

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

## (12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2015145135, 09.04.2014

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
09.04.2013 GB 1306411.8;  
09.04.2013 GB 1306413.4

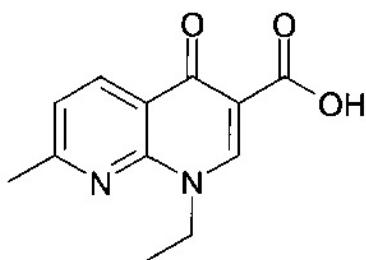
(43) Дата публикации заявки: 12.05.2017 Бюл. № 14

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 09.11.2015(86) Заявка РСТ:  
GB 2014/051109 (09.04.2014)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2014/167327 (16.10.2014)Адрес для переписки:  
197101, Санкт-Петербург, а/я 128, "АРС-  
ПАТЕНТ", М.В. Хмара(71) Заявитель(и):  
КРЕССЕТ БИОМОЛЕКЮЛАР  
ДИСКАВЕРИ ЛТД (GB)(72) Автор(ы):  
РОТОЛ Алан Лесли (GB),  
ВИНТЕР Джереми Гилберт (GB),  
СКОФФИН Роберт Артур (GB)

## (54) ЛЕЧЕНИЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ

## (57) Формула изобретения

1. Налидиксовая кислота согласно формуле (I), или ее аналог, или ее фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении или профилактике воспалительных расстройств



(I).

2. Соединение для применения по п. 1, где воспалительное заболевание представляет собой респираторное заболевание, такое как астма или хроническая обструктивная болезнь легких; хроническое дегенеративное заболевание, такое как ревматоидный артрит, остеоартрит или остеопороз; дерматологическое заболевание, такое как псориаз, склеродермия или атопический дерматит; хроническое демиелинизирующее заболевание, такое как рассеянный склероз; воспалительное заболевание кишечника, такое как неспецифический язвенный колит или болезнь Крона; стоматологическое заболевание,

A

5

3

1

5

1

4

1

5

1

4

1

5

1

3

5

1

4

1

3

5

1

4

1

3

RU

2015145135

A

A  
U  
R  
2015135  
A

R  
U  
2015145135  
A

такое как заболевание периодонта или гингивит; системную красную волчанку, диабетическую нефропатию, волчаночный нефрит, IgA-нефропатию или гломерулонефрит, реакцию «трансплантат против хозяина» или офтальмологическое заболевание.

3. Соединение для применения по п. 1, где указанное соединение приготовлено в виде лекарственной формы для местной доставки.

4. Соединение для применения по п. 3, где указанное соединение приготовлено в виде лекарственной формы для местной доставки в кожу, легкие или желудочно-кишечный тракт.

5. Соединение для применения по любому из пп. 1-4, где указанное соединение приготовлено в виде лекарственной формы для местной доставки в кожу, а патологическое состояние представляет собой дерматологическое заболевание, такое как псориаз, склеродермия или атопический дерматит.

6. Соединение для применения по любому из пп. 1-4, где указанное соединение приготовлено в виде лекарственной формы для местной доставки в легкие, а патологическое состояние представляет собой заболевание легких, такое как астма или хроническая обструктивная болезнь легких.

7. Соединение для применения по любому из пп. 1-4, где указанное соединение приготовлено в виде лекарственной формы для местной доставки в желудочно-кишечный тракт, а патологическое состояние представляет собой воспалительное заболевание кишечника, такое как неспецифический язвенный колит или болезнь Крона.

8. Соединение для применения по любому из пп. 1-4, где указанное патологическое состояние представляет собой стоматологическое заболевание, такое как заболевание периодонта или гингивит.

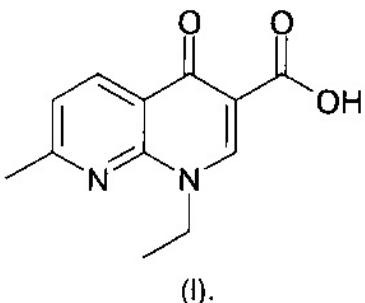
9. Соединение для применения по п. 1 или 2, где указанное соединение приготовлено в виде лекарственной формы для системной доставки.

10. Соединение для применения по п. 1, где лечение включает введение указанного соединения пациенту, которому также вводят один или несколько глюкокортикоидов, таких как беклометазон, бетаметазон, будезонид, кортизон, дексаметазон, гидрокортизон, флутиказон, мепреднизон, мометазон, параметазон и преднизолон.

11. Соединение для применения по п. 1, где лечение включает введение указанного соединения пациенту, которому также вводят другое лекарственное средство, выбранное из ангиостатических пептидов, таких как ангиостатин; ангиостатических стероидов, таких как анекортава ацетат; модуляторов фактора роста эндотелия сосудов (ФРЭС) или фактора роста фибробластов (ФРФ), например, зактима; нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), приготовленных в виде лекарственной формы для офтальмологического применения, например, флурубипрофен, диклофенак и кеторолак; глюкокортикоидов, таких как метилпреднизолон; модуляторов лейкотриена, таких как зилеутон; антигистаминных препаратов, таких как цетиризин, лоратадин, кетотифен и прочие; и общих модуляторов цитокинов/факторов роста, таких как циклоспорин А, ингибиторы фосфодиэстеразы и прочие.

12. Соединение для применения по п. 10 или 11, где указанное соединение и другое упомянутое вещество обеспечивают в комбинации.

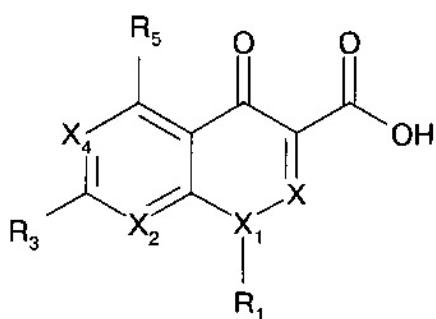
13. Фармацевтическая композиция, содержащая налидиксовую кислоту согласно формуле (I), или ее аналог, или ее фармацевтически приемлемую соль для применения в лечении или профилактике воспалительных заболеваний



14. Фармацевтическая композиция для применения по п. 13, предназначенная для местной доставки.

15. Соединение для применения по п. 1 или фармацевтическая композиция для применения по п. 13, где соединение представляет собой налидиксовую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

16. Соединение для применения по п. 1 или фармацевтическая композиция для применения по п. 13, где аналог налидиксовой кислоты представляет собой соединение согласно формуле (II),



(II)

где,

$X$  и  $X_1$  независимо друг от друга представляют собой  $\text{CH}$  или  $\text{N}$ ;

$X_2$  представляет собой  $\text{C}(\text{R}_2)$  или  $\text{N}$ ;

$X_4$  представляет собой  $\text{C}(\text{R}_4)$  или  $\text{N}$ ;

$R_1$  представляет собой  $\text{H}$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CONH}_2$ ,  $\text{CN}$ , галоген,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}$ -алкил, алкил, циклоалкил или фенил и необязательно замещен одним или более радикалом  $R_6$ ; причем  $R_1$  может образовывать часть цикла с  $R_2$ ;

$R_2$  представляет собой  $\text{H}$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CONH}_2$ ,  $\text{CN}$ , галоген,  $\text{NH}_2$ , алкил,  $\text{O}$ -алкил или  $\text{S}$ -алкил; причем  $R_2$  может образовывать часть цикла с  $R_1$ ;

$R_3$  представляет собой  $\text{H}$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CONH}_2$ ,  $\text{CN}$ , галоген,  $\text{NH}_2$ , алкил,  $\text{O}$ -алкил, пиридин, циклоалкил или гетероциклоалкил и необязательно замещен одним или более радикалом  $R_6$ ; причем,  $R_3$  может образовывать часть цикла с  $R_4$ ;

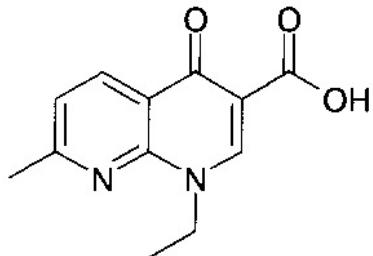
$R_4$  представляет собой  $\text{H}$ ,  $\text{F}$  или  $\text{O}$ -алкил; причем  $R_4$  может образовывать часть цикла с  $R_3$ ;

$R_5$  представляет собой  $\text{H}$ ,  $\text{F}$ ,  $\text{Cl}$ , алкил,  $\text{O}$ -алкил или  $\text{NH}_2$ ;

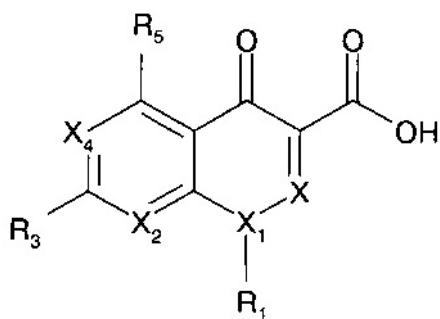
$R_6$  представляет собой  $\text{F}$ , алкил,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}$ -алкил,  $\text{CH}_2\text{NH}_2$  или  $\text{OH}$ ;

или фармацевтически приемлемую соль указанного аналога налидиксовой кислоты.

17. Способ лечения или профилактики воспалительного состояния путем введения налидиксовой кислоты согласно формуле (I) или аналога налидиксовой кислоты согласно формуле (II),



(I)



(II)

где,

X и X<sub>1</sub> независимо друг от друга представляют собой СН или N;

X<sub>2</sub> представляет собой C(R<sub>2</sub>) или N;

X<sub>4</sub> представляет собой C(R<sub>4</sub>) или N;

R<sub>1</sub> представляет собой H, CF<sub>3</sub>, CONH<sub>2</sub>, CN, галоген, NH<sub>2</sub>, NH-алкил, алкил, циклоалкил или фенил и необязательно замещен одним или более радикалом R<sub>6</sub>; причем R<sub>1</sub> может образовывать часть цикла с R<sub>2</sub>;

R<sub>2</sub> представляет собой H, CF<sub>3</sub>, CONH<sub>2</sub>, CN, галоген, NH<sub>2</sub>, алкил, O-алкил или S-алкил; причем R<sub>2</sub> может образовывать часть цикла с R<sub>1</sub>;

R<sub>3</sub> представляет собой H, CF<sub>3</sub>, CONH<sub>2</sub>, CN, галоген, NH<sub>2</sub>, алкил, O-алкил, пиридин, циклоалкил или гетероциклоалкил и необязательно замещен одним или более радикалом R<sub>6</sub>; причем, R<sub>3</sub> может образовывать часть цикла с R<sub>4</sub>;

R<sub>4</sub> представляет собой H, F или O-алкил; причем R<sub>4</sub> может образовывать часть цикла с R<sub>3</sub>;

R<sub>5</sub> представляет собой H, F, Cl, алкил, O-алкил или NH<sub>2</sub>;

R<sub>6</sub> представляет собой F, алкил, NH<sub>2</sub>, NH-алкил, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> или OH;

или фармацевтически приемлемую соль налидиксовой кислоты или аналога налидиксовой кислоты.

18. Соединение для применения по п. 1, композиция для применения по п. 13 или способ по п. 17, где количество соединения (I) или (II), или его фармацевтически приемлемой соли не обладает существенной антибактериальной активностью.