



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2015138443, 12.03.2014

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
14.03.2013 US 61/786,126

(43) Дата публикации заявки: 20.04.2017 Бюл. № 11

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 14.10.2015(86) Заявка РСТ:
US 2014/024540 (12.03.2014)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2014/159637 (02.10.2014)Адрес для переписки:
190000, Санкт-Петербург, ВОХ 1125,
"ПАТЕНТИКА"

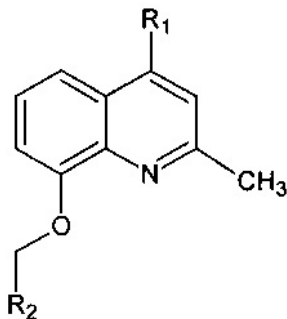
(71) Заявитель(и):

**ШИР ХЬЮМАН ДЖЕНЕТИК ТЕРАПИС,
ИНК. (US)**

(72) Автор(ы):

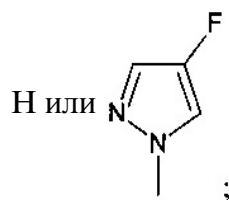
**ЛИЧ Кевин (US),
РАЙТ Тереса (US),
ФЕЛИС Брайан (US),
ПФАЙФЕР Ричард (US),
КАЛИАС Периклс (US),
МАККОЛИ Томас (US)**(54) **СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ АНГИОНЕВРОТИЧЕСКОГО ОТЕКА, ОПОСРЕДОВАННОГО
РЕЦЕПТОРАМИ БРАДИКИНИНА В₂**

(57) Формула изобретения

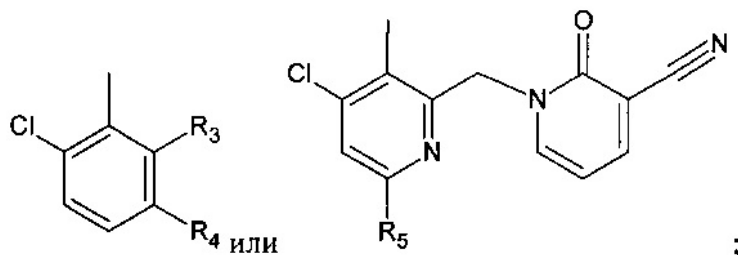
1. Способ лечения ангионевротического отека, опосредованного рецепторами
брадикинина В₂, у субъекта, включающий:введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного
количества композиции, содержащей соединение, имеющее формулу (I), или его
фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, гидрат или сольват,

(I),

где R₁ представляет собой

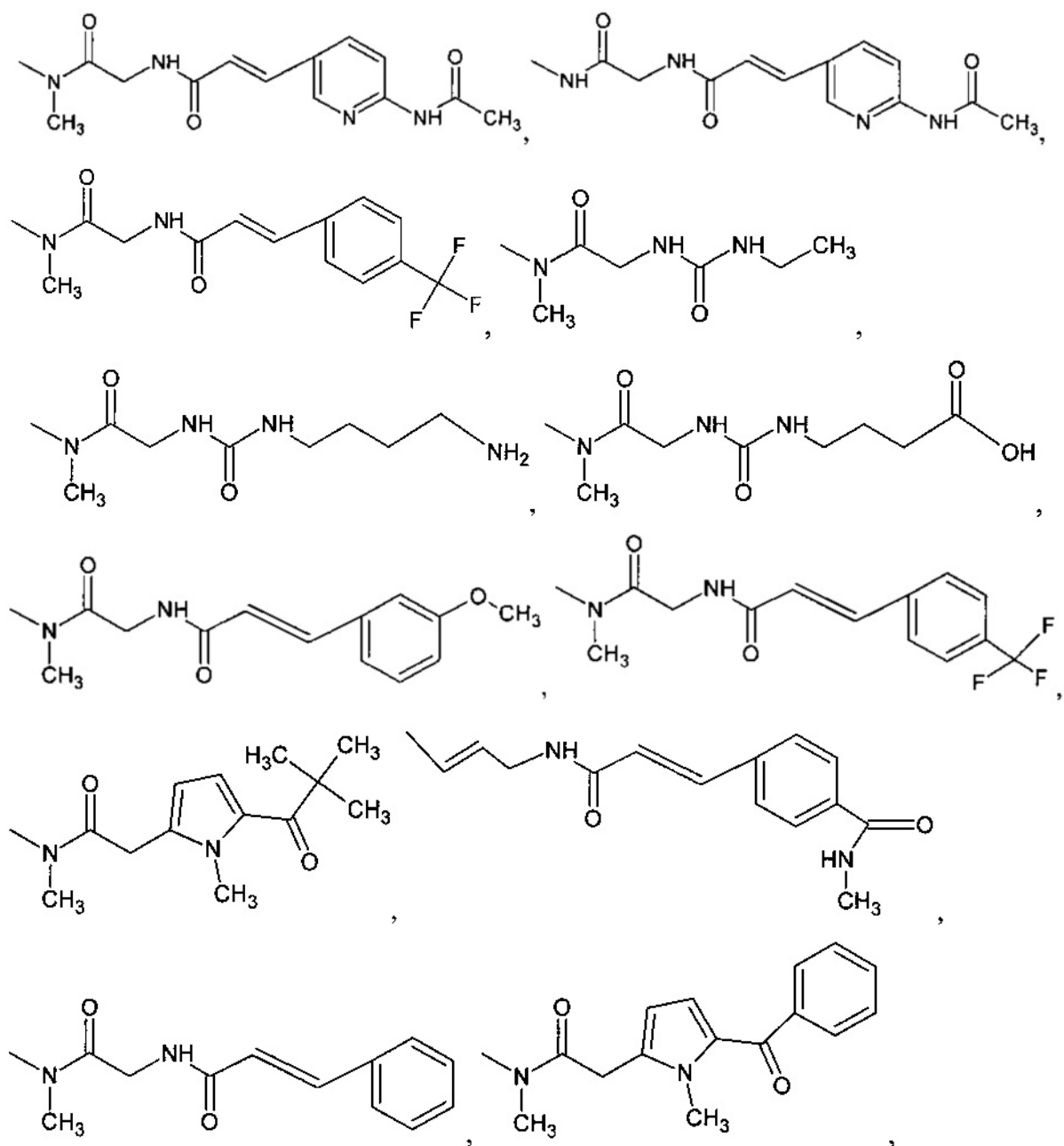


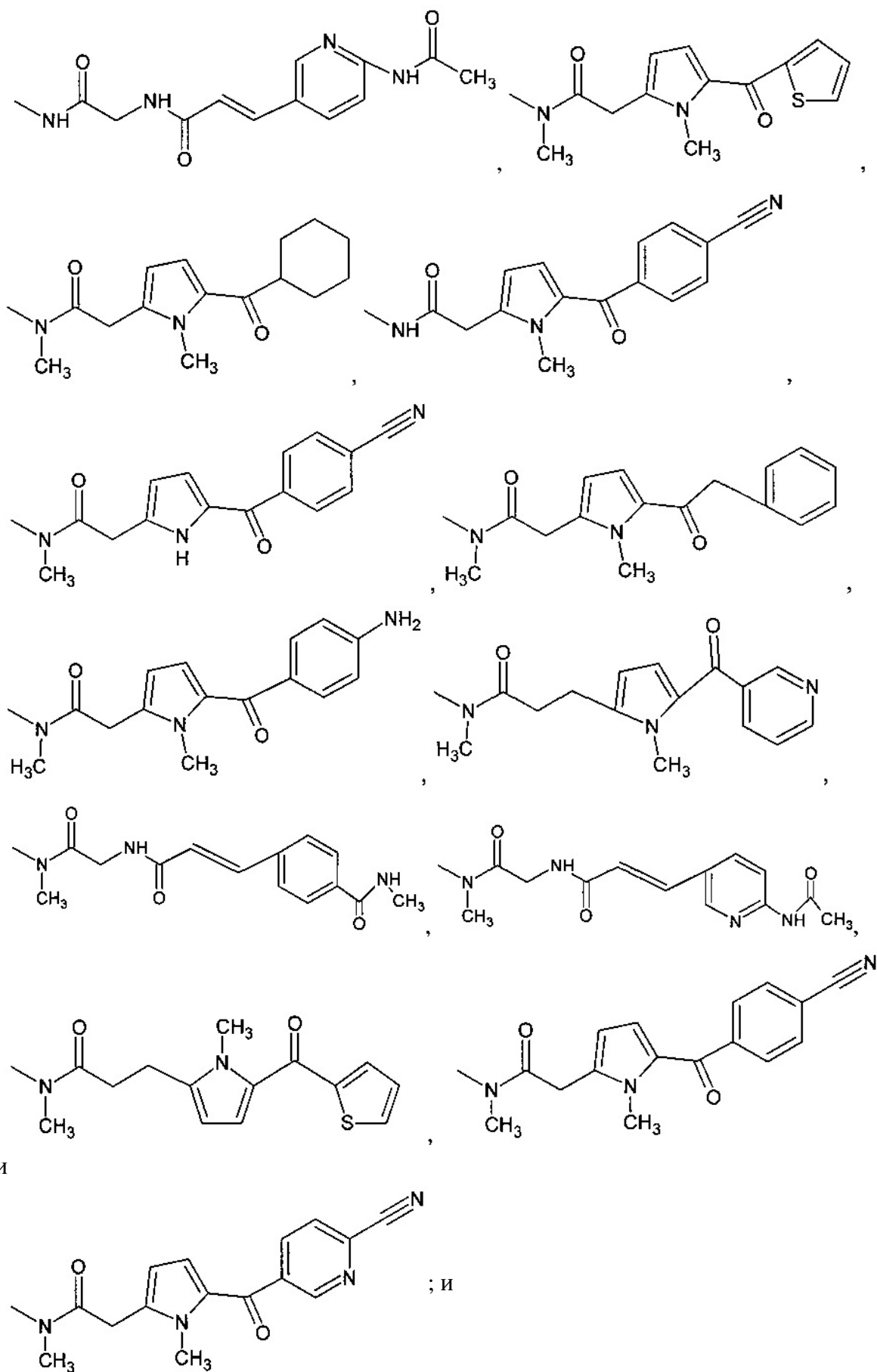
где R₂ представляет собой



где R₃ представляет собой Cl или CN;

где R₄ представляет собой





или

; и

где R₅ выбран из группы, состоящей из H, металлической группы, этильной группы, пропильной группы, бутильной группы, пентильной группы или гексильной группы, и

при этом экстравазация плазмы у субъекта уменьшается при введении соединения или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, гидрата или сольвата.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что ангионевротический отек, опосредованный рецепторами брадикинина B_2 , представляет собой наследственный ангионевротический отек (НАО).

3. Способ по п. 1, отличающийся тем, что композицию вводят субъекту перорально или сублингвально.

4. Способ по п. 1, отличающийся тем, что композиция дополнительно содержит фармацевтический носитель, вспомогательное вещество и/или адъювант.

5. Способ по п. 1, отличающийся тем, что композицию вводят субъекту в количестве от около 3,0 мг соединения, имеющего формулу (I)/кг, до около 35 мг соединения, имеющего формулу (I)/кг, на дозу, и дозу повторно вводят в диапазоне от около 5 до около 12 часов после начальной дозы.

6. Способ по п. 1, отличающийся тем, что дополнительно включает введение субъекту икатибанта, экалантида, свежезамороженной плазмы, C1-ингибитора или ингибитора калликреина.

7. Способ по п. 1, отличающийся тем, что соединение, имеющее формулу (I), имеет концентрацию полумаксимального ингибирования (IC_{50}) при конкуренции со связыванием меченого брадикинина с рецептором брадикинина B_2 человека менее чем около 50 нМ.

8. Способ по п. 1, отличающийся тем, что композиция дополнительно содержит одно или более из: поверхностно-активных веществ, веществ, регулирующих тоничность, буферных веществ, солей, консервантов, соразтворителей и веществ, регулирующих вязкость.

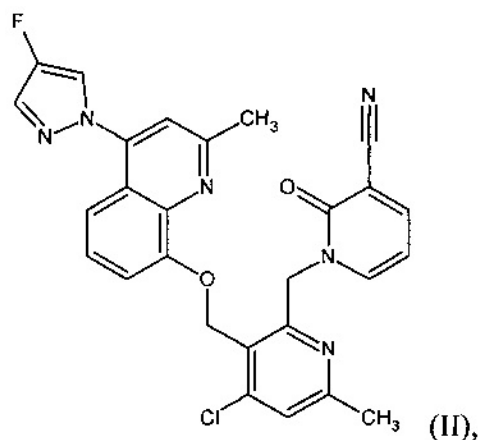
9. Способ по п. 1, отличающийся тем, что композиция представляет собой аэрозоль, крем, гель, пилюлю, капсулу, сироп, раствор или трансдермальный пластырь.

10. Способ по п. 1, отличающийся тем, что композиция имеет pH менее чем около 5.

11. Способ по п. 1, отличающийся тем, что соединение имеет молекулярную массу менее чем около 650.

12. Способ лечения ангионевротического отека, опосредованного рецепторами брадикинина B_2 , у субъекта, включающий:

введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества композиции, содержащей соединение, имеющее формулу (II), или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, гидрат или сольват,



благодаря чему снижают экстравазацию плазмы у субъекта.

13. Способ по п. 12, отличающийся тем, что ангионевротический отек, опосредованный рецепторами брадикинина B_2 , представляет собой наследственный ангионевротический отек (НАО).

фенилацетил)пиррол-2-ил]ацетамид;

2-[5-(4-аминобензоил)-1-метилпиррол-2-ил]-N-[2,4-дихлор-3-[(2-метилхинолин-8-ил)оксиметил]фенил]-N-метилацетамид;

N-[2,4-дихлор-3-[(2-метилхинолин-8-ил)оксиметил]фенил]-N-метил-3-[1-метил-5-(пиридин-3-карбонил)пиррол-2-ил]пропанамид;

4-[(E)-3-[[2-[2,4-дихлор-N-метил-3-[(2-метилхинолин-8-ил)оксиметил]анилино]-2-оксоэтил]амино]-3-оксопроп-1-енил]-N-метилбензамид;

(E)-3-(6-ацетамидопиридин-3-ил)-N-[2-[2,4-дихлор-N-метил-3-[(2-метилхинолин-8-ил)оксиметил]анилино]-2-оксоэтил]проп-2-енамид;

N-[2,4-дихлор-3-[(2-метилхинолин-8-ил)оксиметил]фенил]-N-метил-3-[1-метил-5-(тиофен-2-карбонил)пиррол-2-ил]пропанамид;

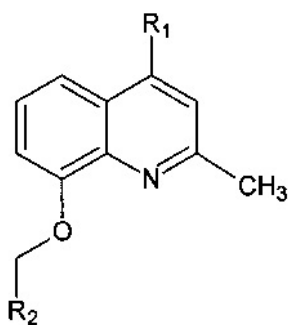
2-[5-(4-цианобензоил)-1-метилпиррол-2-ил]-N-[2,4-дихлор-3-[(2-метилхинолин-8-ил)оксиметил]фенил]-N-метилацетамид;

2-[5-(6-цианопиридин-3-карбонил)-1-метилпиррол-2-ил]-N-[2,4-дихлор-3-[(2-метилхинолин-8-ил)оксиметил]фенил]-N-метилацетамид;

или их фармацевтически приемлемые соли, стереоизомеры, гидраты, сольваты, благодаря чему снижают экстравазацию плазмы у субъекта.

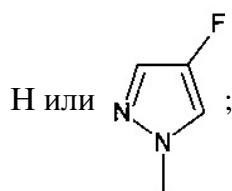
18. Способ по п. 17, отличающийся тем, что композицию вводят субъекту перорально или сублингвально.

19. Состав для перорального введения, содержащий терапевтически эффективное количество соединения, имеющего формулу (I), или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, гидрата или сольвата и фармацевтически приемлемый носитель, причем терапевтически эффективное количество составляет от около 0,001% масс, до около 60% масс, состава для перорального введения, а формула (I) представляет собой

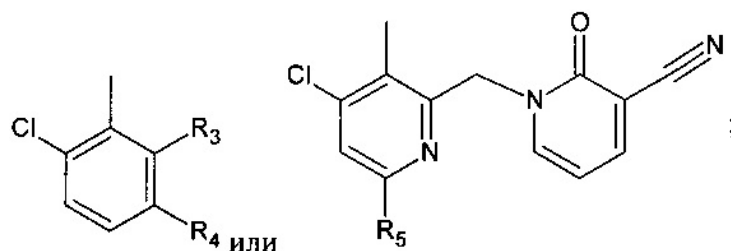


(I),

где R₁ представляет собой

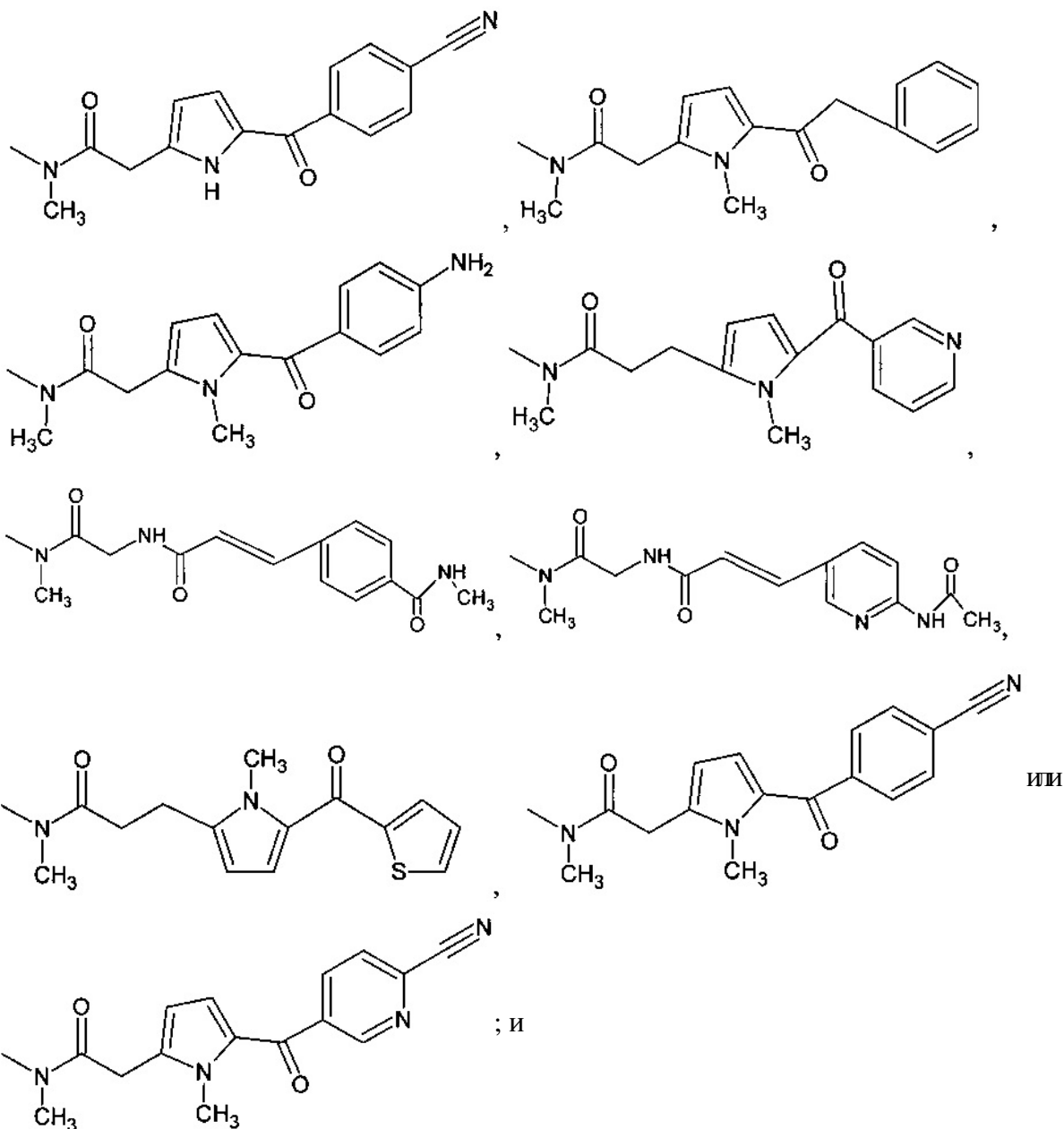


где R₂ представляет собой



где R₃ представляет собой Cl или CN;

где R₄ представляет собой

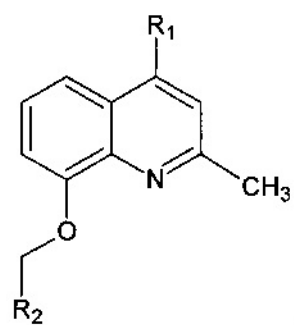


где R₅ выбран из группы, состоящей из H, метальной группы, этильной группы, пропильной группы, бутильной группы, пентильной группы или гексильной группы.

20. Состав для перорального введения по п. 19, дополнительно содержащий ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы.

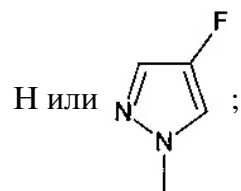
21. Состав для перорального введения по п. 19, отличающийся тем, что состав для перорального введения представляет собой дисперсию, высушенную распылением.

22. Применение композиции, содержащей соединение, имеющее формулу (I), или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, гидрат или сольват, для изготовления лекарственного препарата для лечения и/или профилактики ангионевротического отека, опосредованного рецепторами брадикинина B₂, где формула (I) представляет собой

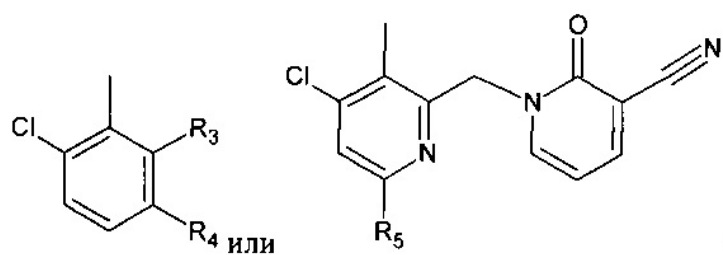


(I),

где R_1 представляет собой

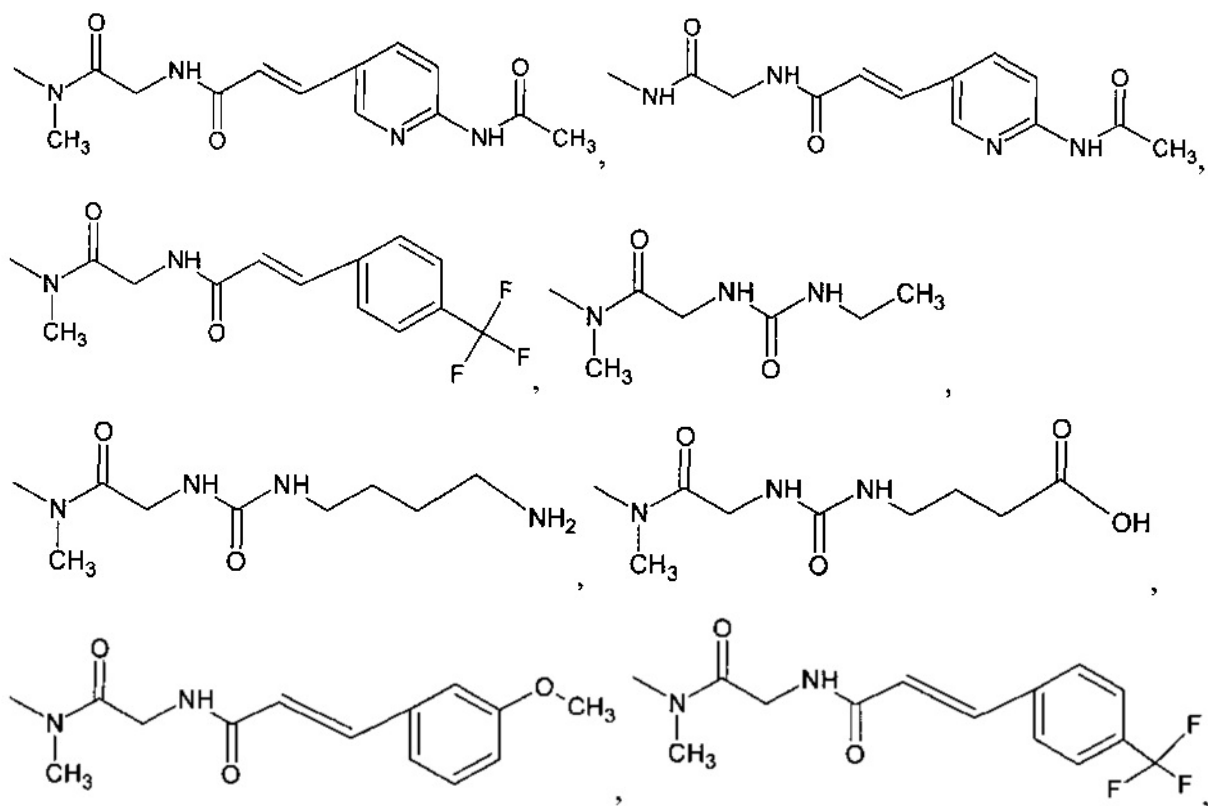


где R_2 представляет собой

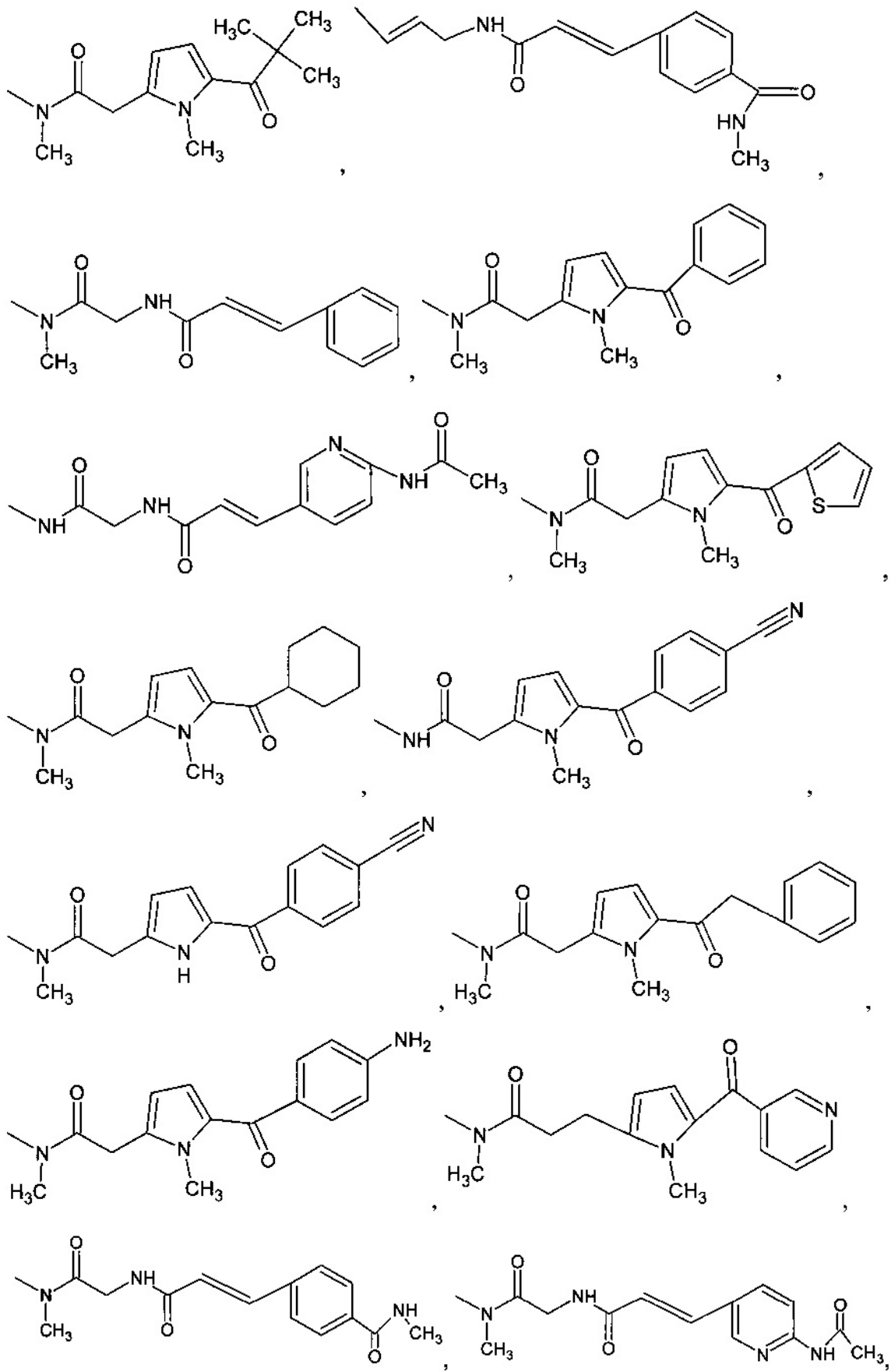


где R_3 представляет собой C1 или CN;

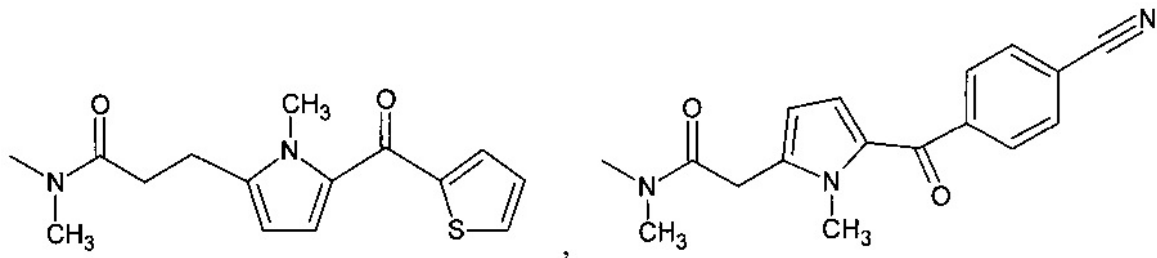
где R_4 представляет собой



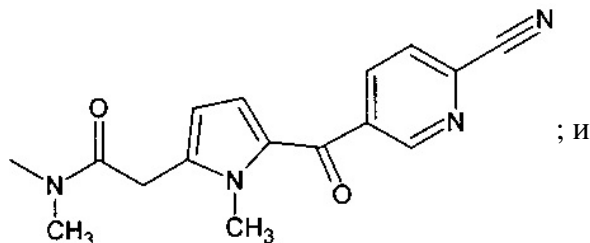
E



A

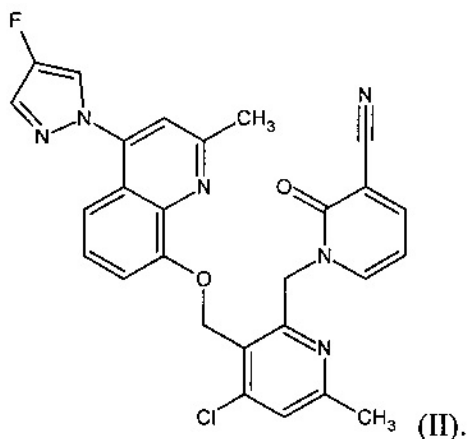


или



где R₅ выбран из группы, состоящей из H, метильной группы, этильной группы, пропильной группы, бутильной группы, пентильной группы или гексильной группы.

23. Состав для перорального введения, содержащий терапевтически эффективное количество соединения, имеющего формулу (II), или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, гидрата или сольвата и фармацевтически приемлемый носитель, причем терапевтически эффективное количество составляет от около 0,001% масс, до около 60% масс, состава для перорального введения, а формула (II) представляет собой



24. Состав для перорального введения по п. 23, дополнительно содержащий ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы.

25. Состав для перорального введения по п. 23, отличающийся тем, что состав для перорального введения представляет собой дисперсию, высушенную распылением.