



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

C07C 275/28 (2013.01); C07C 275/30 (2013.01); C07K 5/06043 (2013.01); A61K 31/17 (2013.01)

(21)(22) Заявка: 2016104844, 10.07.2014

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
10.07.2014

Дата регистрации:
05.08.2019

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
16.07.2013 US 61/846,787

(43) Дата публикации заявки: 21.08.2017 Бюл. № 24

(45) Опубликовано: 05.08.2019 Бюл. № 22

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 16.02.2016

(86) Заявка РСТ:
US 2014/046203 (10.07.2014)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2015/009545 (22.01.2015)

Адрес для переписки:
191002, Санкт-Петербург, а/я 5, ООО "Ляпунов
и партнёры"

(72) Автор(ы):

БИРД Ричард Л. (US),
ДУОНГ Тьен Т. (US),
ДОНЕЛЛО Джон Е. (US),
ВИСВАНАТ Вина (US),
ГАРСТ Майкл Е. (US)

(73) Патентообладатель(и):

АЛЛЕРГАН, ИНК. (US)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: US 2013/109866 A1, 02.05.2013. WO
2005/047899 A2, 26.05.2005. RU 2011151277 A,
27.06.2013.

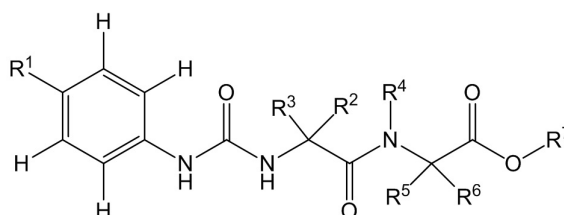
(54) ПРОИЗВОДНЫЕ N-МОЧЕВИНОЗАМЕЩЕННЫХ АМИНОКИСЛОТ КАК МОДУЛЯТОРЫ ФОРМИЛ-ПЕПТИДНОГО РЕЦЕПТОРА

(57) Реферат:

Изобретение относится к соединению, представленному формулой I, его энантиомерам, диастереомерам или фармацевтически приемлемым солям, которые обладают действием модулятора N-формил-пептидного рецептора 2.

В формуле I R¹ представляет собой галоген или -CF₃; R² представляет собой C₁₋₈ алкил; R³ представляет собой H; R⁴ представляет собой C₁₋₈ алкил; R⁵ представляет собой H; R⁶ представляет собой H; R⁷ представляет собой H или C₁₋₈ алкил.

Изобретение относится также к фармацевтической композиции, содержащей указанные соединения, и их применению для лечения глазного воспалительного заболевания, связанного с модуляцией N-формил-пептидного рецептора 2. 3 н. и 9 з.п. ф-лы, 3 табл., 2 пр.



R U 2 6 9 6 5 8 1 C 2

R U 2 6 9 6 5 8 1 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

C07C 275/28 (2006.01)

C07C 275/30 (2006.01)

A61K 31/17 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

C07C 275/28 (2013.01); C07C 275/30 (2013.01); C07K 5/06043 (2013.01); A61K 31/17 (2013.01)

(21)(22) Application: 2016104844, 10.07.2014

(24) Effective date for property rights:
10.07.2014Registration date:
05.08.2019

Priority:

(30) Convention priority:
16.07.2013 US 61/846,787

(43) Application published: 21.08.2017 Bull. № 24

(45) Date of publication: 05.08.2019 Bull. № 22

(85) Commencement of national phase: 16.02.2016

(86) PCT application:
US 2014/046203 (10.07.2014)(87) PCT publication:
WO 2015/009545 (22.01.2015)Mail address:
191002, Sankt-Peterburg, a/ya 5, OOO "Lyapunov
i partnery"

(72) Inventor(s):

BIRD Richard L. (US),
DUONG Ten T. (US),
DONELLO Dzhon E. (US),
VISVANAT Vina (US),
GARST Majkl E. (US)

(73) Proprietor(s):

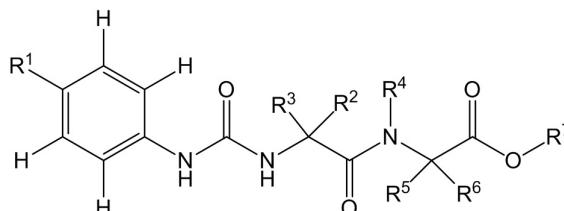
ALLERGAN, INK. (US)

(54) DERIVATIVES OF N-UREA-SUBSTITUTED AMINOACIDS AS MODULATORS OF FORMYL-PEPTIDE RECEPTOR

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to a compound of formula I, its enantiomers, diastereomers or pharmaceutically acceptable salts which have the action of a modulator of N-formyl-peptide receptor 2. In formula IR¹ is halogen or -CF₃; R² is C₁₋₈ alkyl; R³ is H; R⁴ is C₁₋₈ alkyl; R⁵ is H; R⁶ represents H; R⁷ is H or C₁₋₈ alkyl.



formula I.

EFFECT: invention also relates to a pharmaceutical composition containing said compounds and use thereof for treating an eye inflammatory disease associated with modulating N-formyl-peptide receptor 2.

12 cl, 3 tbl, 2 ex

ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Настоящая заявка заявляет приоритет предварительной заявки на патент США №61/846787, поданной 16 июля 2013 года, полное содержание которой включено в данную заявку посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

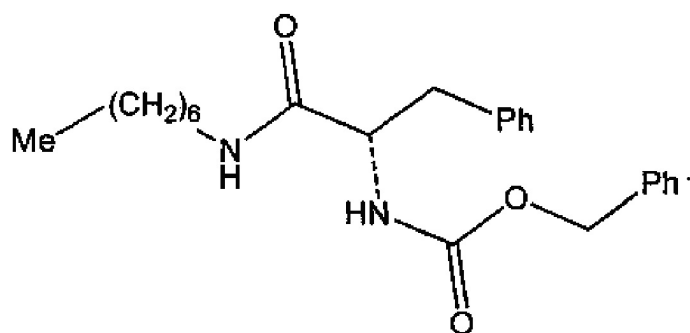
Настоящее изобретение относится к новым производным N-мочевино аминокислот, способам их получения, фармацевтическим композициям их содержащих и их использованию как фармацевтических препаратов-модуляторов N-формил-пептидного рецептора 2 (ФПР2). Изобретение конкретно относится к применению этих соединений и их фармацевтических композиций в лечении расстройств связанных с модулированием ФПР2.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

N-формил пептидный рецептор 2 является G-протеин сопряженным рецептором, который находится на поверхности воспалительных клеток, таких как моноциты и нейтрофилы, а также Т клетки, и, как было показано, играет важную роль в перемещении лейкоцитов во время воспаления и патологии человека. ФПР2 - исключительно разнородный рецептор, который связывается с множеством экзогенных и эндогенных лигандов, включая сывороточный амилоид А (SAA), хемокин sCK β 8-1, нейпропротекторный белок человека, противовоспалительный эйкозаноид липоксин А4 (LXA4) и модулируемый глюкокортикоидами белок аннексии А1. ФПР2 переносит противовоспалительные эффекты LXA4 во многих системах, но также может участвовать и в про-воспалительном сигнальном каскаде пептидов, таких как SAA. Способность рецептора опосредовать два противоположных эффекта, предположительно является результатом использования для связывания разных рецепторных доменов разными агонистами (Parmentier, Marc et al. Cytokine & Growth Factor Reviews 17 (2006) 501-519).

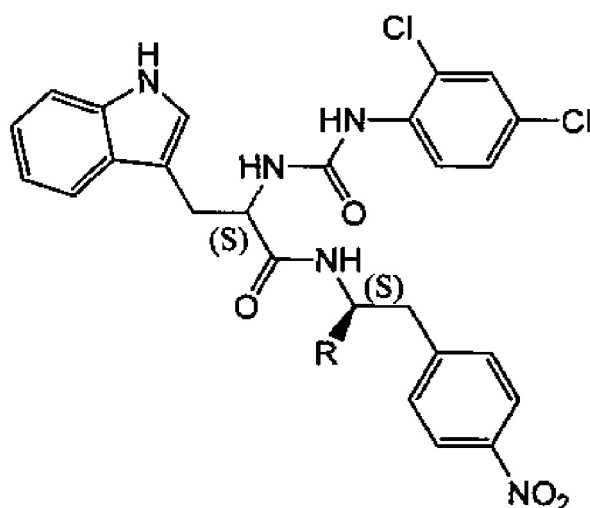
Было показано, что активация ФПР2 LXA4 либо его аналогами и протеином Аннексином I приводит к противовоспалительной активности посредством активного прекращения воспаления, которое включает ингибирование миграции полиморфонуклеарных нейтрофилов и эозинофилов, и также, стимулирует миграцию моноцитов, позволяя очистить место воспаления от апоптотических клеток невоспалительным способом. В дополнение, было показано, что ФПР2 ингибирует цитотоксичность естественных клеток киллеров (NK) и способствует активации Т клеток, которые в дальнейшем способствуют уменьшению регулирования разрушающих ткани воспалительных сигналов. Было показано, что ФПР2/LXA4 взаимодействие является полезным в экспериментальных моделях ишемии-реперфузии, ангиогенезе, воспалении кожи, вызванной химиотерапией алопеции, глазном воспалении, таком как вызванный эндотоксином увеит, заживлении роговицы, ре-эпителизации и т.д. Таким образом, ФПР2 представляет собой новую включающую решение молекулярную мишень для разработки новых терапевтических агентов в болезнях с чрезмерными воспалительными реакциями.

JP 06172288 описывает получение производных фенилаланина общей формулы:

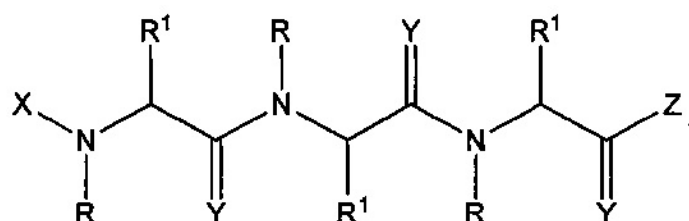


как ингибиторов компонентов ацил-коэнзим А: холестерол ацилтрансферазы
 полезных для лечения связанных с атеросклерозом разнообразных заболеваний
 таких как стенокардия, инфаркт миокарда, временный ишемический спазм,
 периферийный тромбоз или обструкция.

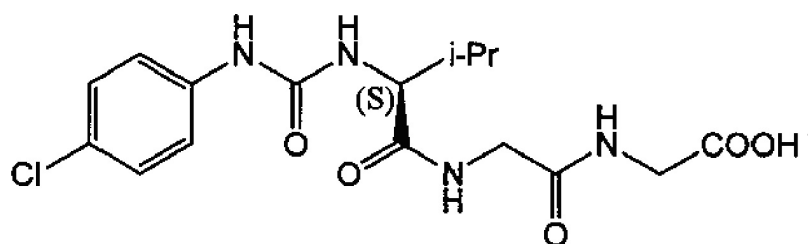
Journal of Combinatorial Chemistry (2007), 9(3), 370-385 указывает на библиотеку тимидил
 дипептидных мочевины со структурным подобием к нуклеозидному пептидному классу
 антибиотиков:



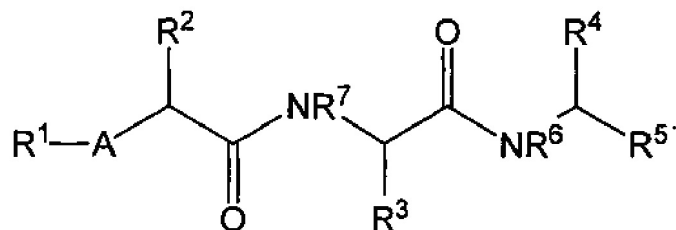
WO 9965932 описывает тетрапептиды или аналоги, или пептидомиметики, которые
 селективно связываются с опиоидными рецепторами млекопитающих:



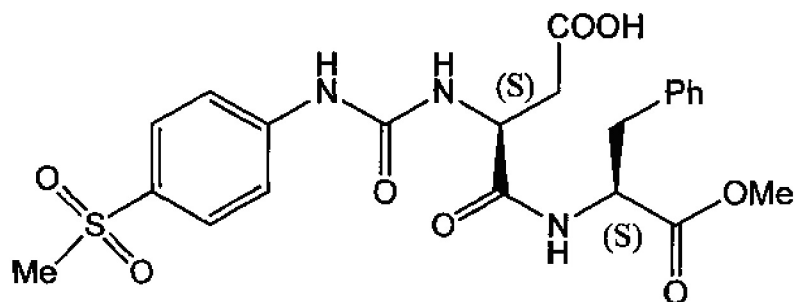
Helvetica Chimica Acta (1998), 81(7), 1254-1263 указывает на синтез и
 спектроскопическую характеристику аддуктов 4-хлорфенил изоцианата (1-хлор-4-
 изоцианатобензола) с аминокислотами как потенциальных дозиметров для
 биомониторинга изоцианатного воздействия:



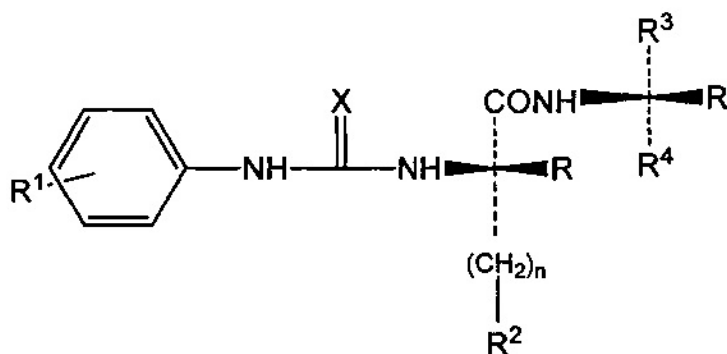
EP 457195 описывает получение пептидов имеющих эндотелии антагонистическую активность и фармацевтические композиции включающие их:



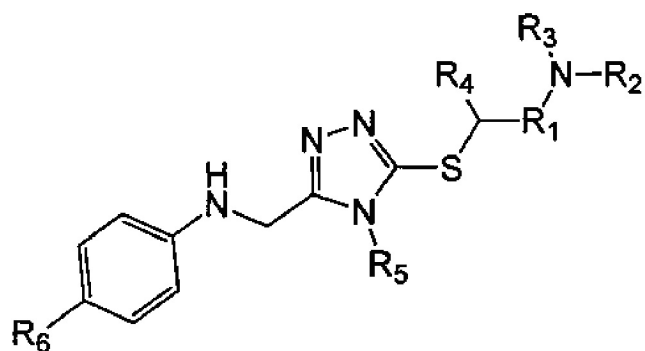
Yingyong Huaxue (1990), 7(1), 1-9 указывает на отношение структура-активность ди- и трипептидных подсластителей и L-фенилаланин производных:

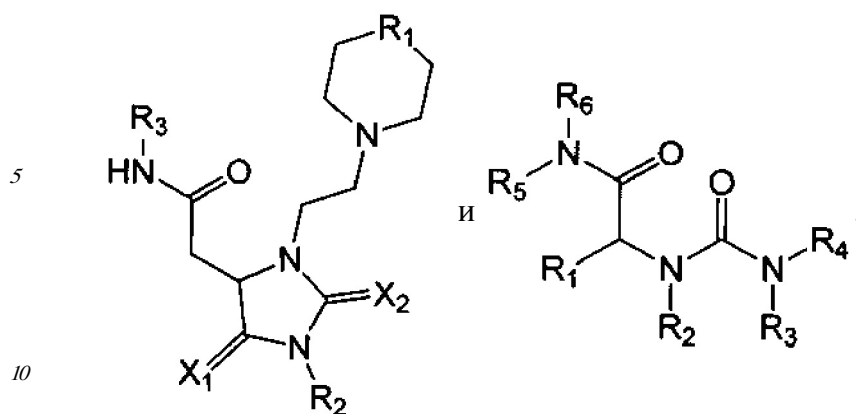


FR 2533210 описывает L-фенил аланиновые производные как искусственные подсластители:

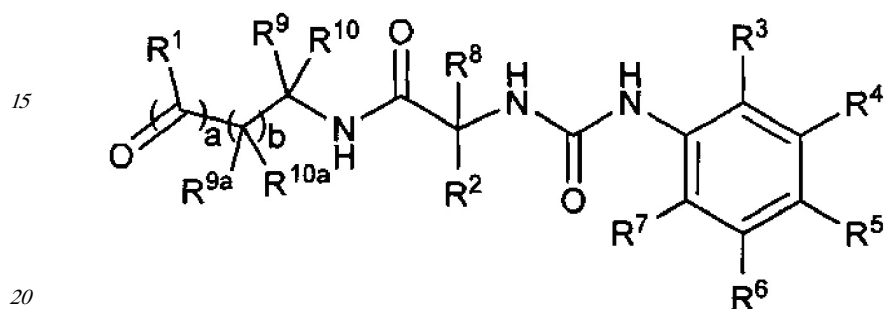


WO 2005047899 описывает соединения, которые селективно активируют ФПР2 рецептор, представленные следующими остовами:





US 2013/0109866 описывает соединения общей формулы



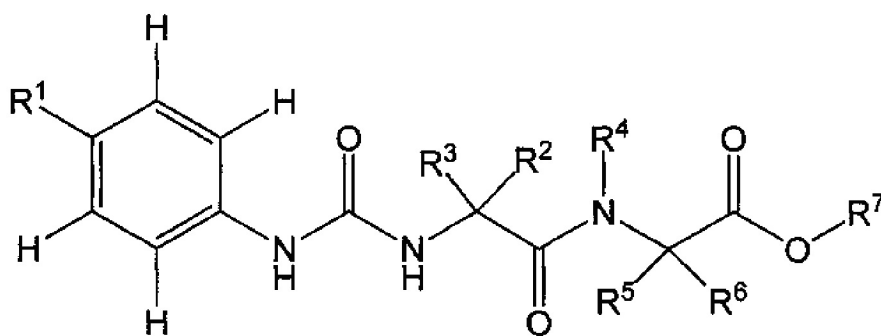
как модуляторы ФПР2.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Обнаружена группа производных N-мочевина замещенных аминокислот, которые являются сильнодействующими и селективными модуляторами ФПР2. Таким образом, описанные в данном документе соединения являются полезными для лечения широкого спектра расстройств, связанных с модуляцией рецептора ФПР2. Термин "модулятор", используемый в данном документе, включает, но не ограничивается ими: агонист рецептора, его антагонист, обратный агонист, обратный антагонист, частичный агонист, и частичный антагонист.

Данное изобретение описывает соединения Формулы I, которые имеют биологическую активность по отношению к ФПР2 рецептору. Соединения, в соответствии с настоящим изобретением, таким образом, полезны в медицине, например при лечении людей с заболеваниями и состояниями, которые облегчаются путем модуляции ФПР2.

В одном аспекте, изобретение относится к соединению, представленному Формулой I, или его индивидуальным геометрическим изомерам, индивидуальным энантиомерам, индивидуальным диастереомерам, индивидуальным таутомерам, индивидуальным цвиттерионам или их фармацевтически приемлемым солям:



Формула I

где:

R^1 представляет собой галоген, $-CF_3$ или $-S(O)_nR^8$;

R^2 представляет собой optionally замещенный C_{1-8} алкил, optionally замещенный C_{3-8} циклоалкил, optionally замещенный гетероцикл, optionally замещенный C_{3-8} циклоалкил, optionally замещенный C_{6-10} арил, optionally замещенный C_{3-8} циклоалкенил;

R^3 представляет собой H, optionally замещенный C_{1-8} алкил, optionally замещенный C_{3-8} циклоалкил, optionally замещенный гетероцикл, optionally замещенный C_{3-8} циклоалкил, optionally замещенный C_{6-10} арил, optionally замещенный C_{3-8} циклоалкенил;

R^4 представляет собой optionally замещенный C_{1-8} алкил, optionally замещенный C_{3-8} циклоалкил, optionally замещенный гетероцикл, optionally замещенный C_{3-8} циклоалкил, optionally замещенный C_{6-10} арил, optionally замещенный C_{3-8} циклоалкенил;

R^5 представляет собой H, optionally замещенный C_{1-8} алкил, optionally замещенный C_{3-8} циклоалкил, optionally замещенный гетероцикл, optionally замещенный C_{3-8} циклоалкил, optionally замещенный C_{6-10} арил, optionally замещенный C_{3-8} циклоалкенил;

R^6 представляет собой H, optionally замещенный C_{1-8} алкил, optionally замещенный C_{3-8} циклоалкил, optionally замещенный гетероцикл, optionally замещенный C_{3-8} циклоалкил, optionally замещенный C_{6-10} арил, optionally замещенный C_{3-8} циклоалкенил;

R^7 представляет собой H, optionally замещенный C_{1-8} алкил optionally замещенный C_{3-8} циклоалкил, optionally замещенный гетероцикл, optionally замещенный C_{3-8} циклоалкил, optionally замещенный C_{6-10} арил, optionally замещенный C_{3-8} циклоалкенил;

R^8 представляет собой CF_3 или optionally замещенный C_{1-8} алкил; и
n равно 0,1 или 2.

В другом аспекте, изобретение относится к соединению, имеющему Формулу I, где:

R^1 представляет собой галоген или $-CF_3$;

R^2 представляет собой необязательно замещенный C_{1-8} алкил;

5 R^3 представляет собой H или необязательно замещенный C_{1-8} алкил;

R^4 представляет собой необязательно замещенный C_{1-8} алкил;

R^5 представляет собой H или необязательно замещенный C_{1-8} алкил;

10 R^6 представляет собой H или необязательно замещенный C_{1-8} алкил; и

R^7 представляет собой H или необязательно замещенный C_{1-8} алкил.

В другом аспекте, изобретение относится к соединению, имеющему Формулу I, где:

R^1 представляет собой галоген;

15 R^2 представляет собой необязательно замещенный C_{1-8} алкил;

R^3 представляет собой H или необязательно замещенный C_{1-8} алкил;

R^4 представляет собой необязательно замещенный C_{1-8} алкил;

20 R^5 представляет собой H или необязательно замещенный C_{1-8} алкил;

R^6 представляет собой H или необязательно замещенный C_{1-8} алкил; и

R^7 представляет собой H или необязательно замещенный C_{1-8} алкил.

25 В другом аспекте, изобретение относится к соединению, имеющему Формулу I, где:

R^1 представляет собой $-CF_3$;

R^2 представляет собой необязательно замещенный C_{1-8} алкил;

R^3 представляет собой H или необязательно замещенный C_{1-8} алкил;

30 R^4 представляет собой необязательно замещенный C_{1-8} алкил;

R^5 представляет собой H или необязательно замещенный C_{1-8} алкил;

R^6 представляет собой H или необязательно замещенный C_{1-8} алкил; и

35 R^7 представляет собой H или необязательно замещенный C_{1-8} алкил.

В другом аспекте, изобретение относится к соединению, имеющему Формулу I, где:

R^1 представляет собой галоген;

R^2 представляет собой необязательно замещенный C_{1-8} алкил;

40 R^3 представляет собой H;

R^4 представляет собой необязательно замещенный C_{1-8} алкил;

R^5 представляет собой H;

45 R^6 представляет собой H; и

R^7 представляет собой H или необязательно замещенный C_{1-8} алкил.

В другом аспекте, изобретение относится к соединению, имеющему Формулу I, где:

R^1 представляет собой $-CF_3$;

R^2 представляет собой необязательно замещенный C_{1-8} алкил;

R^3 представляет собой H;

R^4 представляет собой необязательно замещенный C_{1-8} алкил;

R^5 представляет собой H;

R^6 представляет собой H; и

R^7 представляет собой H или необязательно замещенный C_{1-8} алкил.

В другом аспекте, изобретение относится к соединению, имеющему Формулу I, где:

R^1 представляет собой галоген;

R^2 представляет собой необязательно замещенный C_{1-8} алкил;

R^3 представляет собой H;

R^4 представляет собой необязательно замещенный C_{1-8} алкил;

R^5 представляет собой H;

R^6 представляет собой H; и

R^7 представляет собой H.

В другом аспекте, изобретение относится к соединению, имеющему Формулу I, где:

R^1 представляет собой галоген;

R^2 представляет собой необязательно замещенный C_{1-8} алкил;

R^3 представляет собой H;

R^4 представляет собой необязательно замещенный C_{1-8} алкил;

R^5 представляет собой H;

R^6 представляет собой H; и

R^7 представляет собой необязательно замещенный C_{1-8} алкил.

В другом аспекте, изобретение относится к соединению, имеющему Формулу I, где:

R^1 представляет собой $-CF_3$;

R^2 представляет собой необязательно замещенный C_{1-8} алкил;

R^3 представляет собой H;

R^4 представляет собой необязательно замещенный C_{1-8} алкил;

R^5 представляет собой H;

R^6 представляет собой H; и

R^7 представляет собой H.

В другом аспекте, изобретение относится к соединению, имеющему Формулу I, где:

R^1 представляет собой $-CF_3$;

R^2 представляет собой необязательно замещенный C_{1-8} алкил;

R^3 представляет собой H;

R^4 представляет собой необязательно замещенный C_{1-8} алкил;

R^5 представляет собой H;

R^6 представляет собой H; и

R^7 представляет собой необязательно замещенный C_{1-8} алкил.

Используемый в данном документе термин «алкил», относится к насыщенным, одновалентным или двувалентным углеводородным фрагментам, имеющим линейные или разветвленные фрагменты или их комбинацию и содержащим от 1 до 8 атомов углерода. Одна метиленовая ($-CH_2-$) группа, алкильной группы может быть заменена на кислород, серу, сульфоксид, азот, карбонил, карбоксил, сульфонил, сульфат, сульфонат, амид, сульфамид, на бивалентную C_{3-8} группу, на бивалентный гетероцикл, или на бивалентную арильную группу. Алкильные группы могут иметь один или более хиральных центров. Алкильные группы могут быть независимо замещены атомами галогенов, гидроксильными группами, циклоалкильными группами, амино группами, гетероциклическими группами, арильными группами, карбоксильными группами, фрагментами фосфоновой кислоты, сульфоновой кислоты, фрагментами фосфорной кислоты, нитро группами, амидными группами, сульфонамидными группами, сульфатными группами, сульфидными группами, сульфонатными группами, сульфоксидными группами, фосфонатными группами, фосфатными группами, циано группами, нитро группами, простыми эфирными группами, сложноэфирными группами, альдегидными группами, кетонными группами.

Используемый в данном документе термин «циклоалкил», относится к одновалентной или двухвалентной группе содержащей от 3 до 8 атомов углерода производной насыщенного циклического углеводорода. Циклоалкильные группы могут быть моноциклическими или полициклическими. Циклоалкил может быть независимо замещен следующими группами: атомами галогена, сульфониальными C_{1-8} алкильными группами, сульфоксидными C_{1-8} алкильными группами, сульфамидными группами, нитро группами, циано группами, $-OC_{1-8}$ алкильными группами, $-SC_{1-8}$ алкильными группами, $-C_{1-8}$ алкильными группами, $-C_{2-6}$ алкенильными группами, $-C_{2-6}$ алкинильными группами, кетонными группами, алкиламиногруппами, амино группами, арильными группами, C_{3-8} циклоалкильными группами или гидроксильными группами.

Используемый в данном документе термин «циклоалкенил», относится к одновалентной или двухвалентной группе, содержащей от 3 до 8 атомов углерода производной насыщенного циклоалкила, имеющего по меньшей мере одну двойную связь. Циклоалкенильные группы могут быть моноциклическими или полициклическими. Циклоалкенильные группы могут быть независимо замещены атомами галогенов, сульфониальными группами, сульфоксидными группами, нитро группами, циано группами, $-OC_{1-6}$ алкильными группами, $-SC_{1-6}$ алкильными группами, $-C_{1-6}$ алкильными группами, $-C_{2-6}$ алкенильными группами, $-C_{2-6}$ алкинильными группами, кетонными группами, алкиламиногруппами, амино группами, арильными группами, C_{3-8} циклоалкильными группами или гидроксильными группами.

Используемый в данном документе термин "галоген" относится к атому хлора, брома, фтора, йода.

Используемый в данном документе термин «алкенил», относится к одновалентному или двухвалентному углеводородному радикалу имеющему от 2 до 6 атомов углерода,

производному насыщенного алкила, имеющего по меньшей мере одну двойную связь. Одна метиленовая ($-\text{CH}_2-$) группа алкенила может быть заменена на кислород, серу, сульфоксид, азот, карбонил, карбоксил, сульфонил, сульфат, сульфонат, амид, сульфамид, на бивалентную C_{3-8} циклоалкильную группу, на бивалентный гетероцикл, или на бивалентную арильную группу. C_{2-6} алкенил может иметь E или Z конфигурацию. Алкенильные группы могут быть замещены алкильными группами, как определено выше или атомами галогена.

Используемый в данном документе термин «алкинил», относится к одновалентному или двухвалентному углеводородному радикалу имеющему от 2 до 6 атомов углерода, производному насыщенного алкила, имеющего по меньшей мере одну тройную связь. Одна метиленовая ($-\text{CH}_2-$) группа, алкинила может быть заменена на кислород, серу, сульфоксид, азот, карбонил, карбоксил, сульфонил, сульфат, сульфонат, амид, сульфамид, на бивалентную C_{3-8} циклоалкильную группу, на бивалентный гетероцикл, или на бивалентную арильную группу. Алкинильные группы могут быть замещены алкильными группами, как определено выше, или атомами галогена.

Используемый в данном документе термин "гетероцикл", относится к 3-10 членному циклу, который может быть ароматическим или неароматическим, насыщенным или ненасыщенным, содержащим по меньшей мере один гетероатом выбранный из кислорода, азота, серы, или комбинацию по меньшей мере двух из них, прерывающую карбоциклическую кольцевую структуру. Гетероциклическое кольцо может быть прервано $\text{C}=\text{O}$; S и N гетероатомы могут быть окислены. Гетероциклы могут быть моноциклическими или полициклическими. Гетероциклические остатки могут быть замещены атомами галогена, сульфонильными группами, сульфоксидными группами, нитро группами, циано группами, $-\text{OC}_{1-6}$ алкильными группами, $-\text{SC}_{1-6}$ алкильными группами, $-\text{C}_{1-8}$ алкильными группами, $-\text{C}_{2-6}$ алкенильными группами, $-\text{C}_{2-6}$ алкинильными группами, кетонными группами, алкиламиногруппами, амино группами, арильными группами, C_{3-8} циклоалкильными группами или гидроксильными группами.

Используемый в данном документе термин «арил», относится к органическому фрагменту, производному ароматического углеводорода, состоящего из цикла, содержащего от 6 до 10 атомов углерода, полученному путем удаления одного атома водорода. Арил может быть замещен следующими группами: атомами галогена, сульфонильными C_{1-6} алкильными группами, сульфоксидными C_{1-6} алкильными группами, сульфамидными группами, карбоциклическими кислотными группами, C_{1-6} алкильными карбоксилатными (сложноэфирными) группами, амидными группами, нитро группами, циано группами, $-\text{OC}_{1-6}$ алкильными группами, $-\text{SC}_{1-6}$ алкильными группами, $-\text{C}_{1-6}$ алкильными группами, $-\text{C}_{2-6}$ алкенильными группами, $-\text{C}_{2-6}$ алкинильными группами, кетонными группами, альдегидными, алкиламиногруппами, амино группами, арильными группами, C_{3-8} циклоалкильными группами или гидроксильными группами. Арилы могут быть моноциклическими или полициклическими.

Используемый в данном документе термин "гидроксил", представляет собой группу формулы $-\text{OH}$.

Используемый в данном документе термин "карбонил" представляет собой группу формулы $-\text{C}(\text{O})-$.

Используемый в данном документе термин "кетон", представляет собой органическое

соединение имеющее карбонильную группу соединеную с атомом углерода, таким как $(CO)R^x$, где R^x может быть алкилом, арилом, циклоалкилом, циклоалкенилом, гетероциклом как определено выше.

Используемый в данном документе термин "амин", представляет собой группу с формулой $-NR^xR^y$, где R^x и R^y могут совпадать, или независимо быть H, алкилом, арилом, циклоалкилом, гетероциклом как определено выше.

Используемый в данном документе термин "карбоксил", представляет собой группу формулы $-C(O)O-$.

Используемый в данном документе термин "сульфонил", представляет собой группу формулы $-SO_2-$.

Используемый в данном документе термин "сульфат", представляет собой группу формулы $-O-S(O)_2-O-$.

Используемый в данном документе термин "сульфонат", представляет собой группу формулы $-S(O)_2-O-$.

Используемый в данном документе термин "карбоновая кислота", представляет собой группу формулы $-C(O)OH$.

Используемый в данном документе термин "сложный эфир", представляет собой группу с формулой $-C(O)OR$, где R может представлять собой алкил, арил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероцикл как определено выше.

Используемый в данном документе термин "простой эфир", представляет собой группу формулы $-O-$.

Используемый в данном документе термин "нитро", представляет собой группу формулы $-NO_2$.

Используемый в данном документе термин "циано", представляет собой группу формулы $-CN$.

Используемый в данном документе термин "амид", представляет собой группу с формулой $-C(O)NR^xR^y$, где R^x или R^y могут совпадать, или независимо быть H, алкилом, арилом, циклоалкилом, циклоалкенилом, гетероциклом как определено выше.

Используемый в данном документе термин "сульфамид", представляет собой группу с формулой $-S(O)_2NR^xR^y$, где R^x и R^y могут совпадать, или независимо быть H, алкилом, арилом, циклоалкилом, циклоалкенилом, гетероциклом как определено выше.

Используемый в данном документе термин "сульфид", представляет собой группу формулы $-S-$.

Используемый в данном документе термин "сульфоксид", представляет собой группу формулы $-S(O)-$. Используемый в данном документе термин "фосфоновая кислота", представляет собой группу формулы $-P(O)(OH)_2$.

Используемый в данном документе термин "фосфорная кислота", представляет собой группу формулы $-OP(O)(OH)_2$.

Используемый в данном документе термин "фосфонат", представляет собой группу с формулой $-P(O)(OR^x)(OR^y)$, где R^x и R^y могут совпадать, или независимо быть H, алкилом, арилом, циклоалкилом, циклоалкенилом, гетероциклом как определено выше.

Используемый в данном документе термин "фосфат", представляет собой группу с формулой $-OP(O)(OR^x)(OR^y)$, где R^x и R^y могут совпадать, или независимо быть H, алкилом, арилом, циклоалкилом, циклоалкенилом, гетероциклом как определено выше.

Используемый в данном документе термин "сульфоновая кислота", представляет собой группу формулы $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$.

Используемый в данном документе термин "альдегид", представляет собой группу формулы $-\text{C}(\text{O})\text{H}$.

Используемая в данном документе формула "H", представляет собой атом водорода.

Используемая в данном документе формула "O", представляет собой атом кислорода.

Используемая в данном документе формула "N", представляет собой атом азота.

Используемая в данном документе формула "S", представляет собой атом серы.

Соединениями в соответствии с настоящим изобретением являются:

трет-Бутил {[(2S)-2- {[(4-Бромфенил)карбамоил]амино }-4-метилпентаноил](метил)амино} ацетат;

трет-Бутил { Метил[(2S)-4-метил-2-([4-(трифторметил)фенил]карбамоил)амино]пентаноил]амино} ацетат;

трет-Бутил {[(2S)-2- {[(4-Бромфенил)карбамоил]амино }-4-метилпентаноил](пропан-2-ил)амино} ацетат;

трет-Бутил {[(2S)-2- {[(4-Бромфенил)карбамоил]амино }-4-метилпентаноил](пропил)амино} ацетат;

трет-Бутил {[(2S)-4-Метил-2-([4-(трифторметил)фенил]карбамоил)амино]пентаноил](пропил)амино} ацетат;

трет-Бутил {[(2S)-2- {[(4-Бромфенил)карбамоил]амино }-4-метилпентаноил](этил)амино} ацетат;

трет-Бутил {Этил[(2S)-4-метил-2-([4-(трифторметил)фенил]карбамоил)амино]пентаноил]амино} ацетат;

{[(2S)-2- {[(4-Бромфенил)карбамоил]амино }-4-метилпентаноил](метил)амино} уксусная кислота;

{ Метил[(2S)-4-метил-2-([4-(трифторметил)фенил]карбамоил)амино]пентаноил]амино} уксусная кислота;

{[(2S)-2- {[(4-Бромфенил)карбамоил]амино }-4-метилпентаноил](пропан-2-ил)амино} уксусная кислота;

{[(2S)-4-Метил-2-([4-(трифторметил)фенил]карбамоил)амино]пентаноил](пропан-2-ил)амино} уксусная кислота;

{[(2S)-2- {[(4-Бромфенил)карбамоил]амино }-4-метилпентаноил](пропил)амино} уксусная кислота;

{[(2S)-4-Метил-2-([4-(трифторметил)фенил]карбамоил)амино]пентаноил](пропил)амино} уксусная кислота;

{[(2S)-2- {[(4-Бромфенил)карбамоил]амино }-4-метилпентаноил](этил)амино} уксусная кислота;

{Этил[(2S)-4-метил-2-([4-(трифторметил)фенил]карбамоил)амино]пентаноил]амино} уксусная кислота.

Некоторые соединения Формулы I и некоторые их промежуточные соединения содержат в своей структуре по меньшей мере один асимметричный центр. Данный асимметричный центр может присутствовать в конфигурации R или S, причем упомянутое обозначение R и S используется в соответствии с правилами, описанными в Pure Appl. Chem. (1976), 45, 11-13.

Термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к солям или к комплексам, которые сохраняют желаемую биологическую активность идентифицированных выше соединений и показывают минимальные или вообще не показывают нежелательные токсикологические эффекты. В соответствии с настоящим изобретением

"фармацевтически приемлемые соли" включают терапевтически активные, нетоксичные основные или кислые формы соли, которые могут образовывать соединения Формулы I.

5 Форма кислотно-аддитивной соли соединения Формулы I, которое встречается в свободной форме в виде основания, может быть получена путем воздействия на свободное основание соответствующей кислотой, такой как, неорганическая кислота, например, хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, фосфорная кислота, азотная кислота и т.п.; или органическая кислота, такой как, например, уксусная кислота, гликолевая кислота, пропионовая кислота, молочная
10 кислота, пировиноградная кислота, малоновая кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, щавелевая кислота, винная кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, аскорбиновая кислота, бензойная кислота, дубильная кислоты, памовая кислота, лимонная кислота, метансульфокислота, этансульфокислота, бензолсульфокислота, муравьиная кислота и тому подобное (Handbook of Pharmaceutical Salts, P.Heinrich Stahl
15 и Camille G. Wermuth (Eds), Verlag Helvetica Chimica **Acta- Zürich** , 2002, 329-345).

Форма основно-аддитивной соли соединения Формулы I, которое встречаются в свободной форме в виде кислоты, может быть получена путем воздействия на кислоту соответствующим основанием, таким как неорганическое основание, например, натрий гидроксид, магний гидроксид, калий гидроксид, кальций гидроксид, аммиак и т.п.; или
20 органическим основанием таким как, например, L-Аргинин, этаноламин, бетаин, бензатин, морфолин и т.п. (Handbook of Pharmaceutical Salts, P. Heinrich Stahl & Camille G. Wermuth (Eds), Verlag Helvetica Chimica **Acta- Zürich** , 2002, 329-345).

Соединения Формулы I и их соли могут быть в форме сольвата, который входит в сферу данного изобретения. Данные сольваты включают, например, гидраты,
25 алкоголяты и т.п.

В соответствии с настоящим изобретением ссылка на соединение или соединения охватывает соединение в каждой из его возможных изомерных форм и их смеси, если только конкретная изомерная форма не упоминается отдельно.

30 Соединения изобретения показаны для использования при лечении или профилактике состояний, которые, вероятно, включают как компонент ФПР2.

В другом варианте реализации изобретения, предложены фармацевтические композиции, включающие по меньшей мере одно соединение изобретения в фармацевтически приемлемом наполнителе.

35 В другом варианте реализации изобретения, предложены методы лечения расстройств ассоциированных с модуляцией ФПР2. Такие методы могут быть выполнены, например, путем введения субъекту, который нуждается в этом, фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного соединения изобретения.

40 Терапевтическим использованием ФПР2 модуляторов являются глазные воспалительные заболевания, включающие, но не ограничивающиеся, мокрой и сухой возрастной макулярной дегенерации (ARMD), увеитом, сухим глазом, Кератитом, аллергическим глазным заболеванием и условиями, влияющими на заднюю часть глаза, такими как макулопатия или ретиальная дегенерация включающая без-экссудативную возрастную дегенерацию желтого пятна, экссудативную возрастную дегенерацию
45 желтого пятна, хориоидальную неоваскуляризацию, диабетическую ретинопатию (пролиферативную), ретинопатию недоношенных (ROP), острую нейропатию желтого пятна, центральную серозную хориоретинопатию, цистовидный отек макулы, и диабетический отек макулы; инфекционный кератит, герпетический кератит, ангиогенез

роговицы, лимфангиогенез, ретинит, и хориоидит такой как острая мультифокальная плакоидная пигментная эпителиопатия, Болезнь Бехчета, birdshot хориоретинопатия, инфекционный (сифилис, болезнь Лайма, туберкулез, токсоплазмоз), промежуточный увеит (pars planitis), мультифокальный хориоидит, множественный синдром затухающей

5 белой точки (mewds), глазной саркоидоз, задний склерит, серпигинозный хориоидит, субретинальный фиброз и увеитный синдром, Фогт-Коянаги- и Харада синдром; васкулярные/экссудативные заболевания, такие как артериальная окклюзионная болезнь сетчатки, окклюзия центральной вены сетчатки, цистоидный отек макулы, ДВС-

10 синдром, окклюзия ветвей вены сетчатки, гипертонические изменения глазного дна, глазной ишемический синдром, артериальные микроаневризмы сетчатки, болезнь Коата, парафовеальные телангиэктазия, полу-окклюзия вен сетчатки, папилофлебит, окклюзия центральной артерии сетчатки, окклюзия ветви артерии сетчатки, болезнь сонной артерии (CAD), васкулит, серповидно-клеточная ретинопатия и другие

15 гемоглобинопатии, ангиоидные полосы, семейная экссудативная витреоретинопатия, болезнь Илса; травматические/хирургические состояния, такие как симпатическая офтальмия, увеитные заболевания сетчатки, отслойка сетчатки, травмы, послехирургическое заживление ран роговицы, заболевания, вызванные лазером, заболевания, вызванные фотодинамической терапией, фотокоагуляция, гипоперфузия

20 во время операции, лучевая ретинопатия и ретинопатия после трансплантации костного мозга; пролиферативные расстройства, такие как пролиферативная ретинопатия витреальной и эпиретинальной мембран, и пролиферативная диабетическая ретинопатия; инфекционные заболевания, такие как глазной гистоплазмоз, глазной токсокароз, предположительно синдром глазного гистоплазмоза (POHS), эндофтальмит, токсоплазмоз, заболевания сетчатки, связанные с ВИЧ-инфекцией, болезнь сосудистой

25 оболочки глаза ассоциированная с ВИЧ-инфекцией, увеит ассоциированный с ВИЧ-инфекцией, вирусный ретинит, острый некроз сетчатки, прогрессивный некроз внешней сетчатки, грибковые заболевания сетчатки, глазной сифилис, глазной туберкулез, диффузный односторонний подострый нейроринит и миазы; генетические расстройства, такие как пигментный ретинит, системные нарушения связанные с дистрофией сетчатки,

30 врожденная ночная слепота, дистрофия конуса, болезнь Штаргардта и желтопятнистая абнотрофия сетчатки, болезнь Беста, картины дистрофии пигментного эпителия сетчатки, X-ассоциированный хромосомный ретиношизис, дистрофия глазного дна Сорсби, доброкачественная концентрическая макулопатия, дистрофия кристаллика Биетти, и эластическая псевдоксантома; перфорации/разрывы сетчатки, такие как

35 отслойка сетчатки, желтого пятна, отверстия и большие разрывы сетчатки; опухоли, такие как заболевания сетчатки, связанные с опухолями, врожденная гипертрофия пигментного эпителия сетчатки, задняя сосудистая меланома, хориоидальная гемангиома, хориоидальная остеома, хориоидальные метастазы, комбинированная гамартома сетчатки и пигментного эпителия сетчатки, ретинобластома,

40 вазопротрофиеративная опухоль глазного дна, астроциты сетчатки, и внутриглазная лимфоидная опухоль; и прочие заболевания, задней части глаза, такие как точечная внутренняя хороидопатия, острая задняя мультифокальная плакоидная пигментная эпителиопатия, близорукая дегенерация сетчатки, острая форма воспаления пигментного эпителия сетчатки, системные воспалительные заболевания, таких как инсульт,

45 ишемическая болезнь сердца, обструктивные заболевания дыхательных путей, ВИЧ-опосредованные ретровирусные инфекции, сердечно-сосудистые расстройства, включая заболевание коронарной артерии, нейровоспаления, неврологические расстройства, боли и иммунологические нарушения, астма, аллергические заболевания, воспаления,

системная красная волчанка, псориаз, расстройства ЦНС, такие как болезнь Альцгеймера, артрит, сепсис, воспалительное заболевание кишечника, кахексия, стенокардия, послеоперационные воспаления роговицы, блефарит, МГД, заживление кожной раны, ожога, розацеа, атопический дерматит, акне, псориаз, себорейный дерматит, кератозы, вирусные бородавки, фотостареющий ревматоидный артрит и похуже воспалительные заболевания, алопеция, глаукома, окклюзия ветви вены, дегенерация желтого пятна Беста, пигментный ретинит, пролиферативная витреоретинопатия (PVR), и любое другое дегенеративное заболевание либо фоторецепторов, либо пигментного эпителия сетчатки (RPE) (Perretti, Mauro et al. Pharmacology & Therapeutics 127 (2010) 175-188.)

Соединения данного изобретения полезны для лечения млекопитающих, включая человека, с диапазоном состояний и заболеваний, которые облегчаются модуляцией N-формил пептидного рецептора: включающим, но не ограничивающимся лечением мокрой и сухой возрастной макулярной дегенерации (ARMD), диабетической ретинопатии (пролиферативной), ретинопатии недоношенных (РН), диабетического макулярного отека, увеита, окклюзии вен сетчатки, цистоидного отека макулы, глаукомы, окклюзии ответвления вен, дегенерации желтого пятна Беста, пигментного ретинита, пролиферативной витреоретинопатии (PVR), а также любых других дегенеративных заболеваний либо фоторецепторов, либо пигментного эпителия сетчатки (ПЭС).

В другом варианте реализации изобретения, предложены методы лечения расстройств ассоциированных с модуляцией ФПР2рецептора. Такие методы могут быть выполнены, например, путем введения субъекту, который нуждается в этом, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения изобретения, или любой их комбинации, или фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов, кристаллических форм и индивидуальных изомеров, энантиомеров, и их диастереомеров.

Настоящее изобретение относится к использованию соединения Формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, для производства медикаментов для лечения глазных воспалительных заболеваний включая, но не ограничиваясь, мокрой и сухой возрастной макулярной дегенерации (ARMD), увеитом, сухим глазом, Кератитом, аллергическим глазным заболеванием и условиями, влияющими на заднюю часть глаза, такими как макулопатия или ретинальная дегенерация включающая без-экссудативную возрастную дегенерацию желтого пятна, экссудативную возрастную дегенерацию желтого пятна, хориоидальную неоваскуляризацию, диабетическую ретинопатию (пролиферативную), ретинопатию недоношенных (ROP), острую нейропатию желтого пятна, центральную серозную хориоретинопатию, цистоидный отек макулы, и диабетический отек макулы; инфекционный кератит, увеит, герпетический кератит, ангиогенез роговицы, лимфангиогенез, увеит, ретинит, и хориоидит такой как острая мультифокальная плакоидная пигментная эпителиопатия, болезнь Бехчета, birdshot хориоретинопатия, инфекционный (сифилис, болезнь Лайма, туберкулез, токсоплазмоз), промежуточный увеит (pars planitis), мультифокальный хориоидит, множественный синдром затухающей белой точки (mewds), глазной саркоидоз, задний склерит, серпигиозный хориоидит, субретинальный фиброз и увеитный синдром, Фогт-Коянаги- и Харада синдром; васкулярные/экссудативные заболевания, такие как артериальная окклюзионная болезнь сетчатки, цистоидный отек макулы, ДВС-синдром, окклюзия ветвей вены сетчатки, гипертонические изменения глазного дна, глазной ишемический синдром, артериальные микроаневризмы сетчатки, болезнь Коата, парафовеальные телангиэктазия, полу-окклюзия вен сетчатки, папилофлебит, окклюзия центральной артерии сетчатки,

окклюзия ветви артерии сетчатки, болезнь сонной артерии (CAD), васкулит, серповидно-клеточная ретинопатия и другие гемоглобинопатии, ангиоидные полосы, семейная экссудативная витреоретинопатия, болезнь Илса; травматические/хирургические состояния, такие как симпатическая офтальмия, увеитные заболевания сетчатки,

5 отслоение сетчатки, травмы, после хирургическое заживление ран роговицы, заболевания, вызванные лазером, заболевания, вызванные фотодинамической терапией, фотокоагуляция, гипоперфузия во время операции, лучевая ретинопатия и трансплантация костного мозга ретинопатии; пролиферативные расстройства, такие как пролиферативная ретинопатия витреальной и эпиретинальной мембран, и

10 пролиферативная диабетическая ретинопатия; инфекционные заболевания, такие как глазной гистоплазмоз, глазной токсокароз, предположительно синдром глазного гистоплазмоза (POHS), эндофтальмит, токсоплазмоз, заболевания сетчатки, связанные с ВИЧ-инфекцией, болезнь сосудистой оболочки глаза ассоциированная с ВИЧ-инфекцией, увеит ассоциированный с ВИЧ-инфекцией, вирусный ретинит, острый некроз

15 сетчатки, прогрессивный некроз внешней сетчатки, грибковые заболевания сетчатки, глазной сифилис, глазной туберкулез, диффузный односторонний подострый нейроринит и миазы; генетические расстройства, такие как пигментный ретинит, системные нарушения связанные с дистрофией сетчатки, врожденная ночная слепота, дистрофия конуса, болезнь Штаргардта и желтопятнистая абиотрофия сетчатки, болезнь Беста,

20 картины дистрофии пигментного эпителия сетчатки, X-ассоциированный хромосомный ретиношизис, дистрофия глазного дна Сорсби, доброкачественная концентрическая макулопатия, дистрофия кристаллика Биетти, и эластическая псевдоксантома; перфорации/разрывы сетчатки, такие как отслойка сетчатки, желтого пятна, отверстия и большие разрывы сетчатки; опухоли, такие как заболевания сетчатки, связанные с

25 опухолями, врожденная гипертрофия пигментного эпителия сетчатки, задняя сосудистая меланома, хориоидальная гемангиома, хориоидальная остеома, хориоидальные метастазы, комбинированная гамартома сетчатки и пигментного эпителия сетчатки, ретинобластома, вазопротрофирующая опухоль глазного дна, астроцитомы сетчатки, и внутриглазная лимфоидная опухоль; и прочие заболевания, задней части глаза, такие

30 как точечная внутренняя хориоидопатия, острая задняя мультифокальная плакоидная пигментная эпителиопатия, близорукая дегенерация сетчатки, острая форма воспаления пигментного эпителия сетчатки, системные воспалительные заболевания, таких как инсульт, ишемическая болезнь сердца, обструктивные заболевания дыхательных путей, ВИЧ-опосредованные ретровирусные инфекции, сердечно-сосудистые расстройства,

35 включая заболевание коронарной артерии, нейровоспаления, неврологические расстройства, боли и иммунологические нарушения, астма, аллергические заболевания, воспаления, системная красная волчанка, псориаз, расстройства ЦНС, такие как болезнь Альцгеймера, артрит, сепсис, воспалительное заболевание кишечника, кахексия, стенокардия, послеоперационные воспаления роговицы, блефарит, МГД, заживление

40 кожной раны, ожога, розацеа, атопический дерматит, акне, псориаз, себорейный дерматит, кератозы, вирусные бородавки, фотостареющий ревматоидный артрит и похожие воспалительные заболевания, алоpecia, глаукома, окклюзия ветви вены, дегенерация желтого пятна Беста, пигментный ретинит, пролиферативная витреоретинопатия (PVR), и любое другое дегенеративное заболевание либо

45 фоторецепторов, либо пигментного эпителия сетчатки (RPE).

Действительное количество соединения, которое вводят в любом из данных случаев, будет определяться врачом с учетом соответствующих обстоятельств, таких как тяжесть состояния, возраст и вес пациента, общее физическое состояние пациента, причину

физического состояния и способ введения.

Соединение будет вводиться пациенту перорально в любой приемлемой форме, такой как таблетка, жидкость, капсула, порошок и т.п., или посредством других желаемых или необходимых способов, в частности, если пациент страдает от тошноты. Такие
 5 другие способы могут включать, без исключения, внутрикожный, парентеральный, подкожный, интраназальный, посредством имплантации стента, интратекальный, интравитреальный, непосредственно в глаз, в задний полюс глаза, внутримышечный, внутривенный и ректальный способы введения. Вдобавок, лекарственные формы могут
 10 быть предназначены для задержки высвобождения активного соединения в течение определенного периода времени или для тщательного контроля количества лекарственного средства, выпущенного в данный момент времени в ходе терапии.

В другом варианте реализации изобретения, предложены фармацевтические композиции, включающие, по меньшей мере, одно соединение изобретения в фармацевтически приемлемом носителе. Фраза "фармацевтически приемлемый" означает,
 15 что носитель, разбавитель или вспомогательное вещество должны быть совместимы с другими ингредиентами лекарственного средства и не наносить вред пациенту.

Фармацевтические композиции в соответствии с настоящим изобретением могут быть использованы в твердых формах, в виде раствора, эмульсии, дисперсии, пластыря, мицеллы, липосомы и т.п., в которых конечная композиция содержит одно или более
 20 соединений в соответствии с настоящим изобретением в качестве активного ингредиента, в смеси с органическим или неорганическим носителем или вспомогательным веществом, пригодным для энтерального или парентерального применения. Соединения в соответствии с настоящим изобретением могут быть объединены, например, с обычными нетоксичными, фармацевтически приемлемыми носителями для таблеток, гранул,
 25 капсул, суппозиториев, растворов, эмульсий, суспензий и любой другой формы, пригодной для использования. Носители, которые могут быть использованы, включают глюкозу, лактозу, гуммиарабик, желатин, маннитол, крахмальный клейстер, магния трисиликат, тальк, кукурузный крахмал, кератин, коллоидный диоксид кремния, картофельный крахмал, мочевины, триглицериды со средней длиной цепи, декстраны
 30 и прочие носители, пригодные для использования в производстве препаратов в твердой, полутвердой или жидкой формах. Дополнительно могут использоваться вспомогательные, стабилизирующие, загущающие и окрашивающие агенты, а также ароматизирующие вещества. Соединения в соответствии с настоящим изобретением включены в фармацевтическое соединение в количестве, достаточном для получения
 35 желаемого эффекта в процессе или, исходя из заболевания.

Фармацевтические композиции, содержащие соединения в соответствии с настоящим изобретением, могут быть в форме, подходящей для перорального применения, например, в виде таблеток, пастилок, леденцов, водных или масляных суспензий, диспергируемых порошков или гранул, эмульсий, твердых или мягких капсул, или
 40 сиропов или эликсиров. Соединения, предназначенные для перорального применения, могут быть получены согласно любому способу, известному в данной области техники для производства фармацевтических композиций, и такие композиции могут содержать одно или более веществ, выбранных из группы, состоящей из подсластителей, таких как сахароза, лактоза или сахарин, ароматизаторов, таких как перечная мята,
 45 винтергриновое масло или вишневое масло, окрашивающих веществ и консервантов, для того чтобы предоставить фармацевтически первоклассный и приятный на вкус препарат. Таблетки, содержащие соединения в соответствии с настоящим изобретением в смеси с нетоксичными фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами,

также могут быть изготовлены согласно известным способам. Используемыми вспомогательными веществами могут быть, например, (1) инертными разбавителями, такими как карбонат кальция, лактоза, фосфат кальция или фосфат натрия; (2) гранулирующими веществами и веществами для улучшения распадаемости таблеток, такими как кукурузный крахмал, картофельный крахмал или альгиновая кислота; (3) связывающими агентами, такими как трагакант, кукурузный крахмал, желатин или гуммиарабик, а также (4) смазывающими веществами, такими как стеарат магния, стеариновая кислота или тальк. Таблетки могут быть без оболочки или они могут быть покрыты посредством известных методов, чтобы замедлить дезинтеграцию и абсорбцию в желудочно-кишечном тракте и, тем самым, обеспечить пролонгированное действие в течение более длительного периода. Например, может использоваться замедляющий материал, такой как глицерилмоностеарат или глицерил дистеарат.

В некоторых случаях лекарственные формы для перорального применения могут быть в форме твердых желатиновых капсул, в которых соединения изобретения смешаны с твердым инертным разбавителем, например карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином. Они также могут быть в форме мягких желатиновых капсул, в которых соединения изобретения смешаны с водой или масляной средой, например, арахисовым маслом, жидким парафином или оливковым маслом.

Фармацевтические композиции могут быть в форме стерильной инъекционной суспензии. Эти суспензии могут быть приготовлены в соответствии с известными способами с использованием подходящих диспергирующих или увлажняющих агентов, а также суспендирующих агентов. Стерильная инъекционная форма может также быть стерильным инъекционным раствором или суспензией в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Стерильные, нелетучие масла обычно используют в качестве растворителя или суспендирующей среды. С этой целью может быть использовано любое безвкусное нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды, жирные кислоты (включая олеиновую кислоту), растительные масла природного происхождения, такие как кунжутное масло, кокосовое масло, арахисовое масло, хлопковое масло и т.д., или синтетический жирный наполнитель, такой как этилолеат или т.п. При необходимости могут быть включены буферные растворы, консерванты, антиоксиданты и т.п.

Фармацевтические композиции, содержащие соединения в соответствии с настоящим изобретением, могут быть в форме подходящей для наружного применения, например, в виде масляных суспензий, растворов или суспензий в водных и неводных растворах, или в масло-в-воде или вода-в-масле жидких эмульсиях. Фармацевтические композиции могут быть приготовлены комбинированием терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения согласно настоящего изобретения, или его фармацевтически приемлемой соли, как активного ингредиента с обычно офтальмологически приемлемыми вспомогательными веществами и приготовлением единицы дозирования пригодной для местного глазного применения. Терапевтически эффективное количество, как правило, составляет от примерно 0,0001 до примерно 5% (вес/объем), предпочтительно примерно от 0,001 до примерно 2,0% (вес/объем) в жидких композициях.

Для офтальмологического применения, растворы предпочтительно получают с использованием физиологического солевого раствора в качестве основного носителя. Значение pH таких офтальмологических растворов следует предпочтительно поддерживать между 4,5 и 8,0 с помощью соответствующей буферной системы, нейтральный pH предпочтителен, но не существен. Лекарственные формы также могут

включать обычные фармацевтически приемлемые консерванты, стабилизаторы и поверхностно-активные вещества. Предпочтительными консервантами, которые могут быть использованы в фармацевтических композициях настоящего изобретения, включают, но не ограничиваются ими, хлорид бензалкония, хлорбутанол, тимеросал, фенилртути ацетат и фенилртути нитрат. Предпочтительные поверхностно-активные вещества включают, например, Tween 80. Также, различные предпочтительные носители могут быть использованы в офтальмологических препаратах настоящего изобретения. Эти наполнители включают, но не ограничиваются ими, поливиниловый спирт, повидон, гидроксипропил метилцеллюлозу, полоксамеры, карбоксиметилцеллюлозу, гидроксиэтилцеллюлозу, циклодекстрин, и очищенную воду.

Агенты, поддерживающие тоничность, могут быть добавлены при необходимости или если это удобно. Они включают, но не ограничиваются ими, соли, а именно хлорид натрия, хлорид калия, маннитол и глицерин, или любой другой подходящий офтальмологически приемлемый регулятор тоничности.

Различные буферы и средства для регулирования pH могут быть использованы при условии, что результирующая лекарственная форма является офтальмологически приемлемой. В связи с этим, буферы включают ацетатные буферы, цитратные буферы, фосфатные буферы и боратные буферы. Кислоты и основания могут быть использованы для регулировки pH этих лекарственных форм при необходимости.

Аналогичным образом офтальмологически приемлемый антиоксидант для использования в настоящем изобретении, включает, но не ограничивается этим, метабисульфитом натрия, тиосульфатом натрия, ацетилцистеином, бутилированным гидроксианизолом и бутилированным гидрокситолуолом. Другими вспомогательными веществами, которые могут быть включены в офтальмологическую лекарственную форму, являются хелатирующие агенты. Предпочтительным хелатирующим агентом является динатрий эдентат, хотя другие хелатирующие агенты также могут быть использованы вместо или в сочетании с ним.

Ингредиенты обычно используются в следующих количествах:

Ингредиент	Количество	(% масс./об.)
активный ингредиент		около 0.001-5
консервант		0-0.10
носитель		0-40
регулятор тоничности		0-10
буфер		0.01-10
pH регулятор		по необходимости, pH 4.5-7.8
антиоксидант		при необходимости
поверхностно-активное вещество		при необходимости
очищенная вода		довести до 100%

Фактическая доза активных соединений в соответствии с настоящим изобретением зависит от конкретного соединения, и состояния, подлежащего лечению; выбор соответствующей дозы определяется в пределах знаний специалиста в данной области.

Офтальмологические лекарственные формы в соответствии с настоящим изобретением обычно упаковывают в формы, подходящие для дозированного применения, такие как контейнеры, оснащенные капельницей, чтобы облегчить аппликацию в глаз. Контейнеры, пригодные для капельного применения, обычно, сделаны из соответствующего инертного, нетоксичного пластика, и в общем, содержат от около 0,5 и до около 15 мл раствора. Одна упаковка может содержать одну или более доз. Главным образом, растворы без консервантов часто изготавливают в незапечатываемых повторно контейнерах, которые содержат до около десяти,

предпочтительно до около пяти доз, где типичная единичная доза составляет от одной до около 8 капель, предпочтительно от одной до около 3 капель. Объем одной капли обычно составляет около 20-35 мкл.

5 Соединения в соответствии с настоящим изобретением можно также вводить в форме суппозиториев для ректального введения лекарственного средства. Эти композиции могут быть получены посредством смешивания соединений в соответствии с настоящим изобретением с подходящим нераздражающим вспомогательным веществом, таким как масло какао, синтетические глицеридные эфиры полиэтиленгликолей, которые являются твердыми при обычных температурах, но
10 разжижаются и/или растворяются в ректальной полости, чтобы высвободить лекарственное средство.

Так как отдельные пациенты могут показывать широкий разброс в тяжести симптомов, а каждое лекарственное средство имеет свои уникальные терапевтические характеристики, точный способ введения и дозировка, используемая для каждого
15 пациента, оставляются на усмотрение практикующего врача.

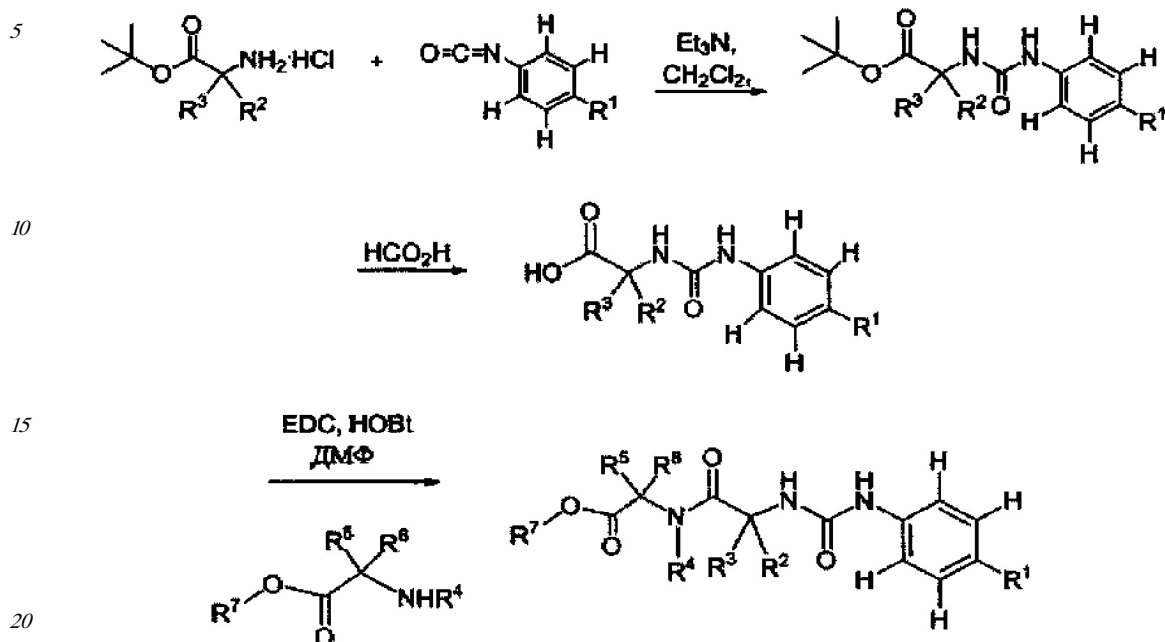
Соединения и фармацевтические композиции, описанные в данном документе, полезны как лекарственные средства для млекопитающих, включая людей, для лечения заболеваний и/или ослабления состояний, которые чувствительны к лечению агонистами или функциональными антагонистами N-формил пептидного рецептора 2.
20 Так, в дополнительных вариантах реализации изобретения, предложены способы лечения расстройств ассоциированных с модуляцией N-формил пептидного рецептора 2. Такие способы могут быть выполнены, например, путем введения пациенту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции содержащей терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного соединения в соответствии с
25 настоящим изобретением. Применяемый в данном документе термин "терапевтически эффективное количество" означает количество фармацевтической композиции, которое будет вызывать биологическую или медицинскую реакцию субъекта, нуждающегося в этом, и которое ищется исследователем, ветеринаром, врачом или другим клиницистом. В некоторых вариантах реализации изобретения, субъект, который нуждается, является
30 млекопитающим. В некоторых вариантах реализации изобретения, млекопитающее является человеком.

Настоящее изобретение относится к способам получения соединений Формулы I. Соединения Формулы I, в соответствии с настоящим изобретением, могут быть получены аналогично общепринятым способам, как они понимаются специалистом в данной
35 области синтетической органической химии. Синтетическая Схема 1, описанная ниже, иллюстрирует, как могут быть получены соединения согласно с настоящим изобретением.

40

45

Схема 1



Соединения Формулы I были получены, как показано на Схеме 1. В общем, производное трет-бутилового эфира аминокислоты вступает в реакцию с замещенным фенилизотиоцианатом давая производное фенилмочевины. трет-Бутил эфирная защитная группа потом удаляется в кислых условия давая мочевино аминокислоту. Карбоксильная группа затем превращена в амид обработкой активирующим агентом, таким как 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид (EDC) и гидроксibenзотриазолом (HOBT) в присутствии амина, или другими методами известными специалистами в данной области техники. На данном этапе, для специалистов в данной области техники будет понятно, что многие дополнительные соединения, которые подпадают под объем настоящего изобретения, могут быть получены путем выполнения различных общих химических реакций. Детали некоторых конкретных химических превращений приведены в примерах.

Специалисты в данной области техники смогут без труда модифицировать и/или адаптировать следующую схему для синтеза любых соединений в соответствии с настоящим изобретением, охватываемых Формулой I.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Следует понимать, что изложенное выше общее описание и следующее подробное описание являются лишь примерными и пояснительными, и не являются ограничивающими заявленное изобретение. Как используется в данном документе, использование единственного числа включает множественное число, если специально не указано иное.

Специалистам в данной области техники будет очевидно, что некоторые из соединений в соответствии с настоящим изобретением могут содержать один или более асимметричных центров, так что эти соединения могут существовать как в энантиомерных, так и в диастереомерных формах. Если отдельно не указано иное, область распространения настоящего изобретения включает все энантиомеры, диастереомеры и рацемические смеси. Некоторые соединения в соответствии с настоящим изобретением могут образовывать соли с фармацевтически приемлемыми кислотами или основаниями, и такие фармацевтически приемлемые соли соединений,

описанные в данном документе, также входят в границы объема изобретения.

Настоящее изобретение включает все фармацевтически приемлемые соединения, обогащенные изотопами. Любое соединение в соответствии с настоящим изобретением может содержать один или более изотопных атомов обогащенных или отличающихся

от естественного соотношения, таких как дейтерий ^2H (или D) вместо протия ^1H (или H) или использование материала, обогащенного ^{13}C , вместо ^{12}C и тому подобное. Аналогичные замещения могут использоваться для N, O и S. Использование изотопов может помочь как в аналитических, так и в терапевтических аспектах изобретения. Например, использование дейтерия может увеличить *in vivo* период полувыведения, изменением скорости метаболизма соединений в соответствии с настоящим изобретением. Эти соединения могут быть получены в соответствии с описанными способами с использованием реагентов, обогащенных изотопами.

Следующие примеры приводятся только в иллюстративных целях и не предназначены, а также не должны быть истолкованы как ограничивающие изобретение каким-либо образом. Специалистам в данной области техники будет понятно, что варианты и модификации следующих примеров могут быть сделаны без нарушения сущности или области действия настоящего изобретения.

Как будет очевидно специалистам в данной области техники, индивидуальные изомерные формы могут быть получены путем их разделения стандартным способом. Например, в случае диастереомерных изомеров, может использоваться хроматографическое разделение.

Названия соединений созданы с помощью ACD версии 12.5. В общем, характеристика соединений выполнена в соответствии со следующими методами; ЯМР-спектры записаны на Varian 300 МГц или Varian 600 МГц и получены при комнатной температуре. Химические сдвиги приведены в миллионных долях относительно либо внутреннего стандарта TMS, либо остаточного сигнала растворителя.

Все реактивы, растворители, катализаторы, для которых синтез не описан, покупались у производителей химических реактивов, таких как Sigma Aldrich, Fluka, Bio-Blocks, Combi-blocks, TCI, VWR, Lancaster, Oakwood, Trans World Chemical, Alfa, Fisher, Maybridge, Frontier, Matrix, Ukrorgsynth, Toronto, Ryan Scientific, SiliCycle, Anaspec, Syn Chem, Chem-Impex, MIC-scientific, Ltd; однако некоторые известные промежуточные соединения были получены в соответствии с опубликованными методиками.

Как правило, соединения в соответствии с настоящим изобретением очищались с помощью жидкостной хроматографии среднего давления, если не указано иное.

В примерах используются следующие сокращения:

Et_3N	триэтиламин
CH_2Cl_2	дихлорметан
CD_3OD	дейтерированный метанол
Na_2SO_4	натрий сульфат
DMF	N,N-диметилформамид
EDCI/EDC	1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид
HOBT	1-гидроксibenзотриазол
THF	тетрагидрофуран
EtOAc	этилацетат
HCO_2H	муравьиная кислота

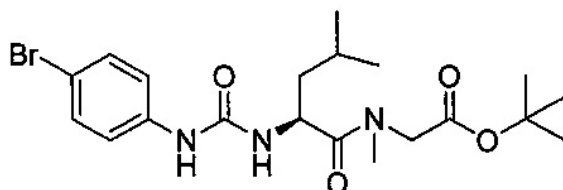
Синтетическая схема, описанная ниже, иллюстрирует, каким образом согласно настоящему изобретению могут быть получены соединения. Специалисты в данной

области техники смогут без труда модифицировать и/или адаптировать следующие схемы для синтеза любых соединений в соответствии с настоящим изобретением, охватываемых Формулой I.

Пример 1

Соединение 1

трет-Бутил {[(2S)-2-{ [(4-Бромфенил)карбамоил]амино)-4-метилпентаноил} (метил-амино) ацетат};



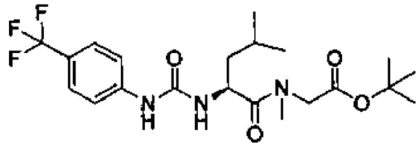
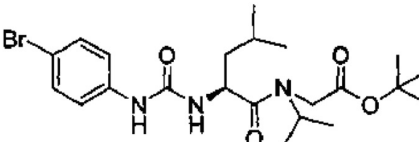
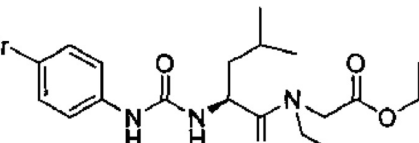
К раствору L-Лейцина, N-[[(4-бромфенил)амино]карбонила] (300 мг, 0.91 ммоль) и 12 мл сухого ДМФ при 25°C добавили EDCI (262 мг, 1.37 ммоль), HOBT (185 мг, 1.37 ммоль), трет-бутиловый эфир саркозина (249 мг, 1.37 ммоль) и N-метилморфолин (184 мг, 1.82 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 часов. Реакцию в реакционной смеси остановили водой (5 мл), и продукт экстрагировали этилацетатом (40 мл). Слои разделили, и органический слой промыли водой, насыщенным раствором хлорида натрия, высушили над Na₂SO₄, профильтровали, и фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью жидкостной хроматографии среднего давления на силикагеле, элюируя смесью этилацетат : гексан (20:80), что дало Соединение 1 в виде твердого белого вещества.

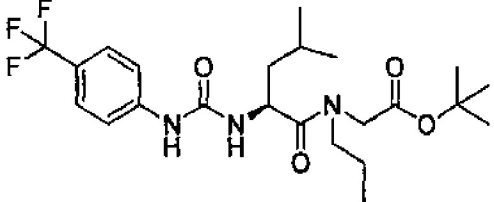
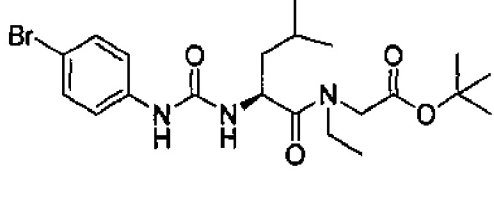
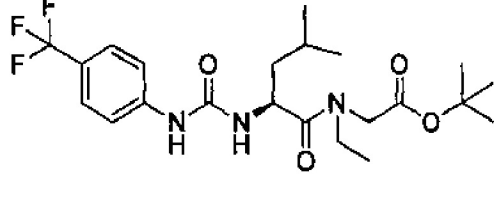
¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц) δ: 1.00 (т, J=7.47 Гц, 6 H) 1.45 (с, 9 H), 1.52-1.59 (м, 2 H), 1.78 (м, 1H), 3.20 (с, 3 H), 3.71 (д, J=17.3, 1H), 4.18 (д, J=17.6, 1H), 4.64-4.93 (м, 1 H), 7.25-7.43 (м, 4 H).

Соединения 2, через соединения 7, были получены из соответствующих аминокислот способом аналогичным к описанному в Примере 1 для Соединения 1, исходя из соответствующей аминокислоты. Результаты описаны в нижеприведенной Таблице 1.

Таблица 1

Соединение №	Название ИЮПАК Структура	¹ H ЯМР δ (м.д.)
2	трет-Бутил {Метил[(2S)-4-метил-	¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 300МГц)

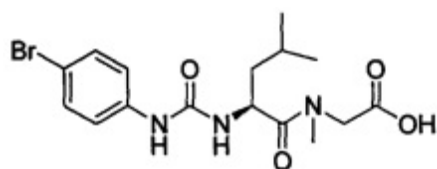
	2-({[4-(трифторметил)фенил] карбамоил}амино)пентаноил]амино}ацетат; 	δ: 7.50 - 7.58 (м, 4H), 4.90 (м, 1H), 4.25 (д, J = 16.7 Гц, 1H), 3.81 (д, J = 17.0 Гц, 1H), 3.24 (уш.с., 3H), 1.74 - 1.87 (м, 1H), 1.51 - 1.60 (м, 2H), 1.46 (с, 9H), 1.01 (дд, J = 9.1, 6.7 Гц, 6H).
3	трет-Бутил {[(2S)-2-({[4-Бромфенил] карбамоил}амино)-4-метилпентаноил] (пропан-2-ил)амино}ацетат; 	^1H ЯМР (CD_3OD, 300МГц) δ: 7.64 (с, NH), 7.23 - 7.43 (м, 4H), 4.89 - 4.99 (м, 1H), 4.20 - 4.56 (м, 1H), 3.85 - 4.02 (м, 1H), 3.75 (д, J = 16.7 Гц, 1H), 1.70 - 1.85 (м, 1H), 1.54 (д, J = 4.4 Гц, 2H), 1.43 (с, 9H), 1.27 (с, 3H), 1.24 (с, 3H), 0.89 - 1.11 (м, 6H).
4	трет-Бутил {[(2S)-2-({[4-Бромфенил] карбамоил}амино)-4-метилпентаноил] (пропил)амино}ацетат; 	^1H ЯМР (CD_3OD, 300МГц) δ: 7.22 - 7.44 (м, 4H), 6.25 (д, J = 10.0 Гц, NH), 4.86 (м., 1H), 4.15 (д, J = 17.0 Гц, 1H), 3.78 (д, J = 16.7 Гц, 1H), 3.41 (т, J = 7.6 Гц, 2H), 1.64 - 1.84 (м, 4H), 1.52 - 1.59 (м, 1H), 1.44 (с, 9H), 0.91 - 1.07 (м, 9H).
5	трет-Бутил {[(2S)-4-Метил-2-({[4-(трифторметил)фенил] карбамоил}амино)пентаноил] (пропил)амино}ацетат;	^1H ЯМР (CD_3OD, 300МГц) δ: 7.52 (с, 4H), 4.85 (м, 1H), 3.74 - 4.34 (м, 1H), 3.36 - 3.48 (м, 2H), 1.63 - 1.84 (м, 3H), 1.51 - 1.60 (м, 2H), 1.44 (с,

		9H), 0.92 - 1.05 (м, 9H).
6	трет-Бутил {[[(2S)-2-[[[4-бромфенил]карбамоил]амино]-4-метилпентаноил](этил)амино}ацетат; 	¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 300МГц) δ: 7.24 - 7.40 (м, 4H), 4.78 - 4.89 (м, 1H), 3.97 - 4.21 (м, 1H), 3.79 (м, 1H), 3.44 - 3.60 (м, 2H), 1.77 (м 1H), 1.55 (м, 2H), 1.44 (с, 9H), 1.23 - 1.32 (м, 3H), 0.94 - 1.05 (м, 6H).
7	трет-Бутил {Этил[(2S)-4-метил-2-[[[4-(трифторметил)фенил]карбамоил]амино]пентаноил]амино}ацетат 	¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 300МГц) δ: 7.53 (с, 4H), 4.81 - 4.88 (м, 1H), 4.00 - 4.21 (м, 1H), 3.80 (м, 1H), 3.54 (м, 2H), 1.69 - 1.86 (м, 1H), 1.51 - 1.61 (м, 2H), 1.44 (с, 9H), 1.22 - 1.34 (м, 3H), 0.89 - 1.07 (м, 6H).

Пример 2

Соединение 8

{[(2S)-2-[[[4-бромфенил]карбамоил]амино]-4-метилпентаноил](метил)амино}уксусная кислота;

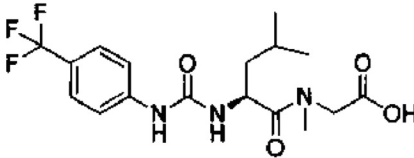
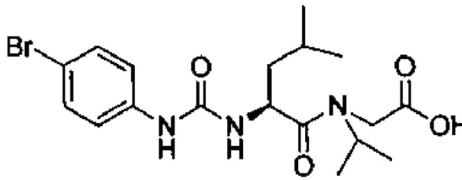


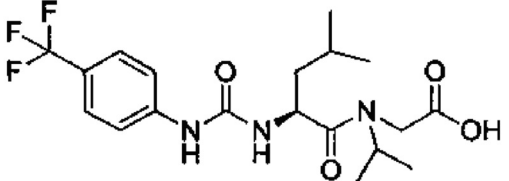
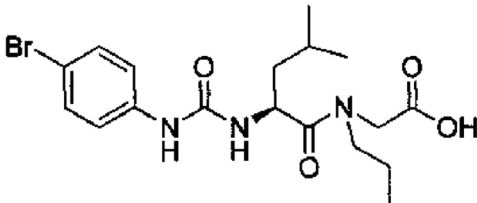
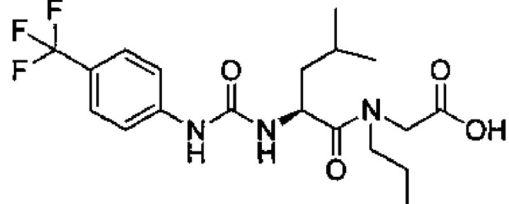
Раствор Соединения 1 (360 мг, 0.79 ммоль) в 12 мл муравьиной кислоты перемешивали при 25°C в течении 12 часов. Реакцию остановили с помощью воды (10 мл), и продукт экстрагировали EtOAc. Органический слой промыли водой, насыщенным раствором хлорида натрия, высушили над Na₂SO₄, профильтровали, и сконцентрировали при пониженном давлении. Остаток промыли 4 раза смесью ацетон : гексан (2:98), что дало Соединение 8 в виде твердого белого вещества.

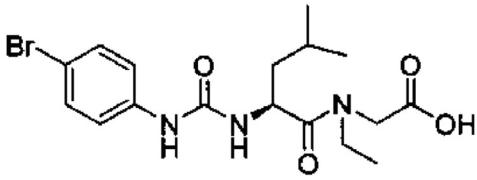
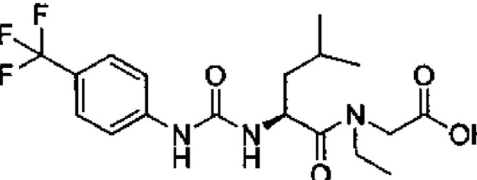
¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц) δ: 0.92-1.07 (м, 6 H), 1.44-1.62 (м, 2 H), 1.76 (м, 1 H), 3.20 (с, 3 H), 3.77 (д, J=17.6, 1H), 4.22 (д, J=16.7, 1H), 4.67 (м, 1H), 7.24-7.41 (м, 4H).

Соединения 9-15, были получены из соответствующих производных мочевины способом аналогичным к описанному в Примере 2 для Соединения 8. Результаты описаны в нижеприведенной Таблице 2.

Таблица 2

Соединение №	Название ИЮПАК Структура	^1H ЯМР δ (м.д.)
9	{Метил[(2S)-4-Метил-2-({[4-(трифторметил)фенил]карбамоил}амино)пентаноил]амино}уксусная кислота; 	^1H ЯМР (CD_3OD , 300МГц) δ : 7.46 - 7.59 (м, 4H), 4.91 (м, 1H), 4.34 (д, $J = 17.3$ Гц, 1H), 3.90 (д, $J = 17.3$ Гц, 1H), 3.23 (с, 3H), 1.72 - 1.88 (м, 1H), 1.45 - 1.63 (м, 2H), 1.01 (дд, $J = 10.7, 6.6$ Гц, 6H).
10	{[(2S)-2-({[4-Бромфенил]карбамоил]амино}-4-метилпентаноил)](пропан-2-ил)амино}уксусная кислота; 	^1H ЯМР (CD_3OD , 300МГц) δ : 8.52 (с, NH), 7.23 - 7.42 (м, 4H), 4.80 - 4.94 (м, 1H), 4.35 - 4.55 (дт, $J = 13.3, 6.4$ Гц, 1H), 3.94 - 4.14 (м, 1H), 3.76 - 3.98 (м, 1H), 1.68 - 1.91 (м, 1H), 1.47 - 1.63 (м, 2H), 1.28 (с, 3H), 1.26 (с, 3H), 0.84 - 1.14 (м, 6H).
11	{[(2S)-4-Метил-2-({[4-(трифторметил)фенил]карбамоил}амино)пентаноил]амино}уксусная кислота;	^1H ЯМР (CD_3OD , 300МГц) δ : 8.78 (с, NH),

	карбамоил}амино)пентаноил](пропан-2-ил)амино}уксусная кислота; 	7.52 (с, 4H), 6.29 - 6.44 (м, NH), 4.96 (т, J = 6.6 Гц, 1H), 4.46 - 4.74 (м, 1H), 3.78 - 4.14 (м, 1H), 1.78 (дт, J = 13.3, 6.8 Гц, 1H), 1.48 - 1.63 (м, 2H), 1.21 - 1.38 (м, 6H), 1.08 - 1.15 (м, 1H), 0.90 - 1.06 (м, 6H).
12	{{(2S)-2-{{(4-Бромфенил)карбамоил}амино}-4-метилпентаноил}(пропил)амино}уксусная кислота; 	¹H ЯМР (CD₃OD, 300МГц) δ: 7.22 - 7.42 (м, 4H), 4.90 (м, 1H), 4.26 (д, J = 17.6 Гц, 1H), 3.85 (д, J = 17.3 Гц, 1H), 3.36 - 3.48 (м, 2H), 1.65 - 1.85 (м, 3H), 1.50 - 1.58 (м, 2H), 0.91 - 1.05 (м, 9H).
13	{{(2S)-4-Метил-2-({[4-(трифторметил)фенил]карбамоил}амино)пентаноил](пропил)амино}уксусная кислота; 	¹H ЯМР (CD₃OD, 300МГц) δ: 8.78 (с, NH), 7.55 (с, 4H), 4.87 (м, 1H), 4.27 (м, 1H), 3.87 (м, 1H), 3.36 - 3.50 (м, 2H), 1.66 - 1.86 (м, 3H), 1.48 - 1.63 (м, 2H), 0.88 - 1.11 (м, 9H).

14	{{(2S)-2-{{(4-Бромфенил)карбамоил}амино}-4-метилпентаноил} (этил)амино}уксусная кислота; 	¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 300МГц) δ: 7.22 - 7.44 (м, 4H), 4.87 (м, 1H), 4.03 - 4.33 (м, 1H), 3.86 (м, 1H), 3.43 - 3.64 (м, 2H), 1.67 - 1.87 (м, 1H), 1.46 - 1.62 (м, 2H), 1.23 - 1.35 (м, 3H), 0.91 - 1.05 (м, 6H).
15	{Этил[(2S)-4-Метил-2-{{(4-(трифторметил)фенил)карбамоил}амино)пентаноил}амино}уксусная кислота 	¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 300МГц) δ: 7.53 (с, 4H), 4.87 (м, 1H), 4.04 - 4.34 (м, 1H), 3.87 (м, 1H), 3.45 - 3.62 (м, 2H), 1.72 - 1.86 (м, 1H), 1.47 - 1.63 (м, 2H), 1.22 - 1.36 (м, 3H), 0.91 - 1.06 (м, 6H).

Биологические данные

Биологическая активность соединений согласно Формулы I изложена в нижеприведенной Таблице 3. CHO-Gα16 клетки стабильно экспрессирующие FPRL1 культивировали в (F12, 10% FBS, 1% PSA, 400 мкг/мл генетина и 50 мкг/мл гигромицина) и HEK-Gq15 клетки стабильно экспрессирующие FPR1 культивировали в (DMEM с высоким уровнем глюкозы, 10% FBS, 1% PSA, 400 мкг/мл генетина и 50 мкг/мл гигромицина). В общем, за день до эксперимента, 18000 клеток на лунку были помещены в 384-луночный планшет с прозрачным дном и покрытием поли-D-лизином. На следующий день индуцируемая исследуемым соединением кальциевая активность анализировалась на FLIPR^{Tetra}. Планшеты с тестируемым соединением были приготовлены в 384-луночных микропланшетах, используя EP3 и MultiPROBE роботизированные системы для работы с жидкостями. Соединения тестировали при концентрациях в пределах от 0,61 до 10000 нМ. Результаты выражены как EC₅₀ (нМ) и значения эффективности.

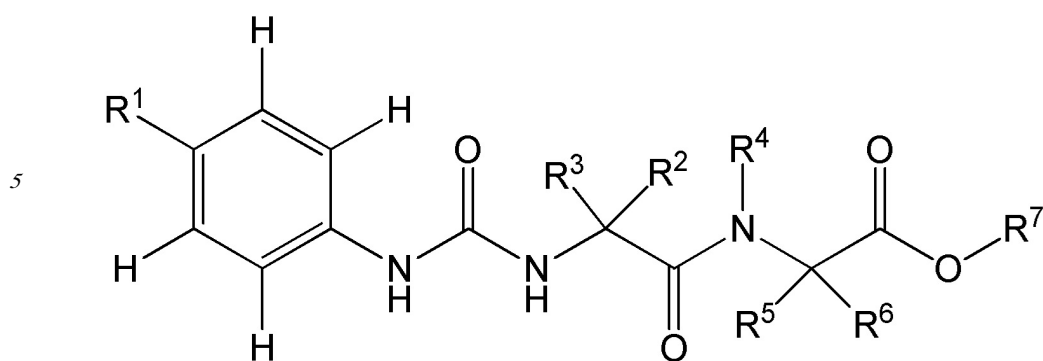
Таблица 3

Наименование ИЮПАК Соединение	ФПР2 Ga16-CHO EC₅₀ (нМ) (Отн. эфф.)
{[(2S)-2-{{(4-Бромфенил)карбамоил}амино}-4-метилпентаноил](пропан-2-ил)амино}уксусная кислота;	0,24 нМ (0,97)
трет-Бутил {[(2S)-2-{{(4-бромфенил)карбамоил}амино}-4-метилпентаноил](пропан-2-ил)амино}ацетат;	163 нМ (1,06)
{Метил[(2S)-4-метил-2-({[4-(трифторметил)фенил]карбамоил}амино)пентаноил]амино}уксусная кислота;	0,41 нМ (1,02)
трет-Бутил {метил[(2S)-4-метил-2-({[4-(трифторметил)фенил]карбамоил}амино)пентаноил]амино}ацетат;	995 нМ (1,02)
{[(2S)-2-{{(4-Бромфенил)карбамоил}амино}-4-метилпентаноил] (метил)амино}уксусная кислота;	< 1 нМ (1,00)
трет-Бутил {[(2S)-2-{{(4-бромфенил)карбамоил}амино}-4-метилпентаноил] (метил)амино}ацетат	11,8 нМ (0,85)
{Этил[(2S)-4-метил-2-({[4-(трифторметил)фенил]карбамоил}амино)пентаноил]амино}уксусная кислота;	0,32 нМ (1,02)

5	трет-Бутил {этил[(2S)-4-метил-2-({[4-(трифторметил)фенил] карбамоил} амино)пентаноил]амино}ацетат;	17 нМ (0,91)
	{[(2S)-2-{{(4-Бромфенил)карбамоил}амино}-4-метилпентаноил] (этил)амино}уксусная кислота;	0,13 нМ (0,99)
10	трет-Бутил {[(2S)-2-{{(4-бромфенил)карбамоил]амино}-4-метилпентаноил] (этил)амино}ацетат	1972 нМ (0,50)
15	{[(2S)-4-Метил-2-({[4-(трифторметил)фенил] карбамоил} амино)пентаноил](пропил)амино}уксусная кислота;	< 1 нМ (1,04)
20	трет-Бутил {[(2S)-4-метил-2-({[4-(трифторметил)фенил] карбамоил} амино)пентаноил](пропил)амино}ацетат	434 нМ (0,95)
25	трет-Бутил {[(2S)-2-{{(4-бромфенил)карбамоил]амино}-4-метилпентаноил] (пропил)амино}ацетат	0,29 нМ (1,04)
30	{[(2S)-4-Метил-2-({[4-(трифторметил)фенил] карбамоил} амино)пентаноил](пропан-2-ил)амино}уксусная кислота	1728 нМ (0,75)
35	{Этил[(2S)-4-Метил-2-({[4-(трифторметил)фенил] карбамоил} амино)пентаноил]амино}уксусная кислота	1,85 нМ (0,85)

(57) Формула изобретения

1. Соединение, представленное формулой I, его энантиомеры, диастереомеры или его фармацевтически приемлемая соль



формула I

где R¹ представляет собой галоген или -CF₃;

R² представляет собой C₁₋₈ алкил;

R³ представляет собой H;

R⁴ представляет собой C₁₋₈ алкил;

R⁵ представляет собой H;

R⁶ представляет собой H;

R⁷ представляет собой H или C₁₋₈ алкил.

2. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R¹ представляет собой галоген.

3. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R¹ представляет собой -CF₃.

4. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R¹ представляет собой галоген и R⁷ представляет собой H.

5. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R¹ представляет собой галоген и R⁷ представляет собой C₁₋₈ алкил.

6. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R¹ представляет собой -CF₃ и R⁷ представляет собой H.

7. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R¹ представляет собой -CF₃ и R⁷ представляет собой C₁₋₈ алкил.

8. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что выбрано из
трет-бутил {[(2S)-2- {[(4-бромфенил)карбамоил]амино }-4-метилпентаноил](метил)амино}ацетата;

трет-бутил {метил[(2S)-4-метил-2-([4-(трифторметил)фенил]карбамоил)амино]пентаноил]амино}ацетата;

трет-бутил {[(2S)-2- {[(4-бромфенил)карбамоил]амино }-4-метилпентаноил](пропан-2-ил)амино}ацетата;

трет-бутил {[(2S)-2- {[(4-бромфенил)карбамоил]амино }-4-метилпентаноил](пропил)амино}ацетата;

трет-бутил {[(2S)-4-метил-2-([4-(трифторметил)фенил]карбамоил)амино]пентаноил](пропил)амино}ацетата;

трет-бутил {[(2S)-2- {[(4-бромфенил)карбамоил]амино }-4-метилпентаноил](этил)амино}ацетата;

трет-бутил {этил[(2S)-4-метил-2-([4-(трифторметил)фенил]карбамоил)амино]пентаноил]амино}ацетата;

{[(2S)-2-{{(4-бромфенил)карбамоил}амино}-4-метилпентаноил](метил)амино}уксусной кислоты;

{метил[(2S)-4-метил-2-({[4-(трифторметил)фенил]карбамоил}амино)пентаноил]амино}уксусной кислоты;

5 {[(2S)-2-{{(4-бромфенил)карбамоил}амино}-4-метилпентаноил](пропан-2-ил)амино}уксусной кислоты;

{[(2S)-4-метил-2-({[4-(трифторметил)фенил]карбамоил}амино)пентаноил](пропан-2-ил)амино}уксусной кислоты;

10 {[(2S)-2-{{(4-бромфенил)карбамоил}амино}-4-метилпентаноил](пропил)амино}уксусной кислоты;

{[(2S)-4-метил-2-({[4-(трифторметил)фенил]карбамоил}амино)пентаноил](пропил)амино}уксусной кислоты;

{[(2S)-2-{{(4-бромфенил)карбамоил}амино}-4-метилпентаноил](этил)амино}уксусной кислоты и

15 {этил[(2S)-4-метил-2-({[4-(трифторметил)фенил]карбамоил}амино)пентаноил]амино}уксусной кислоты.

9. Фармацевтическая композиция, обладающая действием модулятора N-формил-пептидного рецептора 2 и содержащая в качестве активного ингредиента терапевтически эффективное количество соединения по п. 1 и фармацевтически приемлемый адъювант, 20 разбавитель или носитель.

10. Фармацевтическая композиция по п. 9, отличающаяся тем, что соединение выбрано из

трет-бутил {[(2S)-2-{{(4-бромфенил)карбамоил}амино}-4-метилпентаноил](метил)амино}ацетата;

25 трет-бутил {метил[(2S)-4-метил-2-({[4-(трифторметил)фенил]карбамоил}амино)пентаноил]амино}ацетата;

трет-бутил {[(2S)-2-{{(4-бромфенил)карбамоил}амино}-4-метилпентаноил](пропан-2-ил)амино}ацетата;

30 трет-бутил {[(2S)-2-{{(4-бромфенил)карбамоил}амино}-4-метилпентаноил](пропил)амино}ацетата;

трет-бутил {[(2S)-4-метил-2-({[4-(трифторметил)фенил]карбамоил}амино)пентаноил](пропил)амино}ацетата;

трет-бутил {[(2S)-2-{{(4-бромфенил)карбамоил}амино}-4-метилпентаноил](этил)амино}ацетата;

35 трет-бутил {этил[(2S)-4-метил-2-({[4-(трифторметил)фенил]карбамоил}амино)пентаноил]амино}ацетата;

{[(2S)-2-{{(4-бромфенил)карбамоил}амино}-4-метилпентаноил](метил)амино}уксусной кислоты;

40 {метил[(2S)-4-метил-2-({[4-(трифторметил)фенил]карбамоил}амино)пентаноил]амино}уксусной кислоты;

{[(2S)-2-{{(4-бромфенил)карбамоил}амино}-4-метилпентаноил](пропан-2-ил)амино}уксусной кислоты;

{[(2S)-4-метил-2-({[4-(трифторметил)фенил]карбамоил}амино)пентаноил](пропан-2-ил)амино}уксусной кислоты;

45 {[(2S)-2-{{(4-бромфенил)карбамоил}амино}-4-метилпентаноил](пропил)амино}уксусной кислоты;

{[(2S)-4-метил-2-({[4-(трифторметил)фенил]карбамоил}амино)пентаноил](пропил)амино}уксусной кислоты;

{[(2S)-2-{{(4-бромфенил)карбамоил}амино}-4-метилпентаноил](этил)амино}уксусной кислоты;

{этил[(2S)-4-метил-2-({[4-(трифторметил)фенил]карбамоил}амино)пентаноил]амино}уксусной кислоты.

5 11. Применение соединения по п. 1 для лечения глазного воспалительного заболевания, связанного с модуляцией N-формил-пептидного рецептора 2.

12. Применение по п. 11, где глазное воспалительное заболевание представляет собой сухой глаз.

10

15

20

25

30

35

40

45