

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2010151951/15, 20.05.2009

Приоритет(ы):

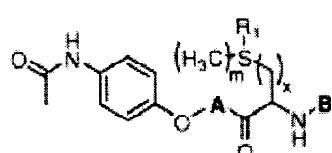
(30) Конвенционный приоритет:
20.05.2008 US 61/054,777

(43) Дата публикации заявки: 27.06.2012 Бюл. № 18

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 20.12.2010(86) Заявка РСТ:
US 2009/044749 (20.05.2009)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2009/143299 (26.11.2009)Адрес для переписки:
129090, Москва, ул.Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", А.В.Миць(71) Заявитель(и):
НьюорджесЭкс, ИНК. (US)(72) Автор(ы):
МУХАММАД Навид (US),
БЛЕЙ Кейт Р. (US),
ТОБИАС Джейфри (US)(54) ОБЩИЕ ПРОЛЕКАРСТВА ГЕПАТОПРОТЕКТОРА И АЦЕТАМИНОФЕНА

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы (II):



(II)

где А означает связь или замещенный или незамещенный фрагмент аминокислоты;
 В означает -H, ацетил или замещенный или незамещенный фрагмент аминокислоты;
 R₁ означает -H, -CH₃, фрагмент алкиленфосфата, замещенный или незамещенный
 фрагмент аминокислоты или замещенный или незамещенный нуклеозидный фрагмент;
 или где группа В, взятая вместе с R₁, образует замещенный или незамещенный
 гетероциклоалкил;

х равно 1 или 2; и

м равно 0 или 1; где

когда А является связью, х равно 1, и R₁ означает -H, В означает замещенный или
 незамещенный фрагмент аминокислоты; и

когда А является связью, х равно 2, и R₁ означает метил, В означает -H или

замещенный или незамещенный фрагмент аминокислоты;

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват упомянутого выше соединения.

2. Соединение по п.1, где А является связью, R₁ означает метил или -Н, и В означает замещенный или незамещенный фрагмент аминокислоты.

3. Соединение по п.1, где А является связью.

4. Соединение по п.1, где А означает замещенный или незамещенный фрагмент аминокислоты.

5. Соединение по п.4, где А является незамещенным фрагментом аминокислоты.

6. Соединение по п.5, где А является незамещенным фрагментом глицина.

7. Соединение по любому из пп.1-6, где В означает -Н или ацетил.

8. Соединение по п.7, где В является ацетилом.

9. Соединение по п.7, где В является -Н.

10. Соединение по любому из пп.1-6, где В означает замещенный или незамещенный фрагмент аминокислоты.

11. Соединение по п.10, где В означает замещенный или незамещенный глутаматный фрагмент.

12. Соединение по п.10, где В означает незамещенный глутаматный фрагмент.

13. Соединение по любому из пп.1-6, где х равно 1.

14. Соединение по любому из пп.1-6, где х равно 2.

15. Соединение по любому из пп.1-6, где т равно 0.

16. Соединение по любому из пп.1-6, где т равно 1.

17. Соединение по любому из пп.1-6, где R₁ означает -Н, -CH₃ или замещенный или незамещенный фрагмент аминокислоты.

18. Соединение по п.17, где R₁ означает -Н или -CH₃.

19. Соединение по п.18, где R₁ означает -Н.

20. Соединение по п.18, где R₁ означает -CH₃.

21. Соединение по п.17, где R₁ означает замещенный или незамещенный фрагмент аминокислоты.

22. Соединение по п.21, где R₁ означает замещенный или незамещенный фрагмент цистеина.

23. Соединение по п.22, где R₁ означает незамещенный фрагмент цистеина.

24. Соединение по п.22, где R₁ означает замещенный фрагмент цистеина.

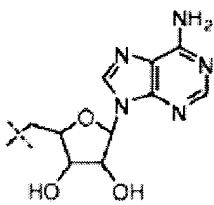
25. Соединение по п.24, где R₁ означает фрагмент N-ацетилцистеина.

26. Соединение по любому из пп.1-6, где R₁ означает фрагмент алкиленфосфата.

27. Соединение по п.26, где R₁ является -CH₂-OPO₃H₂.

28. Соединение по любому из пп.1-6, где R₁ означает замещенный или незамещенный нуклеозидный фрагмент.

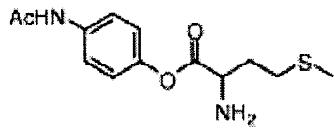
29. Соединение по п.28, где R₁ является



30. Соединение по любому из пп.1-6, где группа В, взятая вместе с R₁, образует замещенный или незамещенный гетероциклоалкил.

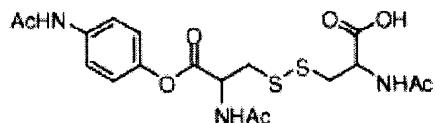
31. Соединение по п.30, где группа В, взятая вместе с R₁, образует незамещенный 5-тиазолидинонил.

32. Соединение по п.1, где соединением является:



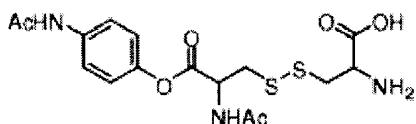
или его фармацевтически приемлемая соль или сольват описанного выше соединения.

33. Соединение по п.1, где соединением является:



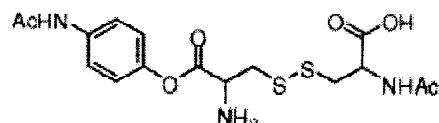
или его фармацевтически приемлемая соль или сольват описанного выше соединения.

34. Соединение по п.1, где соединением является:



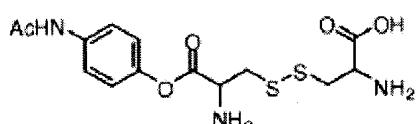
или его фармацевтически приемлемая соль или сольват описанного выше соединения.

35. Соединение по п.1, где соединением является:



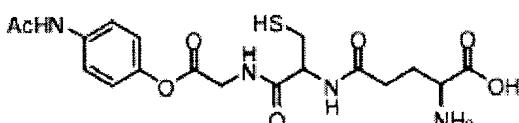
или его фармацевтически приемлемая соль или сольват описанного выше соединения.

36. Соединение по п.1, где соединением является:



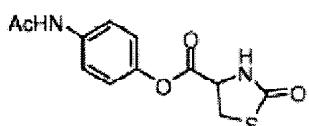
или его фармацевтически приемлемая соль или сольват описанного выше соединения.

37. Соединение по п.1, где соединением является:



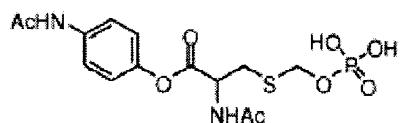
или его фармацевтически приемлемая соль или сольват описанного выше соединения.

38. Соединение по п.1, где соединением является:



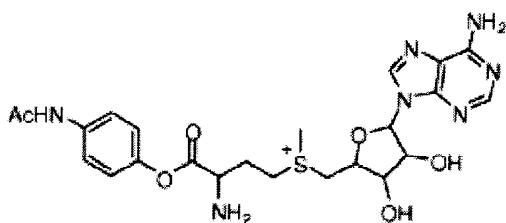
или его фармацевтически приемлемая соль или сольват описанного выше соединения.

39. Соединение по п.1, где соединением является:



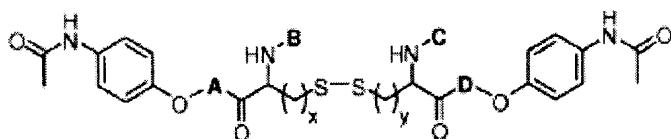
или его фармацевтически приемлемая соль или сольват описанного выше соединения.

40. Соединение по п.1, где соединением является:



или его фармацевтически приемлемая соль или сольват описанного выше соединения.

41. Соединение формулы (III):



(III)

где группы А и D каждая независимо означает связь или замещенный или незамещенный фрагмент аминокислоты;

В и С каждая группа независимо означает -Н, ацетил или замещенный или незамещенный фрагмент аминокислоты; и

х и у каждый независимо равен 1 или 2; где

когда группы А и D каждая означает связь, х и у каждый равен 1, и В означает ацетил, тогда С означает -Н или замещенный или незамещенный фрагмент аминокислоты;

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват описанного выше соединения.

42. Соединение по п.41, где, по меньшей мере, одна из групп А и D означает связь.

43. Соединение по п.42, где каждая из групп А и D означает связь.

44. Соединение по п.42, где одна из групп А и D означает связь, и другая из групп А и D означает замещенный или незамещенный фрагмент аминокислоты.

45. Соединение по п.41, где, по меньшей мере, одна из групп А и D означает замещенный или незамещенный фрагмент аминокислоты.

46. Соединение по п.45, где каждая из групп А и D означает замещенный или незамещенный фрагмент аминокислоты.

47. Соединение по п.41, где группы А и D каждая независимо означает связь или замещенный или незамещенный фрагмент, выбранный из группы, состоящей из глицина, цистеина и метионина.

48. Соединение по п.47, где группы А и D каждая независимо означает замещенный или незамещенный фрагмент, выбранный из группы, состоящей из глицина, цистеина и метионина.

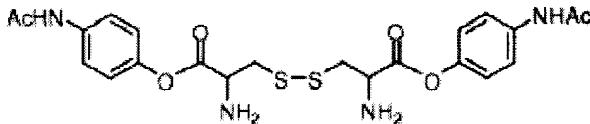
49. Соединение по п.48, где группы А и D каждая независимо означает замещенный или незамещенный глицин.

50. Соединение по любому из пп.41-49, где, по меньшей мере, одна из групп В и С

означает -Н.

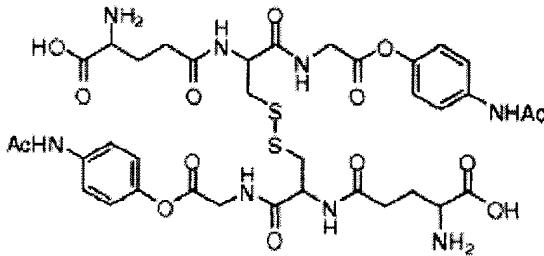
51. Соединение по п.50, где каждая из групп В и С означает -Н.
52. Соединение по любому из пп.41-49, где, по меньшей мере, одна из групп В и С означает ацетил.
53. Соединение по п.52, где каждая из групп В и С означает ацетил.
54. Соединение по п.50, где одна из групп В и С означает Н, и другая из групп В и С означает ацетил.
55. Соединение по любому из пп.41-49, где группы В и С каждая независимо означает -Н, ацетил или замещенный или незамещенный фрагмент аминокислоты, выбранный из группы, состоящей из глутамата, цистеина и метионина.
56. Соединение по п.55, где группы В и С каждая независимо означает замещенный или незамещенный фрагмент аминокислоты, выбранный из группы, состоящей из глутамата, цистеина и метионина.
57. Соединение по п.56, где группы В и С каждая независимо означает замещенный или незамещенный глутамат.
58. Соединение по любому из пп.41-49, где х и у каждый равен 1.
59. Соединение по любому из пп.41-49, где х и у каждый равен 2.
60. Соединение по любому из пп.41-49, где один из х и у равен 1, и другой из х и у равен 2.

61. Соединение по п.41, где соединением является:



или его фармацевтически приемлемая соль или сольват описанного выше соединения.

62. Соединение по п.41, где соединением является:



или его фармацевтически приемлемая соль или сольват описанного выше соединения.

63. Соединение по любому из пп.1-6 и 32-49, где соединение способно в достаточной степени инактивировать N-ацетил-р-бензохиноннимин (MAPQI) у индивидуума относительно молярного эквивалента ацетаминофена, введенного при таких же условиях.

64. Соединение по п.63, где соединение способно инактивировать NAPQI у индивидуума, по меньшей мере, на 10% относительно молярного эквивалента ацетаминофена, введенного при таких же условиях.

65. Соединение по п.63, где соединение способно инактивировать NAPQI у индивидуума, по меньшей мере, на 25% относительно молярного эквивалента ацетаминофена, введенного при таких же условиях.

66. Соединение по п.63, где ацетаминофен вводят при токсической дозе.

67. Соединение по любому из пп.1-6 и 32-49, где фрагмент гепатопротектора способен ковалентно связываться с N-ацетил-р-бензохиноннимином (NAPQI).

68. Соединение по любому из пп.1-6 и 32-49, где фрагмент гепатопротектора

способен стимулировать синтез глутатиона.

69. Препарат, содержащий соединение по любому из пп.1-68 и носитель.

70. Препарат, содержащий эффективное количество соединения по любому из пп.1-68 и носитель.

71. Препарат по п.69, где носителем является фармацевтически приемлемый носитель.

72. Препарат, содержащий соединение по любому из пп.1-68 и соединение, выбранное из группы, состоящей из опиоида, нестериоидного противовоспалительного лекарственного средства (NSAID), бензодиазепина и барбитурата.

73. Препарат, содержащий соединение по любому из пп.1-68 и соединение, выбранное из группы, состоящей из кодеина, морфина, гидрокодона, гидроморфона, леворфанола, пропоксифена, аспирина, кеторолака, ибупрофена, кетопрофена, флурубипрофена, этодолака, диклофенака, мизопростола, мелоксикама, пироксикама, напроксена, кофеина, доксиамина, памаброма, трамадола, декстропропоксифена, метилгекситала, каризопродола, буталбитала, диазепама, лоразепама или мидазолама.

74. Соединение по любому из пп.1-6 и 32-49, по существу в чистой форме.

75. Способ лечения заболевания или состояния, восприимчивого к ацетаминофену, включающий введение индивидууму эффективного количества соединения по любому из пп.1-68.

76. Способ по п.75, где заболевание или состояние выбирают из группы, состоящей из боли, лихорадки, воспаления, ишемического повреждения и нейронального повреждения.

77. Способ по п.75, где гепатотоксичность ацетаминофена после введения соединения снижается по сравнению с введением ацетаминофена при таких же условиях.

78. Способ по п.75, где количество инактивированного N-ацетил-р-бензохинонимина (NAPQI) у индивидуума после введения соединения увеличивается по сравнению с введением ацетаминофена при таких же условиях.

79. Способ по п.78, где количество инактивированного NAPQI увеличивается, по меньшей мере, на 10%.

80. Способ по п.78, где количество инактивированного NAPQI увеличивается, по меньшей мере, на 25%.

81. Способ по п.78, где количество инактивированного NAPQI увеличивается, по меньшей мере, на 50%.

82. Способ по п.78, где ацетаминофен вводят при токсической дозе.

83. Способ по п.75, где фрагмент гепатопротектора соединения стимулирует синтез глутатиона.

84. Способ по п.75, где соединение вводят перорально.

85. Способ по п.75, где соединение вводят парентерально.

86. Способ по п.75, где доза соединения составляет от приблизительно 300 мг до приблизительно 3,6 г.

87. Способ по п.86, где доза соединения составляет от приблизительно 750 мг до приблизительно 3,6 г.

88. Способ по п.75, где доза соединения составляет от приблизительно 1 мкмоля до приблизительно 10 ммолей.

89. Способ по п.75, где дозировка соединения составляет приблизительно от 1 мкмоль/кг до 100 мкмоль/кг.

90. Соединение по любому из пп.1-6 и 32-49, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват описанного выше соединения, предназначенные для применения в качестве лекарственного средства.

91. Применение одного или более соединения по любому из пп.1-68 или его фармацевтически приемлемой соли или сольваты описанного выше соединения для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения боли, лихорадки, воспаления, ишемического повреждения или нейронального повреждения.

92. Применение соединения по любому из пп.1-68 или фармацевтически приемлемой соли или сольваты описанного выше соединения для лечения боли, лихорадки, воспаления, ишемического повреждения или нейронального повреждения.

93. Набор для лечения или предотвращения боли, лихорадки, воспаления, ишемического повреждения или нейронального повреждения, содержащий соединение по любому из пп.1-68, и инструкции для получения при лечении или предотвращении боли, лихорадки, воспаления, ишемического повреждения или нейронального повреждения.

94. Набор для лечения или предотвращения боли, лихорадки, воспаления, ишемического повреждения или нейронального повреждения, содержащий препарат по любому из пп.69-72, и инструкции для применения при лечении или предотвращении боли, лихорадки, воспаления, ишемического повреждения или нейронального повреждения.

95. Соединение по любому из пп.1-6 и 32-49, где соединение проявляет способность снижать в достаточной степени повреждение печени у индивидуума по сравнению с молярным эквивалентом ацетаминофена, введенного при таких же условиях.

96. Соединение по любому из пп.1-6 и 32-49, где соединение проявляет способность снижать в достаточной степени повреждение почек у индивидуума по сравнению с молярным эквивалентом ацетаминофена, введенного при таких же условиях.

97. Способ по п.77, где гепатотоксичность включает повреждение печени индивидуума.

98. Способ по п.77, где гепатотоксичность включает повреждение почек индивидуума.

99. Препарат малого объема/высокой концентрации, содержащий соединение по любому из пп.1-68 и фармацевтически приемлемый носитель.

100. Препарат малого объема/высокой концентрации по п.99, содержащий соединение по п.32 и фармацевтически приемлемый носитель.