



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(51) МПК

*A61K 31/16* (2006.01)  
*A61K 31/198* (2006.01)  
*A61K 8/42* (2006.01)  
*A61K 8/44* (2006.01)  
*A61Q 19/06* (2006.01)  
*A61P 17/00* (2006.01)  
*A61P 3/04* (2006.01)

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2013104424/15, 28.06.2011

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
28.06.2011

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
02.07.2010 US 61/361,179

(43) Дата публикации заявки: 10.08.2014 Бюл. № 22

(45) Опубликовано: 10.07.2016 Бюл. № 19

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: EP 1938789 A1, 02.07.2008. WO 1990014429 A1, 29.11.1990. EP 0500332 B1, 27.05.1998. WO 2004069240 A2, 19.08.2004. WO 2006029818 A2, 23.03.2006. US 20050019372 A1, 27.01.2005. RU 2245358 C2, 27.01.2005..

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 04.02.2013

(86) Заявка РСТ:  
US 2011/042123 (28.06.2011)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2012/003176 (05.01.2012)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, строение 3,  
 ООО "Юридическая фирма Городисский и  
 Партнеры"

(72) Автор(ы):

**ФАЛЛА Тимоти Дж. (US),**  
**ЧЖАН Лицзюань (US)**

(73) Патентообладатель(и):

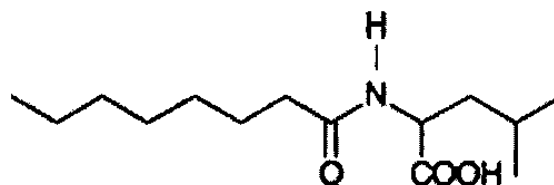
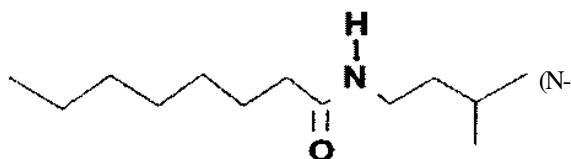
**ХЕЛИКС БАЙОМЕДИКС, ИНК. (US)**

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ N-АЦИЛАМИНОКИСЛОТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТАКИХ ПАТОЛОГИЙ КОЖИ, КАК ЦЕЛЛЮЛИТ

(57) Реферат:

Изобретение относится к применению соединений

и з о п е н т и л о к т а н а м и д ) ,



(4-метил-2-(октаноиламино)пентановая кислота), или их фармацевтически приемлемых солей для получения композиции для лечения кожи млекопитающих для снижения количества

подкожного жира или предотвращения накопления подкожного жира. Изобретение обеспечивает соединения с липолитической и

антиадипогенной активностью, приемлемые для профилактики и лечения целлюлита. 4 н. и 8 з.п. ф-лы, 4 пр., 7 ил., 2 табл.

RU 2 590 977 C 2

RU 2 590 977 C 2



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

*A61K* 31/16 (2006.01)  
*A61K* 31/198 (2006.01)  
*A61K* 8/42 (2006.01)  
*A61K* 8/44 (2006.01)  
*A61Q* 19/06 (2006.01)  
*A61P* 17/00 (2006.01)  
*A61P* 3/04 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2013104424/15, 28.06.2011**(24) Effective date for property rights:  
**28.06.2011**

Priority:

(30) Convention priority:  
**02.07.2010 US 61/361,179**(43) Application published: **10.08.2014** Bull. № **22**(45) Date of publication: **10.07.2016** Bull. № **19**(85) Commencement of national phase: **04.02.2013**(86) PCT application:  
**US 2011/042123 (28.06.2011)**(87) PCT publication:  
**WO 2012/003176 (05.01.2012)**

Mail address:

**129090, Moskva, ul. B. Spasskaja, 25, stroenie 3,  
 OOO "JUrIdicheskaja firma Gorodisskij i Partnery"**

(72) Inventor(s):

**FALLA Timoti Dzh. (US),  
 CHZHAN Litszyuan (US)**

(73) Proprietor(s):

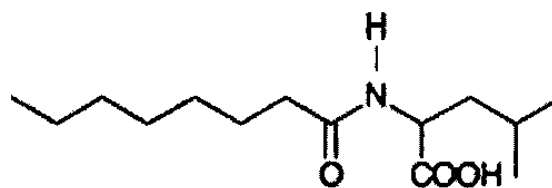
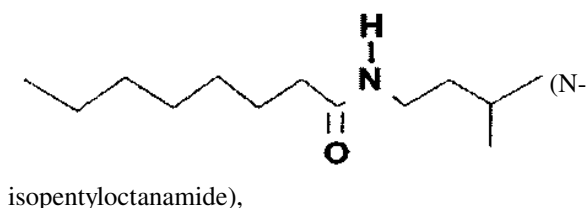
**KHELIKS BAJOMEDIKS, INK. (US)**

(54) **N-ACYL AMINO ACIDS FOR TREATING SKIN PATHOLOGIES, SUCH AS CELLULITE**

(57) Abstract:

FIELD: pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention relates to use of compounds



(4-methyl-2-(octanoylamino)pentanoic acid),

or pharmaceutically acceptable salts thereof for preparing a composition for treating mammals for reduction of subcutaneous fat or prevention of accumulation of subcutaneous fat.

EFFECT: invention provides a compound with lipolytic and anti-adipogenic activity, acceptable for preventing and treating cellulite.

12 cl, 4 ex, 7 dwg, 2 tbl

По данной заявке испрашивается приоритет по предварительной заявке США №61/361179, поданной 2 июля 2010 года, которая включена в настоящее описание посредством ссылки во всей своей полноте.

Область техники, к которой относится изобретение

5 Изобретение относится к низкомолекулярным соединениям с биологической и терапевтической активностью. В частности, изобретение относится к низкомолекулярным соединениям с липолитической и антиадипогенной активностью. Двумя примерами таких молекул являются 4-метил-2-(октаноиламино)пентановая кислота и N-изопентилоктанамид. Изобретение дополнительно относится к способам  
10 профилактики или лечения таких патологий кожи, как целлюлит, с использованием низкомолекулярных соединений с липолитической и антиадипогенной активностью.

Предпосылки создания изобретения

Целлюлит может появляться в результате накопления деградировавшей жировой ткани в коже. Один или несколько факторов, способствующих данному нарушению,  
15 включают недостаточное артериальное или венозное кровообращение, гормональные нарушения и проблемы с лимфообращением. Предпосылкой, лежащей в основе появления целлюлита, является повышенное накопление жира в адипоцитах кожи. Становясь существенно нагруженными жиром (липиды в форме триглицеридов), адипоциты увеличиваются в объеме и становятся гипертрофированными, иногда до  
20 высокой степени. Компрессия кровяных и лимфатических сосудов жировыми массами, возникшая в результате гипертрофии, вызывает недостаточность оттока жидкости и застой токсинов в коже. Отек и разрушение соединительной ткани, возникающие в результате данных условий, приводят к неравномерно испещренному внешнему виду, который характеризует целлюлит.

25 Одним из достижений производства продуктов по уходу за кожей является разработка малых (менее чем 500 ММ) молекул, способных проникать через кожу, которые могут стимулировать разрушение жировых отложений при целлюлите и других патологиях кожи. Было показано, что октановая кислота, свободная жирная кислота, которую также обозначают как октаноат или каприловая кислота, участвует в организме в  
30 процессах самомодуляции метаболизма липидов в адипоцитах (2000, Guo et al., Biochem. J. 349:463-471; 2002, Han et al., J. Nutr. 132:904-910; 2004, Lei et al., Obesity Res. 12:599-610; 2006, Guo et al., Nutr. Metab. (Lond.) 3:30; опубликованная патентная заявка США No. 2005/0019372), и, таким образом, является кандидатом для создания лекарственного средства для лечения целлюлита. Октановую кислоту естественным образом  
35 обнаруживают в молоке и некоторых жирах растительного происхождения (например, кокосовом и пальмовом маслах) и широко используют в качестве пищевой добавки для широкого спектра назначений, включая противогрибковую активность. Кроме своей липолитической активности, октановая кислота также поглощается адипоцитами и вместе с глицерином и другими жирными кислотами используется для синтеза  
40 триглицеридов (фиг.1).

Другие соединения, помимо октановой кислоты, о которых известно, что они способны регулировать метаболизм липидов в адипоцитах, преимущественно накапливаются из лекарственных средств для системного введения, разработанных для различных патологий сердца и дыхания. Такие средства включают изопротеренол  
45 (бета-адренергический агонист), аминофиллин (ингибитор фосфодиэстеразы) и теофиллин (ингибитор фосфодиэстеразы, по структуре сходный с кофеином). Данные молекулы вводят с помощью инъекции как часть схемы лечения при мезотерапии или используют местно для уменьшения жировых отложений при таких патологиях, как

целлюлит. Улучшения доступности данных молекул для применения в производстве продуктов по уходу за кожей потребует получения соединений, которые (i) относятся к безрецептурным лекарственным средствам, (ii) природного происхождения, (iii) обладают свойствами хорошего проникновения через кожу и (iv) обладают повышенной

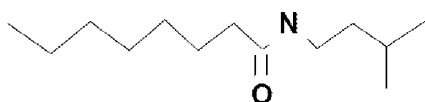
Сущность изобретения

Вариант осуществления настоящего изобретения можно отнести к способу лечения кожи млекопитающих, включающему введение композиции на кожу млекопитающего.

Композиция может содержать фармацевтически приемлемый носитель и фармацевтически эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли. В свою очередь, соединение может быть представлено формулой  $R_1-C(O)-NH-R_2$ , где  $R_1$  содержит цепь, включающую 5-35 атомов углерода, фрагмент формулы  $R_1-C(O)$  представляет собой ацильную группу жирных кислот, и  $R_2$  содержит органическую группу.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения фрагмент  $NH-R_2$  формулы  $R_1-C(O)-NH-R_2$  может содержать аминокислоту. В этом случае, группа  $R_2$  содержит альфа-углерод, карбоксильную группу и боковую группу в виде аминокислоты; группа  $NH$  соединена с альфа-углеродным атомом аминокислоты. В других вариантах осуществления настоящего изобретения фрагмент  $NH-R_2$  формулы  $R_1-C(O)-NH-R_2$  может содержать аналог аминокислоты, в этом случае аналог отличается от аминокислоты отсутствием карбоксильной группы, присоединенной к альфа-углероду аминокислоты. В этом случае, группа  $R_2$  содержит альфа-углеродный атом и боковую группу в виде аминокислоты; группа  $NH$  присоединена к альфа-углеродному атому аналога аминокислоты. Боковая группа в виде аминокислоты или аналога аминокислоты может быть гидрофобной. Аминокислотами в данных вариантах осуществления (либо свободная аминокислота, или указанный выше аналог) могут быть лейцин, изолейцин, валин или аланин.

В определенных вариантах осуществления указанного выше способа применяют соединения, содержащие или состоящие из формулы:



N-изопентилоктанамид

Для осуществления других конкретных вариантов осуществления указанного выше способа применяют соединение, содержащее или состоящее из формулы:



4-метил-2-(октаноиламино)пентановая кислота

В варианте осуществления с 4-метил-2-(октаноиламино)пентановой кислотой, очевидно, что группа  $R_2$  представляет собой лейцин, тогда как группа  $R_2$  в варианте осуществления с N-изопентилоктанамидом представляет собой лейцин без карбоксильной группы. Варианты осуществления дополнительно включают фармацевтически приемлемые соли указанных соединений.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения цепь группы  $R_1$

из формулы  $R_1-C(O)-NH-R_2$  может содержать 7-21 атомов углерода. В этих и других вариантах осуществления, где длина цепи  $R_1$  составляет 7 атомов углерода, ацильная группа жирных кислот  $R_1-C(O)-$  может представлять собой октаноильную группу. Эти и другие варианты осуществления изобретения могут содержать группу  $R_2$ , которая содержит 2-15 атомов углерода; так, группа  $R_2$  может необязательно состоять из атомов углерода и водорода. Однако в других вариантах осуществления изобретения  $R_2$  может содержать 5-9 атомов углерода, и группа  $R_1$  может содержать 5-13 атомов углерода. Ацильная группа жирных кислот в одном или нескольких вариантах осуществления изобретения может быть насыщенной или ненасыщенной.

Композиция для применения в определенных вариантах осуществления указанного выше способа может быть в форме аэрозоля, эмульсии, жидкости, лосьона, крема, пасты, мази, порошка или пены. В дополнение к содержанию соединения формулы  $R_1-C(O)-NH-R_2$ , композиция может дополнительно содержать карнитин, ресвератрол, изопротеренол, аминофиллин, теофиллин, кофеин или любое другое соединение, способствующее липолизу, или соединение, ингибирующее липогенез.

В определенных вариантах осуществления указанного выше способа соединение можно наносить на кожу поверх подкожного слоя, где распределение жира является патологическим по сравнению с его нормальным распределением под кожей. В других вариантах осуществления соединение можно наносить на кожу поверх подкожного слоя, который вызывает склонность к распределению жира, являющемуся патологическим по сравнению с его нормальным распределением под кожей. Конкретные варианты осуществления настоящего изобретения включают применение соединения для кожи с целлюлитом или для кожи, склонной к развитию целлюлита.

Варианты осуществления изобретения также относятся к способу увеличения продукции глицерина клетками, включающему контакт указанной клетки с соединением формулы  $R_1-C(O)-NH-R_2$ , где  $R_1$  содержит цепь с 5-35 атомами углерода, фрагмент формулы  $R_1-C(O)$  представляет собой разветвленную ацильную группу, и  $R_2$  содержит органическую группу. В определенных вариантах осуществления клетка, являющаяся мишенью в данном способе, представляет собой адипоцит или адипоцит, запасаемый подкожной жировой тканью. С помощью конкретных вариантов осуществления соединения способствуют метаболизированию клеткой молекул триглицеридов, запасаемых в клетке, до глицерина и жирных кислот.

Варианты осуществления настоящего изобретения также относятся к способу уменьшения адипогенеза, который подразумевает контакт указанной клетки с соединением формулы  $R_1-C(O)-NH-R_2$ , где  $R_1$  содержит цепь с 5-35 атомами углерода, фрагмент формулы  $R_1-C(O)$  представляет собой разветвленную ацильную группу, и  $R_2$  содержит органическую группу. В определенных вариантах осуществления клетка, являющаяся мишенью в данном способе, представляет собой адипоцит или предшественник адипоцита, или адипоцит или предшественник адипоцита, запасаемые подкожной жировой тканью. С помощью конкретных вариантов осуществления соединение способствует снижению запасания клеткой липидов (например, адипоцитом или предшественником адипоцита). Уменьшение запасания липидов может вызывать снижение содержания липидов в цитоплазме.

Краткое описание фигур

На фиг.1 представлены метаболические процессы липогенеза и липолиза. Изображенные жирные кислоты представляют собой молекулы гексановой кислоты.

На фиг.2 представлены химические формулы для (А) 4-метил-2-(октаноиламино)пентановой кислоты и (В) N-изопентилоктанамид. Для каждого из соединений дополнительно указаны структурная и основная молекулярная формулы, а также молекулярная масса (ММ).

5 На фиг.3 представлены конкретные пути передачи сигнала в адипоцитах, лежащие в основе (А) липогенеза и (В) липолиза. LDL, липопротеины низкой плотности; VLDL, липопротеины очень низкой плотности; TG, триглицериды; FFA, свободные жирные кислоты; HSL, гормоночувствительная липаза; AQP7, аквапорин-7.

10 На фиг.4 представлена относительная продукция свободных жирных кислот в адипоцитах 3T3-L1, которые в течение ночи подвергали инкубированию с 100 мкг/мл карнитина, ресвератрола, изопротеренола, аминофиллина, теофиллина, кофеина, 4-метил-2-(октаноиламино)пентановой кислоты (HB2031) или N-изопентилоктанамид (HB2032). Для контрольного образца использовали забуференный фосфатном солевой раствор (PBS).

15 На фиг.5 представлена относительная продукция свободных жирных кислот в адипоцитах 3T3-L1, которые в течение ночи подвергали инкубированию с 100 мкг/мл изопротеренола, 4-метил-2-(октаноиламино)пентановой кислоты (HB2031) или N-изопентилоктанамид (HB2032). Для контрольного образца использовали PBS.

20 На фиг.6 представлена антиадипогенная активность N-изопентилоктанамид (HB2032). А) предшественники адипоцитов 3T3-L1 выращивали в полной среде без добавления соединений, вызывающих адипогенез. В) стимулировали полную дифференцировку предшественников адипоцитов 3T3-L1 до адипоцитов после девяти суток стимулирования с помощью индукторов адипогенеза. С) Клетки обрабатывали 100 мкг/мл HB2032 в присутствии индукторов адипогенеза в течение девяти суток. D) 25 Клетки обрабатывали 150 мкг/мл HB2032 в присутствии индукторов адипогенеза в течение девяти суток. Е) Клетки обрабатывали 200 мкг/мл HB2032 в присутствии индукторов адипогенеза в течение девяти суток. Клетки окрашивали масляным красным на содержание липидов. Представленные изображения получены с помощью стереомикроскопа.

30 На фиг.7 представлены эффекты 100 мкг/мл 4-метил-2-(октаноиламино)пентановой кислоты (HB2031) и N-изопентилоктанамид (HB2032) на жизнеспособность кожи с использованием модели кожи EpiDerm™ (MatTek, MA) в сочетании с модифицированным анализом МТТ, после инкубационных периодов в 2, 5 и 18 часов. В качестве контроля использовали обработку глицерином.

35 Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение обеспечивает соединения, жирные амиды, в частности, для модулирования адипоцитов с помощью стимуляции процессов липолиза. Примерами таких соединений являются 4-метил-2-(октаноиламино)пентановая кислота (фиг.2А) и N-изопентилоктанамид (фиг.2В), молекулярная масса каждого из которых составляет 40 менее чем 300 ММ, и которые вызывают более выраженный распад триглицеридов в адипоцитах, по сравнению с доступными в настоящее время молекулами, такими как изопротеренол, аминофиллин и теофиллин. Описываемые в настоящем описании соединения не являются токсичными по отношению к клеткам кожи. Свойства данных соединений, наряду с их липидизацией, которая влияет на их способность проникать 45 через кожу, делают эти соединения особенно пригодными для профилактики и лечения негативных эффектов аномального отложения жира в коже (например, целлюлита и стрий). Такое положительное воздействие на кожу по настоящему изобретению также связано с увеличением уровня глицерина в коже, которое улучшает состояние кожи.

Примером соединения по настоящему изобретению является 4-метил-2-(октаноиламино)пентановая кислота. Данное соединение альтернативно обозначают как, например, 4-метил-2-(каприлоиламино)валериановую кислоту, 4-метил-2-(октаноиламино)валериановую кислоту или 4-метил-2-(каприлоиламино)валериановую кислоту. Номенклатура для данной молекулы основана на присутствии октаноиламиногруппы в положении 2 атома углерода (в положении 1 находится атом углерода карбоксильной группы) пентановой кислоты и метильной группы в положении 4 атома углерода пентановой кислоты. Соединения, содержащие или состоящие из 4-метил-2-(октаноиламино)пентановой кислоты, можно использовать по настоящему изобретению.

Другим примером соединения по настоящему изобретению является N-изопентилоктанамид. Данное соединение альтернативно обозначают, например, как N-изоамилооктанамид, N-изопентилкаприламид или N-изоамилкаприламид. Соединения, содержащие или состоящие из N-изопентилоктанамида, можно использовать по настоящему изобретению.

Примеры соединений, которые можно использовать по настоящему изобретению, имеют или представлены химической формулой



Соединения 4-метил-2-(октаноиламино)пентановая кислота и N-изопентилоктанамид соответствуют данной формуле.

В данной области хорошо известно, что компонент  $R_1-CO-$  формулы  $R_1-CO-NH-R_2$  можно получать, например, из жирной кислоты. Специалистам в данной области понятно, что  $R_1-CO-$  можно получать из жирной кислоты (ЖК),  $R_1$  может содержать гидрокарбоновую цепь (например, алкан, алкен, алкин или различные вариации цепей ЖК, как описано в настоящем описании), и  $-CO-$  можно получать из карбоксильной группы, конденсированной с фрагментом  $-NH-R_2$ . Компонент  $R_1-CO-$  в данном случае может содержать или состоять из ацильной группы жирных кислот.  $R_1$  может быть представлен в виде алифатической группы, содержащей только углерод и водород, или может дополнительно содержать другие атомы, такие как, например, кислород и азот. Примеры насыщенных жирных кислот (т.е., где  $R_1$  представляет собой алкан), которые можно использовать для обеспечения компонента  $R_1-CO-$  соединений по изобретению, имеют общую формулу  $CH_3(CH_2)_nCOOH$  и перечислены в таблице 1.

Таблица 1  
Насыщенные жирные кислоты

Систематическое название	Тривиальное название	Сокращенное обозначение
бутановая кислота	масляная кислота	4:0
пентановая кислота	валериановая кислота	5:0
гексановая кислота	капроновая кислота	6:0
октановая кислота	каприловая кислота	8:0
нонановая кислота	пеларгоновая кислота	9:0
декановая кислота	каприловая кислота	10:0
додекановая кислота	лауриновая кислота	12:0
тетрадекановая кислота	миристиновая кислота	14:0
гексадекановая кислота	пальмитиновая кислота	16:0
гептадекановая кислота	маргариновая (стеариновая) кислота	17:0
октадекановая кислота	стеариновая кислота	18:0
эйкозановая кислота	арахиновая кислота	20:0
докозановая кислота	бегеновая кислота	22:0
тетракозановая кислота	лигноцериновая кислота	24:0



церотиновая кислота	церотиновая кислота	26:0
гептакозановая кислота	карбоцериновая кислота	27:0
октакозановая кислота	монтановая кислота	28:0
триаконтановая кислота	мелиссиновая кислота	30:0
дотриаконтановая кислота	лацериновая кислота	32:0
тритриаконтановая кислота	псилластеариловая кислота	33:0
тетратриаконтановая кислота	геддовая кислота	34:0
пентатриаконтановая кислота	церопластическая кислота	35:0

Длина углеводородной цепи жирной кислоты или ацильной группы жирных кислот (т.е.  $R_1$ -CO-) (важно, что атом углерода карбоксильной группы считается одним из

углеродов в цепи) равна или превышает 4 атома углерода. В примерах жирных кислот/ацильных групп жирных кислот, пригодных для обеспечения и/или описания изобретения, длина цепи составляет 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 или 40 атомов углерода.

Таким образом, отсюда следует, что длина цепи  $R_1$  может составлять 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38 или 39 атомов углерода. В определенных вариантах осуществления длина цепи ацильной группы жирных кислот составляет 6-36, 8-16, 8-18, 8-20, 8-22 или 8-24 атомов углерода; таким образом, длина  $R_1$  для данных вариантов осуществления

составляет 5-35, 7-15, 7-17, 7-19, 7-21 или 7-23 атомов углерода, соответственно. Другие жирные кислоты/ацильные группы жирных кислот, полезные согласно изобретению, обладают длинами цепей, с четным или нечетным числом атомов углерода. Жирные кислоты или ацильные группы жирных кислот с короткой, средней или длинной цепями можно использовать для получения вариантов осуществления настоящего изобретения. Жирные кислоты со средней длиной цепи, как правило, имеют от 8 (или 6) до 10 (или 12) атомов углерода, тогда как жирные кислоты с длинной цепью, как правило, имеют от 14 (или 12) и более атомов углерода. Незаменимые жирные кислоты и жирные кислоты, не являющиеся незаменимыми, также являются частью изобретения, а также жирные кислоты, полученные естественным образом или искусственно синтезированные.

Специалистам в данной области известно, что соответствующая ацильная группа жирных кислот для любой жирной кислоты; например, ацильная группа жирных кислот для жирной кислоты  $CH_3(CH_2)_6COOH$  (октановая кислота) представляет собой  $CH_3(CH_2)_6CO-$  (октаноильная группа) ( $R_1=7$ ). Таким образом, раскрытие в настоящем

описании, относящееся к жирным кислотам, также относится к соответствующим ацильным группам жирных кислот. Примерами ацильных групп жирных кислот являются бутаноил, пентаноил, гексаноил, гептаноил, октаноил, наноил, деканоил, додеканоил, татрадеканоил, гексадеканоил, гептадеканоил, октадеканоил, эйкозаноил, докозаноил, татракозаноил, гексакозаноил, гептакозаноил, октакозаноил и триаконтаноил.

Жирные кислоты, полезные для применения по изобретению, могут включать насыщенные жирные кислоты (т.е. алкановая цепь без двойных связей между атомами углеродов цепи и с максимальным количеством атомов водорода) и ненасыщенные жирные кислоты (т.е. алкеновая или алкиновая цепь, по меньшей мере, с одной двойной и/или тройной связью между атомами углеродов цепи, соответственно). Примерами ненасыщенных жирных кислот являются мононенасыщенные (MUFA), если в цепи присутствует только одна двойная связь, полиеновые (или полиненасыщенные жирные кислоты, PUFA), если в цепи присутствуют две или более двойных связей (например, с заместителем в виде метилена, полиметилена, сопряженных диенов, алленовых кислот,

кумуленовых кислот), и ацетиленовые, если в цепи содержится тройная связь. Другие примеры ненасыщенных жирных кислот представляют собой омега-3 (n-3), омега-6 (n-6) и омега-9 (n-9) жирные кислоты. Примеры ненасыщенных жирных кислот (т.е. R<sub>1</sub> представляет собой алкен или алкин), которые можно использовать для обеспечения компонента R<sub>1</sub>-CO- соединений по изобретению перечислены в таблице 2.

Таблица 2 Ненасыщенные жирные кислоты		
Систематическое название	Тривиальное название	Сокращенное обозначение
9-цис-тетрадеценовая кислота	миристоленовая кислота	14:1 (n-5)
9-цис-гексадеценовая кислота	пальмитолеиновая кислота	16:1 (n-7)
6-цис-гексадеценовая кислота	сапиеновая кислота	16:1 (n-10)
цис-7,10,13-гексадецетриеновая кислота		16:3 (n-3)
9-цис-октадециленовая кислота	олеиновая кислота	18:1 (n-9)
цис-9,12-октадекадиеновая кислота	линолевая кислота	18:2 (n-6)
цис-9,11-октадекадиеновая кислота	сопряженная линолевая кислота	18:2 (n-6)
цис-9,12,15-октадекадиеновая кислота	α-линоленовая кислота (ALA)	18:3 (n-3)
цис-6,9,12-октадекадиеновая кислота	γ-линоленовая кислота (GLA)	18:3 (n-6)
цис-6,9,12,15-октадекадиеновая кислота	стеарионовая кислота (SDA)	18:4 (n-3)
цис-11,14,17-эйкозатетраеновая кислота	эйкозатетраеновая кислота (ETE)	20:3 (n-3)
цис-8,11,14-эйкозатетраеновая кислота	дигомо-7-линоленовая кислота (DGLA)	20:3 (n-6)
цис-5,8,11,14-эйкозатетраеновая кислота	арахионовая кислота	20:4 (n-6)
цис-8,11,14,17-эйкозатетраеновая кислота	эйкозатетраеновая кислота (ETA)	20:4 (n-3)
цис-5,8,11,14,17-эйкозатетраеновая кислота	эйкозапентаеновая кислота (EPA)	20:5 (n-3)
(Z)-докоз-13-еновая кислота	эруковая кислота	22:1 (n-9)
цис-7,10,13,16,19-докозапентаеновая кислота	докозапентаеновая кислота (DPA),	22:5 (n-3)
цис-4,7,10,13,16,19-докозагексаеновая кислота	докозагексаеновая кислота (DHA)	22:6 (n-3)
цис-9,12,15,18,21-докозагексаеновая кислота	тетракозапентаеновая кислота	24:5 (n-3)
цис-6,9,12,15,18,21-тетракозеновая кислота	тетракозагексаеновая кислота (низиновая кислота)	24:6 (n-3)

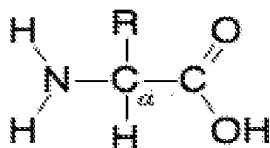
Другие менее распространенные типы жирных кислот можно использовать для получения соединений по изобретению, включая кислоты с другими типами групп в углеводородной цепи вместо метила. Примерами групп в составе цепи кроме метильной являются простой эфир, карбоксильная группа, кетон, сложный эфир и альдегидная группы. Другие примеры менее распространенных жирных кислот представляют собой кислоты с цепями, содержащими разветвленные группы, помимо водорода. Примерами альтернативных жирных кислот, которые можно использовать по изобретению, являются гидроксигирные кислоты, дикарбоновые кислоты, карбонаты жирных кислот, дивиниловые эфиры жирных кислот, серосодержащие жирные кислоты, амиды жирных кислот, метокси и ацетокси-жирные кислоты, кето-жирные кислоты, альдегидные жирные кислоты, галогенированные жирные кислоты (например, F, Cl, Br), нитрированные жирные кислоты, жирные кислоты с разветвленными цепями, жирные кислоты с моно- или полиразветвленными цепями, разветвленные метокси жирные кислоты, разветвленные гидроксигирные кислоты (например, миколовая кислота), жирные кислоты, содержащие циклические структуры, циклопропановые кислоты, циклобутановые кислоты (например, ladderanes), циклопентиловые кислоты, фурановые кислоты, циклогексиловые и гексениловые кислоты, фениловые и бензойные алкановые кислоты, эпоксикислоты, циклические жирные пероксиды и липоевая кислота.

Наряду с тем, что соединения по настоящему изобретению можно получать с использованием жирных кислот, описываемых в настоящем описании, другие структуры для получения соединений совершенно очевидны специалистам в данной области. Таким

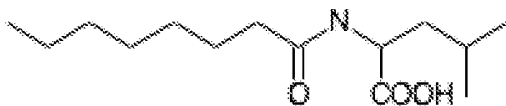
образом, в случае, если настоящее изобретение описывает компонент  $R_1$ -CO- формулы  $R_1$ -CO-NH- $R_2$  в терминах жирных кислот и продукции из них, данное изобретение, по существу, не ограничивает синтезируемые из жирных кислот соединения. Тогда как другие способы синтеза, используемые для получения соединений по изобретению, также пригодны и доступны для описания компонента  $R_1$ -CO- в отношении свойств его жирной кислоты или ацильной группы жирных кислот.

В данной области хорошо известно, что компонент  $R_1$ -CO-NH- формулы  $R_1$ -CO-NH- $R_2$  можно получать из или описывать, например, в качестве амида жирной кислоты (называемый также алкиламидом). Амид жирной кислоты можно получать путем конденсации жирной кислоты, как описано в настоящем описании, с амином (например, с аммиаком, первичным амином, вторичным амином). Примеры амидов жирных кислот, которые можно использовать для обеспечения компонента  $R_1$ -CO-NH- формулы  $R_1$ -CO-NH- $R_2$  являются, таким образом, очевидными, учитывая описанные примеры жирных кислот. Неограничивающий список амидов жирных кислот включает пентанамид (валериановый амид), гексанамид (капроновый амид), октанамид (каприловый амид), нонанамид (пеларгоновый амид), деканамид (каприновый амид), додеканамид (лауриновый амид), тетрадеканамид (миристиновый амид), пальмитиновый амид, арахиноновый амид, бегеновый амид, стеариновый амид, олеиновый амид, эруковый амид и ретиноламид.

Аминокислоты и их производные можно использовать для получения фрагмента -NH- $R_2$  формулы  $R_1$ -CO-NH- $R_2$  соединения по изобретению. Примерами аминокислот, которые можно использовать как в L-, так и в D-формах, являются, аланин, аргинин, аспарагин, аспарагиновая кислота, цистеин, глутамин, глутаминовая кислота, глицин, гистидин, изолейцин, лейцин, лизин, метионин, фенилаланин, пролин, серин, треонин, триптофан, тирозин и валин. Другими примерами аминокислот являются норлейцин, норвалин, альфа-аминооктаноат, бета-метилфенилаланин, альфа-аминофенилацетат, орнитин, таурин, карнитин,  $\gamma$ -аминомасляная кислота (GABA), L-DOPA (L-3,4-дигидроксифенилаланин), гидроксипролин, селенометионин и селеноцистеин. Аминокислоты с центральным атомом углерода (альфа-углерод,  $C_\alpha$ ), присоединенным к аминогруппе, карбоксильной группе и боковой группе (R). Общая структурная формула свободной аминокислоты приведена ниже:

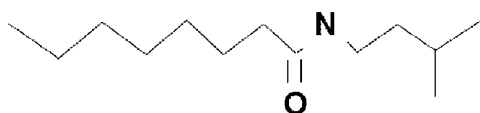


Специалистам в данной области понятно, что аминогруппа, присоединенная к альфа-углероду аминокислоты, может быть использована для обеспечения фрагмента -NH формулы  $R_1$ -CO-NH- $R_2$ , в этом случае,  $R_2$  будет содержать или состоять из альфа-углерода, боковой группы и карбоксильной группы аминокислоты. Примером соединения формулы  $R_1$ -CO-NH- $R_2$  с его фрагментом -NH- $R_2$ , полученным из аминокислоты, может являться 4-метил-2-(октаноиламино)пентановая кислота



В данном примере фрагмент  $\text{-NH-R}_2$  может быть получен из лейцина. Альтернативно, специалистам в данной области также понятно, что аминогруппу, в том состоянии, в котором она находится в боковых группах конкретной аминокислоты (например, аргинин, аспарагин, глутамин, лизин, гистидин, пролин, триптофан), можно использовать для обеспечения фрагмента  $\text{-NH}$  формулы  $\text{R}_1\text{-CO-NH-R}_2$ , где  $\text{R}_2$  содержит или состоит из альфа-углерода, карбоксильной группы, аминогруппы и остальных боковых групп аминокислоты.

Производные аминокислоты включают производные соли и производные без аминогруппы или карбоксильной группы, присоединенные к альфа-углероду. Другими примерами являются аминокислоты с модифицированной боковой группой, такой как этерифицированная или амидированная группа. Примером соединения формулы  $\text{R}_1\text{-CO-NH-R}_2$  с ее фрагментом  $\text{-NH-R}_2$ , полученным из аналога аминокислоты, может являться N-изопентилоктанамид



В данном примере фрагмент  $\text{-NH-R}_2$  может быть получен из лейцина без карбоксильной ( $\text{COOH}$ ) группы, которая, иными словами, присоединена к альфа-углероду.

Боковая группа аминокислоты или производного аминокислоты, откуда фрагмент  $\text{-NH-R}_2$  формулы  $\text{R}_1\text{-CO-NH-R}_2$  может быть получен или, иными словами, с ними схож, могут быть заряжены положительно, заряжены отрицательно, полярными, полярными незаряженными, неполярными, гидрофобными, кислыми, основными, алифатическими или нейтральными.

В данной области хорошо известно, как можно получать соединения по настоящему изобретению. Например, способы синтеза могут включать конденсацию или присоединение жирной кислоты (например, кислоты, описываемой в настоящем описании) к аминокислоте или соединению, связанному с аминокислотой. В публикации патентной заявки США № 2008/0200704, включенной в настоящее описание посредством ссылки во всей своей полноте, описан пример органического синтеза такого типа. Специалистам в данной области также очевидны описываемые ниже способы (примеры), касающиеся синтеза 4-метил-2-(октаноиламино)пентановой кислоты и N-изопентилоктанамида, которые можно применять для получения других соединений для осуществления изобретения.

Следует считать очевидным, что в случае, если настоящее изобретение относится к фрагментам формулы, полученным из аминокислоты или любой другой части или группы, то данное раскрытие относится к обоим продуктам, которые были произведены с использованием указанной аминокислоты, группы или фрагмента, а также к продуктам, полученным из других компонентов. В последних примерах, полезно сослаться на конечный продукт в отношении его групп, на основании из сходства или соответствия конкретным химическим группам, таким как аминокислоты.

Фрагмент  $\text{-NH-R}_2$  формулы  $\text{R}_1\text{-CO-NH-R}_2$  можно считать кэпом, кэпирующей группой или блокирующей группой в отношении ацильной группы жирных кислот  $\text{R}_1\text{-CO-}$ . В этом случае, фрагмент  $\text{-NH-R}_2$  предотвращает взаимодействие ацильной группы жирных кислот со спиртовой группой ( $\text{R-OH}$ ) с образованием сложного эфира. Так как ацильная группа связана с амидом, его карбоксильный углерод не подвергнут или менее подвергнут нуклеофильной атаке электрофила, такого как спирт.

Примеры соединений, которые можно использовать по настоящему изобретению частично или полностью липофильны (гидрофобны) с молекулярной массой до 200, 250, 300, приблизительно 350, 400, 450, 500, 550 или 600. Как правило, липофильность соединений, по большей части, обеспечивается группой  $\text{R}_1$ . Данные соединения по изобретению, которые являются частично липофильными, могут быть поляризованы таким образом, что группа  $\text{R}_1$  обладает гидрофобными свойствами, и группа  $\text{R}_2$ , необязательно в сочетании с промежуточным кором  $\text{-CO-NH-}$ , приобретает некоторые свойства гидрофильности. Соединения по настоящему изобретению и/или их  $\text{R}_1$  или  $\text{R}_2$  компоненты могут быть липофильными или гидрофобными приблизительно на 100%, 95%, 90%, 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55%, 50%, 45%, 40%, 35% или 30%.

Другими примерами согласно настоящему изобретению являются соединения формулы  $\text{R}_1\text{-CO-NH-R}_2$ , раскрытые в настоящем описании и обладающие одинаковой активностью (например, липолитической активностью) как 4-метил-2-(октаноиламино) пентановая кислота или N-изопентилоктанамид, или активность любого из данных соединений составляет, по меньшей мере, приблизительно 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%.

Все из вариантов осуществления соединений по изобретению могут быть в "изолированном" состоянии. Например, под "изолированным" соединением понимают состояние полного или частичного очищения. В некоторых случаях, изолированное соединение будет являться частью более крупной композиции, буферной системы или смеси реактивов. В остальных случаях, изолированное соединение может быть очищено до гомогенности. Композиция может содержать соединение на уровне, по меньшей мере, приблизительно 50, 80, 90 или 95% (на основании молярности или массы) от всех других видов, которые также присутствуют в ней. Смеси описанных соединений можно использовать для осуществления способов по изобретению.

Дополнительные варианты осуществления настоящего изобретения направлены на способы применения соединений, описываемых в настоящем описании, например, в составах или в качестве терапевтических средств. Способы могут включать применение отдельных соединений или сложных соединений в комбинации (т.е. смесей). Таким образом, конкретные варианты осуществления изобретения используют в качестве лекарственных средств, содержащих соединения, описываемые в настоящем описании, и способы производства данных лекарственных средств.

В конкретных примерах композицию по изобретению можно наносить на устройства, помещаемые поверх кожи или под кожей. Данные устройства включают трансдермальные лоскуты, имплантаты и инъекции (например, мезотерапия), которые способствуют высвобождению субстанций таким образом, чтобы они контактировали с кожей или волосяным фолликулом с помощью пассивных или активных механизмов высвобождения. Субстанции можно применять, например, местно на эпидермис через равные промежутки времени, такие как один или два раза в день, с подходящим носителем и в эффективной концентрации. Одна или несколько инъекций в кожу представляет другой путь введения пептидов по изобретению в кожу или любую другую

ткань.

Композиции, используемые для доставки соединений в способах, описываемых в настоящем описании, могут быть в форме аэрозоля, эмульсии, раствора, лосьона, крема, пасты, мази, порошка, пены или другом фармацевтически приемлемом составе. Кроме того, соединения могут быть доставлены с использованием менее распространенных составов, таких как деионизированная/дистиллированная вода, PBS или в растворе стандартного медицинского физиологического раствора.

Как правило, фармацевтически приемлемый состав будет включать любой носитель, пригодный для применения на коже человека или на слизистых поверхностях. Подобные фармацевтически приемлемые носители включают этанол, диметилсульфоксид, глицерин, диоксид кремния, оксид алюминия, крахмал, и эквивалентные носители и растворители. Необязательно, состав может быть с косметическими средствами и/или содержать другие соединения, такие как ретиноиды или другие пептиды, которые могут действовать в качестве адъювантов для терапевтического действия пептидов по настоящему изобретению. Антибиотики также можно добавлять в состав с целью предотвращения инфекции, тем самым, позволяя протекать максимально-интенсивному процессу заживления. Терапевтические и/или косметические пептиды можно использовать в сочетании с соединениями настоящего изобретения. Концентрация соединения(й) в настоящей композиции может составлять приблизительно от 0,1 мкг/мл до приблизительно 50 мкг/мл или приблизительно от 0,1 мкг/мл до приблизительно 100 мкг/мл; однако, конечная концентрация для применения может варьировать за пределы этих диапазонов, в зависимости от природы ткани-мишени, биоактивности пептидов настоящего изобретения и использования любых адъювантов или способов достижения лучшей абсорбции композиции. Подобные показатели хорошо известны специалистам в данной области. Например, концентрация соединения(ий) для применения на практике по настоящему изобретению может составлять приблизительно 0,1, 1, 2, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 200, 500 или 1000 мкг/мл.

Введение соединений по изобретению и связанных с ними композиций может быть осуществлено в отношении людей и животных, включая всех млекопитающих (например, свиней, коров, лошадей, овец, коз, мышей, крыс, кошек, собак, хорьков, приматов). Применение также может быть осуществлено в сочетании со стандартными и/или экспериментальными материалами, такими как тканевые трансплантаты, продукты культивации тканей, кислородом и перевязками. Как правило, композиции можно вводить местно, перорально, трансдермально, подкожно, внутримышечно, системно или любым другим способом, известном специалистам в данной области, как полезный для доставки соединений по настоящему изобретению к тканям-мишеням. Композиции также можно применять, например, *in vitro* или *ex vivo*, или для клеток, или для трансплантатов пациентов, растущих в культуре.

Предполагают, что из-за небольшого размера соединения по настоящему изобретения способны сами по себе повышать уровень проницаемости через кожу; однако, для усиления этого движения можно использовать конкретные способы. Например, липофильные (неполярные) боковые заместители можно добавлять к соединениям, или соединения могут быть доставлены в липофильном эксципиенте с целью повысить доступность соединения для рогового слоя, чтобы дать возможность транслокации в более глубокие эпидермальные слои. Таким образом, подобные липофильные модификации можно рассматривать как эффект неактивной формы лекарственного средства. Усилители проницаемости, такие как известные растворители и поверхностно-активные вещества, можно использовать в эксципиенте для достижения лучшей

абсорбции соединения. Специальные способы, которые полезны для усиления проникновения соединения к ткани-мишени/воспалению включают инъекционные схемы применения, ионофорез, электрофорез и ультразвук. Эти процедуры, в результате, приводят к разнообразным эффектам (например, кавитации, смешиванию, повышению температуры), которые могут усилить проникновение соединений в кожу или другие ткани-мишени.

Компоненты, которые обычно включены в препараты по уходу за кожей, являются хорошо известными в данной области. Помимо биоактивных компонентов соединений, композиции по настоящему изобретению могут содержать другие активные средства, такие как никотинамид, фитантриол, фарнезол, бисаболол и салициловую кислоту. Некоторые дополнительные активные соединения действуют синергически с биоактивными компонентами соединений или увеличивают срок годности состава.

Липолитические соединения могут быть включены в композиции, содержащие соединение, как описано в настоящем описании. Примерами липолитических соединений являются карнитин, ресвератрол, изопротеренол, аминифиллин, теофиллин, кофеин, производные ксантина, теобромин, форсколин, дибутирил-циклический АМФ, циклический АМФ, ингибиторы фосфодиэстеразы, эпинефрин, катехоламины, никотинамид и пентоксифиллин. Композиции по изобретению могут также содержать определенные растительные/овощные экстракты, которые известны как действующие в качестве соединений для снижения массы. Например, в патенте США 4795638 (включен в настоящее описание посредством ссылки во всей своей полноте) раскрыта косметическая композиция для термического снижения массы, содержащая растворимые в маслах растительные экстракты, обладающие свойством снижать вес.

Представительными для данных растворимых в маслах растительных экстрактов являются экстракты из растений, включающих подобные от ползущего плюща (*Hedera helix*), арники (*Arnica montana*), розмарина (*Rosmarinus officinalis* N), ноготков (*Calendula officinalis*), шалфея (*Salvia officinalis* N), женьшеня (*Panax ginseng*), зверобоя обыкновенного (*Hypericum perforatum*), руцуса (*Ruscus aculeatus*), таволги (*Filipendula ulmaria* L) и ортосифона (*Ortosifon stamincus* Benth).

Липолитические соединения, включенные в применение по настоящему изобретению, могут быть соединениями, которые вызывают распад липидных депо в адипоцитах (т.е. жировых клетках) или других клетках, или такие, которые вызывают распад внеклеточных липидов (т.е. не включены в клеточные жировые депо). Полная липолитическая активность соединений по настоящему изобретению и других липолитических соединений, в случае сочетания, может быть выше, чем их собственная активность, в случае их применения по-отдельности (т.е. синергия). Липолиз определяется как метаболизм или распад три-, ди- и/или моноглицеридов до глицерина и свободных жирных кислот. Также, липолиз может включать распад триглицеридов до ди- и/или моноглицеридов и свободных жирных кислот.

Соединения с эффектом подтягивания кожи, с или без липолитической активности, могут быть включены для применения по настоящему изобретению. Примером подобного соединения является соединение, ингибирующее липогенез, таким образом, блокирующее накопление жира.

Когда композиция существует в контакте с животной или человеческой кожей, дополнительные компоненты должны быть выбраны таким образом, чтобы подходили для применения к кератиновой ткани (т.е. были стабильными, с низкой токсичностью, гипоаллергенными). СТФА Справочник косметических ингредиентов, Второе Издание (1992), который является включенным в настоящее описание посредством ссылки во

всей своей полноте, описывает широкое разнообразие неограничивающих косметических и фармацевтических ингредиентов, обычно используемых в промышленности для ухода за кожей, которые являются пригодными для использования в композициях по настоящему изобретению. Примеры таких ингредиентов включают: абразивы, абсорбенты, компоненты для красоты, такие как отдушки, пигменты, краски/красители, эфирные масла, сенсибилизаторы кожи, вяжущие вещества и т.д. (например, гвоздичное масло, ментол, камфара, масло эвкалипта, эвгенол, ментиллактат, дистиллят гамамелиса), противовоспалительные средства (например, резорцин, производные серы, салициловая кислота, бензоилпероксид, эритромицин, цинк), противомозольные средства, противовспениватели, противомикробные средства (например, йодопропилбутилкарбамат), антиоксиданты, связующие средства, биологические добавки, буферные средства, соединения, придающие объем, хелатирующие средства, химические добавки, денатурирующие средства, внешние анальгетики, полимеры (например, сополимер эйкозена и винилпирролидона), рентгеноконтрастные средства, регуляторы pH, пропелленты, восстановители, вещества, усиливающие секрецию, отбеливающие кожу и осветляющие средства (например, гидрохинон, койевая кислота, аскорбиновая кислота [витамин C], аскорбилфосфат магния, аскорбилглюкозамин), кондиционирующие кожу средства (например, гидроскопические средства, включая жидкие и обтурирующие), смягчители кожи и/или заживляющие средства (например, пантенол и производные [например, этилпантенол], алоэ вера, пантотеновая кислота и ее производные, аллантоин, бисабол, дикалийглицерризинат), загустители, материалы в форме частиц, структурирующие средства и витамины. Многие из этих соединений описаны в деталях в патенте США 6492326, который включен в настоящее описание посредством ссылки во всей своей полноте, в особенности в отношении описаний разнообразных ингредиентов.

Композиции по настоящему изобретению могут содержать материал в форме частиц, такой как оксид металла. Эти частицы могут быть покрытыми или непокрытыми, заряженными или незаряженными. Неограничивающие примеры материалов в форме частиц, полезных для осуществления настоящего изобретения, включают оксихлорид висмута, оксид железа, слюду, слюду, обработанную сульфатом бария и  $\text{TiO}_2$ , диоксид кремния, нейлон, полиэтилен, тальк, стирол, полипропилен, сополимер этилен/акриловой кислоты, глину, оксид алюминия, кремнийорганическую смолу, сульфат бария, карбонат кальция, целлюлоза ацетат, диоксид титана, полиметилметакрилат и их смеси. Неорганические материалы в форме частиц, такие как  $\text{TiO}_2$ ,  $\text{ZnO}$  (оксид цинка) или  $\text{ZrO}_2$  являются коммерчески доступными из ряда источников. Материалы в форме частиц могут присутствовать в композиции на уровнях от 0,01% до 2% по массе, или от 0,05% до 1,5% по массе, или от 0,1% до 1% по массе (все измерения приблизительные).

Композиции по настоящему изобретению могут содержать кондиционирующие соединения, выбранные из гидроскопических средств, увлажняющих лосьонов или кондиционеров кожи. Разнообразие этих материалов может быть использовано, и каждое может присутствовать на уровне приблизительно от 0,01% до 20%, или приблизительно от 0,1% до 10%, или приблизительно от 0,5% до 7% по массе композиции (все измерения приблизительные). Эти материалы включают в качестве неограничивающих примеров, гуанидин; мочевины; гликолевую кислоту и соли гликолятов (например, аммоний и четвертичный алкиламмоний); салициловую кислоту; молочную кислоту и соли молочной кислоты (например, аммоний и четвертичный алкил аммония); алоэ вера в любой из его разнообразных форм (например, гель алоэ вера); полигидроксиспирты, такие как сорбит, маннит, ксилит, эритритол, глицерин,



глицерин, гексантириол, бутантриол, пропиленгликоль, бутиленгликоль и гексиленгликоль; полиэтиленгликоли; сахара (например, мелибиоза) и крахмалы; производные сахара и крахмала (например, алкоксилированная глюкоза, фруктоза, глюкозамин); гиалуроновую кислоту; лактамидмоноэтаноламин; ацетамидмоноэтаноламин; пантенол; аллантоин; вазелин; и их смеси.

Композиции по настоящему изобретению могут содержать структурирующие соединения, которые можно использовать для приготовления эмульсии "масло-в-воде". Без ограничения какой-либо теорией, полагают, что структурирующие соединения содействуют обеспечению реологических характеристик для композиции, что способствует стабильности композиции. Например, структурирующие соединения стремятся содействовать формированию жидкокристаллических структур сетей геля. Структурирующее соединение может также функционировать в качестве эмульгатора или поверхностно-активного вещества. Настоящее изобретение может содержать приблизительно от 0,1% до 20%, приблизительно от 0,1% до 10%, или приблизительно от 0,5% до 9% одного или нескольких структурирующих соединений по массе композиции (все измерения приблизительные).

Затем структурирующие соединения, которые могут быть включены в настоящее изобретение, выбраны из стеариновой кислоты, пальмитиновой кислоты, стеарилового спирта, цетилового спирта, бехенилового спирта, простого эфира полиэтиленгликоля и стеарилового спирта, имеющего в среднем приблизительно от 1 до приблизительно 5 звеньев этиленоксида, простого эфира полиэтиленгликоля и цетилового спирта, имеющего в среднем приблизительно от 1 до приблизительно 5 звеньев этиленоксида, и их смеси. Другие структурирующие соединения, которые можно использовать в настоящем изобретении выбраны из стеарилового спирта, цетилового спирта, бехенилового спирта, простого эфира полиэтиленгликоля и стеарилового спирта, имеющего в среднем приблизительно 2 звена этиленоксида (стеарат-2), простого эфира полиэтиленгликоля и цетилового спирта, имеющего в среднем приблизительно 2 звена этиленоксида, и их смеси.

#### Способы

Настоящее изобретение дополнительно относится к способам применения соединения, раскрытого в настоящем описании, для лечения кожи. Данное лечение может быть направлено, например, на эпидермис, дерму или подкожный слой. Целью данного лечения может быть снижение количества подкожного жира или предотвращение накопления подкожного жира. Пример лечения кожи представляет собой введение соединения в кожу поверх подкожного слоя, содержащего жировые отложения, являющиеся патологическими в отношении нормальной подкожной ткани. Другой пример лечения кожи представляет собой введение соединения в кожу поверх подкожного слоя, склонного к отложению жировых отложений, являющихся патологическими в отношении нормальной подкожной ткани. Целлюлит (называемый также как жировое изменение с отеком, *dermopanniculosis deformans*, *status protrusus cutis*, гиноидная липодистрофия) является примером состояния кожи, которое можно лечить или предотвращать с помощью данных способов. Склонные к развитию целлюлита области на коже, на которые может быть направлено настоящее изобретение, представляют собой, например, бедра, ягодицы, область таза, нижние конечности и живот. Хотя какой-либо конкретной теории не приведено, соединения по изобретению лечат или предотвращают состояния аномального отложения/накопления жира в коже при помощи (i) стимуляции липолиза в адипоцитах, в частности, адипоцитов подкожной жировой ткани, и/или с помощью (ii) снижения или предотвращения адипогенеза в

подкожной жировой ткани.

Способы по изобретению также направлены на лечение или профилактику других состояний аномального отложения жира в коже, помимо целлюлита. Например, соединение можно использовать для лечения или профилактики липедемы, которая также известна как синдром болезненного ожирения. Изобретение также может быть направлено на лечение или профилактику липом или других опухолей жирового происхождения. Изобретение также может быть направлено на лечение или профилактику локализованной избыточной массы. Изобретение также может быть направлено на блокирование или уменьшение липогенеза или адипогенеза (т.е. стимулирование антилипогенеза или антиадипогенеза). Свойство изобретения в виде антиадипогенеза представляет собой способность снижать накопление липидов в цитоплазме адипоцитов. В результате этого эффекта на клеточном уровне, другое свойство изобретения в виде антиадипогенеза представляет собой способность снижать рост жировой ткани или гипертрофию. Еще одним свойством этих линий является способность блокировать или снижать дифференцировку предшественников адипоцитов или фибробластов в адипоциты. Под "снижением", "ингибированием", "блокированием" или "предотвращением", как указано в настоящем описании, понимают, что соединение снижает возникновение, степень тяжести, размер, объем или сопутствующие симптомы патологического состояния или его активности, по меньшей мере, приблизительно на 7,5%, 10%, 12,5%, 15%, 17,5%, 20%, 22,5%, 25%, 27,5%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 90% или 100% по сравнению с тем, как патологическое состояние протекало бы в обычных условиях без применения соединений или композиций, включающих соединение.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой применение соединения, как описано в настоящем описании, для стимуляции липолиза в клетках, таких как адипоциты, в частности адипоциты кожи или подкожного слоя. Данный способ полезен при лечении или профилактике (подавлении) таких состояний, как целлюлит. Как указано в настоящем описании, стимулирование, вызывание, повышенная регуляция, повышение или усиление липолиза в клетках, таких как адипоциты, означает повышение уровня липолиза в указанных клетках по сравнению с базальным уровнем липолиза (например, в состоянии покоя без добавления соединения) или уровнем липолиза, вызванным с помощью неактивных средств, таких как вода. Такое увеличение, по меньшей мере, может происходить приблизительно на 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 75%, 80%, 90%, 100%, 150%, 200%, 300%, 400%, 500%, 1000% или 10000%.

Специалистам в данной области понятно, что в случае, если лечение, в конечном счете, направлено на слой подкожной жировой клетчатки, то составы можно наносить на кожу, сверху подкожной области-мишени. Альтернативно, способы, такие как мезотерапия, при которых терапевтическое или косметическое соединение применяют с использованием схемы лечения с инъекциями, можно применять напрямую, т.е. в глубоких слоях кожи, таких как подкожный жировой слой.

Соединения, раскрытые в настоящем описании, повышают продукцию глицерина в клетках, таких как адипоциты. Без ограничения какой-либо определенной теорией, эта активность может быть связана с липолитической активностью этих соединений, которая стимулирует метаболизм/распад триглицеридов (также ди- и моноглицеридов) до свободного глицерина и свободных жирных кислот. Определенные варианты осуществления настоящего изобретения существуют для повышения продукции глицерина адипоцитами в коже, в частности, в подкожном слое кожи, путем обработки

кожи одним или несколькими соединениями, раскрытыми в настоящем описании. Повышение продукции глицерина в коже является благотворным, учитывая его увлажняющие и защитные эффекты. Эта особенность изобретения является дополнительным преимуществом к похуданию и тонировке кожи, которые возникают как результат липолиза жировых депо в коже. Лица, например, с сухой кожей и легко раздражимой кожей, выиграют от продукции глицерина, вызванной согласно изобретению, а также и те, кто стремится поддерживать нормальный оттенок и гладкость кожи.

Должно быть очевидно, что раскрытые способы можно использовать терапевтически или косметически. В отношении последнего использования, настоящее изобретение поддерживает признаки нормальной и здоровой кожи, такие как оттенок, эластичность, гидратация, цвет, упругость и гладкость. Все эти качества могут ухудшаться с повышением отложения подкожного жира.

Хотя это раскрытие является, главным образом, направленным на описание изобретения как стимулирующего липолиз в клетках, оно должно быть также понятно, как изобретение, которое по сути действует против липогенеза, процесс которого приводит к продукции сложных эфиров жирных кислот с глицерином, производящий три-, ди- и моноглицериды.

Тканями, которые могут быть целевыми в применении настоящего изобретения, являются кожа и ассоциированные с кожей слизистые ткани. Ассоциированная с кожей слизистая ткань является любой тканью, организованной наподобие кожи, содержащей эпителиальные клетки, и непосредственно непрерывные с кожей. Примерами подобных тканей являются ротовая, назофарингеальная, ушная, анальная и урогенитальная поверхности, а также конъюнктивы глаза. Другими тканями, которые могут быть целевыми в применении настоящего изобретения, являются такие, которые происходят из эктодермы, мезодермы и энтодермы или включают эпителиальные клетки, мезенхимальные клетки (например, фибробласты), мышечные клетки или нервные клетки (например, нейроны). Другими органами, системами органов и тканями-мишенями для изобретения являются, например, кровеносная система (например, сердце, кровь, кровеносные сосуды), пищеварительная система (например, слюнные железы, пищевод, желудок, печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, тонкий и толстый кишечник, прямая кишка), эндокринная система (например, гипоталамус, гипофиз, шишковидное тело, щитовидная железа, паращитовидная железа, надпочечники), система покровов тела (например, кожа, волосы, ногти), лимфатическая система (например, лимфоузлы и сосуды), иммунная система (например, миндалины, аденоиды, тимус, селезенка), мышечная система (например, сердечная мышца, гладкая мышца, скелетная мышца), нервная система (например, мозг, спинной мозг, периферические нервы, нервы), репродуктивная система (например, яичники, фаллопиевы трубы, матка, влагалище, молочные железы, яички, семявыносящий проток, семенные пузырьки, предстательная железа, половой член), дыхательная система (например, глотка, гортань, трахея, бронхи, легкие, диафрагма), костная система (например, кости, хрящи, связки, сухожилия) и выделительная система (например, почки, мочеточники, пузырь, уретра). Определенные варианты осуществления настоящего изобретения являются обращенными на применение соединения к одной из вышеперечисленных тканей (например, кожа) или к клеткам (например, адипоцит, кератиноцит, эпителиальная клетка, кожная клетка, фибробласт) таким образом, чтобы не вызывать токсичности к ним.

Следующие примеры включены для того, чтобы продемонстрировать конкретные

варианты осуществления настоящего изобретения.

## ПРИМЕРЫ

Пример 1: Синтез 4-метил-2-(октаноиламино)пентановой кислоты (HB2031)

Следующий способ применяли при проведении взаимодействия лейцина с октановой кислотой для получения 4-метил-2-(октаноиламино)пентановой кислоты, формула которой изображена на фиг.2А. Fmoc-лейцин-(Fmoc-2-амино-4-метилпентановая кислота)-смола Ванга перемешивали в 25% пиперидине в диметилформамиде (ДМФА) в течение 20 минут при комнатной температуре. После фильтрования и шестикратной промывки ДМФА, тест Кайзера показал положительный результат (способность к связыванию). Связывание октановой кислоты проводили с тремя молярными эквивалентами

10 аминок групп лейцинсодержащей смолы, с последующим связыванием эквимольных количеств с октановой кислотой гексафторфосфата бензотриазол-1-окси-трис (пирролидино)фосфония (PyVor) и гидроксibenзотриазолгидрата (HOBt) ДМФА. После добавления 1,3 эквивалента диизопропилэтиламина (DIEA) к другим реагентам в

15 реакции, реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. После фильтрования смолы и трехкратной промывки ДМФА и трехкратной промывки ДХМ (дихлорметан) тест Кайзера дал отрицательный результат, что указывает на завершение реакции.

Сухую смолу суспендировали в трифторуксусной кислоте (TFA) и воде (149:1) и перемешивали в течение 2 часов. Смолу отфильтровывали и затем три раза промывали TFA. Объединенные фильтраты выпаривали на роторном испарителе для удаления TFA. Продукт растворяли в простом диэтиловом эфире (Et<sub>2</sub>O) и три раза экстрагировали 5% раствором уксусной кислоты в воде, водой, насыщенным раствором бикарбоната натрия в воде и водой. Фазу Et<sub>2</sub>O сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали

25 и сульфат натрия три раза промывали Et<sub>2</sub>O. Объединенные фильтраты выпаривали на роторном испарителе до получения твердого остатка.

Пример 2: Синтез N-изопентилоктанамида (HB2032)

Следующий способ применяли для синтеза N-изопентилоктанамида (фиг.2В), который является аналогом 4-метил-2-(октаноиламино)пентановой кислоты. Октановую кислоту

30 объединяли с эквимольным количеством N-изопентиламина в ДХМ (дихлорметан) и перемешивали в течение пяти минут. Добавляли гексафторфосфат бензотриазол-1-окси-трис(пирролидино)фосфония (PyVor) и гидроксibenзотриазолгидрат (HOBt) в эквимольных количествах по отношению к первым двум компонентам с последующим

35 добавлением 1,3 эквивалента диизопропилэтиламина (DIEA), и реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Экстракцию из раствора проводили три раза 5% раствором уксусной кислоты в воде, водой, насыщенным раствором бикарбоната натрия в воде и водой. ДХМ фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и сульфат натрия промывали три раза ДХМ.

40 Объединенные фильтраты выпаривали на роторном испарителе до получения масла.

Пример 3: Влияние 4-метил-2-(октаноиламино)пентановой кислоты и N-изопентилоктанамида на измерения липолиза и адипогенеза

## Липолиз

Как показано на фиг.3, как свободные жирные кислоты, так и глицерин являются продуктами липолиза, и, таким образом, измерение количества высвобожденных свободных жирных кислот прямо коррелирует со степенью липолитической активности в адипоцитах. Зная эту корреляцию, можно использовать степень высвобождения жирных кислот для оценки относительного уровня высвобождения глицерина.

Следующие способы применяли для определения влияния 4-метил-2-(октаноиламино)пентановой кислоты и N-изопентилоктанамид на липолиз в адипоцитах.

Индуктирование липолиза в дифференцированных адипоцитах определяли в адипоцитах 3T3-L1 с использованием набора для определения жирных кислот от производителя Bio Vision (Mountain View, CA) (Free Fatty Acid Quantification Kit, Cat. No. K612-100). Выделение жирных кислот коррелирует с увеличением уровня глицерина. Адипоциты для данных анализов получали следующим образом. Предшественники адипоцитов мышей 3T3-L1 покупали в American Type Culture Collection (ATCC) (CL-173™). Клетки культивировали в полной среде (разработанная ATCC модифицированная по способу Дульбекко среда Игла с добавлением 10% телячьей сыворотки) и ждали до достижения 100% конfluence. Индуктирование дифференцировки или адипогенеза проводили в полной среде. В сутки 0 клетки обрабатывали полной средой, содержащей индуктирующие агенты (100 мкг/мл изобутилметилксантина (Sigma, St. Louis, MO), 5 мкг/мл инсулина и 2 мкг/мл дексаметазона). На сутки 3 клетки пересаживали на полную среду, содержащую 5 мкг/мл инсулина, и инкубировали в течение 2-3 дней. Затем клетки поддерживали в полной среде в течение 3-6 суток, до тех пор, пока у большинства клеток начинали наблюдать внутриклеточные липидные капельки.

Для анализа эффектов 4-метил-2-(октаноиламино)пентановой кислоты и N-изопентилоктанамид на липолиз, клетки (полученные выше адипоциты) обрабатывали каждым из этих соединений в концентрации 100 мкг/мл. Альтернативно, клетки обрабатывали в течение ночи конкретными веществами (например, ресвератролом, изопротеренолом, аминофиллином, теофиллином) (100 мкг/мл), известными индукторами липолиза. Супернатант от каждой культуры определяли на относительное высвобождение глицерина, оценивая при помощи набора для определения свободных жирных кислот от Bio Vision по инструкциям производителя.

На фиг.4 показано, что 4-метил-2-(октаноиламино)пентановая кислота (HB2031) и N-изопентилоктанамид (HB2032) индуктировали образование свободных жирных кислот в адипоцитах (определяемых по измерению образования свободных жирных кислот) в большей степени, чем все другие анализируемые соединения, включая изопротеренол, аминофиллин и теофиллин. Когда вышеуказанный анализ проводили в трех параллелях с изопротеренолом, HB2031 и HB2032, последние два соединения показали значимо большую активность, чем изопротеренол (фиг.5). Как HB2031, так и HB2032, не обладали токсичностью в отношении адипоцитов 3T3-L1 в использованной концентрации для стимуляции липолиза (данные не представлены).

#### Адипогенез

Образование внутриклеточных липидных капелек в адипоцитах является свойством адипогенеза. Таким образом, адипогенез наблюдали путем окрашивания на предмет липидных капелек в клетках с использованием набора для анализа адипогенеза от Cayman (Ann Arbor, MI), следуя инструкциям производителя. В этом анализе клеточные липиды окрашиваются при помощи красителя Oil red O.

Для анализа влияния 4-метил-2-(октаноиламино)пентановой кислоты и N-изопентилоктанамид на адипогенез эти соединения по-отдельности добавляли к клеточной культуре, в момент, когда индуктировали адипогенез (сутки 0) (ссылка на указанный выше протокол) и оставляли в культуре в течение всего процесса дифференцировки. Положительным контролем в данном анализе на образование адипоцитов являлась клеточная культура, в которой индуктировали дифференцировку от предшественников адипоцитов в адипоциты без добавления анализируемого соединения (фиг.6B). После периода в 7 суток, 50-70% клеток в положительном контроле

становились полностью дифференцированными с видимым накоплением множества липидных капель в цитоплазме, как показали наблюдения в стереомикроскоп. Отрицательным контролем являлась клеточная культура, которую инкубировали в полной среде без агентов индукции адипогенеза (фиг.6А).

5 N-изопентилоктанамид (HB2032) ингибировал дифференцировку клеток в адипоциты посредством снижения скорости образования увеличенных клеток, а также накопления внутриклеточных липидных капель. Эти эффекты наблюдали в зависимости от концентрации (фиг.6С, D, E) (ссылка на подпись к фигуре) и по сравнению с положительным контролем на индукцию адипоцитов (фиг.6В). Из клеток, которые  
10 обрабатывали меньшей концентрацией HB2032 (например, фиг.6С), значительная часть стала дифференцированной; однако, интенсивность образования клеточных липидов была значительно снижена, на что указывает сниженное окрашивание при использовании жирового красного О.

Пример 4: Измерение уровней цитотоксичности 4-метил-2-(октаноиламино) пентановой кислоты и N-изопентилоктанамида

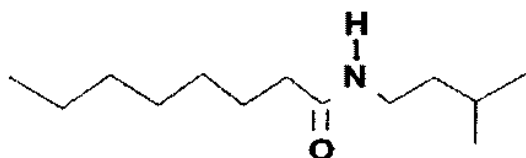
15 МТТ-тест EpiDerm™ (MatTek, Ashland, MA) применяли для определения уровня цитотоксичности 4-метил-2-(октаноиламино)пентановой кислоты (HB2031) и N-изопентилоктанамида (HB2032) в отношении ткани кожи. Модель EpiDerm Skin Model состоит из организованных базального, шиповатого, гранулярного и ороговевающего  
20 слоев, аналогично обнаруживаемым *in vivo*, и проявляет морфологические и ростовые свойства, подобно *in vivo*, которые являются неизменными и высоко воспроизводимыми. Как показано на фиг.7, между обработками HB2031 и HB2032 не обнаружено разницы в выживаемости клеток (определяемой при OD570 нм) по сравнению с глицериновым носителем. Оба соединения также показали отсутствие токсичности по отношению к  
25 одной и той же ткани кожи при обработке в концентрации 1 мг/мл в течение 24 часов (данные не представлены).

Все композиции или способы, раскрытые и патентуемые в настоящем описании, могут быть получены и выполнены без излишнего экспериментирования, учитывая настоящее описание. В то время как композиции и способы по настоящему изобретению  
30 описаны в терминах конкретных вариантов осуществления, специалистам в данной области будет очевидно, что возможны вариации композиций и/или способов на стадиях или последовательности стадий способов, раскрытых в настоящем описании, без отступления от смысла, сущности и объема изобретения. Более конкретно, будет очевидно, что конкретные соединения, которые имеют отношение к настоящему  
35 изобретению, как в химическом, так и в физическом смысле, могут заменять соединения, раскрытые в настоящем описании, при этом будут достигнуты такие же или подобные результаты. Все схожие заменители и модификации будут очевидны специалистам в данной области техники и предполагаются, как входящие в объем настоящего изобретения.

40 Все патенты и публикации, указанные в данном описании, включены, таким образом, посредством ссылки во всей их полноте.

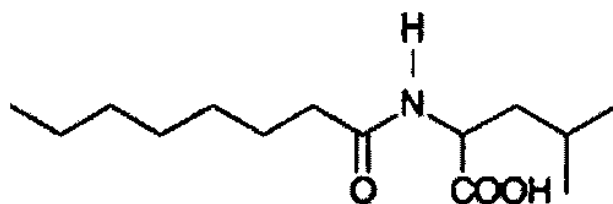
#### Формула изобретения

##### 1. Применение соединения формулы



(N-изопентилоктанамид) или его фармацевтически приемлемые соли, для получения композиции для лечения кожи млекопитающих для снижения количества подкожного жира или предотвращения накопления подкожного жира.

## 2. Применение соединения формулы



(4-метил-2-(октаноиламино)пентановая кислота) или его фармацевтически приемлемые соли,

для получения композиции для лечения кожи млекопитающих для снижения количества подкожного жира или предотвращения накопления подкожного жира.

3. Применение соединения по п. 1 или 2, где указанная композиция находится в форме аэрозоля, эмульсии, жидкости, лосьона, крема, пасты, мази, порошка или пены.

4. Применение соединения по п. 1 или 2, где указанная композиция дополнительно содержит карнитин, ресвератрол, изопротеренол, аминофиллин, теофиллин или кофеин.

5. Применение соединения по п. 1 или 2, где указанная композиция предназначена для введения на кожу поверх подкожного слоя или непосредственно инъекцией в подкожный слой, который:

(i) содержит распределение жира, являющееся патологическим в отношении нормальной подкожной ткани; или

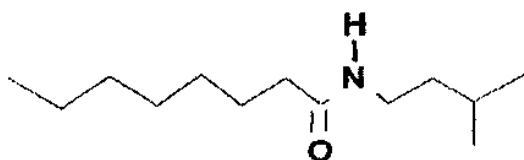
(ii) является склоненным к формированию распределения жира, являющегося патологическим в отношении нормальной подкожной ткани.

6. Применение соединения по п. 1 или 2, где указанная композиция предназначена для введения на кожу для лечения или предотвращения локального избыточного веса, гипертрофии жировой ткани, липедемы, липомы или других жировых накоплений.

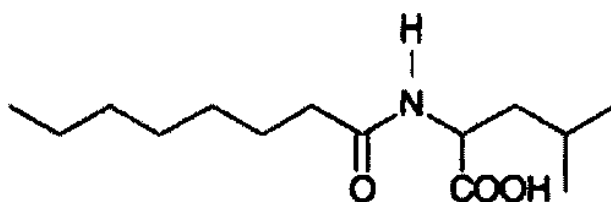
7. Применение соединения по п. 1 или 2, пригодного для снижения адипогенеза клеткой предшественницей адипоцита или адипоцитом.

8. Применение соединения по п. 1 или 2, пригодного для стимуляции липолитического метаболизма в адипоците.

9. Косметическая композиция, предназначенная для применения к коже млекопитающих для снижения количества подкожного жира или предотвращения накопления подкожного жира, содержащая носитель, пригодный для применения на коже или слизистых поверхностях человека, и соединение или его соли, где соединением является



(N-изопентилоктанамид), или

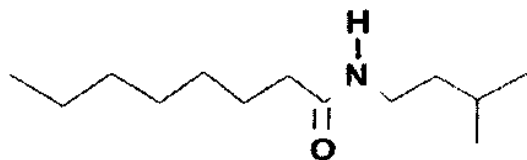


(4-метил-2-(октаноиламино)пентановая кислота) или его фармацевтически приемлемые соли.

10. Композиция по п. 9, где указанная композиция дополнительно содержит карнитин, ресвератрол, изопротеренол, аминофиллин, теофиллин или кофеин.

11. Композиция по п. 9 или 10, где указанная композиция предназначена для введения на кожу с целлюлитом или к коже, склонной к развитию целлюлита.

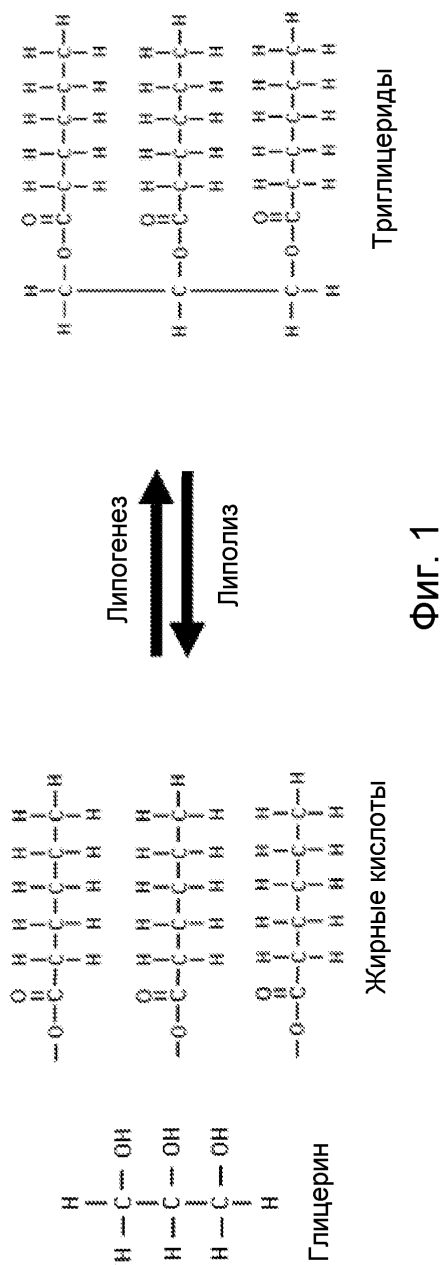
12. Соединение формулы



(N-изопентилоктанамид).



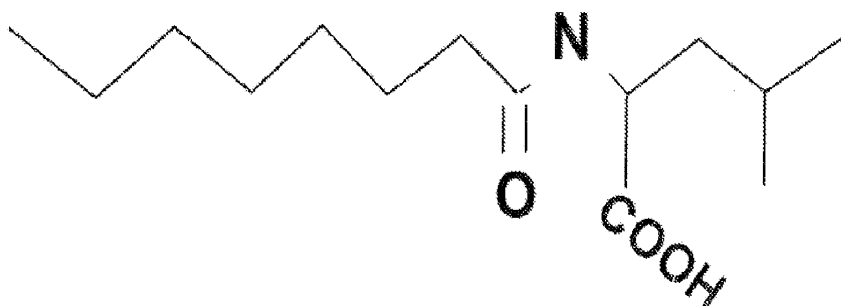
116



2/6

A

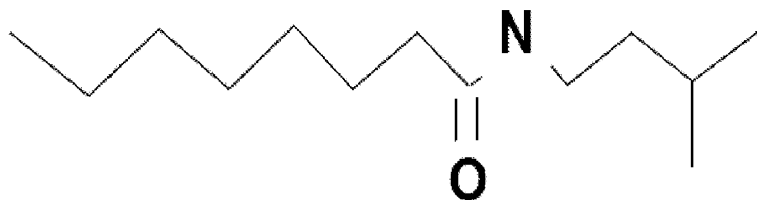
4-метил-2-(октаноиламино) пентановая кислота



$C_{14}H_{27}NO_3$  MW=257

B

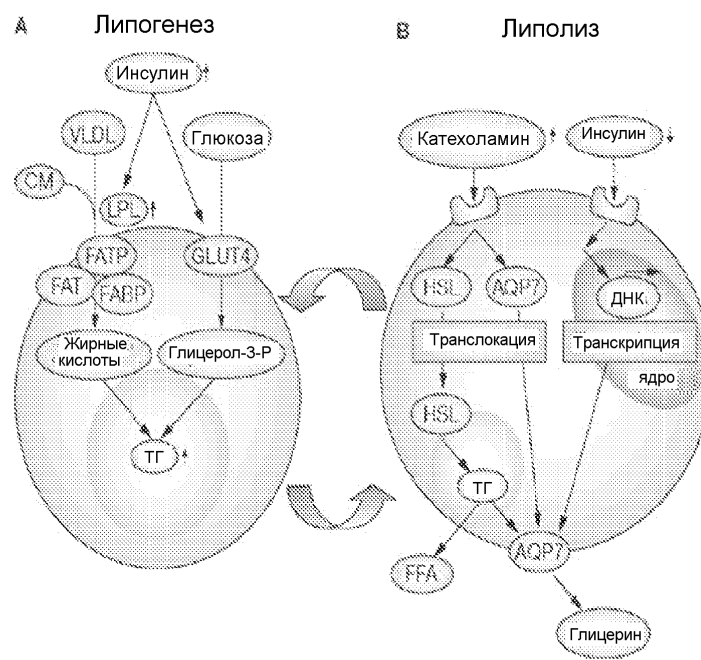
N-изопентилоктанамид



$C_{13}H_{27}NO$  MW=213

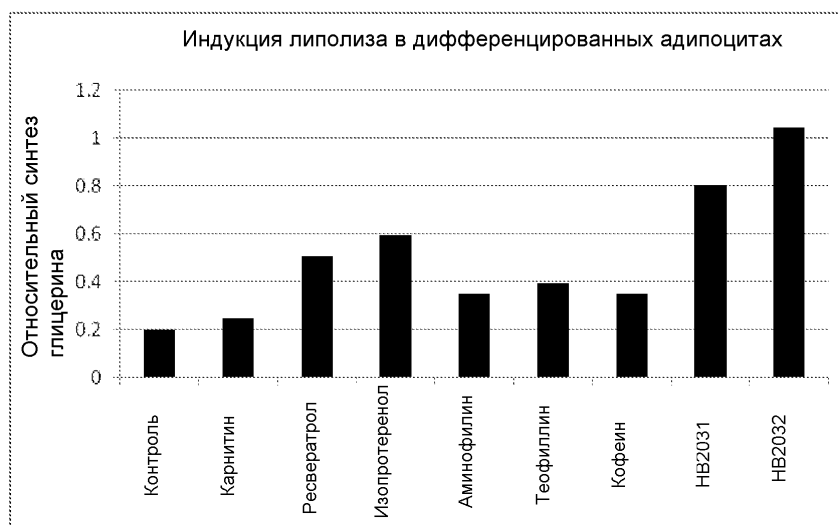
Фиг. 2

3/6

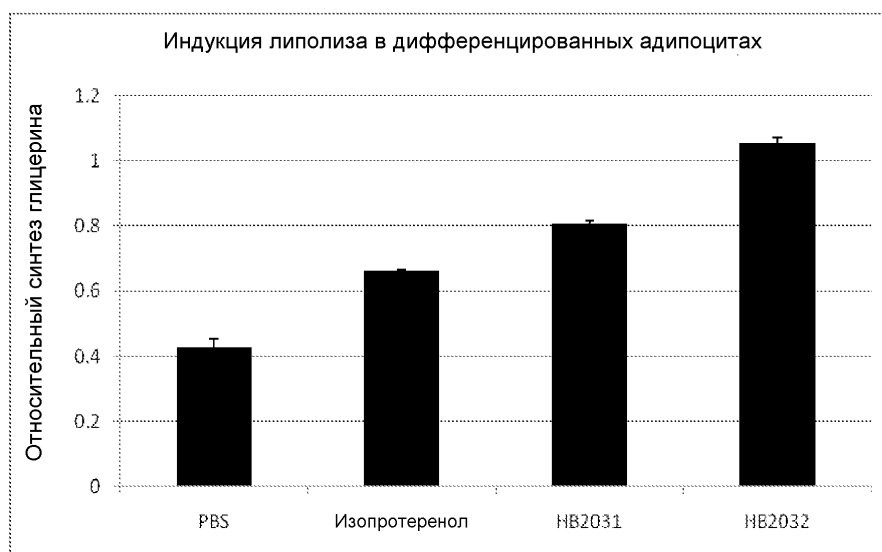


Фиг. 3

4/6

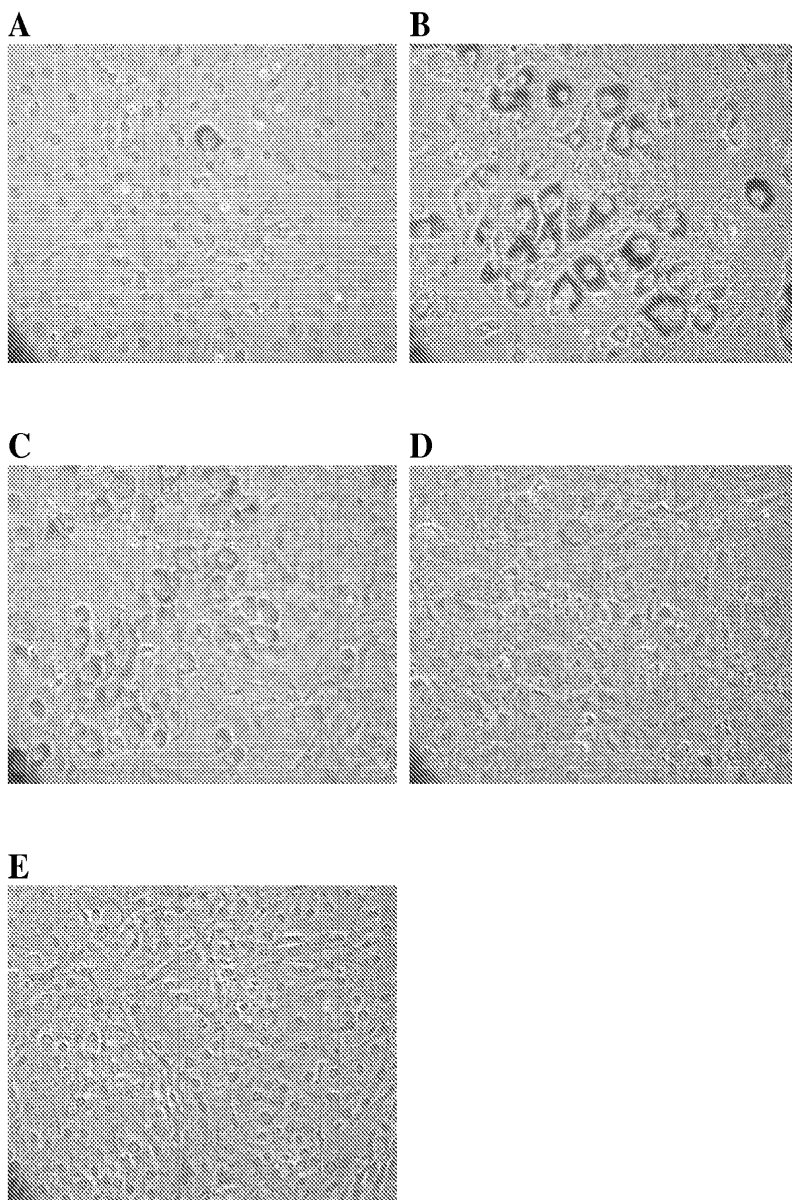


Фиг. 4

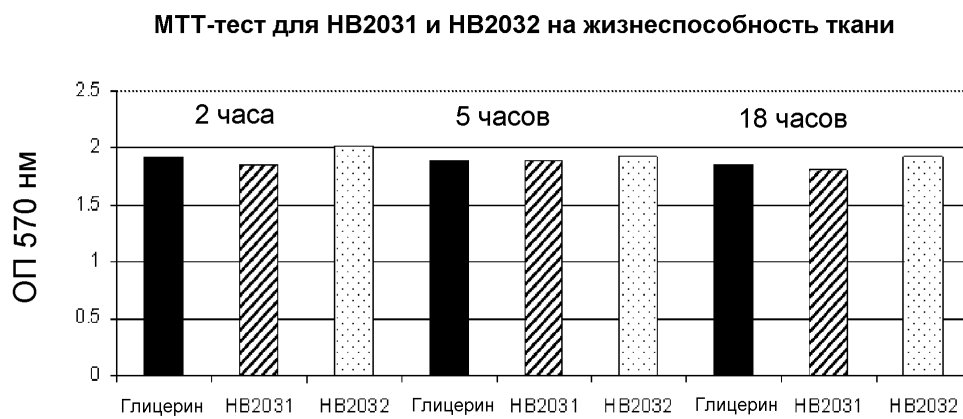


Фиг. 5

5/6



Фиг. 6



Фиг. 7