

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2012106896/04, 29.07.2010

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
29.07.2009 US 61/229,566

(43) Дата публикации заявки: 10.09.2013 Бюл. № 25

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 29.02.2012(86) Заявка РСТ:
СА 2010/001179 (29.07.2010)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2011/011882 (03.02.2011)

Адрес для переписки:

119019, Москва, Гоголевский б-р, 11, этаж 3,
"Гоулингз Интернэшнл Инк.", А.Ю.Соболеву

(71) Заявитель(и):

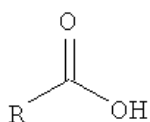
ФЕНОМЕНОМ ДИСКАВЕРИЗ ИНК. (СА)

(72) Автор(ы):

**РИТЧИ Шон (СА),
ГУДЕНАУ Даян (СА),
ХАН М. Амин (СА),
АХАЙЯХОНУ Пирсон В.К. (СА)**(54) **ГИДРОКСИЛИРОВАННЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И
ДИАГНОСТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

(57) Формула изобретения

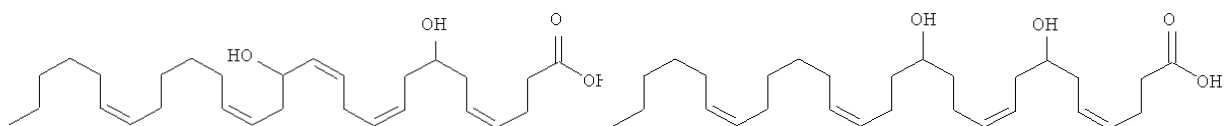
1. Соединение формулы (I):



(I)

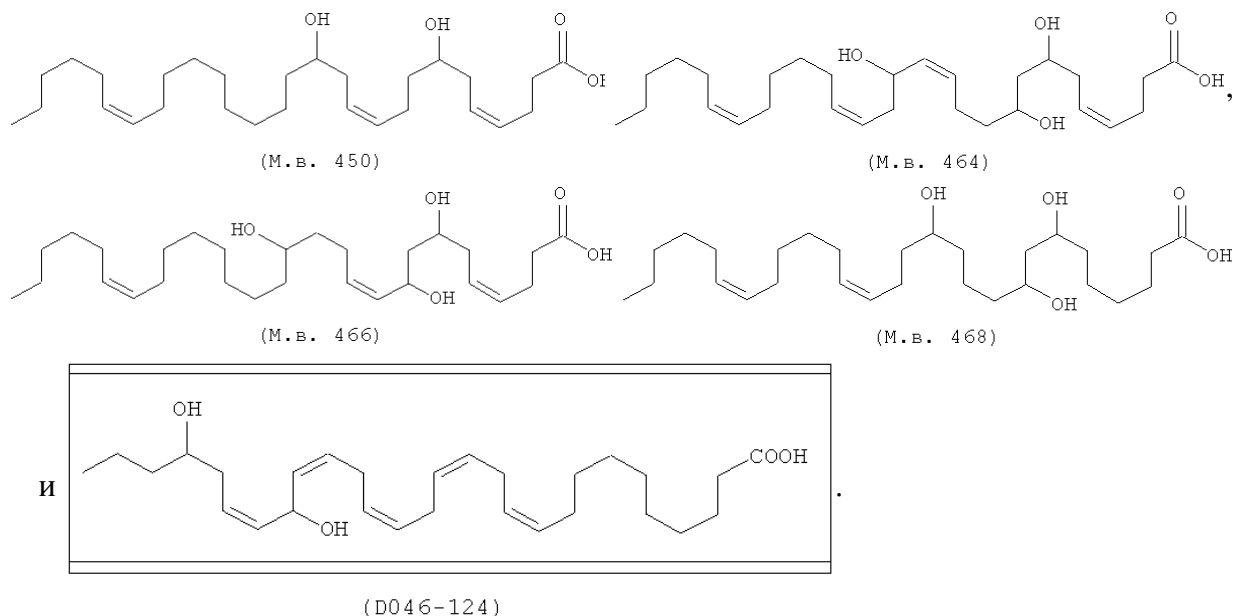
где R представляет собой гидроксизамещенную C₂₄-C₄₀ линейную алифатическую группу, содержащую по меньшей мере одну двойную связь в углеродной цепи; и по меньшей мере при одном углеродном атоме цепи в качестве заместителя имеется гидроксильная группа; предпочтительно где R обозначает C₂₈-C₃₆ алифатическую группу; предпочтительно отличающееся тем, что 2, 3 или 4 углеродных атома в цепи имеют в качестве заместителя гидроксильную группу.

2. Соединение по п.1, имеющее структуру, выбранную из нижеприведенной группы:



(М.В. 446)

(М.В. 448)



3. Способ диагностики состояния здоровья или изменения состояния здоровья у больного CRC или диагностики CRC или повышенного риска заболевания CRC у субъекта, включающий стадии:

а) анализ образца, полученного от субъекта, с целью определения в указанном образце количества соединения формулы (I) по определению в п.1 или 2;

б) сравнение этого измеренного количества соединения в образце, полученном от субъекта, с соответствующим количеством соединения в одном или более эталонных образцов с целью определения наличия или отсутствия увеличения или уменьшения количества соединения в образце, полученном от субъекта; и

в) применение указанного увеличения или уменьшения для диагностики состояния здоровья или изменения состояния здоровья у больного CRC или диагностики CRC или повышенного риска заболевания CRC у субъекта.

4. Способ диагностики нарушения- дефицита hPULCFA-(hPDD) у субъекта, включающий:

а) анализ образца, полученного от субъекта, с целью определения в образце количества соединения формулы (I) по определению в п.1 или 2;

б) сравнение определенного количества соединения в образце, полученном от субъекта, с соответствующим количеством соединения в одном или более эталонных образцов с целью определения наличия или отсутствия увеличения или уменьшения количества указанного соединения в образце, полученном от субъекта; и

в) использование указанного увеличения или уменьшения для диагностики hPDD у субъекта.

5. Способ диагностики воспаления или воспалительного заболевания у субъекта, включающий:

а) анализ образца, полученного от субъекта, с целью определения в образце количества соединения формулы (I) по определению в п.1 или 2;

б) сравнение определенного количества соединения в образце, полученном от субъекта, с соответствующим количеством соединения в одном или более эталонных образцов с целью определения наличия или отсутствия увеличения или уменьшения количества указанного соединения в образце, полученном от субъекта; и

в) использование указанного увеличения или уменьшения для диагностики воспаления или воспалительного заболевания у субъекта.

6. Способ по п.5, отличающийся тем, что воспаление вызвано нарушением ЖКТ или воспалительное заболевание включает нарушение ЖКТ, которое выбирается из

воспалительного заболевания кишечника (IBD), болезни Крона и/или колита.

7. Способ мониторинга эффекта противовоспалительного лекарства, включающий:

а) анализ образца, полученного от субъекта, пролеченного указанным противовоспалительным лекарством, такого как субъект, у которого наблюдается воспаление и/или воспалительное заболевание или состояние, с целью определения в образце количества соединения формулы (I) по определению в п.1 или 2; и

б) сравнение определенного количества соединения в образце, полученном от субъекта, с соответствующим количеством соединения в одном или более эталонных образцов с целью определения наличия или отсутствия увеличения или уменьшения количества указанного соединения в образце, полученном от субъекта;

отличающийся тем, что увеличение или уменьшение количества соединения в образце, полученном от субъекта, указывает на эффект, вызываемый противовоспалительным лекарством у субъекта.

8. Способ по любому из пп.3-7, отличающийся тем, что

(а) образец представляет собой пробу крови указанного субъекта и анализируется на стадии а) с помощью масс-спектрометрии с целью получения точных значений интенсивности массовых пиков для указанного соединения, которые сравнивают на стадии б) с соответствующими точными значениями интенсивности массовых пиков в масс-спектре одного или более контрольных образцов с целью определения увеличения или уменьшения точных значений интенсивностей массовых пиков, или

(б) указанный образец представляет собой пробу крови указанного субъекта и анализируется на стадии а) методами тандемной масс-спектрометрии, ЯМР или ИФА (ELISA).

9. Соединение по п.1 или 2, меченное детектирующим агентом.

10. Эталон, представляющий собой соединение по п.1 или 2 или смесь любых двух или более указанных соединений, меченных детектирующим агентом, таким как стабильный изотоп или радиоизотоп, фермент или белок, который делает возможной детекцию *in vitro* или *in vivo*.

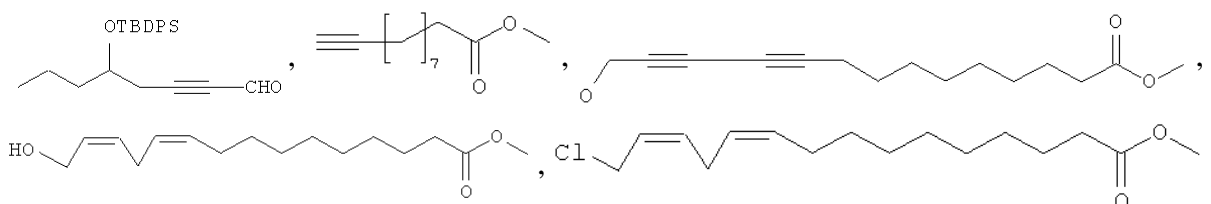
11. Набор, содержащий эталон по п.10 и инструкции для квалификации анализа или проведения диагностического теста.

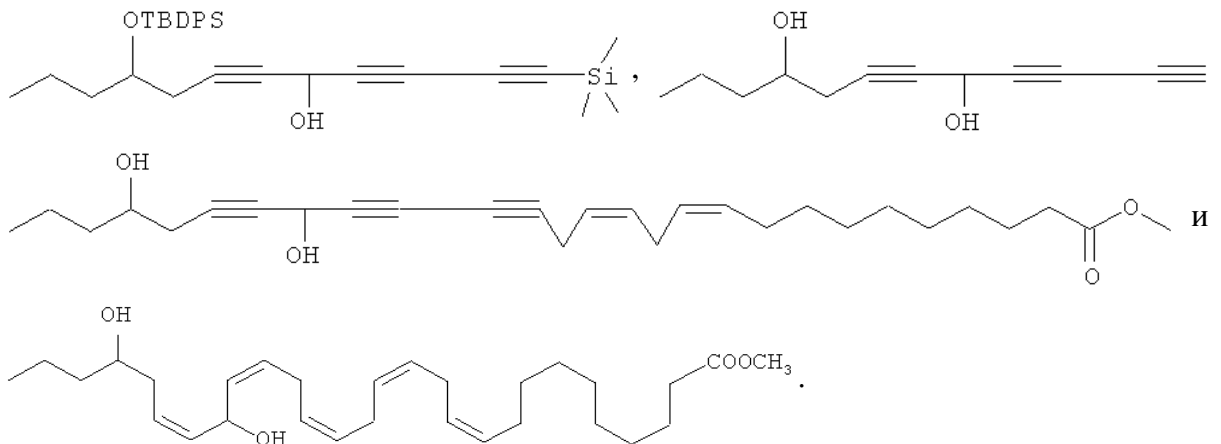
12. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) по п.1 или 2, и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

13. Комбинация, содержащая два или более соединений формулы (I) по п.1 или 2, такая как фармацевтическая комбинация, пищевая добавка, нутрицевтик или функциональные продукты питания.

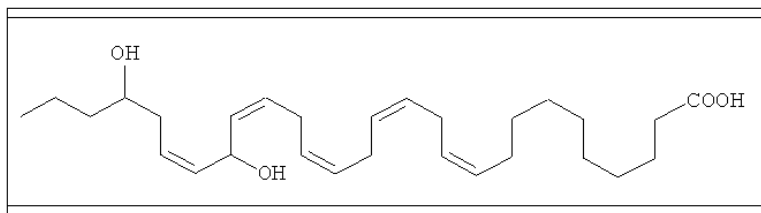
14. Соединение формулы (I) по п.1 или 2 для лечения или предупреждения колоректального рака (CRC) у субъекта, для ингибирования роста опухоли у субъекта, для лечения или предупреждения гастроинтестинального (ЖКТ, GI) нарушения у субъекта, для лечения или предупреждения воспаления и/или обусловленного воспалением нарушения у субъекта, для лечения или предупреждения нарушения - дефицита гидроксированных полиненасыщенных сверхдлинных жирных кислот (hPULCFA) (hPDD) у субъекта, или для повышения или восстановления уровней hPULCFA у субъекта.

15. Соединение или интермедиат в синтезе соединения D046-124, выбранный из группы, состоящей из соединений:





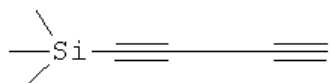
16. Способ получения соединения D046-124



(D046-124)

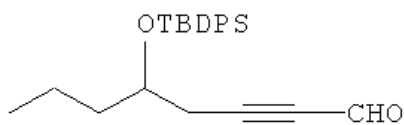
включающий:

(i) реакцию соединения формулы (II):



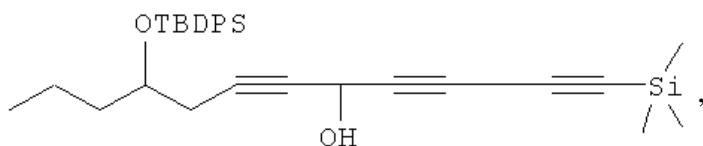
(II)

с соединением формулы (III):



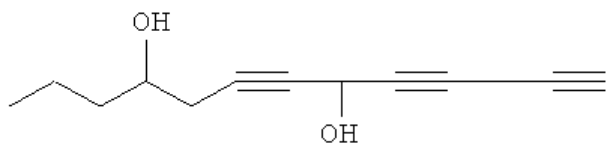
(III)

(III) в условиях, в которых образуется соединение формулы (IV):



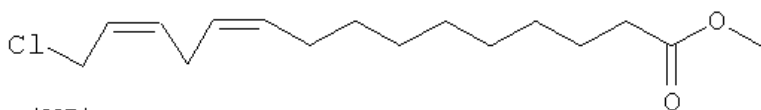
(IV)

(ii) снятие TBDPS группы с образованием соединения формулы (V):



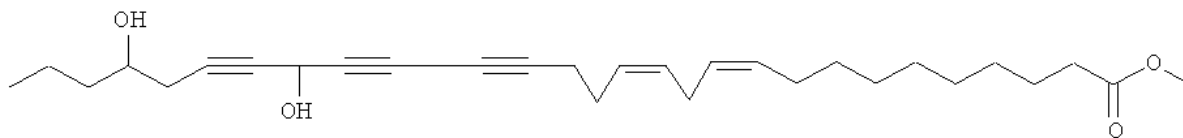
(V)

(iii) реакцию соединения формулы (V) с соединением формулы (VI):



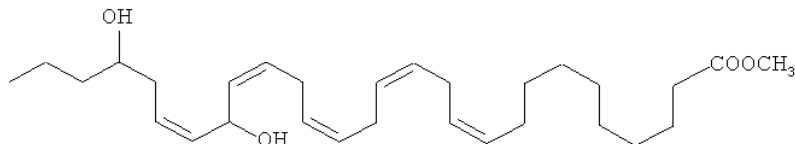
(VI)

в условиях, в которых образуется соединение формулы (VII):



(VII)

(iv) реакцию соединения формулы (VII) в присутствии катализатора в условиях, в которых образуется соединение формулы (VIII):



(VIII)

необязательно, отличающуюся тем, что катализатор представляет собой Pd катализатор, и, кроме того, необязательно, в присутствии карбоната кальция под давлением водорода 1 Атм с целью селективного превращения тройных связей в двойные связи и тем самым образования соединения формулы (VIII).

(v) гидролиз концевой сложноэфирной функциональной группы в соединении формулы (VIII) до карбоновой кислоты, тем самым получение титульного соединения, и

необязательно, включающий одну или более стадий очистки для выделения титульного соединения.

RU 2012106896 A

RU 2012106896 A