

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **020198**(13) **B1**

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2014.09.30**

(21) Номер заявки  
**201171062**

(22) Дата подачи заявки  
**2010.02.16**

(51) Int. Cl. *A61P 17/00* (2006.01)  
*A61K 31/167* (2006.01)  
*A61P 3/00* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)  
*A61P 29/00* (2006.01)

---

### (54) N-АЦЕТИЛ-(R)-(-)-3-(4-АМИНОФЕНИЛ)-2-МЕТОКСИПРОПИОНОВАЯ КИСЛОТА, СОДЕРЖАЩАЯ ЕЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ

---

(31) 09425056.0; 61/179,062; 61/287,461

(32) 2009.02.16; 2009.05.18; 2009.12.17

(33) EP; US; US

(43) 2012.01.30

(86) PCT/EP2010/000935

(87) WO 2010/091892 2010.08.19

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**ДЖУЛИАНИ ИНТЕРНЭШНЛ  
ЛИМИТЕД (IE)**

(72) Изобретатель:  
**Барони Серджо, Беллинвия  
Сальваторе, Вити Франческа (IT)**

(74) Представитель:  
**Медведев В.Н. (RU)**

(56) WO-A2-2007010516  
GB-A-767788

DATABASE chemcats [Online] CHEMICAL  
ABSTRACTS SERVICE SERVICE, COLUMBUS,  
OHIO, US; 6 February 2008 (2008-02-06),  
XP002591674 retrieved from stn Database accession  
no. 2058162244 ORDER NUMBER: 20061 & 6  
February 2008 (2008-02-06), ALLICHEM LLC,  
8510A CORRIDOR ROAD, SAVAGE, MD,  
20763-9504, USA

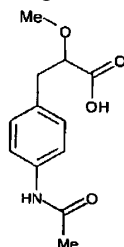
EP-A1-1285908

EP-A1-1348698

US-A1-2003229083

WO-A1-2005084658

(57) В изобретении предлагаются соединения формулы, представленной ниже, которые могут быть специфичными по отношению к PPAR и/или EGF рецепторам, и способ их получения и применения для лечения или облегчения болезни Крона или язвенного колита, дерматологического состояния, мимических морщин, морщин или поверхностных дефектов кожи, или защиты от и/или облегчения повреждения кожи при воздействии свободных радикалов.

**B1****020198****020198****B1**

Заявка заявляет приоритет по отношению к EP 09425056.0, внесенному в реестр 16 февраля 2009; U.S.S.N. 61/179062, внесенный в реестр 18 мая 2009, и U.S.S.N. 61/287461, внесенный в реестр 17 декабря 2009, каждый из которых вводится в настоящее изобретение полностью с помощью ссылки.

### Уровень техники

Рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом (PPAR), являются членами суперсемейства ядерных гормональных рецепторов, которые представляют собой активируемые лигандами факторы транскрипции, регулирующие генную экспрессию. Определенные PPAR участвуют в регуляции клеточной пролиферации, развитии и метаболизме высших организмов.

Обнаружено три типа PPAR: альфа, экспрессирующийся в печени, почках, сердце и других тканях и органах, бета/дельта, экспрессирующийся, например, в мозге, и гамма, экспрессирующийся в трех формах: гамма1, гамма2, и гамма3. PPAR $\gamma$  рецепторы связаны с рядом заболеваний, включая дислипидемию, гиперлипидемию, гиперхолестеринемию, атеросклероз, атерогенез, гипертриглицеридемию, сердечную недостаточность, инфаркт миокарда, сосудистые заболевания, сердечно-сосудистые заболевания, гипертензию, ожирение, воспаление, артрит, рак, болезнь Альцгеймера, кожные заболевания, респираторные заболевания, заболевания глаз, IBD (воспалительное заболевание кишечника), язвенный колит и болезнь Крона.

Далее, обработка опухолевых клеток лигандами PPAR $\gamma$  рецепторов может вызывать ослабление клеточной пролиферации, клеточной дифференциации и апоптоз и, следовательно, может быть пригодной для предотвращения канцерогенеза. Интестинальная противовоспалительная активность может зависеть от связывания и последующей активации PPAR $\gamma$  рецепторов.

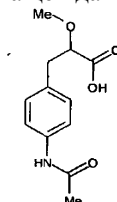
Кроме того, во многих исследованиях обнаружено, что ингибиторы EGF рецептора могут контролировать пролиферацию и метастазирование опухолей.

Соответственно, молекулы, которые модулируют активность PPAR и/или EGF рецепторов, являются пригодными в качестве терапевтических агентов для лечения данных заболеваний.

### Сущность изобретения

В общем настоящее описание относится к соединению, которое может быть специфичным по отношению к PPAR рецепторам и/или EGF рецепторам, и его применению в качестве, например, лекарственного средства. Также настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей описанное соединение или его фармацевтически приемлемую соль или N-оксид, и фармацевтически приемлемый носитель.

Один вариант осуществления обеспечивает соединение N-ацетил-(R)-(-)-3-(4-аминофенил)-2-метоксипропионовая кислота, и композиции, содержащей данное соединение



Настоящее изобретение также относится к способам лечения рака (например, колоректального рака), такого как опухоли, экспрессирующие PPAR рецепторы и/или EGF рецепторы, включающим введение нуждающемуся в лечении субъекту терапевтически эффективного количества соединения N-ацетил-(R)-(-)-3-(4-аминофенил)-2-метоксипропионовая кислота, или его фармацевтически приемлемой соли, или N-оксидов. Также настоящее изобретение относится к композициям, которые содержат соединение N-ацетил-(R)-(-)-3-(4-аминофенил)-2-метоксипропионовая кислота и, например, фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Настоящее изобретение также относится к соединению N-ацетил-(R)-(-)-3-(4-аминофенил)-2-метоксипропионовая кислота для применения в терапии и/или для получения лекарственного средства для лечения рака, такого как колоректальный рак.

### Краткое описание фигур

Фиг. 1 изображает % смертности мышей, получающих TNBS (тринитробензолсульфокислоту), в сравнении с мышами, получающими TNBS и N-ацетил E2, в мышинной модели колита.

Фиг. 2 - наблюдаемую степень повреждений толстой кишки у мышей, получающих TNBS, в сравнении с мышами, получающими TNBS и N-ацетил E2, в мышинной модели колита.

Фиг. 3 - наблюдаемый уровень MPO активности у мышей, получающих TNBS, в сравнении с мышами, получающими TNBS и N-ацетил E2, в мышинной модели колита.

Фиг. 4 - наблюдаемую степень воспаления толстой кишки у мышей, получающих TNBS, в сравнении с мышами, получающими TNBS и N-ацетил E2, в мышинной модели колита.

Фиг. 5 - эффекты описанного соединения на человеческие кератиноциты.

Фиг. 6 - ингибирование TNF-альфа H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> и описанным соединением.

Фиг. 7 - ингибирование мРНК экспрессии IL-6, вызванной присутствием IFN-гамма.

Фиг. 8 - ингибирование описанным соединением активации NF-kB.

Фиг. 9 - ингибирование описанным соединением экспрессии белка IL-6, вызванной присутствием LPS.

Фиг. 10 - эффект описанного соединения на человеческие себоциты.

Фиг. 11 - способность описанного соединения ингибировать себогенез, вызванный стимулом липидного типа.

Фиг. 12 - результаты анализа на жирные кислоты (А) и анализа на сквален (В) ингибирования себогенеза.

Фиг. 13 - обработку линоленовой кислотой и тестостероном с липидогенным стимулом.

### Подробное описание

В настоящее время характерные черты и другие особенности настоящего изобретения будут описаны более подробно. Перед дальнейшим описанием настоящего изобретения здесь собраны определенные термины, применяемые в настоящем описании, примерах и прилагаемой формуле изобретения. Данные определения следует читать с учетом оставшейся части описания, и они должны быть очевидны специалисту в данной области техники. Если не указано иное, все технические и научные термины, применяемые в настоящем изобретении, имеют значения, аналогичные значениям, обычно известным специалисту в данной области техники.

### Определения

"Лечение" включает любой эффект, например понижение, уменьшение, модулирование или устранение, которое приводит в результате к улучшению состояния, заболевания, расстройства и подобных.

Термин "фармацевтически приемлемый носитель" или "фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество", как применяют в настоящем изобретении, относится к любому и всем растворителям, дисперсным средам, покрытиям, изотоническим и замедляющим поглощение агентам и подобным, которые являются совместимыми с фармацевтическим введением. Применение данных сред и агентов для фармацевтически активных веществ является хорошо известным в данной области техники. Композиции могут также содержать другие активные соединения, придающие вспомогательные, дополнительные или усиленные терапевтические функции.

Термин "фармацевтическая композиция", как применяют в настоящем изобретении, относится к композиции, содержащей соединение, как описано в настоящем изобретении, сформулированное вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями.

"Индивид", "пациент" или "субъект" применяют взаимозаменяемо, и они включают любое животное, включая млекопитающих, предпочтительно мышей, крыс, других грызунов, кроликов, собак, кошек, свиней, крупный рогатый скот, овец, лошадей или приматов, и самое предпочтительно людей. Соединения настоящего изобретения можно вводить млекопитающему, такому как человек, но оно также может быть другим млекопитающим, таким как животное, нуждающееся в ветеринарном лечении, например, домашними животными (например, собаками, кошками и подобными), сельскохозяйственными животными (например, коровами, овцами, свиньями, лошадьми и подобными) и лабораторными животными (например, крысами, мышами, морскими свинками и подобными). Млекопитающее, подвергаемое лечению способами настоящего изобретения, желательно представляет собой млекопитающее, у которого желательно модулировать PPAR и/или EGF рецепторы. "Модулирование" включает антагонизм (например, ингибирование), агонизм, частичный антагонизм и/или частичный агонизм.

В настоящем описании термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству соединения настоящего изобретения, которое будет вызывать биологическую или терапевтическую ответную реакцию ткани, системы, животного или человека, которая требуется исследователю, ветеринарному врачу, лечащему врачу или другим практикующим врачам. Соединение настоящего изобретения вводят в терапевтически эффективных количествах для лечения заболевания. Альтернативно, терапевтически эффективное количество соединения представляет собой количество, требуемое для достижения требуемого терапевтического и/или профилактического эффекта, такое как количество, которое приводит в результате к предотвращению или ослаблению симптомов, связанных с заболеванием, связанным с PPAR и/или EGF рецепторами.

Термин "фармацевтически приемлемая соль (соли)", как применяют в настоящем изобретении, относится к солям кислотных или основных групп, которые могут присутствовать в соединениях, применяемых в настоящих композициях. Соединения, содержащиеся в настоящих композициях, которые являются основными по свойствам, способны образовывать широкий набор солей с различными неорганическими и органическими кислотами. Кислотами, которые можно применять для получения фармацевтически приемлемых солей присоединения кислоты данных основных соединений, являются кислоты, которые образуют нетоксичные соли присоединения кислоты, т.е. соли, содержащие фармакологически приемлемые анионы, включая, но не ограничиваясь, малатные, оксалатные, хлоридные, бромидные, йодидные, нитратные, сульфатные, бисульфатные, фосфатные, кислые фосфатные, изоникотинатные, ацетатные, лактатные, салицилатные, цитратные, тартратные, олеатные, таннатные, пантотенатные, битартратные, аскорбатные, сукцинатные, малеатные, гентизинатные, фумаратные, глюконатные, глюкоуронатные, сахаратные, формиатные, бензоатные, глютаматные, метансульфонатные, этансульфонатные, бензолсульфонатные, п-толуолсульфонатные и памоатные (т.е. 1,1'-метиленбис-(2-гидрокси-3-

нафтоатные)) соли. Соединения, содержащиеся в настоящих композициях, которые содержат аминокислотную группу, могут образовывать фармацевтически приемлемые соли с различными аминокислотами в добавление к кислотам, упомянутым выше. Соединения, содержащиеся в настоящих композициях, которые являются кислотными по своим свойствам, способны образовывать соли присоединения основания с различными фармакологически приемлемыми катионами. Примеры данных солей включают соли щелочных и щелочно-земельных металлов и, в частности, соли кальция, магния, натрия, лития, цинка, калия и железа.

Соединение, описанное в настоящем изобретении, может существовать в сольватированных, а также несольватированных формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и подобными, и предполагается, что настоящее изобретение включает и сольватированные, и несольватированные формы. В одном варианте осуществления соединение является аморфным. В другом варианте осуществления соединения представляет собой полиморф. В другом варианте осуществления соединения находится в кристаллической форме.

Настоящее изобретение также обеспечивает фармацевтическими композициями, содержащими соединения, как описано в настоящем изобретении, формулированное вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями. Данные рецептуры включают рецептуры, пригодные для перорального, ректального, наружного, буккального и парентерального (например, подкожного, внутримышечного, внутривенного или внутривенного) введения, хотя самая пригодная форма для введения в любом указанном случае будет зависеть от степени тяжести лечимого состояния и свойств конкретного применяемого соединения.

### **Терапевтические применения**

Кроме того, настоящее изобретение обеспечивает, в некоторых вариантах осуществления способами модулирования активности одного или более PPAR и/или EGF рецепторов, включающими воздействие на указанный рецептор соединением настоящего изобретения. Например, настоящее изобретение относится к способам лечения заболевания, связанного с экспрессией или активностью одного или более PPAR и/или EGF рецепторов у пациента, включающим введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения настоящего изобретения.

Один вариант осуществления настоящего изобретения обеспечивает способом лечения опухолей пищевода, желудка, поджелудочной железы, толстой кишки, простаты, груди, матки, почек и легких, включающим введение нуждающемуся в лечении субъекту терапевтически эффективного количества соединения настоящего изобретения. Настоящее изобретение также относится к способу задержки клинического проявления колоректальной опухоли или солидной опухоли (например, груди, простаты, легкого или злокачественной гепатомы) у пациента, например пациента с риском колоректального рака, включающему введение пациенту эффективного количества соединения, описанного в настоящем изобретении. Введение данного соединения можно осуществлять, например, по меньшей мере один раз в день. Например, задержка клинического проявления колоректальной опухоли у пациента, как следствие введения соединения, описанного в настоящем изобретении, может составлять по меньшей мере, например, 6 месяцев, 1 год, 18 месяцев или даже 2 года или более по сравнению с пациентом, которому не вводят соединения, такое как соединение, описанное в настоящем изобретении.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения обеспечивает способом лечения или облегчения хронического воспаления, такого как болезнь Крона или язвенный колит, включающим введение нуждающемуся в лечении субъекту терапевтически эффективного количества соединения настоящего изобретения.

Также обеспечивают способами лечения дерматологических состояний, такими как лечение по меньшей мере одного из: обыкновенных угрей, комедонов, полиморфных прыщей, розовых угрей, узелково-кистозных угрей, конглобатных угрей, старческих угрей, вторичных угрей, солнечных угрей, медикаментозных угрей или "профессиональных" угрей, ихтиоза, болезни Дарье, кератоза ладоней и подошв, кожного, ногтевого псориаза и псориаза слизистых оболочек, заболеваний кожи в результате воздействия УФ-излучения, старения кожи, фотоинициированной, или хронологической, или актинической пигментации и кератоза, гиперсеборейных угрей, простой себореи или себорейного дерматита, расстройств заживления ран или растяжек. Также предусмотрены способы лечения атопического дерматита. Композиции можно вводить перорально или местно.

Например, можно увеличить непрерывную выработку кожного жира у пациентов с угрями; и применение ингибитора выработки кожного жира, такого как описанный в настоящем изобретении, может быть пригоден для лечения угрей, себореи или алопеции. В другом примере хроническое воспаление волосяных фолликулов (кератиноцитов) может быть признаком, например, андрогенной алопеции. Ингибитор данного воспаления, такой как описанный в настоящем изобретении, может быть пригоден, например, для лечения потери волос.

Настоящее изобретение также относится к способам лечения мимических морщин, морщин или поверхностных дефектов кожи или защиты от и/или облегчения повреждения кожи при воздействии свободных радикалов, включающим местное введение эффективного количества композиции, содержащей соединения настоящего изобретения.

В некоторых вариантах осуществления обеспечивают способом лечения потери волос у пациентов, страдающих от нежелательной потери волос, включающим введение эффективного количества композиции, содержащей описанное соединение. Также предусматриваются способы лечения очаговой алопеции, андрогенной алопеции и/или телоген эфлувиума.

Настоящее изобретение также относится к способам лечения возрастного заболевания, выбранного из группы, состоящей из диабета, катаракты, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, дистрофии жёлтого пятна, ретинальных язв или ретинального васкулита, включающим введение эффективного количества композиции, содержащей описанное соединение. Настоящее изобретение также относится к способам лечения сосудистых и сердечных заболеваний, включающим обнаружение пациента, страдающего или подверженного риску развития упомянутого заболевания и введение упомянутому пациенту эффективного количества описанного соединения, как определено выше. Например, сердечное заболевание, которое подвергается лечению, можно выбрать из хронической коронарной ишемии, артериосклероза, застойной сердечной недостаточности, повреждения, связанного с ишемией или реперфузией, стенокардии, атеросклероза, инфаркта миокарда, инсульта и гипертрофии миокарда. В другом варианте осуществления обеспечивают способом лечения аутоиммунного заболевания, в котором аутоиммунное заболевание можно выбрать из, например, болезни Аддисона, хронического тиреоидита, дерматомиозита, базедовой болезни, множественного склероза, системной красной волчанки, псориаза или ревматоидного артрита. (В настоящем изобретении предусматривается внутрисуставное введение описанных соединений и/или композиций, в некоторых вариантах осуществления, в случае, например, артрита или любого другого предусмотренного симптома). Другие предусмотренные показания включают заболевания слизистых оболочек, такие как афты (язвы рта) и/или гингивит. В другом варианте осуществления также предусматривается лечение заболеваний глаз, таких как диабетическая ретинопатия или возрастная макулярная дистрофия.

Соединения настоящего изобретения можно вводить нуждающимся в данном лечении пациентам (животным и людям) в дозах, которые будут обеспечивать оптимальную фармацевтическую эффективность. Ясно, что доза, требуемая для любого конкретного применения, будет изменяться от пациента к пациенту не только при выборе конкретного соединения или композиции, но также будет зависеть от пути введения, особенностей состояния, которое подвергают лечению, возраста и состояния пациента, вводимого одновременно лекарственного средства или индивидуальной диеты, которой следует пациент, и других факторов, известных специалисту в данной области техники, причем подходящая доза, в конце концов, будет определяться на усмотрение лечащего врача. Для лечения клинических состояний и заболеваний, приведенных выше, соединение настоящего изобретения можно вводить перорально, местно, парентерально, посредством спрея для ингаляции или ректально в единичных лекарственных формах, содержащих общепринятые нетоксичные фармацевтически приемлемые носители, вспомогательные вещества и среды. Термин парентерально, как применяют в настоящем изобретении, включает подкожные инъекции, внутривенную, внутримышечную, интратермальную инъекцию или способы вливания.

В общем, терапевтически эффективное количество активного компонента будет находиться в диапазоне от приблизительно 0,1 до приблизительно 100 мг/кг, необязательно от приблизительно 1 до приблизительно 100 мг/кг, необязательно от приблизительно 1 до 10 мг/кг. Вводимое количество будет зависеть от переменных, таких как тип и степень заболевания или симптома, который нужно лечить, общего состояния здоровья конкретного пациента, относительной биологической эффективности соединений, рецептуры соединения, наличия и типов вспомогательных веществ в рецептуре и пути введения. Первоначальную вводимую дозу можно увеличить сверх верхнего предела для того, чтобы быстро достигнуть требуемой концентрации в крови или ткани, или первоначальная доза может быть меньшей, чем оптимальная, и дневную дозу можно постепенно увеличивать в процессе лечения в зависимости от конкретной ситуации. Человеческую дозу можно оптимизировать, например, в общепринятом исследовании фазы I с увеличением дозы, приспособленной для прогона от 0,5 до 20 мг/кг. Частота дозирования может изменяться в зависимости от факторов, таких как путь введения, количества дозы и состояния лечимого заболевания. Примерами частот доз являются один раз в день, один раз в неделю и один раз каждые две недели.

Предусмотренные рецептуры или композиции содержат описанное соединение и обычно содержат соединение и фармацевтически приемлемый носитель.

Предусмотренные композиции можно вводить различными способами в зависимости от их предполагаемого применения, как это хорошо известно в данной области техники. Например, если композиции настоящего изобретения предполагается вводить перорально, их можно формулировать в виде таблеток, капсул, гранул, порошков или сиропов. Альтернативно, рецептуры настоящего изобретения можно вводить парентерально в виде инъекций (внутривенных, внутримышечных или подкожных), препаратов для капельного вливания или клизмы или суппозиториев. Для применения путем нанесения на слизистую оболочку глаза композиции настоящего изобретения можно формулировать в виде глазных капель или глазных мазей. Данные рецептуры можно получить общепринятыми способами, и, по желанию, композиции можно смешивать с любой общепринятой добавкой, такой как вспомогательное вещество, связующее, разрыхлитель, смазывающее вещество, корректирующее вещество, солюбилизующий агент,

агент, способствующий образованию суспензии, эмульгатор или покрывное вещество.

В рецептурах настоящего изобретения смачивающие агенты, эмульгаторы и смазывающие вещества, такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния, а также красители, агенты, контролирующие высвобождение, покрывные вещества, подсластители, ароматизаторы и ароматизирующие добавки, консерванты и антиоксиданты могут присутствовать в формулируемых агентах.

Композиции настоящего изобретения могут быть пригодными для перорального, назального, местного (включая буккальный и сублингвальный), ректального, вагинального, аэрозольного и/или парентерального введения. Удобно, когда рецептуры могут быть представлены стандартной лекарственной формой, и ее можно получить любым способом, хорошо известным в области фармацевтики. Количество композиции, которое можно комбинировать с носителем для получения единичной дозы, изменяется в зависимости от субъекта, подвергаемого лечению, и конкретного способа введения.

Способы получения данных рецептур включают стадию смешения композиции настоящего изобретения с носителем и, необязательно, одним или более вспомогательными ингредиентами. В общем, рецептуры получают однородным и равномерным смешением агентов с жидкими носителями или мелкоизмельченными твердыми носителями, или обоими, и, затем, в случае необходимости, формованием продукта.

Рецептуры, пригодные для перорального введения, могут быть в виде капсул, крахмальных капсул, пилюль, таблеток, пастилок (применяя ароматизированную основу, обычно сахарозу и камедь или трагакант), порошков, гранул или в виде раствора или суспензии в водной или неводной жидкости, или в виде жидкой эмульсии масла в воде или вода в масле, или в виде эликсира или сиропа, или в виде пастилок (применяя инертную основу, такую как желатин и глицерин, или сахарозу и камедь), причем каждая содержит предварительно определенное количество композиции настоящего изобретения в качестве их активного ингредиента. Композиции настоящего изобретения можно также вводить в виде болуса, электроурия или пасты.

В твердых лекарственных формах для перорального введения (капсулы, таблетки, пилюли, таблетки с пленочным покрытием, таблетки, покрытые сахаром, порошки, гранулы и подобные) композицию настоящего изобретения смешивают с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, такими как цитрат натрия или фосфат дикальция, и/или любым из следующих:

- (1) наполнителями или сухими разбавителями, такими как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннитол и/или кремниевая кислота;
- (2) связующими, такими как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и/или камедь;
- (3) увлажняющими веществами, такими как глицерин;
- (4) разрыхлителями, такими как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или маниоковый крахмал, альгиновая кислота, определенные силикаты и карбонат натрия;
- (5) агентами, замедляющими растворение, такими как парафин;
- (6) ускорителями абсорбции, такими как соединения четвертичного аммония;
- (7) смачивающими агентами, такими как, например, ацетиловый спирт и моностеарат глицерина;
- (8) абсорбентами, такими как каолин и бентонитовая глина;
- (9) смазывающими агентами, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси; и
- (10) красителями.

В случае капсул, таблеток и пилюль, композиции могут также содержать буферные вещества. Твердые композиции аналогичного типа можно также применять в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах, применяя такие вспомогательные вещества, как лактоза или молочные сахара, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и подобные.

Рецептуры и композиции могут содержать микроизмельченные кристаллы соединения настоящего изобретения. Микроизмельчение можно осуществлять только с кристаллами соединения, или со смесью кристаллов и частью или всем количеством фармацевтических вспомогательных веществ или носителей. Средний размер частиц микроизмельченных кристаллов соединения настоящего изобретения может составлять, например, от приблизительно 5 до приблизительно 200 мкм, или от приблизительно 10 до приблизительно 110 мкм.

Таблетку можно получить прессованием или формованием необязательно с одним или более вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки можно получить, применяя связующее (например, желатин или гидроксипропилметилцеллюлозу), смазывающее вещество, инертный разбавитель, консервант, разрыхлитель (например, крахмалгликолят натрия или поперечно-сшитую карбоксиметилцеллюлозу натрия), поверхностно-активный или диспергирующий агент. Формованные таблетки можно получить формованием в подходящей машине смеси композиции настоящего изобретения, смоченной инертным жидким разбавителем. На таблетки и другие твердые лекарственные формы, такие как таблетки, покрытые пленкой, или таблетки, покрытые сахаром, капсулы, пилюли и гранулы, можно необязательно наносить риски или их можно получить с покрытием и оболочкой, такой как энтеросолюбильное покрытие таблетки и другим покрытием, хорошо известным в области получения фармацевтических ре-

центур.

Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. В добавление к композиции настоящего изобретения жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, обычно применяемые в данной области техники, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизующие агенты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, масло зародышей пшеницы, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли и эфиры жирных кислот сорбитана, циклодекстрины и их смеси.

Суспензии, в добавление к композиции настоящего изобретения, могут содержать суспендирующие агенты, такие как, например, этоксилированные изостеариловые спирты, полиоксиэтиленсорбитол и эфиры сорбитана, микрокристаллическую целлюлозу, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант и их смеси.

Рецептуры для ректального или вагинального введения могут быть представлены в виде суппозитория, который можно получить смешением композиции настоящего изобретения с одним или более подходящими нераздражающими вспомогательными веществами или носителями, включая, например, масло какао, полиэтиленгликоль, воск для суппозитория или салицилат, и которое является твердым при комнатной температуре, но жидким при температуре тела и, следовательно, будет плавиться в полости тела и высвобождать активный агент. Рецептуры, которые являются пригодными для вагинального введения, также включают рецептуры в виде pessaries, тампонов, кремов, гелей, паст, пен или спреев, содержащие такие носители, о которых известно в данной области техники, что они являются подходящими.

Лекарственные формы для трансдермального или местного введения композиции настоящего изобретения включают порошки, спреи, мази, пасты, крема, лосьоны, гели, растворы, пластыри и лекарственные формы для ингаляции. Активный компонент можно смешивать в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и с любыми консервантами, буферами или пропеллентами, которые могут потребоваться.

Мази, пасты, крема и гели могут содержать в добавление к композиции настоящего изобретения вспомогательные вещества, такие как животные и растительные жиры, масла, воски, парафины, крахмал, трагакант, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, силиконы, бентониты, кремниевую кислоту, тальк и оксид цинка или их смеси.

Порошки и спреи могут содержать в добавление к композиции настоящего изобретения вспомогательные вещества, такие как лактоза, тальк, кремниевая кислота, гидроксид алюминия, силикаты кальция и полиамидный порошок, или смеси данных веществ. Спреи могут дополнительно содержать стандартные пропелленты, такие как хлорфторуглеродороды и летучие незамещенные углеводороды, такие как бутан и пропан.

Композиции и соединения настоящего изобретения можно альтернативно вводить аэрозолем. Это достигается получением водного аэрозоля, липосомального препарата или твердых частиц, содержащих соединение. Можно применять неводную (например, фторуглеродный пропеллент) суспензию. Можно применять ультразвуковые распылители, поскольку они доводят до минимума подверженность агента сдвигу, который может приводить в результате к разрушению соединений, содержащихся в композициях настоящего изобретения.

Как правило, водный аэрозоль получают смешением водного раствора или суспензии композиции настоящего изобретения вместе с общепринятыми фармацевтически приемлемыми носителями и стабилизаторами для получения рецептуры. Носители и стабилизаторы изменяются в зависимости от требований конкретной композиции настоящего изобретения, но обычно включают неионные поверхностно-активные вещества (твины, плуроники или полиэтиленгликоль), нетоксичные белки, подобные сывороточному альбумину, эфиры сорбитана, олеиновую кислоту, лецитин, аминокислоты, такие как глицин, буферы, соли, сахара или сахарные спирты. Аэрозоли обычно получают из изотонических растворов.

Фармацевтические композиции настоящего изобретения, подходящие для парентерального введения, включают композицию настоящего изобретения в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми стерильными изотоническими водными или неводными растворами, дисперсиями, суспензиями или эмульсиями или стерильными порошками, которые можно ресуспендировать в стерильных растворах или дисперсиях для инъекции непосредственно перед применением, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостатические агенты, растворенные вещества, которые делают рецептуру изотоничной крови предполагаемого получателя, или суспендирующие или загущающие агенты.

Примеры подходящих водных и неводных носителей, которые можно применять в фармацевтических композициях настоящего изобретения, включают воду, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и подобные) и их подходящие смеси, растительные масла, такие как оливковое масло, и инъеклируемые органические эфиры, такие как этилолеат и циклодекстрины. Можно поддерживать подходящую текучесть, например, применением вещества для нанесения покрытия, такого

как лецитин, обеспечением требуемого размера частиц в случае дисперсий и применением поверхностно-активных веществ. Эффективность лечения композициями настоящего изобретения можно определить рядом способов, известных специалисту в данной области техники.

Во всем описании, когда композиции описывают как содержащие конкретные компоненты, предусматривается, что композиции также в основном состоят из перечисленных компонентов. Аналогично, когда способ описывают как включающий конкретные стадии способа, способ также в основном состоит из перечисленных стадий способа. Кроме тех случаев, когда указано иное, порядок стадий или порядок проведения определенных действий является несущественным, пока настоящее изобретение остается работоспособным. Более того, если не указано особо, две или более стадии или действия можно проводить одновременно.

### Примеры

Соединение настоящего изобретения можно получить рядом способов, хорошо известных специалистам в области органического синтеза. Более конкретно, соединение настоящего изобретения можно получить, применяя реакции и методики, описанные в настоящем изобретении. В описании синтетических способов, описанных ниже, должно быть ясно, что все предложенные условия реакций, включая выбор растворителя, реакционной атмосферы, температуры реакции, продолжительности эксперимента и способов обработки, можно выбирать так, чтобы они были стандартными для данной реакции, если не указано особо. Специалистам в области органического синтеза ясно, что реакционные группировки, присутствующие в различных положениях молекулы должны быть совместимы с предложенными реагентами и реакциями. Заместители, не совместимые с условиями реакций, будут очевидны специалистам в данной области техники и, следовательно, потребуются альтернативные способы. Исходные вещества для примеров или имеются в продаже, или их легко получить стандартными способами из известных веществ.

Пример 1. Получение N-ацетил-(R)-(-)-3-(4-аминофенил)-2-метоксипропионовой кислоты (N-ацетил E2); соединение A.

К (R)-(-)-3-(4-аминофенил)-2-метоксипропионовой кислоте (40 г) в 0,5 л стеклянной колбе добавляли этилацетат (80 г) и ангидрид уксусной кислоты (62,8 г). Смесь перемешивали при 90°C в течение 1 ч. После охлаждения растворитель удаляли упариванием в вакууме, получая маслянистый остаток. К данному остатку добавляли воду (120 г) и этилацетат (120 г). После перемешивания в течение 10 мин при 35°C, слои разделяли, и водный слой удаляли. Растворитель органического слоя удаляли упариванием в вакууме. Затем добавляли ацетон (120 г), и полученную в результате смесь нагревали до завершения растворения. Раствор охлаждали до 0°C и осажденный продукт собирали фильтрацией. Твердый остаток промывали ацетоном (20 г) и сушили при 65°C для получения 26 г заявленного в заголовке соединения.

Пример 2. Докинг-исследования.

Оценивали связывание соединений A, B и их неацетилированных производных (а также 5-аминосалициловой кислоты (5-ASA) и 5-ацетамидогидроксibenзойной кислоты) с PPAR $\gamma$  и PPAR $\alpha$  рецепторами.

Тогда как 5-ASA показывает хорошее сродство к PPAR $\gamma$ , N-ацетилирование 5-ASA приводит к жесткой линейной структуре, которая не занимает активный центр оптимальным способом. Происходит утрата водородной связи между H449 и фенольной группой соединения, которая объясняет отсутствие активности NAc-5-ASA. Связывание соединения B и его неацетилированного аналога с PPAR $\gamma$  показывает, что данные соединения могут активировать рецептор на основании структурных условий для связывания рецептора. Наложение соединений показывает, что они связываются с различными частями активного центра.

Связывание соединения A и его неацетилированного аналога (3-(4-аминофенил)-2-метоксипропановой кислоты) с PPAR $\gamma$  показало, что данные соединения могут также активировать рецептор. В противоположность соединению B, наложение свободного амина соединения A и N-ацетильного производного показывает, что они занимают одинаковое положение активного центра, указывая на возможную аналогичность активности.

Пример 3. Антимышинная модель колита.

Колит у C57b16 мышей вызывали введением TNBS (150 мг/кг) пероральным искусственным питанием в день -3. Пробы кала отбирали через 8 ч после введения. На день 0-5 вводили пероральным искусственным питанием N-ацетилированный E2 (30 мМ). На 5 день мышей исследовали для получения макроскопической оценки смертности (Wallace, Gastroenterology 96: 29-36, 1989).

Как показано на фиг. 1, смертность была сопоставима между мышами, которым давали TNBS, и мышами, которым давали TNBS и N-ацетил E2. Однако, как показано на фиг. 2, степень повреждения толстой кишки была значительно меньше у мышей, которым давали TNBS и N-ацетил E2, по сравнению с мышами, которым давали только TNBS. Фиг. 3 показывает, как снижалось MPO (миелопероксидаза) при введении N-ацетил E2 с TNBS. На фиг. 4 оценка (Ameho) (Gut 41: 487-493, 1997) показала, что воспаление толстой кишки уменьшается при введении N-ацетил E2 с TNBS.

Пример 4. Кератиноциты.



Для оценки возможного токсического или цитостатического эффекта исследуемых веществ проводили спектрофотометрический анализ (МТТ). Первичные человеческие кератиноциты, выделенные из биопсии кожи, наносили в лунки 24-луночного планшета в подходящей среде с добавлением антибиотиков, кальция и специфических факторов роста. При приблизительно 70% конfluентности клетки подвергали обработке соединением А при различных концентрациях (0,1-1-2 мМ) в течение 24 и 48 ч в подходящей среде с добавлением антибиотиков, кальция, но без факторов роста. Данное условие культивирования выполняли для всех последующих экспериментов. В конце обработки осуществляли МТТ анализ. Результаты показаны на фиг. 5. Соединение А при всех применяемых концентрациях не оказывало никакого эффекта на жизнеспособность клеток.

Пример 5. TNF - альфа.

Анализ ингибирования соединением А мРНК индукции провоспалительного цитокина TNF-альфа  $H_2O_2$  осуществляли ПЦР с обратной транскрипцией в реальном времени. Кератиноциты наносили в чашки 6 см/Ø. При 80% конfluентности клетки обрабатывали  $H_2O_2$  (300 мкМ) в присутствии соединения А при трех концентрациях (0,01-0,1-0,5 мМ) в течение 6 ч. В конце обработки клетки лизировали в лизирующем буфере и подвергали выделению и последующей обратной транскрипции РНК. Оказалось, что соединение А способно ингибировать экспрессию мРНК TNF-α, вызванную  $H_2O_2$ , при двух больших дозах (0,1 мМ; 0,5 мМ). Большая доза производит полное ингибирование провоспалительного цитокина с эффектом, аналогичным троглитазону (Tg) (фиг. 6).

Пример 6. Ингибирование мРНК экспрессии IL-6, вызванной присутствием IFN-γ.

Анализ ингибирования соединением А мРНК индукции провоспалительного цитокина IL-6 IFN-γ осуществляли с помощью ПЦР с обратной транскрипцией в реальном времени. Кератиноциты наносили в чашки 6 см/ Ø. При 80% конfluентности клетки обрабатывали IFN-γ (30 нг/мл) в присутствии соединения А (N-ацетилированное) при трех концентрациях (0,01-0,1-0,5 мМ) в течение 6 ч. В конце обработки клетки лизировали в лизирующем буфере и подвергали выделению и последующей обратной транскрипции РНК. Результаты (как показано на фиг. 7) показывают способность соединения А ингибировать экспрессию воспалительного цитокина, вызванную присутствием IFN-γ, которая, по-видимому, не является зависимой от дозы.

Пример 7 Способность ингибировать активацию ядерного фактора NF-kB, вызванную присутствием  $H_2O_2$ .

Оценку ингибирования соединением А активации ядерного транскрипционного фактора NF-kB, вызванной присутствием  $H_2O_2$ , осуществляли анализом с помощью цитофлуорометрии.

Кератиноциты наносили в лунки 12-луночного планшета. При 80% конfluентности клетки обрабатывали  $H_2O_2$  (300 мкМ) в присутствии соединения А при трех концентрациях (0,01-0,1-0,5 мМ) в течение 1 ч. В конце обработки клетки фиксировали в параформальдегиде, пермеабелизировали в метаноле и затем выдерживали в присутствии специфического антитела субъединицы р65. Соединение А проявляло ингибирующее действие на активацию и последующую транслокацию NF-kB зависящим от дозы способом (фиг. 8).

Пример 8. Ингибирование экспрессии белка IL-6, вызванной присутствием LPS.

Анализ ингибирования соединением А белковой индукции IL-6 LPS (липополисахарид) осуществляли с помощью ELISA набора. Кератиноциты наносили в лунки 24-луночного планшета. При 80% конfluентности клетки обрабатывали LPS (10 мкг/мл) в присутствии соединения А при трех концентрациях (0,01-0,1-0,5 мМ) в течение 24 ч. В конце обработки надосадочную жидкость декантировали, центрифугировали так, чтобы удалить весь клеточный детрит, и хранили при -80°C до начала анализа. Количество IL-6, присутствующее в надосадочной жидкости, нормализовали до концентрации белка самого образца. Результаты (фиг. 9) показали способность соединения А ингибировать зависящим от дозы способом экспрессию белка исследуемого воспалительного цитокина.

Пример 9. Себоциты человека.

Для оценки возможного токсического или цитостатического эффекта исследуемых веществ осуществляли спектрофотометрический анализ (МТТ). Себоциты наносили в лунки 24-луночного планшета в подходящей среде с добавлением антибиотиков, кальция и EGF. При приблизительно 70% конfluентности клетки обрабатывали соединением А при различных концентрациях (0,1-0,5-1-2 мМ) в течение 24 и 48 ч. В конце обработки проводили МТТ анализ. Соединение А при всех применяемых концентрациях не оказывало влияния на жизнеспособность клеток (фиг. 10).

Пример 10. Оценка способности соединения ингибировать себогенез, вызванный стимулами липидного типа (линоленовая кислота, тестостерон).

Анализ ингибирования (соединением А) себогенеза, вызванного обработкой линоленовой кислотой (LA) и тестостероном (TST), осуществляли спектрофлуорометрией, применяя нильский красный в качестве селективного маркера внутриклеточных липидов (анализ с применением нильского красного). Себоциты наносили в лунки 24-луночного планшета. На следующий день их обедняли сывороткой (2%) и через 24 ч их стимулировали в течение следующих 24 ч LA (10-4М), TST (20 нМ) в присутствии или отсутствии А (1 мМ). В конце обработки себоциты окрашивали нильским красным. Количественный ана-

лиз осуществляли с помощью спектрофлуорометрии, которая позволяет различать нейтральные липиды и полярные липиды на основании различной длины волны возбуждения и излучения. Полученные данные показали, что обработка LA может вызывать синтез липидов и что комбинированная LA+TST обработка дополнительно усиливает данный эффект. Оказалось, что присутствие соединения А способно ослаблять липидогенный стимул (фиг. 11).

Пример 11. Оценка способности ингибировать себогенез, вызванный стимулами липидного типа (линоленовая кислота, тестостерон): оценка состава жирных кислот и количества сквалена.

Для того чтобы оценить более всесторонне ингибирование соединением А себогенеза, вызванного LA и TST, анализы проводили на липидном экстракте себоцитов, применяя газовую хроматографию в сочетании с масс-спектрометрией (GC-MS). Себоциты обрабатывали по схеме, описанной для анализа с применением нильского красного. В конце обработки клетки удаляли и, затем, осуществляли экстракцию липидов, применяя органические растворители. Одну часть экстракта применяли для анализа состава жирных кислот, в то время как другую часть применяли для определения количества сквалена, липидной характеристики кожного сала. Анализ на жирные кислоты показал, что липидогенный стимул, вызванный обработкой LA и LA+TST, ослаблялся в присутствии А (фиг. 12А). Данные результаты подтверждаются анализом на сквален (фиг. 12В).

Пример 12. Оценка способности ингибировать себогенез, вызванный стимулами липидного типа (линоленовая кислота, тестостерон).

Анализ ингибирования соединением А себогенеза, вызванного обработкой линоленовой кислотой (LA) и тестостероном (TST), осуществляли спектрофлуорометрией, применяя нильский красный в качестве селективного маркера внутриклеточных липидов (анализ с применением нильского красного). Себоциты наносили в лунки 24-луночного планшета. На следующий день их обедыли сывороткой (2%) и через 24 ч их стимулировали в течение следующих 24 ч LA (10-4М), TST (20 нМ) в присутствии или отсутствии А (1 мМ). В конце обработки себоциты окрашивали нильским красным. Количественный анализ осуществляли с помощью спектрофлуорометрии, которая позволяет различать нейтральные липиды и полярные липиды на основании различной длины волны возбуждения и излучения. Полученные данные (фиг. 13) показывали, что обработка LA способна стимулировать липидный синтез и что комбинированная LA+TST обработка дополнительно усиливает данный эффект. Оказалось, что присутствие соединения А способно ослаблять липидогенный стимул. Не наблюдали различия относительно продолжительности обработки А.

#### Ссылки

Все публикации и патенты, упоминаемые в настоящем изобретении, включая те объекты, которые перечислены ниже, вводятся в настоящее изобретение полностью с помощью ссылки, как если бы каждая отдельная публикация или патент специально и отдельно вводились с помощью ссылки. В случае конфликта, настоящая заявка, включая любые определения в настоящем изобретении, будет определяющей.

#### Эквиваленты

Когда обсуждались конкретные варианты осуществления настоящего изобретения, описание выше является иллюстративным и неограничивающим. Многие варианты настоящего изобретения будут очевидны специалистам в данной области техники при рассмотрении настоящего описания. Полный объем настоящего изобретения должен определяться на основе формулы изобретения вместе с их полным объемом эквивалентов и описания вместе с данными вариантами.

Если не указано особо, все числа, выражающие количества ингредиентов, условия реакций и так далее, применяемые в настоящем изобретении и формуле изобретения, следует понимать как модифицированные во всех случаях термином "приблизительно". Соответственно, если не указано обратное, числовые параметры, описанные в настоящем описании и прилагаемой формуле изобретения, являются приближенными величинами, которые могут изменяться в зависимости от требуемых свойств, которые стремятся получить с помощью настоящего изобретения.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

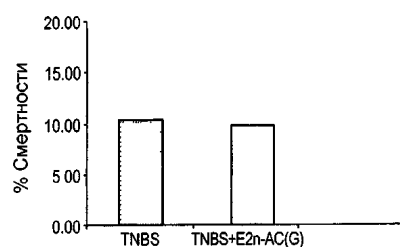
1. Соединение N-ацетил-(R)-(-)-3-(4-аминофенил)-2-метоксипропионовая кислота.
2. Фармацевтическая композиция, содержащая N-ацетил-(R)-(-)-3-(4-аминофенил)-2-метоксипропионовую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль или N-оксид, и фармацевтически приемлемый носитель.
3. Способ лечения или облегчения болезни Крона или язвенного колита у нуждающегося в этом пациента, включающий введение фармацевтически эффективного количества N-ацетил-(R)-(-)-3-(4-аминофенил)-2-метоксипропионовой кислоты.
4. Способ лечения дерматологического состояния у нуждающегося в этом пациента, включающий введение фармацевтически эффективного количества N-ацетил-(R)-(-)-3-(4-аминофенил)-2-метоксипропионовой кислоты, где дерматологическое состояние представляет собой по меньшей мере одно из обыкновенных угрей, комедонов, полиморфных прыщей, розовых угрей, узелково-кистозных угрей, кон-

глобальных угрей, старческих угрей, вторичных угрей, солнечных угрей, медикаментозных угрей или "профессиональных" угрей, ихтиоза, болезни Дарье, кератоза ладоней и подошв, кожного, ногтевого псориаза и псориаза слизистых оболочек, заболеваний кожи в результате воздействия УФ-излучения, старения кожи, фотоинициированной, или хронологической, или актинической пигментации и кератоза, гиперсеборейных угрей, простой себореи или себорейного дерматита, расстройств заживления ран или растяжек.

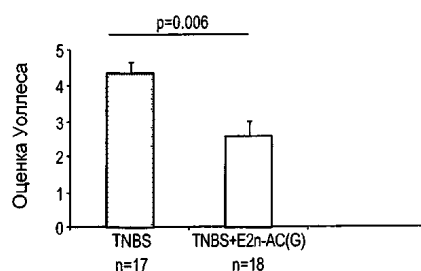
5. Способ по п.4, в котором композицию вводят перорально или местно.

6. Способ лечения мимических морщин, морщин или поверхностных дефектов кожи или защиты от и/или облегчения повреждения кожи при воздействии свободных радикалов, включающий местное введение эффективного количества N-ацетил-(R)-(-)-3-(4-аминофенил)-2-метоксипропионовой кислоты.

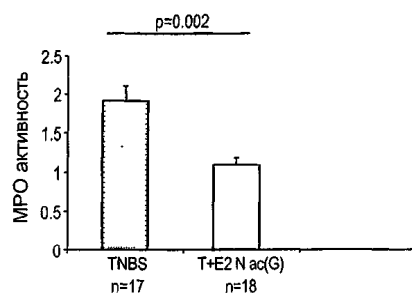
7. Способ лечения дерматологического состояния у нуждающегося в этом пациента, включающий введение фармацевтически эффективного количества N-ацетил-(R)-(-)-3-(4-аминофенил)-2-метоксипропионовой кислоты, где дерматологическое состояние представляет собой по меньшей мере одно из обыкновенных угрей, комедонов, полиморфных прыщей, розовых угрей, узелково-кистозных угрей, конглобатных угрей, старческих угрей, вторичных угрей, солнечных угрей, медикаментозных угрей или "профессиональных" угрей, ихтиоза, болезни Дарье, кератоза ладоней и подошв, заболеваний кожи в результате воздействия УФ-излучения, старения кожи, фотоинициированной, или хронологической, или актинической пигментации и кератоза, гиперсеборейных угрей и расстройств заживления ран или растяжек.



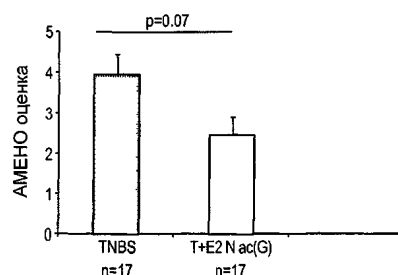
Фиг. 1



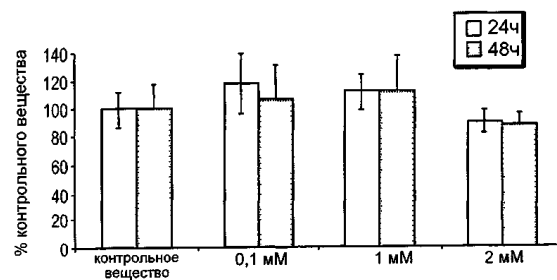
Фиг. 2



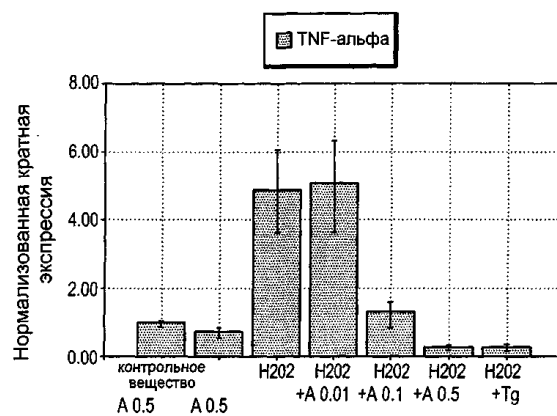
Фиг. 3



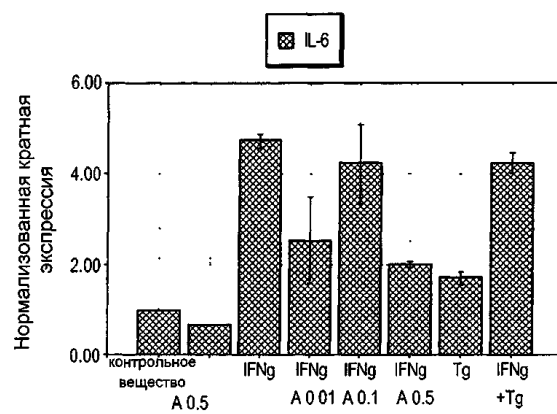
Фиг. 4



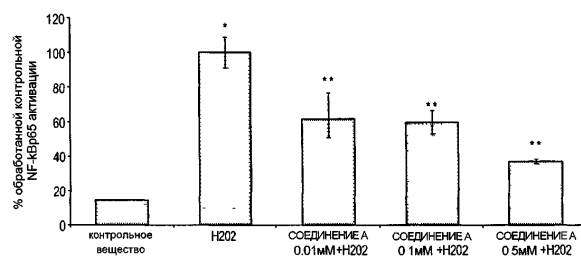
Фиг. 5



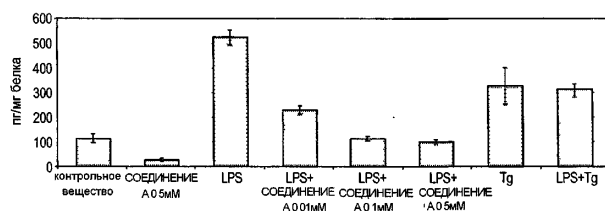
Фиг. 6



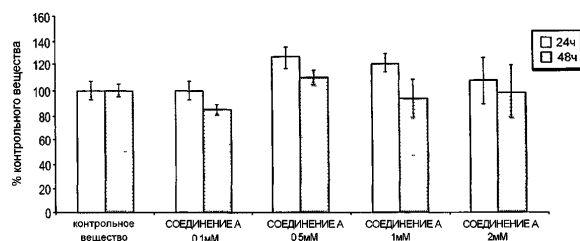
Фиг. 7



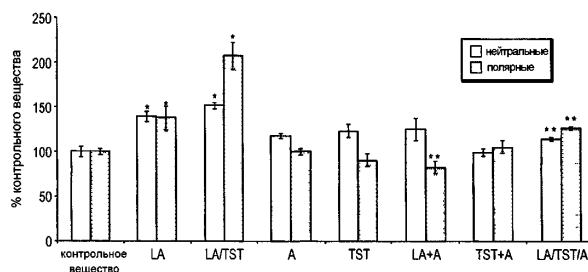
Фиг. 8



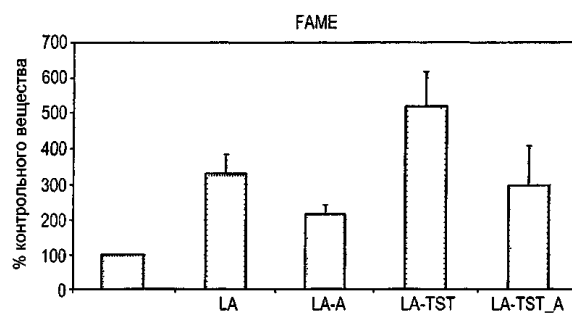
Фиг. 9



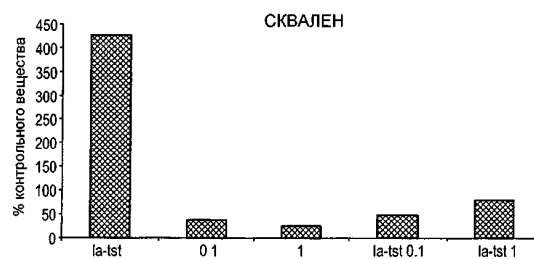
Фиг. 10



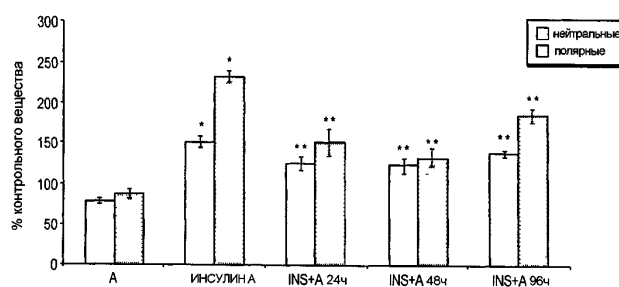
Фиг. 11



Фиг. 12А



Фиг. 12В



Фиг. 13

