



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(51) МПК

C07C 217/58 (2006.01)

C07C 229/38 (2006.01)

C07D 211/60 (2006.01)

C07D 213/62 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

A61K 31/395 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/451 (2006.01)

A61K 31/454 (2006.01)

A61K 31/4545 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

C07C 217/58 (2019.02); C07C 229/38 (2019.02); C07D 211/60 (2019.02); C07D 213/62 (2019.02); C07D 401/04 (2019.02); C07D 401/14 (2019.02); C07D 403/14 (2019.02); C07D 405/14 (2019.02); C07D 413/12 (2019.02); A61K 31/395 (2019.02); A61K 31/44 (2019.02); A61K 31/4439 (2019.02); A61K 31/451 (2019.02); A61K 31/454 (2019.02); A61K 31/4545 (2019.02); A61K 31/506 (2019.02); A61K 31/517 (2019.02); A61P 1/00 (2019.02); A61P 11/00 (2019.02); A61P 25/00 (2019.02); A61P 27/00 (2019.02); A61P 29/00 (2019.02); A61P 35/00 (2019.02)

(21)(22) Заявка: 2015137977, 14.03.2014

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
14.03.2014

Дата регистрации:
04.06.2019

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
14.03.2013 US 61/781,168

(43) Дата публикации заявки: 20.04.2017 Бюл. № 11

(45) Опубликовано: 04.06.2019 Бюл. № 16

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 14.10.2015

(86) Заявка РСТ:
US 2014/027449 (14.03.2014)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2014/152536 (25.09.2014)

Адрес для переписки:
119019, Москва, Гоголевский бульвар, д. 11,
Гоулинг ВЛГ Интернэшнл Инк., Е.М.
Гизатуллиной

(72) Автор(ы):

ГИЛФОРД Уильям (US),
ДЭЙВИ Дэвид (US)

(73) Патентообладатель(и):

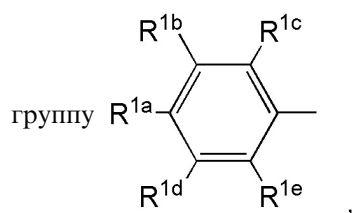
СЕЛТАКССИС, ИНК. (US)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: WO 2005/012296 A1, 10.02.2005. WO
2009/126806 A2, 15.10.2009. WO 2012125598
A1, 20.09.2012. WO 1996/010999 A2, 18.04.1996.

(54) ИНГИБИТОРЫ ЛЕЙКОТРИЕН А4-ГИДРОЛАЗЫ

(57) Реферат:

Изобретение относится к области
органической химии, а именно к соединению
формулы (I) или к его фармацевтически
приемлемой соли, где R представляет собой



r представляет собой 0; R^{1a} представляет собой C_1 - C_4 алкил, замещенный OH; галоген; или незамещенный оксазол; R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} и R^{1e} каждый независимо представляют собой водород;

R^3 представляет собой -O-; R^4 представляет собой метилен; R^{5a} и R^{6a} каждый независимо представляют собой водород; R^7 представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный одной метокси-группой; R^9 отсутствует; каждый R^{10} независимо представляет собой метил или этил; R^{15} представляет собой пиридил, замещенный одним заместителем,

(51) МПК (продолжение)

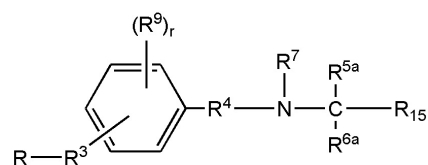
A61P 25/00 (2006.01)

A61P 27/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

выбранным из пиперидина, замещенного - CO_2H ; - NCH_3-CH_2 -фенил- CO_2H ; -O-фенил, замещенный - CO_2H и/или - OCH_3 ; -O-фенил, замещенный - $C(O)OR^{10}$; имидазол, замещенный - CO_2H и CH_3 ; - $CH_3N-CH_2-CO_2H$; и - $NH-CH_2-CH_2-CO_2H$. Также изобретение относится к фармацевтической композиции на основе соединения формулы (I) и способу лечения, основанному на использовании соединения формулы (I). Технический результат: получены новые соединения, полезные для лечения заболевания или расстройства, поддающегося облегчению посредством ингибирования активности лейкотриен A_4 -гидролазы. 3 н. и 19 з.п. ф-лы. 6 табл.



(I),

RU 2690489 C2

RU 2690489 C2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

C07C 217/58 (2006.01)
C07C 229/38 (2006.01)
C07D 211/60 (2006.01)
C07D 213/62 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
A61K 31/395 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/451 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

C07C 217/58 (2019.02); *C07C 229/38* (2019.02); *C07D 211/60* (2019.02); *C07D 213/62* (2019.02); *C07D 401/04* (2019.02); *C07D 401/14* (2019.02); *C07D 403/14* (2019.02); *C07D 405/14* (2019.02); *C07D 413/12* (2019.02); *A61K 31/395* (2019.02); *A61K 31/44* (2019.02); *A61K 31/4439* (2019.02); *A61K 31/451* (2019.02); *A61K 31/454* (2019.02); *A61K 31/4545* (2019.02); *A61K 31/506* (2019.02); *A61K 31/517* (2019.02); *A61P 1/00* (2019.02); *A61P 11/00* (2019.02); *A61P 25/00* (2019.02); *A61P 27/00* (2019.02); *A61P 29/00* (2019.02); *A61P 35/00* (2019.02)

(21)(22) Application: 2015137977, 14.03.2014

(24) Effective date for property rights:
14.03.2014

Registration date:
04.06.2019

Priority:

(30) Convention priority:
14.03.2013 US 61/781,168

(43) Application published: 20.04.2017 Bull. № 11

(45) Date of publication: 04.06.2019 Bull. № 16

(85) Commencement of national phase: 14.10.2015

(86) PCT application:
US 2014/027449 (14.03.2014)

(87) PCT publication:
WO 2014/152536 (25.09.2014)

Mail address:
119019, Moskva, Gogolevskij bulvar, d. 11, Gouling
VLG Interneshnl Ink., E.M. Gizatullinoj

(72) Inventor(s):

GILFORD Uilyam (US),
DEJVI Devid (US)

(73) Proprietor(s):

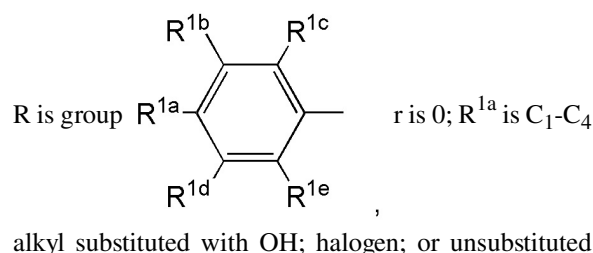
SELTAKSSIS, INK. (US)

(54) **LEUKOTRIENE A4-HYDROLASE INHIBITORS**

(57) Abstract:

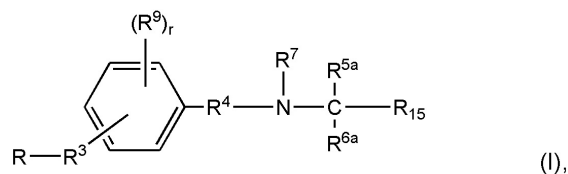
FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to organic chemistry and specifically to a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, where



oxazolyl; R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} and R^{1e} each independently represent hydrogen; R^3 is -O-; R^4 is methylene; R^{5a} and R^{6a} each independently represent hydrogen; R^7 is hydrogen or C_1 - C_6 alkyl, optionally substituted with one methoxy group; R^9 is absent; each R^{10} independently represents methyl or ethyl; R^{15} is pyridyl substituted with one substitute selected from piperidine substituted with $-CO_2H$; $-NCH_3-CH_2$ -phenyl- $-CO_2H$; -O-phenyl substituted with $-CO_2H$ and / or $-OCH_3$; -O-phenyl substituted with $-C(O)OR^{10}$; imidazole, substituted with $-CO_2H$ and CH_3 ; $-CH_3N-CH_2-CO_2H$; and $-NH-CH_2-CH_2-CO_2H$. Invention also relates to a

pharmaceutical composition based on the compound of formula (I) and a method of treatment based on using the compound of formula (I).



(I).

EFFECT: obtaining novel compounds useful for treating a disease or disorder which is amenable to inhibition of leukotriene A_4 -hydrolases activity.

22 cl, 6 tbl

(51) Int. Cl.

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 27/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

R U 2 6 9 0 4 8 9 C 2

R U 2 6 9 0 4 8 9 C 2

РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки США №61/781168, поданной 14 марта 2013 г. Полное содержание указанной заявки включено в настоящее описание посредством ссылки.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Лейкотриен В₄ (LTB₄) является сильным провоспалительным активатором воспалительных клеток, включая нейтрофилы (J. Palmblad, J. Rheumatol. 1984, 13(2): 163-172), эозинофилы (A.M. Tager, et al., J. Exp. Med. 2000, 192(3): 439-446), моноциты (N. Dugas et al., Immunol. 1996, 88(3):384-388), макрофаги (L. Gagnon et al., Agents Actions 1989, 34(1-2): 172-174), Т-клетки (H. Morita et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 1999, 264(2): 321-326) и В-клетки (B. Dugas et al., J. Immunol. 1990, 145(10): 3405-3411). Примирование и активация иммунных клеток посредством LTB₄ может способствовать хемотаксису, адгезии, высвобождению свободных радикалов, дегрануляции и высвобождению цитокинов. LTB₄ стимулирует пролиферацию Т-клеток и высвобождение цитокинов в ответ на интерлейкин-2 (IL-2), конканавалин-А и сшивание CD3 (H. Morita et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 1999, 264(2): 321-326). LTB₄ представляет собой хемоаттрактант для Т-клеток, создающий функциональную связь между ранним безусловно-рефлекторным и поздним адаптивным иммунными ответами на воспаление (K. Goodarzi, et al., Nat. Immunol. 2003, 4: 965-973; V.L. Ott, et al., Nat. Immunol. 2003, 4: 974-981; A.M. Tager, et al., Nat. Immunol. 2003, 4: 982-990). Существуют надежные свидетельства того, что LTB₄ играет значительную роль в развитии многих воспалительных болезненных состояний (R.A. Lewis et al., N. Engl. J. Med. 1990, 323: 645; W.R. Henderson, Ann. Intern. Med. 1994, 121: 684), включая астму (D.A. Munafo et al., J. Clin. Invest. 1994, 93(3): 1042-1050), воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) (P. Sharon and W.F. Stenson, Gastroenterology 1984, 86(3): 453-460), хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) (P.J. Barnes, Respiration 2001, 68(5): 441-448), артрит (R.J. Griffiths et al, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1995, 92(2): 517-521; F. Tsuji et al., Life Sci. 1998 64(3): L51-L56), псориаз (K. Ikai, J. Dermatol. Sci. 1999, 21(3): 135-146; Y.I. Zhu and M.J. Stiller, Skin Pharmacol. Appl. Skin Physiol. 2000, 13(5): 235-245) и атеросклероз (E.B. Friedrich, et al., Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2003, 23: 1761-1767; K. Subbarao, et al., Arterioscler. Thromb. Vase. Biol. 2004, 24: 369-375; A. Helgadottir, et al., Nat. Genet. 2004, 36: 233-239; V.R. Jala, et al., Trends in Immun. 2004, 25: 315-322). LTB₄ также стимулирует выработку различных цитокинов и может участвовать в иммунорегуляции (A.W. Ford-Hutchinson, Immunology 1990, 10:1). Кроме того, было показано, что у пациентов со склеродермией легких повышены уровни LTB₄ в бронхоальвеолярном смыве (например, Kowal-Bielecka, O. et al., Arthritis Rheum. (November 30, 2005), T. 52, No. 12, pp. 3783-3791). Следовательно, терапевтический агент, который ингибирует биосинтез LTB₄ или клеточный ответ на LTB₄, может оказаться подходящим для лечения указанных воспалительных состояний.

Биосинтез LTB₄ из арахидоновой кислоты (АК) включает действие трех ферментов: фосфолипазы А₂ (PLA₂) для высвобождения АК из мембранных липидов; 5-липоксигеназы (5-LO) для образования нестабильного эпоксидного лейкотриена А₄ (LTA₄); и лейкотриен А₄-гидролазы (LTA₄-h) для образования LTB₄ (A.W. Ford-Hutchinson, et al., Annu. Rev. Biochem. 1994, 63: 383-347). Цистеинильные лейкотриены образуются посредством присоединения глутатиона к LTA₄ под действием LTC₄-синтазы (Aharony, D., Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998, 157 (6, Pt 2), S214-S218) на

провоспалительные цистеиновые лейкотриены LTC₄, LTD₄ и LTE₄. Альтернативным путем для LTA₄ является конверсия в процессе трансцеллюлярного биосинтеза и воздействие липогеназ на липоксин A₄ (LXA₄) и липоксин B₄ (LXB₄) (C.N. Serhan, Prostaglandins 1997, 53: 107-137).

LTA₄-h представляет собой мономерный растворимый цинксодержащий металлофермент с молекулярной массой 69 кДа. Была получена кристаллическая структура высокого разрешения рекомбинантной LTA₄-h со связанными ингибиторами (M.M. Thunissen et al., Nat Struct. Biol. 2001, 8(2): 131-135). LTA₄-h представляет собой бифункциональный цинк-зависимый металлофермент из класса M1 металлогидролаз. Он катализирует две реакции: стереоспецифичную эпоксидгидролазную реакцию с превращением LTA₄ в LTB₄ и пептидазное расщепление хромогенных субстратов.

Цинковый (Zn) центр важен для обоих видов активности. LTA₄-h относится к аминопептидазам M и B, которые не обладают LTA₄-гидролазной активностью. LTA₄-h обладает высокой специфичностью к субстрату, действуя только на 5,6-транс-эпоксид со свободной карбоксильной группой в положении C-1 жирной кислоты. Геометрия двойной связи субстрата является существенной для процесса катализа. С другой стороны, по-видимому, пептидазная активность LTA₄-h является неспецифичной, и данный фермент расщепляет нитроанилидные и 2-нафтиламидные производные различных аминокислот, таких как, в частности, аланин и аргинин. Трипептиды Arg-Gly-Asp, Arg-Gly-Gly и Arg-His-Phe гидролизуются со значениями констант специфичности (k_{cat}/K_m), которые аналогичны константам эпоксидгидролазной реакции.

Физиологический пептидный субстрат для LTA₄-h не известен.

LTA₄-h широко экспрессируется в виде растворимого внутриклеточного фермента в кишечнике, селезенке, легких и почках. Высокие уровни активности обнаружены в нейтрофилах, моноцитах, лимфоцитах и эритроцитах. Клеточные макрофаги могут характеризоваться высокими уровнями LTA₄-h. Интересная особенность состоит в том, что клеточное распределение LTA₄-h и 5-LO является отличным от других и требует близкого соприкосновения клеток, таких как нейтрофилы и эпителиальные клетки, для эффективного синтеза трансцеллюлярного LTB₄. Эта концепция подтверждена результатами многих исследований, включая данные по костномозговым химерам, полученным из исследований на LTA₄-h^{-/-} и 5-LO^{-/-} мышинных моделях (J.E. Fabre et al., J. Clin. Invest. 2002, 109(10): 1373-1380).

Исследования показали, что введение экзогенного LTB₄ в здоровые ткани может вызвать симптомы воспаления (R.D.R. Camp et al., Br. J. Pharmacol. 1983, 80(3): 497-502; R. Camp et al., J. Invest. Dermatol. 1984, 82(2): 202-204). Повышенные уровни LTB₄ наблюдали при ряде воспалительных заболеваний, включая воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), псориаз, ревматоидный артрит (РА), кистозный фиброз, рассеянный склероз (РС) и астму (S.W. Crooks and R.S. Stockley, Int. J. Biochem. Cell Biol. 1998, 30(2): 173-178). Следовательно, можно ожидать, что уменьшение выработки LTB₄ посредством ингибитора активности LTA₄-h имеет терапевтический потенциал для широкого ряда заболеваний. Эта гипотеза подтверждается результатами исследования на LTA₄-h-дефицитных мышах, которые, не имея других заболеваний, демонстрировали заметно сниженную миграцию

нейтрофилов в следующих моделях воспаления: воспаление уха, индуцированное арахидоновой кислотой, и перитонит, индуцированный дозой зимосана (R.S. Yugum et al., J. Immunol. 1999, 163(12): 6810-68129). В доклинических исследованиях показано, что ингибиторы LTA₄-h являются эффективными противовоспалительными агентами.

Например, пероральное введение SC57461, ингибитора LTA₄-h, вызывает ингибирование индуцированной ионофорами выработки LTB₄ в крови мышей *ex vivo* и в брюшной полости крыс *in vivo* (J.K. Kachur et al., J. Pharm. Exp. Thr. 2002, 300(2): 583-587). После восьми недель лечения тем же ингибитором значительно улучшились симптомы колита у эдиповых тамаринов (T.D. Penning, Curr. Pharm. Des. 2001, 7(3): 163-179). Острый колит, который развивается у этих животных, аналогичен ВЗК у человека. Эти результаты, следовательно, показывают, что ингибиторы LTA₄-h могут иметь терапевтическое применение при этих и других воспалительных заболеваниях у человека.

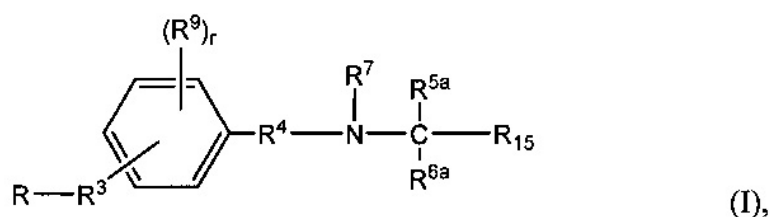
События, которые вызывают воспалительный ответ, включают образование провоспалительного медиатора LTB₄, который может быть блокирован ингибитором LTA₄-h с обеспечением, таким образом, возможности предупреждения и/или лечения опосредованных лейкотриеном состояний, таких как воспаление. Ингибиторы LTA₄-h описаны, например, в патенте США №7737145 и публикации заявки на патент США №20100210630 A1, при этом содержание каждого из указанных документов включено в настоящее описание посредством ссылки.

Было бы целесообразно разработать дополнительные ингибиторы LTA₄-h.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

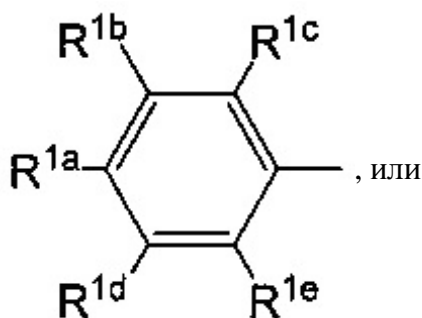
Настоящее изобретение относится к соединениям, описываемым формулой (I), содержащим их фармацевтическим композициям, способам ингибирования LTA₄-гидролазы и способам лечения заболеваний и расстройств, которые облегчаются посредством ингибирования активности LTA₄-h. Неограничивающие примеры таких заболеваний и состояний включают воспалительные заболевания и расстройства, аутоиммунные заболевания и расстройства и рак.

Согласно одному варианту реализации, настоящее изобретение относится к соединению, имеющему формулу (I):

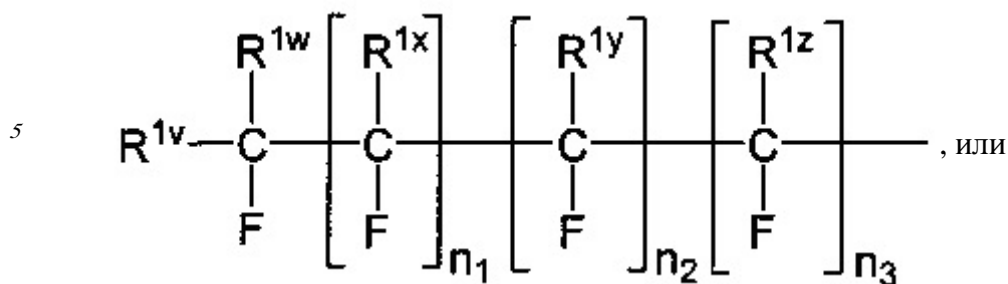


где:

R представляет собой i группу:



ii) групу:



iii) необязательно замещенный гетероарил;

n_1, n_2 и n_3 каждый независимо представляют собой от 0 до 2;

r составляет собой от 0 до 4:

$R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}$ и R^{1e} каждый независимо представляют собой водород, OR^{10} , $C(O)OR^{10}$, $C(O)R^{10}$, необязательно замещенный C_1-C^{12} алкил, необязательно замещенный C_2-C_{12} алкенил, необязательно замещенный C_2-C_{12} алкинил, необязательно замещенный C_3-C_{15} циклоалкил, необязательно замещенный C_3-C_{15} циклоалкенил, галоген, циано, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенный гетероцикл;

$R^{1v}, R^{1w}, R^{1x}, R^{1y}$ и R^{1z} каждый независимо представляют собой водород или фтор;

R^3 представляет собой непосредственную связь, $-O-$, $-R^{12}-O-$, $-O-R^{12}-$, $-O-R^{12}-O-$, необязательно замещенную линейную или разветвленную C_1-C_{12} алкиленовую цепь, необязательно замещенную линейную или разветвленную C_2-C_{12} алкениленовую цепь или необязательно замещенную линейную или разветвленную C_2-C_{12} алкиниленовую цепь;

R⁴ представляет собой непосредственную связь, -O-R^{12a}, необязательно замещенную линейную или разветвленную C₁-C₁₂ алкиленовую цепь, необязательно замещенную линейную или разветвленную C₂-C₁₂ алкениленовую цепь или необязательно замещенную линейную или разветвленную C₃-C₁₂ алкиниленовую цепь;

в каждом случае R^{5a} и R^{6a} каждый независимо представляют собой водород и необязательно замещенный алкил;

или R^{5a} и R^{6a} совместно могут быть оксо группой;

R^7 представляет собой водород, $C(O)R^{10}$, $C(O)OR^{10}$, $C(O)-R^{13}-N(R^{10})R^{11}$, $N(R^{10})C(O)N(R^{10})R^{11}$, необязательно замещенный C_1-C_{12} алкил, необязательно замещенный C_2-C_{12} алкенил, необязательно замещенный C_2-C_{12} алкинил, необязательно замещенный C_3-C_{15} циклоалкил, необязательно замещенный C_3-C_{15} циклоалкенил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, и необязательно замещенный гетероцикллил;

каждый R⁹ независимо представляет собой -OR¹⁰, необязательно замещенный C₁-C₁₂ алкил, необязательно замещенный C₂-C₁₂ алкенил, необязательно замещенный C₂-C₁₂ алкинил, галоген, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил;

каждый R^{10} и R^{11} независимо представляет собой водород, необязательно замещенный C_1-C_{12} алкил, необязательно замещенный C_2-C_{12} алкенил, необязательно замещенный C_2-C_{12} алкинил, необязательно замещенный C_3-C_{15} циклоалкил, необязательно замещенный C_3-C_{15} циклоалкенил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил и необязательно замещенный гетероцикл;

или R^{10} и R^{11} совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный N-гетероцикл или необязательно замещенный N-гетероарил;

R^{12} представляет собой необязательно замещенную линейную или разветвленную C_1-C_{12} алкиленовую цепь, необязательно замещенную линейную или разветвленную C_2-C_{12} алкениленовую цепь или необязательно замещенную линейную или разветвленную C_2-C_{12} алкиниленовую цепь;

R^{12a} представляет собой необязательно замещенную линейную или разветвленную C_1-C_{12} алкиленовую цепь, необязательно замещенную линейную или разветвленную C_2-C_{12} алкениленовую цепь или необязательно замещенную линейную или разветвленную C_2-C_{12} алкиниленовую цепь;

каждый R^{13} независимо представляет собой непосредственную связь, необязательно замещенную линейную или разветвленную C_1-C_{12} алкиленовую цепь, необязательно замещенную линейную или разветвленную C_2-C_{12} алкениленовую цепь или необязательно замещенную линейную или разветвленную C_3-C_{12} алкиниленовую цепь; и

R^{15} представляет собой необязательно замещенный фенил или необязательно замещенный пиридил;

в виде единственного стереоизомера или в виде смеси стереоизомеров; или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, полиморфа, клатрата, иона аммония, N-оксида или пролекарства.

Согласно некоторым вариантам реализации, указанное соединение имеет формулу (I), где R^{15} представляет собой необязательно замещенный пиридил.

Согласно другим аспектам настоящего изобретения, указанное соединение имеет формулу (I), где R^{15} представляет собой необязательно замещенный фенил.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и соединение формулы (I), в виде единственного стереоизомера или в виде смеси стереоизомеров; или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, полиморфа, клатрата, иона аммония, N-оксида или пролекарства.

Настоящее изобретения также включает способ лечения заболевания или расстройства, которые облегчаются посредством ингибирования активности лейкотриен A_4 (LTA₄)-гидролазы у млекопитающего, при этом способ включает введение нуждающемуся в этом млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), в виде единственного стереоизомера или в виде смеси стереоизомеров; или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, полиморфа, клатрата, иона аммония, N-оксида или пролекарства. В некоторых аспектах согласно настоящему изобретению заболевание или расстройство представляет собой воспалительное расстройство или аутоиммунное расстройство.

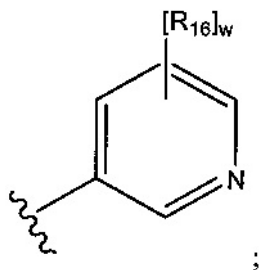
ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Далее следует описание предпочтительных вариантов реализации настоящего изобретения.

В тексте настоящего описания термины, относящиеся к единичному объекту, если не указано иное, относятся как к одному, так и к нескольким однородным объектам. Например, термин «клетка» включает как единичную клетку, так и комбинацию двух или более клеток.

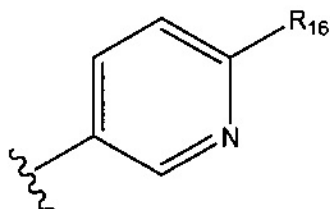
Как указано выше, настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), в виде единственного стереоизомера или в виде смеси стереоизомеров; или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, полиморфа, клатрата, иона аммония, N-оксида или пролекарства, фармацевтическим композициям, содержащим любое из указанных веществ, и способам, включающим введение соединения согласно настоящему изобретению субъекту для лечения расстройств и заболеваний, которые могут облегчаться посредством ингибирования LTA4-h.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), в виде единственного изомера или в виде смеси стереоизомеров; или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, полиморфа, клатрата, иона аммония, N-оксида или пролекарства, где R^{15} имеет структуру, указанную ниже:



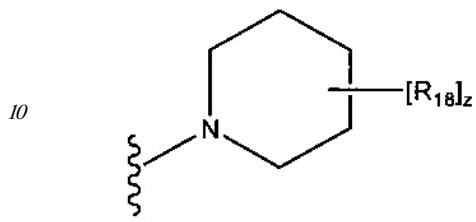
где каждый R^{16} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C_1 - C_{12} алкила, необязательно замещенного C_2 - C_{12} алкенила, необязательно замещенного C_2 - C_{12} алкинила, необязательно замещенного C_3 - C_{15} циклоалкила, необязательно замещенного C_3 - C_{15} циклоалкенила, галогена, циано, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероциклила, OR^{10} , NO_2 , $S(O)_jR_{10}$, $S(O)_jNR^{10}R^{11}$, $C(O)R^{10}$, $C(O)OR^{10}$, $C(O)-R^{13}-N(R^{10})R^{11}$, $N(R^{10})C(O)N(R^{10})R^{11}$, $N(R^{10})R^{11}$ и $N(R_{10})C(O)R_{10}$; при этом w представляет собой целое число от 1 до 4; и

при этом j представляет собой 0, 1 или 2. В конкретном примере, R^{15} имеет следующую структуру:



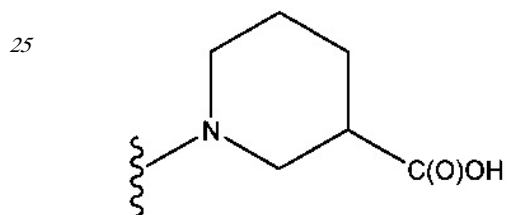
В некоторых вариантах реализации R^{16} выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного гетероциклила, содержащего один или более кольцевых атомов азота, необязательно замещенного гетероарила, содержащего один или более

атомов азота, $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ и OR_{10} . Согласно дополнительным аспектам настоящего изобретения, R^{16} представляет собой OR^{10} , и при этом R^{10} выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного фенила. Согласно другому варианту реализации, R^{16} представляет собой N-гетероцикл. Согласно дополнительным вариантам реализации, R^{16} представляет собой следующую группу:



где каждый R^{18} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ алкила, необязательно замещенного $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ алкенила, необязательно замещенного $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ алкинила, необязательно замещенного $\text{C}_3\text{-C}_{15}$ циклоалкила, необязательно замещенного $\text{C}_3\text{-C}_{15}$ циклоалкенила, галогена, циано, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероцикла, OR^{10} , NO_2 , C(O)R^{10} , C(O)OR^{10} , $\text{C(O)-R}^{13}\text{-N(R}^{10})\text{R}^{11}$, $\text{N(R}^{10})\text{C(O)N(R}^{10})\text{R}^{11}$, $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ и $\text{N(R}_{10})\text{C(O)R}_{10}$; и z представляет собой целое число от 0 до 5.

Согласно другому аспекту настоящего изобретения R^{16} имеет следующую структуру:

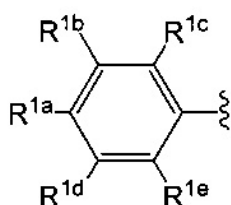


Согласно дополнительному аспекту, настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), в виде единственного стереоизомера или в виде смеси стереоизомеров; или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, полиморфа, клатрата, иона аммония, N-оксида или пролекарства, где R^{14} представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более заместителей R^{17} , при этом R^{17} выбран из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ алкила, необязательно замещенного $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ алкенила, необязательно замещенного $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ алкинила, необязательно замещенного $\text{C}_3\text{-C}_{15}$ циклоалкила, необязательно замещенного $\text{C}_3\text{-C}_{15}$ циклоалкенила, галогена, циано, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероцикла, OR^{10} , NO_2 , $\text{S(O)}_j\text{R}_{10}$, $\text{S(O)}_j\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, C(O)R^{10} , C(O)OR^{10} , $\text{C(O)-R}^{13}\text{-NR}^{10}\text{R}^{11}$, $\text{NR}^{10}\text{C(O)NR}^{10}\text{R}^{11}$, $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ и $\text{NR}_{10}\text{C(O)R}_{10}$. Согласно некоторым вариантам реализации, R^{17} выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного гетероцикла, содержащего один или более кольцевых атомов азота, необязательно замещенного гетероарила, содержащего один или более атомов азота, $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ и OR_{10} . Согласно дополнительным вариантам

реализации, R^{17} представляет собой OR^{10} и при этом R^{10} представляет собой необязательно замещенный фенил. Согласно другому аспекту, R^{17} представляет собой необязательно замещенный N-гетероцикл.

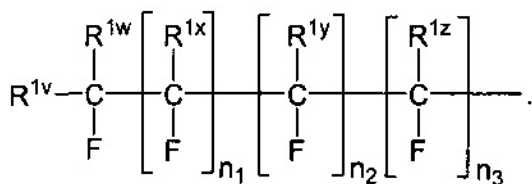
Настоящее изобретение дополнительно включает описанное в данном документе соединение, в виде единственного стереоизомера или в виде смеси стереоизомеров; или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, полиморфа, клатрата, иона аммония, N-оксида или пролекарства, где каждый из R^{5a} и R^{6a} независимо представляют собой водород, алкил, галогеналкил или гидроксилалкил.

Согласно некоторым вариантам реализации, настоящее изобретение включает описанное в данном документе соединение, в виде единственного стереоизомера или в виде смеси стереоизомеров; или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, полиморфа, клатрата, иона аммония, N-оксида или пролекарства, где R представляет собой следующую группу:



Согласно некоторым вариантам реализации, R^{1a} представляет собой водород, $C(O)OR^{10}$, $C(O)R^{10}$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, необязательно замещенный C_1 - C_{12} алкил, необязательно замещенный C_2 - C_{12} алкенил, необязательно замещенный C_2 - C_{12} алкинил, необязательно замещенный C_3 - C_{15} циклоалкил, необязательно замещенный C_3 - C_{15} циклоалкенил, галоген, циано, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил и необязательно замещенный гетероцикл. Согласно дополнительным аспектам R^{1a} представляет собой водород, $C(O)OR^{10}$, $C(O)R^{10}$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, необязательно замещенный алкил, галоген, необязательно замещенный фенил, фуранил, тиенил, тиазолил или необязательно замещенный оксазолил; и при этом R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} и R^{1e} каждый представляет собой водород. Согласно дополнительным вариантам реализации, R^{1a} представляет собой галоген. Согласно дополнительным аспектам R^{1a} представляет собой оксазолил или тиазолил.

Согласно дополнительным вариантам реализации, настоящее изобретение включает описанное в настоящем документе соединение, в виде единственного стереоизомера или в виде смеси стереоизомеров; или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, полиморфа, клатрата, иона аммония, N-оксида или пролекарства, где R представляет собой следующую группу:



Согласно другому аспекту, настоящее изобретение включает описанное в настоящем документе соединение, в виде единственного стереоизомера или в виде смеси

стереоизомеров; или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, полиморфа, клатрата, иона аммония, N-оксида или пролекарства, где R представляет собой необязательно замещенный гетероарил. Согласно некоторым аспектам R представляет собой фуранил, оксазолил, пиразолил, пиридинил, триазолил, тиазолил или бензотиазолил, каждый из которых является необязательно замещенным.

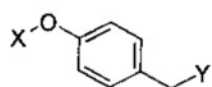
Согласно дополнительным аспектам настоящее изобретение включает описанное в данном документе соединение, в виде единственного стереоизомера или в виде смеси стереоизомеров; или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, полиморфа, клатрата, иона аммония, N-оксида или пролекарства, где R^3 представляет собой O.

Согласно дополнительным вариантам реализации, настоящее изобретение включает описанное в данном документе соединение в виде единственного стереоизомера или в виде смеси стереоизомеров; или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, полиморфа, клатрата, иона аммония, N-оксида или пролекарства, где R^4 представляет собой непосредственную связь, необязательно замещенный метилен или необязательно замещенный этилен. Согласно некоторым вариантам реализации, R^4 представляет собой метилен. Согласно некоторым вариантам реализации, R^4 представляет собой непосредственную связь. Согласно дополнительным вариантам реализации, R^4 представляет собой непосредственную связь и R^{15} представляет собой необязательно замещенный фенил. Согласно другим вариантам реализации, R^4 представляет собой непосредственную связь и R^{15} представляет собой фенил, необязательно замещенный $C(O)OR^{10}$, $C(O)R^{10}$ или $C(O)NR^{10}R^{11}$.

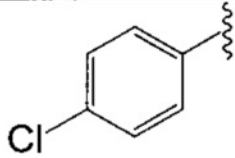
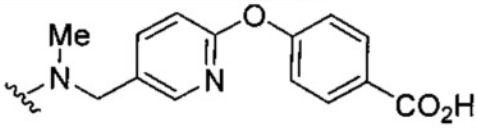
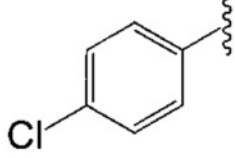
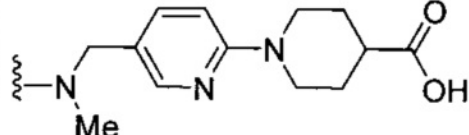
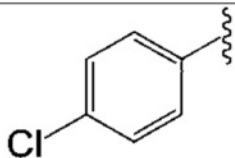
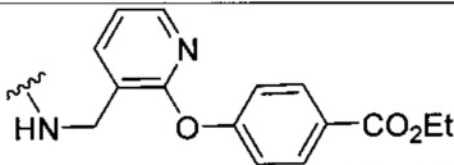
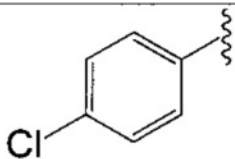
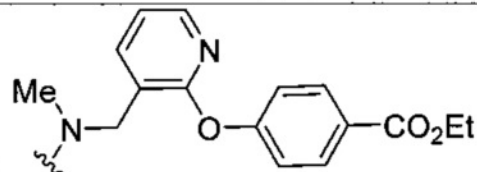
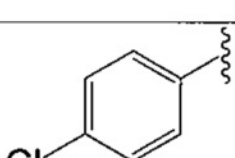
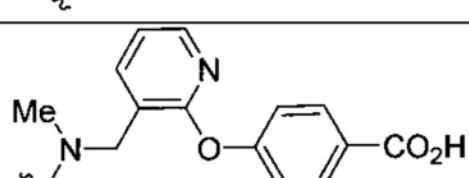
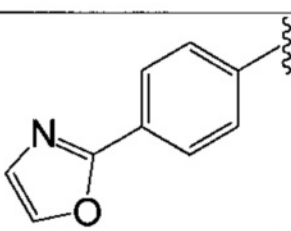
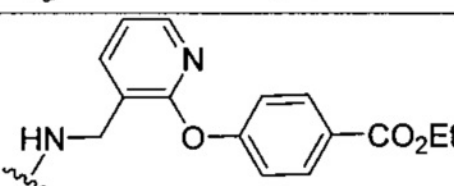
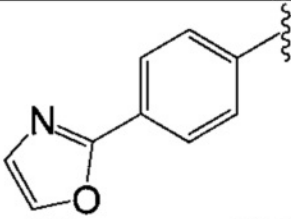
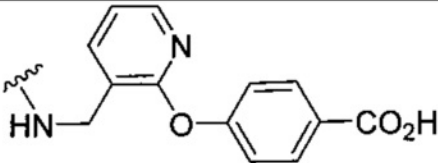
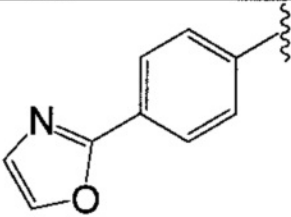
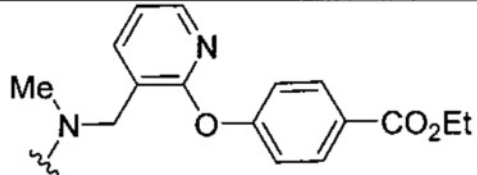
Настоящее изобретение также включает описанное в данном документе соединение, в виде единственного стереоизомера или в виде смеси стереоизомеров; или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, полиморфа, клатрата, иона аммония, N-оксида или пролекарства, где R^7 представляет собой водород или необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил. Согласно некоторым аспектам R^7 представляет собой водород или алкил, необязательно замещенный группой OR^{10} , или алкил, необязательно замещенный группой $NR^{10}R^{11}$. Согласно дополнительным аспектам R^7 представляет собой водород или метил.

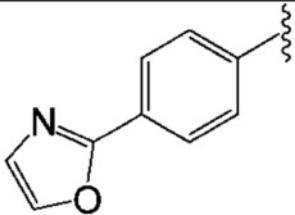
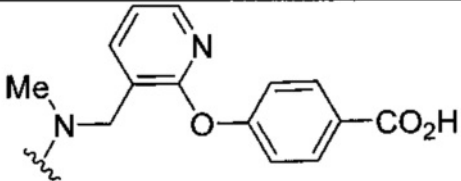
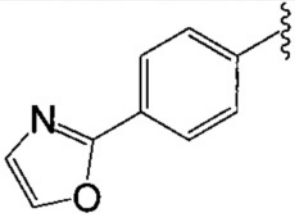
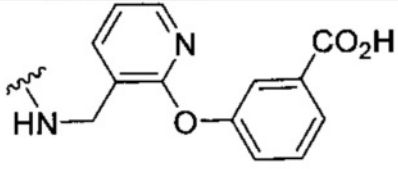
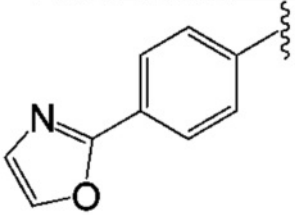
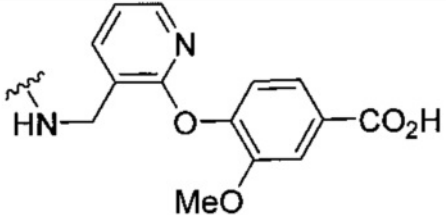
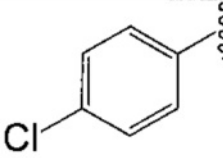
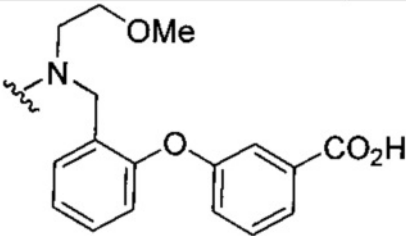
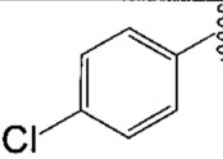
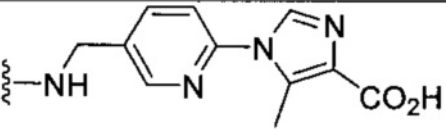
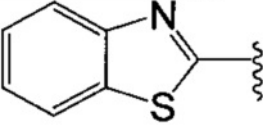
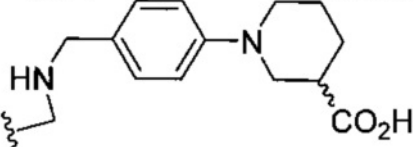
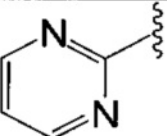
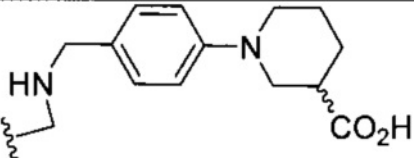
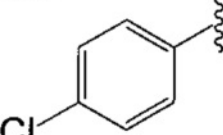
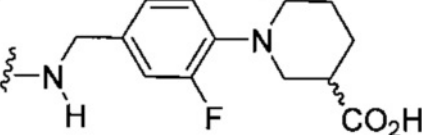
Неограничивающие примеры соединений согласно настоящему изобретению приведены в Таблицах 1-3 ниже.

Таблица 1



Номер соединения	X	Y
1		
2		
3		

Номер соединения	X	Y
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		
11		

Номер соединения	X	Y
12		
13		
14		
15		
16		
17		
18		
19		

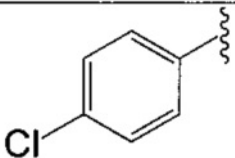
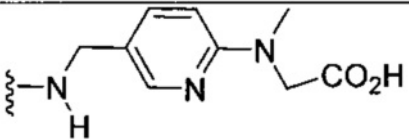
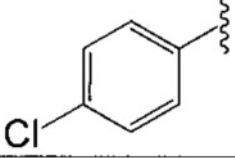
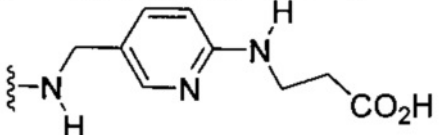
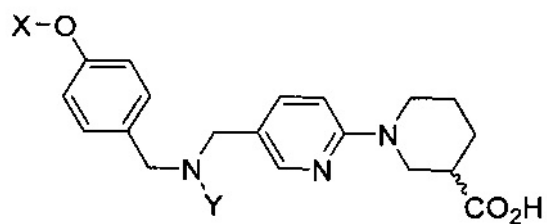
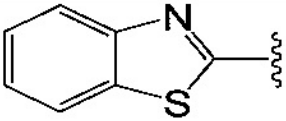
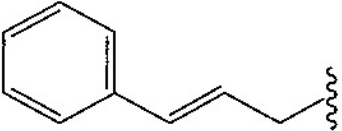
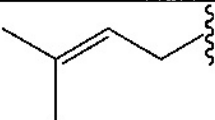
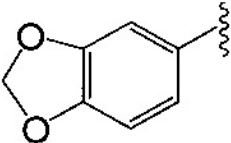
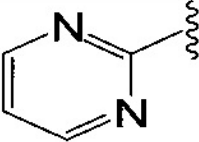
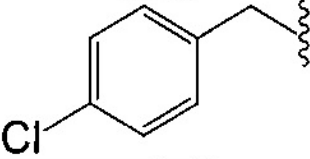
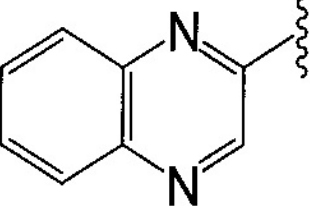
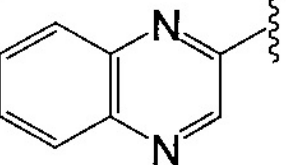
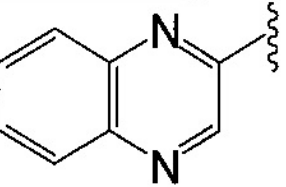
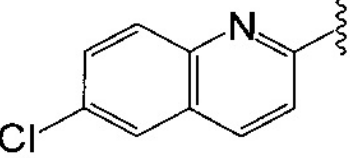
Номер соединения	X	Y
20		
21		

Таблица 2



Номер соединения	X	Y
22		H
23		CH ₂ CH ₂ -OMe
24		Me
25		H
26		Me
27		Me
28		H
29		H

Номер соединения	X	Y
30		H
31		H
32		H
33		H
34		H
35		H
36		H
37 (S-изомер)		H
38 (R-изомер)		H
39		H

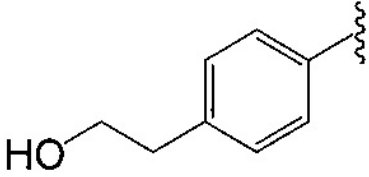
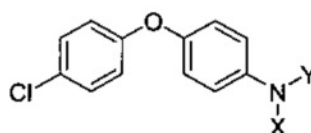
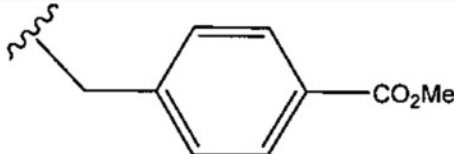
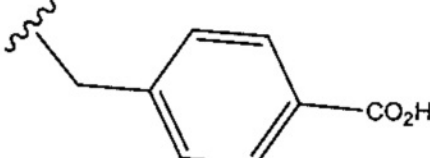
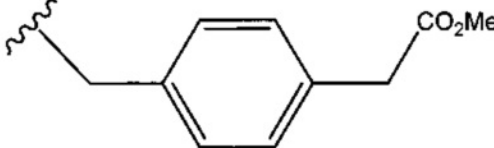
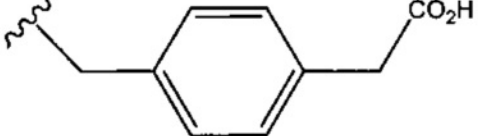
Номер соединения	X	Y
40		H

Таблица 3



Номер соединения	X	Y
41	H	
42	H	
43	H	
44	H	

Следует понимать, что описанные в данном документе конкретные варианты реализации могут быть взяты в комбинации с другими описанными в данном документе конкретными вариантами. Очевидно, что приведенное описание настоящего изобретения должно быть основано на законах и принципах образования химической связи.

«Алкил» относится к радикалу с линейной или разветвленной углеводородной цепью, состоящему исключительно из атомов углерода и водорода, не содержащему ненасыщенности, который присоединен к остатку молекулы посредством одинарной связи. Согласно некоторым вариантам реализации, алкильная группа содержит от одного до двенадцати атомов углерода, от одного до восьми атомов углерода, или от одного до шести атомов углерода. Неограничивающие примеры алкильных групп включают метил, этил, н-пропил, 1-метилэтил (изо-пропил), н-бутил, н-пентил, 1,1-диметилэтил (т-бутил), 3-метилгексил, 2-метилгексил и подобные. Необязательно замещенная алкильная группа может представлять собой алкильную группу, замещенную одним или более заместителей, детально описанных ниже.

Неограничивающие примеры необязательно замещенных алкилов включают

галогеналкил, алкил, замещенный циано, необязательно замещенный аралкил, необязательно замещенный гетероарилалкил, необязательно замещенный циклоалкилалкил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, алкил, замещенный аминогруппой, алкилы, замещенные гидроксильной или алкоксильной группой, и

5 подобные.

«Алкенил» относится к радикальной группе с линейной или разветвленной углеводородной цепью, состоящей исключительно из атомов углерода и водорода, содержащей по меньшей мере одну двойную связь. В некоторых случаях, алкенил может

10 содержать от двух до двенадцати атомов углерода, или от двух до восьми атомов углерода. Алкенил присоединен к остатку молекулы посредством одинарной связи, например, этенил, проп-1-енил, бут-1-енил, пент-1-енил, пента-1,4-диенил и подобные. Необязательно замещенная алкенильная группа может представлять собой алкильную группу, замещенную одним или более заместителей, детально описанных ниже.

«Алкинил» относится к радикальной группе с линейной или разветвленной

15 углеводородной цепью, состоящей исключительно из атомов углерода и водорода, содержащей по меньшей мере одну тройную связь, необязательно содержащей по меньшей мере одну двойную связь. В некоторых вариантах реализации, алкинил может содержать от двух до двенадцати атомов углерода, или от двух до восьми атомов

20 углерода. Алкинил присоединен к остатку молекулы посредством одинарной связи, например, этинил, пропинил, бутинил, пентинил, гексинил и подобные. Необязательно замещенная алкинильная группа может представлять собой алкильную группу, замещенную одним или более заместителей, детально описанных ниже.

«Алкилен» или «алкиленовая цепь» относится к линейной или разветвленной

25 дивалентной углеводородной цепи, соединяющей остаток молекулы с радикальной группой, состоящей исключительно из атомов углерода и водорода, не содержащей ненасыщенности и содержащей от одного до двенадцати атомов углерода, например, метилен, этилен, пропилен, н-бутилен и подобные. Алкиленовая цепь соединена с остатком молекулы через одинарную связь и с радикальной группой через одинарную

30 связь. Точки присоединения алкиленовой цепи к остатку молекулы и к радикальной группе могут находиться у одного атома углерода алкиленовой цепи или у любых двух атомов углерода в пределах указанной цепи. Алкиленовая цепь может быть замещенной или незамещенной.

«Алкенилен» или «алкениленовая цепь» относится к линейной или разветвленной

35 дивалентной углеводородной цепи, соединяющей остаток молекулы с радикальной группой, состоящей исключительно из атомов углерода и водорода, содержащей по меньшей мере одну двойную связь и имеющей от двух до двенадцати атомов углерода, например, этенилен, пропенилен, н-бутенилен и подобные. Алкениленовая цепь соединена с остатком молекулы через двойную связь или одинарную связь и с

40 радикальной группой через двойную связь или одинарную связь. Точки присоединения алкениленовой цепи к остатку молекулы и к радикальной группе могут находиться у одного атома углерода или у любых двух атомов углерода в пределах указанной цепи.

"Алкинилен" или "алкиниленовая цепь" относится к линейной или разветвленной

45 дивалентной углеводородной цепи, соединяющей остаток молекулы с радикальной группой, состоящей исключительно из атомов углерода и водорода, содержащей по меньшей мере одну тройную связь и имеющей от двух до двенадцати атомов углерода, например, пропинилен, н-бутинилен и подобные. Алкиниленовая цепь соединена с остатком молекулы через двойную связь или одинарную связь и с радикальной группой через двойную связь или одинарную связь. Точки присоединения алкиниленовой цепи

к остатку молекулы и к радикальной группе могут находиться у одного атома углерода или у любых двух атомов углерода в пределах указанной цепи.

"Алкокси" относится к радикалу формулы $-OR_a$, где R_a представляет собой необязательно замещенный алкильный радикал, определение которому дано выше, содержащий от одного до двенадцати атомов углерода.

"Алкоксиалкил" относится к радикалу формулы $-R_a-O-R_a$, где каждый R_a независимо представляет собой необязательно замещенный алкильный радикал, определение которому дано выше. Атом кислорода может быть связан с любым атомом кислорода в любом из алкильных радикалов.

"Арил" относится к ароматической моноциклической или полициклической углеводородной системе колец, состоящей только из водорода и углерода и содержащей от 6 до 19 атомов углерода, причем система колец может быть частично или полностью насыщена. Арильные группы включают, не ограничиваясь указанными, такие группы, как флуоренил, фенил и нафтил.

"Аралкил" относится к радикалу формулы $-R_a-R_b$, где R_a представляет собой необязательно замещенный алкильный радикал и R_b представляет собой один или более необязательно замещенных арильных радикалов, например, бензил, дифенилметил и подобные. "Аралкенил" относится к радикалу формулы $-R_c-R_b$, где R_c представляет собой необязательно замещенный алкенильный радикал и R_b представляет собой один или более необязательно замещенных арильных радикалов. "Аралкинил" относится к радикалу формулы $-R_d-R_b$, где R_d представляет собой необязательно замещенный алкинильный радикал и R_b представляет собой один или более необязательно замещенных арильных радикалов.

"Арилокси" относится к радикалу формулы $-OR_b$, где R_b представляет собой необязательно замещенную арильную группу. "Аралкилокси" относится к радикалу формулы $-OR_b$, где R_b представляет собой аралкильную группу. Аралкильная часть аралкилоксильного радикала может быть необязательно замещенной.

"Ион аммония" относится к атому азота в составе соединения согласно настоящему изобретению, имеющему положительный заряд из-за дополнительного замещения указанного атома азота необязательно замещенной алкильной группой, определение которой приведено выше.

"Амино" относится к $-NH_2$ радикалу.

"Циано" относится к $-CN$ радикалу.

"Гидрокси" относится к $-OH$ радикалу.

"Нитро" относится к $-NO_2$ радикалу.

"Оксо" относится к $C(O)$ радикалу.

Термин "клатраты" в тексте настоящего описания относится к веществам, которые связывают газы, жидкости или соединения в виде комплексов включения так, что указанный комплекс существует в виде твердого вещества, а включенный компонент (или молекула «гостя») впоследствии высвобождается под действием растворителя или посредством плавления. Термин "клатрат" является взаимозаменяемым с выражениями "молекула включения" или "комплекс включения". Клатраты согласно настоящему изобретению получают из циклодекстринов. Широко известно, что циклодекстрины обладают способностью образовывать клатраты (т.е. соединения включения) с различными молекулами. Смотрите, например, Inclusion Compounds, edited by J.L. Atwood, J. E.D. Davies, and D.D. MacNicol, London, Orlando, Academic Press, 1984; Goldberg, I., "The

Significance of Molecular Type, Shape and Complementarity in Clathrate Inclusion", Topics in Current Chemistry (1988), T. 149, pp. 2-44; Weber, E. et al., "Functional Group Assisted Clathrate Formation-Scissor-Like and Roof-Shaped Host Molecules", Topics in Current Chemistry (1988), T. 149, pp. 45-135; и MacNicol, D.D. et al., "Clathrates and Molecular Inclusion Phenomena", Chemical Society Reviews (1978), T. 7, No. 1, pp. 65-87. Известно, что конверсия в клатраты циклодекстрина повышает стабильность и растворимость некоторых соединений, что способствует их применению в качестве фармацевтических агентов. Смотрите, например, Saenger, W., "Cyclodextrin Inclusion Compounds in Research and Industry", Angew. Chem. Int. Ed. Engl. (1980), T. 19, pp. 344-362; Патент США No. 4886788 (Schering AG); Патент США No. 6355627 (Takasago); Патент США No. 6288119 (Ono Pharmaceuticals); Патент США No. 6110969 (Ono Pharmaceuticals); Патент США No. 6235780 (Ono Pharmaceuticals); Патент США No. 6262293 (Ono Pharmaceuticals); Патент США №6225347 (Ono Pharmaceuticals) и Патент США №4935446 (Ono Pharmaceuticals).

"Циклодекстрин" относится к циклическим олигосахаридам, состоящим из по меньшей мере шести глюкопиранозных звеньев, которые соединяются друг с другом посредством альфа (1-4) связей. Олигосахаридное кольцо образует форму тора (усеченного конуса), в котором первичные гидроксильные группы остатков глюкозы расположены на более узком основании тора. Вторичные глюкопиранозные гидроксильные группы расположены на более широком основании. Было показано, что циклодекстрины образуют комплексы включения с гидрофобными молекулами в водных растворах за счет связывания молекул внутри своих полостей. Образование таких комплексов защищает молекулу «гостя» от потери вследствие испарения, от атаки кислородом, видимого и ультрафиолетового света и внутри- и межмолекулярных взаимодействий. Такие комплексы также служат для того, чтобы «связать» летучие материалы до того, как комплекс попадает в теплую влажную атмосферу, при которой комплекс будет разлагаться и диссоциировать на молекулу гостя и циклодекстрин. Для целей настоящего изобретения циклодекстрин, содержащий шести-гликозидные звенья, обозначен как α -циклодекстрин, тогда как циклодекстрины с семью и восьмью гликозидными остатками определены как β -циклодекстрин и γ -циклодекстрин соответственно. Самый общий подход к номенклатуре циклодекстринов состоит в наименовании этих соединений как производных циклоамилоз.

"Циклоалкил" относится к стабильному неароматическому моноциклическому или полициклическому углеводородному радикалу, содержащему исключительно атомы углерода и водорода, который может включать конденсированные или мостиковые системы, имеющие от трех до пятнадцати атомов углерода, и которые являются насыщенными или ненасыщенными и присоединяются к остатку молекулы посредством одинарной связи. Согласно некоторым аспектам циклоалкил будет иметь от трех до десяти атомов углерода. Моноциклические радикалы включают, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Полициклические радикалы включают, например, адамантин, норборнан, 7,7-диметилбицикло[2.2.1]гептан и подобные.

"Циклоалкенил" относится к моноциклическому или полициклическому углеводородному алкенильному фрагменту, содержащему от трех до пятнадцати атомов углерода.

Термин "циклоалкинил" относится к моноциклическому или полициклическому алкинильному фрагменту, содержащему от 5 до 15 и более атомов углерода.

"Циклоалкилалкил" относится к радикалу формулы $-R_a-R_e$, где R_a представляет собой необязательно замещенный алкильный радикал, определение которого приведено

выше, и R_e представляет собой необязательно замещенный циклоалкильный радикал, определение которого приведено выше. "Циклоалкилалкенил" относится к радикалу формулы $-R_c-R_e$, где R_c представляет собой необязательно замещенный алкенильный радикал, определение которого приведено выше, и R_e представляет собой необязательно замещенный циклоалкильный радикал, определение которого приведено выше.

"Циклоалкилалкинил" относится к радикалу формулы $-R_d-R_e$, где R_d представляет собой необязательно замещенный алкинильный радикал, определение которого приведено выше, и R_e представляет собой необязательно замещенный циклоалкильный радикал, определение которого приведено выше.

"Галоген" относится к бром-, хлор-, фтор- или иодо-группам.

"Галогеналкил" относится к алкильному радикалу, определение которого приведено выше, который замещен одним или более радикалами галогенов, определение которым приведено выше, например, трифторметил, дифторметил, трихлорметил, 2,2,2-трифторэтил, 1-фторметил-2-фторэтил, 3-бром-2-фторпропил, 1-бромметил-2-бромэтил и подобные. Алкильная часть галогеналкильного радикала может быть необязательно замещенной.

"Галогеналкенил" относится к алкенильному радикалу, определение которому дано выше, который замещен одним или более радикалами галогенов, определение которым приведено выше. Алкенильная часть галогеналкильного радикала может быть необязательно замещенной. "Галогеналкинил" относится к алкинильному радикалу, определение которому дано выше, который замещен одним или более радикалами галогенов, определение которым приведено выше. Алкинильная часть галогеналкильного радикала может быть необязательно замещенной.

"Гетероцикл" и "гетероциклический" относится к стабильным 3-18-членным неароматическим кольцевым радикалам, которые включают от одного до шести гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы. Если иное специально не указано в описании, гетероциклический радикал может быть моноциклической, бициклической, трициклической или тетрациклической кольцевой системой, которая может включать конденсированные или мостиковые кольцевые системы, а атомы азота, углерода или серы в гетероциклическом радикале могут быть необязательно окислены; атом азота может быть необязательно кватернизированным; и гетероциклический радикал может быть частично или полностью насыщенным.

Примеры таких гетероциклических радикалов включают, не ограничиваясь указанными, азепинил, 2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил, гексагидро-1H-1,4-дiazеринил, диоксоланил, тиенил[1,3]дитианил, декагидроизохинолил, имидазолинил1, имидазолидинил, изотиазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, оксиранил, оксазолидинил, пиперидинил, пиперазинил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пирразолидинил, хинуклдинил, тиазолидинил, тетрагидрофурил, тритианил, тетрагидропиранил, тиоморфолинил, тиаморфолинил, 1-оксотииоморфолинил и 1,1-диоксотииоморфолинил.

"N-гетероцикл" относится к гетероциклильному радикалу, определение которому дано выше, содержащему по меньшей мере один атом азота, в котором место присоединения гетероциклильного радикала к остатку молекулы приходится на атом азота гетероциклильного радикала. N-гетероциклильный радикал может быть необязательно замещенным.

"Гетероциклилалкил" относится к радикалу формулы $-R_a-R_f$, где R_a представляет

собой необязательно замещенный алкильный радикал, определение которому дано выше, и R_f представляет собой необязательно замещенный гетероциклический радикал, определение которому дано выше, и если указанный гетероцикл является азотсодержащим гетероциклом, он может присоединяться к алкильному радикалу как у атома азота, так и у атома углерода. "Гетероциклический алкил" относится к радикалу формулы $-R_c-R_f$, где R_c представляет собой необязательно замещенный алкильный радикал, определение которому дано выше, и R_f представляет собой необязательно замещенный гетероциклический радикал, определение которому дано выше, и если указанный гетероцикл является азотсодержащим гетероциклом, он может присоединяться к алкильному радикалу как у атома азота, так и у атома углерода. "Гетероциклический алкил" относится к радикалу формулы $-R_d-R_f$, где R_d представляет собой необязательно замещенный алкильный радикал, определение которому дано выше, и R_f представляет собой необязательно замещенный гетероциклический радикал, определение которому дано выше, и если указанный гетероцикл является азотсодержащим гетероциклом, он может присоединяться к алкильному радикалу как у атома азота, так и у атома углерода.

"Гетероарил" относится к 3-18-членному полностью или частично ароматическому кольцевому радикалу, состоящему из от одного до тринадцати атомов углерода и от одного до шести гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы. Для целей настоящего изобретения гетероарильный радикал может быть моноциклической, бициклической, трициклической или тетрациклической кольцевой системой, которая может включать конденсированные или мостиковые кольцевые системы; атомы азота, углерода и серы в гетероарильном радикале могут быть необязательно окислены; и атом азота может быть необязательно кватернизирован. Примеры включают, не ограничиваясь указанными, акридинил, бензимидазолил, бензиндолил, бензодиоксолил, бензофуранил, бензооксазолил, бензотиазололил, бензотиадиазололил, бензо[b][1,4]диокепинил, 1,4-бензодиоканил, бензонафтофуранил, бензоксазолил, бензодиоксолил, бензодиоксинил, бензопиранил, бензопиранолил, бензофуранил, бензофуранонил, бензотиенил (бензотиофенил), бензотриазололил, бензо[4,6]имидазо[1,2-а]пиридинил, карбазолил, циннолинил, дибензофуранил, дибензотиофенил, фуранил, фуранолил, изотиазололил, имидазололил, индазолил, индолил, изоиндолил, индолинил, изоиндолинил, индолизинил, изооксазолил, нафтиридинил, оксадиазололил, 2-оксазепинил, оксазолил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, фталазинил, птеридинил, пуринил, пиразололил, пиридинил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, пирролил, хиназолинил, хиноксалинил, хинолинил, изохинолинил, татрагидрохинолинил, тиазолил, тиадиазололил, триазололил, татразолил, триазинил и тиофенил (т.е. тиенил).

"N-гетероарил" относится к необязательно замещенному гетероарильному радикалу, определение которому дано выше, содержащему по меньшей мере один атом азота, в котором место присоединения гетероарильного радикала к остатку молекулы приходится на атом азота гетероарильного радикала.

"Гетероарилалкил" относится к радикалу формулы $-R_a-R_g$, где R_a представляет собой необязательно замещенный алкильный радикал, определение которому дано выше, и R_g представляет собой необязательно замещенный гетероарильный радикал, определение которому дано выше. "Гетероарилалкенил" относится к радикалу формулы $-R_c-R_g$, где R_c представляет собой необязательно замещенный алкильный радикал, определение

которому дано выше, и R_g представляет собой необязательно замещенный гетероарильный радикал, определению которому дано выше. "Гетероарилалкинил" относится к радикалу формулы $-R_d-R_g$, где R_d представляет собой необязательно замещенный алкинильный радикал, определению которому дано выше, и R_g представляет собой необязательно замещенный гетероарильный радикал, определению которому дано выше.

Термин «замещенный» относится к замещению посредством независимой замены одного, двух, трех или более атомов водорода с помощью заместителей, включая, но не ограничиваясь указанными, $-C_1-C_{12}$ алкил, $-C_2-C_{12}$ алкенил, $-C_2-C_{12}$ алкинил, $-C_3-C_{15}$ циклоалкил, $-C_3-C_{15}$ циклоалкенил, $-C_3-C_{15}$ циклоалкинил, -гетероцикл, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, $-NO_2$, $-N_3$, -CN, $-NH_2$, оксо, тиоксо, $-NHR_x$, $-NR_xR_x$, диалкиламино, -диариламино, -дигетероариламино, $-OR_x$, $-C(O)OR_y$, $-C(O)R_y$, $-C(O)C(O)R_y$, $-OCO_2R_y$, $-OC(O)R_y$, $OC(O)C(O)R_y$, $-NHC(O)R_y$, $-NHCO_2R_y$, $-NHC(O)C(O)R_y$, $-NHC(S)NH_2$, $-NHC(S)NHR_x$, $-NHC(NH)NH_2$, $-NHC(NH)NHR_x$, $-NHC(NH)R_x$, $-C(NH)NHR_x$, $-NR_xC(O)R_x$, $-NR_xCO_2R_y$, $-NR_xC(O)C(O)R_y$, $-NR_xC(S)NH_2$, $-NR_xC(O)NR_xR_x$, $-NR_xS(O)_2NR_xR_x$, $-NR_xC(S)NHR_x$, $-NR_xC(NH)NH_2$, $-NR_xC(NH)NHR_x$, $-NR_xC(NH)R_x$, $-C(NR_x)NHR_x-S(O)_nR_y$, $-NHSO_2R_x$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2SO_2CH_3$, $-(C=NR_x)R_x$; -арил, -арилалкил, -гетероарил, -гетероарилалкил, -гетероциклоалкил, $-C_3-C_{15}$ -циклоалкил, -полиалкоксиалкил, -полиалкокси, -метоксиметокси, -метоксиэтокси, -SH, $-S-R_x$, или -метилтиометил, где R_x выбран из группы, состоящей из водорода, $-C_1-C_{12}$ алкила, $-C_2-C_{12}$ алкенила, $-C_2-C_{12}$ алкинила, $-C_3-C_{15}$ циклоалкила, -арила, -гетероарила и -гетероциклила; $-R_y$ выбран из группы, состоящей из водорода, $-C_1-C_{12}$ алкила, $-C_2-C_{12}$ алкенила, $-C_2-C_{12}$ алкинила, $-C_3-C_{15}$ циклоалкила, -арила, -гетероарила, -гетероциклила, $-NH_2$, $-NH-C_1-C_{12}$ алкила, $-NH-C_2-C_{12}$ алкенила, $-NH-C_2-C_{12}$ -алкинила, $-NH-C_3-C_{15}$ циклоалкила, -NH-арила, -NH-гетероарила и -NH-гетероциклила, и n представляет собой 0, 1 или 2. Следует понимать, что указанные арилы, гетероарилы, алкилы, циклоалкилы, гетероциклилы и им подобные могут быть далее замещенными.

"Полиморф" относится к полиморфной форме соединения согласно настоящему изобретению. Твердые вещества существуют как в аморфной, так и в кристаллической формах. В случае кристаллической формы молекулы расположены в узлах 3-мерной кристаллической решетки. При перекристаллизации соединения из раствора или суспензии оно может кристаллизоваться с образованием различных типов кристаллической решетки. Это свойство называется «полиморфизм», а отличающиеся друг от друга индивидуально существующие кристаллические формы называют «полиморфами». Разные полиморфные формы одного соединения могут отличаться друг от друга одним или более физическими свойствами, таких как растворимость и диссоциирование, истинная плотность, кристаллическая форма, сжимаемость, свойства текучести и/или стабильность в твердом состоянии. В случае химического вещества, которое существует в двух (или более) полиморфных формах, нестабильные формы обычно переходят в более термодинамически стабильные формы при данной температуре после достаточного для перехода периода времени. Если трансформация не является быстрой, термодинамически нестабильную форму называют «метастабильной» формой. Обычно стабильной форме соответствует самая высокая точка плавления, самая низкая растворимость и максимальная химическая стабильность. Однако метастабильная форма может проявлять удовлетворительную химическую и

физическую стабильность при нормальных условиях хранения, чтобы стало возможным ее использование в коммерческих целях. В этом случае, метастабильная форма, хоть и менее стабильная, может проявлять свойства, более желательные по сравнению со свойствами стабильной формы, такие как улучшенная растворимость или более высокая биодоступность при пероральном применении.

Термин "пролекарство" предполагает обозначение того, что соединение в физиологических условиях или путем сольволиза можно конвертировать в биологически активное соединение согласно настоящему изобретению. Следовательно, термин «пролекарство» относится к метаболическому предшественнику соединения согласно настоящему изобретению, которое является фармацевтически приемлемым.

Пролекарство может быть неактивным при введении нуждающемуся в нем субъекту, но *in vivo* превращается в активное соединение согласно настоящему изобретению.

Пролекарства обычно быстро трансформируются *in vivo*, давая родственные соединения согласно настоящему изобретению, например, путем гидролиза в крови. Вещества-

пролекарства часто обладают преимуществами в растворимости, тканевой совместимости или отсроченному высвобождению в организме млекопитающего (см. Bundgard, H., *Design of Prodrugs* (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam). Обсуждение пролекарств представлено в Higuchi, T., et al., "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," A.C.S. Symposium Series, T. 14, и в *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche,

American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, обе из которых включены во всей полноте в настоящий документ посредством ссылки. Термин «пролекарство» также предполагает включение любых ковалентно связанных носителей, которые высвобождают активное соединение согласно настоящему изобретению *in vivo* при введении такого пролекарства в организм субъекта-млекопитающего. Пролекарства

соединений согласно настоящему изобретению можно получить посредством модификации функциональных групп, присутствующих в соединении согласно настоящему изобретению, таким образом, что модифицированные соединения расщепляются в родственные соединения согласно настоящему изобретению при стандартных операциях или *in vivo*. Пролекарства включают соединения согласно

настоящему изобретению, в которых гидроксо-, amino- или меркапто- группа связана с любой группой таким образом, что при введении пролекарства соединения согласно настоящему изобретению субъекту-млекопитающему оно расщепляется с образованием свободной гидроксо-, свободной amino- или свободной меркапто- группы соответственно. Примеры пролекарств включают, не ограничиваясь указанными,

ацетатные, формиатные и бензоатные производные спиртовых или аминных функциональных групп в соединениях согласно настоящему изобретению и подобных им.

"Стабильное соединение" и "стабильная структура" используют для обозначения того, что соединение является в достаточной степени устойчивым, чтобы не разрушиться в процессе выделения с определенной степенью чистоты из реакционной смеси, а также в процессе получения эффективного терапевтического агента.

"Млекопитающее" включает человека и домашних животных, таких как кошки, собаки, свиньи, крупный рогатый скот, овцы, козы, лошади, кролики и подобные им. Согласно некоторым вариантам реализации млекопитающее является человеком.

"Необязательный" или "необязательно" означает, что последовательно описанное событие в зависимости от обстоятельств может или может не происходить и что настоящее описание включает частные случаи, когда указанное событие или обстоятельство происходит, и случаи, когда оно не происходит. Например,

"необязательно замещенный арил" означает, что арильный радикал может быть или может не быть замещенным, и что настоящее изобретение включает как замещенные арильные радикалы, так и арильные радикалы, не имеющие заместителей.

"Фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество" включает без ограничения
 5 любой адъювант, носитель, формообразующее вещество, скользящее вещество, подсластитель, разбавитель, консервант, пигмент/ краситель, усилитель вкуса, поверхностно-активное вещество, увлажняющий агент, диспергирующий агент, суспендирующий агент, стабилизатор, изотонический агент, растворитель или эмульгатор, который, к примеру, одобрен Управлением Администрации США по
 10 контролю качества продуктов питания и лекарственных средств (US FDA) в качестве соответствующего требованиям для применения человеком или домашними животными.

"Фармацевтически приемлемая соль" включает соли присоединения как кислот, так и оснований.

"Фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты" относится к таким
 15 солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства соединений в форме свободного основания, которые не являются нежелательными с биологической или иной точки зрения, и которые образуются с такими неорганическими кислотами, как, не ограничиваясь указанными, соляная кислота, бромоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и им подобные, и такими органическими
 20 кислотами, не ограничиваясь указанными, как уксусная кислота, 2,2-дихлоруксусная кислота, адипиновая кислота, альгиновая кислота, аскорбиновая кислота, аспарагиновая кислота, бензолсульфоновая кислота, бензойная кислота, 4-ацетамидобензойная кислота, камфорная кислота, камфор-10-сульфоновая кислота, каприновая кислота, капроновая кислота, каприловая кислота, угольная кислота, коричная кислота, лимонная кислота,
 25 цикламная кислота, додецилсерная кислота, этан-1,2-дисульфокислота, этансульфокислота, 2-гидроксиэтансульфокислота, муравьиная кислота, фумаровая кислота, галактаровая кислота, гентизиновая кислота, глюкогоптоновая кислота, глюконовая кислота, глюкуроновая кислота, глутаминовая кислота, глутаровая кислота, 2-оксоглутаровая кислота, глицерофосфорная кислота, гликолевая кислота, гиппуровая
 30 кислота, изомасляная кислота, молочная кислота, лактобионовая кислота, лауриновая кислота, малеиновая кислота, яблочная кислота, малоновая кислота, миндальная кислота, метансульфокислота, муциновая кислота, нафталин-1,5-дисульфокислота, нафталин-2-сульфокислота, 1-гидрокси-2-нафтойная кислота, никотиновая кислота, олеиновая кислота, оротовая кислота, щавелевая кислота, пальмитиновая кислота,
 35 памоевая кислота, пропионовая кислота, пироглутаминовая кислота, пировиноградная кислота, салициловая кислота, 4-аминосалициловая кислота, себациновая кислота, стеариновая кислота, янтарная кислота, винная кислота, тиоциановая кислота, p-толуолсульфокислота, трифторуксусная кислота, ундеценовая кислота и им подобные.

"Фармацевтически приемлемая соль присоединения основания" относится к таким
 40 солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства соединений в форме свободных кислот, которые не являются нежелательными с биологической или иной точки зрения. Такие соли получают при добавлении неорганического основания или органического основания к соединению в форме свободной кислоты. Соли, полученные из неорганических оснований, включают, не ограничиваясь указанными,
 45 соли натрия, калия, лития, аммония, кальция, магния, железа, цинка, меди, марганца, алюминия и им подобные. Предпочтительные неорганические соли представляют собой соли аммония, натрия, калия, кальция и магния. Соли, полученные из органических оснований, включают, не ограничиваясь указанными, соли первичных, вторичных и

третичных аминов, замещенных аминов, в том числе встречающихся в природе замещенных аминов, циклических аминов и основных ионообменных смол, таких как аммиак, изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин, диэтанолламин, этанолламин, динол, 2-диметиламиноэтанол, 2-диэтиламиноэтанол, дициклогексиламин, лизин, аргинин, гистидин, кофеин, прокаин, гидрабамин, холин, бетаин, бенетамин, бензатин, этилендиамин, глюкозамин, метилглюкамин, теобромин, триэтанолламин, трометамин, пурины, пиперазин, пиперидин, N-этилпиперидин, полиаминовые смолы и им подобные. Особенно предпочтительными органическими основаниями являются изопропиламин, диэтиламин, этанолламин, триметиламин, дициклогексиламин, холин и кофеин.

"Фармацевтическая композиция" относится к составу из соединения согласно настоящему изобретению и материала, обычно применяемого в данной области техники для доставки биологически активного вещества в организм млекопитающего, например, человека. Такой материал включает все фармацевтические носители, разбавители или формообразующие вещества.

"Сольват" относится к агрегированному комплексу, который содержит одну или более молекул соединения согласно настоящему изобретению с одной или более молекул растворителя. Растворитель может представлять собой воду, в таком случае сольват может представлять собой гидрат. Альтернативно, растворитель может представлять собой органический растворитель. Таким образом, соединения согласно настоящему изобретению могут существовать в виде гидратов, в том числе, моногидрата, дигидрата, полугидрата, полуторагидрата, тригидрата, тетрагидрата и т.п., а также в виде соответствующих сольватированных форм. Соединение согласно настоящему изобретению может представлять собой истинные сольваты, хотя в других случаях соединения согласно настоящему изобретению всего лишь удерживают лишнюю воду или представляют собой смесь воды плюс некоторое количество добавочного растворителя.

"Терапевтически эффективное количество" относится к такому количеству соединения согласно настоящему изобретению, которое при введении млекопитающему, предпочтительно человеку, является достаточным для эффективного лечения, как определено ниже, соответствующей болезни или состояния у млекопитающего, предпочтительно у человека. Количество соединения согласно настоящему изобретению, которое составляет «терапевтически эффективное количество» будет варьировать в зависимости от, например, активности применяемого определенного соединения, метаболической активности и долготы действия соединения, возраста, массы тела, общего самочувствия, пола и рациона пациента; режима и времени введения; скорости выведения; комбинации лекарственных средств; тяжести конкретного заболевания или состояния; и конкретного субъекта, подвергающегося терапии, но это может быть определено в рабочем порядке специалистами в данной области техники на основе общего уровня знаний и с учетом настоящего описания.

"Проведение лечения" или "лечение", как использовано в данном документе, включает лечение соответствующего заболевания или состояния у млекопитающего, предпочтительно человека, имеющего соответствующее заболевание или состояние, и включает, например: (i) предотвращение заболевания или состояния из встречающихся у млекопитающего, в частности, когда такое млекопитающее предрасположено к указанному состоянию, но еще не диагностировано, что имеет его; (ii) ингибирование заболевания или состояния, т.е. купирование его развития; (iii) облегчение заболевания или состояния, т.е. обеспечение регрессии заболевания или состояния; и/или (iv)

стабилизация заболевания или состояния.

Как использовано в данном документе, термины "заболевание" и "состояние" могут быть взаимозаменяемыми или могут быть различающимися в том, что конкретное расстройство или состояние может не иметь известного этиологического фактора (поскольку этиология заболевания еще не разработана) и вследствие этого еще не признано в качестве заболевания, а лишь в качестве нежелательного состояния или синдрома, при этом более или менее специфические симптомы определены практикующими врачами.

Соединения согласно настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемые соли могут содержать один или более асимметрических центров и, следовательно, могут приводить к образованию энантиомеров, диастереомеров и других стереоизомерных форм, которые можно определить на языке абсолютной стереохимии как (R)- или (S)- или как (D)- или (L)- для аминокислот. Предполагается, что настоящее изобретение включает все такие возможные изомеры, а также их рацемические или оптически чистые формы. Оптически активные (+) и (-), (R)- и (S)-, или (D)- и (L)-изомеры можно получить с помощью хиральных синтонов или хиральных реагентов, или разделить с помощью традиционных методов, таких как, например, не ограничиваясь указанным, ВЭЖХ с помощью хиральной колонки. Если описанные в данном документе соединения содержат olefinовые двойные связи или другие центры геометрической асимметрии, и, если не указано иное, предполагается, что указанные соединения включают как E, так и Z геометрические изомеры. Аналогично предполагается, что также включены все таутомерные формы.

"Стереоизомер" относится к соединению, состоящему из тех же атомов, связанных теми же связями, но имеющему разные трехмерные структуры, которые не являются взаимозаменяемыми. Настоящее изобретение предполагает наличие различных стереоизомеров и их смесей и включает «энантиомеры», которые относятся к двум стереоизомерам, чьи молекулы представляют собой несовпадающие зеркальные отображения друг друга.

"Таутомер" относится к сдвигу протона от одного атома молекулы к другому атому той же молекулы. Настоящее изобретение включает таутомеры любых указанных соединений.

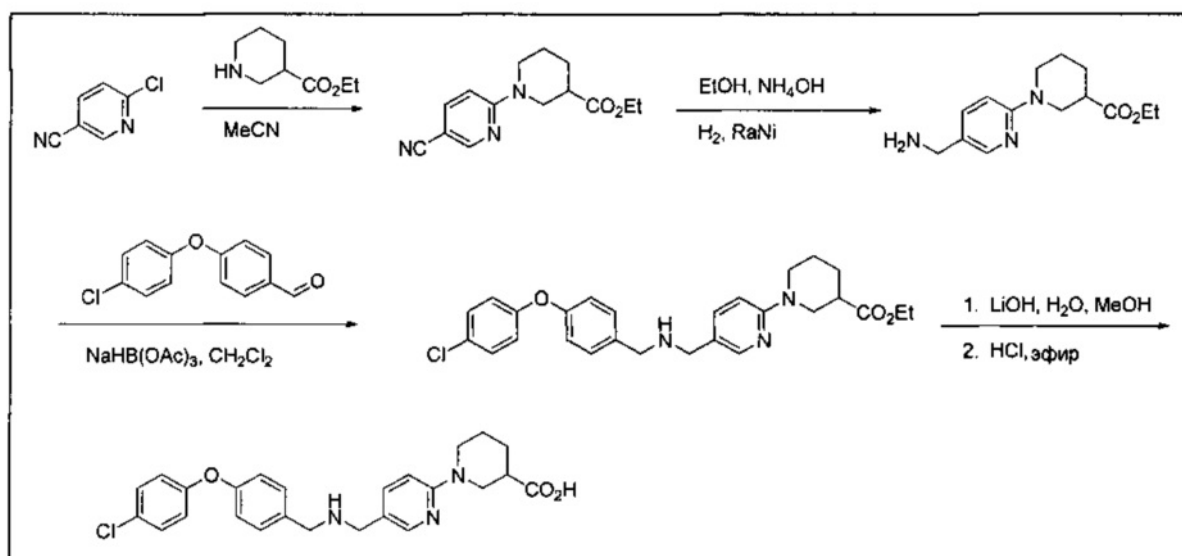
Соединения согласно настоящему изобретению можно получить с помощью методов, которые описаны в литературе, например, в патенте США №7737145 и заявке на патент США №20100210630 A1, содержание каждого из которых в явном виде включено в данный документ посредством ссылки. Специалисту в данной области техники будет понятно, что диастереомеры можно выделить из реакционной смеси с помощью колоночной хроматографии.

Следующая Схема реакции иллюстрирует способ получения соединения 22. Эта схема иллюстрирует способы получения соединения формулы (I):

5

10

15



Специалисту в данной области техники будет ясно, что в способах, описанных в настоящем документе, функциональные группы промежуточных соединений, возможно, нужно защитить подходящими защитными группами. Такие функциональные группы включают гидроксид, амино, меркапто и карбоновую кислоту. Походящие защитные группы для гидроксид включают триалкилсилил или диарилалкилсилил (например, *m*-бутилдиметилсилил, *m*-бутилдифенилсилил или триметилсилил), тетрагидропиранил, бензил и им подобные. Подходящие защитные группы для амино, амидино и гуанидино включает *m*-бутоксикарбонил, бензилоксикарбонил и им подобные. Подходящие защитные группы для меркапто включают -C(O)R" (где R" представляет собой алкил, арил или арилалкил), *p*-метоксибензил, тритил и им подобные. Подходящие защитные группы для карбоновой кислоты включают алкильные, арильные или арилалкильные сложные эфиры.

Защитные группы можно ввести или снять в соответствии со стандартными способами, которые известны специалистам в данной области техники и описаны в данном документе. Применение защитных групп детально описано в Greene, T.W. и P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis* (1999), 3rd Ed., Wiley. Как будет понятно специалисту в данной области техники, защитная группа может представлять собой полимерную смолу, например, смолу Ванга, смолу Ринка или 2-хлортритилхлоридную смолу.

Специалисту в данной области техники также будет понятно, что, хотя такие защищенные производные соединений согласно настоящему изобретению могут не обладать фармакологической активностью как таковые, они могут быть введены млекопитающему и затем метаболизированы в организме с образованием соединений согласно настоящему изобретению, которые являются фармакологически активными. Такие производные, следовательно, могут быть описаны как «пролекарства». Все пролекарства соединений согласно настоящему изобретению включены в объем настоящего изобретения.

Понятно, что специалист в данной области техники будет в состоянии получить соединения согласно настоящему изобретению с помощью способов, аналогичных описанным в настоящем документе или известных специалисту в данной области техники. Обычно соединения, применяемые в качестве первоначальных исходных материалов для синтеза соединений согласно настоящему изобретению хорошо известны и коммерчески доступны. В тех случаях, когда соединения, применяемые в качестве

первоначальных исходных материалов, не являются коммерчески доступными, их можно легко синтезировать, используя конкретные приведенные ссылки или с помощью стандартных методик, обычно применяемых специалистами в данной области техники и/или найденных в тексте основных ссылок, (например, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers Inc., 1989; Compendium of Organic Synthetic Methods, Volumes 1-10, 1974-2002, Wiley Interscience; Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5th edition, Wiley Interscience, 2001; Advanced Organic Chemistry, 4th Edition, Part B, Reactions and Synthesis, Kluwer Academic/Plenum Publishers, 2000, и т.п., и приведенные там ссылки).

Следующие общеизвестные сокращения используются:

ДМФА для N,N-диметилформамида

ТГФ для тетрагидрофурана

ТФУ для трифторуксусной кислоты

EtOAc для этилацетата

TMS для триметилсилила

TLC для тонкослойной хроматографии

MeOH для метанола

NaOH для гидроксида натрия

Boc для t-бутоксикарбонила.

Соединения согласно настоящему изобретению можно исследовать на способность ингибировать LTA₄-h с помощью различных известных способов анализа или способов анализа, описанных в данном документе. Например, соединения можно исследовать на способность ингибировать активность LTA₄-h с помощью способа гидролаза-гомогенного флуоресцентного анализа с разрешением по времени. Этот способ, который является двухстадийным, определяет степень гидролиза LTA₄-h в LTB₄ посредством измерения количества образовавшегося LTB₄. Первая стадия включает ферментативное превращение LTA₄-h в LTB₄, а вторая стадия включает количественное определение образованной LTA₄-h с помощью гомогенного флуоресцентного анализа с разрешением по времени.

Поскольку гидролаза LTA₄-h относится к группе M1 семейства цинксодержащих металлопротеаз (например, Rudberg, P.C. et al., J. Biol. Chem. 2002, т. 277, стр. 1398-1404), соединения согласно настоящему изобретению можно исследовать стандартными способами анализа для гидролазы и пептидазы для определения кинетических констант соединений для процессов связывания с гидролазой LTA_j-h и ингибирования синтеза LTB₄ (например, Askonas, L.J., et al., The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 2002, 300(2): 577-582; Penning, T.D., J. Med. Chem. 2000, 43(4): 721-735; Kull, F. et al., The Journal of Biological Chemistry 1999, 274 (49): 34683-34690, содержание которых в явном виде включено в данный документ посредством ссылки).

Соединения согласно настоящему изобретению также можно исследовать на их способность быть ингибиторами гидролазы LTA₄-h способами анализа цельной крови с помощью цельной крови человека, мышей, крыс или собак (например, Penning, T.D. et al., J. Med. Chem. (2000), 43(4): 721-735 для описания анализа цельной крови человека и цельной крови мышей, содержание которого в явном виде включено в данный документ).

Признаком воспаления являются адгезия и трансмиграция через эндотелий нейтрофилов, эозинофилов и других воспалительных клеток. Аналогичный процесс

наблюдается при миграции клеток через поляризованные эпителиальные клетки, которые встречаются в легких, желудочно-кишечном тракте и других органах. Модели клеточных культур этих процессов доступны и могут использоваться, чтобы показать способность соединений согласно настоящему изобретению ингибировать трансмиграцию

5 нейтрофилов человека через человеческие эндотелиальные клетки и эпителиальные клетки, в том числе человеческие интестинальные эпителиальные клетки линии T₈₄.

Соответственно, специалист в данной области может исследовать соединения согласно настоящему изобретению на их способность ингибировать трансмиграцию нейтрофилов и эозинофилов человека через человеческие эндотелиальные клетки и эпителиальные
10 клетки путем проведения анализов, аналогичных тем, что описаны в Colgan, S.P., et al., J. Clin. Invest 1993, T. 92, No. 1, pp. 75-82, и Serhan, C.N., et al, Biochemistry 1995, T. 34, No. 44, pp. 14609-14615.

Модель «воздушный мешок» и/или модель перитонита, индуцированного дозой зимосана, могут быть использованы, чтобы оценить *in vivo* эффективность соединений
15 согласно настоящему изобретению в процессе лечения воспалительного ответа.

Указанные экспериментальные модели острого воспаления характеризуются инфильтрацией воспалительных клеток в локализованной области. Например, способы *in vivo* анализа описаны в Ajuebor, M. N., et al., Immunology 1998, T. 95, pp. 625-630; Gronert, K., et al., Am. J. Pathol. 2001, T. 158, pp. 3-9; Pouliot, M., et al., Biochemistry 2000,
20 T. 39, pp. 4761-4768; Clish, C.B., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1999, T. 96, pp. 8247-8252; Nachicha, M., et al., J. Exp. Med. 1999, T. 189, pp. 1923-30.

Модели животных (т.е. *in vivo* способы анализа) можно применять для определения эффективности соединений согласно настоящему изобретению в процессе лечения астмы и родственных расстройств легких и дыхательных путей, включая, но без
25 ограничения, астму. Например, способы анализа, описанные в De Sanctis, G.T. et al., Journal of Clinical Investigation 1999, T. 103, pp. 507-515, and Campbell, E.M., et al., J. Immunol. 1998, T. 161, No. 12, pp. 7047-7053.

Введение соединений согласно настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемых солей, в виде индивидуальных соединений или в составе подходящей
30 фармацевтической композиции, можно проводить с помощью любых приемлемых способов введения агента для обеспечения аналогичной эффективности.

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению можно получить путем комбинации соединения согласно настоящему изобретению с подходящим фармацевтически приемлемым носителем, разбавителем или формообразующим
35 веществом, и могут быть получены в виде составов в твердой, полутвердой, жидкой или газообразной форме, например, в форме таблеток, капсул, порошков, гранул, мазей, растворов, суппозиторий, инъекций, ингаляций, гелей, микросфер и аэрозолей. Типичные способы введения таких фармацевтических композиций включают, не ограничиваясь указанными, пероральный, местный, трансдермальный, ингаляционный,
40 парентеральный, сублингвальный, ректальный, вагинальный или интраназальный.

Термин парентеральный в контексте настоящего документа включает подкожные инъекции, внутривенные, внутримышечные, внутривидные инъекции или инфузионные способы. Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению состоят из такого образом, чтобы позволить активным ингредиентам,
45 в них содержащимся, быть биодоступными при введении композиции пациенту.

Композиции, которые вводятся субъекту или пациенту, имеют форму одной или более единиц дозирования, где, например, таблетка может представлять собой единичную единицу дозирования, а контейнер соединения согласно настоящему изобретению в

форме аэрозоля может содержать множество единиц дозирования. Современные способы получения таких дозированных форм известны или будут очевидны для специалистов в данной области техники; например, The Science and Practice of Pharmacy, 20.sup.third Edition (Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000). Композиция, предназначенная для введения, в любом случае, будет содержать терапевтически эффективное количество соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль для лечения соответствующего заболевания или состояния в соответствии с принципами настоящего изобретения.

Фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению может быть в форме твердого вещества или жидкости. Согласно одному аспекту, носитель(и) представляет собой сыпучее вещество, так что композиции представляют собой форму, например, таблетки или порошка. Носитель(и) может представлять собой жидкость в составе композиций, представляющих собой, например, сироп для перорального применения, инъекционной жидкости или аэрозоля, который применяется, например, при ингаляционном введении. Фармацевтическая композиция, предназначенная для перорального введения, может быть представлена как в твердой, так и в жидкой форме, при этом полутвердая, полужидкая, суспензионная и гелевая форма включены в типы форм, рассматриваемых в данном документе как твердые и как жидкие.

Как твердая композиция для перорального введения, фармацевтическая композиция может быть составлена в виде порошка, гранулы, прессованной таблетки, пилюли, капсулы, жевательной резинки, плитки и подобной формы. Такие твердые композиции обычно содержат один или более инертных разбавителей или съедобных носителей. Кроме того, может присутствовать одно или более из следующих веществ: связывающие вещества, такие как карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, трагакантовая смола или желатин; формообразующие вещества, такие как крахмал, лактоза или декстрины, разрыхлители, такие как альгиновая кислота, альгинат натрия, Primogel, кукурузный крахмал и подобные им; скользящие вещества, такие как стеарат магния или Sterotex; вещества, способствующие скольжению, такие как коллоидный диоксид кремния; подсластители, такие как сахароза или сахарин; вкусовая добавка, такая как мятное масло, метилсалицилат или апельсиновая вкусовая добавка; и краситель.

Если фармацевтическая композиция представлена в форме капсулы, например, желатиновой капсулы, она может содержать дополнительно к указанным выше материалам жидкий носитель, такой как полиэтиленгликоль или масло.

Фармацевтическая композиция может быть представлена в форме жидкости, например, эликсира, сиропа, раствора, эмульсии или суспензии. Жидкость может быть предназначена для перорального введения или для доставки посредством инъекции, согласно двум примерам. Предназначенная для перорального введения композиция может содержать, дополнительно к присутствующим соединениям, один или более подсластителей, консервантов, пигментов/красителей и усилителей вкуса. В композиции, предназначенные для введения путем инъекции, может быть включено одно или более поверхностно-активных веществ, консервантов, увлажняющих агентов, диспергирующих агентов, суспендирующих агентов, буферных веществ, стабилизаторов и изотонических агентов.

Жидкие фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению, в форме растворов, суспензий или других подобных формах, могут включать один или более из следующих адъювантов: стерильные разбавители, такие как вода для инъекций, солевой раствор, предпочтительно, физиологический солевой раствор, раствор Рингера,

изотонический раствор хлорида натрия, нелетучие масла, такие как синтетические моно- или диглицериды, которые могут выполнять функцию растворителя или суспендирующей среды, полиэтиленгликоли, глицерин, пропиленгликоль или другие растворители; антибактериальные агенты, такие как бензиловый спирт или метилпарабен;

5 антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или бисульфит натрия; хелатирующие агенты, такие как этилендиаминтетрауксусная кислота; буферные вещества, такие как ацетаты, цитраты или фосфаты, и агенты для регуляции тоничности, такие как хлорид натрия или декстроза. Парентеральные препараты можно фасовать в ампулы, шприцы одноразового применения или многодозовые флаконы из стекла или пластика.

10 Физиологический солевой раствор является предпочтительным адьювантом. Инъекционные фармацевтические композиции являются предпочтительно стерильными.

Жидкие фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению, предназначенные как для парентерального, так и для перорального введения, должны содержать такое количество соединения согласно настоящему изобретению, чтобы
15 получить приемлемую дозировку. Обычно такое количество составляет по меньшей мере 0,01% соединения согласно настоящему изобретению в композиции. Если композиции предназначены для перорального применения, указанное количество может варьироваться от 0,1 до примерно 70% по массе композиции. Предпочтительные пероральные фармацевтические композиции содержат от примерно 4% до примерно
20 50% соединения согласно настоящему изобретению. Предпочтительные фармацевтические композиции и препараты согласно настоящему изобретению получают таким образом, чтобы парентеральная единица дозирования составляла от 0,01 до 10% по массе соединения до растворения согласно настоящему изобретению.

Фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению может
25 предназначаться для местного применения, в этом случае носитель соответственно может содержать основу для раствора, эмульсии, мази или геля. Основа, например, может содержать одно или более из следующих: вазелин, ланолин, полиэтиленгликоли, пчелиный воск, минеральное масло, разбавители, такие как вода и спирт, а также эмульгаторы и стабилизаторы. Загустители могут присутствовать в фармацевтической
30 композиции для местного применения. Композиции, предназначенные для трансдермального применения, включают трансдермальную пленку или устройство для лекарственного электрофореза. Лекарственные формы для местного применения могут содержать концентрацию соединения согласно настоящему изобретению от примерно 0,1 до примерно 10% масс/об. (массы на единицу объема).

35 Фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению может предназначаться для ректального введения в форме, например, суппозитория, который расплавится в прямой кишке и высвободит лекарственное средство. Композиция для ректального введения может содержать масляную основу в качестве нераздражающего вспомогательного вещества. Такие основы включают, не ограничиваясь указанными,
40 ланолин, масло какао и полиэтиленгликоль.

Фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению может включать различные материалы, которые модифицируют физическую форму твердой или жидкой единицы дозирования. Например, композиция может включать материалы, которые образуют покрывающую оболочку вокруг активных ингредиентов. Материалы, которые
45 образуют покрывающую оболочку обычно инертны и могут быть выбраны из, например, сахара, шеллака и других кишечнорастворимых покрывающих агентов. Альтернативно, активные ингредиенты могут быть инкапсулированы в желатиновую капсулу.

Фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению в твердой или жидкой форме может включать агент, который соединяется с соединением согласно настоящему изобретению и тем самым способствует доставке соединения. Подходящие агенты, которые могут проявлять такую активность, включают моноклональные или

Фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению может состоять из единиц дозирования, которые можно вводить в виде аэрозоля. Термин аэрозоль используется для обозначения ряда систем в широком диапазоне от систем коллоидной природы до систем, содержащих упаковки под давлением. Доставка может осуществляться с помощью сжиженного или сжатого газа или с помощью подходящей системы нагнетания, которая раздает активные ингредиенты. Аэрозоли соединений согласно настоящему изобретению можно доставлять в однофазной, двухфазной или трехфазной системах для доставки активного ингредиента(ов). Доставка аэрозоля включает необходимый контейнер, активаторы, клапаны, субконтейнеры и т.п., которые совместно могут составлять набор. Специалист в данной области техники без дополнительных экспериментов может определить предпочтительные типы аэрозоля.

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению можно получить с помощью способов, известных в фармацевтической отрасли. Например, фармацевтическую композицию, предназначенную для введения посредством инъекции, можно получить путем комбинирования соединения согласно настоящему изобретению со стерильной дистиллированной водой так, чтобы получить раствор. Поверхностно-активное вещество можно добавить, чтобы облегчить образование гомогенного раствора или суспензии. Поверхностно-активные вещества представляют собой вещества, которые нековалентно взаимодействуют с соединениями согласно настоящему изобретению так, что облегчают растворение или образование гомогенной суспензии соединения в водной системе доставки.

Соединения согласно настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемые соли вводят в терапевтически эффективном количестве, которое будет варьировать в зависимости от различных факторов и может быть стандартно определено специалистом в данной области техники. В целом, терапевтически эффективная дневная доза составляет (для млекопитающего весом 70 кг) от примерно 0,001 мг/кг (т.е. 0,7 мг) до примерно 100 мг/кг (т.е. 7,0 мг); предпочтительно терапевтически эффективная доза составляет (для млекопитающего весом 70 кг) от примерно 0,01 мг/кг (т.е. 7 мг) до примерно 50 мг/кг (т.е. 3,5 мг); более предпочтительно терапевтически эффективная доза составляет (для млекопитающего весом 70 кг) от примерно 1 мг/кг (т.е. 70 мг) до примерно 25 мг/кг (т.е. 1,75 мг).

Соединения согласно настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемые производные можно вводить одновременно, перед или после введения одного или более других терапевтических агентов. Такая комбинаторная терапия включает введение лекарственной формы в виде одной фармацевтической дозы, которая содержит соединение согласно настоящему изобретению и один или более дополнительных активных агентов, а также введение соединения согласно настоящему изобретению и каждого активного агента в виде отдельного фармацевтического препарата. Например, соединение согласно настоящему изобретению и другой активный агент можно вводить пациенту совместно в составе одной пероральной дозированной композиции, например, в виде таблетки или капсулы, или каждый агент можно вводить в виде отдельного перорального дозированного препарата. При использовании отдельных дозированных препаратов соединения согласно настоящему изобретению и одного или более других

активных агентов их можно вводить в по существу одно время, то есть одновременно, или раздельно, со сдвигом по времени, то есть последовательно; комбинированная терапия предполагает все указанные режимы приема.

Соединения согласно настоящему изобретению являются ингибиторами активности ЛТА₄-гидролазы и поэтому являются подходящими для лечения заболеваний и расстройств, которые облегчаются посредством ингибирования активности ЛТА₄-гидролазы. Такие заболевания и состояния включают воспалительные и аутоиммунные расстройства и воспаление легких и дыхательных путей.

Соответственно, указанные соединения являются подходящими для лечения следующих заболеваний или расстройств у млекопитающих, в частности, людей: острого или хронического воспаления, анафилактических реакций, аллергических реакций, аллергического контактного дерматита, аллергического ринита, химического или неспецифического раздражающего контактного дерматита, крапивницы, атопического дерматита, псориаза, связанных с болезнью Крона фистул, воспаления тонкокишечного резервуара, септического или эндотоксического шока, геморрагического шока, шокоподобных синдромов, синдрома повышенной проницаемости капилляров, вызванного иммунотерпией рака, синдрома острой дыхательной недостаточности, кистозного фиброза, травматического шока, иммунодефицитной и вызванной патогенами пневмоний, иммунокомплексного повреждения легких и хронической обструктивной болезни легких, воспалительных заболеваний кишечника (включая неспецифический язвенный колит, болезнь Крона и послеоперационную травму), желудочно-кишечного изъязвления, заболеваний, связанных с ишемически-реперфузионным повреждением (включая острую ишемию и инфаркт миокарда, острую почечную недостаточность, ишемическую болезнь кишечника и острый ишемический или геморрагический удар), иммунокомплексного гломерулонефрита, аутоиммунных заболеваний (включая инсулинозависимый сахарный диабет, рассеянный склероз, ревматоидный артрит, остеоартрит и системную красную волчанку), острого и хронического отторжения трансплантированных органов, посттрансплантационного атеросклероза и фиброза, расстройств сердечно-сосудистой системы (включая гипертензию, атеросклероз, аневризм, критическую ишемию нижних конечностей, окклюзионную болезнь периферических артерий и синдром Рейно), осложнений диабета (включая диабетическую нефропатию, нейропатию и ретинопатию), заболеваний глаз (включая дегенерацию роговичного слоя и глаукому), нейродегенеративных расстройств (включая отсроченные нейродегенеративные расстройства при ударе, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, энцефалопатию и ВИЧ деменцию), болей воспалительной и нейропатической природы, включая боль при артрите, заболеваний пародонта, включая гингивит, ушных инфекций, мигрени, доброкачественной гиперплазии предстательной железы и рака (включая, но не ограничиваясь указанными, лейкоз и лимфому, рак простаты, рак молочной железы, злокачественную меланому, гипернефрому, опухоли головы и шеи и рак толстой и прямой кишки).

Соединения также являются подходящими для лечения фолликулита, вызванного ингибиторами эпидермального фактора роста (EGF) или киназы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), применяемой при лечении солидных опухолей. Клинические испытания выявили, что фолликулит (воспаление волосяных фолликул, проявляющееся как интенсивная акнеподобная кожная сыпь на лице, груди и верхней части спины) является основным дозолимитирующим побочным эффектом такого рода лечения. Такой фолликулит связывают с инфильтрацией предполагаемыми продуктами нейтрофилов, выделяемыми активированными нейтрофилами, которые являются

причиной воспаления. Соединения согласно настоящему изобретению ингибируют воспаление, вызванное нейтрофилами и эозинофилами, и потому являются подходящими для лечения фолликулита, тем самым способствуя улучшению качества жизни пациентов, получающих лечение от рака, а также позволяя увеличить дозировку ингибитора EGF
 5 или ингибитора киназы EGFR или увеличить период лечения, приводя в результате к увеличению эффективности нужного ингибитора.

Соединения также являются подходящими для лечения расстройств легких и дыхательных путей у млекопитающих, в частности, человека, включая, но не ограничиваясь указанными, астму, хронический бронхит, облитерирующего
 10 бронхиолита (включая протекающий с пневмосклерозом), аллергического воспаления дыхательных путей (включая ринит и синусит), эозинофильной гранулемы, пневмонии, фиброза легких, легочных проявлений заболеваний соединительной ткани, острого или хронического повреждения легких, хронической обструктивной болезни легких, синдрома острой дыхательной недостаточности у взрослых и других неинфекционных
 15 воспалительных расстройств легких, характеризующихся эозинофильной инфильтрацией.

Например, соединения согласно настоящему изобретению являются подходящими для ингибирования опосредованного эозинофилами воспаления легких и тканей; опосредованного нейтрофилами воспаления легких; опосредованного лимфоцитами
 20 воспаления легких; гиперчувствительности дыхательных путей; и воспалении дыхательных путей и сосудистой системы.

Соединения также являются подходящими для лечения инфаркта миокарда или предрасположенности к инфаркту миокарда у млекопитающих, в частности, у человека, преходящей ишемической атаки, транзиторной монокулярной слепоты, удара или
 25 предрасположенности к удару, перемежающейся хромоты, окклюзивной болезни периферических артерий или предрасположенности к окклюзивной болезни периферических артерий и острого коронарного синдрома (такого как нестабильная стенокардия, инфаркта миокарда без повышения и с повышением ST-сегмента). Соединения также применимы в способах снижения риска инфаркта миокарда, удара или окклюзивной болезни периферических артерий у млекопитающих и снижения риска
 30 второго инфаркта миокарда или удара.

Соединения также являются подходящими для лечения атеросклероза у млекопитающих, в частности, человека, которому необходимо лечение (например, при ангиопластике, стентировании, коронарном шунтировании) с целью восстановить
 35 циркуляцию крови в артериях (например, коронарных артериях).

Соединения, описанные в данном документе, можно также применять при лечении нейродегенеративных заболеваний. Неограничивающие примеры нейродегенеративных заболеваний, которые можно лечить в соответствии со способом согласно настоящему изобретению представляют собой амиотрофический латеральный склероз (ALS), болезнь Паркинсона и болезнь Хантингтона.

Соединения согласно настоящему изобретению можно использовать при лечении рака. Согласно некоторым вариантам реализации рак представляет собой лейкоз. Примеры конкретных типов лейкоза, которые можно лечить введением соединений согласно настоящему изобретению представляют собой хронический гранулоцитарный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз (В-клеточный) и хронический миелогенный
 45 лейкоз. Настоящее изобретение также включает способ лечения солидных опухолей у субъекта, нуждающегося в этом. Неограничивающие примеры солидных опухолей, которые можно лечить в соответствии со способами согласно настоящему изобретению, представляют собой рак яичников, рак пищевода или гепатоцеллюлярную карциному.

В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение представляет способ лечения респираторного воспаления у субъекта, нуждающегося в этом, содержащий введение указанному субъекту соединения согласно настоящему изобретению. Согласно одному варианту реализации респираторное воспаление представляет собой кистозный фиброз.

Согласно дополнительным аспектам настоящее изобретение включает способ лечения воспалительного состояния кожи. Неограничивающие примеры воспалительных состояний кожи представляют собой атопический дерматит, акне, псориаз и экзему.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящее изобретение относится к способу лечения состояния, выбранного из группы, состоящей из кистозного фиброза, идиопатического пневмосклероза, интерстициальной легочной болезни, связанной с системным склерозом, атеросклероза, остеоартрита, болезни Альцгеймера, остеопороза и диабета II типа, аллергического ринита, акне и гингивита.

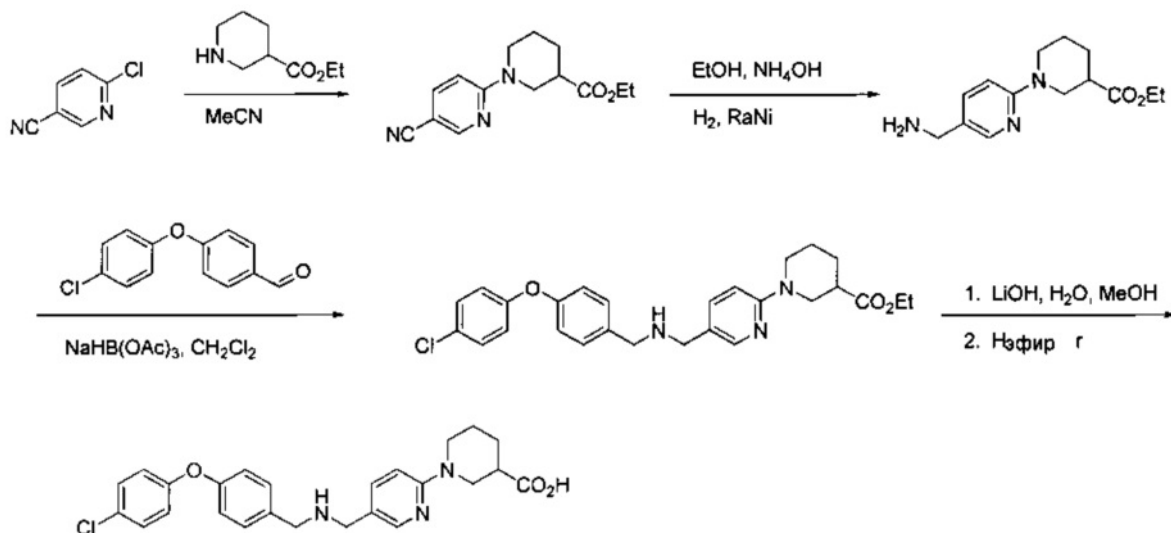
В настоящее изобретение также включен способ лечения эозинофильных расстройств. Типичные эозинофильные расстройства представляют собой эозинофильный эзофагит, эозинофильный гастроэнтерит, эозинофильный колит, эозинофильный фасцит, эозинофильную пневмонию, эозинофильный цистит, синдром гиперэозинофилии и синдром Черджа-Стросс. В некоторых вариантах реализации эозинофильное расстройство является эозинофильным эзофагитом.

Соединения также являются подходящими для ингибирования синтеза лейкотриена B_4 как в *in vitro*, так и в *in vivo* способах.

Настоящее изобретение проиллюстрировано следующими неограничивающими примерами.

ПРИМЕРЫ

Пример 1: Получение соединения 22



Получение 4-(4-хлорфенокси)бензальдегида

К раствору 4-хлорфенола в ДМФА добавляли карбонат калия. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды, в процессе добавляли 4-фторбензальдегид. Реакционную смесь нагревали при $150^\circ C$ до тех пор, пока не были израсходованы все исходные вещества. Реакционную смесь оставляли остывать и обрабатывали водным раствором бикарбоната натрия. Реакционную смесь подвергали экстракции этилацетатом. Органический слой промывали соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. С помощью хроматографической очистки

получали желаемый альдегид.

Получение 5-циано-2-(3-этоксикарбоксипиперидинил)пиридина

К раствору 2-хлор-5-цианопиридина в ацетонитриле добавляли (этил)пиперидин-3-карбоксилат. Реакционную смесь перемешивали до тех пор, пока не были израсходованы
5 все реагенты.

Получение 5-(аминометил)-2-(3-этоксикарбоксипиперидинил)пиридина

В раствор 5-циано-2-(3-этоксикарбоксипиперидинил)пиридина в этаноле, содержащему гидроксид аммония, пропускали газообразный азот для удаления
10 кислорода и обрабатывали его никелем Ренея. Реакционную смесь помещали в гидрогенератор Парра, атмосферу меняли на водород с помощью вакуумной системы и смесь встряхивали. После восстановления под давлением газа и после того, как было израсходовано исходное вещество реакцию смесь отфильтровывали. Фильтрат промывали этанолом и объединенные смывы концентрировали с получением желаемого
15 продукта.

Получение замещенного сложного эфира пиперидина

Раствор 5-(аминометил)-2-(3-этоксикарбоксипиперидинил)пиридина и 4-(4-хлорфенокси)бензальдегида в дихлорметане перемешивали и обрабатывали
20 триацетоксиборогидридом натрия. Окончание реакции проверяли с помощью TLC анализа. Реакционную смесь обрабатывали насыщенным раствором бикарбоната натрия. Смесь подвергали экстракции дихлорметаном. Объединенные органические экстракты промывали водой, сушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. С помощью хроматографической очистки получали желаемый
25 продукт.

Получение замещенного пиридина

Раствор этилового сложного эфира в смеси метанола и водного гидроксида лития перемешивали до тех пор, пока по данным TLC анализа не осталось исходного вещества.
30 Реакционную смесь концентрировали. Остаток суспендировали в эфире и обрабатывали водной соляной кислотой. Полученное твердое вещество отделили фильтрацией и сушили с получением желаемого продукта.

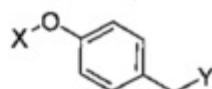
Пример 2: Биологическая активность

В Таблицах 4-6 ниже представлены значения IC_{50} активности пептидазы, гидролазы и образца цельной крови (WBA) для типовых соединений согласно настоящему
35 изобретению. Анализ цельной крови и аминопептидазы как описано в Penning et al., J. Med. Chem. 2000, 43, 721-735, и Rudberg et al., J. Biol. Chem. T. 279, No. 26, Issue of June 25, pp. 27376-27382, 2004, содержание каждого из которых прямо включено в данный документ посредством ссылки. Анализ гидролазы проводили как описано в патенте США No. 7737145, содержание которого прямо включено в данный документ
40 посредством ссылки.

40

45

Таблица 4



Номер соединения	X	Y	IC ₅₀ пептидазы (нМ или % ингибирования)	IC ₅₀ гидролазы (нМ или % ингибирования)	IC ₅₀ WBA (нМ или % ингибирования)
1			490 (N2)	280 (N2)	210 (N2)
2			68 (N2)	69 (N2)	730 (N3) r360 (N2)
3			21 (N2)	100 (N2)	800 (N2) r420 (N2)
4			300 (N2)	47% ингибирования при 1μM (N2)	2100 (N2)
5			45 (N2)	43 (N2)	570 (N2)
6			18% ингибирования 1мкМ (N2)		
7			11% ингибирования 1мкМ (N2)		
8			78 (N2)	50 (N2)	290 (N2)
9			45% ингибирования при 1мкМ (N2)		
10			39 (N2)	23 (N2)	1900 (N2)
11			17% ингибирования при 1мкМ (N2)		
12			12 (N2)	33 (N2)	360 (N2)
13			75 (N2)	1400 (N2)	2300 (N2)
14			61 (N2)	350 (N2)	1500 (N4)

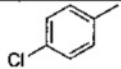
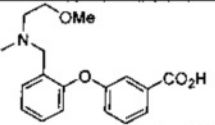
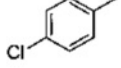
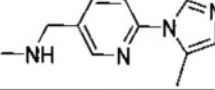
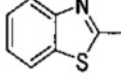
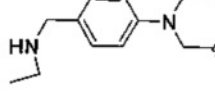
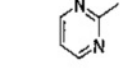
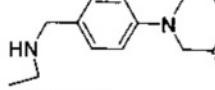
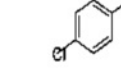
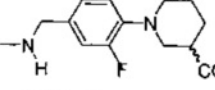
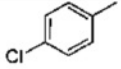
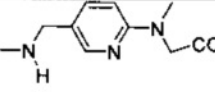
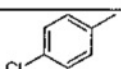
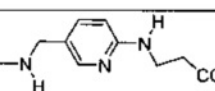
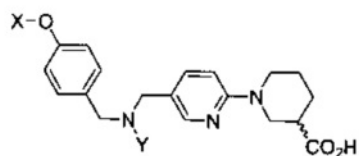
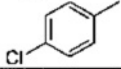
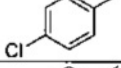
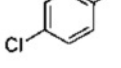
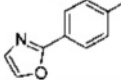
Номер соединения	X	Y	IC ₅₀ пептидазы (нМ или % ингибирования)	IC ₅₀ гидролазы (нМ или % ингибирования)	IC ₅₀ WBA (нМ или % ингибирования)
15			470 (N2)	18% ингибирования 3мкМ (N2)	1950 (N5)
16			81	3	880 (N2)
17			54	5 (n=2)	
18			16 (n=2)	68 (n=2)	
19			45 (n=2)		
20			10 (n=2)		
21			2 (n=2)		

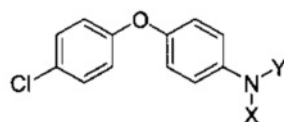
Таблица 5



Номер соединения	X	Y	IC ₅₀ пептидазы (нМ или % ингибирования)	IC ₅₀ гидролазы (нМ или % ингибирования)	IC ₅₀ WBA (нМ или % ингибирования)
22		H	3.9 (N2)	4.8 (N2)	32 (N3)
23		CH ₂ CH ₂ -OMe	85	700 (n2)	470 (N2)
24		Me	28 (n2)	150 (N2)	
25		H	13 (n2)	3 (N=4)	55 (N4)

Номер соединения	X	Y	IC ₅₀ пептидазы (нМ или % ингибирования)	IC ₅₀ гидролазы (нМ или % ингибирования)	IC ₅₀ WBA (нМ или % ингибирования)
26		Me	33 (n2)	85	180 (N2)
27		Me	48 (n2)	320 (N3)	510 (N4)
28		H	73 (n2)	260 (n=2)	1000 (N2)
29		H	4 (n2)		160 (N2)
30 2HCl соль		H	5 (n2)	1 (n=3)	120 (N2)
31		H	42 (n2)	9 (n=2)	230 (N2)
32		H	10	37 (n=2)	
33		H	8 (n=2)	8 (n=2)	
34		H	13 (n=2)	86 (n=2)	
35		H	45 (n=2)	110 (n=2)	
36		H	7 (n=2)	19 (n=2)	
37 S-изомер		H	12 (n=2)		
38 R-изомер		H	16 (n=2)		
39		H	170 (n=2)		
40		H	21 (n=2)		

Таблица 6

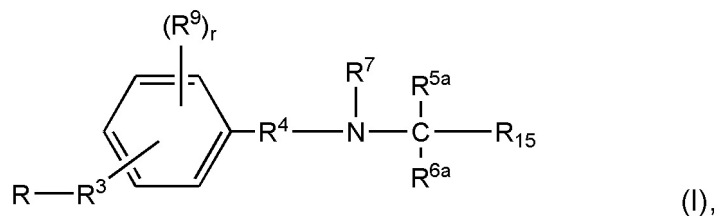


Номер соединения	X	Y	IC ₅₀ пептидазы (нМ или % ингибирования)	IC ₅₀ гидролазы (нМ или % ингибирования)	IC ₅₀ WBA (нМ или % ингибирования)
41	H		0% ингибирования при 1мкМ		
42	H		850 (N2)	0% inhibition at 3мкМ (N2)	>3000 (N3)
43	H		0% ингибирования при 3мкМ (N2)		
44	H		39% ингибирования при 3мкМ (N2)		

Хотя настоящее изобретение частично проиллюстрировано и описано со ссылкой на предпочтительные варианты его реализации, специалистам в данной области техники будет понятно, что могут быть сделаны различные изменения по форме и в деталях без выхода за рамки настоящего изобретения, определяемые прилагаемой формулой изобретения.

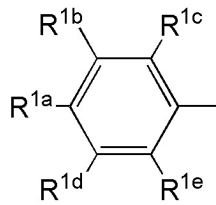
(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы (I):



где:

R представляет собой группу



r представляет собой 0;

R^{1a} представляет собой C₁-C₄ алкил, замещенный OH; галоген; или незамещенный оксазол; или

R^{1b}, R^{1c}, R^{1d} и R^{1e} каждый независимо представляют собой водород;

R³ представляет собой -O-;

R⁴ представляет собой метилен;

R^{5a} и R^{6a} каждый независимо представляют собой водород;

R^7 представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный одной метокси-группой;

R^9 отсутствует;

каждый R^{10} независимо представляет собой метил или этил;

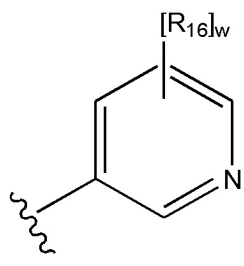
R^{15} представляет собой пиридил, замещенный одним заместителем, выбранным из пиперидина, замещенного $-CO_2H$; $-NCH_3-CH_2$ -фенил- $-CO_2H$; $-O$ -фенил, замещенный

$-CO_2H$ и/или $-OCH_3$; $-O$ -фенил, замещенный $-C(O)OR^{10}$; имидазол, замещенный $-CO_2H$ и CH_3 ; $-CH_3N-CH_2-CO_2H$; и $-NH-CH_2-CH_2-CO_2H$;

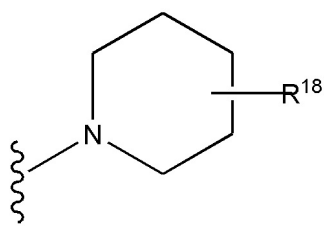
или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R^{15} представляет собой пиридил, замещенный одним заместителем, выбранным из пиперидина, замещенного $-CO_2H$; $-NCH_3-CH_2$ -фенил- $-CO_2H$; $-O$ -фенил, замещенный $-CO_2H$ и/или $-OCH_3$; $-O$ -фенил, замещенный $-CO_2Et$; имидазол, замещенный $-CO_2H$ и CH_3 ; $-CH_3N-CH_2-CO_2H$; и $-NH-CH_2-CH_2-CO_2H$; или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по п. 2, отличающееся тем, что R^{15} имеет следующую структуру:



где R^{16} представляет собой группу



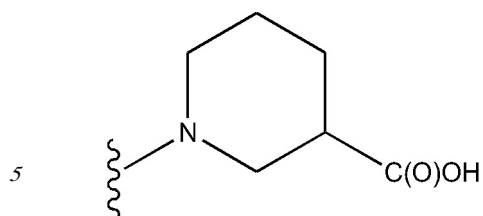
где R^{18} представляет собой $-CO_2H$; или

R^{16} выбран из группы, состоящей из $-NCH_3-CH_2$ -фенил- $-CO_2H$; $-O$ -фенила, замещенного $-CO_2H$ и/или $-OCH_3$; $-O$ -фенила, замещенного $-CO_2Et$; имидазола, замещенного $-CO_2H$ и CH_3 ; $-CH_3N-CH_2-CO_2H$; и $-NH-CH_2-CH_2-CO_2H$;

при этом w представляет собой 1;

или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по п. 3, отличающееся тем, что R^{16} имеет следующую структуру:



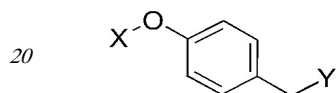
5. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R^{1a} представляет собой C_1-C_4 алкил, замещенный OH; или его фармацевтически приемлемая соль.

10 6. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R^{1a} представляет собой незамещенный оксазолил; или его фармацевтически приемлемая соль.

7. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R^{1a} представляет собой галоген; или его фармацевтически приемлемая соль.

15 8. Соединение по любому из пп. 1-7, отличающееся тем, что R^7 представляет собой водород или метил; или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Соединение по п. 1, которое выбрано из соединений, приведенных в таблицах ниже:



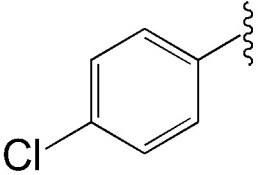
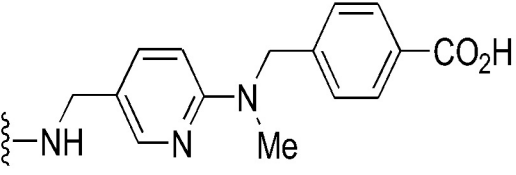
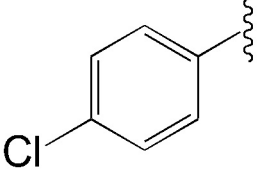
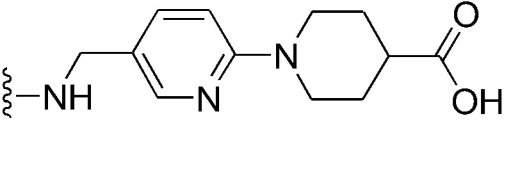
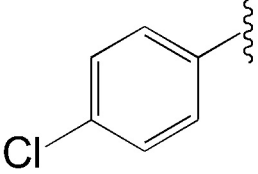
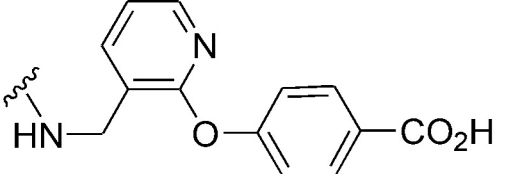
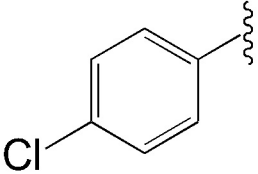
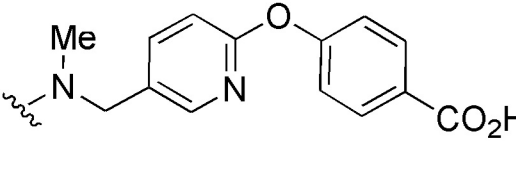
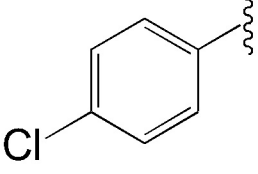
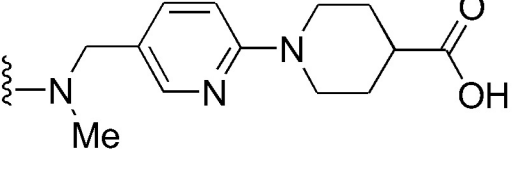
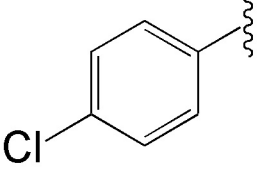
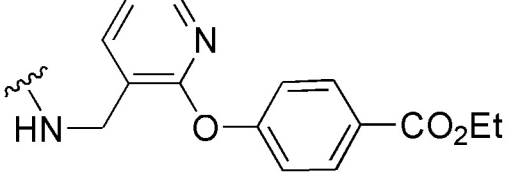
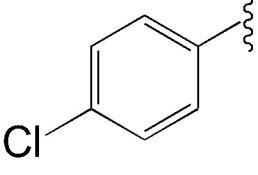
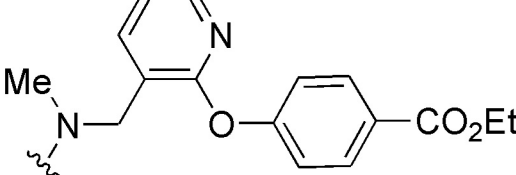
25

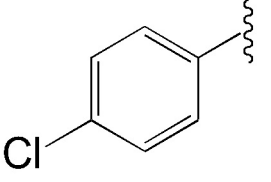
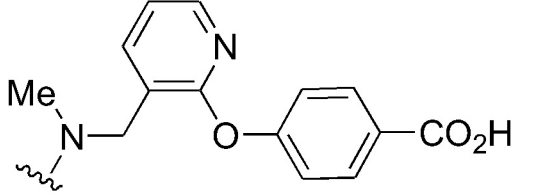
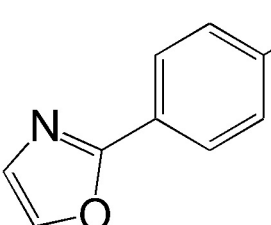
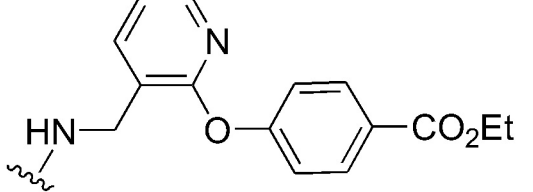
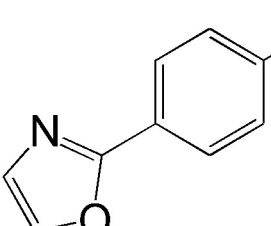
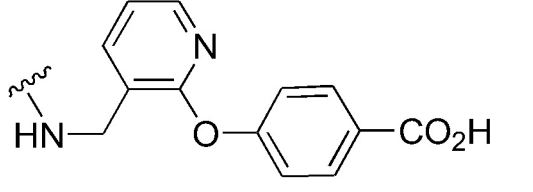
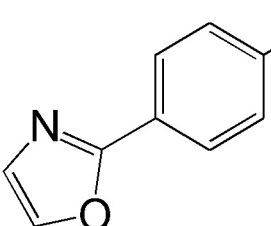
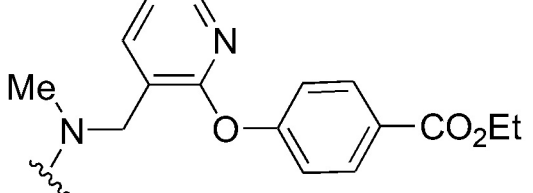
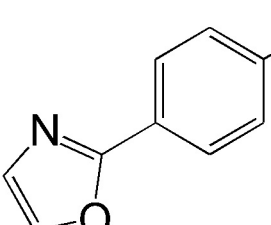
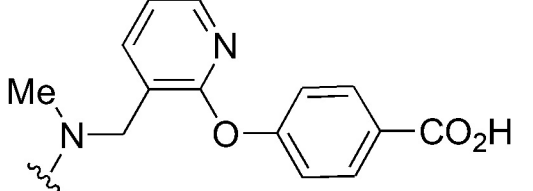
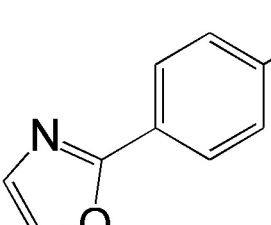
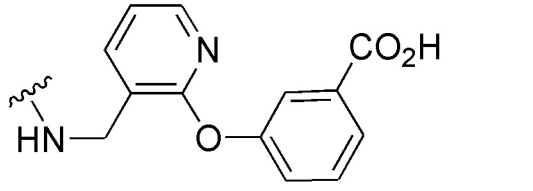
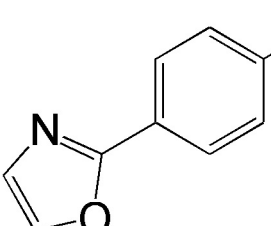
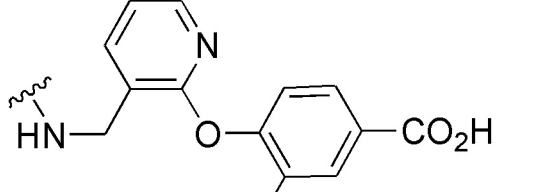




30

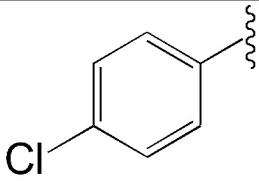
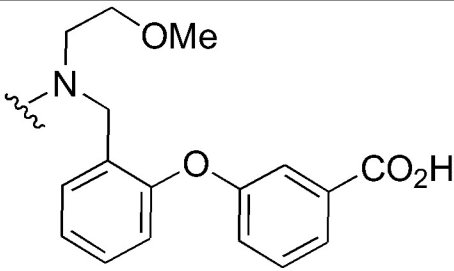
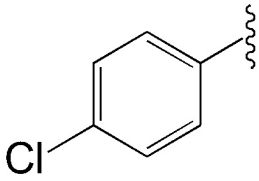
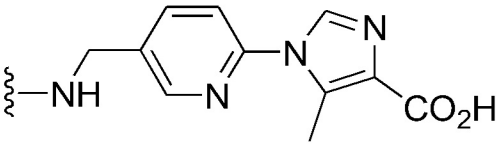
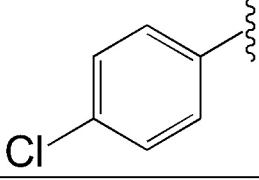
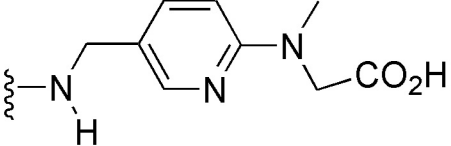
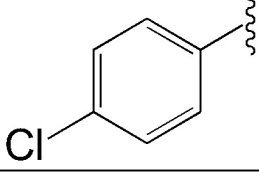
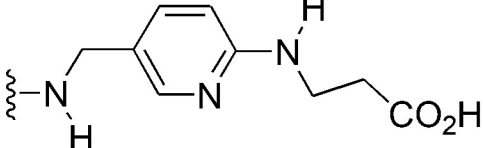
35

40

45

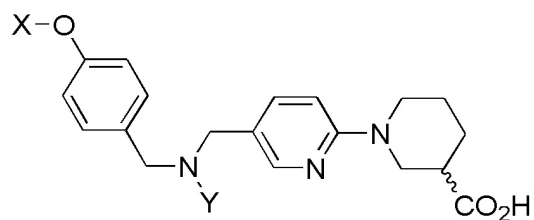
X =	Y =
	
	
	
	
	
	
	

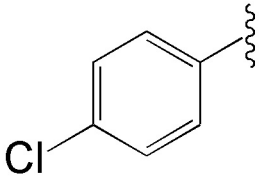
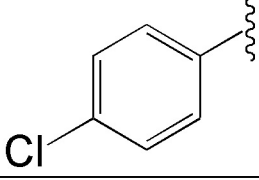
X =	Y =
<p>5</p> 	
<p>10</p> 	
<p>15</p> 	
<p>20</p> 	
<p>25</p> 	
<p>30</p> 	
<p>35</p> 	
<p>40</p> 	
<p>45</p> 	

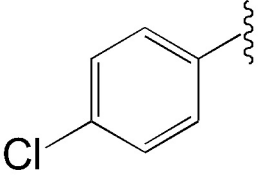
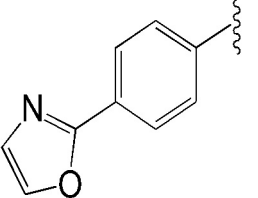
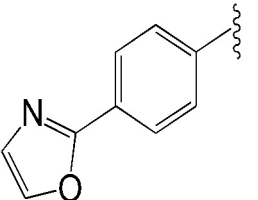
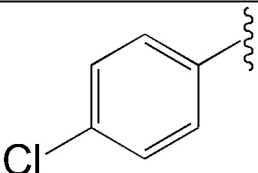
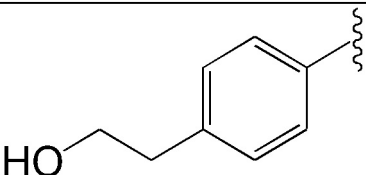
X =	Y =
	
	
	
	

или его фармацевтически приемлемая соль.

10. Соединение по п. 4, выбранное из соединений в следующей таблице:



X	Y
	H
	CH ₂ CH ₂ -OMe

	X	Y
5		Me
10		H
15		Me
20		Me
25		H

или его фармацевтически приемлемая соль.

11. Фармацевтическая композиция для лечения заболевания или расстройства, поддающегося облегчению посредством ингибирования активности лейкотриен A_4 -гидролазы, содержащая фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и эффективное количество соединения по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемой соли.

12. Способ лечения заболевания или расстройства, поддающегося облегчению посредством ингибирования активности лейкотриен A_4 -гидролазы, у млекопитающего, включающий введение нуждающемуся в этом млекопитающему соединения по любому из пп. 1-10 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 11.

13. Способ по п. 12, отличающийся тем, что указанное млекопитающее является человеком.

14. Способ по п. 13, отличающийся тем, что указанное заболевание или расстройство является воспалительным или аутоиммунным расстройством.

15. Способ по п. 13, отличающийся тем, что указанное заболевание или расстройство представляет собой воспаление легких или дыхательных путей.

16. Способ по п. 13, отличающийся тем, что указанное заболевание или расстройство выбрано из группы, состоящей из острого или хронического воспаления, анафилактических реакций, аллергических реакций, аллергического контактного

дерматита, аллергического ринита, химического или неспецифического раздражающего контактного дерматита, крапивницы, атопического дерматита, псориаза, кистозного фиброза, связанных с болезнью Крона фистул, воспаления тонкокишечного резервуара, септического или эндотоксического шока, геморрагического шока, шокоподобных синдромов, синдрома повышенной проницаемости капилляров, вызванного иммунотерапией рака, синдрома острой дыхательной недостаточности, травматического шока, иммунодефицитной или вызванной патогенами пневмоний, иммунокомплексного повреждения легких и хронической обструктивной болезни легких, воспалительного заболевания кишечника, желудочно-кишечного изъязвления, заболеваний, связанных с ишемически-реперфузионным повреждением, иммунокомплексного гломерулонефрита, аутоиммунных заболеваний острого и хронического отторжения трансплантированных органов, посттрансплантационного атеросклероза и фиброза, расстройств сердечно-сосудистой системы, осложнений диабета, заболеваний глаз, нейродегенеративных расстройств, более воспалительной и нейропатической природы, включая боль при артрите, заболеваний периодонта, включая гингивит, ушных инфекций, мигрени, доброкачественной гиперплазии предстательной железы и рака.

17. Способ по п. 16, отличающийся тем, что воспалительное заболевание кишечника выбрано из группы, состоящей из неспецифического язвенного колита, болезни Крона и послеоперационной травмы.

18. Способ по п. 14, отличающийся тем, что аутоиммунное заболевание выбрано из группы, состоящей из инсулинозависимого сахарного диабета, рассеянного склероза, ревматоидного артрита, остеоартрита и системной красной волчанки.

19. Способ по п. 15, отличающийся тем, что воспалительные расстройства легких и дыхательных путей выбраны из группы, состоящей из астмы, хронического бронхита, бронхита, облитерирующего бронхиолита, аллергического воспаления дыхательных путей, эозинофильной гранулемы, пневмонии, фиброза легких, легочных проявлений заболеваний соединительной ткани, острого или хронического повреждения легких, хронической обструктивной болезни легких, синдрома острой дыхательной недостаточности у взрослых и других неинфекционных воспалительных расстройств легких, характеризующихся эозинофильной инфильтрацией.

20. Способ по п. 16, отличающийся тем, что указанное заболевание или расстройство представляет собой кистозный фиброз.

21. Способ по п. 12, отличающийся тем, что указанное заболевание или расстройство представляет собой воспалительное состояние кожи.

22. Способ по п. 21, отличающийся тем, что воспалительное состояние кожи выбрано из группы, состоящей из атопического дерматита, акне, псориаза и экземы.