РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

(19) **RU** (11) **2006 124 746** (13) **A**

(51) МПК
A61K 31/555 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21), (22) Заявка: **2006124746/14, 30.11.2004**

(30) Конвенционный приоритет:
11.12.2003 US 60/528,830

(43) Дата публикации заявки: **20.01.2008 Бюл. № 2**

(85) Дата перевода заявки PCT на национальную фазу:
11.07.2006

(86) Заявка PCT:
US 2004/039830 (30.11.2004)

(87) Публикация PCT:
WO 2005/060974 (07.07.2005)

Адрес для переписки:
**129010, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной, рег. № 517**

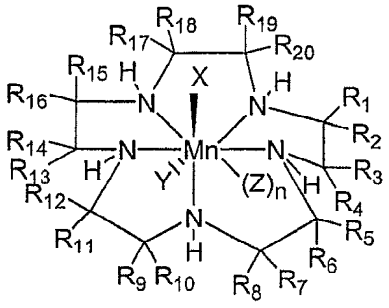
(71) Заявитель(и):
АЛЬКОН, ИНК. (CH)

(72) Автор(ы):
КЛИМКО Питер Г. (US)

(54) ИМИТАТОРЫ СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПОВРЕЖДЕНИЯ ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА И СЕТЧАТКИ

(57) Формула изобретения

1. Способ профилактики повреждения диска зрительного нерва или сетчатки, который включает введение фармацевтически эффективного количества имитатора супероксиддисмутазы формулы I



I

где R_{1-20} независимо представляют собой H, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, каждый из которых необязательно замещен алкильной, алкенильной, алкинильной, циклоалкильной, циклоалкенильной, арильной, гетероарильной, гетероциклоалкильной, гетероциклоалкенильной группой, галогеном, тригалогенметильной, ацильной, алкоксикарбонильной, алкилсульфонильной или арилсульфонильной группой, или

RU 2006124746 A

RU 2006124746 A

свободным или функционально модифицированным гидроксилом, аминогруппой или тиоловой группой;

или две из R-групп в одном (например R_1 и R_2, или R_3 и R_4, или R_5 и R_6 и т.д.) или смежных (например R_1 и R_3, или R_3 и R_5, или R_6 и R_7 и т.д.) положениях вместе с атомами углерода, к которым они прикреплены, формируют необязательно ненасыщенный или ароматический C_{3-20} углеродный цикл, причем углеродный цикл необязательно замещен алкильной, алкенильной, алкинильной, циклоалкильной, циклоалкенильной, арильной, гетероарильной, гетероциклоалкильной, гетероциклоалкенильной группой, галогеном, тригалогенметильной, ацильной, алкоксикарбонильной, алкилсульфонильной или арилсульфонильной группой, или свободным или функционально модифицированным гидроксилом, аминогруппой или тиоловой группой;

или две из R-групп в одном (например R_1 и R_2, или R_3 и R_4, или R_5 и R_6 и т.д.) или смежных (например R_1 и R_3, или R_3 и R_5, или R_6 и R_7 и т.д.) положениях вместе с атомами углерода, к которым они прикреплены, формируют необязательно ненасыщенный или ароматический C_{2-20} азотсодержащий гетероцикл, причем гетероцикл необязательно замещен алкильной, алкенильной, алкинильной, циклоалкильной, циклоалкенильной, арильной, гетероарильной, гетероциклоалкильной, гетероциклоалкенильной группой, галогеном, тригалогенметильной, ацильной, алкоксикарбонильной, алкилсульфонильной или арилсульфонильной группой, или свободным или функционально модифицированным гидроксилом, аминогруппой или тиоловой группой;

подразумевается, что во всех случаях атомы азота, связывающие Mn-центр в формуле I, будут лишены атомов водорода, если у азота уже есть три заместителя (например, когда релевантный атом азота является частью пиридинового кольца);

X, Y и Z представляют собой фармацевтически приемлемые анионы; и

n равно 0-3.

2. Способ по п.1, где повреждение является результатом ишемии и/или гипоксии.

3. Способ по п.2, где повреждение связано с состоянием, которое выбрано из группы, состоящей из окклюзии ветви и центральной вены/артерии, закрытоугольной глаукомы, открытоугольной глаукомы, передней ишемической нейропатии зрительного нерва, пигментного ретинита (RP), отслойки сетчатки, лазерного лечения и ятрогенной ретинопатии, вызванной хирургическим освещением.

4. Способ по п.1, где в соединении формулы I

$R_7R_8C\text{-}N\text{-}CR_9R_{10}$ формируют 5-8-членный, насыщенный или ненасыщенный (в том числе ароматический) цикл, причем цикл необязательно замещен алкильной, алкенильной, алкинильной, циклоалкильной, циклоалкенильной, арильной, гетероарильной, гетероциклоалкильной, гетероциклоалкенильной группой, галогеном, тригалогенметильной, ацильной, алкоксикарбонильной, алкилсульфонильной или арилсульфонильной группой, или свободным или функционально модифицированным гидроксилом, аминогруппой или тиоловой группой;

R_5, R_6, R_{11}, R_{12}, R_{17}, R_{18}, R_{19} и R_{20} одинаковы или различны и представляют собой H или алкил;

$R_1R_2C\text{-}CR_3R_4$ и $R_{13}R_{14}C\text{-}CR_{15}R_{16}$ одинаковы или различны и формируют 5-8-членный, насыщенный или ненасыщенный (в том числе ароматический) цикл, причем цикл необязательно замещен алкильной, алкенильной, алкинильной, циклоалкильной, циклоалкенильной, арильной, гетероарильной, гетероциклоалкильной, гетероциклоалкенильной группой, галогеном, тригалогенметильной, ацильной, алкоксикарбонильной, алкилсульфонильной или арилсульфонильной группой, или свободным или функционально модифицированным гидроксилом, аминогруппой или тиоловой группой;

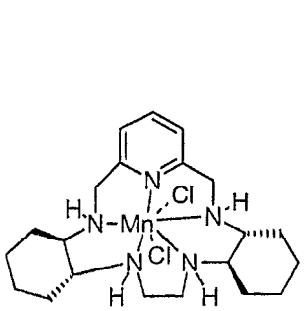
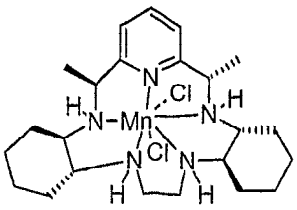
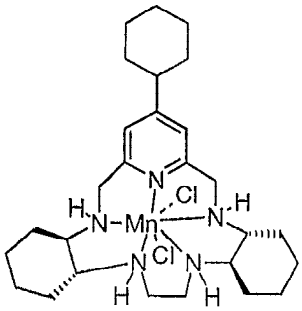
X и Y представляют собой хлориды;

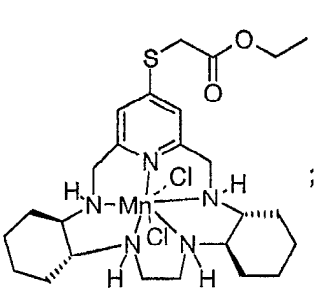
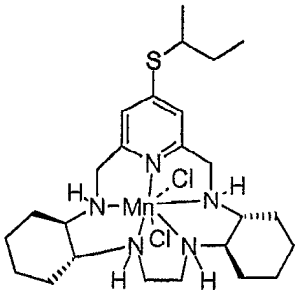
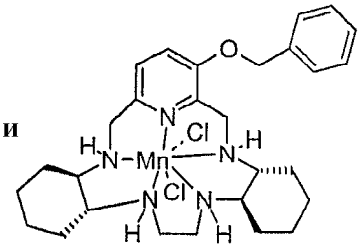
n равно 0.

5. Способ по п.4, где соединение выбрано из группы, которая состоит из:

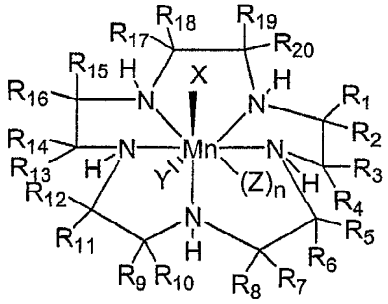
RU 2006124746 A

RU 2006124746 A


;

;

;


;

; и

.

6. Композиция для профилактики повреждения диска зрительного нерва или сетчатки, которая содержит фармацевтически эффективное количество имитатора супероксиддисмутазы формулы I



I

где R_{1-20} независимо представляют собой H, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, каждый из которых необязательно замещен алкильной, алкенильной, алкинильной, циклоалкильной, циклоалкенильной, арильной, гетероарильной, гетероциклоалкильной, гетероциклоалкенильной группой, галогеном, тригалогенметильной, ацильной, алкоксикарбонильной, алкилсульфонильной или арилсульфонильной группой, или свободным или функционально модифицированным гидроксилом, аминогруппой или тиоловой группой;

или две из R-групп в одном (например R_1 и R_2, или R_3 и R_4, или R_5 и R_6 и т.д.) или смежных (например R_1 и R_3, или R_3 и R_5, или R_6 и R_7 и т.д.) положениях вместе с атомами углерода, к которым они прикреплены, формируют необязательно ненасыщенный или ароматический C_{3-20} углеродный цикл, причем углеродный цикл необязательно замещен алкильной, алкенильной, алкинильной, циклоалкильной, циклоалкенильной, арильной, гетероарильной, гетероциклоалкильной, гетероциклоалкенильной группой, галогеном, тригалогенметильной, ацильной, алкоксикарбонильной, алкилсульфонильной или арилсульфонильной группой, или свободным или функционально модифицированным гидроксилом, аминогруппой или тиоловой группой;

или две из R-групп в одном (например R_1 и R_2, или R_3 и R_4, или R_5 и R_6 и т.д.) или смежных (например R_1 и R_3, или R_3 и R_5, или R_6 и R_7 и т.д.) положениях вместе с атомами

RU 2006124746 A

RU 2006124746 A

углерода, к которым они прикреплены, формируют необязательно ненасыщенный или ароматический C_{2-20} азотсодержащий гетероцикл, причем гетероцикл необязательно замещен алкильной, алкенильной, алкинильной, циклоалкильной, циклоалкенильной, арильной, гетероарильной, гетероциклоалкильной, гетероциклоалкенильной группой, галогеном, тригалогенметильной, ацильной, алкоксикарбонильной, алкилсульфонильной или арилсульфонильной группой, или свободным или функционально модифицированным гидроксилом, аминогруппой или тиоловой группой;

подразумевается, что во всех случаях атомы азота, связывающие Mn-центр в формуле I, будут лишены атомов водорода, если у азота уже есть три заместителя (например, когда релевантный атом азота является частью пиридинового кольца);

X, Y и Z представляют собой фармацевтически приемлемые анионы; и

n равно 0-3.

и фармацевтически приемлемый наполнитель.

7. Композиция по п.6, где в соединении формулы I

$R_7R_8C\text{-}N\text{-}CR_9R_{10}$ формируют 5-8-членный, насыщенный или ненасыщенный (в том числе ароматический) цикл, причем цикл необязательно замещен алкильной, алкенильной, алкинильной, циклоалкильной, циклоалкенильной, арильной, гетероарильной, гетероциклоалкильной, гетероциклоалкенильной группой, галогеном, тригалогенметильной, ацильной, алкоксикарбонильной, алкилсульфонильной или арилсульфонильной группой, или свободным или функционально модифицированным гидроксилом, аминогруппой или тиоловой группой;

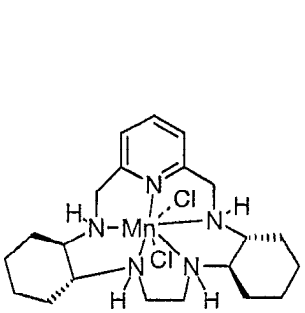
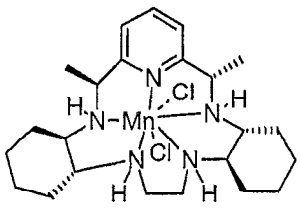
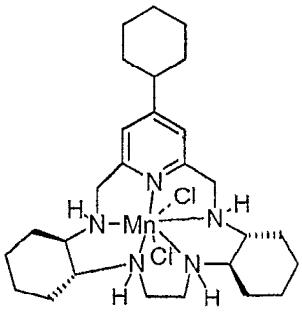
R_5, R_6, R_{11}, R_{12}, R_{17}, R_{18}, R_{19} и R_{20} одинаковы или различны и представляют собой H или алкил;

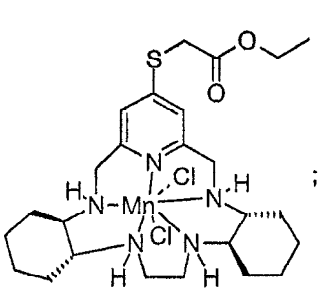
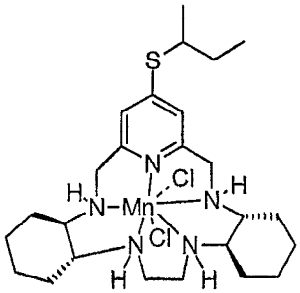
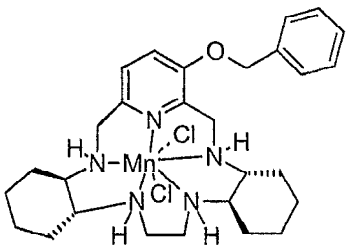
$R_1R_2C\text{-}CR_3R_4$ и $R_{13}R_{14}C\text{-}CR_{15}R_{16}$ одинаковы или различны и формируют 5-8-членный, насыщенный или ненасыщенный (в том числе ароматический) цикл, причем цикл необязательно замещен алкильной, алкенильной, алкинильной, циклоалкильной, циклоалкенильной, арильной, гетероарильной, гетероциклоалкильной, гетероциклоалкенильной группой, галогеном, тригалогенметильной, ацильной, алкоксикарбонильной, алкилсульфонильной или арилсульфонильной группой, или свободным или функционально модифицированным гидроксилом, аминогруппой или тиоловой группой;

X и Y представляют собой хлориды;

n равно 0.

8. Композиция по п.7, где соединение выбрано из группы, состоящей из


;

;

;


;

; и

.

9. Композиция по п.6, где композиция является раствором или суспензией для местного

RU 2006124746 A

RU 2006124746 A

введения в глаз, для создания депо или для внутриглазной инъекции.

10. Композиция по п.9, где концентрация соединения в композиции составляет от 0,001 до приблизительно 5 мас./об.%.

RU 2006124746 A

RU 2006124746 A