РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **2 624 011** (13) **C2**

(51) МПК
C07D 403/12 (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01)
A61K 8/49 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61Q 19/00 (2006.01)
A61Q 5/02 (2006.01)

(12) ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21)(22) Заявка: **2014102966, 28.06.2012**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
28.06.2012

Дата регистрации:
30.06.2017

Приоритет(ы):
(30) Конвенционный приоритет:
30.06.2011 US 61/503,068;
02.11.2011 FR 1159911

(43) Дата публикации заявки: **10.08.2015** Бюл. № **22**

(45) Опубликовано: **30.06.2017** Бюл. № **19**

(85) Дата начала рассмотрения заявки PCT на национальной фазе: **30.01.2014**

(86) Заявка PCT:
EP 2012/062622 (28.06.2012)

(87) Публикация заявки PCT:
WO 2013/001030 (03.01.2013)

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

(72) Автор(ы):
БУИ-ПЕТЕР Клер (FR)

(73) Патентообладатель(и):
ГАЛДЕРМА РЕСЕРЧ ЭНД ДЕВЕЛОПМЕНТ (FR)

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **WO 2010/052253 A1, 14.05.2010. RU 2148056 C1, 27.04.2000.**

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ОКСАЗЕТИДИНА, СПОСОБ ДЛЯ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В МЕДИЦИНЕ И КОСМЕТИКЕ

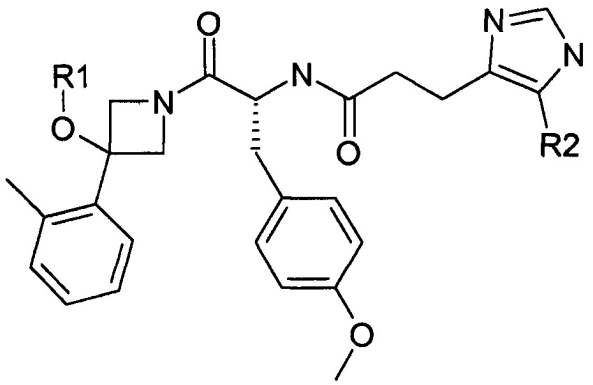
(57) Формула изобретения

1. Соединения общей формулы (I):

RU 2624011 C2

RU 2624011 C2

(I)



в которой:

R1 представляет собой циклопропилметильную группу, и R2 представляет собой метильную группу; или

R1 представляет собой 4-гидроксибутильную группу, и R2 представляет собой атом водорода;

и энантиомеры соответствующих соединений общей формулы (I).

2. Соединение по п.1, отличающееся тем, что соединение общей формулы (I) выбирают из группы, образованной:

- N-[(R)-2-[3-(4-гидроксибутокси)-3-о-толилазетидин-1-ил]-1-(4-метоксибензил)-2-оксоэтил]-3-(-1Н-имидазол-4-ил)пропионамидом,

- N-[(R)-2-(3-циклопропилметокси-3-о-толилазетидин-1-ил)-1-(4-метоксибензил)-2-оксоэтил]-3-(5-метил-1Н-имидазол-4-ил)пропионамидом,

и также соответствующих энантиомеров.

3. Соединение по п.1 или 2, используемое в качестве лекарственного средства для лечения расстройств пигментации и воспалительных и иммунных расстройств.

4. Применение соединения по любому из пп.1-3 для получения композиции для лечения и/или профилактики расстройств и/или заболеваний, выбираемых из:

- воспалительных заболеваний пищеварительного тракта, особенно включая кишечник (и особенно ободочную кишку в случае синдрома раздраженной толстой кишки, язвенно-геморрагического ректоколита или болезни Крона); панкреатита, гепатита (острого и хронического), воспалительных патологий желчного пузыря и гастрита;

- воспалительных заболеваний опорно-двигательного аппарата, включая ревматоидный артрит, остеоартрит, остеопороз, травматический артрит, постинфекционный артрит, дегенерацию мышц и дерматомиозит;

- воспалительных заболеваний мочеполового аппарата и особенно гломерулонефрита;

- воспалительных заболеваний сердечного аппарата и особенно перикардита и миокардита и заболеваний, включающих таковые, для которых воспаление является фактором, лежащим в основе (таких как атеросклероз, атеросклероз трансплантата, заболевания периферических сосудов, воспалительные заболевания сосудов, перемежающаяся хромота или хромота, рестеноз, инсульты, транзиторные ишемические атаки, ишемия миокарда и инфаркт миокарда), гипертонии, гиперлипидемии, ишемической болезни сердца, нестабильной стенокардии (или стенокардии), тромбоза, агрегации тромбоцитов, вызванной тромбином и/или последствиями тромбоза и/или образованием жировых бляшек;

- воспалительных заболеваний дыхательного и ЛОР тракта, особенно включая астму, острый респираторный дистресс-синдром, поллиноз, аллергический ринит и хронические обструктивные болезни легких или аллергии;

RU 2624011 C2

RU 2624011 C2

- воспалительных заболеваний центральной нервной системы и особенно болезни Альцгеймера и любой другой формы деменции, болезни Паркинсона, болезни Крейцфельда-Якоба, рассеянного склероза и менингита;

- воспалительных заболеваний кожи и особенно крапивницы, склеродермии, контактного дерматита, атопического дерматита, хронического актинического дерматита, псориаза, ихтиоза, акне и других форм фолликулита, розацеа и алопеции;

- аутоиммунных заболеваний и особенно красной волчанки, заболеваний щитовидной железы, аутоиммунных заболеваний надпочечников и аутоиммунного гастрита, витилиго и очаговой алопеции;

- воспалений, сопровождающих бактериальные, вирусные или грибковые инфекции, особенно туберкулез, септицемию, лихорадку, ВИЧ, вне зависимости от локализации инфекции, герпес, цитомегаловирус и гепатиты A, B и C;

- отторжений трансплантата или пересаженной ткани, такой как почка, печень, сердце, легкое, поджелудочная железа, костный мозг, роговица, кишечник или кожа (кожный аллотрансплантат, гомотрансплантат или гетеротрансплантат и др.);

- лечения боли, вне зависимости от ее происхождения, такой как послеоперационная боль, нейромышечная боль, головная боль, боль, связанная с раком, зубная боль или костно-суставная боль;

- модуляции пигментации для лечения:

- заболеваний с расстройствами пигментации и особенно доброкачественных дерматозов, таких как витилиго, альбинизм, меланодермия, лентиго, веснушки, меланоцитарный невус и все поствоспалительные пигментации; и также пигментированных опухолей, таких как меланомы и их местные (проникающие узлы), региональные или системные метастазы;

- фотопротекция для целей предотвращения:

- вредных эффектов солнечного света, таких как актиническая эритема, старение кожи, рак кожи (плоскоклеточный, базальноклеточный и меланома) и особенно заболеваний, которые усугубляются при его воздействии (пигментная ксеродерма, синдром базальноклеточного невуса и наследственная меланома);

- фотодерматозов, вызванных экзогенными фотосенсибилизаторами и особенно таковых, вызванных контактными фотосенсибилизаторами (например, фурокумаринами, галогенированными салициланилидами и их производными и местными сульфамидами и их производными), или таковых, вызванных системными фотосенсибилизаторами (например, псораленами, тетрациклинами, сульфамидами, фенотиазинами, налидиксовой кислотой и трициклическими антидепрессантами);

- обострений или вспышек дерматоза с фоточувствительностью и особенно

- дерматозов, усугубляемых воздействием света (например, красной волчанки, рецидивирующего герпеса, врожденных пойкилодермических или телеангиэктатических состояний с фоточувствительностью (синдром Блума, синдром Кокейна или синдром Ротмунда-Томсона), актинического плоского лишая, актинической гранулемы, поверхностного диссеминированного актинического порокератоза, акне розацеа, юношеского акне, буллезного дерматоза, болезни Дарье, кожной лимфомы, псориаза, атопического дерматита, контактной экземы, фолликулярного муциноза, полиморфной эритемы, стойкой лекарственной эритемы, кожной лимфоцитомы, ретикулярного эритематозного муциноза и меланодермии);

- дерматозов с фоточувствительностью в результате дефицита защитных систем с аномалиями образования или распределения меланина (например, глазокожный альбинизм, фенилкетонурия, гипопитуитаризм, витилиго и "пегая кожа") и дефицита систем восстановления ДНК (например, пигментная ксеродерма и синдром Кокейна),

- дерматозов с фоточувствительностью вследствие метаболических аномалий,

RU 2624011 C2

RU 2624011 C2

например, кожная порфирия (например, стойкая кожная порфирия, смешанная порфирия, эритропоэтическая протопорфирия, врожденная эритропоэтическая порфирия (болезнь Гюнтера) и эритропоэтическая корпопорфирия), пеллагра или пеллагроидная эритема (например, пеллагра, пеллагроидные эритемы и расстройства метаболизма триптофана);

- обострений или вспышек идиопатических фотодерматозов и особенно PMLE (полиморфный фотодерматоз), доброкачественного летнего фотодерматоза, старческой почесухи, персистирующих фотосенсибилизаций (актинический ретикулоид, остаточные фотосенсибилизации и фотосенсибилизированная экзема), солнечной крапивницы, световой оспы, юношеских высыпаний и солнечной почесухи;

- модификации цвета кожи или волос головы или тела, и особенно путем придания загара коже посредством увеличения синтеза меланина или отбеливания ее путем вмешательства в синтез меланина, а также путем предотвращения побеления или поседения волос головы или тела (например, седины и «пегой кожи»); и также модификации цвета волос головы и тела по косметическим показаниям;

- модификации функции сальных желез и особенно лечения:

- гиперсеборейных состояний и особенно акне, себорейного дерматита, жирной кожи и жирных волос, гиперсебореи при болезни Паркинсона и эпилепсии и гиперандрогении;

- состояний со снижением секреции сальных желез и особенно ксероза и всех форм сухой кожи;

- доброкачественной или злокачественной пролиферации себоцитов и сальных желез;

- воспалительных состояний сально-волосяных фолликулов и особенно акне, фурункулов, карбункулов и фолликулита;

- нейродегенеративных заболеваний, включая депрессию, тревожность, компульсивные расстройства (такие как обсессивно-компульсивные расстройства), неврозы, психозы, бессонница и нарушения сна, апноэ во сне и злоупотребление лекарственными средствами;

- сексуальных дисфункций у мужчин или женщин; сексуальных дисфункций у мужчин, включая, но не ограничиваясь, импотенцию, потерю либидо и эректильную дисфункцию; сексуальных дисфункций у женщин, включая, но не ограничиваясь, расстройства сексуальной стимуляции или расстройства, связанные с влечением, половую рецептивность, оргазм и нарушения основных моментов половой функции; боли, преждевременных родов, дисменореи, обильных менструаций и эндометриоза;

- расстройств, связанных с массой тела, но не ограниченных ожирением и анорексией (такие как модификация или нарушение аппетита, метаболизма селезенки или озвученное неконтролируемое потребление жиров или углеводов); сахарного диабета (посредством переносимости доз глюкозы и/или снижения инсулинорезистентности);

- рака и, в частности, рака легких, рака предстательной железы, рака кишечника, рака молочной железы, рака яичников, рака костей или расстройств ангиогенеза, включающих образование или рост твердых опухолей.

5. Применение соединения по любому из пп.1-3 для получения композиции для лечения и/или профилактики расстройств и/или заболеваний, выбираемых из:

- заболеваний кожи и особенно крапивницы, склеродермии, контактного дерматита, атопического дерматита, псориаза, ихтиоза, акне и других форм фолликулита, розацеа и алопеции;

- аутоиммунных заболеваний и особенно красной волчанки, заболеваний щитовидной железы, аутоиммунных заболеваний надпочечников и аутоиммунного гастрита, витилиго и очаговой алопеции;

- заболеваний с расстройствами пигментации и особенно доброкачественных дерматозов, таких как витилиго, альбинизм, меланодермия, лентиго, веснушки,

RU 2624011 C2
RU 2624011 C2

меланоцитарный невус и все поствоспалительные пигментации; и также пигментированных опухолей, таких как меланомы и их местные (проникающие узлы), региональные или системные метастазы;

- фотопротекции для целей предотвращения:

- вредных эффектов солнечного света, таких как актиническая эритема, старение кожи, рак кожи (плоскоклеточный, базальноклеточный и меланома) и особенно заболеваний, которые усугубляются при его воздействии (пигментная ксеродерма, синдром базальноклеточного невуса и наследственная меланома);

- фотодерматозов, вызванных экзогенными фотосенсибилизаторами и особенно таковых, вызванных контактными фотосенсибилизаторами (например, фурокумаринами, галогенированными салициланилидами и их производными и местными сульфамидами и их производными), или таковых, вызванных системными фотосенсибилизаторами (например, псораленами, тетрациклинами, сульфамидами, фенотиазинами, налидиксовой кислотой и трициклическими антидепрессантами);

- обострений или вспышек дерматоза с фоточувствительностью и особенно

- дерматозов, усугубляемых воздействием света (например, красной волчанки, рецидивирующего герпеса, врожденных пойкилодермических или телеангиэктатических состояний с фоточувствительностью (синдром Блума, синдром Кокейна или синдром Ротмунда-Томсона), актинического плоского лишая, актинической гранулемы, поверхностного диссеминированного актинического порокератоза, акне розацеа, юношеского акне, буллезного дерматоза, болезни Дарье, кожной лимфомы, псориаза, атопического дерматита, контактной экземы, хронического актинического дерматоза, фолликулярного муциноза, полиморфной эритемы, стойкой лекарственной эритемы, кожной лимфоцитомы, ретикулярного эритематозного муциноза и меланодермии);

- дерматозов с фоточувствительностью в результате дефицита защитных систем с аномалиями образования или распределения меланина (например, глазокожный альбинизм, фенилкетонурия, гипопитуитаризм, витилиго и "пегая кожа") и дефицита систем восстановления ДНК (например, пигментная ксеродерма и синдром Кокейна),

- дерматозов с фоточувствительностью вследствие метаболических аномалий, таких как кожная порфирия (например, стойкая кожная порфирия, смешанная порфирия, эритропоэтическая протопорфирия, врожденная эритропоэтическая порфирия (болезнь Гюнтера) и эритропоэтическая корпопорфирия), пеллагра или пеллагроидная эритема (например, пеллагра, пеллагроидные эритемы и расстройства метаболизма триптофана);

- обострений или вспышек идиопатических фотодерматозов и особенно PMLE (полиморфный фотодерматоз), доброкачественного летнего фотодерматоза, старческой почесухи, персистирующих фотосенсибилизаций (актинический ретикулоид, остаточные фотосенсибилизации и фотосенсибилизированная экзема), солнечной крапивницы, световой оспы, юношеских высыпаний и солнечной почесухи;

- модификации цвета кожи или волос головы или тела и особенно путем придания загара коже посредством увеличения синтеза меланина или отбеливания ее путем вмешательства в синтез меланина, а также путем предотвращения побеления или поседения волос головы или тела (например, седины и "пегой кожи");

- модификации цвета волос головы или тела по косметическим показаниям.

6. Применение соединения по любому из пп.1-3 для получения композиции для лечения и/или профилактики расстройств и/или заболеваний, выбираемых из:

- гиперсеборейных заболеваний и особенно акне, себорейного дерматита, жирной кожи и жирных волос, гиперсебореи при болезни Паркинсона и эпилепсии и гиперандрогении;

- состояний со снижением секреции сальных желез и особенно ксероза и всех форм сухой кожи;

RU 2624011 C2

RU 2624011 C2

- регуляции доброкачественной или злокачественной пролиферации себоцитов и сальных желез;

- воспалительных состояний сально-волосяных фолликулов и особенно акне, фурункулов, карбункулов и фолликулита.

7. Применение по п.4, отличающееся тем, что расстройства выбирают из:

- заболеваний кожи и особенно крапивницы, склеродермии, контактного дерматита, атопического дерматита, псориаза, ихтиоза, акне и других форм фолликулита, розацеа и алопеции;

- заболеваний с расстройствами пигментации и особенно доброкачественных дерматозов, таких как витилиго, альбинизм, меланодермия, лентиго, веснушки, меланоцитарный невус и все поствоспалительные пигментации; и также пигментированных опухолей, таких как меланомы и их местные (проникающие узлы), региональные или системные метастазы.

8. Фармацевтическая композиция для лечения расстройств пигментации или воспалительных и иммунных расстройств, отличающаяся тем, что она содержит в физиологически приемлемом носителе по меньшей мере одно соединение общей формулы (I), как определено в любом из пп.1-3, в концентрации между 0,001 масс. % и 10 масс. % относительно общей массы композиции.

9. Композиция по п.8, отличающаяся тем, что концентрация соединения общей формулы (I) для местного применения составляет между 0,01 масс. % и 5 масс. % относительно общей массы композиции.

10. Косметическая композиция для предотвращения и/или борьбы с фотоиндуцированным или хронологическим старением кожи и наружных покровов, отличающаяся тем, что она содержит на косметически приемлемой основе по меньшей мере одно соединение общей формулы (I), как определено в любом из пп.1-3, в концентрации между 0,001 масс. % и 5 масс. % относительно общей массы композиции.

11. Косметическое применение композиции, как определено в п.10, для профилактики и/или лечения признаков старения и/или кожи.

12. Косметическое применение композиции, как определено в п.10, для гигиены тела или волос.

RU 2624011 C2

RU 2624011 C2