

(12) МЕЖДУНАРОДНАЯ ЗАЯВКА, ОПУБЛИКОВАННАЯ В
СООТВЕТСТВИИ С ДОГОВОРом О ПАТЕНТНОЙ КООПЕРАЦИИ (РСТ)

(19) Всемирная Организация
Интеллектуальной Собственности
Международное бюро

(43) Дата международной публикации
30 декабря 2021 (30.12.2021)



(10) Номер международной публикации
WO 2021/262040 A1

(51) Международная патентная классификация:

A61K 31/454 (2006.01) C07J 5/00 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01) A61P 31/14 (2006.01)
A61K 39/42 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)

(21) Номер международной заявки: PCT/RU2021/050170

(22) Дата международной подачи:
18 июня 2021 (18.06.2021)

(25) Язык подачи: Русский

(26) Язык публикации: Русский

(30) Данные о приоритете:
2020121363 26 июня 2020 (26.06.2020) RU

(71) Заявитель: ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТ-
ВЕТСТВЕННОСТЬЮ "ВАЛЕНТА-ИНТЕЛЛЕКТ"
(LTD "VALENTA-INTELLEKT") [RU/RU]; Москва,
ул. Рябиновая, д. 26 стр. 10, каб. 6-26 121471, 121471,
Moscow (RU).

(72) Изобретатель; и

(71) Заявитель: НЕБОЛЬСИН, Владимир Евгеньевич
(NEBOLISIN, Vladimir Evgenievich) [RU/RU]; Москов-
ская обл., Истринский р-н, дер. Борзые, ул. Голицын-
ская, 457, 143581, der. Borzые, Moskovskaya obl. (RU).

(74) Агент: ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТ-
ВЕТСТВЕННОСТЬЮ "ЮРИДИЧЕСКАЯ ФИРМА
ГОРОДИССКИЙ И ПАРТНЕРЫ" (LAW FIRM
"GORODISSKY & PARTNERS" LTD.); ул. Б. Спас-
ская, 25, стр. 3 Москва, 129090, Moscow (RU).

(81) Указанные государства (если не указано иначе, для
каждого вида национальной охраны): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN,

HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN,
KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO,
NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW,
SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

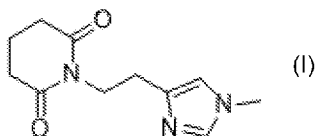
(84) Указанные государства (если не указано иначе, для
каждого вида региональной охраны): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), евразийский (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU,
TJ, TM), европейский патент (AL, AT, BE, BG, CH, CY,
CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU,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

Опубликована:

- с отчётом о международном поиске (статья 21.3)
- до истечения срока для изменения формулы
изобретения и с повторной публикацией в случае
получения изменений (правило 48.2(h))
- в черно-белом варианте; международная заявка в
поданном виде содержит цвет или оттенки серого и
доступна для загрузки из PATENTSCOPE.

(54) Title: USE OF A GLUTARIMIDE DERIVATIVE FOR TREATING DISEASES ASSOCIATED WITH ABERRANT INTER-
LEUKIN-6 ACTIVITY

(54) Название изобретения: ПРИМЕНЕНИЕ ПРОИЗВОДНОГО ГЛУТАРИМИДА ДЛЯ ТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ,
АССОЦИИРОВАННЫХ С АБЕРРАНТНОЙ АКТИВНОСТЬЮ ИНТЕРЛЕЙКИНА-6



(57) Abstract: The present invention relates to medicine and concerns the treatment of diseases associated with aberrant Interleukin-6 activity and the development of cytokine release (cytokine storm) syndrome, preferably the treatment of COVID-19, as well as other diseases complicated by aberrant Interleukin-6 activity and the development of cytokine release syndrome, using the compound 1-(2-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)ethyl)piperidine-2,6-dione (formula I). The invention provides for the creation of a novel effective drug for treating diseases associated with the development of cytokine release syndrome.

(57) Реферат: Данное изобретение относится к медицине и касается терапии заболеваний, ассоциированных с aberrантной активностью интерлейкина-6 и развитием синдрома высвобождения цитокинов (цитокинового шторма), предпочтительно терапии COVID-19, а так же других заболеваний, осложненных aberrантной активностью интерлейкина-6 и развитием синдрома высвобождения цитокинов, посредством применения соединения 1-(2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-диона (I) Изобретение обеспечивает создание нового эффективного лекарственного средства для терапии заболеваний, ассоциированных с развитием синдрома высвобождения цитокинов.

WO 2021/262040 A1

**ПРИМЕНЕНИЕ ПРОИЗВОДНОГО ГЛУТАРИМИДА ДЛЯ ТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ,
АССОЦИИРОВАННЫХ С АБЕРРАНТНОЙ АКТИВНОСТЬЮ ИНТЕРЛЕЙКИНА-6**

Область техники

Данное изобретение относится к медицине и касается терапии заболеваний, ассоциированных с аберрантной активностью интерлейкина-6 (IL-6), а также развитием синдрома высвобождения цитокинов или цитокинового шторма. Предпочтительно данное изобретение применимо в терапии коронавирусов и, в частности, коронавируса COVID-19, а также других заболеваний, ассоциированных с аберрантной активностью интерлейкина-6 и развитием синдрома высвобождения цитокинов, посредством применения производного глутаримида. Изобретение обеспечивает создание нового эффективного лекарственного средства для подавления аберрантной активности интерлейкина-6 и, в частности, для терапии COVID-19.

Уровень техники

Цитокины - это группа гормоноподобных белков и пептидов, секретируемых клетками иммунной системы и другими типами клеток, и участвующих в управлении развитием и гомеостазом иммунной системы, контроле за ростом и дифференцировкой клеток крови (системой гемопоеза) и в неспецифических защитных реакциях организма, [Cold Spring Harb Perspect Biol., 2017 Jun 15. pii: a028597, Int Anesthesiol Clin. 2007 Spring;45(2):27-37]. В то же время аберрантная активность цитокинов (синдром выброса цитокинов или цитокиновый шторм) является распространенным патологическим состоянием, лежащим в основе многих патологических процессов, таких как острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), сепсис, болезнь «трансплантат против хозяина», синдром активации макрофагов, первичный и вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз и т.д. [J Autoimmun. 2019 Jun; 100:62-74].

Сообщалось, что повышенный уровень цитокинов, в частности интерлейкина-6, может быть маркером резистентного к терапии иммуноглобулинами синдрома Kawasaki [Ying Wang et al, Clinica Chimica Acta, V. 506, 2020, pp.222-227].

Недавно было также сообщено, что синдром высвобождения

цитокинов является осложнением иммунотерапии, такой как Т-клеточная терапия химерным рецептором антигена [Nat Rev Clin Oncol. 2018 Jan;15(1):47-62].

5 Цитокиновый шторм является крайне опасным патологическим состоянием, зачастую приводящим к развитию неконтролируемого воспаления, множественного повреждения органов и, в конечном итоге приводит к смерти пациента. Исследования показали, что у некоторых пациентов с ОРВИ, несмотря на уменьшение вирусной нагрузки, развивается синдром высвобождения цитокинов и последующий острый
10 респираторный дистресс-синдром. Таким образом, именно избыточный иммунный ответ хозяина, а не вирусная нагрузка, часто является причиной развития неконтролируемого воспаления. По этой причине сама по себе противовирусная терапия может не обеспечить должную эффективность терапии данной патологии [Lancet. 2003 May
15 24;361(9371):1767-72].

Одну из ключевых ролей в патогенезе цитокинового шторма (и в особенности цитокинового шторма, ассоциированного с инфекциями нижних дыхательных путей) играет интерлейкин-6. Для пациентов с инфекциями нижних дыхательных путей характерно повышение уровня
20 интерлейкина-6, которое коррелирует с тяжестью заболевания [Infect Immun. 2004 Aug;72(8):4410-5].

Чрезмерная передача сигналов интерлейкином-6 приводит к множеству биологических эффектов, способствующих повреждению органов, таких как созревание наивных Т-клеток в эффекторные Т-клетки, индукция экспрессии фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в эпителиальных клетках, повышение проницаемости сосудов [Immunotherapy, 2016, Jul;8(8):959-970] и снижение сократимости миокарда [Lancet, 2004 Jan 17; 363(9404):203-209].

В настоящий момент отсутствуют клинические данные по терапии
30 цитокинового шторма путем ингибирования aberrантной активности интерлейкина-6. Однако, в исследованиях на животных было показано, что ингибирование ядерного фактора каппа-В (NF-κB), ключевого фактора транскрипции интерлейкина-6, приводило к снижению продукции интерлейкина-6, предотвращало развитие цитокинового
35 шторма и повышало выживаемость животных [J Virol. 2014

Jan;88(2):913-24]. Более того, для ряда заболеваний, и, в частности, для COVID-19, было показано, что повышенные уровни интерлейкина-6 могут служить прогностическим биомаркером тяжести заболевания и коррелировать с вероятностью развития синдрома высвобождения цитокинов и ОРДС. В ходе ретроспективного когортного исследования на большой группе пациентов было показано, что уровни IL-6 коррелируют со смертностью у пациентов с COVID-19 [Lancet, 2020 Mar 28;395(10229):1054-1062]. Таким образом, терапия, направленная на подавление aberrантной активности IL-6, может быть эффективной стратегией для профилактики и лечения цитокинового шторма у пациентов с инфекциями нижних дыхательных путей и, в частности, у пациентов с COVID-19.

Одним из возможных подходов к подавлению aberrантной активности интерлейкина-6 является применение моноклональных антител к интерлейкину-6 или его рецептору (например тоцилизумаб), а также применение ингибиторов JAK1/JAK2 (например тофацитиниб), участвующих в передаче сигнала, индуцированного IL-6. Следует отметить, что попытка применения моноклональных антител против цитокинов воспаления при COVID-19 диктуется поиском чрезвычайных мер при отсутствии эффективной терапии против новой коронавирусной инфекции SARS-CoV2 (COVID-19). Препараты моноклональных антител относятся к дорогостоящим препаратам, непригодным для массового применения в условиях пандемии, и часто имеют серьезные побочные эффекты (для тоцилизумаба это преимущественно инфекции различного генеза) [J. Med. Virol., 92 (4) (2020) 441-447, Mod Rheumatol., 2019 Mar; 29(2):258-267]. Для коррекции гиперцитокинемии при вирусных пневмониях более целесообразно применение препаратов, снижающих выработку IL-6 и других цитокинов воспаления с быстрым периодом выведения из организма для сохранения иммунологического статуса в постинфекционный период.

Таким образом, на текущий момент времени для пациентов с инфекциями дыхательных путей и, в частности, со всеми формами течения COVID-19, сохраняется значительная потребность в наличии препарата с широким спектром противовоспалительной активности при синдроме гиперпродукции цитокинов, способным не замедлять скорость

элиминации вируса, с приемлемым профилем польза/риск для назначения на любом этапе заболевания, а также удовлетворяющим основным регуляторным критериями эффективности упреждающей противовоспалительной терапии в соответствии с динамикой клинического ответа (снижение уровня лихорадки, улучшение самочувствия, появление аппетита, уменьшение одышки, повышение сатурации кислородом (SpO₂)).

Таким образом, на основании литературных данных можно заключить, что в клинической практике существует выраженная потребность в лекарственных препаратах, способных подавлять аберрантную активность интерлейкина-6 и развитие синдрома высвобождения цитокинов или цитокинового шторма. Подавление цитокинового шторма имеет важное значение, в частности, в терапии COVID-19 умеренного и тяжелого течения.

Данное изобретение касается применения производного глутаримида для терапии заболеваний, которые могут сопровождаться развитием синдрома выброса цитокинов или цитокинового шторма, в частности, для терапии COVID-19, а также других заболеваний, которые могут протекать с развитием синдрома высвобождения цитокинов или цитокинового шторма.

Раскрытие изобретения

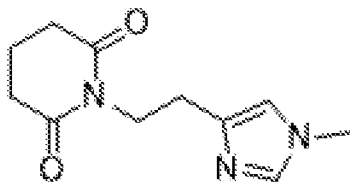
Задачей настоящего изобретения является разработка нового лекарственного средства, эффективного для терапии заболеваний, ассоциированных с аберрантной активностью интерлейкина-6, и развитием синдрома выброса цитокинов (или цитокинового шторма), предпочтительно для терапии высокопатогенных коронавирусных инфекций и особенно предпочтительно COVID-19.

Техническим результатом данного изобретения является разработка средства, эффективно подавляющего аберрантную активность интерлейкина-6 и/или развитие синдрома выброса цитокинов или цитокинового шторма, для терапии COVID-19, а также других заболеваний.

Указанный технический результат достигается путем предоставления объектов настоящего изобретения.

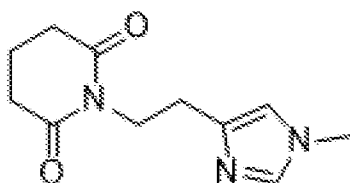
Одним объектом изобретения является применение соединения 1-

(2-(1-метил-1Н-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-диона



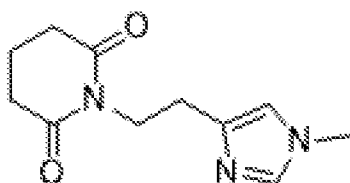
или его соли, гидрата, сольвата в качестве соединения, подавляющего аберрантную активность интерлейкина-6.

5 Другим объектом изобретения является применение соединения 1-(2-(1-метил-1Н-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-диона



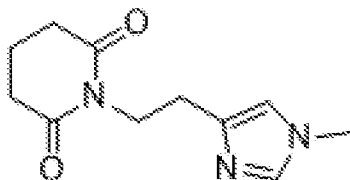
или его соли, гидрата, сольвата в качестве соединения для терапии синдрома высвобождения цитокинов или цитокинового шторма.

10 Еще одним объектом настоящего изобретения является применение соединения 1-(2-(1-метил-1Н-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-диона



или его соли, гидрата, сольвата для изготовления 15 лекарственного средства, предназначенного для подавления аберрантной активности интерлейкина-6.

Другим объектом изобретения является применение соединения 1-(2-(1-метил-1Н-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-диона



20 или его соли, гидрата, сольвата для изготовления лекарственного средства, предназначенного для терапии синдрома выброса цитокинов или цитокинового шторма.

Следующим объектом изобретения является применение соединения 1-(2-(1-метил-1Н-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-диона или его

соли, гидрата, сольвата для получения фармацевтической композиции для предупреждения и/или лечения расстройства, ассоциированного с аберрантной активностью интерлейкина-6 и/или развитием синдрома высвобождения цитокинов или цитокинового шторма, предпочтительно для терапии COVID-19.

Изобретение также включает способ предупреждения и/или лечения расстройства, ассоциированных с аберрантной активностью интерлейкина-6 и/или развитием синдрома высвобождения цитокинов в организме или цитокинового шторма, включающий введение в указанный организм соединения 1-(2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-диона или его соли, гидрата, сольвата, а также фармацевтической композиции на его основе. Такое расстройство, ассоциированное с аберрантной активностью интерлейкина-6 и развитием синдрома выброса цитокинов, в некоторых неограничивающих вариантах воплощения изобретения представляет COVID-19. В частных случаях воплощения изобретения организм представляет собой человека или животного.

Следующим объектом изобретения является фармацевтическая композиция для предупреждения и/или лечения расстройства, ассоциированного с аберрантной активностью интерлейкина-6, содержащая терапевтически эффективное количество соединения 1-(2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-диона или его соли, гидрата, сольвата, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

Следующим объектом изобретения является фармацевтическая композиция для предупреждения и/или лечения расстройства, ассоциированного с развитием синдрома высвобождения цитокинов или цитокинового шторма, содержащая терапевтически эффективное количество соединения 1-(2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-диона или его соли, гидрата, сольвата, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

Данная композиция содержит от 0,01 до 99,9 мас.% соединения 1-(2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-диона или его соли, гидрата, сольвата, предпочтительно от 0,1 до 85 мас.%, предпочтительно от 0,1 до 75 мас.%, предпочтительно от 0,1 до 65

мас.%, более предпочтительно от 10 до 3 мас.%.
CCN1CCCCC1C(=O)N2C=NC(=C2)CC

Соединение 1-(2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-дион (далее - **соединение 1**) известно и описано в заявке на изобретение WO 2014/168522 (опубл. 16.10.2014).

5 Описание фигур

Фигура 1. Изменение уровня интерлейкина-6 на 4 день исследования по сравнению с исходным уровнем, измеренным в 1 день до приема препарата, у пациентов, принимавших **Соединение 1** либо плацебо.

10 Подробное раскрытие изобретения

Получение **Соединения 1**, как и ряда других химических соединений, описано в заявке на изобретение WO 2014/168522 (опубл. 16.10.2014). В указанной патентной заявке описаны производные глутаримидов. Для них исследовано противовирусное действие, более конкретно, их применение для лечения риновирусов и других заболеваний верхних дыхательных путей. Однако уже показано, что большинство ранее известных противовирусных препаратов не обладают терапевтической активностью относительно COVID-19, которая бы позволяла использовать данные препараты в клинической практике.

15 Низкая эффективность существующих противовирусных препаратов для терапии COVID-19 умеренного и тяжелого течения во многом связана с развитием аберрантного иммунного ответа, последующего неконтролируемого воспаления легких и множественного повреждения органов, которые являются основной причиной летального исхода у

20 пациентов с COVID-19 [Lancet Respir Med . 2020 Apr;8(4):420-422].

В заявке WO 2015/072893, опубл. 21.05.2015) описано применение **Соединения 1** для лечения заболеваний, ассоциированных с развитием эозинофильного воспаления, включая эозинофильную астму. Важно отметить, что развитие эозинофильного воспаления не

30 характерно для COVID-19, а низкий уровень эозинофилов крови, по-видимому, может быть использован в качестве диагностического критерия для предварительной диагностики данного заболевания [Allergy. 2020 May 5. doi: 10.1111/all.14353].

В ходе клинических исследований активности **Соединения 1**,

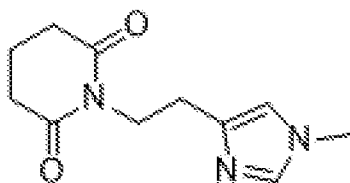
неожиданно было обнаружено что терапевтическое применение **Соединения 1** эффективно снижает выработку провоспалительного цитокина IL-6. Исследования в *in vitro* и *in vivo* моделях подтвердили ингибирующее влияние **Соединения 1** на продукцию и 5 активность интерлейкина-6 и развитие цитокинового шторма. Преодоление aberrантной активности интерлейкина-6 и синдрома высвобождения цитокинов или цитокинового шторма, не может быть предсказано или объяснено ранее описанной эффективностью **Соединения 1** в отношении терапии заболеваний верхних дыхательных 10 путей или подавления эозинофильного воспаления.

Таким образом, **Соединение 1** имеет ранее неизвестную и не очевидную для специалиста фармакологическую активность, связанную с влиянием на aberrантную активность интерлейкина-6 и синдром высвобождения цитокинов или цитокинового шторма, что 15 свидетельствует о потенциальной применимости **Соединения 1** для терапии заболеваний, ассоциированных с aberrантной активностью интерлейкина-6, для терапии синдрома высвобождения цитокина или для подавления развития цитокинового шторма, в частности, терапии COVID-19.

20 Термины и определения

Термин «aberrантная активность» цитокина в настоящем документе означает активность, существенно отличающуюся от базового уровня активности данного цитокина в организме при 25 отсутствии патологии. Aberrантная активность может быть вызвана избыточной продукцией цитокина, нарушением процессов, связанных с деградацией цитокина, а также другими факторами.

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



30 Термин «**сольват**» используется для описания молекулярного комплекса, содержащего соединение по изобретению и одну или более

молекул фармацевтически приемлемого растворителя, например, этанола. Термин «гидрат» используется, когда указанным растворителем является вода.

Термин «**фармацевтически приемлемые соли**» или «**соли**» включает соли активных соединений, которые получены с помощью относительно нетоксичных кислот. Примерами фармацевтически приемлемых нетоксичных солей могут служить соли, образованные неорганическими кислотами, такими как соляная, бромоводородная, фосфорная, серная и хлорная кислоты, или органическими кислотами, такими как уксусная, щавелевая, малеиновая, винная, янтарная, лимонная или малоновая кислоты, или полученные другими методами, используемыми в данной области. К другим фармацевтически приемлемым солям относятся адипинат, альгинат, аскорбат, аспартат, бензолсульфонат, бензоат, бисульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, формиат, фумарат, глюкочептонат, глицерофосфат, глюконат, гемисульфат, гептанат, гексанат, гидройодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактобионат, лактат, лаурат, лаурил сульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат (мезилат), 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пикрат, пивалат, пропионат, полуфумарат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, п-толуолсульфонат (тозилат), ундеканат, валериат и подобные.

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

Термин «**профилактика**», «**предотвращение**» охватывает устранение факторов риска, а также профилактическое лечение субклинических стадий заболевания у млекопитающих, предпочтительно у человека, направленное на уменьшение вероятности возникновения клинических стадий заболевания. Пациенты для профилактической

терапии отбираются на основе факторов, которые, на основании известных данных, влекут увеличение риска возникновения клинических стадий заболевания по сравнению с общим населением. К профилактической терапии относятся а) первичная профилактика и б) вторичная профилактика. Первичная профилактика определяется как профилактическое лечение у пациентов, клиническая стадия заболевания у которых еще не наступила. Вторичная профилактика – это предотвращение повторного наступления того же или близкого клинического состояния или заболевания.

Соединение 1, перспективно для лечения заболеваний, ассоциированных с аберрантной активностью интерлейкина-6 и развитием синдрома высвобождения цитокинов или цитокинового шторма, предпочтительно для терапии COVID-19.

Термин «подавление аберрантной активности цитокина» обозначает терапию, направленную на регулирование высвобождения цитокина до желаемого уровня или блокировку его высвобождения.

COVID-19 (аббревиатура от англ. COroNaVirus Disease 2019), или коронавирусная инфекция 2019-nCoV – острая респираторная инфекция, вызываемая коронавирусом SARS-CoV-2 (2019-nCoV).

Фармацевтическая композиция согласно изобретению содержит от 0,01 до 99,99 мас.% соединения 1 или его соли, гидрата или сольвата и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель. и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель. В одном из вариантов осуществления она предназначена для лечения или предупреждения расстройства, которое выбрано из коронавирусной инфекции, COVID-19, острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), сепсиса, реакции «трансплантат против хозяина», синдрома активации макрофагов, первичного и вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, осложнения иммунотерапии, такой как Т-клеточная терапия химерным рецептором антигена и синдрома Кавасаки.

В одном из вариантов осуществления она содержит соединение 1 или его соли, гидрат или сольват в количестве от 30 до 40 мас.%, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель в количестве от 60 до 70 мас%.

В одном из вариантов осуществления она содержит в качестве

фармацевтически приемлемого носителя соединения, выбранное из лактозы безводной, натрия гликолят крахмала, талька, магний стеарата и их комбинаций.

В одном из вариантов осуществления она представляет собой
5 таблетку, необязательно покрытую оболочкой.

Способ терапевтического применения соединения

Предмет данного изобретения также включает введение субъекту, нуждающемуся в соответствующем лечении, терапевтически эффективного количества Соединения 1, или его гидрата, сольвата
10 или фармацевтически приемлемой соли. Под терапевтически эффективным количеством подразумевается такое количество соединения, вводимого или доставляемого пациенту, при котором у пациента с наибольшей вероятностью проявится желаемая реакция на лечение (профилактику). Точное требуемое количество может меняться
15 от субъекта к субъекту в зависимости от возраста, массы тела и общего состояния пациента, тяжести заболевания, методики введения соединения, комбинированного применения с другими препаратами и т.п.

Соединение 1, его гидрат, сольват, фармацевтически приемлемая
20 соль, или фармацевтическая композиция, содержащая указанное соединение 1 или его гидрат, сольват, фармацевтически приемлемая соль, могут быть введены в организм пациента в любом количестве (предпочтительно, суточная доза действующего вещества составляет до 0,5 г на пациента в сутки, наиболее предпочтительно, суточная
25 доза составляет 5-250 мг/сутки, наиболее предпочтительно 60-250 мг/сутки, предпочтительно 100-200 мг/сутки) и любым путем введения (предпочтительно, пероральный путь введения), эффективным для лечения или профилактики заболевания.

После смешения соединения 1 или его гидрата, сольвата,
30 фармацевтически приемлемой соли с конкретным подходящим фармацевтически допустимым носителем в желаемой дозировке, фармацевтические композиции, составляющие суть изобретения, могут быть введены в организм человека или других животных перорально, парентерально, местно и т.п.

35 Введение может осуществляться как разово, так и несколько раз

в день, неделю или две (или любой другой временной интервал), или время от времени. Кроме того, соединение может вводиться в организм пациента ежедневно в течение определенного периода дней (например, 3-14 дней), а затем следует период без приема вещества (например, 1-30 дней).

В одном из вариантов настоящего изобретения Соединение 1, его гидрат, сольват, фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция, содержащая указанное соединение 1 или его гидрат, сольват, фармацевтически приемлемая соль, могут быть введены ребенку.

Применение Соединения 1 в комбинированной терапии

В том случае, когда **соединение 1** используется как часть режима комбинированной терапии, доза каждого из компонентов комбинированной терапии вводится в течение требуемого периода лечения. Соединения, составляющие комбинированную терапию, могут вводиться в организм пациента как единовременно, в виде дозировки, содержащей все компоненты, так и в виде индивидуальных дозировок компонентов.

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

Фраза «комбинированная терапия» в отношении Соединения 1 в сочетании с другими терапевтическими агентами, означает одновременный или последовательный прием всех агентов, который так или иначе обеспечит благоприятное воздействие сочетания терапевтических агентов. Совместное введение подразумевает, в частности, совместную доставку, например, в одной таблетке, капсуле, инъекции или в другой форме, имеющий фиксированное

соотношение терапевтических агентов, также, как и одновременную доставку в нескольких, отдельных лекарственных формах для каждого терапевтического агента соответственно.

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

Если выбранная для терапии лекарственная форма представляет собой фиксированную дозу, такая комбинация использует соединение 1 в приемлемом дозовом диапазоне. **Соединение 1** по данному изобретению также может быть введено в организм пациента последовательно с другими агентами, в том случае, когда комбинация этих препаратов в одной дозе невозможна. Изобретение не ограничено последовательностью введения; соединение данного изобретения может быть введено в организм пациента совместно, до или после введения другого препарата.

Примеры

Получение соединения 1

Получение **Соединения 1**, как и ряда других химических соединений, описано в заявке на изобретение WO 2014/168522 (опубл. 16.10.2014).

Характеристика биологической активности **Соединения 1**

Биологическая активность **Соединения 1**, была изучена в ходе *in vitro* исследований, а также в ходе многоцентровых двойных-слепых рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований II Фаз у пациентов с неосложненным гриппом или другими ОРВИ. Было показано, что терапевтическое применение **Соединения 1** вызывает статистически значимое снижение уровня интерлейкина-6 на 4 день после начала лечения. Снижение уровня интерлейкина-6 не может быть предсказано или объяснено ранее описанной способностью **Соединения 1** оказывать противовирусное действие в отношении риновирусов или подавлять эозинофильное воспаление.

In vitro исследования фармакологической активности **Соединения 1** позволили установить, что применение **Соединения 1** оказывает ингибирующее действие на продукцию интерлейкина-6.

Таким образом, было показано, что **Соединение 1** подавляет аберрантную активность интерлейкина-6 и подавляет развитие синдрома высвобождения цитокинов. Снижение аберрантной активности цитокинов может применяться в терапии целого ряда заболеваний и, в частности, для терапии COVID-19.

Исследование влияния **Соединения 1** на продукцию (высвобождение) интерлейкина-6 *in vitro*

Влияние **Соединения 1** на продукцию интерлейкина-6 было изучено с использованием клеток A549 (линия эпителиальных клеток аденокарциномы легких), инфицированных респираторно-синцитиальным вирусом человека (РСВ). Исследование включало оценку влияния **Соединения 1** на жизнеспособность клеток A549, репродукцию РСВ в клетках A549, а также на спонтанную и индуцированную РСВ продукцию интерлейкина-6 в клетках A549.

Для анализа влияния **Соединения 1** на репродукцию вируса и выработку интерлейкина-6 *in vitro* в РСВ-инфицированных клетках A549 в лунки с монослоем клеток A549, отмытых от культуральной среды, добавляли **Соединение 1** в концентрациях 1 нг/мл, 10 нг/мл, 100 нг/мл, 1000 нг/мл и 3000 нг/мл, затем добавляли вирусосодержащую среду с MOI 0,01 (100 мкл/лунку) и доводили общий объем до 500 мкл внесением необходимого количества полной культуральной среды. Для контроля репродукции вируса в лунки с монослоем клеток A549 добавляли вирусосодержащую среду с MOI 0,01 (100 мкл/лунку) в отсутствии **Соединения 1**. Неинфицированные клетки с добавлением **Соединения 1** использовались для оценки влияния **Соединения 1** на спонтанное высвобождение интерлейкина-6 и одновременно служили отрицательным контролем для оценки репродукции вируса. Планшеты инкубировали в CO₂-инкубаторе при 37 °C в течение 24 часов, затем в соответствующие лунки повторно вносили **Соединение 1** в концентрациях 1 нг/мл, 10 нг/мл, 100 нг/мл, 1000 нг/мл и 3000 нг/мл и инкубировали в течение 24 часов. Через 48 ч после начала эксперимента среду из лунок использовали для

определения содержания интерлейкина-6 с помощью твердофазного ИФА (ELISA) .

В результате эксперимента было установлено, что **Соединение 1** не оказывает цитотоксического действия на клетки A549;

5 не влияет на репродукцию РСВ в культуре клеток A549 и спонтанное высвобождение IL-6 клетками A549;

существенно (в среднем в 2,3-8,5 раза в зависимости от концентрации) подавляет аберрантное высвобождение IL-6 в культуре клеток A549.

10 **Исследование активности Соединения 1 в ходе клинических исследований**

Эффективность и безопасность **Соединения 1** у человека была изучена в трех двойных слепых, рандомизированных, плацебо-контролируемых клинических исследованиях I и II фаз, проведенных
15 в Российской Федерации (см. Таблицу 1) .

Таблица 1

Перечень клинических исследований препарата на основе Соединения 1.

Фаза	Дизайн исследования	Популяция (Соединение 1 / плацебо)	Дозы Соединения 1 (Длительность лечения)
I	Двойное-слепое исследование безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики	Здоровые добровольцы (24/8)	60 мг и 200 мг (Однократный прием, затем ежедневно в течение 5 дней)

Таблица 1

Перечень клинических исследований препарата на основе Соединения 1.

Фаза	Дизайн исследования	Популяция (Соединение 1/ плацебо)	Дозы Соединения 1 (Длительность лечения)
IIa	Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое сравнительное многоцентровое исследование по оценке безопасности, переносимости, эффективности, и подбору оптимальной дозы	Пациенты с неосложненным гриппом или другими ОРВИ (81/39)	100 мг и 200 мг (Ежедневно в течение 3 дней)
IIb	Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое сравнительное многоцентровое исследование по оценке безопасности, переносимости и эффективности	Пациенты с неосложненным гриппом или другими ОРВИ (60/60)	200 мг (Ежедневно в течение 3 дней)
III	Многоцентровое, адаптивное, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование по оценке эффективности и безопасности	Пациенты с COVID-19	По 1 таблетке (100 мг) 2 раза в день в течение 14 дней

В ходе многоцентрового двойного-слепого рандомизированного клинического исследования IIa фазы в параллельных группах по оценке эффективности и безопасности различных доз препарата на основе **Соединения 1** по сравнению с плацебо было неожиданно обнаружено, что терапевтическое применение препарата на основе **Соединения 1** оказывало ингибирующее действие на высвобождение интерлейкина-6.

На этапе исследуемой терапии пациенты один раз в сутки перорально получали препарат на основе **Соединения 1** или плацебо в течение 3 дней. Концентрация интерлейкина-6 в сыворотке крови оценивалась до введения препарата (день 1), после трех дней терапии (день 4), а также спустя 3 дня после окончания терапии (день 6).

Сравнение результатов, полученных на 4 день исследования, и исходными данными, полученными до начала терапии, показало увеличение концентрации интерлейкина-6 в группе плацебо, и статистически значимое снижение концентрации интерлейкина-6 в группе, получавшей препарат на основе **Соединения 1**. Сравнение различий в медианном процентном изменении концентрации IL-6 в группах, получавших **Соединение 1**, и плацебо подтвердило статистически значимое снижение концентрации интерлейкина-6 в группе **Соединения 1** (-с использованием критерия Манна-Уитни)

Кроме того, в группах лечения, получавших препарат на основе **Соединения 1** в дозах 100 мг в день и 200 мг в день, также анализировали медианные значения межгрупповой разницы в процентном изменении концентрации интерлейкина-6 в дни 4 и 6 по сравнению с исходными данными. Было показано, что введение препарата на основе **Соединения 1** вызывает снижение концентрации интерлейкина-6 в дни 4 и 6 по сравнению с исходными данными: -18,72% для группы 100 мг (95% ДИ: -47,91; 4,58) и -30,24% для группы 200 мг (95% ДИ: -54,78; -0,77).

Ингибирующее действие **Соединения 1** на высвобождение интерлейкина-6 было подтверждено в ходе многоцентрового двойного-слепого рандомизированного клинического исследования IIb фазы по оценке эффективности и безопасности препарата на основе **Соединения 1** по сравнению с плацебо.

Кроме того, с целью выявления общих закономерностей действия **Соединения 1**, был проведен дополнительный статистический анализ объединенных данных двух клинических исследований (соответствующих фазам IIa и IIb Таблицы 1). В качестве основного показателя изменения уровня интерлейкина-6 была использована медиана процентного изменения уровня цитокина на 4 день исследования, по сравнению с исходным уровнем, измеренным до начала приема препарата (день 1). Было проведено сравнение уровня интерлейкина-6 среди пациентов с ОРВИ и гриппом, получавших препарат на основе **Соединения 1** в дозе 200 мг в сутки и пациентов с ОРВИ и гриппом, получавших плацебо, в объединенной выборке по указанным двум исследованиям. Для объединенной выборки показан статистически значимо более низкий уровень интерлейкина-6 на 4 день исследования у пациентов, принимавших препарат на основе **Соединения 1**, чем у пациентов, принимавших плацебо (парное сравнение, критерий Манна-Уитни).

Таблица 2				
Процентное изменение концентрации интерлейкина-6 в крови на 4 день исследования по сравнению с исходным уровнем, измеренным до приема препарата.				
Исследование	Группа	n	Медиана %-ного изменения	p*
объединенная выборка фаз IIa и IIb	Соединение 1	95	-19	0.0030
	Плацебо	93	0	

Соотношение изменения уровня интерлейкина-6 на 4 день исследования по сравнению с исходным уровнем, измеренным до приема препарата, у пациентов, принимавших препарат на основе **Соединения 1** либо плацебо, представлено графически на фигуре 1. На ней продемонстрировано изменение уровня интерлейкина-6 на 4 день исследования по сравнению с исходным уровнем, измеренным за 1 день до приема препарата, у пациентов, принимавших **Соединение 1** (n=80) либо плацебо (n=77). В объединенной выборке фаз IIa и IIb. Горизонтальная линия указывает на медианное значение процентного

изменения концентрации интерлейкина-6 на 4 день исследования по сравнению с исходным уровнем, измеренным в 1 день до приема препарата.

По результатам проведенного анализа объединенной выборки, описанной выше, у пациентов с ОРВИ и гриппом прием **Соединения 1** в дозе 200 мг вызывает статистически значимое снижение уровня интерлейкина-6 на 4 день после начала лечения по сравнению с соответствующим уровнем интерлейкина-6 у пациентов без лечения, принимавших плацебо.

Таким образом, **Соединение 1** в клинических исследованиях вызывает достоверное снижение концентрации интерлейкина-6 и может использоваться для терапии заболеваний, ассоциированных с аберрантной активностью интерлейкина-6 и терапии развития синдрома высвобождения цитокинов или цитокинового шторма.

Пример. Исследование по оценке эффективности и безопасности препарата на основе Соединения 1, таблетки, 100 мг у госпитализированных пациентов с COVID-19»

Исследование показало эффективность препарата: клиническое улучшение к Дню 10 наблюдалось у 75% пациентов в группе **Соединения 1**, и только у 58% пациентов в группе плацебо. Различия между группами были статистически значимыми. Было доказано превосходство препарата **Соединения 1** по данному показателю над плацебо.

Клиническим улучшением считали наличие всех нижеперечисленных факторов в течение 48 часов:

- Температура тела $\leq 37.5^{\circ}\text{C}$ без приема НПВС и/или парацетамола;
- ЧДД $\leq 22/\text{мин}$ без кислородотерапии;
- $\text{SpO}_2 \geq 95\%$ без кислородотерапии;

Различия между группами являются как статистически значимыми (p-value сравнение между группами = 0,042, Fisher exact test), так и клинически значимыми.

Влияние Соединения 1 на уровень IL-6 у пациентов

На 15-й день исследования выявлено значительное снижение уровня IL-6 в группе **Соединения 1** как по отношению к контролю

(снижение в 4 раза), так и по отношению к первоначальному значению в день 1 (снижение в 3 раза).

Исследование показало безопасность препарата.

Пример состава фармацевтической композиции

5 Качественный и количественный состав на единицу лекарственного препарата на основе Соединения 1 представлен в таблице 3:

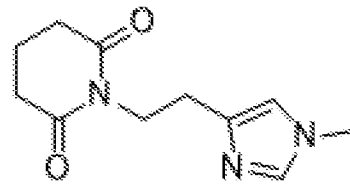
Таблица 3

Дозировка	60 мг	100 мг	%
Активное вещество:			
Соединение 1	60	100	33,33
Вспомогательные вещества:			
лактоза безводная (Лактопресс безводный DFE pharma) (USP, Ph. Eur.) 2582-2/1	114	190	63,33
натрия гликолят крахмал (USP, Ph. Eur.) 2498-2/1	3,3	5,5	1,83
тальк (USP, Ph. Eur.) 2496-2/1	0,9	1,5	0,50
магния стеарат (USP, Ph. Eur.) 154-2/1	1,8	3	1,00
Масса таблетки	180	300	

10

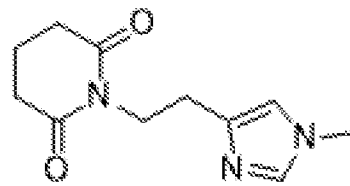
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение соединения 1-(2-(1-метил-1H-имидазол-4-



ил) этил) пиперидин-2,6-диона формулы или его соли, гидрата или сольвата для изготовления лекарственного средства для предупреждения и/или лечения расстройства, ассоциированного с aberrантной активностью интерлейкина-6 (Il-6).

2. Применение соединения 1-(2-(1H-имидазол-4-



ил) этил) пиперидин-2,6-диона формулы или его соли, гидрата или сольвата для изготовления лекарственного средства для предупреждения и/или лечения расстройства, связанного с развитием синдрома высвобождения цитокинов или цитокинового шторма.

3. Применение по п.2, где цитокин включает интерлейкин-6.

4. Применение по любому из п.п.1-3, в котором расстройство выбрано из коронавирусной инфекции, COVID-19, острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), сепсиса, реакции «трансплантат против хозяина», синдрома активации макрофагов, первичного и вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, осложнения иммунотерапии, такой как Т-клеточная терапия химерным рецептором антигена, и синдрома Кавасаки.

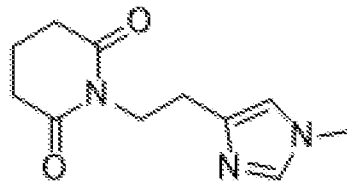
5. Применение по любому из п.п.4-7, где лекарственное средство содержит соединение в количестве от 30 до 500 мг.

6. Применение по п.5, где лекарственное средство дополнительно содержит другой активный терапевтический агент.

7. Применение по п.6, где другой активный терапевтический агент выбран из группы, включающей глюкокортикостероид,

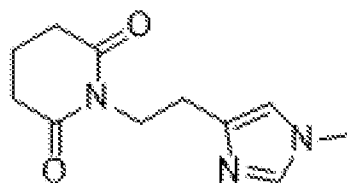
противовирусное средство и моноклональное антитело.

8. Применение соединения 1-(2-(1-метил-1H-имидазол-4-



ил) этил) пиперидин-2,6-диона формулы или его соли, гидрата или сольвата для предупреждения и/или лечения расстройства, ассоциированного с aberrантной активностью интерлейкина-6 (Il-6).

9. Применение соединения 1-(2-(1H-имидазол-4-



ил) этил) пиперидин-2,6-диона формулы или его соли, гидрата или сольвата для предупреждения и/или лечения расстройства, связанного с развитием синдрома высвобождения цитокинов или цитокинового шторма.

10. Применение по п.9, где цитокин включает интерлейкин-6.

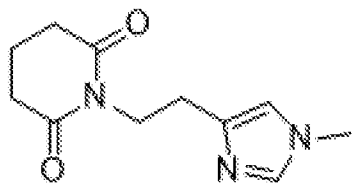
11. Применение по любому из п.п.8-10, в котором расстройство выбрано из коронавирусной инфекции, COVID-19, острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), сепсиса, реакции «трансплантат против хозяина», синдрома активации макрофагов, первичного и вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, осложнения иммунотерапии, такой как Т-клеточная терапия химерным рецептором антигена, и синдрома Кавасаки.

12. Применение по любому из п.п.8-11, где лекарственное средство содержит соединение в количестве от 30 до 500 мг.

13. Применение по п.12, где лекарственное средство дополнительно содержит другой активный терапевтический агент.

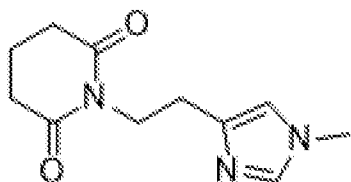
14. Применение по п.13, где другой активный терапевтический агент выбран из группы, включающей глюкокортикостероид, противовирусное средство и моноклональное антитело.

15. Фармацевтическая композиция для предупреждения и/или лечения расстройства, связанного с аберрантной активностью интерлейкина-6, содержащая от 0,01 до 99,99 мас.% соединения 1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-диона формулы



5 или его соли, гидрата или сольвата и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

16. Фармацевтическая композиция для предупреждения и/или лечения расстройства, связанного с развитием синдрома высвобождения цитокинов или цитокинового шторма, содержащая от 0,01 до 99,99 мас.% соединения 1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-диона формулы

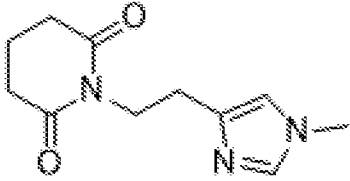


или его соли, гидрата или сольвата и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

17. Фармацевтическая композиция по п.15 или 16, в котором расстройство выбрано из коронавирусной инфекции, COVID-19, острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), сепсиса, реакции «трансплантат против хозяина», синдрома активации макрофагов, первичного и вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, осложнения иммунотерапии, такой как Т-клеточная терапия химерным рецептором антигена и синдрома Кавасаки.

18. Способ предупреждения и/или лечения расстройства, связанного с аберрантной активностью интерлейкина-6, включающий введение нуждающемуся субъекту соединения 1-(2-(1H-имидазол-4-

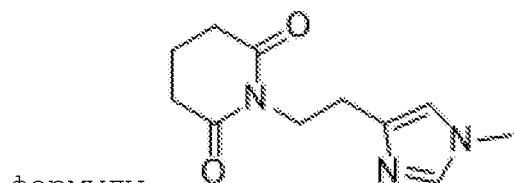
ил)этил)пиперидин-2,6-диона формулы



или его

соли, гидрата или сольвата.

19. Способ предупреждения и/или лечения расстройства, связанного с развитием синдрома высвобождения цитокинов или цитокинового шторма, включающий введение нуждающемуся субъекту
5 соединения 1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-диона



формулы или его соли, гидрата или сольвата.

20. Способ по п. 19, где цитокин включает интерлейкин-6.

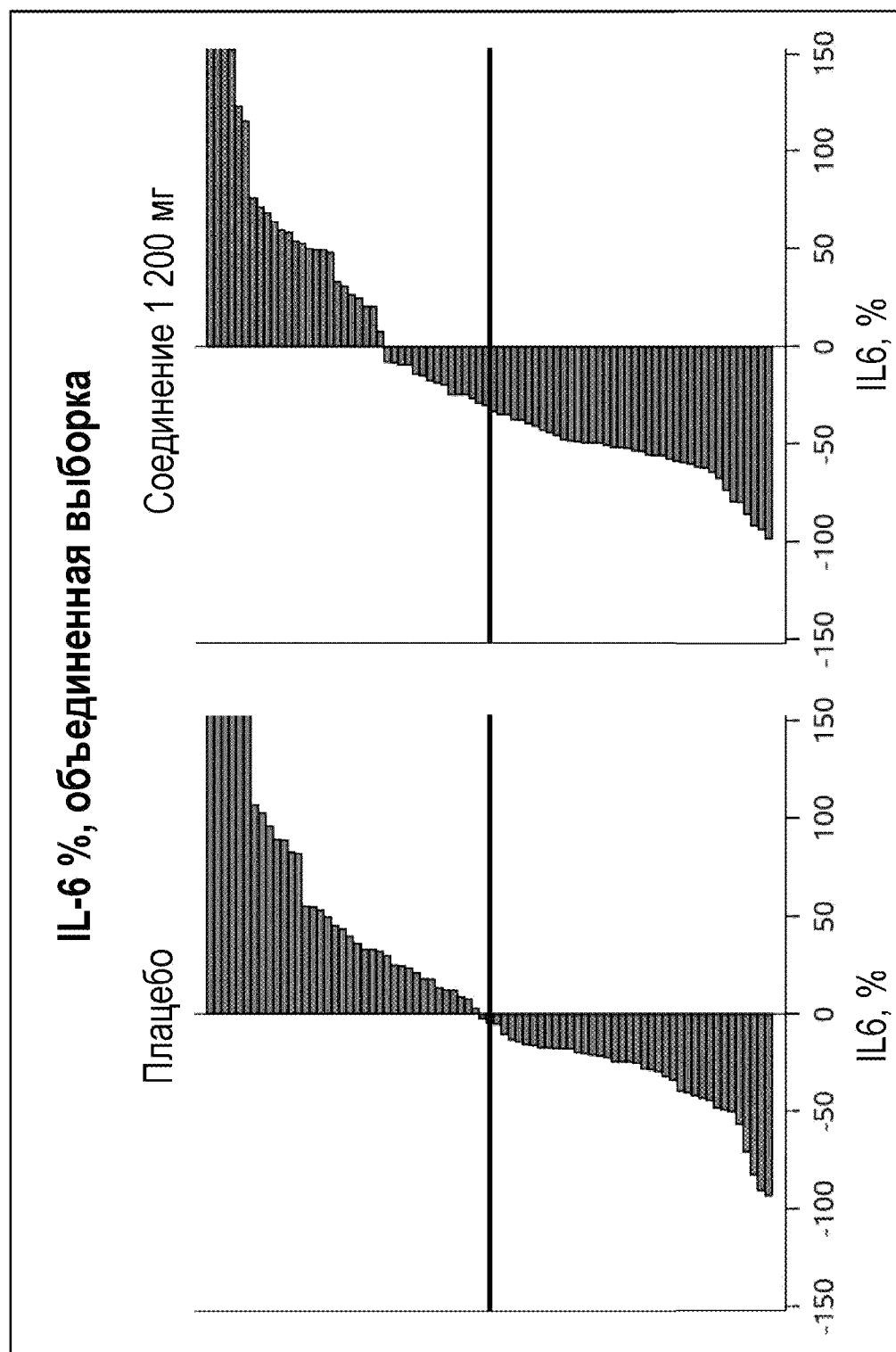
21. Способ по любому из п.п. 18-20, в котором расстройство
10 выбрано из коронавирусной инфекции, COVID-19, острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), сепсиса, реакции «трансплантат против хозяина», синдрома активации макрофагов, первичного и вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, осложнения иммунотерапии, такой как Т-клеточная терапия химерным рецептором антигена, и синдрома Кавасаки.

15 22. Способ по любому из п.п. 18-21, где соединение вводят нуждающемуся субъекту в количестве от 5 до 250 мг в сутки.

23. Способ по любому из п.п. 18-22, где соединение вводят нуждающемуся субъекту в сочетании с другим активным терапевтическим агентом.

20 24. Способ по п.23, где другой активный терапевтический агент выбран из группы, включающей глюкокортикостероид, противовирусное средство и моноклональное антитело.

ФИГ.1



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/RU 2021/050170

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/454 (2006.01)

A61K 39/42 (2006.01)

A61P 31/14 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

C07J 5/00 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K 31/454, A61K 39/42, C07D 401/06, C07J 5/00, A61P 31/14, A61P 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EAPATIS, ESPACENET, PatSearch (RUPTO internal), USPTO, PATENTSCOPE, Reaxys, STNext, eLIBRARY, Google Patents

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2016/0184330 A1 (SIGNPATH PHARMA INC. et al.) 30.06.2016, claims 1-6, 9, 21, 23-27, 39, 41-43	1-4, 8-11, 18-21
D, X	WO 2014/168522 A1 (OBSCHESTVO S OGRANICHENNOI OTVETSTVENNOSTJU "FARMINTERPRAISEZ") 16.10.2014, p. 52, compound 5, p. 106, line 7 - p. 107 wholly, claim 10	15-17
A	RICHARDSON Peter et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. Lancet, 2020 Feb 15, Vol. 395, No 10223, p. e30-e31, the corrected online version first appeared on June 18, 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30304-4	1-4, 8-11, 15-21

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

31 August 2021 (31.08.2021)

Date of mailing of the international search report

21 October 2021 (21.10.2021)

Name and mailing address of the ISA/

RU

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/RU 2021/050170

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 5-7, 12-14, 22-24
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Номер международной заявки

PCT/RU 2021/050170

A. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ <i>A61K 31/454 (2006.01)</i> <i>C07D 401/06 (2006.01)</i> <i>A61K 39/42 (2006.01)</i> <i>C07J 5/00 (2006.01)</i> <i>A61P 31/14 (2006.01)</i> <i>A61P 43/00 (2006.01)</i>		
Согласно Международной патентной классификации МПК		
B. ОБЛАСТЬ ПОИСКА Проверенный минимум документации (система классификации с индексами классификации) A61K 31/454, A61K 39/42, C07D 401/06, C07J 5/00, A61P 31/14, A61P 43/00		
Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в поисковые подборки		
Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины) EAPATIS, ESPACENET, PatSearch (RUPTO internal), USPTO, PATENTSCOPE, Reaxys, STNext, eLIBRARY, Google Patents		
C. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ:		
Категория*	Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
A	US 2016/0184330 A1 (SIGNPATH PHARMA INC. и др.) 30.06.2016, пункты 1-6, 9, 21, 23-27, 39, 41-43 формулы	1-4, 8-11, 18-21
D, X	WO 2014/168522 A1 (ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "ФАРМИНТЕРПРАЙСЕЗ") 16.10.2014, с. 52, соединение 5, с. 106, строка 7 – с. 107 целиком, пункт 10 формулы	15-17
A	RICHARDSON Peter et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. Lancet, 2020 Feb 15, Vol. 395, No 10223, p. e30-e31, the corrected online version first appeared on June 18, 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30304-4	1-4, 8-11, 15-21
☐ последующие документы указаны в продолжении графы C. ☐ данные о патентах-аналогах указаны в приложении		
* “А” “D” “Е” “L” “О” “Р”	Особые категории ссылочных документов: документ, определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным документ, цитируемый заявителем в международной заявке более ранняя заявка или патент, но опубликованная на дату международной подачи или после нее документ, подвергающий сомнению притязание(я) на приоритет, или который приводится с целью установления даты публикации другого ссылочного документа, а также в других целях (как указано) документ, относящийся к устному раскрытию, использованию, экспонированию и т.д. документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета	“Т” более поздний документ, опубликованный после даты международной подачи или приоритета, но приведенный для понимания принципа или теории, на которых основывается изобретение “Х” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает новизной или изобретательским уровнем, в сравнении с документом, взятым в отдельности “У” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает изобретательским уровнем, когда документ взят в сочетании с одним или несколькими документами той же категории, такая комбинация документов очевидна для специалиста “&” документ, являющийся патентом-аналогом
Дата действительного завершения международного поиска		Дата отправки настоящего отчета о международном поиске
31 августа 2021 (31.08.2021)		21 октября 2021 (21.10.2021)
Наименование и адрес ISA/RU: Федеральный институт промышленной собственности, Бережковская наб., 30-1, Москва, Г-59, ГСП-3, Россия, 125993 Факс: (8-495) 531-63-18, (8-499) 243-33-37		Уполномоченное лицо: Фокина О. Телефон № +7 (495) 531-64-81

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

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

1. ☐ пункты №:
т.к. они относятся к объектам, по которым данный Международный поисковый орган не обязан проводить поиск, а именно:
2. ☐ пункты №:
т.к. они относятся к частям международной заявки, настолько не соответствующим установленным требованиям, что по ним нельзя провести полноценный международный поиск, а именно:
3. ☒ пункты №: 5-7, 12-14, 22-24
т.к. они являются зависимыми пунктами и не составлены в соответствии со вторым и третьим предложениями Правила 6.4(а).

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

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

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

Замечания по возражению ☐ Уплата дополнительных пошлин за поиск сопровождалась возражением заявителя и, если применимо, уплатой пошлины за возражение.

☐ Уплата дополнительных пошлин за поиск сопровождалась возражением заявителя, но соответствующие пошлины за возражение не были уплачены в течение срока, указанного в предложении.

☐ Уплата дополнительных пошлин за поиск не сопровождалась возражением заявителя.