



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(51) МПК

C07C 311/09 (2006.01)
C07C 311/21 (2006.01)
C07C 311/51 (2006.01)
C07D 207/337 (2006.01)
C07D 207/34 (2006.01)
C07D 209/26 (2006.01)
C07D 209/42 (2006.01)
C07D 295/12 (2006.01)
C07D 295/13 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)

C07C 63/04 (2006.01)
C07C 59/205 (2006.01)
C07C 65/32 (2006.01)
A61K 31/18 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2005127777/04, 04.02.2004

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
04.02.2004(30) Конвенционный приоритет:
06.02.2003 EP 03002716.3

(43) Дата публикации заявки: 27.05.2006

(45) Опубликовано: 27.05.2009 Бюл. № 15

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: FR 1574570 A, 11.07.1969. Walsh D.A. et al.
«Antiinflammatory Agents. 2. Syntheses and
Antiinflammatory Activity of Substituted 2-
Aminophenylacetic Acid Derivatives», J. Med.
Chem., 1982, 25, p.446-451. Большая
медицинская энциклопедия, под ред. Б.В.
Петровского, т.21. - М.: Советская
энциклопедия, с.371-375, т.11. - М.:
Советская (см. прод.)

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: 06.09.2005(86) Заявка РСТ:
EP 2004/001021 (04.02.2004)(87) Публикация РСТ:
WO 2004/069782 (19.08.2004)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной

(72) Автор(ы):

**МОРИКОНИ Алессио (ИТ),
АЛЛЕГРЕТТИ Марчелло (ИТ),
БЕРТИНИ Риккардо (ИТ),
ЧЕСТА Мария Кандида (ИТ),
БИЗЗАРРИ Чинция (ИТ),
КОЛОТТА Франческо (ИТ)**

(73) Патентообладатель(и):

ДОМПЕ ФА.Р.МА.С.п.А. (ИТ)**(54) 2-АРИЛУКСУСНЫЕ КИСЛОТЫ, ИХ ПРОИЗВОДНЫЕ И СОДЕРЖАЩИЕ ИХ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ**

(57) Реферат:

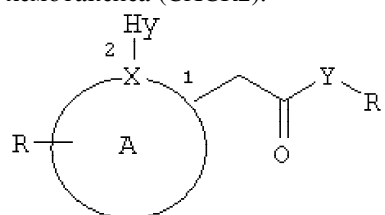
Изобретение относится к новому
применению соединений 2-арилуксусной
кислоты и амидов формулы (I) и их
фармацевтически приемлемых солей, где А
включает атом Х и представляет собой фенил
или 5-6-членное гетероароматическое кольцо,

необязательно содержащее гетероатом,
выбранный из N; цифрами 1 и 2 отмечены
соответствующие положения на кольце А;
атом Х выбран из N (азота) и С (углерода); R
означает замещающую группу на кольце А,
выбранную из: - группы в 3 (мета) положении,
выбранной из группы, включающей прямой

или разветвленный C_1-C_5 -алкил, C_2-C_5 -ацил; - группы в 4 (пара) положении, выбранной из группы, включающей C_1-C_5 -алкил, C_1-C_5 -алкансульфониламино, замещенный галогенами; Ну представляет небольшую гидрофобную группу со значением коэффициента стерической затрудненности ν в интервале между 0,5 и 0,9 (где ν представляет стерическую константу Чартона (Charton steric constant) для заместителей), включающую метил, этил, хлор, бром, группа Y выбрана из O (кислорода) и NH; когда Y означает O (кислород), R' означает H (водород); когда Y означает NH, R' выбран из групп: -H, - остатка формулы SO_2R_d , где R_d означает C_1-C_6 -алкил,

при получении лекарственного средства, являющегося ингибитором индуцированного хемотаксиса (CXCR1) или индуцированного хемотаксиса (CXCR2).

PMN
или
PMN



(I)

3 н. и 11 з.п. ф-лы, 2 табл., 4 ил.

(56) (продолжение):

энциклопедия, с.116-125, т.15. - М.: Советская энциклопедия, с.1-3, т.28. - М.: Советская энциклопедия, с.156-161, т.21. - М.: Советская энциклопедия, с.382-383, т.22. - М.: Советская энциклопедия, с.91, т.6. - М.: Советская энциклопедия, с.145. Идиопатический ретроперитонеальный фиброз. Найдено в Интернете, on-line, <http://pochemutak.ru/md/mod/tex/views/73726/>. Системные васкулиты. Найдено в Интернете, on-line, <http://www.rheumo.ru>. Поражение тонкого кишечника при ишемии-реперфузии. Найдено в Интернете, on-line, http://www.volgmed.ru/depts/patph/s/intestine_ischemia.doc.

RU 2 3 5 6 8 8 7 C 2

RU 2 3 5 6 8 8 7 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

<i>C07C 311/09</i> (2006.01)	<i>C07C 63/04</i> (2006.01)
<i>C07C 311/21</i> (2006.01)	<i>C07C 59/205</i> (2006.01)
<i>C07C 311/51</i> (2006.01)	<i>C07C 65/32</i> (2006.01)
<i>C07D 207/337</i> (2006.01)	<i>A61K 31/18</i> (2006.01)
<i>C07D 207/34</i> (2006.01)	<i>A61K 31/40</i> (2006.01)
<i>C07D 209/26</i> (2006.01)	
<i>C07D 209/42</i> (2006.01)	
<i>C07D 295/12</i> (2006.01)	
<i>C07D 295/13</i> (2006.01)	
<i>C07D 471/04</i> (2006.01)	

(12) ABSTRACT OF INVENTION(21), (22) Application: **2005127777/04, 04.02.2004**(24) Effective date for property rights:
04.02.2004(30) Priority:
06.02.2003 EP 03002716.3(43) Application published: **27.05.2006**(45) Date of publication: **27.05.2009 Bull. 15**(85) Commencement of national phase: **06.09.2005**(86) PCT application:
EP 2004/001021 (04.02.2004)(87) PCT publication:
WO 2004/069782 (19.08.2004)

Mail address:
**129090, Moskva, ul. B.Spasskaja, 25, str.3, OOO
"Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery",
pat.pov. E.E.Nazinoj**

(72) Inventor(s):

**MORIKONI Alessio (IT),
ALLEGRETTI Marchello (IT),
BERTINI Rikkardo (IT),
ChESTA Marija Kandida (IT),
BIZZARRI Chintsija (IT),
KOLOTTA Franchesko (IT)**

(73) Proprietor(s):

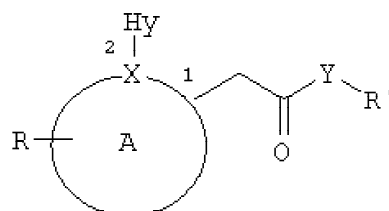
DOMPE FA.R.MA.S.p.A. (IT)

(54) 2-ARYLACETIC ACIDS, THEIR DERIVATIVES AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM

(57) Abstract:

FIELD: chemistry, pharmacology.

SUBSTANCE: present invention relates to new
use of compounds of 2-arylacetic acid and amides
with formula



(I) and their

(I)

pharmaceutically used salts, where A comprises an atom X and is phenyl or a 5-6 member heteroaromatic ring, optionally containing a heteroatom, chosen from N; corresponding positions on ring A are marked by numbers 1 and 2; atom X is chosen from N (nitrogen) and C (carbon); R represents a substituting group on ring A, chosen from: a group in 3 (meta) positions, chosen from a group comprising straight or branched C₁-C₅-alkyl, C

$_2$ -C $_5$ -acyl; a group in 4 (para) positions, chosen from a group, comprising C $_1$ -C $_5$ -alkyl, C $_1$ -C $_5$ -alkanesulphonylamino, substituted with halogens; Hy represents a small hydrophobic group with steric inhibition constant ν between 0.5 and 0.9 (where ν is Charton steric constant for substitutes), comprising methyl, ethyl, chlorine, bromine, group Y chosen from O (oxygen) and NH; when Y represents O (oxygen), R' represents H

(hydrogen); when Y represents NH, R' is chosen from groups: -H, - residue with formula SO $_2$ Rd, where Rd represents C $_1$ -C $_6$ -alkyl. The invention can be used in making medicinal agents, which are inhibitors of induced IL-8 PMN chemotaxis (CXCR1) or induced GRO- α PMN chemotaxis (CXCR2).

EFFECT: new use of compounds of 2-arylacetic acid and amides and their pharmaceutically used salts.

14 cl, 2 tbl, 44 ex, 4 dwg

R U 2 3 5 6 8 8 7 C 2

R U 2 3 5 6 8 8 7 C 2

Краткое описание изобретения

Настоящее изобретение относится к 2-арилуксусным кислотам и их производным, к содержащим их фармацевтическим композициям, которые используют для предупреждения и лечения повреждений тканей вследствие осложненного рекрутинга полиморфно-ядерных нейтрофил (ПМК лейкоцитов) на месте воспаления. В частности, изобретение относится к 2-фенилуксусной кислоте и ее производным, используемым для лечения IL-8 опосредованных заболеваний, таких как псориаз, язвенный колит, ХОБЛ, и нарушений, вызванных ишемией и реперфузией.

Предпосылки создания изобретения

На химическое стимулирование (при стимулировании веществами, называемыми хемокинами) реагируют конкретные клетки крови (макрофаги, гранулоциты, нейтрофилы, полиморфно-ядерные), мигрируя вдоль концентрационного градиента стимулирующего агента в процессе, называемом хемотаксис. Основные известные стимулирующие агенты или хемокины представлены продуктами распада комплемента C5a, некоторыми N-формилпептидами, образованными при лизисе бактериальной поверхности, или пептидами синтетического происхождения, такими как формилметиониллейцилфенилаланин (f-MLP), и главным образом рядом цитокинов, включая интерлейкин-8 (IL-8, также называемый CXCL8). Интерлейкин-8 представляет собой эндогенный хемотактический фактор, образованный большинством ядерных клеток, таких как фибробласты и макрофаги. В некоторых патологических состояниях, отличающихся осложненным рекрутментом нейтрофилов, более сильное повреждение тканей на месте связано с инфильтрацией нейтрофильных клеток. Недавно была широко освещена роль нейтрофильной активации при определении повреждения, связанного с постишемической реперфузией и легочной гипероксией.

Биологическая активность IL-8 опосредована взаимодействием интерлейкина с мембранными рецепторами CXCR1 и CXCR2, которые принадлежат семейству семи трансмембранных рецепторов, выраженных на поверхности человеческих нейтрофилов, и определенных типов Т-клеток (L. Xu et al., J. Leukocyte Biol., 57, 335, 1995). Известны селективные лиганды, которые могут распознавать между CXCR1 и CXCR2: GRO- α является примером CXCR2 селективного хемотактического фактора.

Потенциальная патогенная роль IL-8 в легочных заболеваниях (воспаление легких, синдром острого респираторного заболевания, астма, хроническое воспаление легких и фиброзный цистит) и особенно в патогенезе ХОБЛ (хронической обструктивной болезни легких) через рецептор CXCR2 подробно рассмотрена (D. W.P. Nay and H.M. Sarau., Current Opinion in Pharmacology 2001, 1:242-247).

Характеристическая нейтрофильная аккумуляция происходит в остром и хроническом патологическом состоянии, например в сильно воспаленных и неподдающихся терапии областях псориазных поражений. Нейтрофилы хемотактически притягиваются и активируются за счет синергического действия хемокинов, IL-8 и Gro- α , выделяемых стимулированными кератиноцитами, а также C5a/C5a-desArg фракции, образуемой в результате альтернативной комплементарной активации (T. Terui et al., Exp. Dermatol., 9, 1, 2000).

Новые классы сильнодействующих и селективных ингибиторов биологической активности IL-8 (амиды R-2-арилпропионовой кислоты и N-ацилсульфонамиды) описаны как эффективные ингибиторы индуцированного IL-8 нейтрофилами хемотаксиса и дегрануляции (WO 01/58852; WO 00/24710). Кроме того, описаны новые

подклассы R и S 2-фенилпропионовых кислот (WO 03/043625) как сильнодействующие ингибиторы IL-8, полностью лишённые нежелательного ингибирующего действия энзима цикло-оксигеназы (ЦОК). Ингибирование синтеза простагландина, обусловленное ингибированием ЦОК, в действительности включает увеличение образования цитокина, который приводит к усилению нежелательных про-воспалительных эффектов нейтрофилов.

Подробное описание изобретения

Исследования медицинской химии показали существенную роль метильной группы на пропионовой цепочке 2-арилпропионовых кислот в проявлении ими их ингибирующего IL-8 действия.

Авторы изобретения действительно показали, что 2-[4-изобутилфенил]уксусная кислота (ибуфенак) и 2-[3-бензоилфенил]уксусная кислота (кетофенак), хорошо известные ингибиторы ЦОК, принадлежащие к семейству фенилуксусных кислот, не проявляют никакого ингибирующего IL-8 действия, которое, в отличие от этого, проявляется в сильнодействующих соответствующих фенилпропионовых кислотах, таких как ибупрофен и кетопрофен.

Обычно у 2-фенилуксусных кислот и их производных, таких как амиды и сульфонамиды, отсутствует любое ингибирующее IL-8 действие, и это подтверждает существенную роль метильной группы в соответствующих 2-фенилпропионовых производных.

Авторы настоящего изобретения завершили SAR исследования на различных классах 2-арилпропионовых кислот и производных, описанных выше, которые позволили точно выявить фармакофорную структуру, присущую всем этим новым классам ингибиторов IL-8.

Фармакофор определяется как совокупность стерических и электронных требований к классу биологически активных соединений, необходимых для обеспечения биологической активности; обычно фармакофор можно рассматривать как совокупность стерических и электронных требований, необходимых для обеспечения положительных взаимодействий между биологически активной молекулой и ее мишенью. Предположение, при изучении фармакофора, состоит в том, что все соединения в обучающей последовательности разделяют тот же механизм и взаимодействуют с той же биологической мишенью.

Авторы изобретения определили две фармакофорные модели: первую модель, обеспечивающую биологическую активность ингибиторов IL-8, селективно действующих на опосредованный CXCR1 путь метаболизма (далее по тексту CXCR1 ингибиторы), и во вторую модель, представляющую стерический и электронный рекрутинг ингибиторов IL-8, двойственно действующих на опосредованные CXCR1 и CXCR2 пути метаболизма (далее по тексту CXCR1/CXCR2 ингибиторы). Эти две модели отвечают за наблюдаемые зависимости активности от структуры, поскольку все испытанные неактивные молекулы напротив двух полных фармакофорных гипотез либо отличаются отсутствием значительных признаков наложения (непригодная), либо отвечают фармакофорной гипотезе в высоко энергетических конформациях. Две вновь найденные фармакофорные модели разделяют четыре из соответственно пяти и шести признаков; эти четыре признака полностью совмещаются в химическом пространстве 3D. Схема общей части фармакофорных моделей показана на фиг.1.

Описание чертежей

На фиг.1 графически показаны четыре общих отличительных признака

фармакофоров соответственно ингибиторов CXCR1 и ингибиторов CXCR1/CXCR2. Следующие типы отличительных признаков входят в фармакофорную часть: два акцептора водородных связей, одна ароматическая гидрофобность и одна алифатическая гидрофобность. Гидрофобные части (ароматическая и алифатическая) представлены сферами радиусом 1,7 Ангстрем. Акцептор водородных связей представлен векторной функцией, состоящей из двух сфер, чьи центры тяжести отстоят на 3,0 Ангстрема. Более мелкая (радиусом 1,7 Ангстрем) сфера определяет положение атома акцептора водородных связей на лиганде, а более крупная сфера (2,3 Ангстрем) определяет проекцию точки акцептора водородной связи от места рецептора. Сплошная сфера представляет точное расположение в пространстве 3D метильной группы фенилпропионового остатка.

На фиг.2 представлено наложение следующих арилпропионовых производных:

R(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионовая кислота; R(-) 2-(4-изобутилфенил)пропионилметансульфонамид; R(-)-N-(2'-гидроксиэтоксиэтил)-2-(4-изобутилфенил)пропионамид. Сплошная сфера представляет точное расположение в 3D пространстве метильной группы фенилпропионового остатка.

На фиг.3 представлено наложение следующих арилуксусных производных: (2-метил-4-изобутилфенил)уксусная кислота; (2-метил-4-изобутилфенил)ацетилметансульфонамид; (2-метил-4-изобутилфенил)ацетамид.

На фиг.4 показано наложение следующих арилуксусных производных: (5-бензоил-1-метил-1Н-пиррол-2-ил)уксусная кислота; (1-бензоил-2-метил-1Н-индол-3-ил)ацетилметансульфонамид; (2-хлор-3-бензоилфенил)ацетамид.

Получение фармакофора осуществляли с применением программного обеспечения Catalyst™, version 4.7 (Molecular Simulations, Inc., San Diego, CA), которое предназначено идентифицировать общие конфигурации активных молекул по их химическим признакам. Конфигурация представляет собой набор относительных положений в 3D пространстве, каждое из которых связано с типом признака. Все соединения в обучающей последовательности описаны в терминах их химических функций, связанных с 3D пространством. Кроме того, каждый химический фрагмент может быть рассмотрен программой как более чем один признак, на базе установленного сходства. Например, ароматическое кольцо может «установить» оба гидрофобных взаимодействия и π - π взаимодействия в целевом узле, и это различное поведение относят к различным признакам (гидрофобным, гидрофобным ароматическим). Функциональная группа в молекуле может быть связана с более чем одним признаком, в зависимости от ее химических и физических свойств, и различные функциональные группы могут демонстрировать схожесть свойств при взаимодействии с целью, картируя таким образом тот же признак.

Анализ определений признаков и выбор признаков представляют собой решающую стадию построения гипотезы фармакофора. Хорошо известно, что наиболее важные силы, включенные в молекулярное распознавание, представлены электростатическими взаимодействиями, водородными связями и гидрофобными взаимодействиями. Авторами изобретения приняты определения нескольких признаков, относящихся к химической природе группы по способности осуществлять конкретные взаимодействия, ответственные за биологическую активность.

Определения признаков

Акцептор водородной связи (АВС) (липид)

Признак, связанный с липидным акцептором водородных связей, характеризуется следующими типами атомов или групп атомов, которые представляют собой доступные с поверхности атомы азота, кислорода или серы (за исключением атомов высшей валентности), которые имеют одну пару и заряд меньше или равный нулю.

Поскольку рассматривается липидное окружение, все основные амины (первичные, вторичные и третичные) включены в определение. Водородная связь представляет собой сильно направленное взаимодействие, этот признак косвенно связан с теоретическим положением соответствующего донора водорода. Положения трех водородных связей рассматриваются, например, на карбонильной группе (акцепторе), две первые - вдоль идеальных положений одиночных пар и третья - вдоль направления связи $C=O$.

Гидрофобность (алифатическая, ароматическая)

Признак гидрофобности определяется как непрерывная совокупность атомов, которые не являются соседними ни с какой концентрацией заряда (заряженными атомами или электроотрицательными атомами), в конформационном варианте структуры, в котором атомы являются поверхностно доступными, включая фенил, циклоалкил, изопропил и метил.

Тем не менее необходимо было различить признак ароматической гидрофобности от признака алифатической гидрофобности, чтобы установить удовлетворительную корреляцию с биологическими результатами. Первый учитывает только ароматические атомы, последний учитывает только алифатические атомы.

Считается, что молекула отвечает конфигурации, только если обладает набором относительных признаков и конкретной конформацией, так что ее признаки могут быть наложены на соответствующие «идеальные» положения. Набор признаков можно рассматривать как наложенный, если каждый признак лежит в пределах конкретного расстояния с учетом допуска от идеальной точки.

Координаты абсолютных сферических CENTROID каждого признака перечислены ниже:

Ароматическая гидрофобность имеет декартовы координаты +2,588; +0,613; -1,940 соответственно вдоль осей XYZ.

Алифатическая гидрофобность имеет декартовы координаты +1,788; +2,693; +1,260 соответственно вдоль осей XYZ.

Проецированная точка 1 акцептора водородной связи имеет декартовы координаты -2,713; +2,333; +2,840 соответственно вдоль осей XYZ.

Положение 1 акцептора водородной связи имеет декартовы координаты -0,233; 0,936, +1,877 соответственно вдоль осей XYZ.

Проецированная точка 2 акцептора водородной связи (необязательная) имеет декартовы координаты

-5,013; -1,188; -0,400 соответственно вдоль осей XYZ.

Исходная точка 2 акцептора водородной связи (необязательная) имеет декартовы координаты

-2,688; -1,514, +1,472 соответственно вдоль осей XYZ.

Картирование первых трех признаков (алифатической гидрофобности, ароматической гидрофобности, акцептора водородной связи 1) является определяющим для биологической ингибирующей IL-8 активности класса; четвертый признак (акцептор водородной связи 2) может быть необязательно картирован

молекулами класса, но присутствие акцептора водородной связи второй группы не является необходимым.

На все расстояния между химическими признаками установлены допуски +0,5 Ангстрем и на все геометрические углы установлены допуски ± 20 градусов.

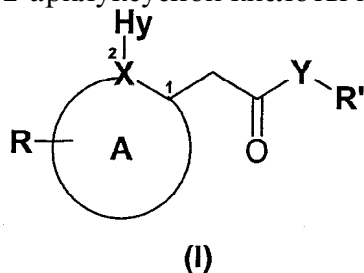
Как рассмотрено выше, необходимы другие фармакофорные точки, чтобы завершить фармакофорный анализ, но их описание не относится к предмету настоящего изобретения. Наблюдаемая CXR1/CXR2 селективность в классе строго связана со способностью ингибиторов соответствовать конкретным точкам в необщей части фармакофора.

Наоборот, если речь идет об общей части фармакофора, общий принцип наложения наблюдается для ингибиторов CXR1 и ингибиторов CXR1/CXR2, принадлежащих классам 2-фенилпропионовых кислот, 2-фенилпропионилсульфонамидов и 2-фенилпропионамидов, как показано на фиг.2. Сплошные сферы представляют точное расположение в пространстве 3D метильных групп фенилпропионового фрагмента.

В восстановленных лигандах, которые частично или полностью картируют эту гипотезу (фиг.2), фенильный остаток 2-фенилпропионовой химической структуры всегда очень хорошо соответствуют признаку ароматической гидрофобности; признак акцептора водородной связи (ABC) 1 довольно хорошо подтверждается карбонильным кислородом пропионильного остатка; признак акцептора водородной связи (ABC) 2 необязательно подтверждается атомом второго акцептора водородной связи на остатке, соединенном с амидным или сульфонамидным азотом; признак алифатической гидрофобности наглядно подтверждается метильной группой пропионильного остатка. Фенилукусусные кислоты и производные в свете вышеизложенных соображений не соответствуют фармакофорной гипотезе, поскольку определяющий признак алифатической гидрофобности, представленный сплошной сферой на фиг.2, отсутствует в химической структуре.

Авторы изобретения установили, что выбранные подклассы 2-арилукусусных кислот и их производные, которые не содержат метильной группы в пропионильном остатке, проявляют неожиданную способность эффективно ингибировать опосредованный IL-8 хемотаксис и дегрануляцию нейтрофилов.

Таким образом, настоящее изобретение относится к применению соединений 2-арилукусусной кислоты и производных формулы (I):



и их фармацевтически приемлемых солей,
где

A включает атом X и представляет собой 5-6-членное ароматическое или гетероароматическое кольцо, необязательно содержащее гетероатом, или дополнительный гетероатом, когда X означает N, выбранный из N (азота), O (кислорода), S (серы); 5-6-членное ароматическое или гетероароматическое кольцо необязательно конденсировано со вторым кольцом с образованием бициклических ароматических или гетероароматических структур;

цифрами 1 и 2 отмечены соответствующие положения на кольце А;

атом Х выбран из N (азота) и С (углерода);

R означает замещающую группу на кольце А, выбранную из:

- группы в 3 (мета) положении, выбранной из групп: прямой или разветвленный C_1-C_5 алкил, C_2-C_5 -алкенил или C_2-C_5 -алкинил, замещенный или незамещенный фенил, прямой или разветвленный C_1-C_5 гидроксиалкил, C_2-C_5 -ацил, замещенный или незамещенный бензоил;

- группы в 4 (пара) положении, выбранной из групп: C_1-C_5 -алкил, C_2-C_5 -алкенил или C_2-C_5 -алкинил, C_3-C_6 -циклоалкил, C_1-C_5 -ацилокси, замещенный или незамещенный бензоилокси, C_1-C_5 -ациламино, замещенный или незамещенный бензоиламино, C_1-C_5 -сульфилокси, замещенный или незамещенный бензолсульфилокси, C_1-C_5 -алкансульфониламино, замещенный или незамещенный бензолсульфониламино, C_1-C_5 -алкансульфонилметил, замещенный или незамещенный бензолсульфонилметил, 2-фурил; 3-тетрагидрофурил; 2-тиофенил; 2-тетрагидротиофенил или C_1-C_8 -алканоил, циклоалканоил или арилалканоил- C_1-C_5 -алкиламино;

Ну представляет небольшую гидрофобную группу со значением коэффициента стерической затрудненности ν в интервале между 0,5 и 0,9 Е (где ν представляет стерическую константу Чартона (Charton steric constant) для заместителей), включающую метил, этил, хлор, бром, метокси, трифторметил;

группа Y выбрана из О (кислорода) и NH;

когда Y означает О (кислород), R' означает Н (водород);

когда Y означает NH, R' выбран из групп:

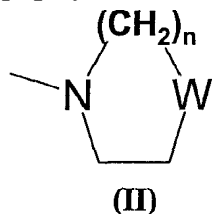
-H, C_1-C_5 -алкил, C_1-C_5 -циклоалкил, C_1-C_5 -алкенил;

-остатка аминокислоты, включающего прямой или разветвленный C_1-C_6 -алкил, C_1-C_6 -циклоалкил, C_1-C_6 -алкенил, фенилалкил, замещенный одной или несколькими карбокси (COOH) группами;

- остатка аминокислоты, включающего прямой или разветвленный C_1-C_6 -алкил, C_1-C_6 -циклоалкил, C_1-C_6 -алкенил, фенилалкил, содержащий в цепи гетероатом, выбранный из кислорода и серы, и одну или несколько карбокси (COOH) групп;

- остатка формулы $-CH_2-CH_2-Z-(CH_2-CH_2O)_nR''$, где R'' представляет собой Н или C_1-C_5 -алкил, n означает целое число от 0 до 2 и Z означает кислород или серу;

-остатка формулы $-(CH_2)_n-NRaRb$, где n означает целое число от 0 до 5 и каждый из радикалов Ra и Rb, который может быть одинаковым или различным, представляет собой C_1-C_6 -алкил, C_1-C_6 -алкенил или альтернативно радикалы Ra и Rb, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3 - 7-членный гетерцикл формулы (II)



- где W означает простую связь, CH_2 , O, S или N-Rc, где Rc означает H, C_1-C_6 -алкил или C_1-C_6 -алкилфенил;

- остатка OR'' , где R'' означает H, метил, карбоксиметил;
 - остатка формулы SO_2R_d , где R_d означает C_1-C_6 -алкил, C_1-C_6 -циклоалкил,
 C_1-C_6 -алкенил;

при получении лекарственного средства для ингибирования индуцированного IL-8 PMN хемотаксиса человека.

Ароматическое кольцо в А группе может быть необязательно замещено дополнительными группами, такими как C_1-C_5 -алкил или галоген.

Термин «замещенный» в вышеуказанных определениях означает остаток, замещенный группой, выбранной из числа таких групп, как C_1-C_5 -алкил, галоген, гидроксильная, C_1-C_5 -алкокси, амино, C_1-C_5 -алкиламино, нитро или цианогруппа.

Предпочтительными А группами в соединениях формулы (I) являются ароматические или гетероароматические кольца, выбранные из числа таких групп, как бензол, нафталин, пиридин, пиримидин, пиррол, имидазол, фуран, тиафен, индол и 7-аза-индол.

Предпочтительными соединениями формул (I) являются те, в которых группа YR' означает OH;

предпочтительными R' группами, когда Y означает NH, являются:

- аминокислотный остаток глицина, β -аланина, γ -аминомасляной кислоты или остатки L- α -аминокислоты, выбранные в группе L-аланин, валин, лейцин, изолейцин, нор-лейцин, фенилаланин, S-метилцистеин, метионин;

- остаток формулы $-CH_2-CH_2-O-(CH_2-CH_2O)R''$, где R'' означает H или C_1-C_5 -алкил;

- остаток формулы $-(CH_2)_n-NRaRb$, где n означает целое число от 2 до трех, более предпочтительно - 3, и группа NRaRb означает N,N-диметиламин, N,N-диэтиламин, 1-пиперидил, 4-морфолил, 1-пирролидил, 1-пиперазинил, 1-(4-метил)пиперазинил;

- остаток OR' , в котором R' означает H, метил;

остаток формулы SO_2R_d , где R_d означает метил, этил или изопропил.

Предпочтительными R группами в соединениях формулы (I) являются 3'-бензоил, 3'-(4-хлорбензоил), 3'-(4-метилбензоил), 3'-ацетил, 3'-пропионил, 3'-изобутирил, 3'-этил, 3'-изопропил, 4'-изобутил, 4'-трифторметансульфонилокси, 4'-бензолсульфонилокси, 4'-трифторметансульфониламино, 4'-бензолсульфониламино, 4'-бензолсульфонилметил, 4'-ацетилокси, 4'-пропионилокси, 4'-бензоилокси, 4'-ацетиламино, 4'-пропиониламино, 4'-бензоиламино.

Предпочтительными Ну группами в соединениях формулы (I) являются метил, этил, хлор, бром, метокси, трифторметил.

Особенно предпочтительным является применение соединений, выбранных из числа следующих:

(3-бензоил-2-метилфенил)уксусная кислота

(2-хлор-3-пропионилфенил)уксусная кислота

(3-изопропил-2-метилфенил)уксусная кислота

(4-изобутил-2-метилфенил)уксусная кислота

{2-метил-4-[(фенилсульфонил)амино]фенил}уксусная кислота

{2-метил-4-[(трифторметансульфонил)амино]фенил}уксусная кислота

{2-хлор-4-[(трифторметансульфонил)окси]фенил}уксусная кислота

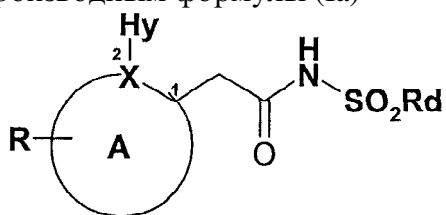
(5-ацетил-1-метил-1H-пиррол-2-ил)уксусная кислота

[1-метил-5-(4-метилбензоил)-1H-пиррол-2-ил]уксусная кислота

(5-бензоил-1-метил-1H-пиррол-2-ил)уксусная кислота

[1-метил-5-(4-хлорбензоил)-1Н-пиррол-2-ил]уксусная кислота
 (5-изобутирил-1-метил-1Н-пиррол-2-ил)уксусная кислота
 (1-бензоил-2-метил-1Н-пиррол-3-ил)уксусная кислота
 (1-бензоил-2-хлор-1Н-пиррол-3-ил)уксусная кислота
 (1-бензоил-2-метил-1Н-индол-3-ил)уксусная кислота
 [1-(4-хлорбензоил)-2-метил-1Н-индол-3-ил]уксусная кислота
 (1-изопропил-2-метил-1Н-пиррол[2,3-*b*]пиридин-3-ил)уксусная кислота
 (3-бензоил-2-метоксифенил)уксусная кислота
 (5-ацетил-1-метил-1Н-пиррол-2-ил)ацетамид
 (5-ацетил-1-метил-1Н-пиррол-2-ил)-N-карбоксиметилацетамид
 (S)(5-ацетил-1-метил-1Н-пиррол-2-ил)-N-(2-карбоксиэтил) ацетамид
 (5-ацетил-1-метил-1Н-пиррол-2-ил)-N-(3-диметиламинопропил) ацетамид
 (S)(5-ацетил-1-метил-1Н-пиррол-2-ил)-N-(1-карбокси-2-метоксиэтил)ацетамид
 (4-изобутил-2-метилфенил)ацетамид
 (2-хлор-3-пропионилфенил)-N-(3-диметиламиноэтил)ацетамид
 (3-изопропил-2-метилфенил)-N-[3-(1-пиперидинил)пропил]ацетамид
 (3-бензоил-2-метилфенил)ацетамид
 (1-бензоил-2-метил-1Н-индол-3-ил)ацетамид
 (1-бензоил-2-метил-1Н-индол-3-ил)-N-(3-диметиламинопропил)ацетамид
 [1-(4-хлорбензоил)-2-метил-1Н-индол-3-ил]ацетамид
 [1-(4-хлорбензоил)-5-метокси-2-метил-1Н-индол-3-ил]ацетамид
 {2-хлор-4-[(трифторметансульфонил)окси]фенил}-N-
 (2-гидроксиэтоксиэтил)ацетамид
 (1-бензоил-2-метил-1Н-пиррол-3-ил)-N-(2-метоксиэтил)ацетамид
 (1-бензоил-2-хлор-1Н-пиррол-3-ил)-N-[3-(1-морфолино)пропил]ацетамид
 (5-изобутирил-1-метил-1Н-пиррол-2-ил)ацетамид
 (5-бензоил-1-метил-1Н-пиррол-2-ил)-N-(2-карбоксиметил)ацетамид
 [1-метил-5-(4-хлорбензоил)-1Н-пиррол-2-ил]-N-(2-гидроксиэтоксиэтил)ацетамид
 [1-метил-5-(4-хлорбензоил)-1Н-пиррол-2-ил]ацетамид
 {2-метил-4-[(фенилсульфонил)амино]фенил}-N-(3-диметиламинопропил)ацетамид
 (3-бензоил-2-метоксифенил)ацетамид.

Настоящее изобретение также относится к новым 2-арилуксусным кислотам и производным формулы (Ia)



(Ia)

и их фармацевтически приемлемым солям;
 где:
 А включает атом X и представляет собой 5-6-членное ароматическое или гетероароматическое кольцо, необязательно включающее гетероатом, или дополнительный гетероатом, когда X означает N, выбранный из N(азота), O (кислорода), S (серы); и 5-6-членное ароматическое или гетероароматическое кольцо необязательно конденсировано со вторым кольцом с образованием бициклических ароматических или гетероароматических структур;

цифрами 1 и 2 отмечены соответствующие положения на кольце А;

атом Х выбран из N (азота) и С (углерода);

R означает замещающую группу на кольце А, выбранную из:

- группы в 3 (мета) положении, выбранной из групп: прямой или разветвленный C_1 - C_5 алкил, C_2 - C_5 -алкенил или C_2 - C_5 -алкинил, замещенный или незамещенный фенил, прямой или разветвленный C_1 - C_5 гидроксиалкил, C_2 - C_5 -ацил, замещенный или незамещенный бензоил;

- группы в 4 (пара) положении, выбранной из групп: C_1 - C_5 алкил, C_2 - C_5 -алкенил или C_2 - C_5 -алкинил, C_3 - C_6 -циклоалкил, C_1 - C_5 -ацилокси, замещенный или незамещенный бензоилокси, C_1 - C_5 -ациламино, замещенный или незамещенный бензоиламино, C_1 - C_5 -сульфонилокси, замещенный или незамещенный бензолсульфонилокси, C_1 - C_5 -алкансульфониламино, замещенный или незамещенный бензолсульфониламино, C_1 - C_5 -алкансульфонилметил, замещенный или незамещенный бензолсульфонилметил, 2-фурил; 3-тетрагидрофурил; 2-тиофенил; 2-тетрагидротиофенил или C_1 - C_8 -алканоил, циклоалканоил или арилалканоил- C_1 - C_5 -алкиламино, таких как ацетил-N-метиламино, пивалоил-N-этиламино.

Ну представляет собой небольшую гидрофобную группу со значением коэффициента стерической затрудненности ν в интервале между 0,5 и 0,9 Е (где ν представляет стерическую константу Чартона (Charton) для заместителей), включающую метил, этил, хлор, бром, метокси, трифторметил;

Rd означает C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -циклоалкил, C_1 - C_6 -алкенил.

Предпочтительными соединениями формулы (Ia) являются те, в которых А означает бензол, пиридин, пиримидин, пиррол, имидазол, фуран, тиофен, индол;

Rd представляет собой метил, этил или изопропил;

Ну выбран из метила, этила, хлора, брома, метокси, трифторметила.

Особенно предпочтительными соединениями настоящего изобретения являются:

(5-ацетил-1-метил-1Н-пиррол-2-ил)ацетил метансульфонамид

(4-изобутил-2-метилфенил)ацетил метансульфонамид

{2-метил-4-[(трифторметансульфонил)амино]фенил}ацетил метансульфонамид

[1-метил-5-(4-метилбензоил)-1Н-пиррол-2-ил]ацетилметансульфонамид.

Соединения формулы (Ia), в которых Rd имеет вышеуказанные значения, получают преобразованием соединения формулы (I), в которой YR' означает ОН, в реакционноспособное промежуточное соединение, такое как ацилгалогенид, предпочтительно - ацилхлорид, или известный «активный сложный эфир», предпочтительно - бензотриазолиловый сложный эфир, и осуществлением взаимодействия с соединением формулы NH_2SO_2Rd в присутствии подходящего основания, предпочтительно - трет-бутоксид калия. Соединения согласно изобретению, несмотря на отсутствие метильной группы на пропионовой цепочке, являются эффективными и селективными ингибиторами PMN хемотаксиса человека, индуцированного IL-8.

Как рассмотрено выше, молекулы, не содержащие вышеуказанную метильную группу на хиральном атоме углерода пропионовой цепочки, обычно оказываются неактивными в пробе на индуцированный IL-8 хемотаксис благодаря ключевой роли метильной группы в картировании признака алифатической гидрофобности фармакофора.

Общий характер наложения соединений согласно изобретению на гипотезу фармакофора, описанную выше и представленную на фиг.1, показан на фиг.3 и 4.

На фиг.3 показано наложение следующих соединений, принадлежащих классу арилуксусных производных: (2-метил-4-изобутилфенил)уксусная кислота;
 (2-метил-4-изобутилфенил)ацетилметансульфонамид;
 (2-метил-4-изобутилфенил)ацетамид.

На фиг.4 показано наложение следующих соединений, принадлежащих классу арилуксусных производных: (5-бензоил-1-метил-1Н-пиррол-2-ил)уксусная кислота;
 (1-бензоил-2-метил-1Н-индол-3-ил)ацетилметансульфонамид;
 (2-хлор-3-бензоилфенил)ацетамид.

Соединения настоящего изобретения обладают сильной биологической активностью вследствие неожиданного свойства гидрофобной группы (Ну) в положении 2 (формула I) точно отражать признак алифатической гидрофобности модели фармакофора, представленной сплошными сферами на фиг.3 и 4. Общий характер наложения фармакофора действительно наблюдается для соединений формулы (I). Гидрофобная группа (Ну) восстановленных лигандов, которые частично или полностью картируют эту гипотезу, неизменно подтверждают признак алифатической гидрофобности (сплошная сфера, фиг.3). Кроме того, соединения формулы (I) показывают требуемое конформационное расположение функциональных групп для того, чтобы полностью или частично картировать другие точки фармакофорной гипотезы в низкоэнергетической конформации.

Соединения настоящего изобретения обладают большим преимуществом из-за отсутствия хирального атома углерода относительно известных ингибиторов IL-8, принадлежащих семейству 2-арилпропионовых кислот и их производных. Способ получения и очистки известных 2-арилпропионовых кислот и их производных действительно требует разработки сложных энантиоселективных условий или введения стадии оптического разрешения с последующим нежелательным ростом стоимости активного элемента.

Соединения настоящего изобретения формулы (I) и (Ia) обычно выделяют в форме их аддитивных солей как органических, так и неорганических фармацевтически приемлемых кислот и оснований.

Примеры упомянутых кислот выбраны из числа таких кислот, как соляная кислота, серная кислота, фосфорная кислота, метансульфоновая кислота, фумаровая кислота, лимонная кислота.

Примеры упомянутых оснований выбраны из числа таких оснований, как гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид кальция, (D,L)-лизин, L-лизин, трометамин.

Соединения настоящего изобретения формулы (I) испытаны *in vitro* на их способность ингибировать хемотаксис полиморфно-ядерных лейкоцитов (далее по тексту PMN) и моноцитов, индуцированный фракциями IL-8 и GRO- α . Для этой цели, чтобы выделить PMN из гепаринизированной человеческой крови, моноклеаты удалили седиментацией на декстране (по способу, раскрытой W.J. Ming et al., J. Immunol., 138, 1409, 1987) и красные кровяные тельца - гипотоническим раствором. Жизнеспособность клеток рассчитывали по эксклюзии трипана (Trypan) синего, а отношение циркулирующих полиморфонуклеатов оценивали по клеточному центрифугату после окрашивания Diff Quick.

Человеческий рекомбинант IL-8 (Pepro Tech) применяли как стимулирующий агент в экспериментах по хемотаксису с получением практически идентичных результатов:

лиофилизированный протеин растворяли в объеме HBSS, содержащем 0,2% альбумина бычьей сыворотки (BSA), чтобы таким образом получить основной раствор, имеющий концентрацию 10^{-5} М, предназначенный для разбавления HBSS до концентрации 10^{-9} М, для проб на хемотаксис.

При осуществлении пробы на хемотаксис (согласно W. Falket et al., J. Immunol. Methods, 33, 239, 1980) применяли не содержащие PVP фильтры с пористостью 5 мкм и микрокамеры, пригодные для репликации.

Соединения настоящего изобретения формул (I) и (Ia) оценивали в концентрационном интервале между 10^{-6} и 10^{-10} М; для этой цели их добавляли в одинаковой концентрации как на нижние поры, так и на верхние поры микрокамеры. Оценку способности соединений настоящего изобретения формулы I ингибировать индуцированный IL-8 хемотаксис человеческих моноцитов проводили в соответствии с методом, описанным Van Damme J. et al. (Eur. J. Immunol., 19, 2367, 1989).

Особенно предпочтительным является применение соединений формулы (I), в которых группы R представляют собой 3'-бензоил, 3'-(4-хлорбензоил), 3'-(4-метилбензоил), 3'-ацетил, 3'-пропионил, 3'-изобутаноил, 4'-трифторметансульфонилокси, 4'-бензолсульфонилокси, 4'-трифторметансульфониламино, 4'-бензолсульфониламино, 4'-бензолсульфонилметил, 4'-ацетилокси, 4'-пропионилокси, 4'-бензоилокси, 4'-ацетиламино, 4'-пропиониламино, 4'-бензоиламино; такая активность позволяет применять эти соединения при лечении связанных с IL-8 патологий, когда включается проводящий путь CXCR2 или в сочетании с передачей сигнала CXCR1. Двойные ингибиторы IL-8 и GRO- α индуцированных биологических активностей являются сильно предпочтительными с точки зрения терапевтических областей применения, но описанные соединения, действующие селективно на CXCR1 IL-8 рецептор или CXCR2 GRO- α /IL-8 рецептор, могут найти полезные терапевтические области применения при лечении конкретных патологий, как описано ниже.

Биологическая активность соединений, показывающих высокую эффективность и как ингибиторов индуцированного IL-8 PMN хемотаксиса (CXCR1), и как двойных ингибиторов индуцированного IL-8 и GRO- α PMN хемотаксиса (CXCR1/CXCR2), представлена в таблице 1.

Таблица 1		
Данные по биологической активности на CXCR1 и CXCR2 рецепторах (% ингибирования)		
Соединение	IL-8 ($c=10^{-8}$ М)	GRO- α ($c=10^{-8}$ М)
(5-изобутирил-1-метил-1Н-пиррол-2-ил)уксусная кислота	58 $\pm$ 11	65 $\pm$ 11
(5-ацетил-1-метил-1Н-пиррол-2-ил)уксусная кислота	60 $\pm$ 7	65 $\pm$ 5
(5-ацетил-1-метил-1Н-пиррол-2-ил)ацетамид	54 $\pm$ 10	44 $\pm$ 9
(5-ацетил-1-метил-1Н-пиррол-2-ил)ацетилметансульфонамид	50 $\pm$ 10	46 $\pm$ 14
(4-изобутил-2-метилфенил)уксусная кислота	60 $\pm$ 10	4 $\pm$ 8
(3-изопропил-2-метилфенил)уксусная кислота	62 $\pm$ 8	5 $\pm$ 10
(4-изобутил-2-метилфенил)ацетилметансульфонамид	67 $\pm$ 14	0 $\pm$ 10
(2-хлор-3-пропионилфенил)уксусная кислота	67 $\pm$ 14	27 $\pm$ 8
{2-метил-4-[(трифторметансульфонил)амино]фенил} ацетилметансульфонамид	60 $\pm$ 7	52 $\pm$ 5

Все соединения настоящего изобретения показали высокую степень селективности относительно ингибирования индуцированного IL-8 хемотаксиса по сравнению с хемотаксисом, индуцированным C5a(10^{-9} М) или f-MLP(10^{-8} М).

Установлено, что соединения формулы (I) и (Ia) полностью неэффективны как

ингибиторы ферментов циклооксигеназы (ЦОК). В большинстве случаев соединения формулы (I) не участвуют в образовании PGE_2 , индуцированного в мышинных макрофагах стимулированием липополисахаридов (LPS, 1 мкг/мл) при концентрации в интервале между 10^{-5} и 10^{-7} М. Ингибирование образования PGE_2 , которое может быть записано, чаще всего происходит на пределе статистической значимости и находится ниже 15-20% от базовой величины. Пониженная эффективность ингибирования ЦОК составляет преимущество для терапевтического применения соединений настоящего изобретения, поскольку ингибирование синтеза простагландина является стимулом для клеток макрофага умножить синтез $\text{TNF-}\alpha$ (индуцированный LPS или пероксидом водорода), который является важным медиатором нейтрофильной активации и стимулом для образования интерлейкина-8 цитокина.

В свете экспериментальных доказательств, рассмотренных выше, и роли интерлейкина-8 (IL-8) и родственных ему соединений в процессах, включающих активацию и инфильтрацию нейтрофилов, соединения настоящего изобретения особенно целесообразны для применения при лечении таких болезней, как псориаз (R.J. Nicholoff et al., *Am. J. Pathol.*, 138, 129, 1991). Другими болезнями, которые можно лечить с применением соединений настоящего изобретения, являются кишечные хронические воспалительные патологии, такие как язвенный колит (Y.R. Mahida et al., *Clin. Sci.*, 82, 273, 1992), и меланома, хронические обструктивные болезни легких (ХОБЛ), буллезный пемфигоид, ревматоидный артрит (M.Selz et al., *J. Clin. Invest.*, 87, 463, 1981), идиопатический фиброз (E. J. Miller, цитированная выше, и P.C. Carré et al., *J. Clin. Invest.*, 88, 1882, 1991), гломерулонефрит (T.Wada et al., *J. Exp. Med.*, 180, 1135, 1994), и для предупреждения и лечения поражений, наносимых ишемией и реперфузией.

Ингибиторы активации CXCR1 и CXCR2 находят широкое применение, как рассмотрено в деталях выше, особенно при лечении хронических воспалительных патологий (например, псориаза), в которых активация обоих рецепторов IL-8 играет решающую патофизиологическую роль в развитии болезни.

В действительности известно, что активация CXCR1 важна при опосредованном IL-8 PMN хемотаксисе (Hammond M et al., *J. Immunol.*, 155, 1428, 1995). С другой стороны, предполагается, что активация CXCR2 важна при опосредованной IL-8 эпидермальной клеточной пролиферации и ангиогенезе псориатических пациентов (Kulke R. Et al., *J. Invest. Dermatol.*, 110, 90, 1998).

Кроме того, селективные антагонисты CXCR2 находят особенно важное терапевтическое применение при лечении важных легочных болезней, таких как хронические обструктивные болезни легких ХОБЛ (D.WP Hay and H.M. Sarau., *Current Opinim in Pharmacology* 2001, 1:242-247).

Поэтому другая цель настоящего изобретения относится к применению соединений формулы (I) и (Ia) при изготовлении лекарственного препарата для лечения псориаза, язвенного колита, меланомы, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), буллезного пемфигоида, ревматоидного артрита, идиопатического фиброза, гломерулонефрита и для предупреждения и лечения поражений, вызванных ишемией и реперфузией. Изобретение также относится к соединениям формулы (Ia) для применения в качестве лекарственных препаратов.

Фармацевтические композиции, включающие соединения настоящего изобретения и подходящий носитель для него, также входят в объем притязаний настоящего изобретения.

Соединения настоящего изобретения вместе с традиционно используемыми добавками, носителем, разбавителем или эксципиентом могут в действительности иметь форму фармацевтических композиций и их единичных доз и в такой форме могут быть применены как твердые вещества, такие как таблетки или наполненные капсулы, или как жидкости, такие как растворы, суспензии, эмульсии, элексиры или капсулы, наполненные ею, все для перорального применения, или в форме стерильных растворов для инъекций для парентерального (включая подкожного) введения. Такие фармацевтические композиции и их единичные дозированные формы могут включать ингредиенты в обычных пропорциях с или без дополнительных активных соединений или элементов, и такие единичные дозированные формы могут содержать любое целесообразное эффективное количество активного ингредиента, соответствующее предназначенному для приема интервалу дневных доз.

При применении в качестве фармацевтических препаратов арилуксусные кислоты настоящего изобретения и их производные обычно вводят в форме фармацевтической композиции. Такие композиции могут быть получены способом, хорошо известным в фармацевтике и включающим, по меньшей мере, одно активное соединение. Обычно соединения настоящего изобретения вводят в фармацевтически эффективном количестве. Количество действительно вводимого соединения обычно будет определяться врачом, с учетом сопутствующих обстоятельств, включая подлежащее лечению состояние, выбранный путь введения, действительно вводимое соединение, возраст, вес и отклик конкретного пациента, тяжести симптомов у пациента и т.п.

Фармацевтические композиции настоящего изобретения могут быть введены различными путями, включая пероральный, ректальный, чрескожный, подкожный, внутривенный, внутримышечный и внутринозальный. В зависимости от предполагаемого способа введения соединения предпочтительно составляют либо в виде растворов для инъекций, либо в виде пероральных композиций. Композиции для перорального введения могут иметь форму основного объема раствора или суспензий, или нерасфасованных порошков. Однако более принято, чтобы композиции были представлены в формах единичных доз для облегчения точного дозирования. Термин «формы единичных доз» относятся к физически дискретным объектам, пригодным в качестве единичных доз для человеческих субъектов и других млекопитающих, каждая доза содержит заданное количество активного материала, рассчитанное для достижения желательного терапевтического эффекта, в сочетании с целесообразным фармацевтическим эксципиентом. Типичные формы единичных доз включают предварительно заполненные, предварительно взвешенные ампулы или шприцы с жидкими композициями или пилюли, таблетки, капсулы или т.п. в случае твердых композиций. В таких композициях соединение уксусной кислоты или ее производное представляет обычно меньший компонент (от примерно 0,1 до примерно 50% по массе или предпочтительно - от 1 до примерно 40% по массе), а остальное составляют различные растворители или носители и технологические добавки, помогающие получить желательную дозированную форму.

Жидкие формы, пригодные для перорального введения, могут включать целесообразные водные или неводные растворители с буферами, суспендирующими и диспергирующими агентами, красителями, отдушками и подобными жидкостям формами, включающими композиции для инъекций, описанные ниже по тексту, и их хранят в отсутствие света, чтобы избежать любого каталитического действия света, такого как образование гидропероксидов или пероксидов. Твердые формы могут включать, например, любой из следующих ингредиентов или соединений аналогичной

природы; связующее, такое как микрокристаллическая целлюлоза, трагакантовая камедь или желатин; такой эксипиент, как крахмал или лактоза; распыляющий агент, такой как альгиновая кислота, Primoghel или кукурузный крахмал; мягчитель, такой как стеарат магния; глидант, такой как коллоидный диоксид кремния; подсластитель, такой как сахароза или сахарин; или душистый агент, такой как мята перечная, метилсалицилат или апельсиновая отдушка.

Композиции для инъекций обычно основаны на стерильном солевом растворе для инъекций, солевом растворе с фосфатным буфером или других носителях для инъекций, известных в данной области. Как упоминалось выше, производное арилуксусной кислоты формулы I в таких композициях обычно составляет меньший компонент, часто в интервале между 0,05 и 10% по массе, а остальное составляет носитель для инъекций и т.п. Средняя дневная доза будет зависеть от различных факторов, таких как серьезность заболевания и состояние пациента (возраст, пол и вес). Доза будет обычно меняться от 1 мг или нескольких мг до 1500 мг соединений формулы (I) в день, необязательно разделенных на несколько приемов. Также могут быть введены более высокие дозы благодаря низкой токсичности соединений настоящего изобретения в течение продолжительных промежутков времени.

Вышеописанные компоненты для композиций перорального введения или в виде инъекций являются просто пояснительными. Дополнительные материалы, а также методы переработки и т.п. изложены в части 8 «Remington Pharmaceutical Sciences Handbook» 18th Edition, 1990, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, который включен в данное описание в качестве ссылки.

Соединения настоящего изобретения также могут быть введены в виде форм замедленного высвобождения или из систем доставки лекарственного средства с замедленным высвобождением. Описание пояснительных материалов замедленного высвобождения также можно найти во включенных материалах Remington Handbook, как отмечено выше.

Настоящее изобретение будет пояснено следующими примерами, которые не следует рассматривать как ограничивающие объем притязаний изобретения.

Материалы и методы

Синтез арилуксусных кислот

Пример 1

(3-Бензоил-2-метилфенил)уксусная кислота

Используя в качестве исходного коммерчески доступный реагент 2-гидроксибензофенон и следуя методике эксперимента, описанной в патенте Италии 1283649, синтезируют 1-[(2'-гидрокси-3'бензоил)фенил]проп-2-ен с хорошим выходом (>75%).

К охлажденному (T=-15°C) раствору 1-[(2'-гидрокси-3'бензоил)фенил]проп-2-ена (33 ммоль) в сухом CH₂Cl₂ (70мл) добавляют N,N-диизопропилэтиламин (59,7 ммоль) и полученный раствор перемешивают в течение 30 минут при T=-15°C. Затем в раствор по каплям прибавляют ангидрид трифторметансульфоновой кислоты (40,16 ммоль) и по окончании введения реагентов смесь оставляют перемешиваться в течение 1 ч. Реакцию гасят с помощью 2 н. HCl (100 мл), две фазы разделяют и обрабатывают; органическую фазу вновь промывают 2 н. HCl (100 мл), водой (2 x 100 мл) и насыщенным раствором NaCl (2 x 70 мл), сушат Na₂SO₄ и выпаривают при пониженном давлении с получением 1-[(2-трифторметансульфонилокси-3-бензоил)фенил]проп-2-ена (31,3 ммоль) в виде маслянистого сырого вещества, достаточно чистого для применения в следующих

стадиях.

К раствору 1-[(2-трифторметансульфонилокси-3-бензоил)фенил]проп-2-ен (30 ммоль) в CH_2Cl_2 (90 мл) добавляют воду (90 мл), уксусную кислоту (18,2 мл) и Aliquat (1,46 ммоль). Частями добавляют KMnO_4 (103 ммоль) в течение 90 минут. По окончании введения реагента смесь перемешивают в течение ночи. Затем по каплям добавляют 10%-й раствор метабисульфита натрия до полного обесцвечивания раствора. Две фазы разделяют и обрабатывают, органическую фазу промывают насыщенным раствором NaCl (2 x 50 мл), сушат над Na_2SO_4 и выпаривают при пониженном давлении с получением маслянистого сырого вещества, которое после флэш-хроматографии дает 1-[(2-трифторметансульфонилокси-3-бензоил)фенил]уксусную кислоту (15 ммоль) в виде бледно-желтого масла.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,85 (м, 2H); 7,68 (м, 2H); 7,45 (м, 4H); 3,90 (с, 2H); 2,20 (ушир.с, 1H, COOH).

1-[(2-Трифторметансульфонилокси-3-бензоил)фенил]уксусную кислоту (10,3 ммоль) растворяют в метиловом спирте (30 мл) и добавляют 96% H_2SO_4 (0,2 мл). После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре раствор выпаривают при пониженном давлении и остаток разбавляют CH_2Cl_2 (50 мл), промывают водой (3 x 50 мл), сушат над Na_2SO_4 и выпаривают при пониженном давлении, в результате чего получают метиловый эфир

1-[(2-трифторметансульфонилокси-3-бензоил)фенил]уксусной кислоты в виде желтого масла (9,2 ммоль).

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 7,80 (м, 2H); 7,65 (м, 2H); 7,45 (м, 4H); 3,90 (с, 2H); 3,72 (с, 3H).

Исходя из метилового эфира

1-[(2-трифторметансульфонилокси-3-бензоил)фенил]уксусной кислоты, получают 2-метил производное путем взаимодействия указанного трифлата с органостаннанами по способам, описанным Mitchell T.N., Synthesis, 803, 1992 и Ritter K., Synthesis, 735, 1993.

Кислоту синтезируют, используя в качестве исходного продукта метиловый эфир 1-[(2-трифторметансульфонилокси-3-бензоил)фенил]уксусной кислоты (7,5 ммоль), растворенный в сухом N-метил-2-пирролидоне (25 мл); к смеси добавляют безводный LiCl (22,5 ммоль), трифениларсин (0,3 ммоль) и дипалладийтрибензилиденацетон (0,14 ммоль Pd). Через 5 минут при комнатной температуре добавляют тетраметилолово (8,4 ммоль) и раствор перемешивают в течение 3 ч при $T=60^\circ\text{C}$. После охлаждения раствора до комнатной температуры смесь разбавляют н-гексаном и добавляют насыщенный раствор KF ; после фильтрования и разделения фаз органическую фазу сушат над Na_2SO_4 и выпаривают под вакуумом. После очистки остатка флэш-хроматографией получают метиловый эфир (3-бензоил-2-метилфенил)уксусной кислоты. (Ritter K., Synthesis, 735, 1993 и Mitchell T.N., Synthesis, 803, 1992).

К раствору сложного эфира добавляют 1 н. NaOH (5 мл) в 1,4-диоксане (5 мл) и раствор перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. После выпаривания растворителя смесь подкисляют до $\text{pH}=2$ 2 н. HCl до полного осаждения продукта, который выделяют фильтрованием в виде белого твердого вещества.

^1H -ЯМР(CDCl_3): ^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 10,50 (ушир.с, 1H, COOH); 7,80 (м, 2H); 7,65 (м, 2H); 7,45 (м, 4H); 3,45 (с, 2H); 2,25 (с, 3H).

Пример 2

(3-Изопропил-2-метилфенил)уксусная кислота

По способу, описанному в патенте Италии 1283649, при применении в качестве исходного коммерческого реагента 2'-гидроксиацетофенона, синтезируют

промежуточное соединение метиловый эфир

1-[(2-трифторметансульфонилокси-3-изопропил)фенил]уксусной кислоты.

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 7,55-7,40 (м, 3H); 3,85 (с, 2H); 3,70 (с, 3H); 2,45 (с, 3H).

Раствор метилового эфира

1-[(2-трифторметансульфонилокси-3-изопропил)фенил]уксусной кислоты (7,5 ммоль) в сухом ТГФ (тетрагидрофуране) (5 мл) медленно по каплям приливают к смеси метилтрифенилфосфонийбромид (7,5 ммоль) и $n\text{-BuLi}$ (7,5 ммоль; 1,6 М в $n\text{-гексане}$) в сухом ТГФ (10 мл). По окончании введения реагентов смесь оставляют при перемешивании на ночь при комнатной температуре. По каплям добавляют 10%-й раствор метабисульфита натрия (20 мл) и две фазы разделяют и упаривают; органическую фазу сушат над Na_2SO_4 и выпаривают под вакуумом. После очистки остатка с помощью флэш-хроматографии получают метиловый эфир 1-[(2-трифторметансульфонилокси-3-изопропилен-2'-ил)фенил]уксусной кислоты в виде бесцветного масла (5,28 ммоль).

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 7,55-7,40 (м, 3H); 5,50 (с, 2H); 3,80 (с, 2H); 3,74 (с, 3H); 1,63 (с, 3H).

Осуществляют восстановление метилового эфира

1-[(2-трифторметансульфонилокси-3-изопропен-2'-ил)фенил]уксусной кислоты

гидролизом над Pd/C в абсолютном этиловом спирте с получением после удаления катализатора фильтрованием и выпаривания маточного раствора при пониженном давлении чистого метилового эфира (3-изопропил-2-метилфенил)уксусной кислоты в виде бледно-желтого масла (5 ммоль).

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 7,52-7,45 (м, 3H); 3,82 (с, 2H); 3,70 (с, 3H); 2,65 (м, 1H); 1,25 (д, 6H, $J=8$ Гц).

Следуя методу, описанному в примере 1, и используя в качестве исходного метиловый эфир (3-изопропил-2-метилфенил)уксусной кислоты (7,0 ммоль), синтезируют чистую (3-изопропил-2-метилфенил)уксусную кислоту (5,45 ммоль).

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 11,2 (ушир.с, 1H, COOH); 7,35-7,20 (м, 3H); 3,80 (с, 2H); 2,55 (м, 1H); 2,22 (с, 3H); 1,28 (д, 6H, $J=8$ Гц).

Пример 3

(2-Хлор-3-пропионилфенил)уксусная кислота

По способу, описанному в патенте Италии 1283649, и используя в качестве исходного коммерчески доступный реагент 2'-гидроксипропиофенон, синтезируют промежуточный 1-[(2-гидрокси-3-пропионил)фенил]проп-2-ен.

Обработкой соединения PhPCl_4 по способу, описанному Bay et al., J. Org. Chem., Vol.32, 3415, 1990, получают 1-[(2-хлор-3-пропионил)фенил]проп-2-ен (5,1 ммоль). Следуя методике окисления двойной связи, описанной в примере 1, синтезируют чистую (2-хлор-3-пропионилфенил)уксусную кислоту (4,15 ммоль).

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 10,18 (ушир.с, 1H, COOH); 7,40-7,24 (м, 3H); 3,65 (с, 2H); 2,75 (кв, 2H, $J_1=8$ Гц, $J_2=3$ Гц); 1,15 (т, 3H, $J=8$ Гц).

Пример 4

(4-Изобутил-2-метилфенил)уксусная кислота

Соединение получено двойной реакцией Стилла из исходного реагента метилового

эфира 2-(2-ацетокси-4-перфторбутансульфонилокси)фенилуксусной кислоты (полученного в соответствии с известными методами) по тому же методу эксперимента, что применен для синтеза аналогичных арилпропионовых кислот и описан в WO 01/58852 A2.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 7,22 (д, 1H, J=8 Гц); 7,05 (д, 1H, J=8 Гц); 6,92 (с, 1H); 3,50 (с, 2H); 2,40 (д, 2H, J=7 Гц); 2,20 (с, 3H); 1,95 (м, 1H); 0,95 (д, 6H, J=7 Гц).

Пример 5

{2-Метил-4-[(фенилсульфонил)амино]фенил}уксусная кислота

Синтез соединения осуществляют следующим образом.

Коммерчески доступный реагент 2-гидрокси-4-нитробензойную кислоту превращают в 2-гидрокси-4-нитроацетофенон по кислотной цепочке Мелдрама (Meldrum) до метилкетонов в соответствии с экспериментальным методом, описанным Hase T.F. et al., Synthetic Communication, 10(3), 221-224, 1980. Обработка 2-гидрокси-4-нитроацетофенона ангидридом трифторметансульфоновой кислоты дает 2-трифторметансульфонилокси производное, которое по реакции Стилла согласно экспериментальной методике, описанной в примере 1, образует 2-метил-4-нитроацетофенон.

Исходя из 2-метил-4-нитроацетофенона, по методике, описанной в патенте Италии 1283649, синтезируют метиловый эфир 2-метил-4-нитрофенилуксусной кислоты.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 7,50-7,42 (м, 3H); 3,80 (с, 2H); 3,64 (с, 3H); 2,25 (с, 3H).

К раствору метилового эфира 2-метил-4-нитрофенилуксусной кислоты (10 ммоль) в сухом ТГФ (20 мл) и метиловом спирте (20 мл) добавляют формиат аммония (0,1 моль) и 10% Pd/C (0,5 г) и полученную смесь оставляют при перемешивании в течение 3 ч до полного исчезновения исходного реагента. Катализатор удаляют фильтрованием и фильтрат выпаривают под вакуумом с получением метилового эфира 2-метил-4-аминофенилуксусной кислоты в виде воскообразного вещества (9,22 ммоль).

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 7,51 (м, 1H); 7,40 (м, 1H); 7,15 (м, 1H); 5,00 (ушир.с, 2H, NH₂); 3,82 (с, 2H); 3,65 (с, 3H); 2,20 (с, 3H).

К раствору метилового эфира 2-метил-4-амино фенилуксусной кислоты (5,3 ммоль) в ацетоне (10 мл) добавляют сухой пиридин (7,95 ммоль) и фенилсульфонилхлорид (6,36 ммоль) и полученный раствор перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Ацетон выпаривают, и остаток растворяют в CHCl₃ (15 мл), промывают 1N HCl (2 x 10 мл), водой (3 x 20 мл), сушат над Na₂SO₄ и выпаривают под вакуумом, в результате чего получают метиловый эфир {2-метил-4-[(фенилсульфонил)амино]фенил}уксусной кислоты в виде бесцветного масла (5,0 ммоль), чистого для применения в последующих реакциях. Следуя методике, описанной в примере 1, и используя в качестве исходного метиловый эфир (5,0 ммоль), синтезируют чистую {2-метил-4-[(фенилсульфонил)амино]фенил}уксусную кислоту (4,75 ммоль).

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 9,40 (с, 1H, SO₂NH); 7,73 (м, 2H); 7,42 (м, 3H); 7,50 (м, 1H); 7,45 (м, 1H); 7,15 (м, 1H); 3,82 (с, 2H); 2,21 (с, 3H).

Согласно той же экспериментальной методике и при применении в качестве реагента ангидрида трифторметансульфоновой кислоты синтезируют следующее соединение:

Пример 6

{2-Метил-4-[(трифторметансульфонил)амино]фенил}уксусная кислота

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 9,35 (с, 1H, SO_2NH); 7,54 (м, 1H); 7,40 (м, 1H); 7,20 (м, 1H); 3,80 (с, 2H); 2,25 (с, 3H).

Пример 7

{2-Хлор-4-[(трифторметансульфонил)окси]фенил}уксусная кислота

Используя в качестве исходного соединения промежуточный

2-гидрокси-4-нитроацетофенон (описанный в примере 5), осуществляют синтез

2-хлорпроизводного по следующей экспериментальной методике, описанной Bay et

al., J. Org. Chem., Vol.32, 3415, 1990. Промежуточный 2-хлор-4-нитроацетофенон превращают в промежуточный метиловый эфир 2-хлор-4-аминофенилуксусной кислоты по той же методике, что дана в примере 5.

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 7,55-7,45 (м, 3H); 3,85 (с, 2H); 3,60 (с, 3H).

После обработки метилового эфира 2-хлор-4-амино фенилуксусной кислоты нитритом натрия в кислотных условиях и следуя методике замещения иона диазония гидроксильной группой, как описано в Organic Synthesis, III, 453, получают (2-хлор-4-гидроксифенил)уксусную кислоту в виде белого вещества.

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 7,74-7,60 (м, 3H); 6,35 (ушир.с, 1H, OH); 3,85 (с, 2H).

Смесь вышеописанной (2-хлор-4-гидроксифенил)уксусной кислоты (2 ммоль), ангидрида трифторметансульфоновой кислоты (4 ммоль) в сухом пиридине (1 мл) нагревают при $T=60^\circ\text{C}$ в течение 24 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь выливают в 1 н. HCl (5 мл) и водный раствор экстрагируют CH_2Cl_2 (3 x 10 мл). Собранные органические экстракты промывают 1 н. NaOH (2 x 10мл), сушат над Na_2SO_4 и выпаривают при пониженном давлении, в результате чего получают сырой остаток. В результате кристаллизации в изопропиловом эфире сырого вещества получают чистую {2-хлор-4-[(трифторметансульфонил)окси]фенил}уксусную кислоту в виде белого твердого вещества (1, 25 ммоль).

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 7,70-7,62 (м, 3H); 3,85 (с, 2H).

Пример 8

(5-Бензоил-1-метил-1H-пиррол-2-ил)уксусная кислота

Соединение синтезируют, используя в качестве исходных соединений коммерческие реагенты 1-метил-2-пирролкарбоксальдегид и бензоилхлорид и следуя экспериментальной методике, описанной в Di Santo R. Et al. Synth. Comm., 25(6), 787-793 (1995).

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 7,85 (м, 2H); 7,52 (м, 1H); 7,45 (м, 2H); 6,70 (с, 1H); 6,15 (с, 1H); 3,97 (с, 3H); 3,75 (с, 2H); 3,0 (ушир.с, 1H, COOH).

Согласно той же экспериментальной методике и используя в качестве исходных соединений родственные коммерческие ацилхлориды, получают следующие соединения:

Пример 9

[1-Метил-5-(4-хлорбензоил)-1H-пиррол-2-ил]уксусная кислота

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 7,82 (д, 2H, $J=8$ Гц); 7,58 (д, 2H, $J=8$ Гц); 7,20 (с, 1H); 6,68 (с, 1H); 3,75 (с, 2H); 3,70 (с, 3H).

Пример 10

[1-Метил-5-[(4-метилбензоил)-1H-пиррол-2-ил]уксусная кислота

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 7,80 (д, 2H, $J=8$ Гц); 7,55 (д, 2H, $J=8$ Гц); 7,18 (с, 1H); 6,72 (с, 1H);

3,75 (с, 2H); 3,70 (с, 3H); 2,35 (с, 3H).

Пример 11

(5-Ацетил-1-метил-1H-пиррол-2-ил)уксусная кислота

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 6,90 (д, 1H, J=3 Гц); 6,05 (д, 1H, J=3 Гц); 3,80 (с, 3H); 3,62 (с, 2H); 2,32 (с, 3H).

Пример 12

(5-Изобутирил-1-метил-1H-пиррол-2-ил)уксусная кислота

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 7,55 (с, 1H); 6,32 (с, 1H); 3,65 (с, 2H); 3,52 (с, 3H); 3,15 (м, 1H); 1,05 (д, 6H, J=7 Гц).

Пример 13

(1-Бензоил-2-метил-1H-пиррол-3-ил)уксусная кислота

Промежуточный этиловый эфир (2-метил-1H-пиррол-3-ил)уксусной кислоты синтезирован, как описано Bertschy H., et al., Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 29(7), 777-778(1990).

Последующее N-бензоилирование и гидролиз сложного эфира хорошо известными методами (NaN/бензоилхлорид) дают желательный продукт.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 8,15 (м, 2H); 7,60 (м, 1H); 7,45 (м, 2H); 6,95 (д, 1H, J=3 Гц); 6,32 (д, 1H, J=3 Гц); 4,50 (ушир.с, 1H, COOH); 3,85 (с, 2H); 2,35 (с, 3H).

Пример 14

(1-Бензоил-2-хлор-1H-пиррол-3-ил)уксусная кислота

Продукт получают многостадийным синтезом согласно хорошо известным из литературы методам. Конденсация коммерческого реагента диэтилмалоната в присутствии диметилацетата бромацетальдегида и гидролиз ацетата позволяют получить промежуточный альдегид, который после обработки газообразным аммиаком и дегидратации не выделенного промежуточного энамина дает чистый промежуточный этиловый эфир 2-гидроксипиррол-3-уксусной кислоты.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 10,35 (ушир.с, 1H, NH); 7,21 (д, 1H, J=3 Гц); 7,05 (ушир.с, 1H, OH); 6,35 (д, 1H, J=3 Гц); 4,12 (кв, 2H, J=7 Гц); 3,45 (с, 2H); 1,31 (т, 3H, J=7 Гц).

Промежуточный пиррол после обработки PCl₅ дает 2-хлорпроизводное, которое после гидролиза сложного эфира в обычных условиях (NaOH/CH₂OH) и N-бензоилирования образует чистое соединение (1-бензоил-2-хлор-1H-пиррол-3-ил)уксусную кислоту в виде белого твердого вещества (выход 78%).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): δ 8,15 (м, 2H); 7,60 (м, 1H); 7,45 (м, 2H); 6,92 (д, 1H, J=3 Гц); 6,35 (д, 1H, J=3 Гц); 4,65 (ушир.с, 1H, COOH); 3,82 (с, 2H).

Пример 15

(1-Бензоил-2-метил-1H-индол-3-ил)уксусная кислота

Коммерчески доступный реагент 2-метил-3-индолуксусную кислоту (3 ммоль) обрабатывают NaN (6,6 ммоль) и бензоилхлоридом (6,6 ммоль) в сухом ТГФ (10 мл) хорошо известными методами. Обычную реакционную смесь перерабатывают и остаток кристаллизуют в простом изопропиловом эфире с получением чистой (1-бензоил-2-метил-1H-индол-3-ил)уксусной кислоты в виде белого твердого вещества (2,25 ммоль).

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 7,82-7,70 (м, 3H); 7,55 (т, 2H, J=8,5 Гц); 6,90-6,80 (м, 2H); 6,65 (м, 2H); 3,62 (с, 2H); 3,30 (с, 3H).

Пример 16

[1-(4-Хлорбензоил)-2-метил-1Н-индол-3-ил]уксусная кислота

Коммерчески доступный реагент 2-метил-3-индолуксусную кислоту (3 ммоль) обрабатывают NaH (6,6 ммоль) и 4-хлорбензоилхлоридом (6,6 ммоль) в сухом ТГФ (10 мл) хорошо известными методами. Обычную реакционную смесь перерабатывают и остаток кристаллизуют в простом изопропиловом эфире с получением чистой [1-(4-хлорбензоил)-2-метил-1Н-индол-3-ил]уксусной кислоты в виде белого твердого вещества (2,01 ммоль).

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 7,80-7,70 (т, 2H, $J=8,5$ Гц); 7,55 (т, 2H, $J=8,5$ Гц); 6,90 (с, 1H); 6,80 (м, 1H); 3,60 (с, 2H); 3,30 (с, 3H).

Пример 17

(1-Изопропил-2-метил-1Н-пиррол[2,3-*b*]пиридин-3-ил)уксусная кислота

Коммерчески доступный реагент 1Н-пиррол[2,3-*b*]пиридин (3 ммоль) обрабатывают NaH (3,3 ммоль) и изопропилхлоридом (3,3 ммоль) в сухом ТГФ (10 мл) хорошо известными методами. Обычную реакционную смесь перерабатывают и остаток очищают хроматографически с получением чистого 1-изопропил-1Н-пиррол[2,3-*b*]пиридина в виде белого твердого вещества (2,83 ммоль).

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 7,65 (м, 1H); 7,15-7,08 (м, 2H); 7,00 (м, 1H); 6,50 (м, 1H); 3,12 (м, 1H); 1,05 (д, 6H, $J=7$ Гц).

Следуя экспериментальной методике, описанной Chi S. M. et al., Tetrahedron Letters, 41, 919-922 (2000) и используя в качестве исходного соединения 1-изопропил-1Н-пиррол[2,3-*b*]пиридин (2,5 ммоль), выделяют

(1-изопропил-2-метил-1Н-пиррол[2,3-*b*]пиридин-3-ил)этоксикаетат (2,0 ммоль).

Конечное окисление KMnO_4 в условиях катализа обращения фаз (описанных в примере 1) приводит к образованию желательного продукта

(1-изопропил-2-метил-1Н-пиррол[2,3-*b*]пиридин-3-ил)уксусной кислоты (1,85 ммоль).

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 7,15 (м, 1H); 7,10 (м, 1H); 6,95 (м, 1H); 3,55 (с, 2H); 3,11 (м, 1H); 2,35 (с, 3H); 1,05 (д, 6H, $J=7$ Гц).

Пример 18

(3-Бензоил-2-метоксифенил)уксусная кислота

Метилловый эфир (3-бензоил-2-гидроксифенил)уксусной кислоты, полученный согласно известным методам из 2-гидроксифенона, обрабатывают карбонатом калия и йодометаном в ацетоне с получением соответствующего 2-метоксипроизводного, которое после обычного гидролиза ($\text{NaOH}/\text{CH}_3\text{OH}$) дает (3-бензоил-2-метоксифенил)уксусную кислоту в виде белого твердого вещества.

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 7,90 (д, 2H, $J=7$ Гц); 7,62 (м, 1H); 7,50-7,40 (м, 3H); 7,35 (м, 1H); 7,15 (т, 1H, $J=7$ Гц); 3,82 (с, 2H); 3,60 (с, 3H)

Синтез амидов арилуksусной кислоты

В соответствии с экспериментальным методом, описанным в WO 01/58852, и используя в качестве исходного реагента родственную уксусную кислоту, синтезируют следующие соединения:

Пример 19

(5-Ацетил-1-метил-1Н-пиррол-2-ил)ацетамид

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 6,92 (д, 1H, $J=3$ Гц); 6,05 (д, 1H, $J=3$ Гц); 5,25 (ушир.с, 2H, CONH_2); 3,81 (с, 3H); 3,68 (с, 2H); 2,35 (с, 3H).

Пример 20

(5-Ацетил-1-метил-1Н-пиррол-2-ил)-N-карбоксиметилацетамид

¹H-ЯМР (CDCl₃): d 6,90 (д, 1H, J=3 Гц); 6,05 (д, 1H, J=3 Гц); 5,95 (д, 1H, J=7 Гц, CONH); 4,05 (д, 2H, J=7 Гц); 3,81 (с, 3H); 3,68 (с, 2H); 2,35 (с, 3H).

Пример 21

(S)(5-Ацетил-1-метил-1H-пиррол-2-ил)-N-(2-карбоксиэтил)ацетамид

¹H-ЯМР (CDCl₃): d 6,92 (д, 1H, J=3 Гц); 6,05 (д, 1H, J=3 Гц); 6,00 (ушир.с, 1H, CONH); 4,53 (кв, 1H, J=7 Гц); 3,81 (с, 3H); 3,68 (с, 2H); 2,35 (с, 3H); 1,55 (д, 3H, J=7 Гц).

Пример 22

(5-Ацетил-1-метил-1H-пиррол-2-ил)-N-(3-диметиламинопропил) ацетамид

¹H-ЯМР (CDCl₃): d 7,75 (ушир.с, 1H, CONH); 6,92 (д, 1H, J=3 Гц); 6,28 (д, 1H, J=3 Гц); 4,10 (с, 3H); 3,80 (с, 2H); 3,54 (м, 2H); 2,48 (т, 2H, J=7 Гц); 2,40 (с, 3H); 2,19 (с, 6H); 1,76 (м, 2H).

Пример 23

(S)(5-Ацетил-1-метил-1H-пиррол-2-ил)-N-(1-карбокси-2-метоксиэтил)ацетамид

¹H-ЯМР (CDCl₃): d 7,45 (ушир.с, 1H, CONH); 6,92 (д, 1H, J=3 Гц); 6,05 (д, 1H, J=3 Гц); 4,53 (кв, 1H, J=7 Гц); 3,81 (с, 3H); 3,68 (с, 2H); 3,20 (с, 3H); 3,15 (д, 2H, J=7 Гц); 2,35 (с, 3H).

Пример 24

(4-Изобутил-2-метилфенил)ацетамид

¹H-ЯМР (CDCl₃): d 7,20 (д, 1H, J=8 Гц); 7,05 (д, 1H, J=8 Гц); 6,95 (с, 1H); 5,70 (ушир.с, 2H, CONH₂); 3,68 (с, 2H); 2,40 (д, 2H, J=7 Гц); 2,22 (с, 3H); 1,95 (м, 1H); 0,95 (д, 6H, J=7 Гц).

Пример 25

(2-Хлор-3-пропионилфенил)-N-(3-диметиламиноэтил)ацетамид

¹H-ЯМР (CDCl₃): d 7,50 (ушир.с, 1H, CONH); 7,40-7,24 (м, 3H); 3,62 (с, 2H); 3,54 (м, 2H); 2,75 (кв, 2H, J₁=8 Гц, J₂=3 Гц); 2,25 (т, 2H, J=7 Гц); 2,19 (с, 6H); 1,15 (т, 3H, J=8 Гц).

Пример 26

(3-Изопропил-2-метилфенил)-N-[3-(1-пиперидинил)пропил]ацетамид

¹H-ЯМР (CDCl₃): d 7,45 (ушир.с, 1H, CONH); 7,35-7,20 (м, 3H); 3,80 (с, 2H); 3,50 (м, 2H); 3,32 (м, 2H); 2,95 (м, 2H); 2,55 (м, 1H); 2,45 (м, 2H); 2,22 (с, 3H); 2,10 (м, 2H); 1,90 (м, 6H); 1,28 (д, 6H, J=8 Гц).

Пример 27

(3-Бензоил-2-метилфенил)ацетамид

¹H-ЯМР (CDCl₃): d 7,82 (м, 2H); 7,60 (м, 2H); 7,45 (м, 4H); 5,45 (ушир.с, 2H, CONH₂); 3,70 (с, 2H); 2,25 (с, 3H).

Пример 28

(1-Бензоил-2-метил-1H-индол-3-ил)ацетамид

¹H-ЯМР (CDCl₃): d 7,82-7,70 (м, 3H); 7,55 (т, 2H, J=8,5 Гц); 6,90-6,80 (м, 2H); 6,65 (м, 2H); 5,75 (ушир.с, 2H, CONH₂); 3,68 (с, 2H); 3,30 (с, 3H).

Пример 29

(1-Бензоил-2-метил-1H-индол-3-ил)-N-(3-диметиламинопропил)ацетамид

¹H-ЯМР (CDCl₃): d 7,80-7,72 (м, 3H); 7,60 (ушир.с, 1H, CONH); 7,55 (т, 2H, J=8,5 Гц); 6,90-6,80 (д, 2H, J=8 Гц); 6,65 (д, 2H, J=8 Гц); 3,80 (с, 2H); 3,58 (м, 2H); 3,30 (с, 3H); 2,50 (т, 2H, J=7 Гц); 2,20 (с, 6H); 1,80 (м, 2H).

Пример 30

[1-(4-Хлорбензоил)-2-метил-1H-индол-3-ил]ацетамид

¹H-ЯМР (CDCl₃): d 7,80-7,70 (м, 2H, J=8,5 Гц); 7,55 (т, 2H, J=8,5 Гц); 6,92-6,80 (д, 2H, J=

8 Гц); 6,68 (д, 2H, J=8 Гц); 5,62 (ушир.с, 2H, CONH₂); 3,70 (с, 2H); 3,30 (с, 3H).

Пример 31

[1-(4-Хлорбензоил)-5-метокси-2-метил-1H-индол-3-ил]ацетамид

¹H-ЯМР (CDCl₃): d 7,82-7,75 (м, 2H, J=8,5 Гц); 7,55 (м, 2H); 6,92-6,70 (м, 3H); 5,60 (ушир.с, 2H, CONH₂); 3,82 (с, 3H); 3,66 (с, 2H); 3,30 (с, 3H).

Пример 32

{2-Хлор-(трифторметансульфонил)окси}фенил}-N-(2-гидроксиэтоксиэтил)ацетамид

¹H-ЯМР(CDCl₃): d 7,70-7,62 (м, 3H); 5,90 (ушир.с, 1H, CONH); 3,80 (с, 2H); 3,65 (м, 2H); 3,55-3,32 (м, 6H); 2,05 (ушир.с, 1H, OH).

Пример 33

(1-Бензоил-2-метил-1H-пиррол-3-ил)-N-(2-метоксиэтил)ацетамид

¹H-ЯМР (CDCl₃): d 8,12 (м, 2H); 7,60 (м, 1H); 7,50 (м, 2H); 6,92 (д, 1H, J=3 Гц); 6,32 (д, 1H, J=3 Гц); 5,65 (ушир.с, 1H, CONH); 3,75 (с, 2H); 3,25 (т, 2H, J=8 Гц); 3,20 (с, 3H); 2,97 (м, 2H); 2,35 (с, 3H).

Пример 34

(1-Бензоил-2-хлор-1H-пиррол-3-ил)-N-[3-(1-морфолино)пропил]ацетамид

¹H-ЯМР (CDCl₃): d 8,15 (м, 2H); 7,60 (м, 1H); 7,45 (м, 2H); 6,92 (д, 1H, J=3 Гц); 6,35 (д, 1H, J=3 Гц); 6,20 (ушир.с, 1H, CONH); 3,78 (с, 2H); 3,25 (м, 4H); 2,98 (м, 2H); 2,45 (м, 6H); 1,80 (м, 2H).

Пример 35

(5-Изобутирил-1-метил-1H-пиррол-2-ил)ацетамид

¹H-ЯМР (CDCl₃): d 7,50 (с, 1H); 6,35 (с, 1H); 5,85 (ушир.с, 2H, CONH₂); 3,77 (с, 2H); 3,50 (с, 3H); 3,18 (м, 1H); 1,05 (д, 6H, J=7 Гц).

Пример 36

(5-Бензоил-1-метил-1H-пиррол-2-ил)-N-(2-карбоксиметил)ацетамид

¹H-ЯМР (CDCl₃): d 10,53 (ушир.с, 1H, COOH), 7,85 (м, 2H); 7,52 (м, 1H); 7,45 (м, 2H); 6,70 (с, 1H); 6,15 (с, 1H); 5,95 (д, 1H, J=7 Гц, CONH); 4,05 (д, 2H, J=7 Гц) 3,95 (с, 3H); 3,68 (с, 2H).

Пример 37

[1-Метил-5-(4-хлорбензоил)-1H-пиррол-2-ил]-N-(2-гидроксиэтоксиэтил)ацетамид

¹H-ЯМР (CDCl₃): d 7,82 (д, 2H, J=8 Гц); 7,55 (д, 2H, J=8 Гц); 7,40 (ушир.с, 1H, CONH); 7,35 (с, 1H); 6,65 (с, 1H); 3,70 (с, 2H); 3,65 (с, 3H); 3,60 (м, 2H); 3,50-3,42 (м, 6H); 2,25 (ушир.с, 1H, OH).

Пример 38

[1-Метил-5-(4-хлорбензоил)-1H-пиррол-2-ил]ацетамид

¹H-ЯМР (CDCl₃): d 7,82 (д, 2H, J=8 Гц); 7,58 (д, 2H, J=8 Гц); 7,20 (с, 1H); 6,68 (с, 1H); 6,35 (ушир.с, 2H, CONH₂); 3,70 (с, 3H); 3,66 (с, 2H).

Пример 39

{2-Метил-4-[(фенилсульфонил)амино]фенил}-N-(3-диметиламинопропил)ацетамид

¹H-ЯМР (CDCl₃): d 9,20 (с, 1H, CO₂NH); 7,75 (м, 2H); 7,65 (ушир.с, 1H, CONH); 7,42 (м, 3H); 7,50 (м, 1H); 7,45 (м, 1H); 7,12 (м, 1H); 3,88 (с, 2H); 3,58 (м, 2H); 2,50 (т, 2H, J=7 Гц); 2,35 (с, 6H); 2,21 (с, 3H); 1,80 (м, 2H).

Пример 40

(3-Бензоил-2-метоксифенил)ацетамид

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 7,90 (д, 2H, $J=7$ Гц); 7,62 (м, 1H); 7,50-7,40 (м, 3H); 7,35 (м, 1H); 7,15 (т, 1H, $J=7$ Гц); 6,55 (ушир,с, 2H, CONH_2); 3,82 (с, 3H); 3,66 (с, 2H).

Синтез метансульфонамидов арилуксусной кислоты

Согласно экспериментальной методике, описанной в WO 00/24710, и исходя из родственной уксусной кислоты, синтезируют следующие соединения:

Пример 41

(5-Ацетил-1-метил-1H-пиррол-2-ил)ацетилметансульфонамид

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 7,50 (ушир,с, 1H, CONH); 6,90 (д, 1H, $J=3$ Гц); 6,05 (д, 1H, $J=3$ Гц); 3,80 (с, 3H); 3,58 (с, 2H); 3,22 (с, 3H); 2,32 (с, 3H).

Пример 42

(4-Изобутил-2-метилфенил)ацетилметансульфонамид

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 7,20 (д, 1H, $J=8$ Гц); 7,10 (ушир,с, 1H, CONH); 7,00 (д, 1H, $J=8$ Гц); 6,85 (с, 1H); 3,65 (с, 2H); 3,22 (с, 3H); 2,40 (д, 2H, $J=7$ Гц); 2,22 (с, 3H); 1,95 (м, 1H); 0,95 (д, 6H, $J=7$ Гц).

Пример 43

{2-Метил-4-[(трифторметансульфонил)амино]фенил} ацетилметансульфонамид

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 9,42 (ушир,с, 1H, CO_2NH); 7,45 (ушир,с, 1H, CONH); 7,52 (м, 1H); 7,45 (м, 1H); 7,20 (м, 1H); 3,85 (с, 2H); 3,45 (с, 3H); 2,25 (с, 3H).

Пример 44

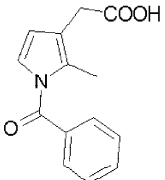
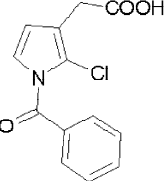
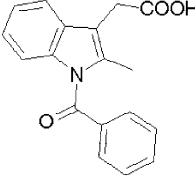
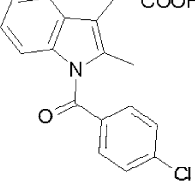
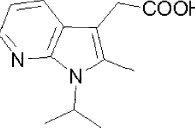
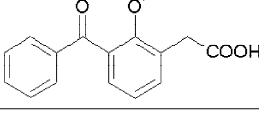
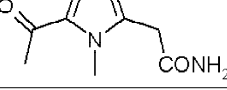
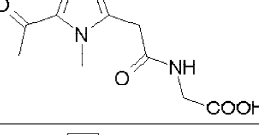
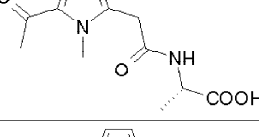
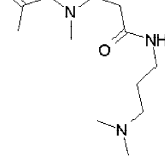
[1-Метил-5-[(4-метилбензоил)-1H-пиррол-2-ил]ацетилметансульфонамид

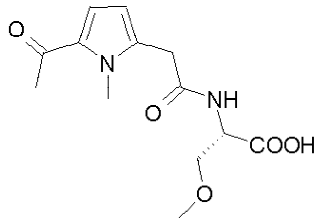
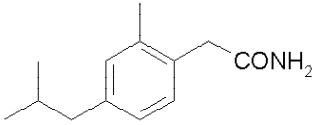
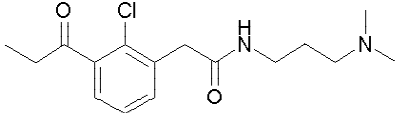
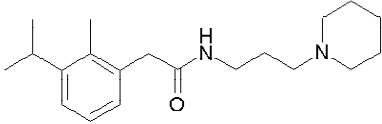
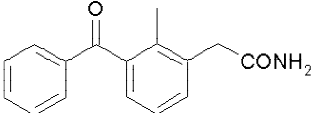
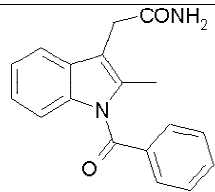
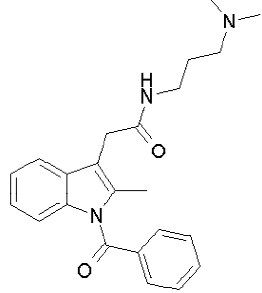
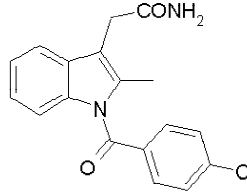
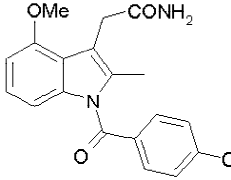
^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 7,80 (д, 2H, $J=8$ Гц); 7,55 (д, 2H, $J=8$ Гц); 7,38 (ушир,с, 1H, CONH); 7,18 (с, 1H); 6,72 (с, 1H); 3,82 (с, 2H); 3,70 (с, 3H); 3,42 (с, 3H); 2,35 (с, 3H).

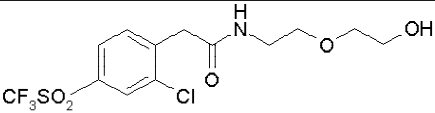
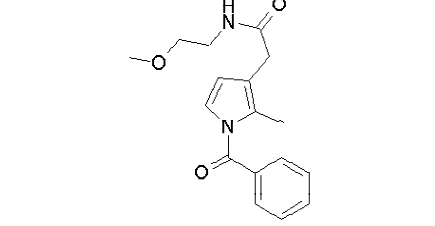
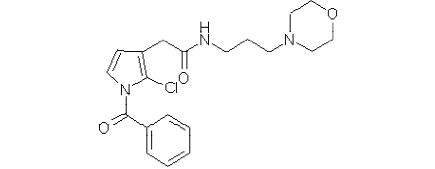
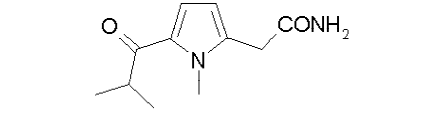
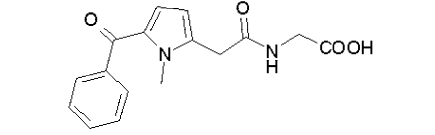
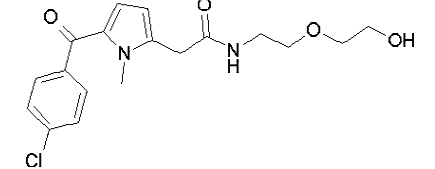
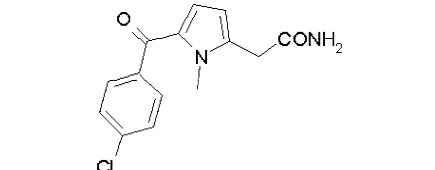
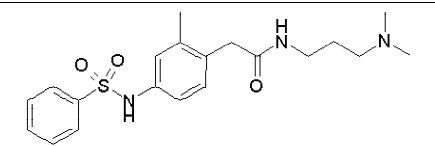
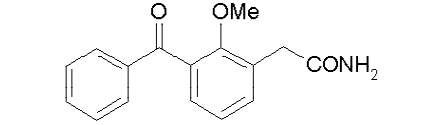
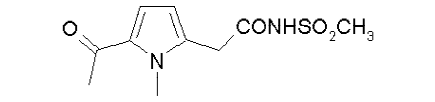
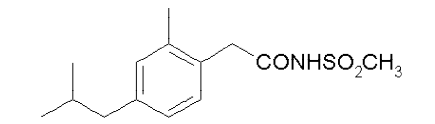
В таблице II представлены химические названия и структурные формулы соединений примеров 1-44.

Таблица (II)

№	Название соединения	Структурная формула
1	(3-бензоил-2-метилфенил)уксусная кислота	
2	(3-изопропил-2-метилфенил)уксусная кислота	
3	(2-хлор-3-пропионилфенил)уксусная кислота	
4	(4-изобутил-2-метилфенил)уксусная кислота	
5	{2-метил-4-[(фенилсульфонил)амино]фенил}уксусная кислота	
6	{[(трифторметил)сульфонил]амино}фенил)уксусная кислота	
7	(2-хлор-4-{[(трифторметил)сульфонил]окси}фенил)уксусная кислота	
8	(5-бензоил-1-метил-1Н-пиррол-2-ил)уксусная кислота	
9	[5-(4-хлорбензоил)-1-метил-1Н-пиррол-2-ил]уксусная кислота	
10	[1-метил-5-[(4-метилбензоил)-1Н-пиррол-2-ил]уксусная кислота	
11	(5-ацетил-1-метил-1Н-пиррол-2-ил)уксусная кислота	
12	(5-изобутирил-1-метил-1Н-пиррол-2-ил)уксусная кислота	

13	(1-бензоил-2-метил-1Н-пиррол-3-ил)уксусная кислота	
14	(1-бензоил-2-хлор-1Н-пиррол-3-ил)уксусная кислота	
15	(1-бензоил-2-метил-1Н-индол-3-ил)уксусная кислота	
16	[1-(4-хлорбензоил)-2-метил-1Н-индол-3-ил]уксусная кислота	
17	(1-изопропил-2-метил-1Н-пиррол[2,3-б]пиридин-3-ил)уксусная кислота	
18	(3-бензоил-2-метоксифенил)уксусная кислота	
19	(5-ацетил-1-метил-1Н-пиррол-2-ил)ацетамид	
20	(5-ацетил-1-метил-1Н-пиррол-2-ил)-N-карбоксиметилацетамид	
21	(S)(5-ацетил-1-метил-1Н-пиррол-2-ил)-N-(2-карбоксиэтил)ацетамид	
22	(5-ацетил-1-метил-1Н-пиррол-2-ил)-N-(3-диметиламинопропил) ацетамид	

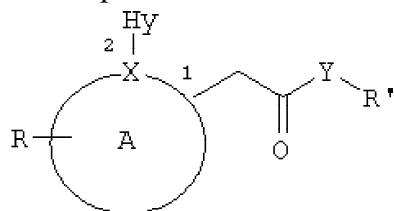
23	(S)(5-ацетил-1-метил-1Н-пиррол-2-ил)-N-(1-карбокси-2-метоксиэтил)ацетамид	
24	(4-изобутил-2-метилфенил)ацетамид	
25	(2-хлор-3-пропионилфенил)-N-(3-диметиламиноэтил)ацетамид	
26	(3-изопропил-2-метилфенил)-N-[3-(1-пиперидинил)пропил]ацетамид	
27	(3-бензоил-2-метилфенил)ацетамид	
28	(1-бензоил-2-метил-1Н-индол-3-ил)ацетамид	
29	(1-бензоил-2-метил-1Н-индол-3-ил)-N-(3-диметиламинопропил)ацетамид	
30	[1-(4-хлорбензоил)-2-метил-1Н-индол-3-ил]ацетамид	
31	[1-(4-хлорбензоил)-5-метокси-2-метил-1Н-индол-3-ил]ацетамид	

32	{2-хлор-(трифторметансульфонил)окси}фенил}-N-(2-гидроксиэтоксиэтил)ацетамид	
33	(1-бензоил-2-метил-1Н-пиррол-3-ил)-N-(2-метоксиэтил)ацетамид	
34	(1-бензоил-2-хлор-1Н-пиррол-3-ил)-N-[3-(1-морфолино)пропил]ацетамид	
35	(5-изобутирил-1-метил-1Н-пиррол-2-ил)ацетамид	
36	(5-бензоил-1-метил-1Н-пиррол-2-ил)-N-(2-карбоксиметил)ацетамид	
37	[1-метил-5-(4-хлорбензоил)-1Н-пиррол-2-ил]-N-(2-гидроксиэтоксиэтил)ацетамид	
38	[1-метил-5-(4-хлорбензоил)-1Н-пиррол-2-ил]ацетамид	
39	{2-метил-4-[(фенилсульфонил)амино]фенил}-N-(3-диметиламинопропил)ацетамид	
40	(3-бензоил-2-метоксифенил)ацетамид	
41	(5-ацетил-1-метил-1Н-пиррол-2-ил)ацетилметансульфонамид	
42	(4-изобутил-2-метилфенил)ацетилметансульфонамид	

43	{2-метил-4-[(трифторметансульфонил)амино]фенил}ацетилметансульфонамид	
44	[1-метил-5-[(4-метилбензоил)-1Н-пиррол-2-ил]ацетилметансульфонамид	

Формула изобретения

1. Применение соединений 2-арилуксусной кислоты и амидов формулы (I):



(I)

и их фармацевтически приемлемых солей,
где А включает атом Х и представляет собой фенил или 5-6-членное
гетероароматическое кольцо, необязательно содержащее гетероатом, выбранный
из N;

цифрами 1 и 2 отмечены соответствующие положения на кольце А;

атом Х выбран из N (азота) и С (углерода);

R означает замещающую группу на кольце А, выбранную из:

группы в 3 (мета) положении, выбранной из группы, включающей прямой или
разветвленный C₁-C₅-алкил, C₂-C₅-ацил;

группы в 4 (пара) положении, выбранной из группы, включающей C₁-C₅- алкил,
C₁-C₅-алкансульфониламино, замещенный галогенами;

Ну представляет небольшую гидрофобную группу со значением коэффициента
стерической затрудненности ν в интервале между 0,5 и 0,9

(где ν представляет стерическую константу Чартона (Charton steric constant) для
заместителей), включающую метил, этил, хлор, бром,

группа Y выбрана из О (кислорода) и NH;

когда Y означает О (кислород), R' означает Н (водород);

когда Y означает NH, R' выбран из групп:

Н,

остатка формулы SO₂Rd, где Rd означает C₁-C₆-алкил,

при получении лекарственного средства, являющегося ингибитором
индуцированного IL-8 PMN хемотаксиса (CXCR1) или индуцированного GRO-α PMN
хемотаксиса (CXCR2).

2. Применение по п.1, где А означает фенил, пиридин, пиррол, пиримидин,
имидазол.

3. Применение по п.1, где YR' означает OH.

4. Применение по п.1, где Y означает NH, и R' представляет собой остаток
формулы SO₂Rd, где Rd означает метил, этил или изопропил.

5. Применение по любому из пп.1-4, где R означает 3'-ацетил, 3'-пропионил,

3'-изобутаноил, 3'-этил, 3'-изопропил, 4'-изобутил, 4'-трифторметансульфониламино.

6. Применение по любому из пп.1-4, где Ну выбран из метила, этила, хлора, брома.

7. Применение по п.1, где соединения выбраны из следующих:

(3-изопропил-2-метилфенил)уксусная кислота,

(4-изобутил-2-метилфенил)уксусная кислота,

{2-метил-4-[(трифторметансульфонил)амино]фенил}уксусная кислота,

(5-ацетил-1-метил-1Н-пиррол-2-ил)уксусная кислота,

(5-изобутирил-1-метил-1Н-пиррол-2-ил)уксусная кислота,

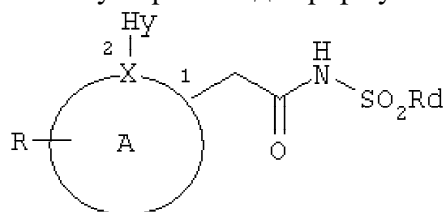
(5-ацетил-1-метил-1Н-пиррол-2-ил)ацетамид,

(4-изобутил-2-метилфенил)ацетамид,

(5-изобутирил-1-метил-1Н-пиррол-2-ил)ацетамид.

8. Применение по пп.1-4 или 7 при получении лекарственного средства для лечения псориаза, язвенного колита, меланомы, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), буллезного пемфигоида, ревматоидного артрита, идиопатического фиброза, гломерулонефрита и для предупреждения и лечения нарушений, вызванных ишемией и реперфузией.

9. Сульфонамиды формулы (1a)



(1a)

и их фармацевтически приемлемые соли;

где А включает атом Х и представляет собой фенил или 5-6-членное

гетероароматическое кольцо, необязательно включающее гетероатом, выбранный из N;

цифрами 1 и 2 отмечены соответствующие положения на кольце А; атом Х выбран из N (азота) и C (углерода);

Р означает замещающую группу на кольце А, выбранную из:

группы в 3 (мета) положении, выбранной из групп: C₂-C₅-ацил, бензоил,

замещенный метилом;

группы в 4 (пара) положении, выбранной из групп: C₁-C₅-алкил,

C₁-C₅-алкансульфониламино, замещенный галогеном,

Ну представляет собой небольшую гидрофобную группу со значением коэффициента стерической затрудненности ν в интервале между 0,5 и 0,9

(где ν представляет стерическую константу Чартона (Charton) для заместителей), включающую метил, этил,

Rd означает C₁-C₆-алкил.

10. Соединения по п.9,

где А означает бензол, пиридин, пиримидин, пиррол, имидазол,

Rd представляет собой метил, этил или изопропил;

Ну выбран из метила, этила.

11. Соединения по п.9, выбранные из

(5-ацетил-1-метил-1Н-пиррол-2-ил)ацетил метансульфонамида,

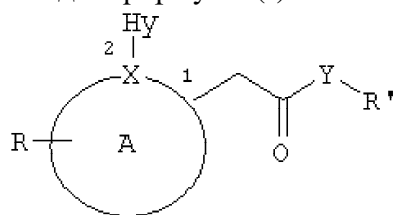
(4-изобутил-2-метилфенил)ацетил метансульфонамида,

{2-метил-4[(трифторметансульфонил)амино]фенил}ацетилметансульфонамида,
[1-метил-5-(4-метилбензоил)-1Н-пиррол-2-ил]ацетилметансульфонамида.

12. Соединения по любому из пп.9-11 для применения в качестве лекарственных средств, являющихся ингибиторами индуцированного IL-8 PMN хемотаксиса (CXCR1) или индуцированного GRO-α PMN хемотаксиса (CXCR2).

13. Соединения по п.12 для применения при лечении псориаза, язвенного колита, меланомы, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), буллезного пемфигоида, ревматоидного артрита, идиопатического фиброза, гломерулонефрита и для предупреждения и лечения нарушений, вызванных ишемией и реперфузией.

14. Фармацевтическая композиция, являющаяся ингибитором индуцированного IL-8 PMN хемотаксиса (CXCR1) или индуцированного GRO-α PMN хемотаксиса (CXCR2), включающая фармацевтически эффективное количество 2-арилуксусной кислоты и амидов формулы (I):



(I)

и их фармацевтически приемлемых солей,

где А включает атом Х и представляет собой фенил или 5-6-членное гетероароматическое кольцо, необязательно содержащее гетероатом, выбранный из N; цифрами 1 и 2 отмечены соответствующие положения на кольце А;

атом Х выбран из N (азота) и С (углерода);

Р означает замещающую группу на кольце А, выбранную из:

группы в 3 (мета) положении, выбранной из группы, включающей прямой или разветвленный C₁-C₅-алкил, C₂-C₅-ацил;

группы в 4 (пара) положении, выбранной из группы, включающей C₁-C₅-алкил, C₁-C₅-алкансульфониламино, замещенный галогенами;

Ну представляет небольшую гидрофобную группу со значением коэффициента стерической затрудненности ν в интервале между 0,5 и 0,9

(где ν представляет стерическую константу Чартона (Charton steric constant) для заместителей), включающую метил, этил, хлор, бром,

группа Y выбрана из О (кислорода) и NH;

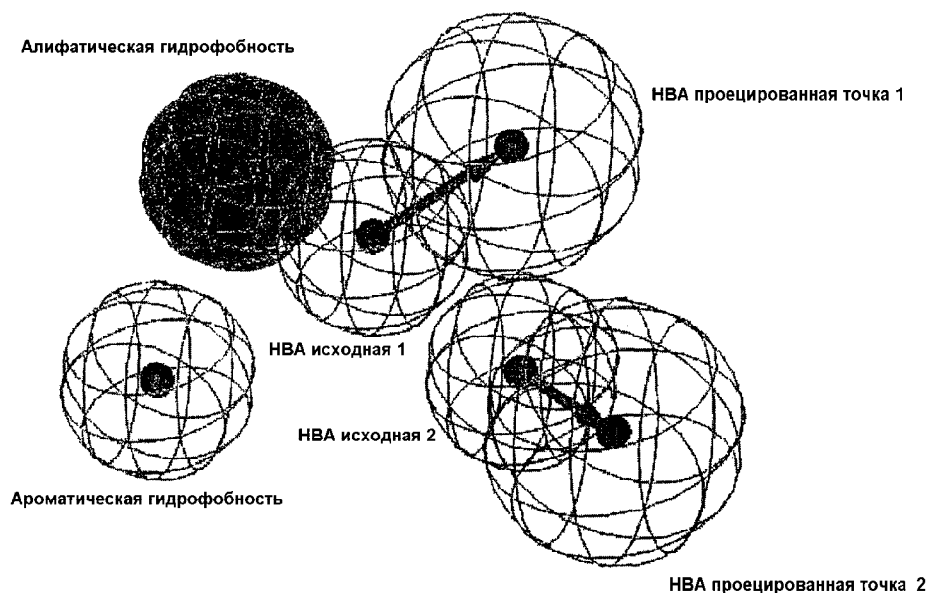
когда Y означает О (кислород), R' означает Н (водород);

когда Y означает NH, R' выбран из групп:

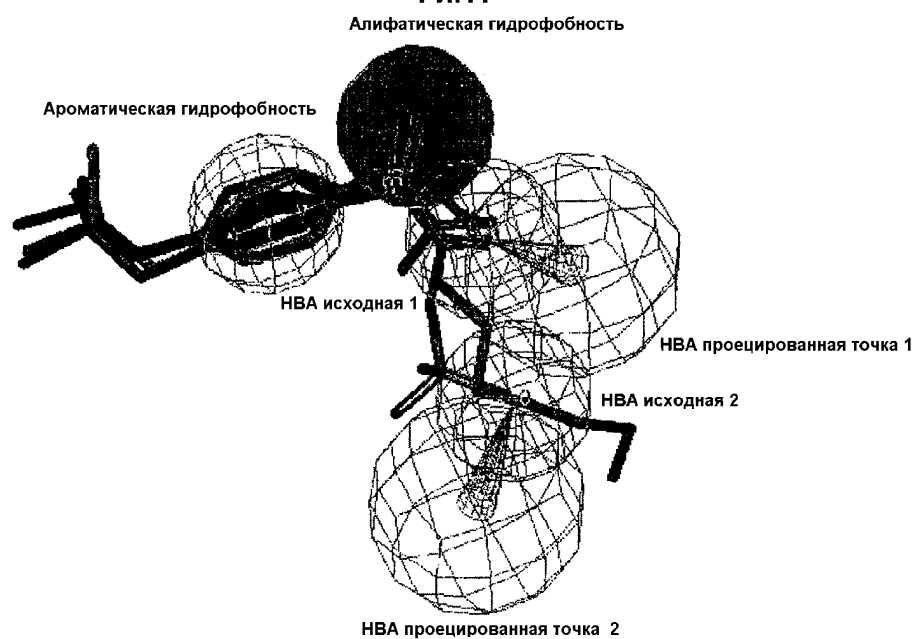
Н,

остатка формулы SO₂Rd, где Rd означает C₁-C₆-алкил,

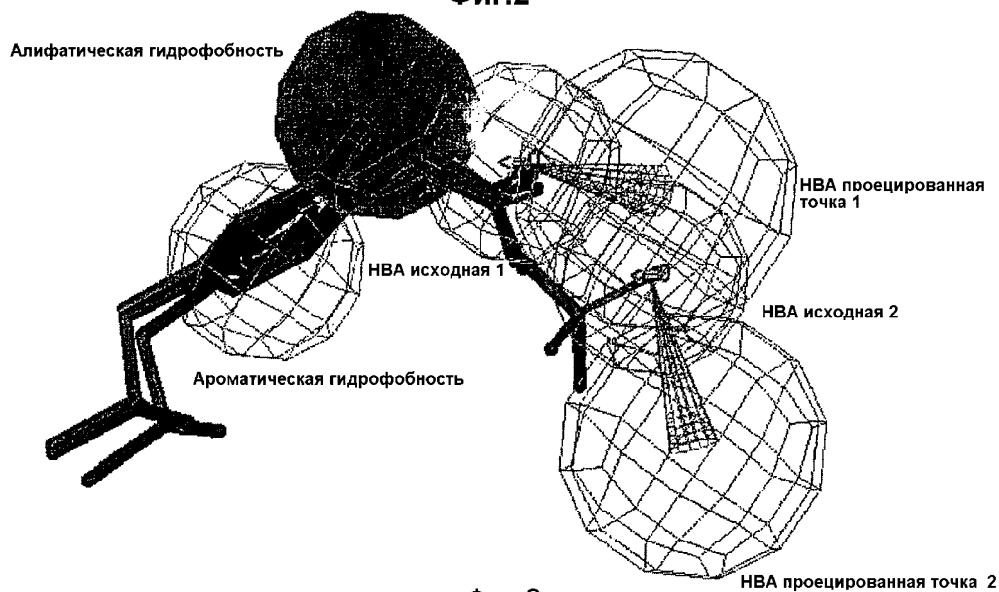
или соединения по п.9, в качестве активного ингредиента в смеси с фармацевтически приемлемыми адъювантами, разбавителями и/или носителями.



Фиг.1



Фиг.2



Фиг.3

