

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2012123388/15, 05.11.2010

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

06.11.2009 US 61/258,918;

06.11.2009 US 61/258,914

(43) Дата публикации заявки: 20.12.2013 Бюл. № 35

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 06.06.2012

(86) Заявка РСТ:

US 2010/055704 (05.11.2010)

(87) Публикация заявки РСТ:

WO 2011/057121 (12.05.2011)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр.3, ООО
"Юридическая фирма Городисский и Партнеры"

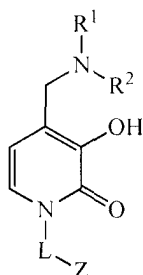
(71) Заявитель(и):

АЭРПИО ТЕРАПЬЮТИКС ИНК. (US)

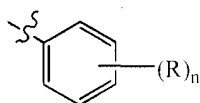
(72) Автор(ы):

ГАРДНЕР Джозеф Х. (US),**ШАЛВИЦ Роберт (US)**(54) **КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ КОЛИТА**(57) **Формула изобретения**

1. Применение соединения для получения лекарственного средства для лечения воспалительного заболевания эпителиальной ткани, где соединение представляет собой соединение формулы



где Z представляет собой группу формулы



R обозначает от 0 до 5 заместителей атомов водорода;
индекс n представляет собой целое число от 0 до 5;

L выбран из CH_2 или SO_2 ;

R^1 и R^2 , каждый независимо, выбраны из

i) водорода;

ii) замещенного или незамещенного $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ линейного, разветвленного или циклического алкила;

iii) замещенного или незамещенного $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ линейного, разветвленного или циклического алкенила;

iv) замещенного или незамещенного $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ линейного или разветвленного алкинила;

v) замещенного или незамещенного C_6 или C_{10} арила;

vi) замещенного или незамещенного $\text{C}_1\text{-C}_9$ гетероциклила;

vii) замещенного или незамещенного $\text{C}_1\text{-C}_9$ гетероарила; или

viii) R^1 и R^2 вместе могут образовывать замещенное или незамещенное гетероциклическое либо замещенное или незамещенное гетероарильное кольцо, содержащее от 2 до 20 атомов углерода и от 1 до 7 гетероатомов; или его фармацевтически приемлемую соль.

2. Применение по п.1, где соединение представлено в форме фармацевтически приемлемой соли, выбранной из гидрохлоридной соли, гидросульфатной соли, сульфатной соли, п-толуолсульфонильной соли, метансульфонильной соли и их смесей.

3. Применение по п.1 или 2, где L представляет собой CH_2 .

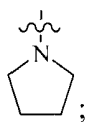
4. Применение по п.1 или 2, где L представляет собой SO_2 .

5. Применение по п.1 или 2, где R^1 и R^2 вместе образуют цикл формулы

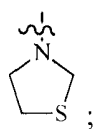
RU 2012123388 A

RU 2012123388 A

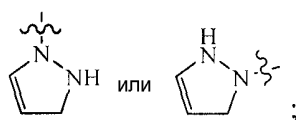
i)



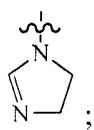
ii)



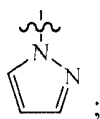
ii)



iii)

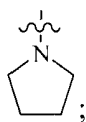


iv)

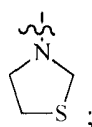


v)

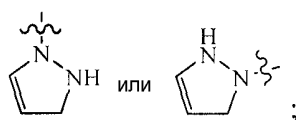
i)



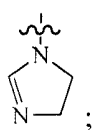
ii)



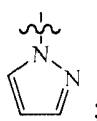
ii)



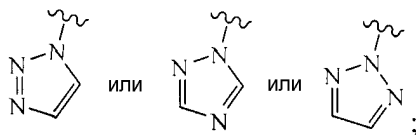
iii)



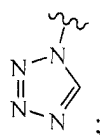
iv)



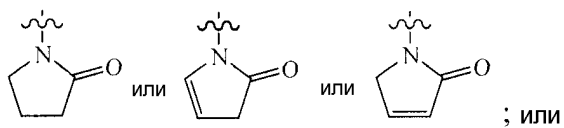
v)



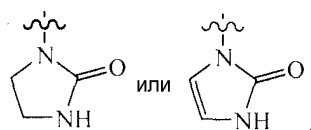
vi)



vii)

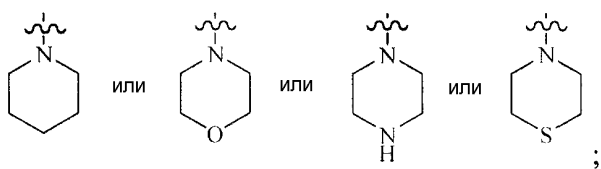


viii)

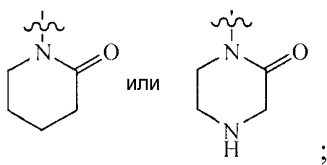


6. Применение по п.1 или 2, где R¹ и R² вместе образуют цикл формулы

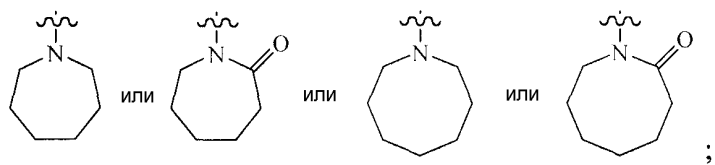
i)



ii)

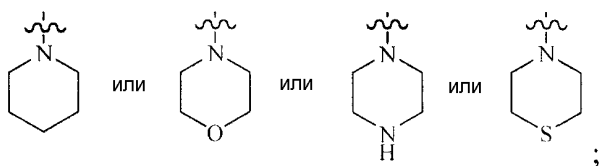


iii)

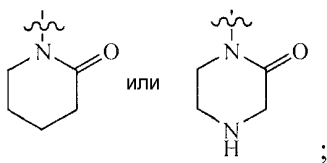


iv)

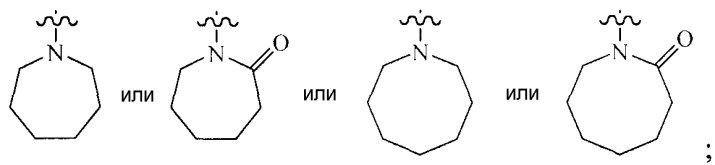
i)



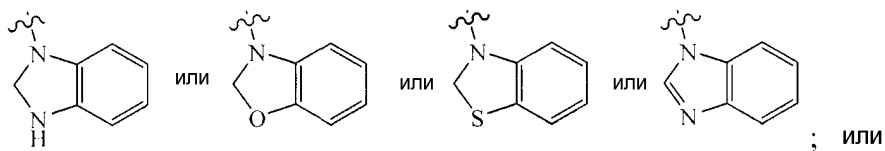
ii)



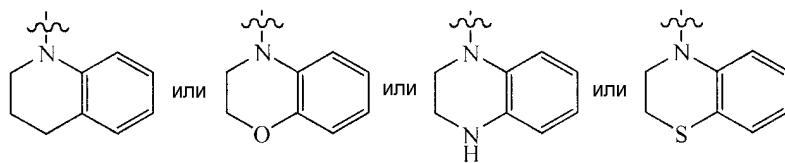
iii)



iv)



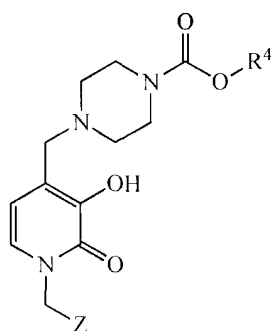
v)



7. Применение по п.1 или 2, где R^1 и R^2 вместе образуют цикл, выбранный из пирролидин-1-ила, 3-гидрокси-пирролидин-1-ила, 2-(пиридин-2-ил)пирролидин-1-ила, 2-метилкарбокси-пирролидин-1-ила, 2-(метоксиметил)пирролидин-1-ила, тиазолидин-3-ила, 1Н-имидазол-1-ила, пиперидин-1-ила, 4-бензилпиперидин-1-ила, 1,4'-бипиперидинил-1'-ила, пиперазин-1-ила, 4-бензилпиперазин-1-ила, 4-(2-метоксифенил)пиперазин-1-илметила, 4-(6-хлорпиридазин-3-ил)пиперазин-1-ила, 1,4-диокса-8-азаспиро [4,5]дец-8-ила, морфолин-4-ила, тиоморфолин-4-ила, азепан-1-ила, азокан-1-ила и 3,4-дигидрохинолин-1(2Н)-ила.

8. Применение по п.1 или 2, где R^2 представляет собой водород и R^1 выбран из бензила, 4-метоксибензила, 4-фторбензила, 4-хлорбензила, 4-метилбензила, 2-(пиридин-2-ил)этила, [1,3]диоксолан-2-илметила, тетрагидрофуран-2-илметила, 2-метоксиэтила, 1-гидрокси-2-метилпропан-2-ила, пиридин-4-илметила, фуран-2-илметила, 2-(метилтио)этила, 1-фенилэтила, 3-имидазол-1-илпропила, циклогептила, 4-метилциклогексила, 1-бензилпиперидин-4-ила, азепан-2-он-3-ила и 1-бензилпирролидин-3-ила.

9. Применение по п.1, соединение представляют собой соединение формулы



R^4 представляет собой C_1 - C_4 линейный алкил или C_3 - C_4 разветвленный алкил; или его фармацевтически приемлемую соль.

10. Применение по п.9, где R^4 представляет собой метил.

11. Применение по п.9, где R^4 представляет собой этил.

12. Применение по п.9, где R^4 представляет собой трет-бутил.

13. Применение по любому из пп.9-12, где Z представляет собой 4-хлорфенил.

14. Применение по любому из пп.9-12, где Z выбран из 2-хлорфенила, 3-хлорфенила, 2-фторфенила, 3-фторфенила или 4-фторфенила.

15. Применение по любому из пп.9-12, где Z выбран из 2,3-дифторфенила, 2,4-дифторфенила, 2,5-дифторфенила, 2,6-дифторфенила, 2,3-дихлорфенила, 2,4-дихлорфенила, 2,5-дихлорфенила и 2,6-дихлорфенила.

16. Применение по п.1, где соединение выбрано из трет-бутил-4-{[1-(4-хлорбензил)-3-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил]метил}пиперазин-1-карбоксилата или его фармацевтически приемлемой соли, выбранной из гидрохлоридной соли, гидросульфатной соли, сульфатной соли, п-толуолсульфонильной соли, метансульфонильной соли и их смесей.

17. Применение по п.1, где соединение выбрано из следующих соединений:
метил-4-{[1-(4-хлорбензил)-3-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил]метил}
пиперазин-1-карбоксилат;

метил-4-{[1-(3-хлорбензил)-3-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил]метил}
пиперазин-1-карбоксилат;

метил-4-{[1-(2-хлорбензил)-3-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил]
метилпиперазин-1-карбоксилат;

этил-4-{[1-(4-хлорбензил)-3-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил]метил}

пиперазин-1-карбоксилат;
 этил-4- {[1-(3-хлорбензил)-3-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил]метил}
 пиперазин-1-карбоксилат;
 этил-4- {[1-(2-хлорбензил)-3-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил]метил}
 пиперазин-1-карбоксилат;
 трет-бутил-4- {[1-(3-хлорбензил)-3-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил]метил}
 пиперазин-1-карбоксилат;
 трет-бутил-4- {[1-(2-хлорбензил)-3-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил]метил}
 пиперазин-1-карбоксилат;
 метил-4- {[1-(4-фторбензил)-3-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил]метил}
 пиперазин-1-карбоксилат;
 метил-4- {[1-(3-фторбензил)-3-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил]метил}
 пиперазин-1-карбоксилат;
 метил-4- {[1-(2-фторбензил)-3-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил]метил}
 пиперазин-1-карбоксилат;
 этил-4- {[1-(4-фторбензил)-3-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил]метил}
 пиперазин-1-карбоксилат;
 этил-4- {[1-(3-фторбензил)-3-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил]метил}
 пиперазин-1-карбоксилат;
 этил-4- {[1-(2-фторбензил)-3-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил]метил}
 пиперазин-1-карбоксилат;
 трет-бутил-4- {[1-(4-фторбензил)-3-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил]метил}
 пиперазин-1-карбоксилат;
 трет-бутил-4- {[1-(3-фторбензил)-3-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил]метил}
 пиперазин-1-карбоксилат;
 трет-бутил-4- {[1-(2-фторбензил)-3-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил]метил}
 пиперазин-1-карбоксилат.

18. Применение по п.1, где воспалительное заболевание эпителиальной ткани представляет собой заболевание, поражающее эпителиальную ткань кишечника.

19. Применение по п.1, где заболевание представляет собой болезнь Крона.

20. Применение по п.1, где заболевание представляет собой неспецифический язвенный колит.

21. Применение по п.1, где заболевание представляет собой коллагеновый колит.

22. Применение по п.1, где заболевание представляет собой лимфоцитарный колит.

23. Применение по п.1, где заболевание представляет собой ишемический колит.

24. Применение по п.1, где заболевание представляет собой диверсионный колит.

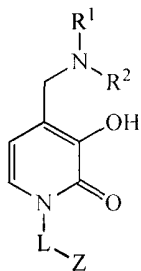
25. Применение по п.1, где заболевание представляет собой болезнь Бехчета.

26. Применение по п.1, где заболевание представляет собой неопределенный колит.

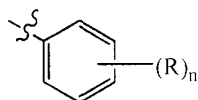
27. Применение по п.1, где воспалительное заболевания эпителиальной ткани выбрано из заболевания, поражающего дыхательные пути, слизистую оболочку, кожу, ЖК тракт, выстилку основных органов и эндокринных желез, сосудистую ткань и их комбинации.

28. Композиция для лечения воспалительного заболевания эпителиальной ткани, включающая

а) эффективное количество одного или нескольких соединений формулы



где Z представляет собой группу формулы



R обозначает от 0 до 5 заместителей атомов водорода;

индекс n представляет собой целое число от 0 до 5;

L выбран из CH₂ или SO₂;

R¹ и R², каждый независимо, выбраны из

i) водорода;

ii) замещенного или незамещенного C₁-C₁₀ линейного, разветвленного или циклического алкила;

iii) замещенного или незамещенного C₂-C₁₀ линейного, разветвленного или циклического алкенила;

iv) замещенного или незамещенного C₂-C₁₀ линейного или разветвленного алкинила;

v) замещенного или незамещенного C₆ или C₁₀ арила;

vi) замещенного или незамещенного C₁-C₉ гетероциклила;

vii) замещенного или незамещенного C₁-C₉ гетероарила; или

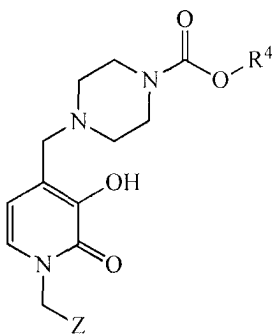
viii) R¹ и R² вместе могут образовывать замещенное или незамещенное гетероциклическое либо замещенное или незамещенное гетероарильное кольцо, содержащее от 2 до 20 атомов углерода и от 1 до 7 гетероатомов;

или их фармацевтически приемлемой соли;

b) один или несколько наполнителей.

29. Композиция по п.28, где одно или несколько соединений представлены в форме фармацевтически приемлемой соли, выбранной из гидрохлоридной соли, гидросульфатной соли, сульфатной соли, п-толуолсульфонильной соли, метансульфонильной соли и их смесей.

30. Композиция по п.28, в которой одно или несколько соединений представляют собой соединения формулы



где Z представляет собой фенил, замещенный от 1 до 5 атомами галогенов, выбранных

из атомов фтора и хлора;

R^4 представляет собой C_1 - C_4 линейный алкил или C_3 - C_4 разветвленный алкил; или или его фармацевтически приемлемую соль.

31. Композиция по любому из пп.28-30, где R^4 представляет собой метил.

32. Композиция по любому из пп.28-30, где R^4 представляет собой этил.

33. Композиция по любому из пп.28-30, где R^4 представляет собой трет-бутил.

34. Композиция по любому из пп.28-30, где Z представляет собой 4-хлорфенил.

35. Композиция по любому из пп.28-30, где Z выбран из 2-хлорфенила, 3-хлорфенила, 2-фторфенила, 3-фторфенила или 4-фторфенила.

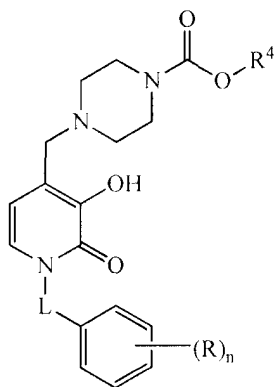
36. Композиция по любому из пп.28-30, где одно или несколько соединений представляет собой трет-бутил-4-{[1-(4-хлорбензил)-3-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил]метил}пиперазин-1-карбоксилат или его фармацевтически приемлемую соль, выбранную из гидрохлоридной соли, гидросульфатной соли, сульфатной соли, п-толуолсульфонильной соли, метансульфонильной соли и их смесей.

37. Композиция по любому из пп.28-30, дополнительно включающая одно или несколько химиотерапевтических соединений.

38. Композиция по п.37, где одно или несколько химиотерапевтических соединений выбраны из 6-гидроксиметилацилфулвена, циклофосфамида, дакарбазина, кармустина, доксорубина и метотрексата.

39. Композиция по п.28, где воспалительное заболевание эпителиальной ткани выбрано из болезни Крона, неспецифического язвенного колита, коллагенового колита, лимфоцитарного колита, ишемического колита, диверсионного колита, болезни Бехчета и неопределенного колита.

40. Композиция для лечения субъекта, страдающего колитом, включающая
а) эффективное количество одного или нескольких соединений формулы



где R обозначает от 0 до 5 замещений атомов водорода;

индекс n представляет собой целое число от 0 до 5;

L выбран из CH_2 или SO_2 ;

R^1 и R^2 , каждый независимо, выбраны из

i) водорода;

ii) замещенного или незамещенного C_1 - C_{10} линейного, разветвленного или циклического алкила;

iii) замещенного или незамещенного C_2 - C_{10} линейного, разветвленного или циклического алкенила;

iv) замещенного или незамещенного C_2 - C_{10} линейного или разветвленного алкинила;

v) замещенного или незамещенного C_6 или C_{10} арила;

vi) замещенного или незамещенного C₁-C₉ гетероциклила;

vii) замещенного или незамещенного C₁-C₉ гетероарила; или

viii) R¹ и R² вместе могут образовывать замещенное или незамещенное гетероциклическое либо замещенное или незамещенное гетероарильное кольцо, содержащее от 2 до 20 атомов углерода и от 1 до 7 гетероатомов; или

их фармацевтически приемлемой соли;

b) один или несколько наполнителей.

41. Композиция по п.40, где соединение выбрано из трет-бутил-4-{[1-(4-хлорбензил)-3-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил]метил}-пиперазин-1-карбоксилата или его фармацевтически приемлемой соли, п-толуолсульфонильной соли, метансульфонильной соли и их смесей.

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

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