NL63, HCoV-NKUI, SARS-CoV, MERS-CoV или SARS-CoV-2 или их мутантный штамм.

50. Применение по п.49, где коронавирус человека представляет собой SARS-CoV-2.

51. Применение по п.50, где коронавирус человека представляет собой мутантный штамм SARS-CoV2.

52. Применение по любому из пп. 47-51, где воспалительное состояние или заболевание легких, вызванное вирусной инфекцией, представляет собой гиперцитокинемию, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, пневмонию, острый респираторный дистресс-синдром или синдром системной воспалительной реакции.

53. Применение по п.52, где воспалительное состояние или заболевание легких, вызванное вирусной инфекцией, представляет собой острый респираторный дистресс-синдром.

54. Применение по п.46 для лечения острого воспаления легких у субъекта, нуждающегося в этом.

55. Применение по п.54, где острое воспаление легких вызвано бактериальной инфекцией.

56. Применение по п.54, где острое воспаление легких представляет собой пневмонию или острый респираторный дистресс-синдром.

57. Применение по п.46 для лечения интерстициального заболевания легких у субъекта, нуждающегося в этом.

58. Применение по п.57, где интерстициальное заболевание легких представляет собой идиопатический легочный фиброз.

59. Применение по любому из пп. 46-58, включающее гидрохлоридную соль рацемата 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этоксифенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона.

60. Набор, содержащий 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этоксифенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион или его фармацевтически приемлемую соль, или 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этоксифенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион или его фармацевтически приемлемую соль в контейнере и инструкции по введению 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этоксифенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона или его фармацевтически приемлемой соли, или 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этоксифенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, имеющему воспалительное состояние или заболевание легких, вызванное вирусной инфекцией, острое воспаление легких или интерстициальное заболевание легких.

61. Набор по п.60 для лечения воспалительного состояния или заболевания легких,

вызванного вирусной инфекцией, у субъекта, нуждающегося в этом.

62. Набор по п.61, где вирусная инфекция представляет собой коронавирусную инфекцию человека, инфекцию, вызванную вирусом гриппа, или инфекцию, вызванную вирусом ВИЧ.

63. Набор по п.62, где коронавирус человека представляет собой HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-NKU1, SARS-CoV, MERS-CoV или SARS-CoV-2 или их мутантный штамм.

64. Набор по п.63, где коронавирус человека представляет собой SARS-CoV-2.

65. Набор по п.64, где коронавирус человека представляет собой мутантный штамм SARS-CoV-2.

66. Набор по любому из пп. 60-65, где воспалительное состояние или заболевание легких, вызванное вирусной инфекцией, представляет собой гиперцитокинемию, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, пневмонию, острый респираторный дистресс-синдром или синдром системной воспалительной реакции.

67. Набор по п.66, где воспалительное состояние или заболевание легких, вызванное вирусной инфекцией, представляет собой острый респираторный дистресс-синдром.

68. Набор по п.67 для лечения острого воспаления легких у субъекта, нуждающегося в этом.

69. Набор по п.68, где острое воспаление легких вызвано бактериальной инфекцией.

70. Набор по п.68, где острое воспаление легких представляет собой пневмонию или острый респираторный дистресс-синдром.

71. Набор по п.60 для лечения интерстициального заболевания легких у субъекта, нуждающегося в этом.

72. Набор по п.71, где интерстициальное заболевание легких представляет собой идиопатический легочный фиброз.

73. Набор по любому из пп. 60-72, содержащий гидрохлоридную соль рацемата 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион.

74. Способ снижения уровня IP-10, IL-4, IFN $\alpha$ 2, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , MCP1, IL-6, MIP1- $\alpha$ , IL-12p40, CXCL 9, RANTES, CD45+ клеток, Т-клеток или нейтрофилов, или их комбинации у субъекта, нуждающегося в этом, где способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона или его фармацевтически приемлемой соли, или 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона или его фармацевтически приемлемой соли, где у субъекта имеется воспалительное состояние или заболевание легких, вызванное вирусной инфекцией, острое воспаление легких или интерстициальное заболевание легких.

75. Композиция, содержащая 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион или его фармацевтически приемлемую соль, или 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этокси]фенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель, для

применения при снижении уровня IP-10, IL-4, IFN $\alpha$ 2, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , MCP1, IL-6, MIP1- $\alpha$ , IL-12p40, CXCL 9, RANTES, CD45+ клеток, Т-клеток или нейтрофилов, или их комбинации у субъекта, где у субъекта имеется воспалительное состояние или заболевание легких, вызванное вирусной инфекцией, острое воспаление легких или интерстициальное заболевание легких.

76. 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этоксифенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион или его фармацевтически приемлемая соль, или 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этоксифенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дион или его фармацевтически приемлемая соль для применения при снижении уровня IP-10, IL-4, IFN $\alpha$ 2, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , MCP1, IL-6, MIP1- $\alpha$ , IL-12p40, CXCL 9, RANTES, CD45+ клеток, Т-клеток или нейтрофилов или их комбинации у субъекта, где у субъекта имеется воспалительное состояние или заболевание легких, вызванное вирусной инфекцией, острое воспаление легких или интерстициальное заболевание легких.

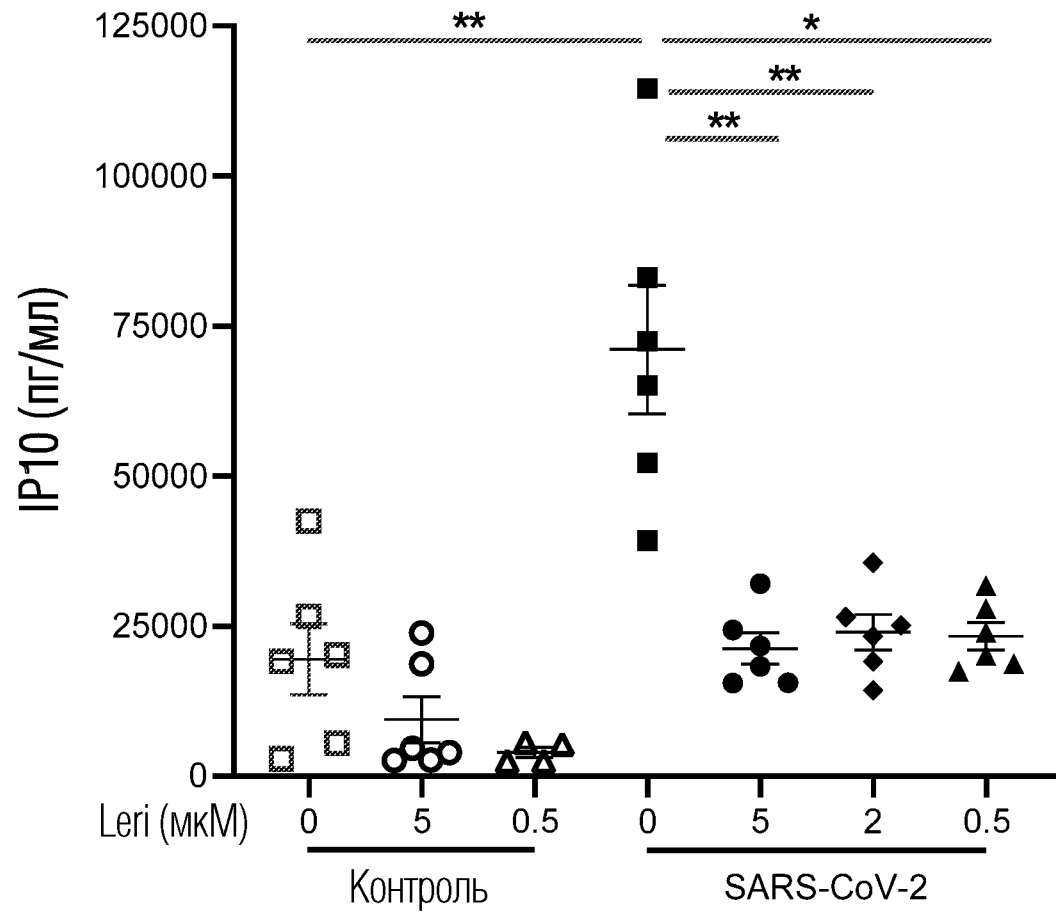
77. Применение 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этоксифенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона или фармацевтически приемлемой соли, или 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этоксифенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного средства для снижения уровня IP-10, IL-4, IFN $\alpha$ 2, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , MCP1, IL-6, MIP1- $\alpha$ , IL-12p40, CXCL 9, RANTES, CD45+ клеток, Т-клеток или нейтрофилов, или их комбинации у субъекта, где у субъекта имеется воспалительное состояние или заболевание легких, вызванное вирусной инфекцией, острое воспаление легких или интерстициальное заболевание легких.

78. Способ, включающий введение терапевтически эффективного количества 5-[[4-[2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]этоксифенил]метил]-1,3-тиазолидина-2,4-диона или его фармацевтически приемлемой соли, или 5-[[4-[2-[5-ацетилпиридин-2-ил]этоксифенил]метил]-1,3-тиазолидин-2,4-диона или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, нуждающемуся в этом, где:

(а) у субъекта имеется воспалительное состояние или заболевание легких, вызванное вирусной инфекцией, острое воспаление легких или интерстициальное заболевание легких, и

(b) воспалительное состояние или заболевание легких, вызванное вирусной инфекцией, острое воспаление легких или интерстициальное заболевание легких, характеризуется повышенным уровнем IP-10, IL-4, IFN $\alpha$ 2, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , MCP1, IL-6, MIP1- $\alpha$ , IL-12p40, CXCL 9, RANTES, CD45+ клеток, Т-клеток или нейтрофилов, или их комбинации.

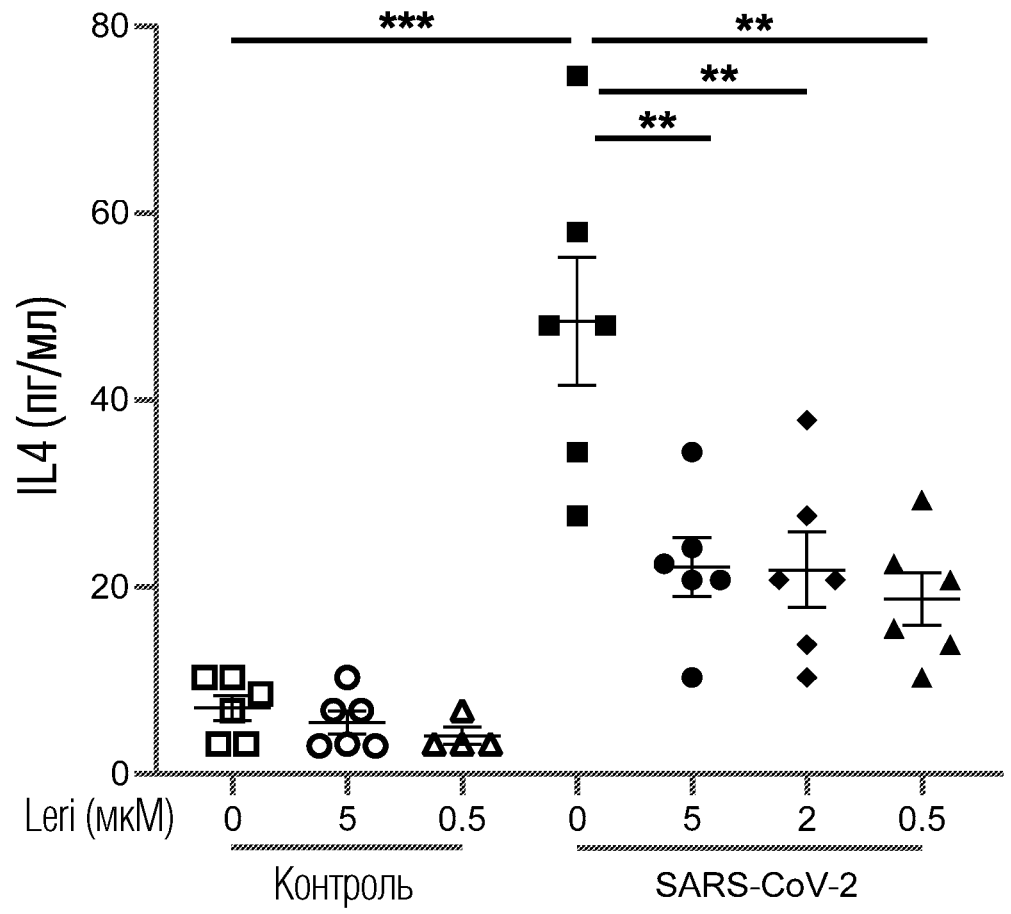
По доверенности



*В среднем на  
67% меньше  
по сравнению с  
контролем*

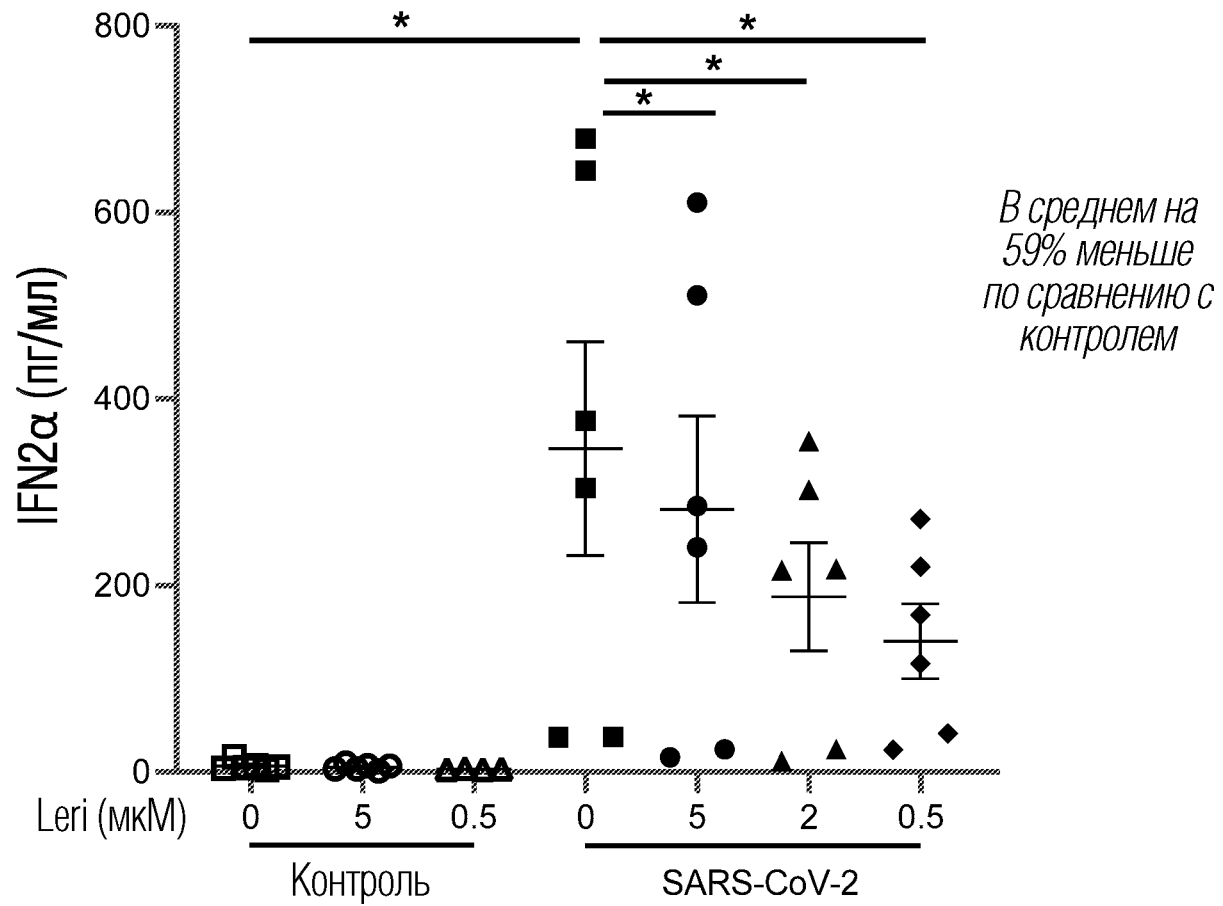
ФИГ. 1



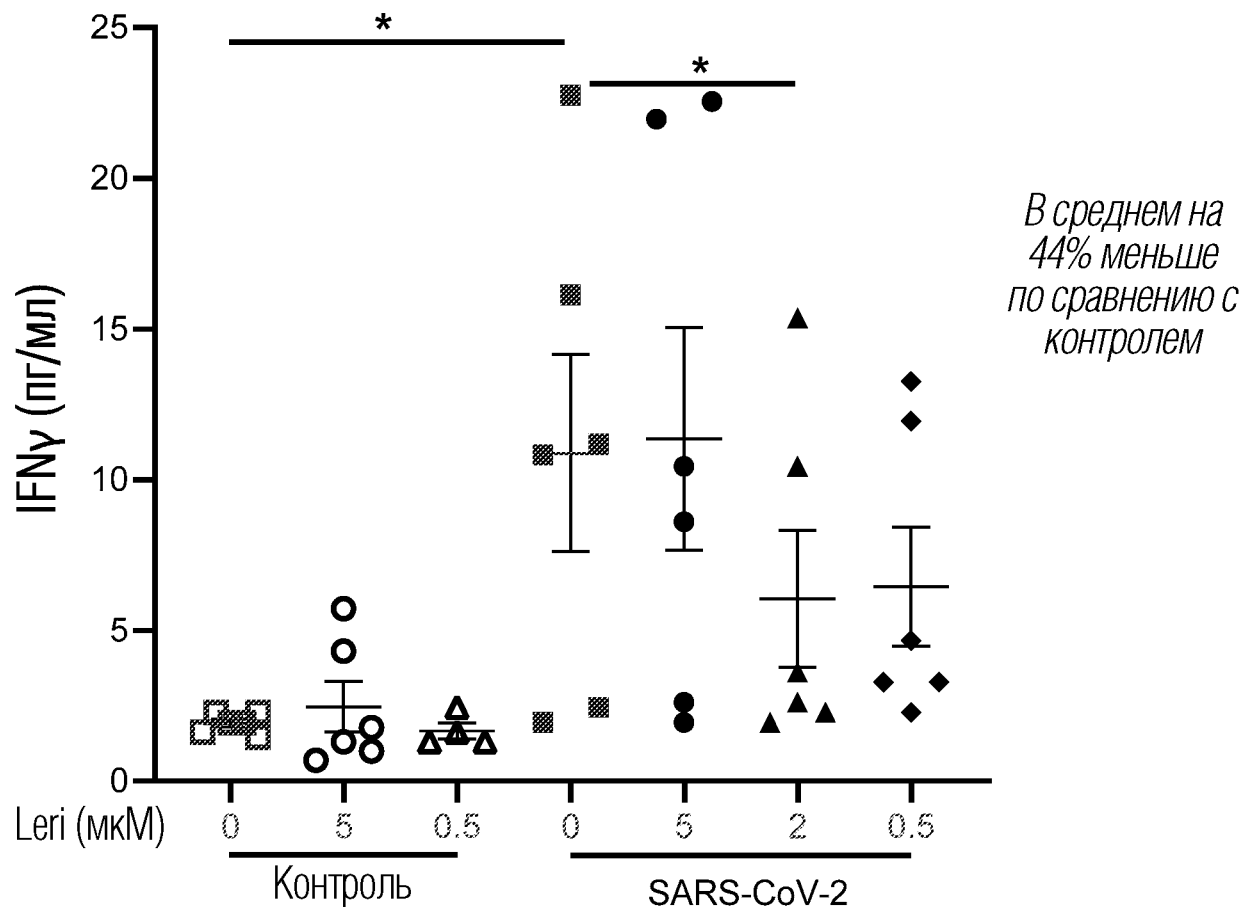


*В среднем на 61% меньше по сравнению с контролем*

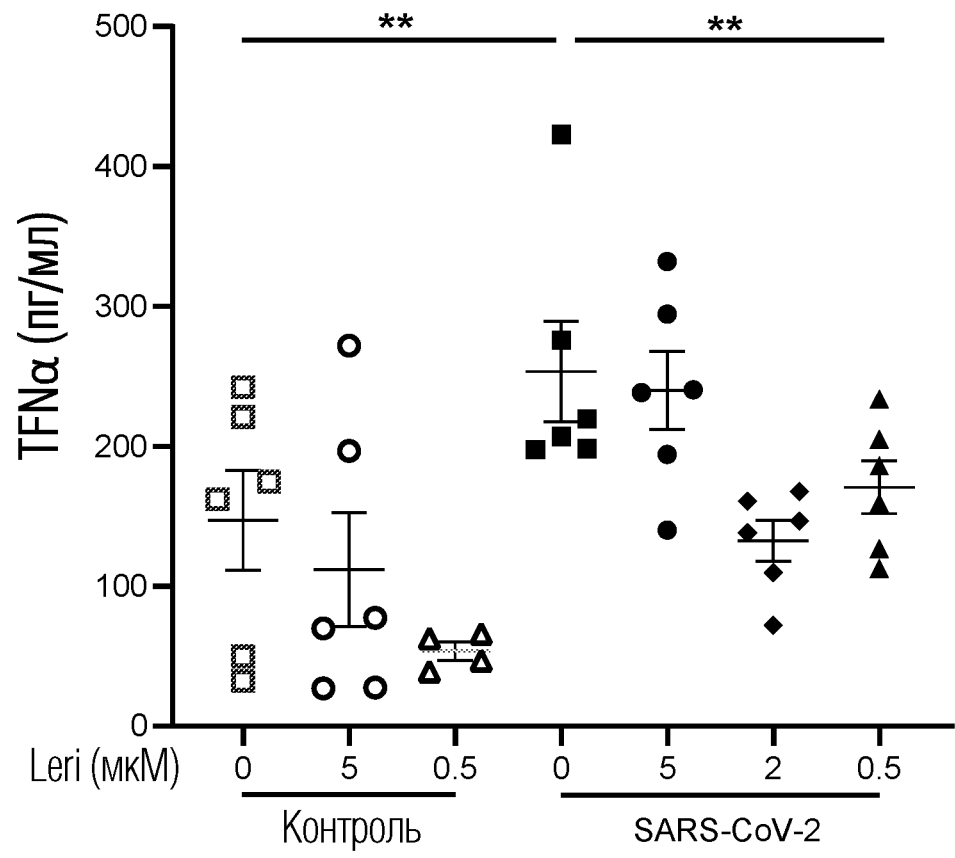
ФИГ. 2



ФИГ. 3

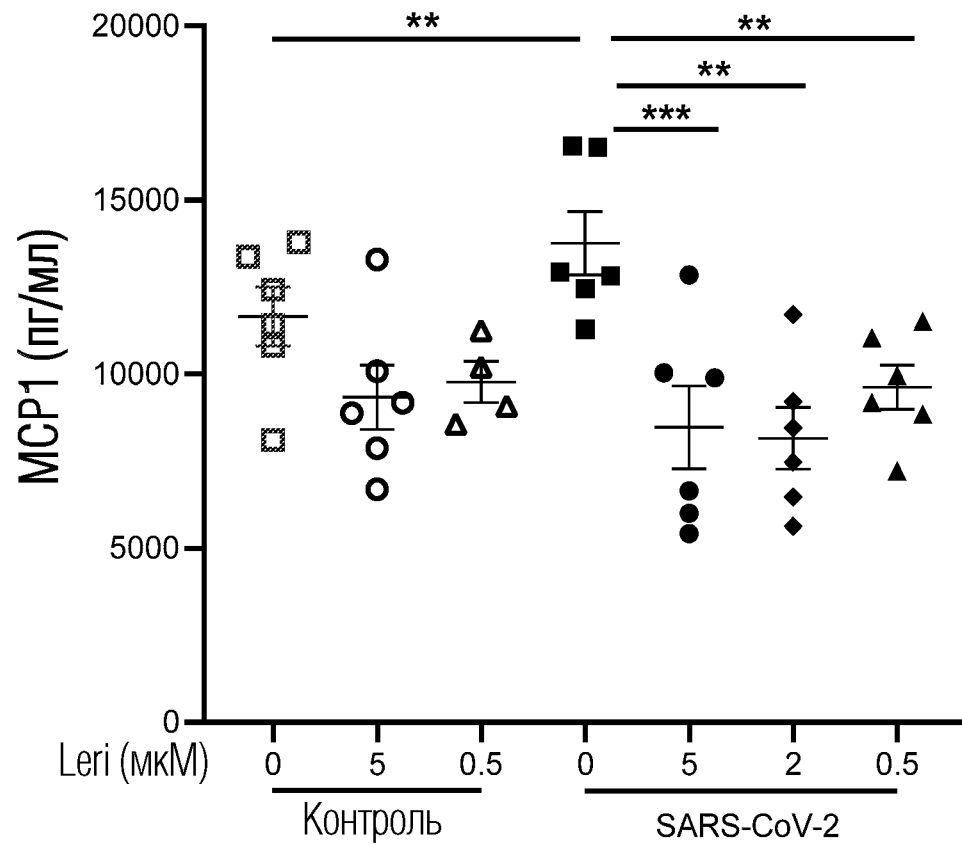


ФИГ. 4



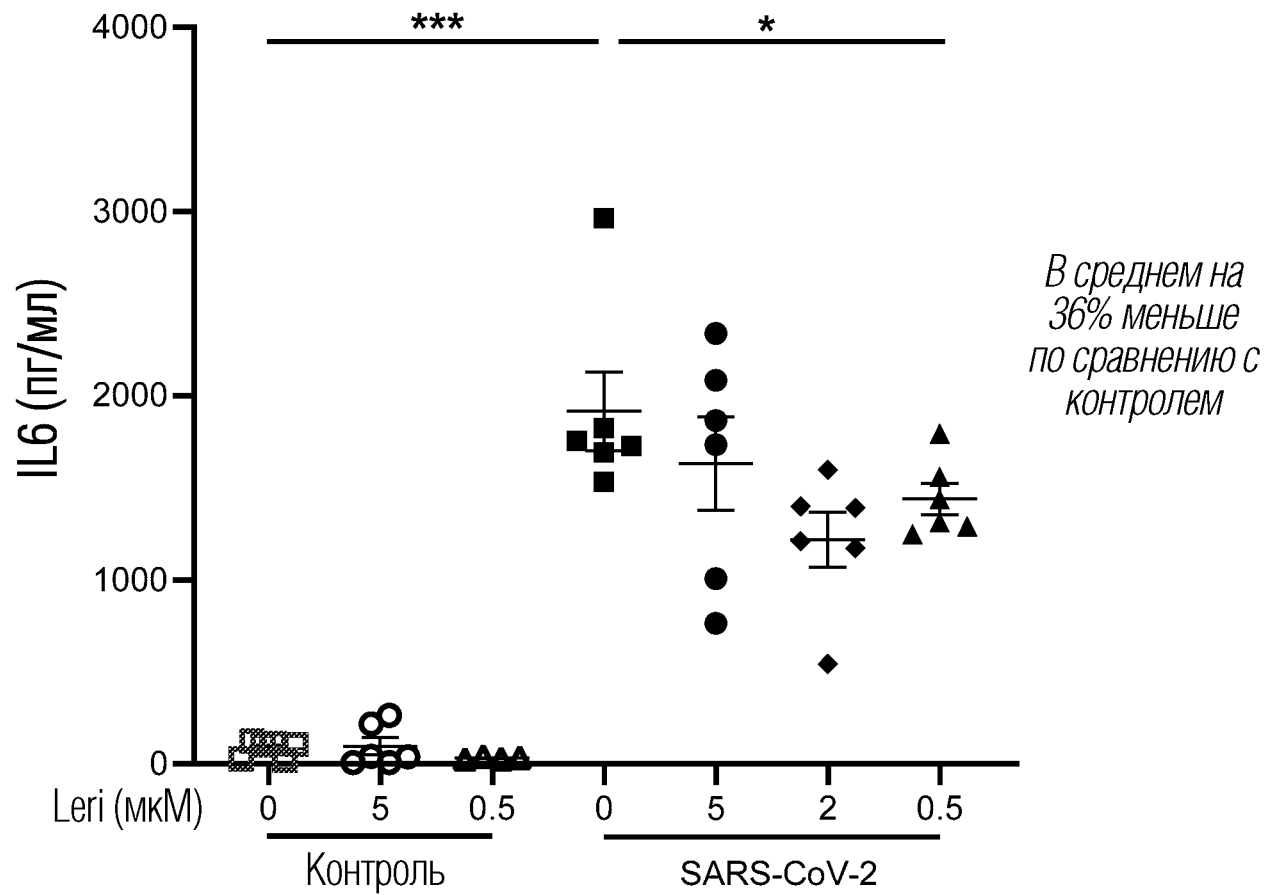
*В среднем на 42% меньше по сравнению с контролем*

ФИГ. 5

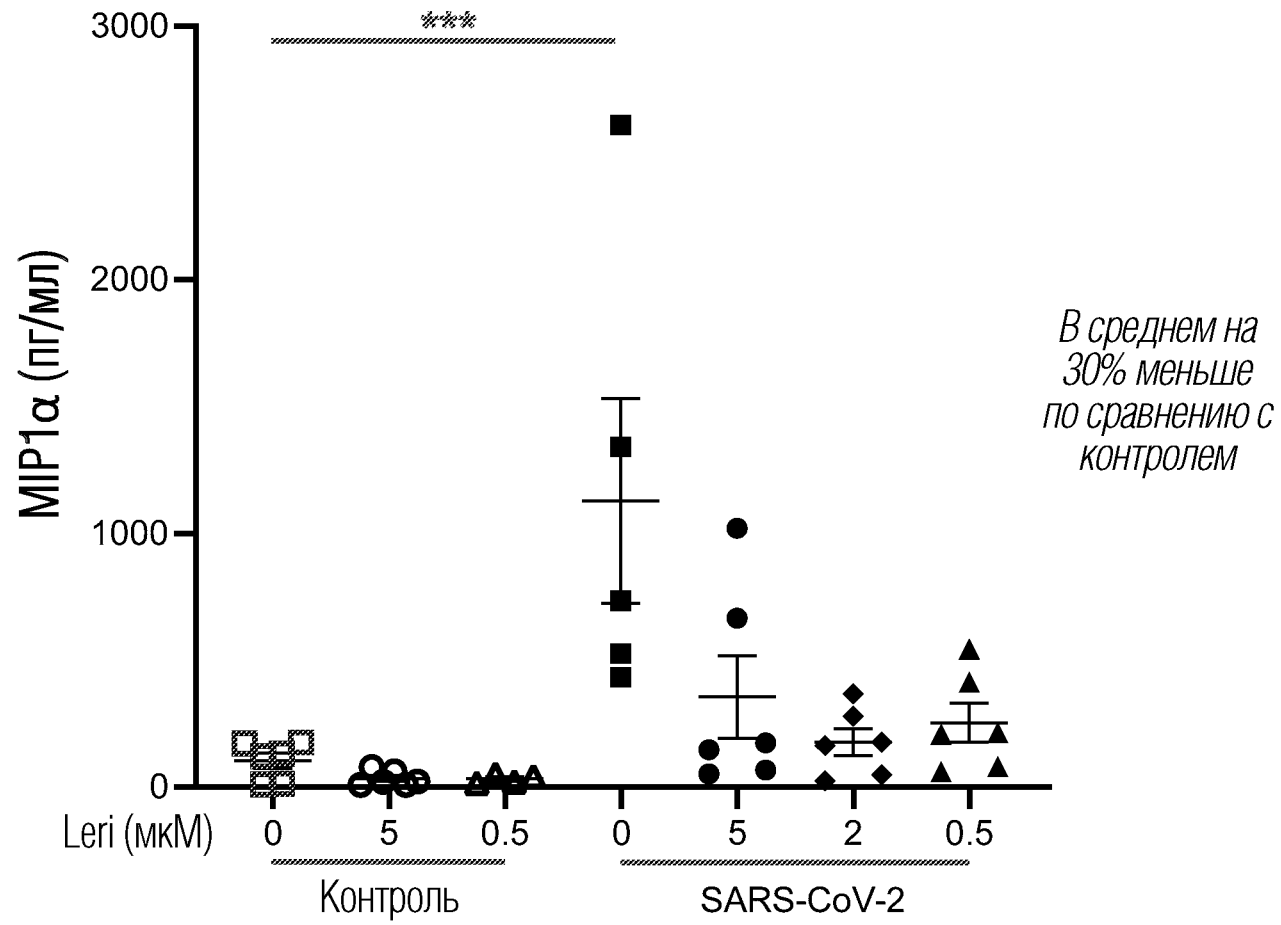


*В среднем на  
40% меньше  
по сравнению с  
контролем*

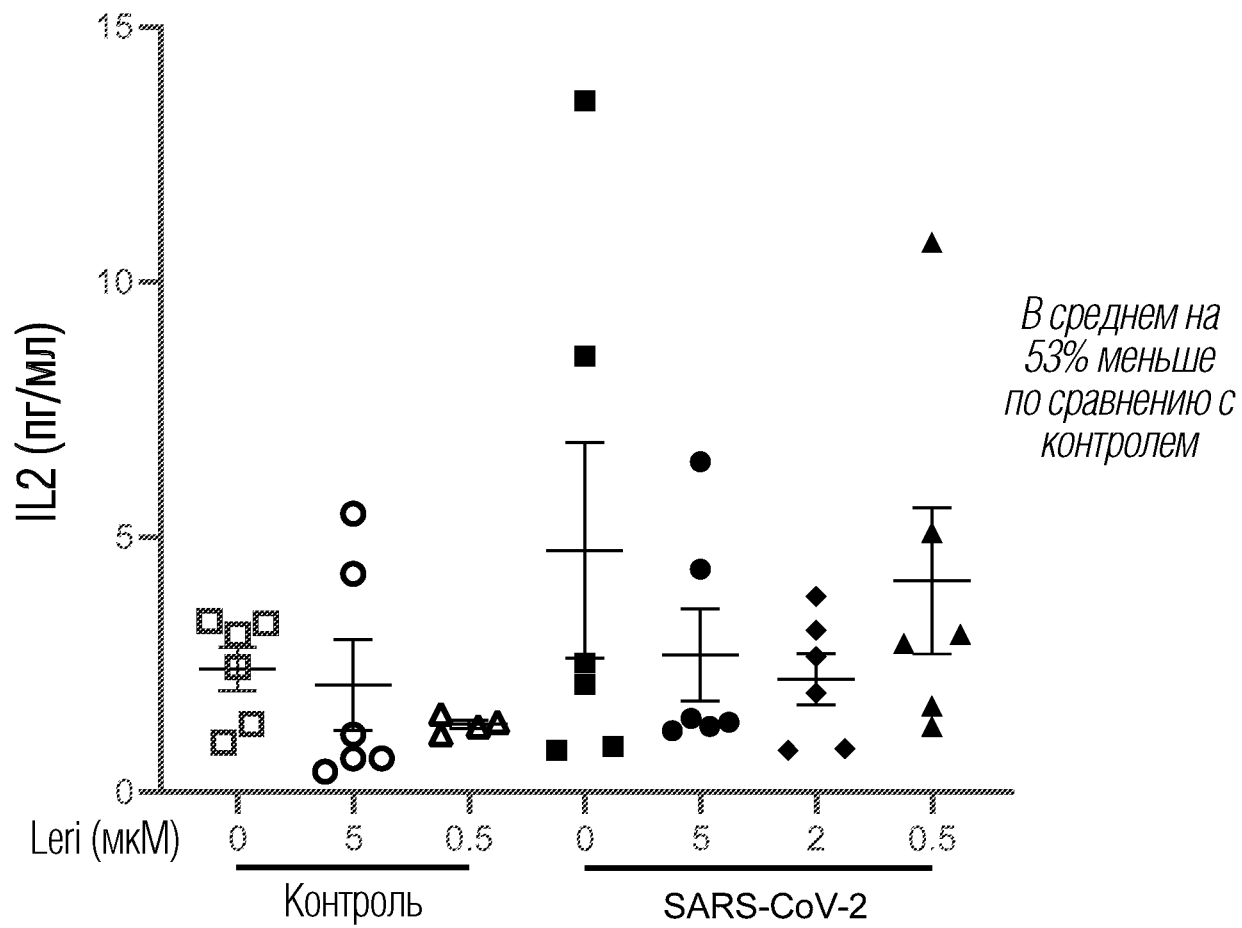
ФИГ. 6



ФИГ. 7



ФИГ. 8



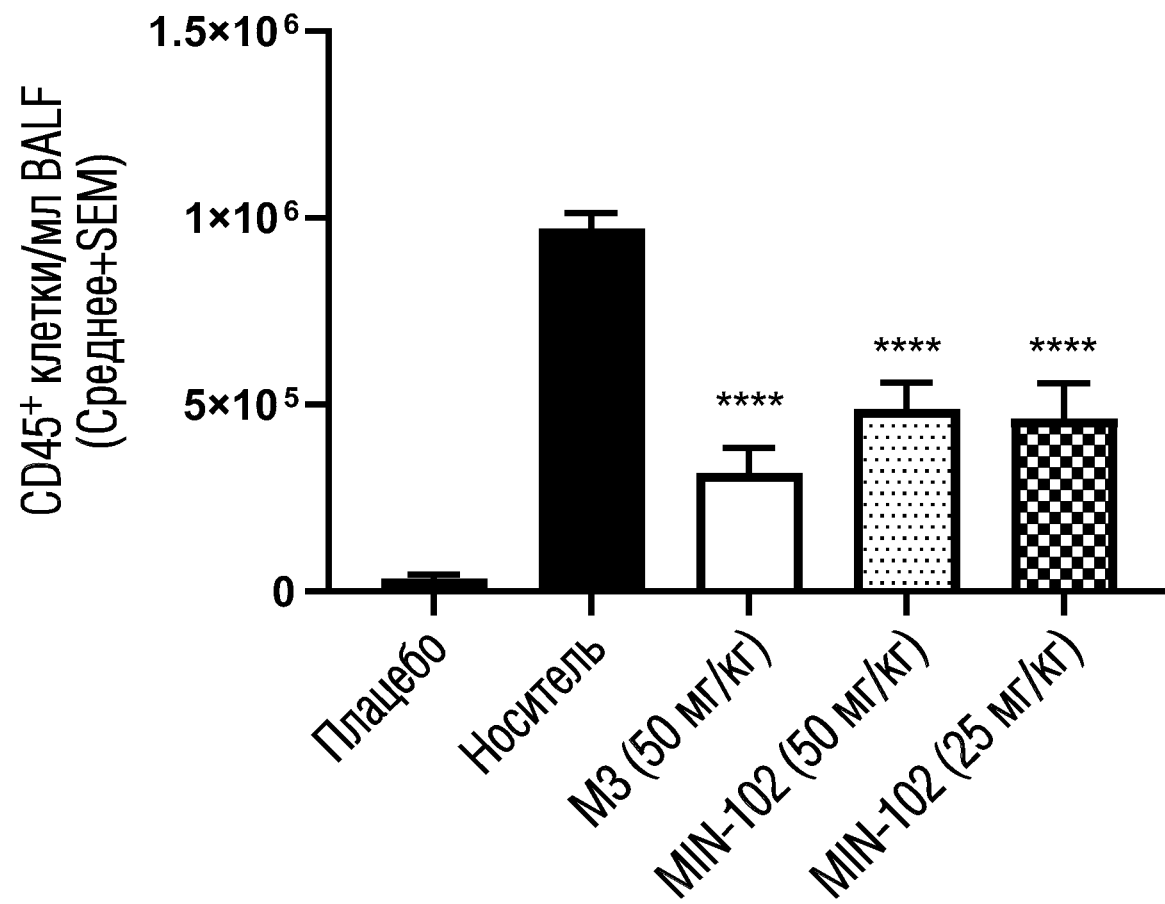
ФИГ. 9



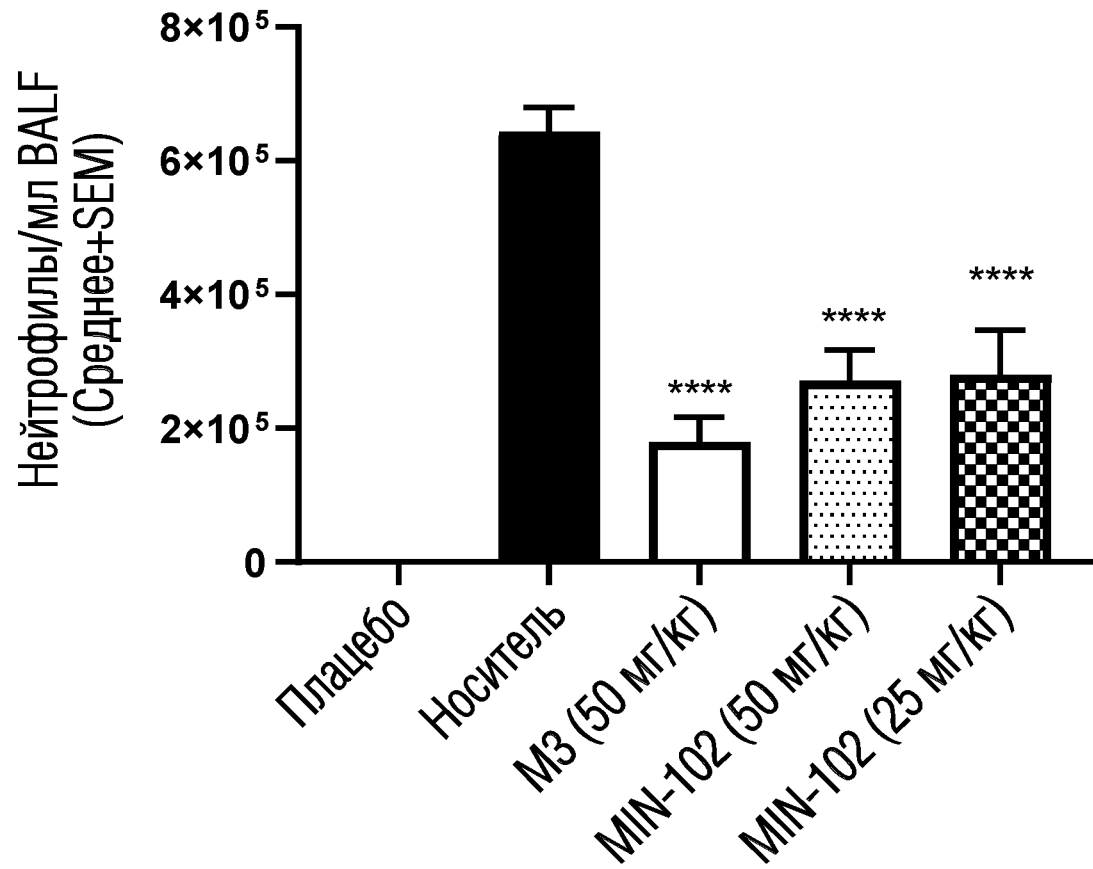


10/22

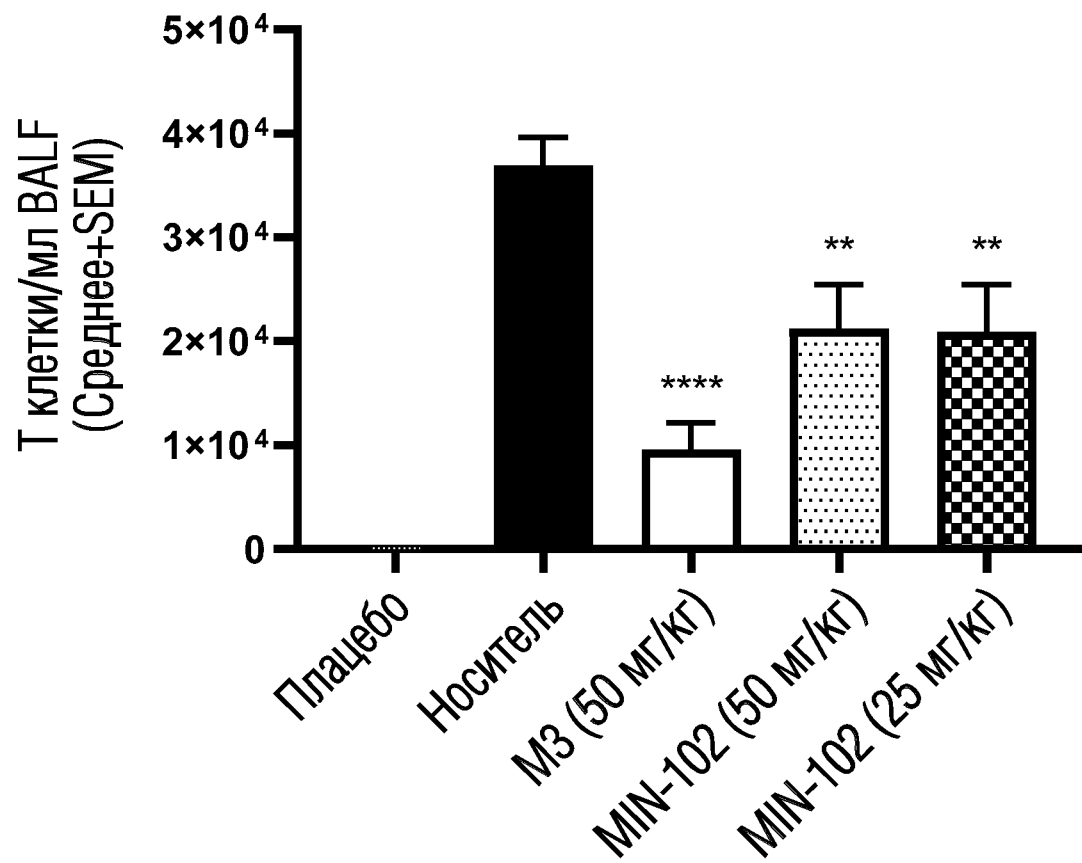
ФИГ. 10



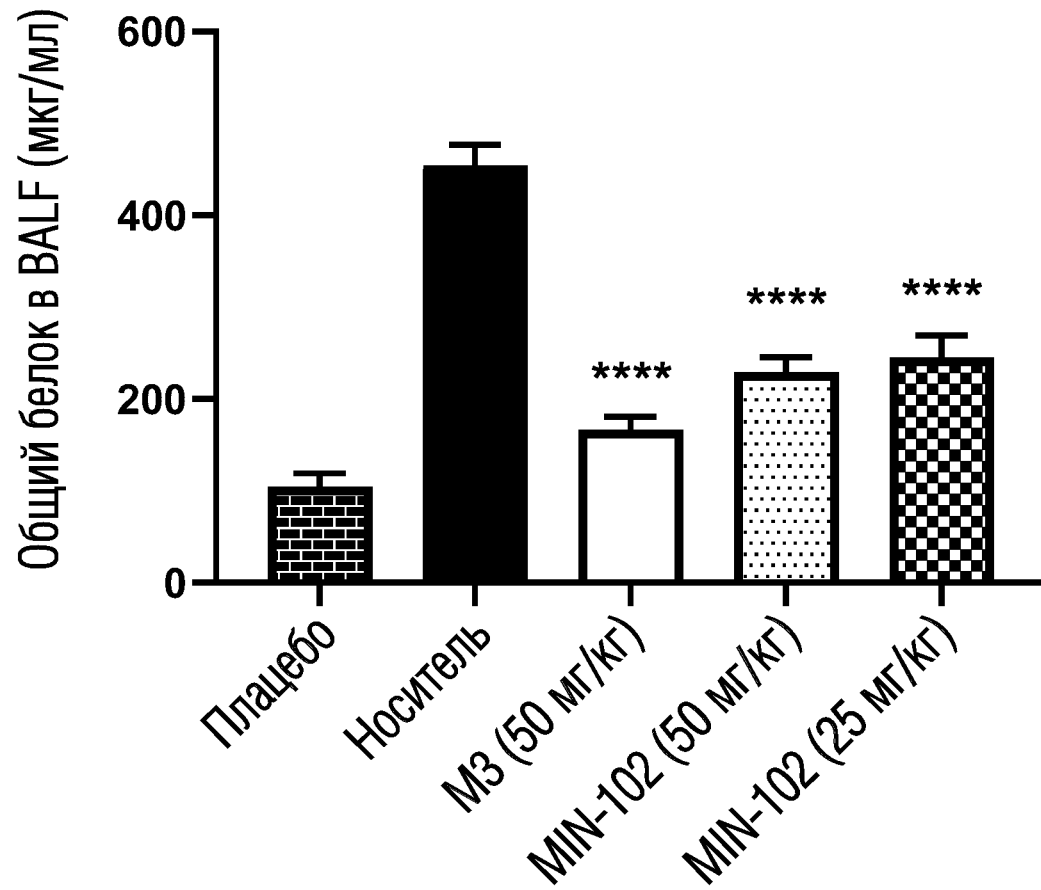
ФИГ. 11



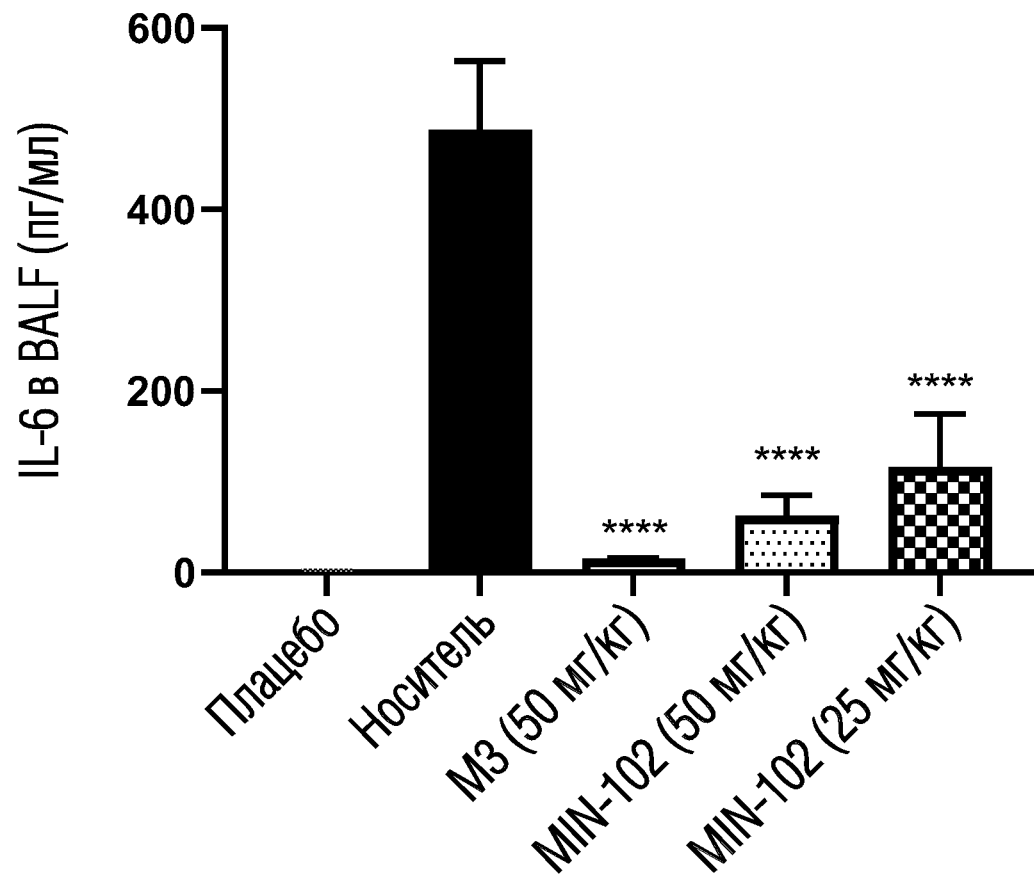
ФИГ. 12



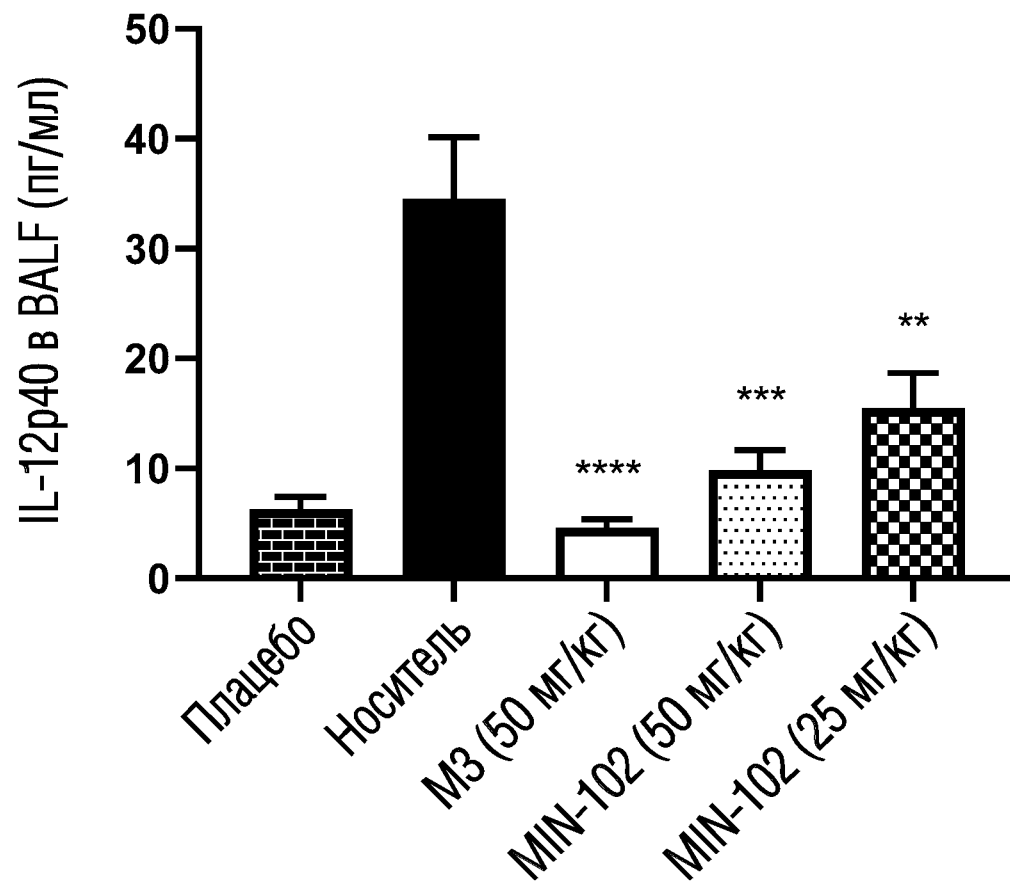
ФИГ. 13



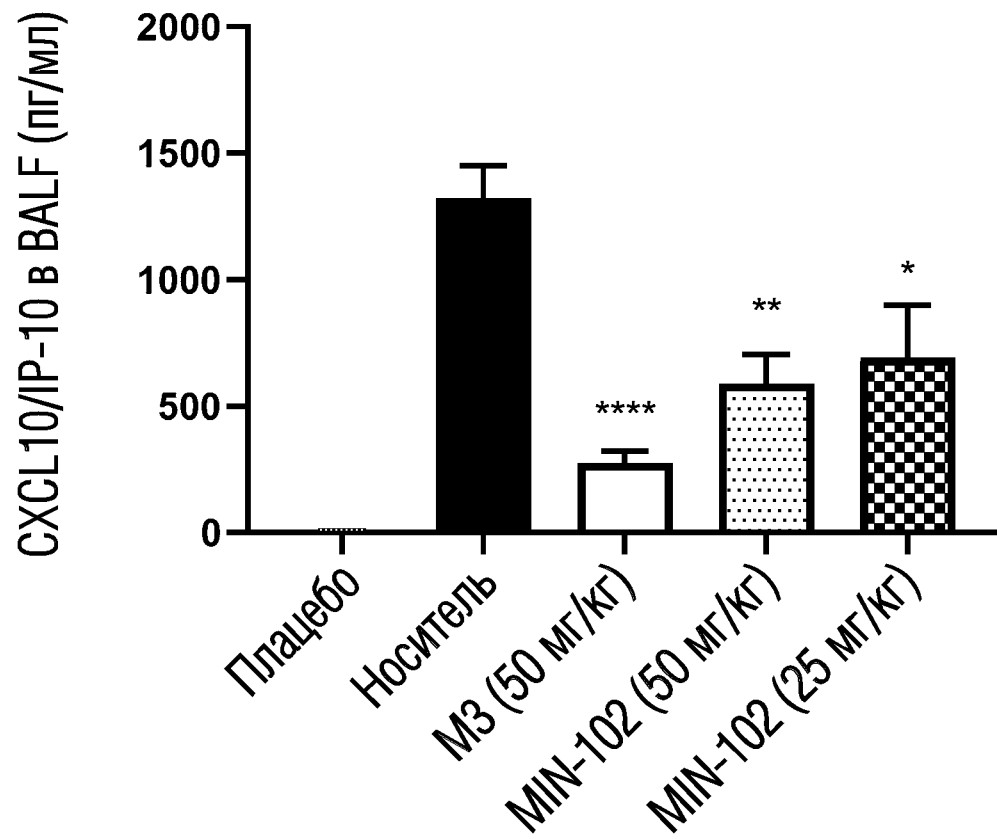
ФИГ. 14



ФИГ. 15

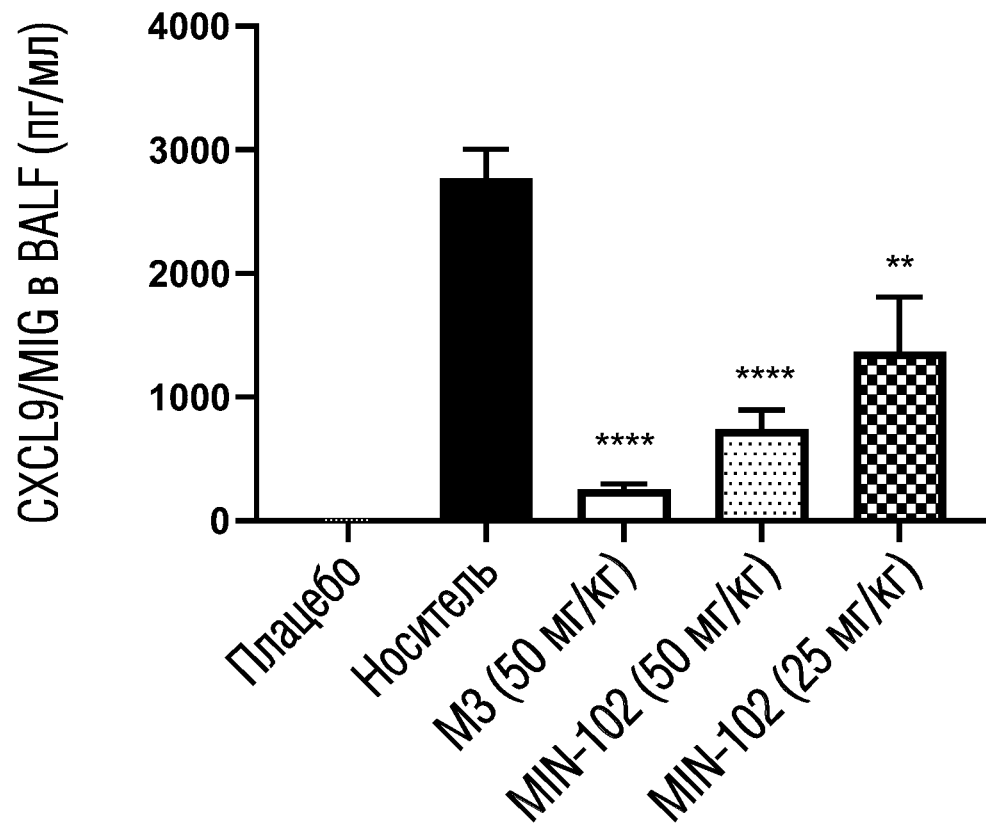


ФИГ. 16

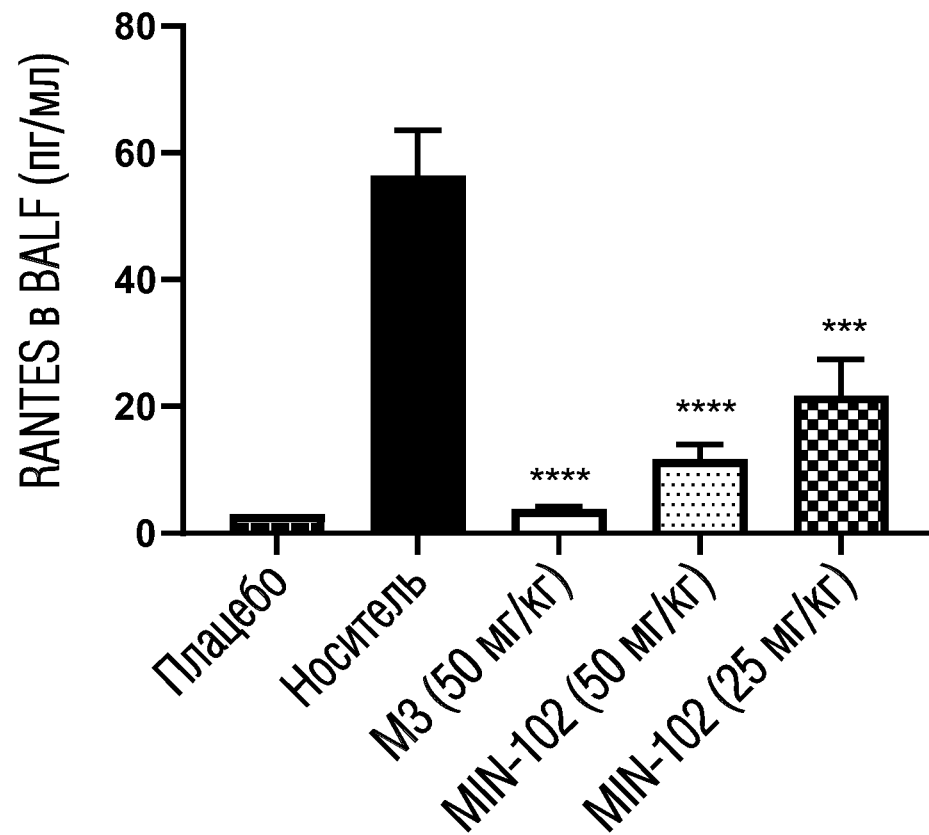


ФИГ. 17

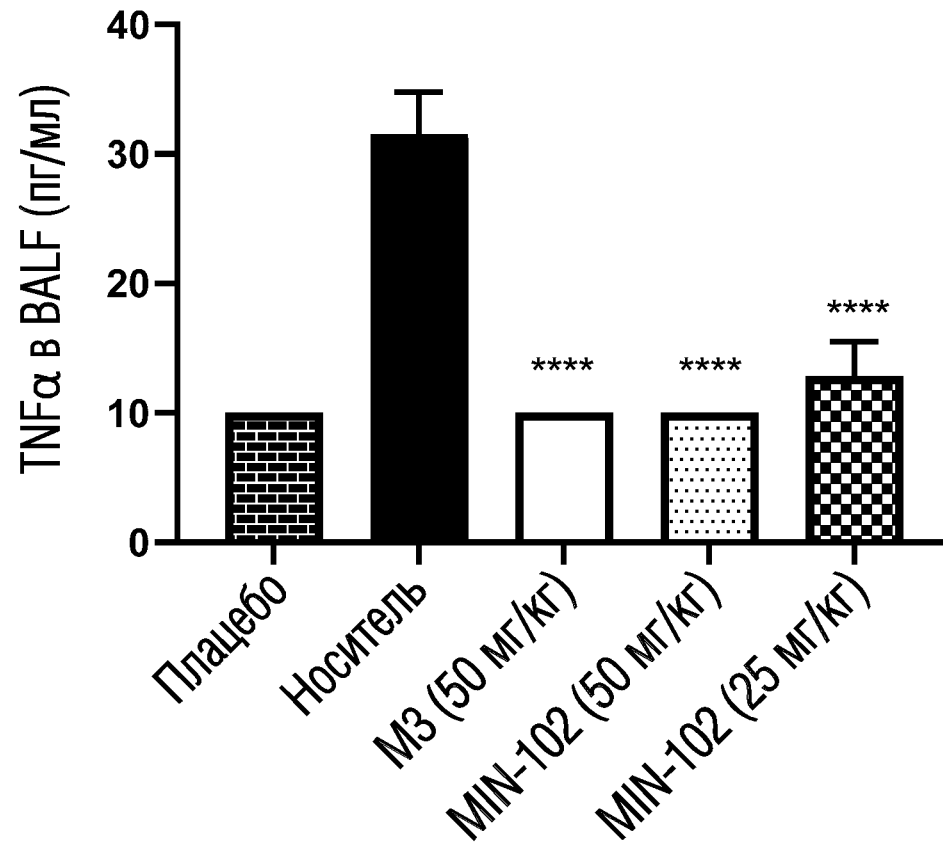




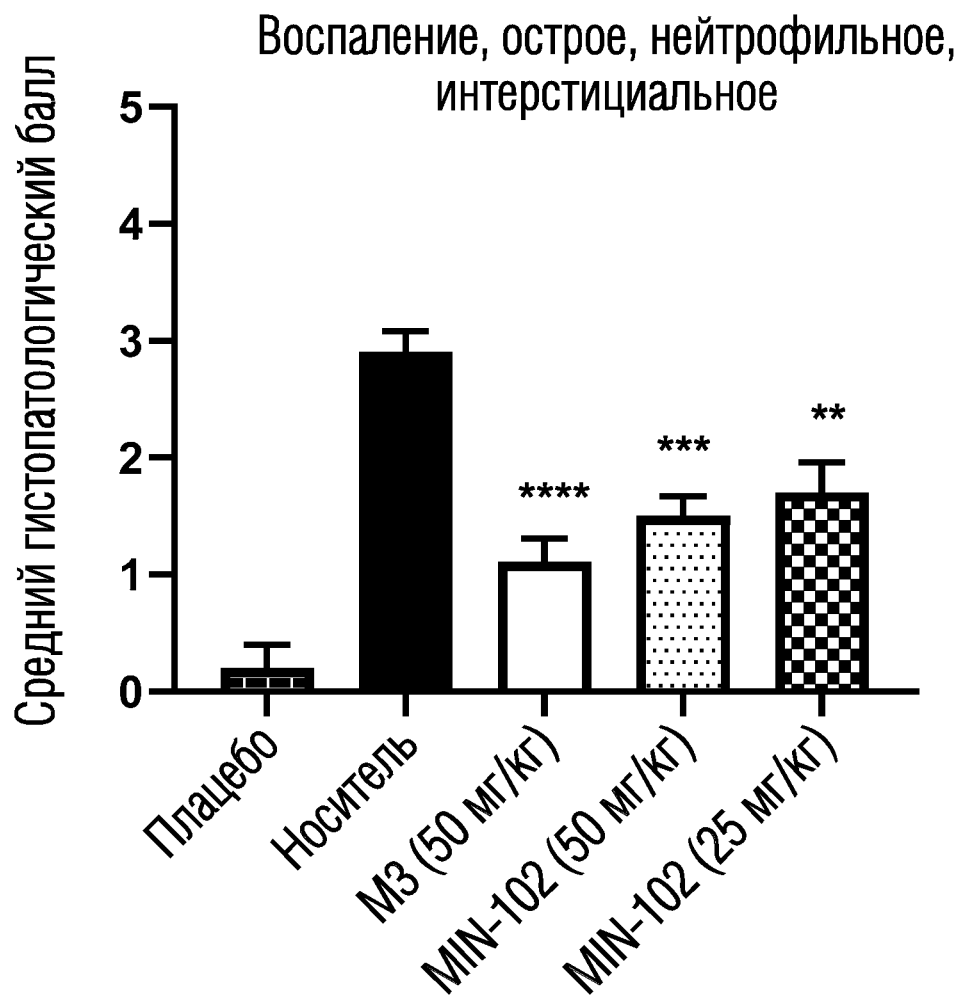
ФИГ. 18



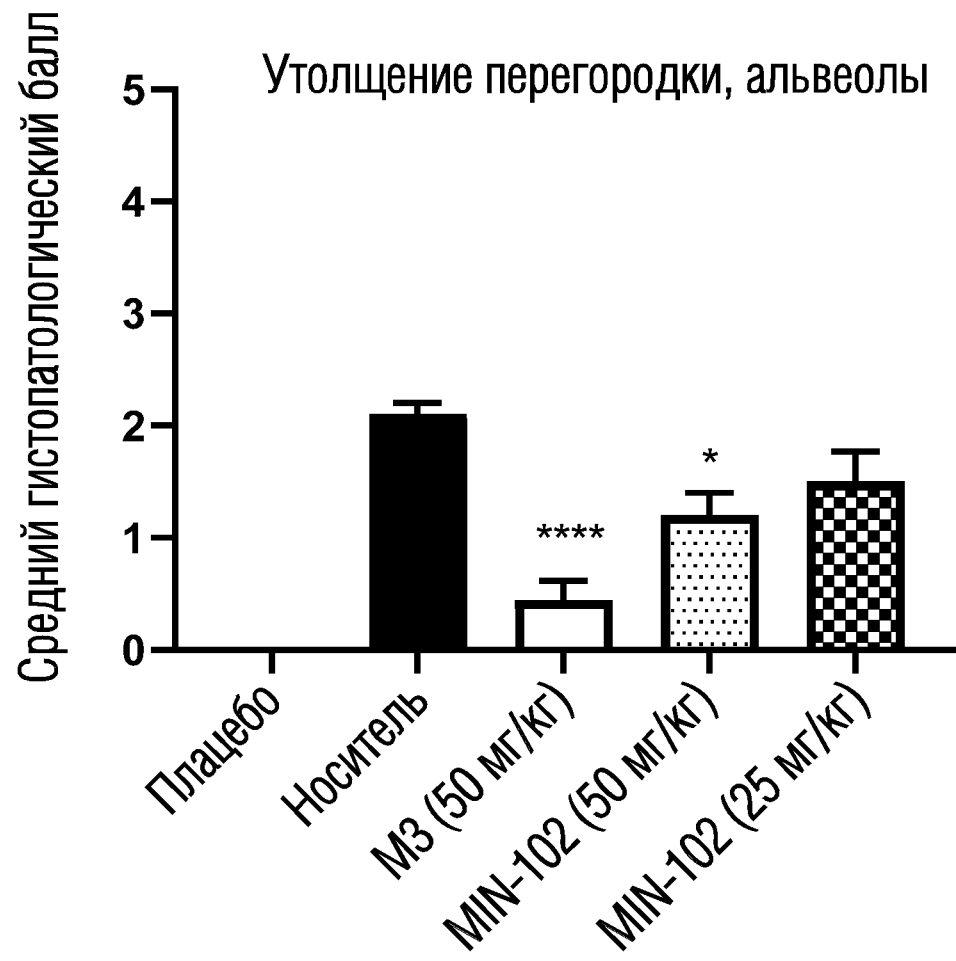
ФИГ. 19



ФИГ. 20



ФИГ. 21



ФИГ. 22