

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, BOX 1125,
"ПАТЕНТИКА"

(71) Заявитель(и):

ШИРХЮМАН ДЖЕНЕТИК ТЕРАПИС,
ИНК. (US)

(72) Автор(ы):

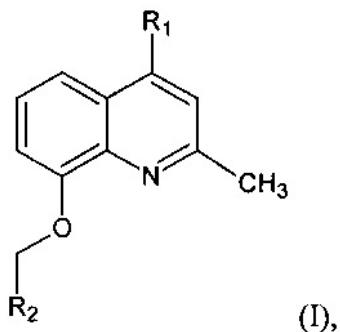
ЛИЧ Кевин (US),
РАЙТ Тереса (US),
ФЕЛИС Брайан (US),
ПФАЙФЕР Ричард (US),
КАЛИАС Периклс (US),
МАККОЛИ Томас (US)

A

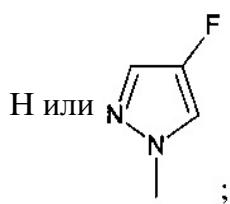
4438512015RU

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ АНГИОНЕВРОТИЧЕСКОГО ОТЕКА, ОПОСРЕДОВАННОГО
РЕЦЕПТОРАМИ БРАДИКИНИНА B₂

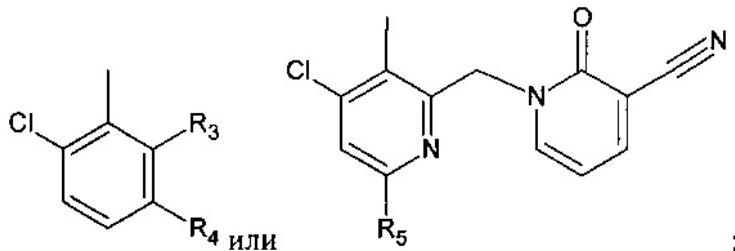
(57) Формула изобретения

1. Способ лечения ангионевротического отека, опосредованного рецепторами
брадикинина B₂, у субъекта, включающий:введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного
количество композиции, содержащей соединение, имеющее формулу (I), или его
фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, гидрат или сольват,где R₁ представляет собой

R U 2 0 1 5 1 3 8 4 4 3 A

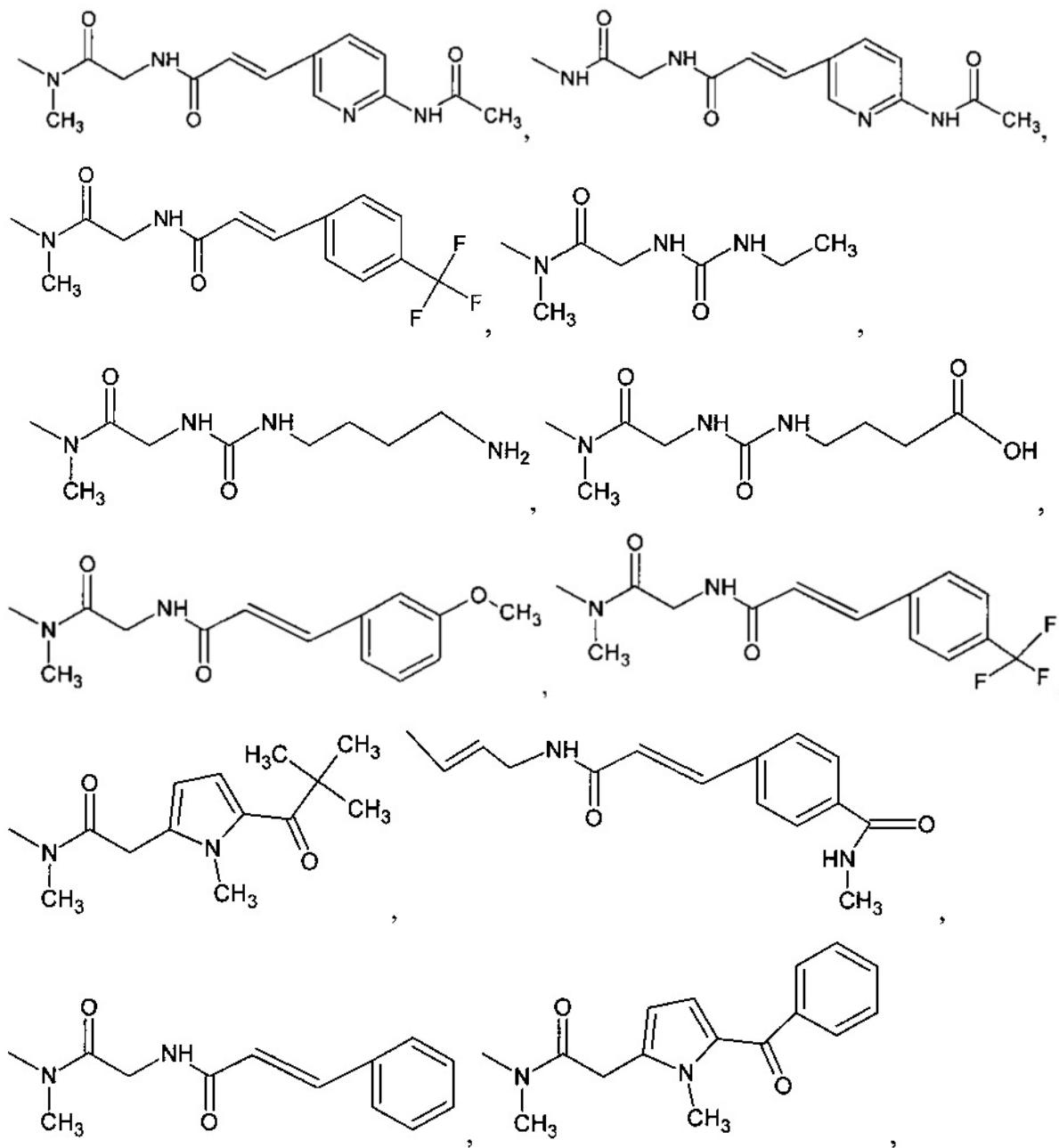


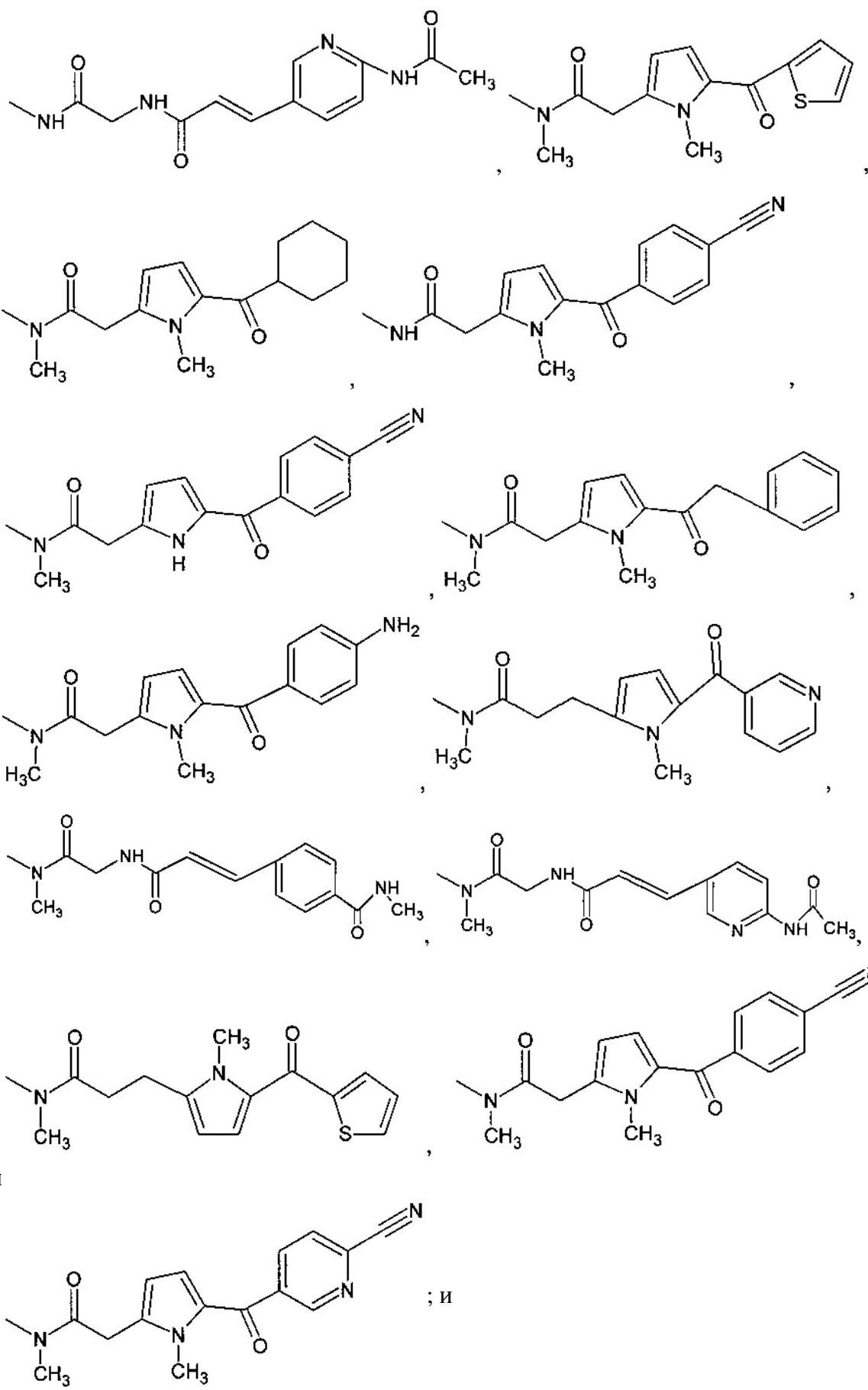
где R_2 представляет собой



где R_3 представляет собой Cl или CN;

где R_4 представляет собой





где R_5 выбран из группы, состоящей из H, метильной 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 сольваты.

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 адьювант.

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, экаллантида, свежезамороженной плазмы, С1-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, сорастворителей и веществ, регулирующих вязкость.

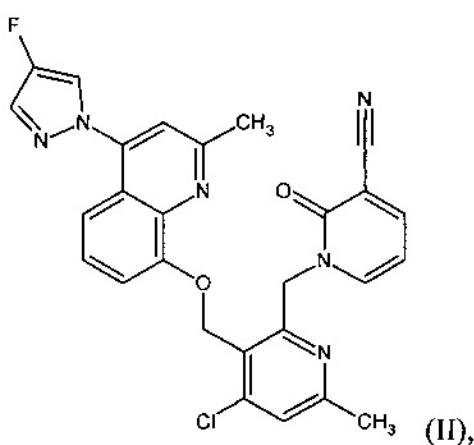
9. Способ по п. 1, отличающийся тем, что композиция представляет собой аэрозоль, крем, гель, пилюлю, капсулу, сироп, раствор или трансдермальный пластырь.

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).

14. Способ по п. 12, отличающийся тем, что композицию вводят субъекту перорально или сублингвально.

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

16. Способ по п. 12, отличающийся тем, что дополнительно включает введение субъекту икатибанта, экаллантида, свежезамороженной плазмы, С1-ингибитора или ингибитора калликреина.

17. Способ лечения ангионевротического отека, опосредованного рецепторами брадикинина В₂, у субъекта, включающий:

введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества композиции, содержащей:

11-((4-хлор-3-(((4-(4-фтор-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилхинолин-8-ил)окси)метил)-6-метилпиридин-2-ил)метил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрил;

(2E)-3-[6-(ацетиламино)пиридин-3-ил]-N-{2-[(2,4-дихлор-3-[(2-метилхинолин-8-ил)окси]метил}фенил)(метил)амино]-2-оксоэтил}проп-2-енамид;

(2E)-3-[6-(ацетиламино)пиридин-3-ил]-N-{2-[(2,4-дихлор-3-[(2-метилхинолин-8-ил)окси]метил}фенил)амино]-2-оксоэтил}проп-2-енамид;

(2E)-N-{2-[(4-хлор-2-циано-3-[(2-метилхинолин-8-ил)окси]метил}фенил)(метил)амино]-2-оксоэтил}-3-[4-(трифторметил)фенил]проп-2-енамид;

N-[4-хлор-2-циано-3-[(2-метилхинолин-8-ил)оксиметил]фенил]-2-(этилкарбамоиламино)-N-метилацетамид;

2-(4-аминобутилкарбамоиламино)-N-[4-хлор-2-циано-3-[(2-метилхинолин-8-ил)оксиметил]фенил]-N-метилацетамид;

4-[[2-[4-хлор-2-циано-N-метил-3-[(2-метилхинолин-8-ил)оксиметил]анилино]-2-оксоэтил]карбамоиламино]бутановую кислоту;

(E)-N-[2-[4-хлор-2-циано-N-метил-3-[(2-метилхинолин-8-ил)оксиметил]анилино]-2-оксоэтил]-3-(3-метоксифенил)проп-2-енамид;

(E)-N-[2-[4-хлор-2-циано-N-метил-3-[(2-метилхинолин-8-ил)оксиметил]анилино]-2-оксоэтил]-3-[4-(трифторметил)фенил]проп-2-енамид;

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

4-[(E)-3-[(Z)-3-[2,4-дихлор-3-[(2-метилхинолин-8-ил)оксиметил]фенил]проп-2-енил]амино]-3-оксопроп-1-енил]-N-метилбензамид;

(E)-N-[2-[2,4-дихлор-N-метил-3-[(2-метилхинолин-8-ил)оксиметил]анилино]-2-оксоэтил]-3-фенилпроп-2-енамида гидрохлорид;

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

(E)-3-(6-ацетамидопиридин-3-ил)-N-[2-[2,4-дихлор-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-2-[1-метил-5-(тиофен-2-карбонил)пиррол-2-ил]ацетамид;

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

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

2-[5-(4-цианобензоил)-1Н-пиррол-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-2-[1-метил-5-(2-

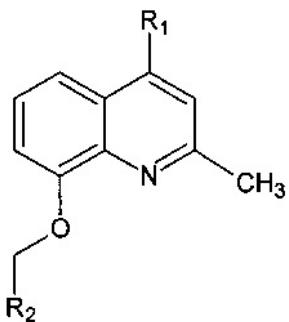
А
3
4
4
3
8
4
4
3
1
5
1
3
8
2
0
1
5
1
3
8
4
4
3
R
U

R
U
2
0
1
5
1
3
8
4
4
3
A

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

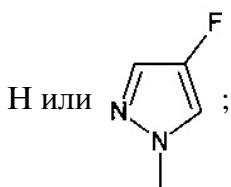
18. Способ по п. 17, отличающийся тем, что композицию вводят субъекту перорально или сублингвально.

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

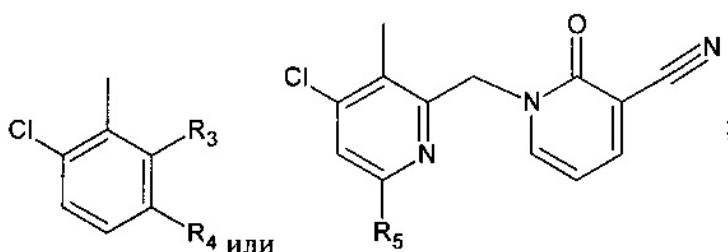


(I),

где R₁ представляет собой



где R₂ представляет собой

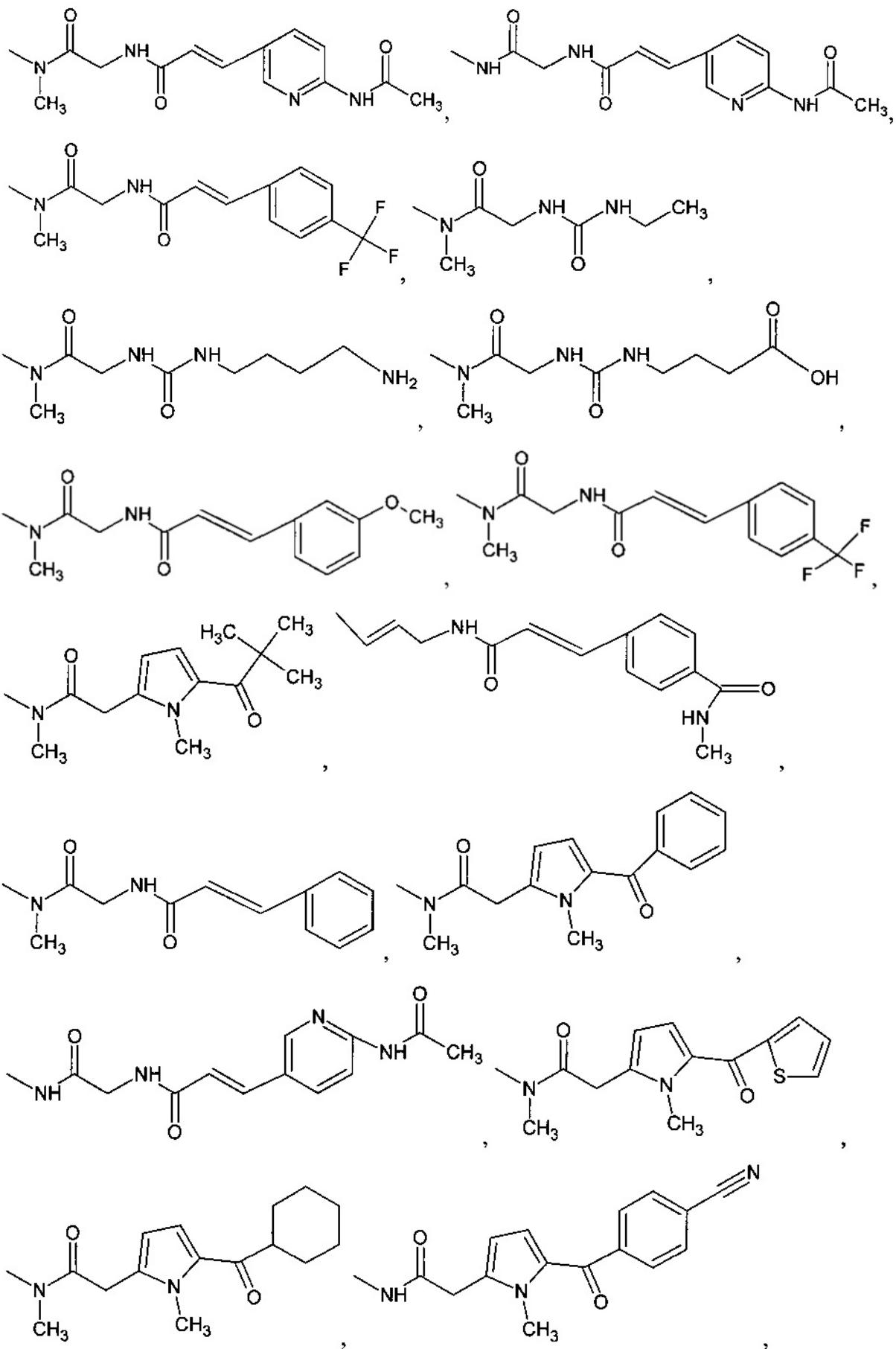


где R₃ представляет собой Cl или CN;

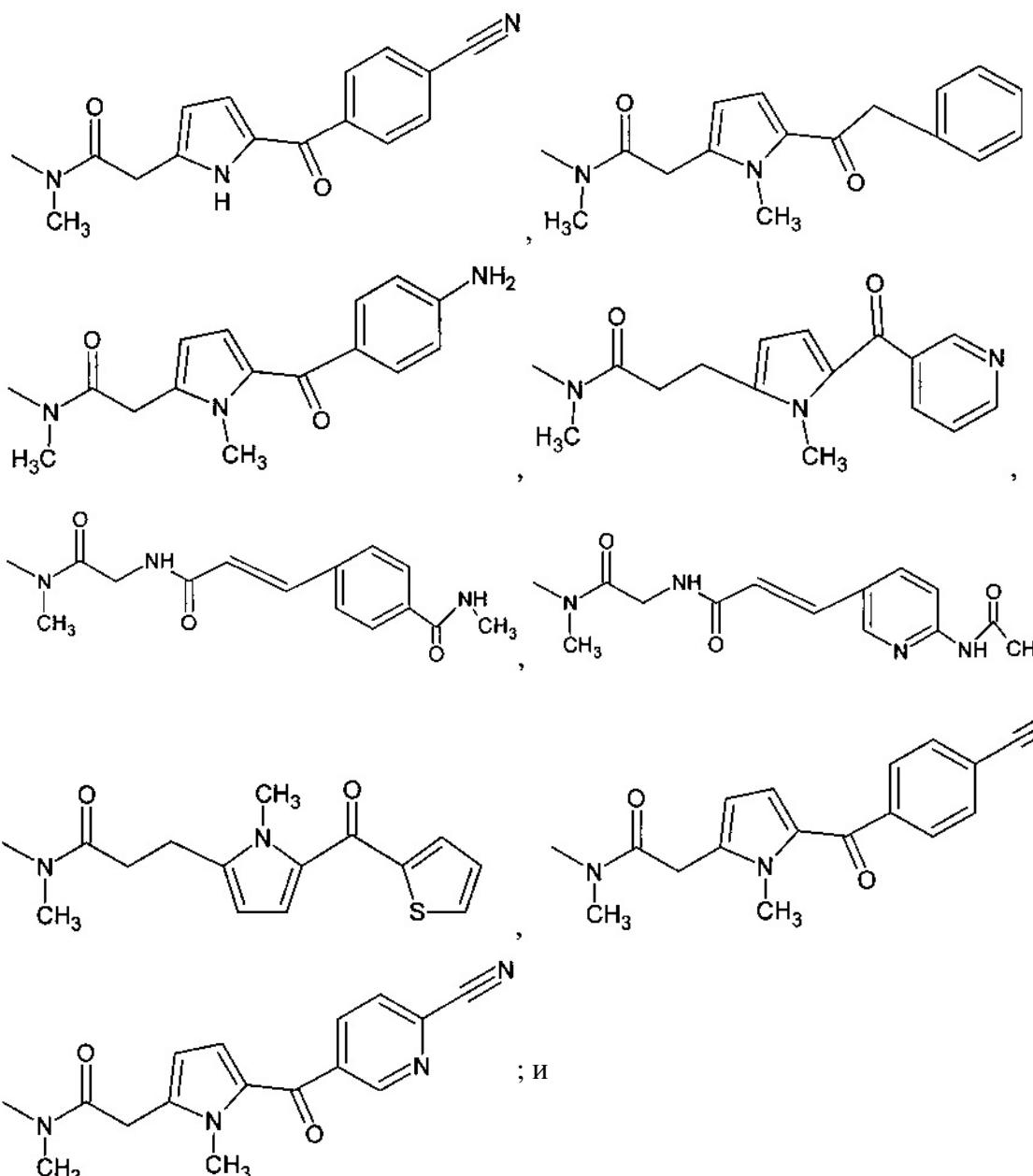
где R₄ представляет собой

R U 2 0 1 5 1 3 8 4 4 3 A

R U 2 0 1 5 1 3 8 4 4 3 A



R U 2 0 1 5 1 3 8 4 4 3 A

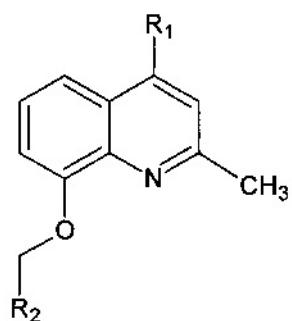


где R_5 выбран из группы, состоящей из H, металльной группы, этильной группы, пропильной группы, бутильной группы, пентильной группы или гексильной группы.

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

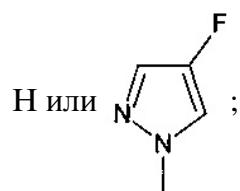
21. Состав для перорального введения по п. 19, отличающийся тем, что состав для перорального введения представляет собой дисперсию, высущенную распылением.

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 B_2 , где формула (I) представляет собой

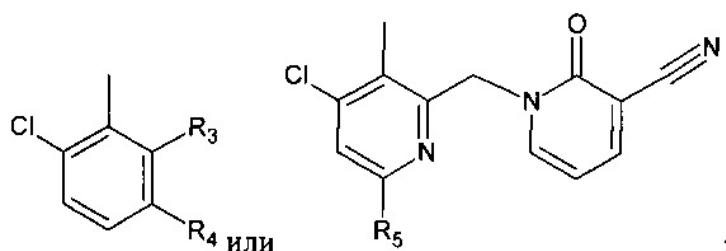


(I),

где R₁ представляет собой

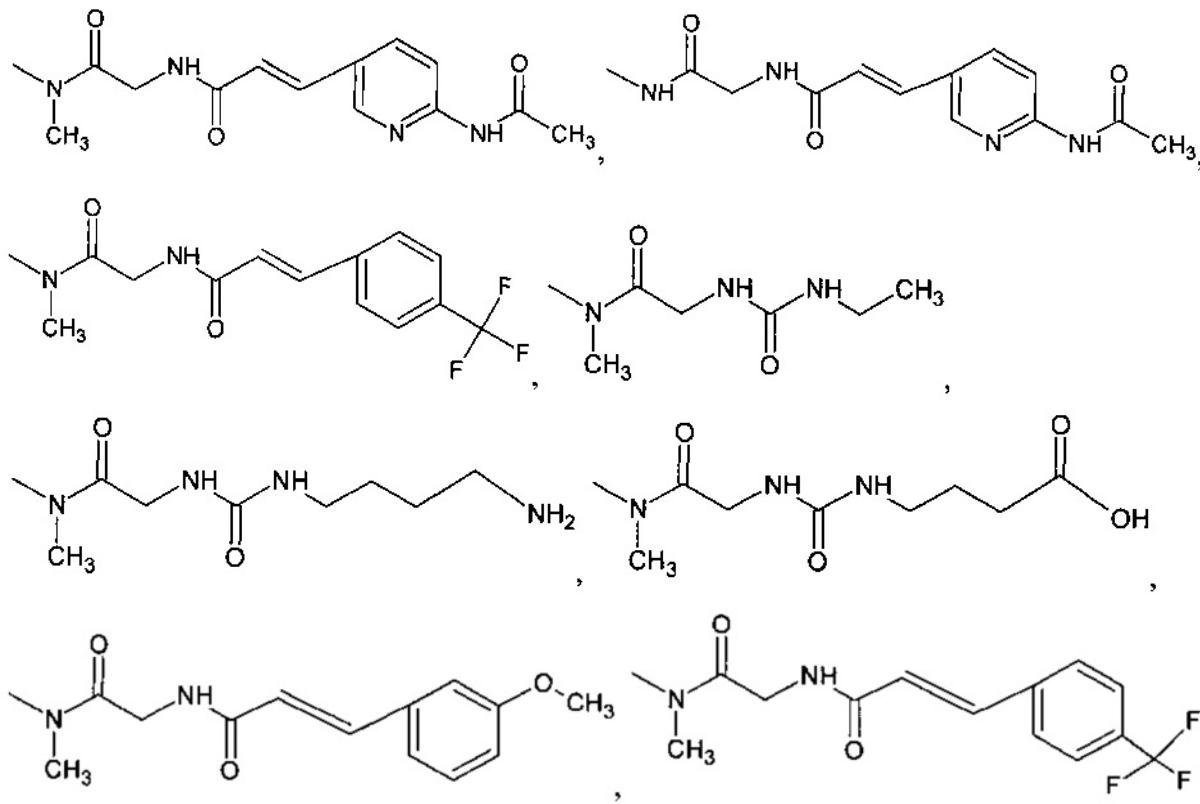


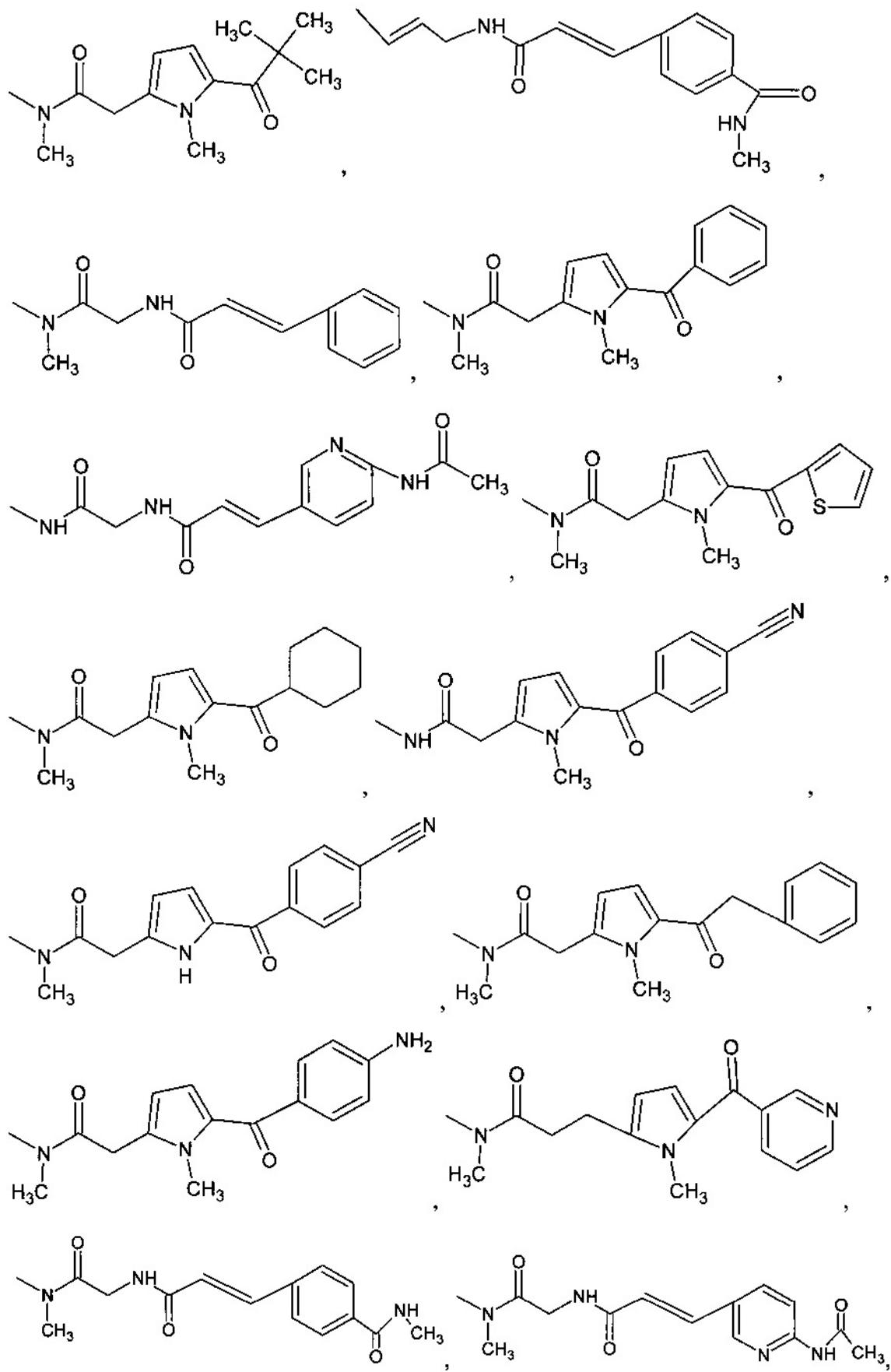
где R₂ представляет собой

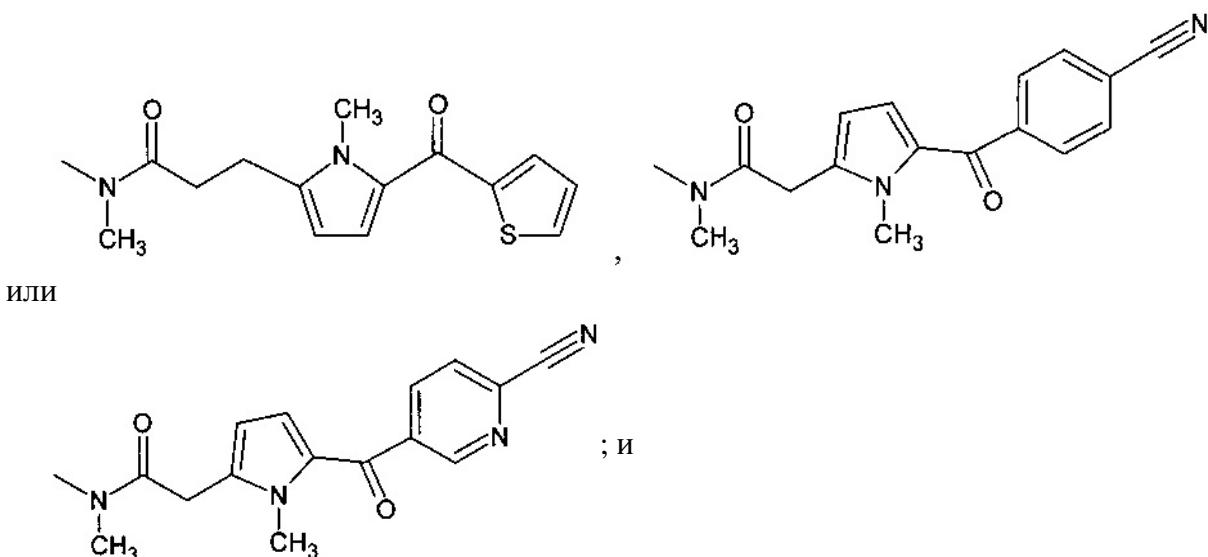


где R₃ представляет собой C1 или CN;

где R₄ представляет собой

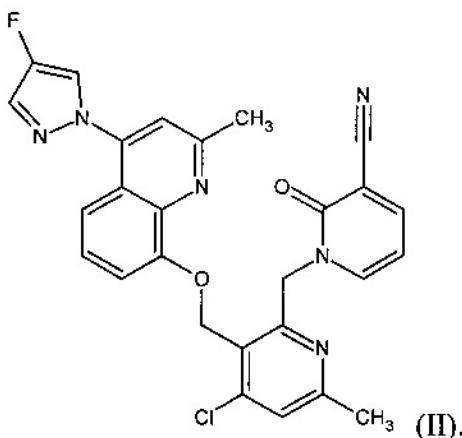






где R₅ выбран из группы, состоящей из H, метильной группы, этильной группы, пропильной группы, бутильной группы, пентильной группы или гексильной группы.

23. Состав для перорального введения, содержащий терапевтически эффективное количество соединения, имеющего формулу (II), или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, гидрата или сольваты 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



(II).

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, высушеннную распылением.