



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
 ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21), (22) Заявка: 2003122188/04, 19.12.2001

(30) Приоритет: 23.12.2000 DE 10064997.1

(43) Дата публикации заявки: 27.02.2005 Бюл. № 6

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 23.07.2003

(86) Заявка РСТ:
 EP 01/15070 (19.12.2001)

(87) Публикация РСТ:
 WO 02/05181 (04.07.2002)

Адрес для переписки:
 101000, Москва, М.Златоустинский пер., д.10,
 кв.15, "ЕВРОМАРКПАТ", И.А.Веселицкой

(71) Заявитель(и):
 МЕРК ПАТЕНТ ГМБХ (DE)

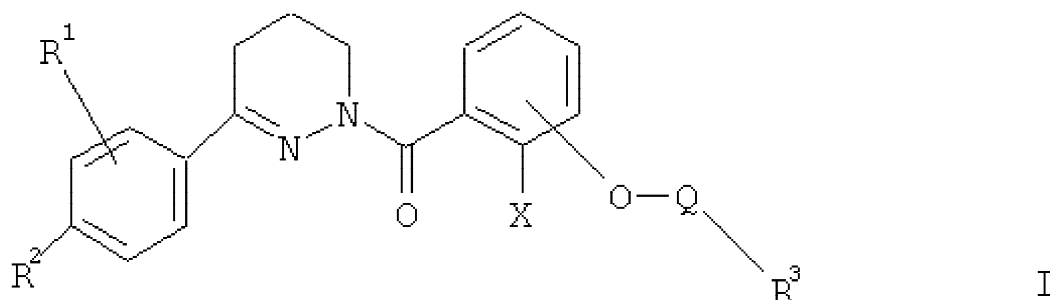
(72) Автор(ы):
 Ханс-Михаэль ЭГГЕНВАЙЛЕР (DE),
 Михаэль ВОЛЬФ (DE),
 Норберт БАЙЕР (DE),
 Йоахим ЛАЙБРОК (DE),
 Михаэль ГАССЕН (DE),
 Томас ЭРИНГ (DE)

(74) Патентный поверенный:
 Веселицкая Ирина Александровна

(54) **БЕНЗОИЛПИРИДАЗИНЫ**

Формула изобретения

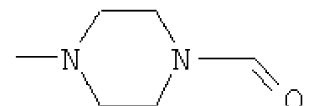
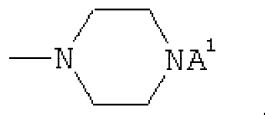
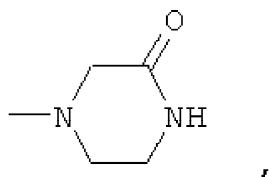
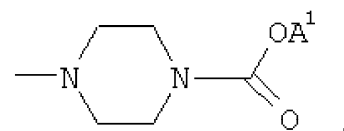
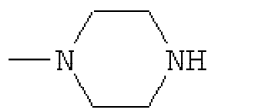
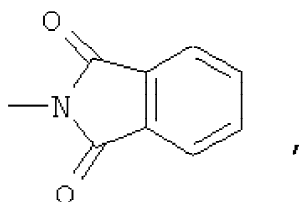
1. Соединения формулы I



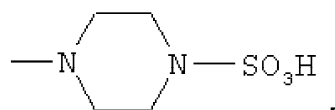
в которой

R^1 и R^2 каждый, независимо друг от друга, представляет собой H, OH, OR^4 , SR^4 , SOR^4 , SO_2R^4 или Hal, где R^1 и R^2 вместе, альтернативно, могут представлять собой $-O-CH_2-O-$,

R_3 представляет собой Hal, OH, OA, NO_2 , NH_2 , NHA^1 , NA^1A^2 , CN, COOH, $COOA^1$, $CONH_2$, $CONHA^1$, $CONA^1A^2$, $NHCOA^1$, $NHSO_2A^1$, $NHCOOA^1$,



или



R^4 представляет собой A^1 , циклоалкил, который имеет от 3 до 7 атомов углерода, алкиленциклоалкил, который имеет от 4 до 8 атомов углерода, или алкенил, который имеет от 2 до 8 атомов углерода,

A^1 и A^2 каждый, независимо друг от друга, представляет собой алкил, который имеет от 1 до 12 атомов углерода, который может быть замещен от 1 до 5 атомами F и/или Cl или OH-группами, где A^1 и A^2 вместе,

альтернативно, могут представлять собой циклоалкил или циклоалкилен, который имеет от 3 до 7 кольцевых членов, в котором одна или несколько CH_2 групп могут быть заменены -S-, -O-, -NH-, $-NA^1$ -, $-NCOA^1$ - или $-NCOOA^1$ -,

X представляет собой H или Hal,

Hal представляет собой F, Cl, Br или I,

и

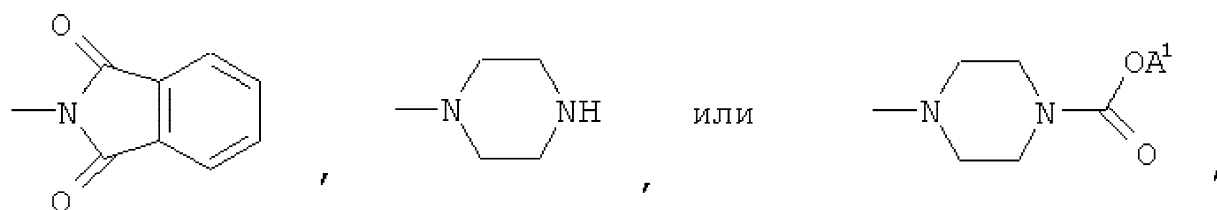
Q представляет собой алкил или алкенил, который имеет от 1 до 15 атомов углерода, в котором от 1 до 5 $-CH_2-$ групп могут быть заменены -O-, -S-, $-SO_2$ -, $-CH(Hal)$ -, $-C(Hal)_2$ -, $-CHA^1$ -, $-CA^1A^2$ -, -NH- или $-NA^1$ -, и их соли и сольваты.

2. Соединения формулы I по пункту 1, отличающиеся тем, что R^1 и R^2 каждый, независимо друг от друга, представляет собой метокси, этокси, пропокси, циклопентокси, фтор-, дифтор- или трифторметокси, или 1-фтор-, 2-фтор-, 1,2-дифтор-, 2,2-дифтор-, 1,2,2-трифтор- или 2,2,2-трифторэтокси.

3. Соединения формулы I по любому из предыдущих пунктов, отличающиеся тем, что A^1 и A^2 каждый, независимо друг от друга, представляет собой алкил, который имеет от 1 до 12 атомов углерода, алкил, который имеет от 1 до 10 атомов углерода, который замещен от 1 до 5 атомами фтора и/или хлора, или вместе, альтернативно, представляют собой циклоалкил, который имеет от 3 до 7 атомов углерода.

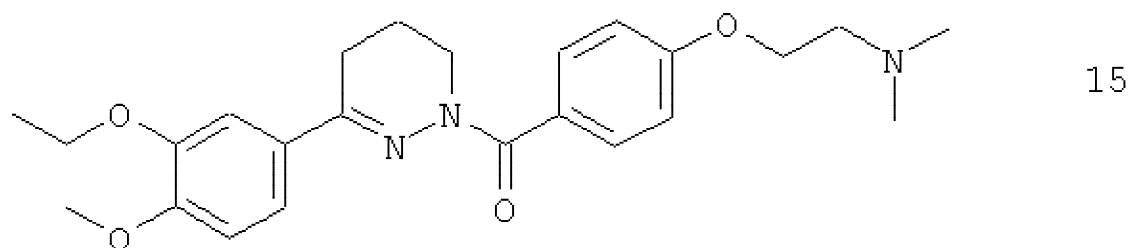
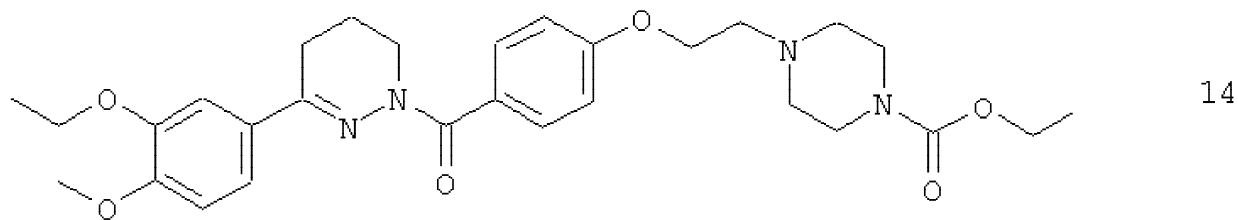
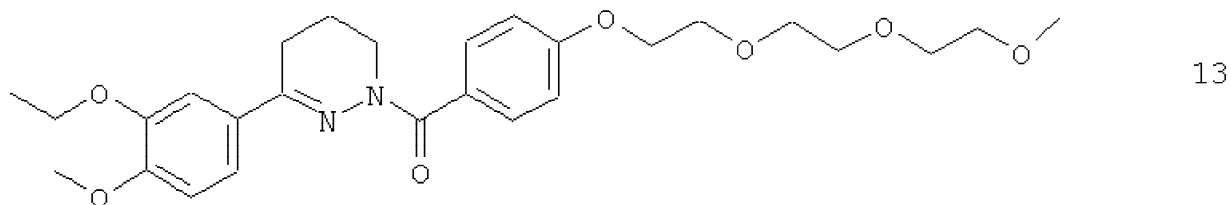
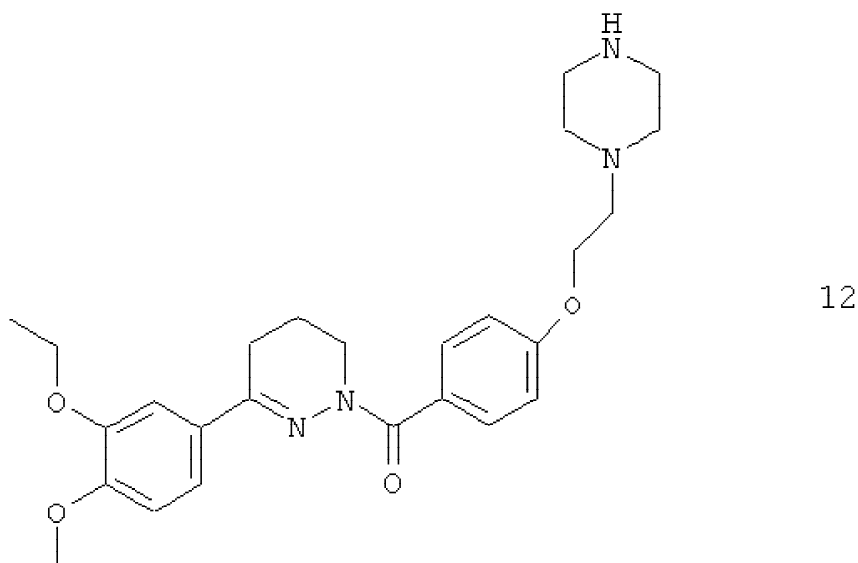
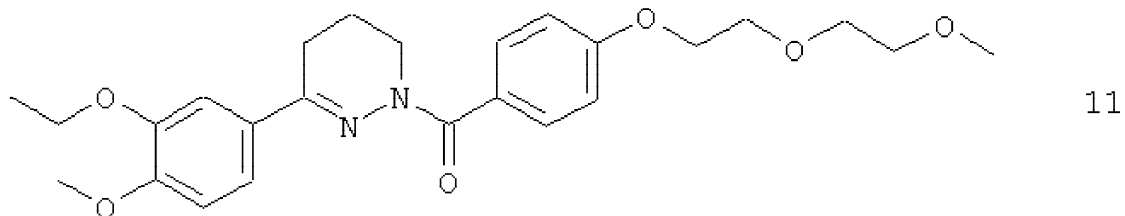
4. Соединения формулы I по любому из предыдущих пунктов, отличающиеся тем, что Q представляет собой алкилен, который имеет от 1 до 10 атомов углерода, в котором от 1 до 3 атомов углерода могут быть заменены -O-, -NH- или $-NA^1$ -, и A^1 имеет значения, указанные в пункте 1.

5. Соединения формулы I по любому из предыдущих пунктов, отличающиеся тем, что R^3 предпочтительно представляет собой A^1 , F, Cl, Br или I, гидроксил, NH_2 , O-алкил, NO_2 , алкиламино, циклоалкиламино, диалкил-амино, или

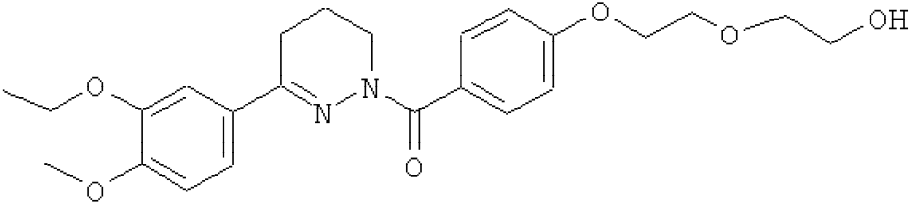
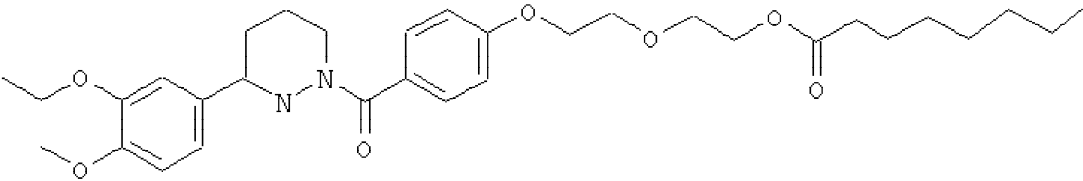
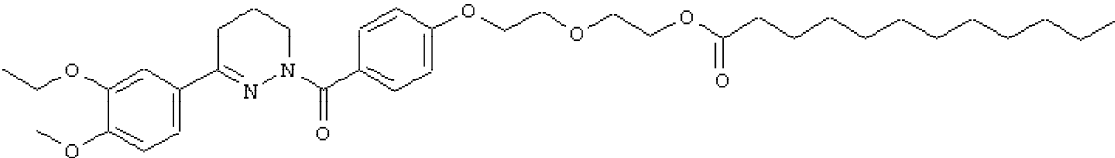
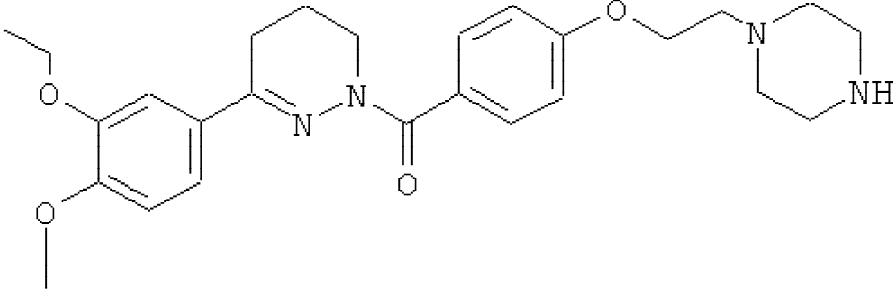
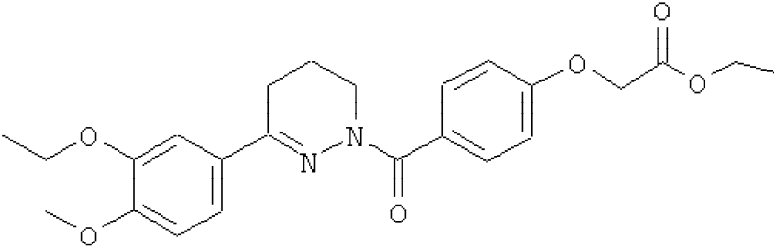
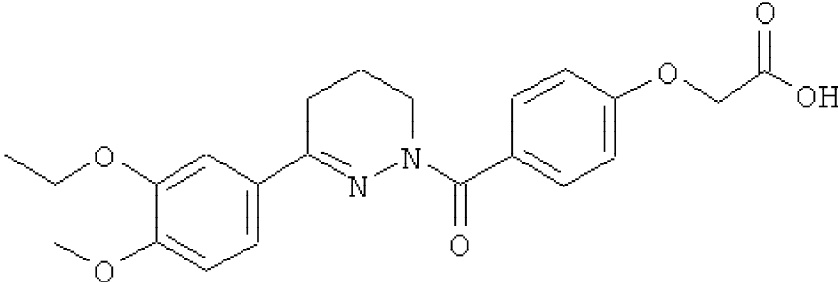
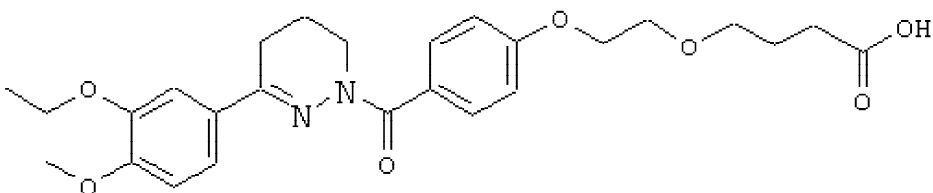


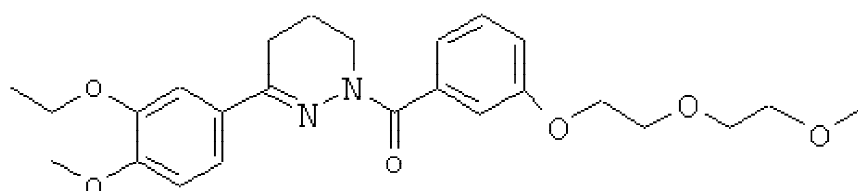
причем алкил имеет от 1 до 10 атомов углерода и циклоалкил имеет от 3 до 7 атомов углерода, и A¹ имеет значения указанные в п.1.

6. Соединения формул 11-174 по п.1:

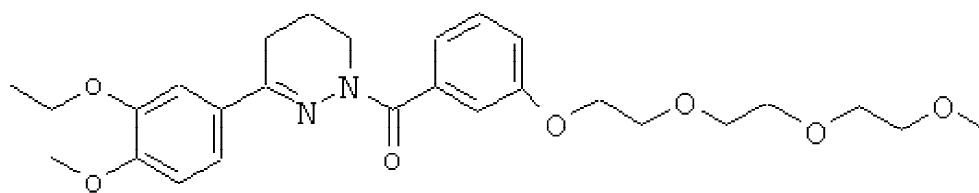




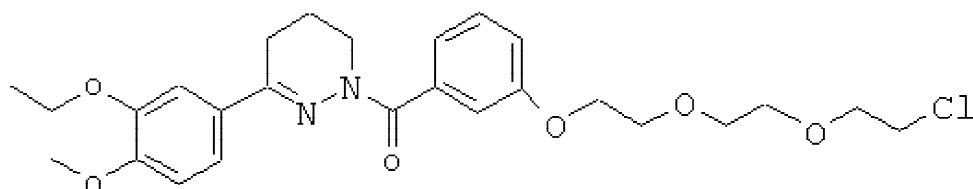
	112
	113
	114
	115
	116
	117
	118



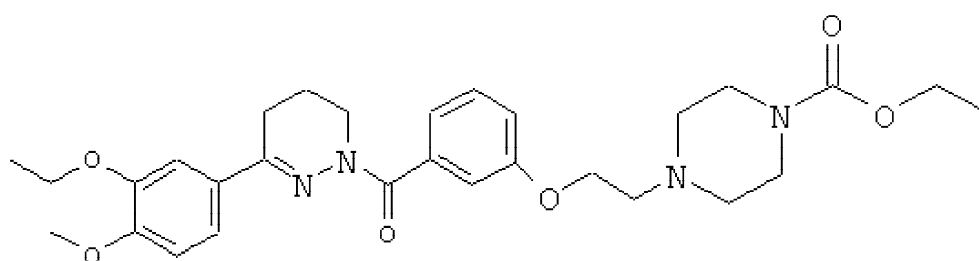
119



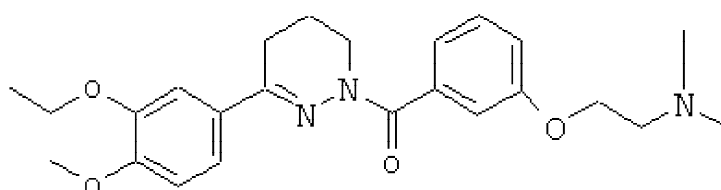
120



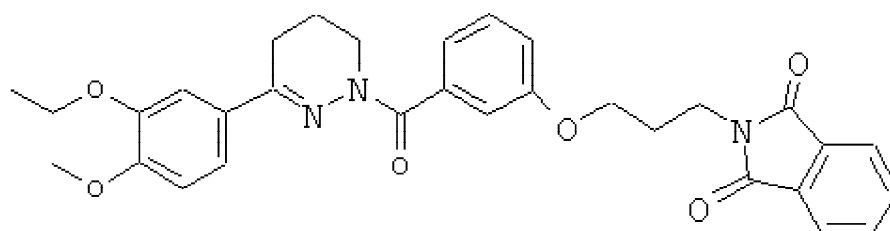
121



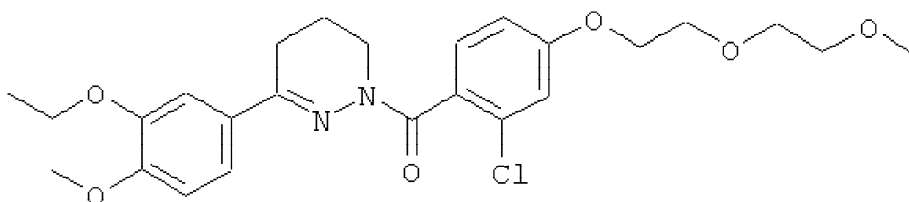
122



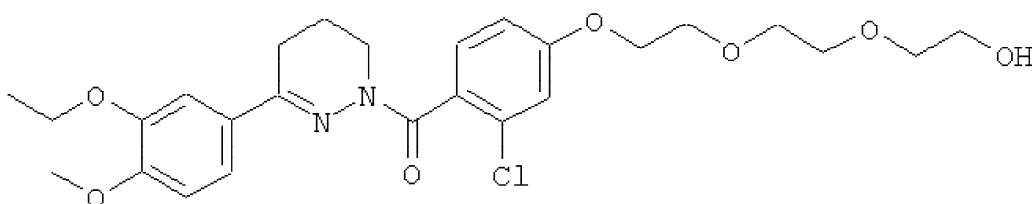
123



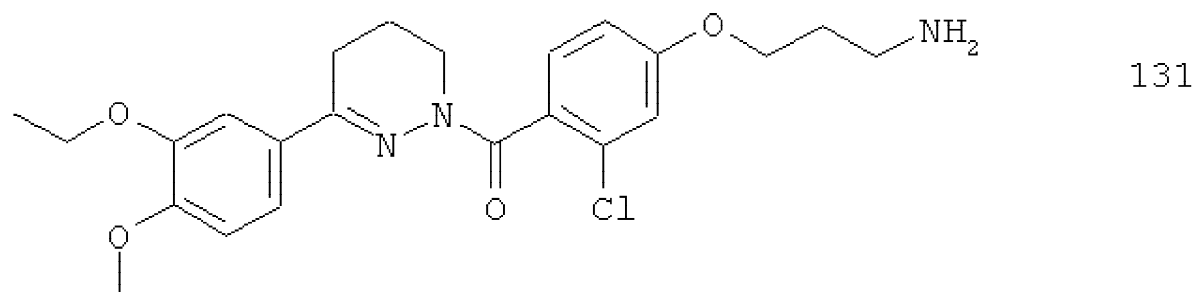
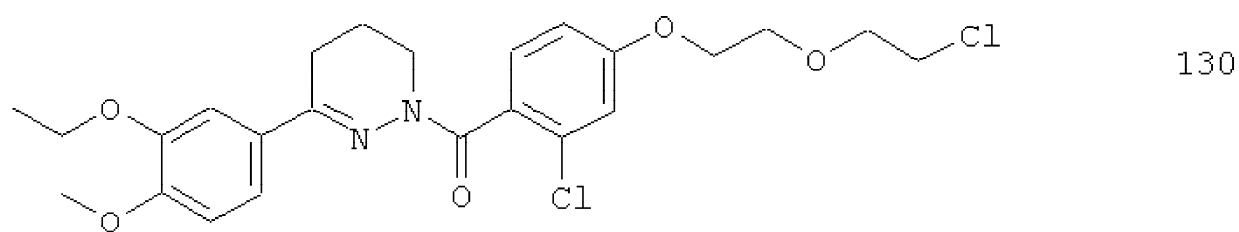
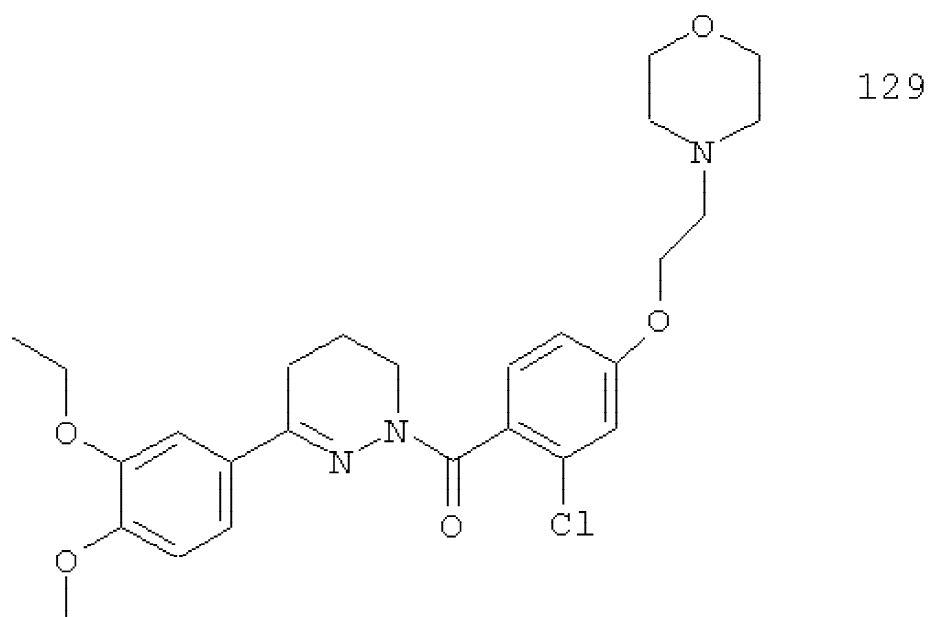
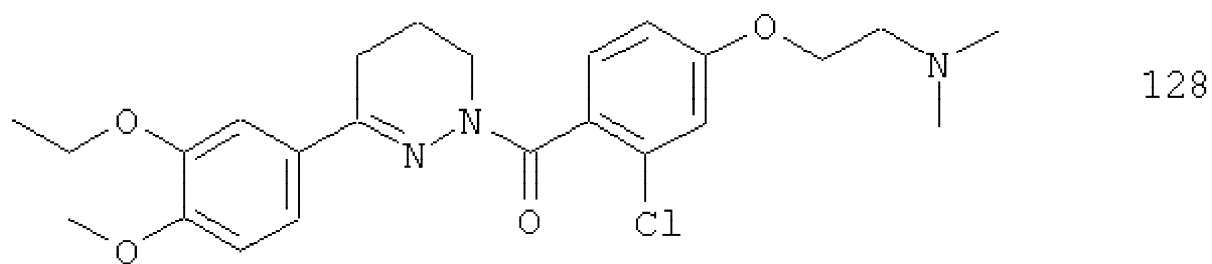
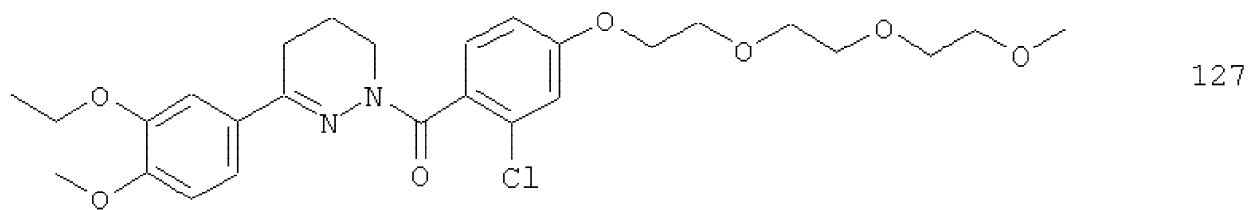
124

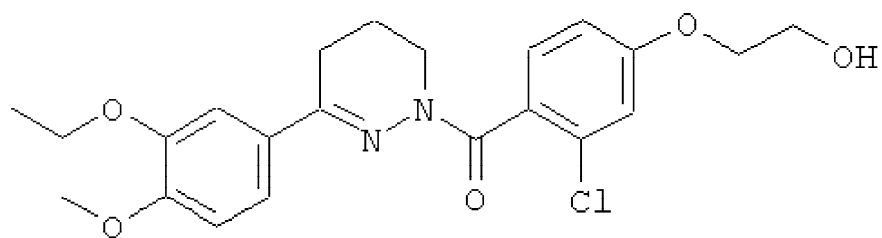


125

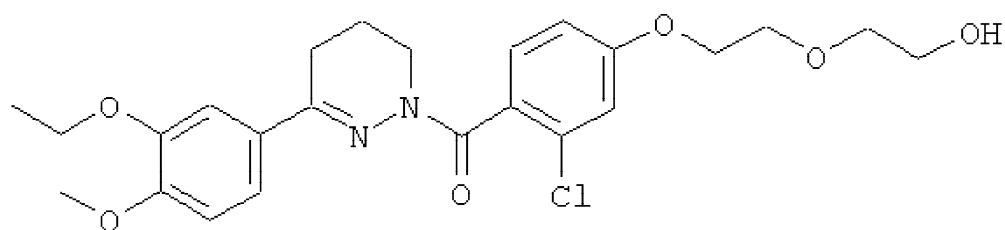


126

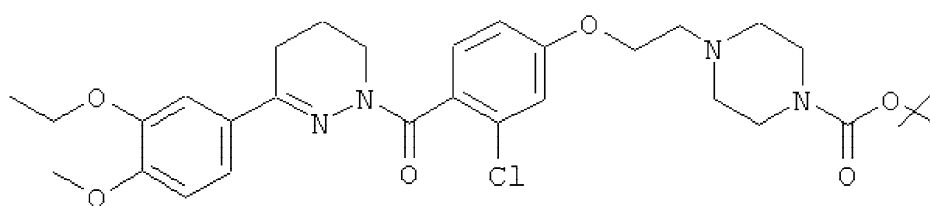




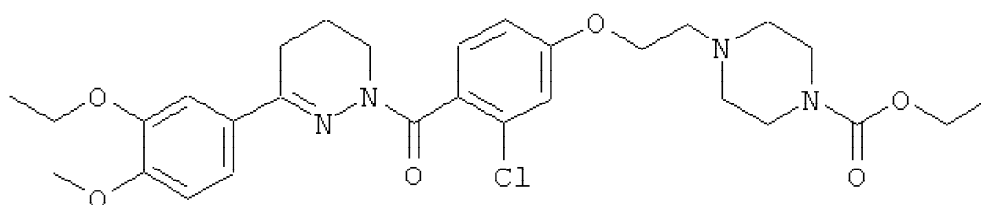
132



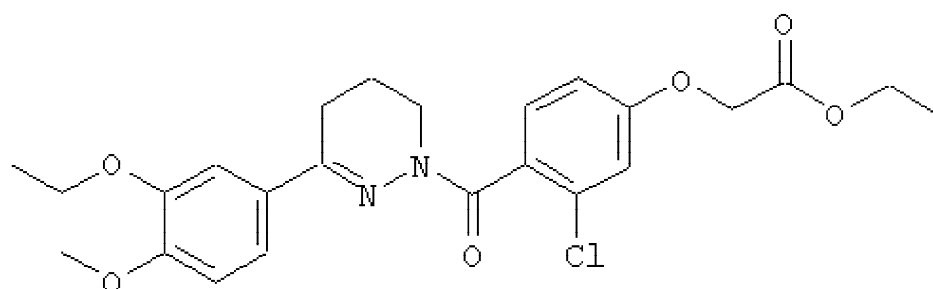
133



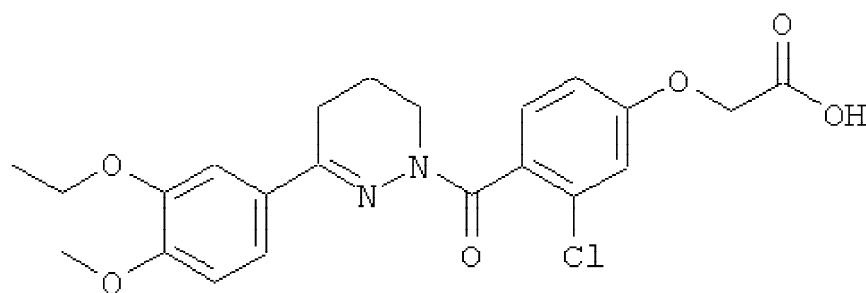
134



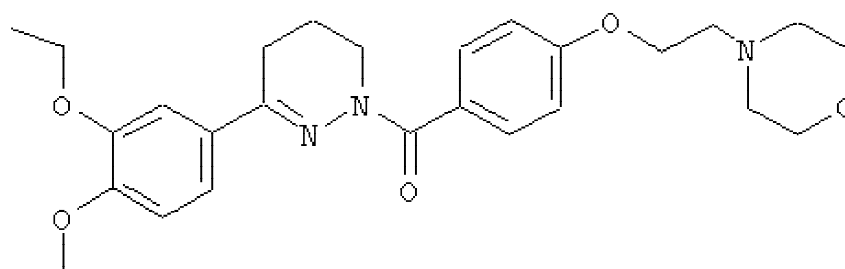
135



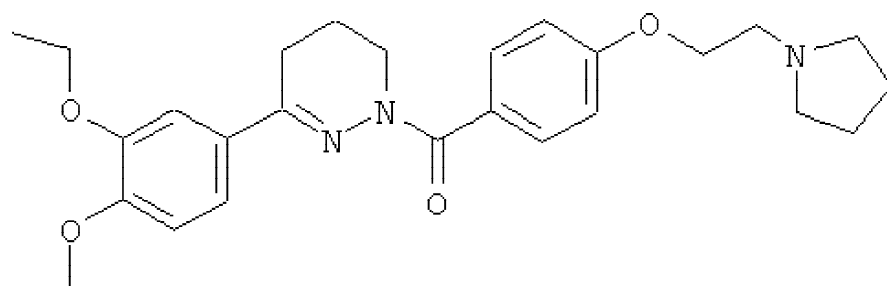
136



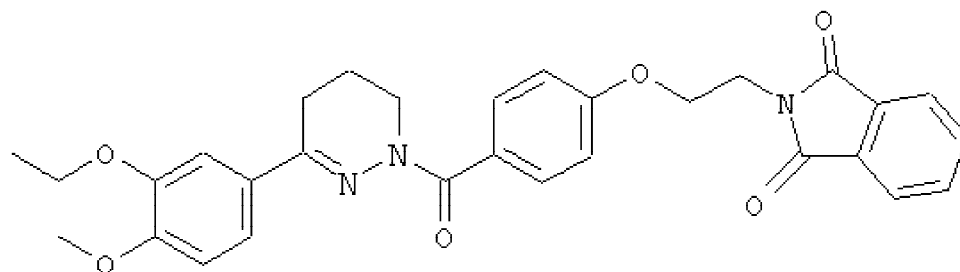
137



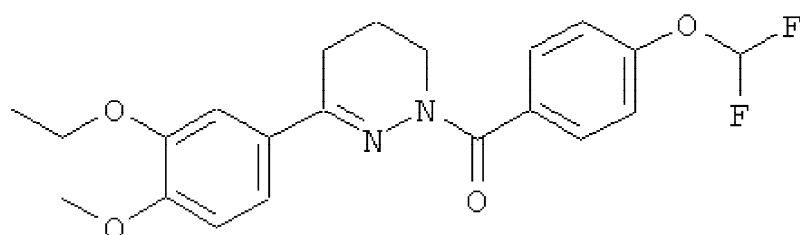
138



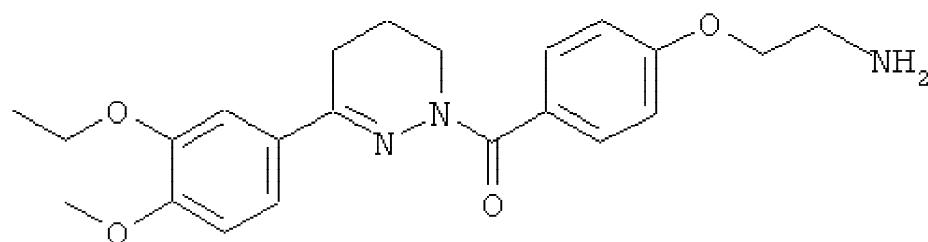
139



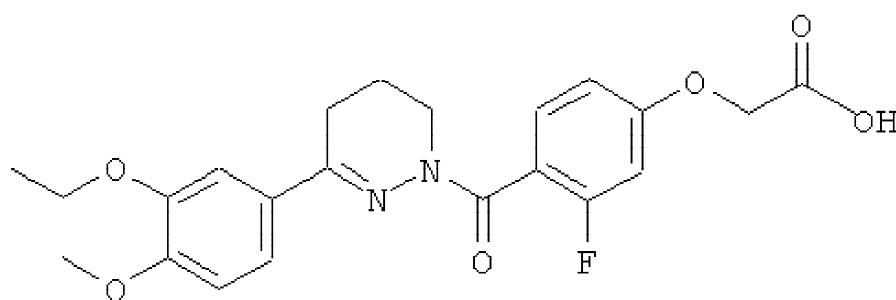
140



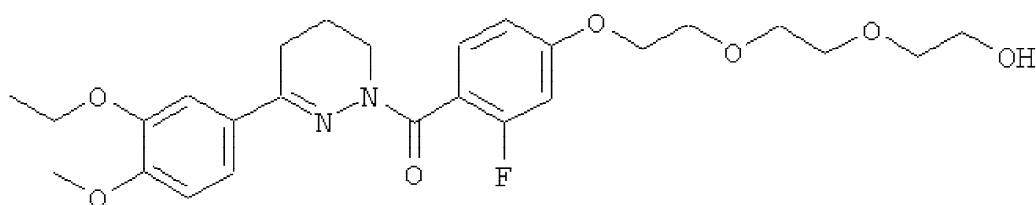
141



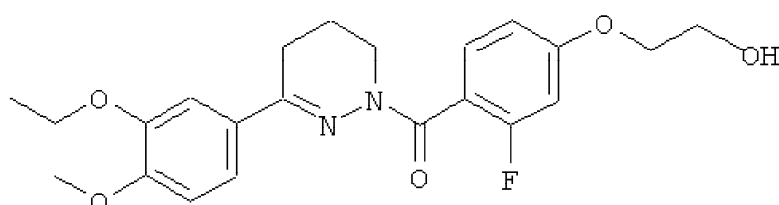
142



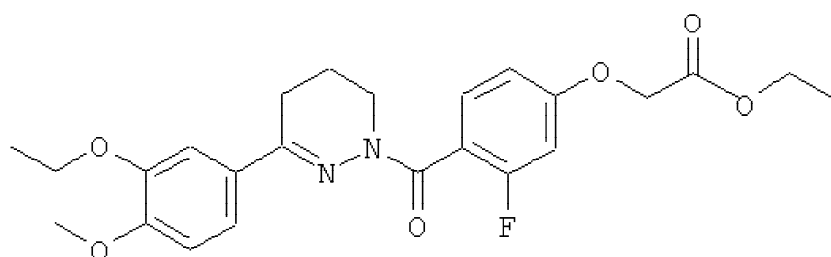
143



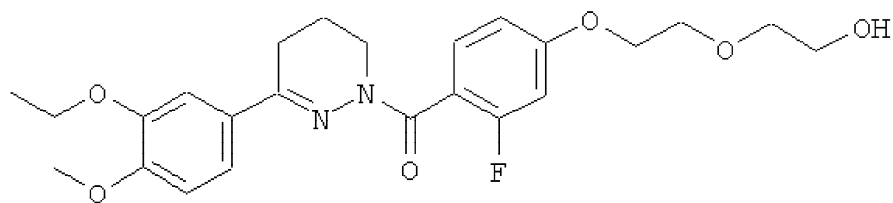
144



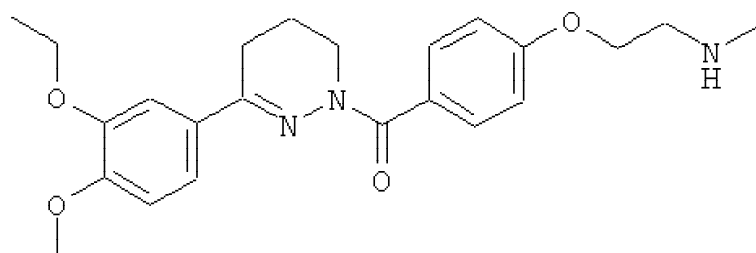
145



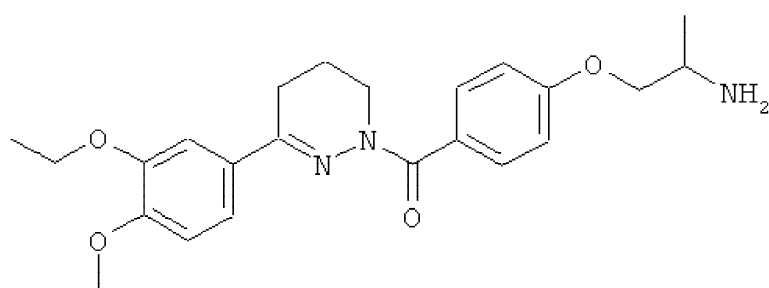
146



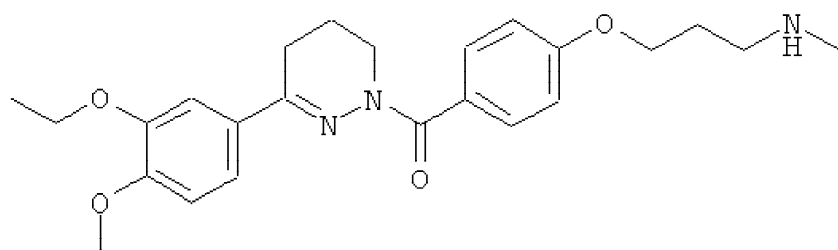
147



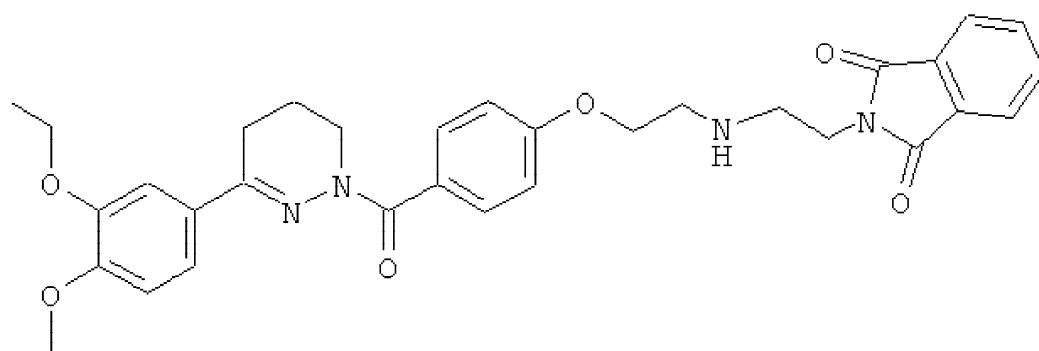
148



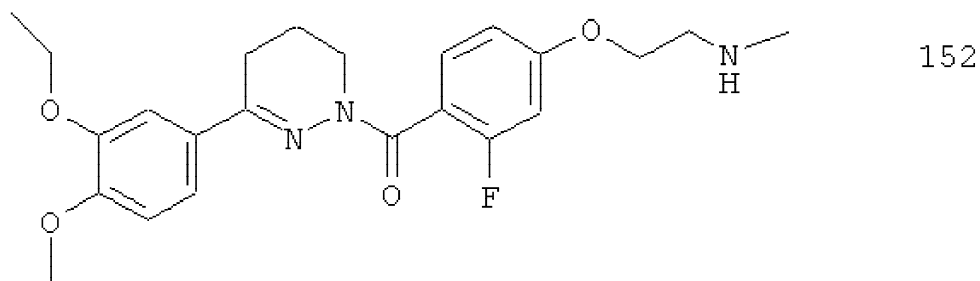
149



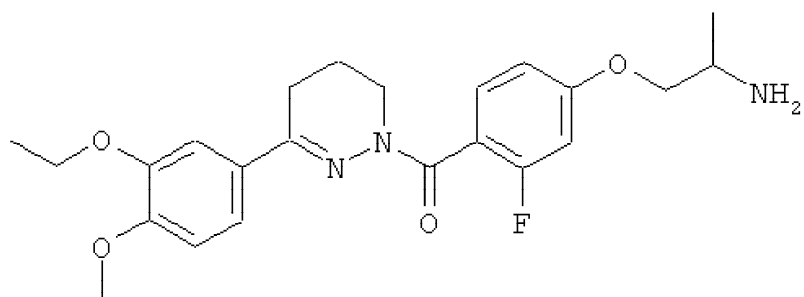
150



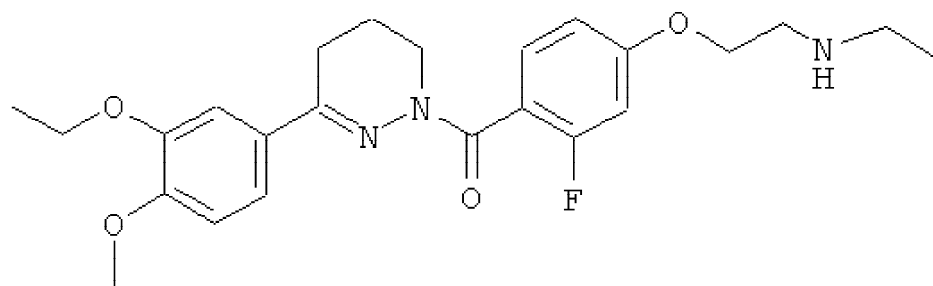
151



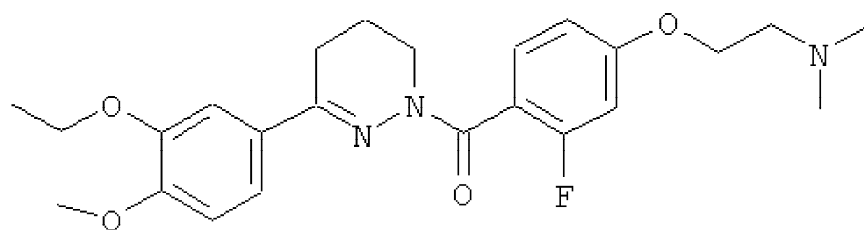
152



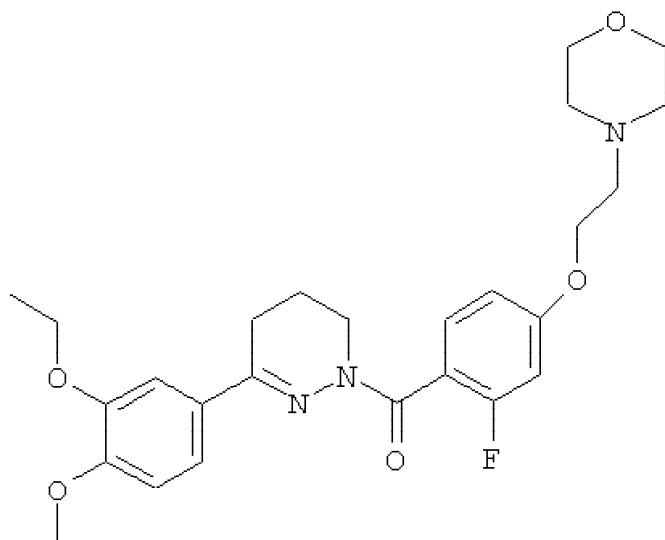
153



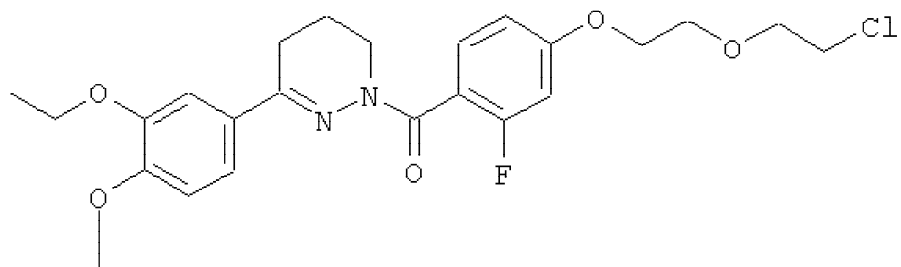
154



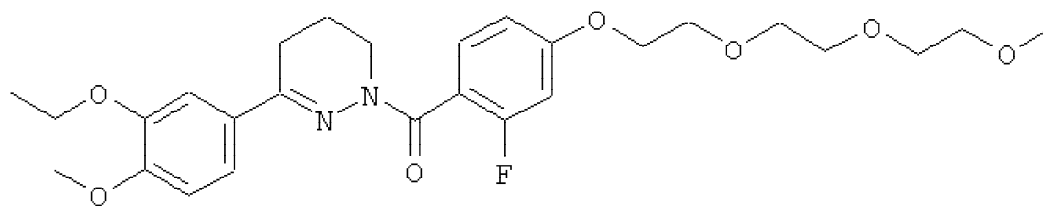
155



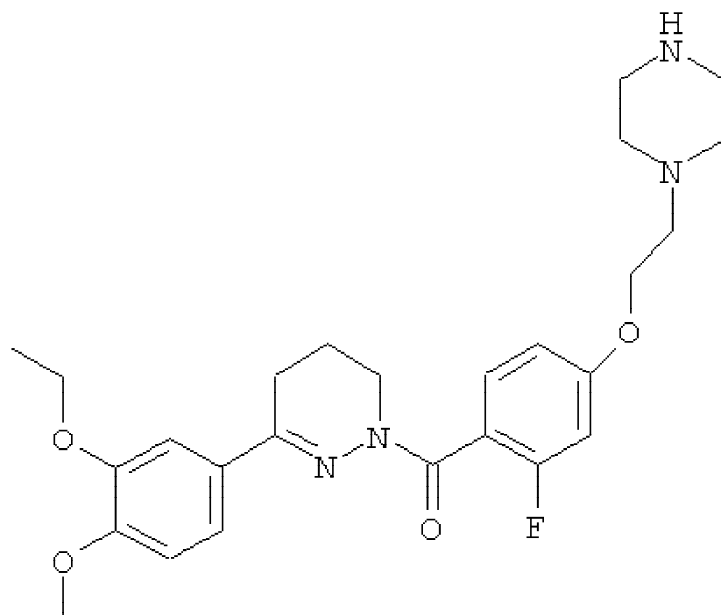
156



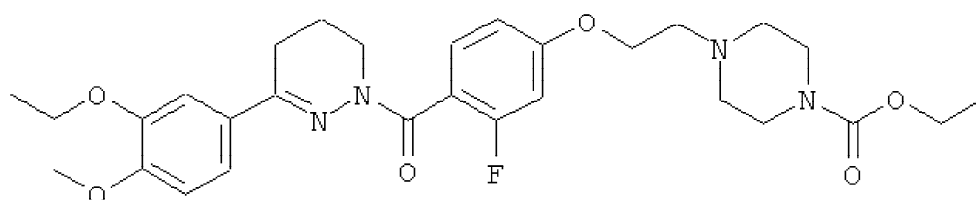
157



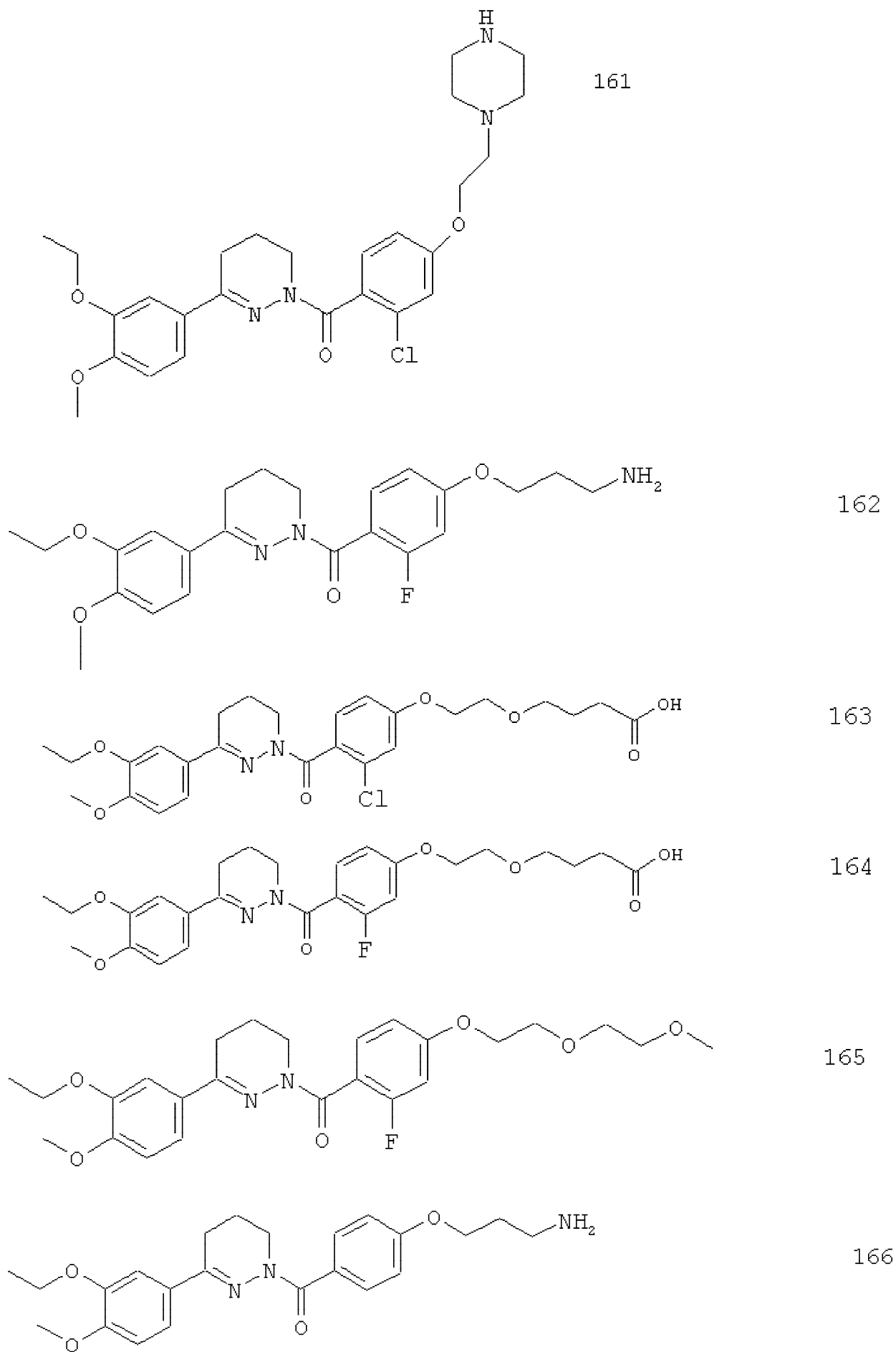
158

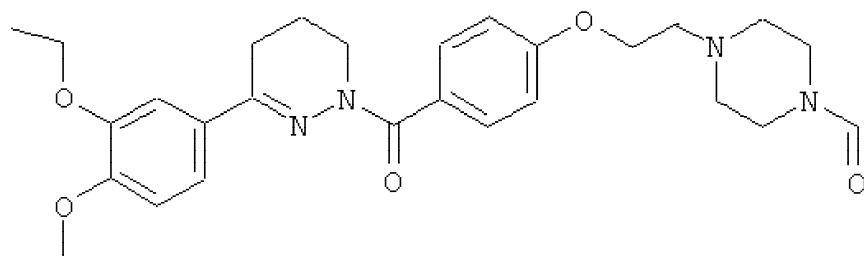


159

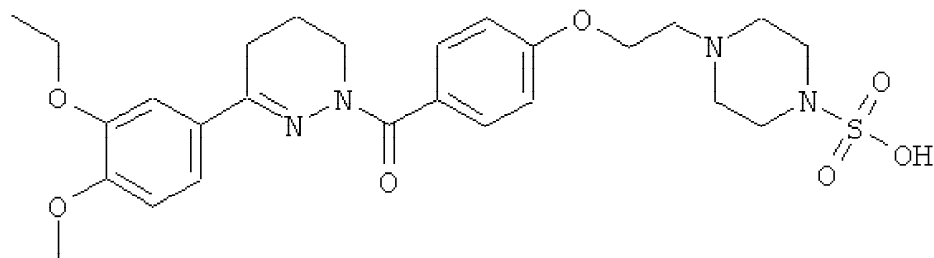


160

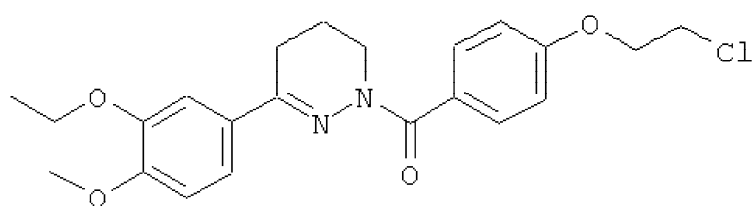




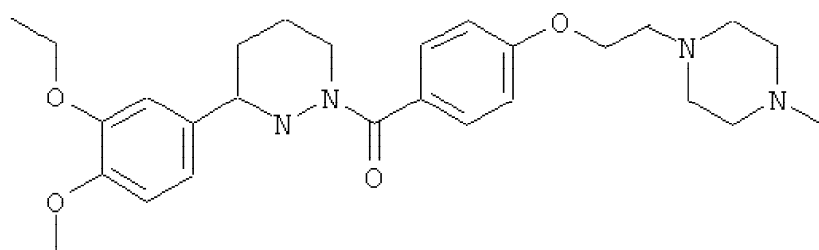
167



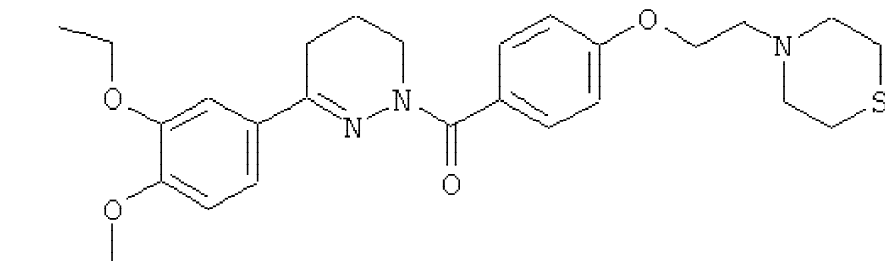
168



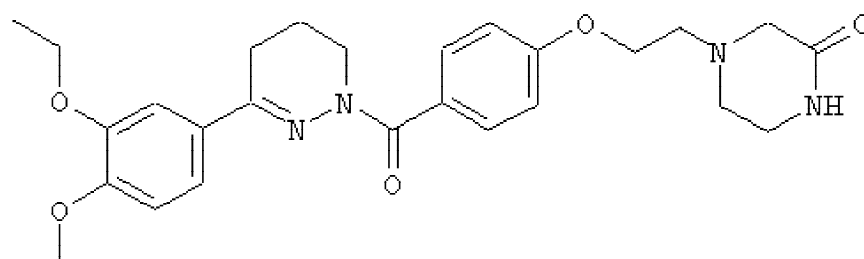
169



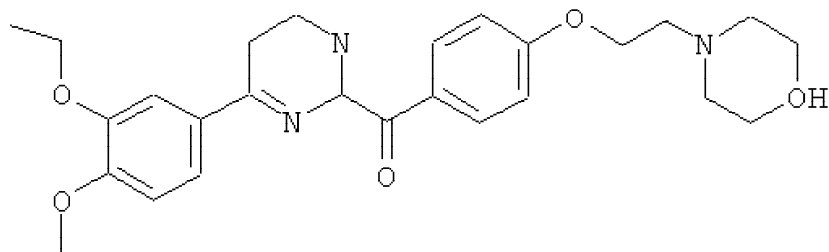
170



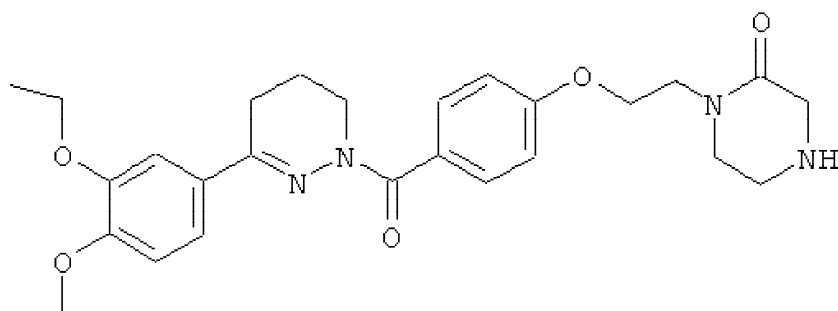
171



172



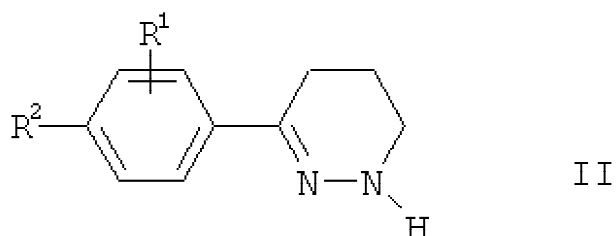
173



174

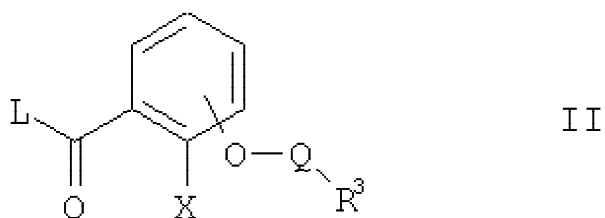
и их соли и сольваты.

7. Способ получения соединений формулы I и их солей и сольватов, характеризующийся тем, что соединение формулы II



в которой

R^1 и R^2 имеют значения, указанные в п.1, подвергают реакции с соединением формулы III



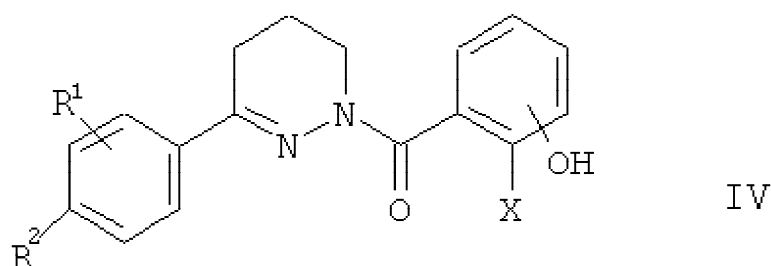
в которой

R^3 и Q имеют значения, указанные в п.1,

и

L представляет собой Cl, Br, OH или реакционноспособную сложноэфирную OH-группу, или

соединение формулы IV



в которой X, R^1 и R^2 имеют значения указанные в п.1, подвергают реакции с соединением формулы V

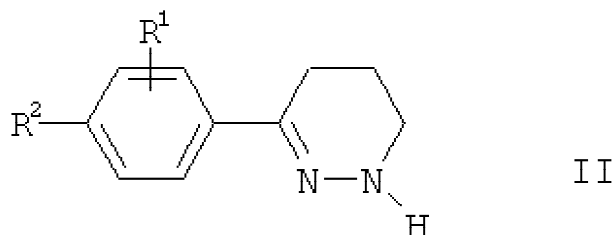


в которой

Q и R³ имеют значения, указанные в п.1, и

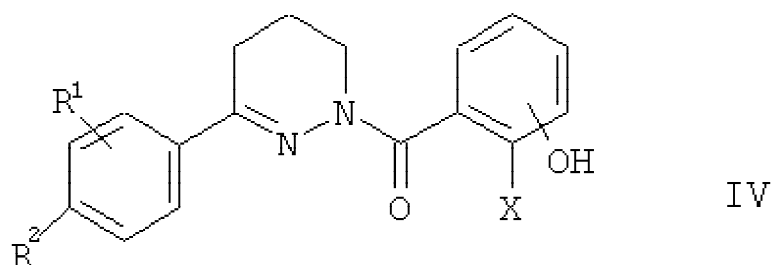
L представляет собой Cl, Br, OH или реакционноспособную сложноэфирную OH-группу, и/или основное соединение формулы I превращают в одну из его солей путем обработки кислотой.

8. Соединения формулы II



в которой R¹ и R² имеют значения, указанные в п.1.

9. Соединения формулы IV



в которой X, R¹ и R² имеют значения, указанные в пункте 1.

10. Применение соединений формулы I по любому из пп.1-6 и/или их физиологически приемлемых солей и/или сольватов для приготовления лекарственного средства.

11. Соединения формулы I по любому из пп.1-6 и/или их физиологически приемлемые соли и/или сольваты в качестве ингибиторов фосфодиэстеразы IV.

12. Применение соединений формулы I по любому из пп.1-6 и/или их физиологически приемлемых солей и/или сольватов для приготовления лекарственного средства для лечения и профилактики заболеваний, которые вызваны чрезмерно низким уровнем cAMP и/или могут находиться под воздействием увеличения уровня cAMP.

13. Применение соединений формулы I по любому из пп.1-6 и/или их физиологически приемлемых солей и/или сольватов для приготовления лекарственного средства для лечения и профилактики заболеваний, которые могут находиться под воздействием уменьшения продукции фактора некроза опухоли (TNF).

14. Фармацевтическая композиция, характеризующаяся тем, что содержит, по крайней мере, одно соединение формулы I по любому из пп.1-6 и/или его физиологически приемлемую соль и/или его сольваты.

15. Способ получения фармацевтических композиций, характеризующийся тем, что по крайней мере одно соединение формулы I по любому из пп.1-6 и/или одна из его физиологически приемлемых солей и/или один из его сольватов приведены в приемлемую дозированную форму вместе с, по крайней мере, одним твердым, жидким или полужидким наполнителем или вспомогательным веществом.

16. Соединения формулы I по любому из пп.1-6 и/или их физиологически приемлемые соли и/или сольваты для лечения аллергических заболеваний, астмы, хронического бронхита, атопического дерматита, псориаза, и других заболеваний кожи, воспалительных заболеваний, аутоиммунных заболеваний, таких как, например, ревматоидный артрит, рассеянный склероз, болезнь Крона, сахарный диабет или язвенный колит, остеопороз, реакция отторжения трансплантата, кахексия, рост опухолей или опухолевые метастазы, сепсиса, расстройств памяти, атеросклероза и СПИДа.

17. Применение соединений формулы I по любому из пп.1-6 и/или их физиологически

приемлемых солей и/или сольватов для приготовления лекарственного средства для лечения и профилактики аллергических заболеваний, астмы, хронического бронхита, атопического дерматита, псориаза, и других заболеваний кожи, воспалительных заболеваний, аутоиммунных заболеваний, таких как, например, ревматоидный артрит, рассеянный склероз, болезнь Крона, сахарный диабет или язвенный колит, остеопороз, реакция отторжения трансплантата, кахексия, рост опухолей или опухолевых метастазов, сепсиса, расстройств памяти, атеросклероза и СПИДа.

18. Применение соединений формулы I по любому из пп.1-6 и/или их физиологически приемлемых солей и/или сольватов для приготовления лекарственного средства для лечения и профилактики заболеваний миокарда.

19. Применение соединений формулы I по любому из пп.1-6 и/или их физиологически приемлемых солей и/или сольватов для приготовления лекарственного средства, используемого при лечении и профилактике заболеваний миокарда, которые имеют воспалительную и/или иммунологическую природу.

20. Применение соединений формулы I по любому из пп.1-6 и/или их физиологически приемлемых солей и/или сольватов для приготовления лекарственного средства, используемого при лечении и профилактике заболеваний коронарной артерии, обратимой или необратимой миокардиальной ишемии/реперфузионного повреждения, острой или хронической сердечной недостаточности и рестеноза, включая расширительный рестеноз и рестеноз стент-в-стент.

21. Применение соединений формулы I по любому из пп.1-6 и/или их физиологически приемлемых солей и/или сольватов для приготовления лекарственного средства, используемого при лечении и профилактике вентрикулярного повторного моделирования после инфаркта или конгестивной сердечной недостаточности различной тяжести.

22. Применение соединений формулы I по любому из пп.1-6 и/или их физиологически приемлемых солей и/или сольватов для приготовления лекарственного средства, используемого при лечении субъекта, страдающего от заболевания или симптома, опосредованного изоферментом PDE IV, который выполняет свои функции или регулирует активацию и дегрануляцию эозинофилов человека.

23. Применение соединений формулы I по любому из пп.1-6 и/или их физиологически приемлемых солей и/или сольватов для приготовления лекарственного средства, используемого при лечении и профилактике заболеваний, которые вызваны избыточной продукцией макрофагов, и Т-клеток и/или могут находиться под воздействием уменьшения количества макрофагов и Т-клеточной продукции.

24. Применение соединений формулы I по любому из пп.1-6 и/или их физиологически приемлемых солей и/или сольватов для приготовления лекарственного средства, используемого при лечении и профилактике заболеваний, которые вызваны избыточной пролиферацией Т-клеток и/или могут находиться под воздействием ингибирования пролиферации Т-клеток.

25. Применение соединений формулы I по любому из пп.1-6 и/или их физиологически приемлемых солей и/или сольватов для лечения заболеваний.

26. Применение соединений формулы I по любому из пп.1-6 и/или их физиологически приемлемых солей и/или сольватов для приготовления лекарственного средства, используемого при лечении или предотвращении одного из заболеваний, выбранных из группы заболеваний, расстройств или симптомов, которая состоит из:

астмы любого типа, этиологии или патогенеза; или астмы, которая выбирается из группы, состоящей из атопической астмы; неатопической астмы; аллергической астмы; атопической, бронхиальной астмы, опосредованной IgE; бронхиальной астмы; эссенциальной астмы; собственно астмы; эндогенной астмы, вызванной патофизиологическими нарушениями; экзогенной астмы, вызванной факторами окружающей среды; эссенциальной астмы неизвестной

или неясной причины; неатопической астмы; бронхиальной астмы; эмфизематозной астмы; астмы, индуцированной тренировками; профессиональной астмы; инфекционной астмы, вызванной бактериальной, грибной, протозойной или вирусной инфекцией;

неаллергической астмы; начальной астмы; астматического синдрома новорожденных;

хронического или острого сужения бронхов; хронического бронхита, незначительной обструкции воздушных путей; и эмфиземы;

обструктивных или воспалительных заболеваний воздушных путей любого типа, этиологии, или патогенеза; обструктивного или воспалительного заболевания воздушных путей, которое выбирают из группы, состоящей из астмы; пневмокониоза; хронической эозинофильной пневмонии; хронического обструктивного легочного заболевания (COPD); COPD, которое включает хронический бронхит, легочную эмфизему или одышку, которая с ними ассоциируется; COPD, которое характеризуется необратимой, прогрессирующей обструкцией воздушных путей; респираторного дистресс-синдрома взрослых (ARDS) и обострения гиперреактивности, являющейся результатом другой лекарственной терапии;

пневмокониоза любого типа, этиологии или патогенеза, или пневмокониоза, который выбран из группы, которая состоит из алюминоза или заболевания рабочих алюминиевой промышленности; антракоза или астмы шахтеров; асбестоза или астмы вследствие вдыхания асбеста; халикоза или заболевания, связанного с вдыханием кремния; птилоза, вызванного вдыханием пыли перьев страусов; сидероза, вызванного вдыханием частиц железа; силикоза или заболевания шлифовщиков; биссиноза или астмы на основе вдыхания хлопковой пыли; и стеатитового пневмокониоза;

бронхита любого типа, этиологии или патогенеза; или бронхита, выбранного из группы, которая состоит из острого бронхита; острого ларинготрахеального бронхита; арахидного бронхита; катарального бронхита; крупозного бронхита; сухого бронхита; инфекционного астматического бронхита; продуктивного бронхита; бронхита стафилококковой и стрептококковой этиологии; и везикулярного бронхита;

бронхоэктаза любого типа, этиологии или патогенеза; или бронхоэктаза, выбранного из группы, состоящей из цилиндрического бронхоэктаза; осумкованного бронхоэктаза; веретенообразного бронхоэктаза; капиллярного

бронхоэктаза; пузырьного бронхоэктаза; сухого бронхоэктаза; и фолликулярного бронхоэктаза;

сезонного аллергического ринита; или ринита, длящегося круглый год; или синуситов любого типа, этиологии, или патогенеза; или синусита, выбираемого из группы, состоящей из гнойного или негнойного синусита; острого или хронического синусита; этмоидального, фронтального, максиллярного, или сфеноидного синусита;

ревматоидного артрита различного типа, этиологии, или патогенеза; или ревматоидного артрита, выбираемого из группы, состоящей из острого артрита; острого подагрического артрита; хронического воспалительного артрита; дегенеративного артрита; инфекционного артрита; артрита Лайма; пролиферативного артрита; псориазического артрита; и вертебрального артрита;

подагры, лихорадки и боли, ассоциированных с воспалением;

расстройств, связанных с эозинофилами, различного типа, этиологии или патогенеза; или расстройств, связанных с эозинофилами, при этом указанное расстройство выбирают из группы, которая состоит из эозинофилии; легочной инфильтрационной эозинофилии; синдрома Лoeffлера; хронической эозинофильной пневмонии; тропической легочной эозинофилии; бронхопневмонического аспергиллеза; аспергилломы; эозинофильной гранулемы; аллергического гранулематозного ангиита или синдрома Чарг-Страусса; нодозного полиартрита (PAN); и системного некротизирующего васкулита;

атопического дерматита; или аллергического дерматита; аллергической или атопической экземы;

крапивницы любого типа, этиологии, или патогенеза; или крапивницы, выбранной из группы, состоящей из иммуно-опосредованной крапивницы; комплемент-опосредованной крапивницы; крапивницы, индуцированной уртикарогенным материалом; крапивницы, индуцированной физическим агентом; стресс-индуцированной крапивницы; идиопатической крапивницы; острой крапивницы; хронической крапивницы; ангиоздемы; холинергической крапивницы; холодовой крапивницы в аутосомальной доминантной форме или в приобретенной форме; контактной крапивницы; гигантской крапивницы; папулезной детской

крапивницы;

конъюнктивита любой этиологии, или патогенеза; или конъюнктивита, выбранного из группы, состоящей из актинического конъюнктивита; острого катарального конъюнктивита; острого контагиозного конъюнктивита, аллергического конъюнктивита; атопического конъюнктивита; хронического катарального конъюнктивита; гнойного конъюнктивита; весеннего конъюнктивита;

увеита любого типа, этиологии, или патогенеза; или увеита, выбранного из группы, состоящей из воспаления всего или части увеального тракта; переднего увеита; воспаления радужной оболочки глаза; циклита; иридоциклита; гранулематозного увеита; негранулематозного увеита; факоантгенного увеита; заднего увеита; хориоидита; и хориоретинита;

псориаза;

рассеянного склероза различного типа, этиологии, или патогенеза; или рассеянного склероза, выбранного из группы, состоящей из первичного прогрессивного рассеянного склероза; и рецидивирующего ремитирующего рассеянного склероза;

аутоиммунных/воспалительных заболеваний различного типа, этиологии, или патогенеза; или аутоиммунного/воспалительного заболевания, выбранного из группы, состоящей из аутоиммунных гематологических расстройств; гемолитической анемии; апластической анемии; анемия, связанной с эритропенией; идиопатической тромбоцитопенической багрянцы; системной эритематозной волчанки; полихондрита; склеродермы; гранулематоза Вегенера; дерматомиозита; хронического активного гепатита; тяжелой псевдопаралитической миастении; синдрома Стивенса-Джонсона; идиопатического спру; аутоиммунных воспалительных заболеваний кишечника; язвенного колита; болезни Крона; эндокринной офтальмопатии; заболевания Грейва; саркоидоза; альвеолита; хронического гиперсенситивного пневмонита; первичного билиарного цирроза; ювенильного диабета или сахарного диабета типа 1; переднего увеита; гранулематозного или заднего увеита; сухого кератоконъюнктивита; эпидемического кератоконъюнктивита; диффузного интерстициального легочного фиброза или интерстициального легочного фиброза; идиопатического легочного фиброза; фиброза желчного или мочевого пузыря; псориазического артрита; гломерулонефрита с нефротическим синдромом или без нефротического синдрома; острого гломерулонефрита;

идиопатического нефротического синдрома; нефропатии с минимальными изменениями; воспалительных/гиперпролиферативных заболеваний кожи; псориаза; атонического дерматита; контактного дерматита; аллергического контактного дерматита; доброкачественной семейной пузырчатки; эритематозной пузырчатки; листовидной пузырчатки; и простой пузырчатки;

предотвращения отторжения аллогенного трансплантата после трансплантации органов; воспалительного заболевания кишечника (IBD) различного типа, этиологии, или патогенеза; или воспалительного заболевания кишечника, выбранного из группы, которая включает язвенный колит (UC); коллагеновый колит; полипозный колит; трансмуральный колит; болезнь Крона (CD);

септического шока различной этиологии, или патогенеза; или септического шока, выбранного из группы, которая состоит из почечной недостаточности; острой почечной недостаточности; кахексии; малярийной кахексии; гипофизарной кахексии; уремической кахексии; сердечной кахексии; кахексии надпочечников или болезни Аддисона; раковой кахексии; кахексии как следствия инфекции вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ);

повреждения печени;

легочной гипертензии; легочной гипертензии, индуцированной гипоксией;

заболеваний, связанных с потерей костной ткани; первичного остеопороза, вторичного остеопороза;

расстройств центральной нервной системы различного типа, этиологии или патогенеза; или расстройства центральной нервной системы, выбираемых из группы, включающей депрессию, болезнь Паркинсона; нарушения обучения и памяти; поздней дискинезии; фармазависимости; артериосклеротической деменции; деменции, которая сопровождается

хорею Хантингтона, заболевание Вилсона, паралич стариков и травматические атрофии; инфекций, в частности, инфекций вирусами, где указанные вирусы увеличивают продукцию TNF- α в своем хозяине, или где указанные вирусы являются чувствительными к повышению уровня TNF- α в своем хозяине, так, что их репликация или другие жизненные функции подвергаются губительному воздействию, включая вирус, который выбран из группы, состоящей из ВИЧ-1, ВИЧ-2 и ВИЧ-3; цитомегаловируса, CMV; вируса гриппа; аденовирусов; вируса герпеса, включая вирус ветряной оспы и вирус обычного герпеса;

дрожжевых и грибковых инфекций, где указанные дрожжи и грибки являются чувствительными к повышению продукции TNF- α или к инициации продукции TNF- α в своих хозяевах, например, грибковых менингитов; в частности, когда вводятся в соединении с другими лекарственными средствами, выбираемыми для лечения системных дрожжевых и грибковых инфекций, включая, но не ограничиваясь, полимиксины, например, полимиксин В;

имидазолы, например, клотримазол, эконазол, миконазол и кетоназол; триазолы, например, флуконазол и итраканазол; и амфотерицины, например, амфотерицин В и липосомальный амфотерицин В;

ишемически-реперфузионных повреждений; аутоиммунного диабета; ретинального аутоиммунитета; заболевания почек и уретры; урогенитальных и гастроинтестинальных заболеваний; заболеваний простаты.

27. Комбинация соединений, указанных в любом из пп.1-6 и/или их физиологически приемлемых солей и/или сольватов, вместе с одним или более веществ, выбранных из группы, которая включает:

(а) ингибиторы биосинтеза лейкотриена, ингибиторы 5-липооксигеназы (5-LO) и антагонисты белка, активирующего 5-липооксигеназу (FLAP), выбранные из группы, состоящей из зилейтона; фенлейтона; тепоксалина; Абботт-79175; Абботт-85761; N-(5-замещенных)тиофен-2-алкилсульфонамидов; 2,6-ди-трет-бутилфенол гидразонов; Зенека ZD-2138; SB-210661; пиридинил-замещенного 2-цианонафталинового соединения L 739,010; 2-цианохинолинового соединения L-746,530; индоловых и хинолиновых соединений МК-591, МК-886 и BAY x 1005;

(b) антагонисты лейкотриеновых рецепторов LTB₄, LTC₄, LTD₄ и LTE₄, выбранные из группы, состоящей из фенотиазин-3-онового соединения L-651,392; амидинового соединения CGS-25019с; бензоксазоламинового соединения онтазоласта; бензолкарбоксимидамидного соединения BIIL 284/260; соединений зафирлукаста, аблукаста, монтелукаста, пранлукаста, верлукаста (МК-679), RG-12525, Ro-245913, иралукаста (CGP 4571A) и BAY x 7195;

(с) ингибиторы PDE IV;

(d) ингибиторы 5-липооксигеназы (5-LO); и антагонисты белка, активирующего 5-липооксигеназу (FLAP);

(е) двойственные ингибиторы 5-липооксигеназы (5-LO) и антагонисты фактора активации тромбоцитов (PAF);

(f) антагонисты лейкотриена (LTRA): LTB₄, LTC₄, LTD₄ и LTE₄;

(g) антагонисты антигистаминового рецептора H₁, цетиризин, лоратидин, дезиоратадин, фексофенадин, астемизол, азеластин и хлорфенирамин;

(h) антагонисты гастропротективного рецептора H₂;

(i) симпатомиметические агенты вазоконстрикторного агониста адренорецепторов α_1 - и α_2 -, которые назначаются перорально или местно для использования против отеков, включая пропилгекседрин, фенилеприн, фенилпропаноламин, псевдоэфедрин, нафазолин гидрохлорид, оксиметазолин гидрохлорид, тетрагидрозолин гидрохлорид, ксилометазолин гидрохлорид та этилнорепинефрин гидрохлорид;

(j) один или более агонистов адренорецепторов α_1 и α_2 в комбинации с одним или более ингибиторами 5-липооксигеназы (5-LO), как указано в (а) выше;

(к) антихолинергические агенты, ипратропиум бромид; тиотропиум бромид; окситропиум бромид; пирензепин и телензипин;

(1) агонисты адренорецепторов β_1 - β_2 , выбранные из группы, которая состоит из

этапротеренола, изопротеренола, изопреналина, альбутерола, сальбутамола, формотерола, сальметерола, тербуталина, орципреналина, битолтерол мезилата и пирбутерола;

(m) теофиллин и аминофиллин;

(n) хромогликат натрия;

(o) антагонисты мускаринового рецептора (M1, M2 и M3);

(p) ингибиторы COX-1 (NSAID); и оксид азота (NSAID)

(q) селективный ингибитор COX-2 рофекоксиб;

(r) миметики инсулин-подобного фактора роста типа 1 (IGF-1);

(s) циклезонид;

(t) вдыхаемые глюкокортикоиды с уменьшенными побочными эффектами, выбранные из группы, включающей преднизон, преднизолон, флунизол, триамцинолон, ацетонид, беклометазон дипропионат, будезонид, флутиказон пропионат и мометазон фураат;

(u) ингибиторы триптазы;

(v) антагонисты фактора активации тромбоцитов (PAF);

(w) моноклональные антитела, активные против эндогенных воспалительных агентов;

(x) IPL 576;

(y) агенты фактора некроза опухоли (TNF α), выбранные из группы, состоящей из этанерцепта, инфликсимаба и D2E7;

(z) DMARD, выбранный из группы, состоящей из лефлуномида;

(aa) TCR пептиды;

(bb) ингибиторы ферментов превращения интерлейкина (ICE);

(cc) IMPDH ингибиторы;

(dd) ингибиторы адгезионных молекул, включая VLA-4 антагонисты;

(ee) катепсины;

(ff) ингибиторы MAP киназы;

(gg) ингибиторы глюкоза-6 фосфат дегидрогеназы;

(hh) антагонисты кининовых рецепторов B₁ и B₂;

(ii) золото в форме ауротиогруппы вместе с различными гидрофильными группами;

(jj) иммуносупрессивные агенты, выбранные из группы, включающей циклоспорин, азатиоприн и метотрексат;

(kk) антиподагрические агенты, выбранные из группы, включающей колхицин;

(ll) ингибиторы ксантиноксидазы, выбранные из группы, включающей аллопуринол;

(mm) агенты, имеющие урикозурическое действие, выбранные из группы, включающей пробенецид, сульфинпиразон и бензбромарон;

(nn) антинеопластические агенты, выбранные из группы, включающей винбластин и винкристин;

(oo) средства, стимулирующие секрецию гормона роста;

(pp) ингибиторы матриксных металлопротеаз (MMP), выбранные из группы, включающей стромелизины, коллагеназы, желатиназы, агреканы, коллагеназу-1 (MMP-1), коллагеназу-2 (MMP-8), коллагеназу-3 (MMP-13), стромелизин-1 (MMP-3), стромелизин-2 (MMP-10) и стромелизин-3 (MMP-11);

(qq) трансформирующий фактор роста (TGF β);

(rr) тромбоцитарный фактор роста (PDGF);

(ss) фактор роста фибробластов, выбранный из группы, состоящей из основного фактора роста фибробластов (bFGF);

(tt) колониестимулирующий фактор гранулоцитов и макрофагов (GM-CSF);

(uu) капсаицин;

(vv) антагонисты ташикининовых рецепторов NK₁ и NK₃, выбранные из группы, состоящей из NKP-608C; SB233412 (талнетант); и D-4418;

(ww) ингибиторы эластазы, выбранные из группы, состоящей из UT-77 и ZD-0892;и

(xx) агонисты аденозинового рецептора A2a.

28. Комплект (набор) отдельных пакетов

(а) эффективного количества соединения формулы I в соответствии с одним или более пп.1-6 и/или фармацевтически используемые производные, сольваты и стереоизомеры, включая их смеси во всех соотношениях, и

(б) эффективное количество дополнительного лекарственного средства, содержащего активный ингредиент.

RU 2 0 0 3 1 2 2 1 8 8 A

RU 2 0 0 3 1 2 2 1 8 8 A