



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2004112766/14, 23.09.2002

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
23.09.2002

(30) Конвенционный приоритет:
27.09.2001 US 60/325,390

(43) Дата публикации заявки: 27.03.2005

(45) Опубликовано: 20.04.2007 Бюл. № 11

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: RU 2002100646 A, 20.08.2003, реферат.
WO 01/37819 A2, 31.05.2001. WO 99/62503 A2,
09.12.1999. US 2003166544, 04.09.2003,
реферат. Нестеров А.П. Глаукома. - М.:
Медицина, 1995, с.11. Shmyreva V.F. et al.
"Determination of individually endurable
intraocular pressure (pressure of target) in
primary glaucoma" // Vestn Oftalmol. 2003 Nov-
Dec; 119(6): 3-5.

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
27.04.2004

(86) Заявка РСТ:
US 02/30059 (23.09.2002)

(87) Публикация РСТ:
WO 03/027275 (03.04.2003)

Адрес для переписки:
129010, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной

(72) Автор(ы):

ХЕЛЛБЕРГ Марк Р. (US),
КЛАРК Эббот Ф. (US),
ПАН Иок-Хоу (US),
ХЕЛЛБЕРГ Пегги Элизабет (US),
МАКНАТТ Лоретта Грейвз (US),
ВАН Вань-Хэн (US)

(73) Патентообладатель(и):

АЛЬКОН, ИНК. (СН)

(54) ИНГИБИТОРЫ КИНАЗЫ-3 ГЛИКОГЕНСИНТАЗЫ (GSK-3) ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГЛАУКОМЫ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к
производству офтальмологической композиции для
снижения внутриглазного давления. Для этого
предлагается использовать ингибиторы киназы-3

гликогенсинтазы. Композиция позволяет снизить
внутриглазное давление путем увеличения оттока
внутриглазной жидкости, а также предотвратить
потерю клеток ганглия сетчатки. 18 з.п. ф-лы.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: **2004112766/14, 23.09.2002**

(24) Effective date for property rights: **23.09.2002**

(30) Priority:
27.09.2001 US 60/325,390

(43) Application published: **27.03.2005**

(45) Date of publication: **20.04.2007 Bull. 11**

(85) Commencement of national phase: **27.04.2004**

(86) PCT application:
US 02/30059 (23.09.2002)

(87) PCT publication:
WO 03/027275 (03.04.2003)

Mail address:
**129010, Moskva, ul. B.Spasskaja, 25, str.3,
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i
Partnery", pat.pov. E.E.Nazinoj**

(72) Inventor(s):

**KhELLBERG Mark R. (US),
KLARK Ehbbot F. (US),
PAN Iok-Khou (US),
KhELLBERG Peggi Ehlizabet (US),
MAKNATT Loretta Grejvz (US),
VAN Van'-Khehn (US)**

(73) Proprietor(s):

AL'KON, INK. (CH)

(54) INHIBITORS OF GLYCOGEN SYNTHASE KINASE-3 (GSK-3) IN GLAUCOMA TREATMENT

(57) Abstract:

FIELD: medicine, ophthalmology, medicinal biochemistry.

SUBSTANCE: invention relates to manufacturing ophthalmic composition used for reducing intraocular pressure. Invention proposes using inhibitors of glycogen synthase kinase-3.

Proposed composition provides reducing intraocular pressure by increasing intraocular liquid efflux and to prevent loss of retina ganglion cells.

EFFECT: valuable medicinal properties of inhibitors.

19 cl, 6 ex

Настоящее изобретение относится к ингибиторам киназы-3 гликогенсинтазы, используемым для снижения и регуляции нормального или повышенного внутриглазного давления (ВГД) и лечения глаукомы.

Предпосылки создания изобретения

- 5 Патологическое состояние, называемое глаукомой, характеризуется перманентным снижением зрительной функции, обусловленным необратимым поражением зрительного нерва. Глаукомы нескольких морфологически и функционально отличающихся типов обычно характеризуются повышенным ВГД, которое, как предполагается, этиологически связано с патологическим развитием этого заболевания. Внутриглазная гипертензия
- 10 представляет собой состояние, при котором повышается внутриглазное давление, но не происходит заметного снижения зрительной функции, и таких пациентов относят к группе риска с высокой вероятностью потери зрения, ассоциированной с глаукомой. У некоторых пациентов с глаукоматозным сужением поля зрения наблюдается относительно низкое внутриглазное давление. У этих пациентов с так называемой нормотензивной или
- 15 гипотензивной глаукомой благоприятный эффект могут давать также агенты, снижающие и регулирующие ВГД. Если глаукома или внутриглазная гипертензия обнаруживается на ранней стадии и немедленно подвергается лечению лекарственными средствами, эффективно снижающими повышенное внутриглазное давление, то снижение зрительной функции или ее прогрессирующее ухудшение могут быть в основном приостановлены.
- 20 Лекарственная терапия, которая, как было подтверждено, является эффективной для снижения внутриглазного давления, предусматривает использование агентов, снижающих уровень водянистой влаги, и агентов, способствующих оттоку жидкости из глаза. Такие терапевтические агенты в основном вводят одним или двумя путями, местно (непосредственно в глаза) или перорально.
- 25 У некоторых индивидуумов при лечении некоторыми известными способами терапии глаукомы не наблюдается удовлетворительного ответа. Поэтому существует потребность в других терапевтических агентах местного применения, которые регулируют ВГД.

Краткое описание изобретения

- Настоящее изобретение относится к ингибиторам GSK-3, которые могут быть
- 30 использованы для лечения глаукоматозной невропатии глазного нерва и/или для снижения и регуляции ВГД, ассоциированного с нормотензивной глаукомой и с внутриглазной гипертензией, и/или для лечения глаукомы у теплокровных животных, включая человека. Указанные соединения изготавливают в виде фармацевтических композиций, подходящих для местного введения в глаза.

- 35 Описание предпочтительных вариантов осуществления изобретения

- Повышенное внутриглазное давление (ВГД) часто является признаком глаукомы. Нерегулируемое, постоянное и длительное повышение ВГД может приводить к прогрессирующему поражению сетчатки и к снижению зрительной функции. Поэтому для уменьшения вероятности развития или прогрессирования глаукоматозной ретинопатии
- 40 лечение пациентов с глаукомой часто направлено на снижение ВГД. Было показано, что даже у пациентов с глаукомой, у которых не обнаруживается повышенного ВГД, наблюдается благоприятный эффект при лечении агентами, снижающими или регулируемыми ВГД. К сожалению, у некоторых индивидуумов на лечение глаукомы некоторыми уже существующими способами не наблюдается удовлетворительного ответа.

- 45 Белки Wnt представляют собой большое семейство структурно-родственных лигандов, которые активируют путь передачи Wnt-сигнала. Семейство "извитых" (frizzle) белков включает в себя ключевые компоненты, которые участвуют в этом пути и служат в качестве мембранно-ассоциированных рецепторов для Wnt. "Извитые" белки представляют собой семейство из семи трансмембранных белков, которые имеют N-концевой
- 50 внеклеточный богатый цистеином домен и цитоплазматический карбоксилатный "хвост". Связывание Wnt с "извитыми" белками инициирует каскад событий, одно из которых приводит к ингибированию (GSK-3), предотвращающему фосфорилирование β -катенина. Фосфорилирование β -катенина приводит к его разложению. Активация пути Wnt приводит

к увеличению внутриклеточной концентрации не-комплексного β -катенина, что может активировать транскрипцию гена, зависимую от комплекса " β -катенин - Т-клеточный фактор/фактор стимуляции лимфоидных клеток (TCF/Lef)".

Белки, родственные "извитым" белкам (FRP), представляют собой семейство секретируемых белков с богатыми цистеином областями, которые являются гомологичными областям семейства "извитых" белков, но у которых отсутствуют трансмембранные сегменты, имеющиеся у указанных "извитых" белков. Секретированные FRP действуют как антагонисты пути передачи Wnt-сигнала путем связывания внеклеточного Wnt и предупреждения его взаимодействия с "извитыми" белками либо путем образования нефункциональных комплексов с "извитым" рецептором. Bafico et al. (1999).

Недавно было обнаружено, что белок, родственный "извитому" белку (FRP), дифференциально экспрессируется в ряде клеточных линий глаукоматозной трабекулярной сети. Перфузия FRP-1 через перфузированные передние сегменты человеческого глаза, поддерживаемые в культуре, приводит к снижению скорости потока и соответствующему снижению уровней белка β -катенина в цилиарном теле и в трабекулярной сети (ТС). Снижение скорости потока в культивируемых моделях передних сегментов приводит к увеличению сопротивления оттоку (увеличению внутриглазного давления) в неповрежденном глазе. Эти результаты указывают на то, что существует активный путь передачи Wnt-сигнала в ТС и в цилиарном теле, и позволяют предположить, что этот путь, по крайней мере, частично ответственен за поддержание уровня оттока через ТС и тем самым за регуляцию ВГД.

Поскольку внутриклеточный уровень β -катенина, по крайней мере, частично регулируется его фосфорилированием под действием GSK-3, то ингибирование GSK-3 приводит к увеличению уровня не-комплексного растворимого β -катенина, независимо от уровней FRP. Ингибиторы GSK-3 "ускользают" от FRP-опосредованного подавления пути передачи Wnt-сигнала, индуцируемого повышенными уровнями FRP, и предотвращают увеличение сопротивления оттоку, которое является результатом увеличения уровня продуцирования FRP у индивидуумов с глаукомой.

Повышенная экспрессия FRP была также обнаружена в сетчатке доноров, имеющих пигментный ретинит (ПР). ПР представляет собой ряд дегенеративных заболеваний, которые поражают фоторецепторы и приводят к слепоте. Поскольку FRP стимулирует апоптоз нейронов *in vitro*, то предполагается, что присутствие повышенного уровня FRP свидетельствует о том, что FRP-опосредованное нарушение передачи Wnt-сигнала вызывает дистрофию сетчатки. Хотя глаукома ассоциирована с избирательной потерей клеток ганглия сетчатки, но не клеток фоторецепторов, однако, при глаукоме токсичность, вызываемая повышенной экспрессией FRP или другим механизмом, управляемым GSK-3-опосредуемым путем, может приводить к потере клеток ганглия сетчатки при глаукоме. Поэтому ингибиторы GSK-3 должны предотвращать потерю ганглия сетчатки, а также способствовать снижению внутриглазного давления путем увеличения оттока внутриглазной жидкости.

Не претендуя на конкретную теорию, авторы настоящего изобретения указывают, что ингибирование GSK-3 будет приводить к снижению и регуляции нормального или повышенного внутриглазного давления (ВГД) и будет положительно влиять на невропатию зрительного нерва, ассоциированную с глаукомой. Соединения, которые действуют как ингибиторы GSK-3, хорошо известны специалистам и применяются в различных целях, главным образом, для лечения расстройств или состояний, ассоциированных с диабетом, деменцией, такой как болезнь Альцгеймера и маниакально-депрессивный психоз. В патенте США №6057117 описано использование селективных ингибиторов GSK-3 для лечения заболеваний, связанных с активностью GSK-3, включая сахарный диабет. В WO 00/38675 описан метод лечения состояний, ассоциированных с необходимостью ингибирования GSK-3, таких как диабет; состояний, ассоциированных с диабетом, хронических нейродегенеративных состояний, включая деменции, такие как болезнь

Альцгеймера, маниакально-депрессивный психоз; расстройства настроения, такие как шизофрения; нейротравматические нарушения, такие как острый шок; выпадение волос и рак. В WO 00/21927 описаны некоторые пиррол-2,5-дионовые производные, которые являются ингибиторами GSK-3 и используются для лечения диабета, деменций, таких как

5 болезнь Альцгеймера, и маниакально-депрессивного психоза. В WO 01/56567 описаны производные 2,4-диаминотиазола и их использование в качестве ингибиторов GSK-3, в WO 01/49709 описаны пептидные ингибиторы GSK-3, в WO 01/47533 описана разработка модуляторных стратегий для лечения различных заболеваний. В WO 01/41768 описано использование гимениальдизина или его производных для ингибирования

10 циклинзависимых киназ, GSK-3-бета и казеин-киназы 1 для лечения нейродегенеративных расстройств, таких как болезнь Альцгеймера, диабет, воспалительные патологии и рак. В WO 01/37819 описано использование индирубиновых производных для получения лекарственных средств, ингибирующих GSK-3-бета.

Сообщалось (Leost et al., 2000), что некоторые аналоги пауллонов являются

15 ингибиторами GSK-3. Предполагается, что эти соединения могут быть использованы для исследования и, возможно, для лечения нейродегенеративных и пролиферативных расстройств.

Сообщалось, что 3-анилино-4-арилмалеимиды являются сильными и селективными ингибиторами GSK-3 (Smith et al., 2001).

20 Гимениальдизин является ингибитором GSK-3. Было высказано предположение, что он может быть использован для лечения нейродегенеративных расстройств (Thunnissen et al. 2000).

Сообщалось, что ингибиторы протеинкиназы C, GF1092 и Ro 31-8220, являются ингибиторами GSK-3 (Tavare et al., 1999).

25 Индирубины ингибируют GSK-3 (Garnier et al., 2001). Описано возможное применение указанных индирубинов для лечения нейродегенеративных расстройств.

Ингибиторы GSK-3, SB-415286 и SB216763 защищают как центральные, так и периферические выращенные в культуре нейроны от гибели, индуцированной пониженной активностью фосфатидилинозитного пути (Cross et al., 2000).

30 До настоящего времени не было описано использование этих соединений для снижения и регуляции нормального или повышенного внутриглазного давления (ВГД) и для лечения глаукомы.

Настоящее изобретение относится к лечению глаукомы посредством ингибирования GSK-3. Считается, что в способах настоящего изобретения может быть использовано

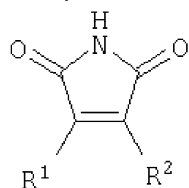
35 любое GSK-3-ингибирующее соединение. Авторы настоящего изобретения считают, что может быть, в частности, использовано любое из соединений, описанных в WO 00/38675; WO 00/21927; Cogan et al. 2000, Leost et al. 2001; Smith et al., 2001; Garnier et al., 2001; Cross et al., 2001; Thunnissen et al., 2000; Tavare et al. 1999 (обсуждаемых выше, каждая из которых включена в настоящее описание посредством

40 ссылки).

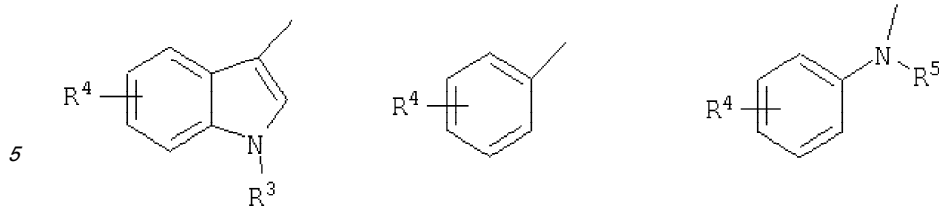
В одном из предпочтительных вариантов осуществления изобретения, соединение для использования в способах настоящего изобретения выбирают из соединений, определенных в работах: WO 00/21927, EP 470490, WO 93/18766, WO 93/18765, EP 397060, WO 98/11103, WO 98/11102, WO 98/04552, WO 98/04551, DE 4243321, DE 4005970, DE

45 3914764, WO 96/04906, WO 95/07910, DE 4217964, US 5856517, US 5891901, WO 99/42100, EP 328026, EP 384349, EP 540956, DE 4005969 или EP 508792.

Предпочтительными соединениями являются соединения формулы



где R¹ и R² независимо означают



10 $R^3 = \text{H}$, C_{1-6} алкил, (не)замещенный фенил, C_{1-6} алкил- NR^6R^7 , C_{1-7} -циклоалкил, C_{1-6} алкил- OR^6 , C_{1-6} алкил- $\text{C}(\text{O})_2\text{R}^5$, C_{1-6} алкил- $\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$;

$R^4 = \text{H}$, либо один или несколько заместителей C_{1-6} алкил, (не)замещенный фенил, $-\text{OR}^6$, $-\text{SR}^6$, галоген, (не)замещенный фенокси, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, C_{1-6} алкил- NR^6R^7 , $-\text{NR}^6\text{R}^7$, C_{1-}

15 7 -циклоалкил, (не)замещенный гетероциклил, $\text{C}(\text{O})_2\text{R}^5$, C_{1-6} алкил- $\text{C}(\text{O})_2\text{R}^5$, C_{1-6} алкил- $\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$; и

R^5 , R^6 , $R^7 = \text{H}$, C_{1-6} алкил, (не)замещенный фенил.

Предпочтительно

$R^1 = \text{A}$, B; $R^2 = \text{B}, \text{C}$;

20 $R^3 = \text{H}$, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил- NR^6R^7 , C_{1-6} алкил- OR^6 , C_{1-6} алкил- $\text{C}(\text{O})_2\text{R}^5$, C_{1-6} алкил- $\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$;

$R^4 = \text{H}$, либо один или несколько заместителей: C_{1-6} алкил, (не)замещенный фенил, $-\text{OR}^6$, галоген, (не)замещенный фенокси,

25 $-\text{NO}_2$, C_{1-6} алкил- NR^6R^7 , $-\text{NR}^6\text{R}^7$, (не)замещенный гетероциклил, $\text{C}(\text{O})_2\text{R}^5$, C_{1-6} алкил- $\text{C}(\text{O})_2\text{R}^5$, C_{1-6} алкил- $\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$; и

R^5 , R^6 , $R^7 = \text{H}$, C_{1-3} алкил.

Наиболее предпочтительными соединениями для использования в способах настоящего изобретения являются

30 3-(1-[3-аминопропил]-3-индолил)-4-(2-хлорфенил)пиррол-2,5-дион и
3-(1-[3-гидроксипропил]-3-индолил)-4-(2-хлорфенил)пиррол-2,5-дион.

В других вариантах осуществления изобретения, соединения, используемые в способах настоящего изобретения, выбирают из аналогов индирубина, определенных в WO

01/37819. В основном предпочтительными соединениями являются индирубин, 5-иод-
35 индирубин-3'-моноксим, 5-(гидроксиэтилсульфонамид)индирубин, индирубин-3'-моноксим, 5-(метил)сульфонамид индирубина и 5-(диметил)-сульфонамид индирубина.

Другие варианты осуществления изобретения включают использование соединений, выбранных из 2,4-диаминотиазоловых аналогов, определенных в WO 01/37819.

Предпочтительными соединениями являются

40 (4-амино-2-фениламинотиазол-5-ил)циклопропилметанон,
(4-амино-2-фениламинотиазол-5-ил)-(4-фторфенил)метанон,
(4-амино-2-фениламинотиазол-5-ил)фенилметанон,
(4-амино-2-фениламинотиазол-5-ил)пиридин-3-илметанон,
1-(4-амино-2-фениламинотиазол-5-ил)пропан-1-он,
45 (4-амино-2-фениламинотиазол-5-ил)-(3,4-дифторфенил)метанон,
(4-амино-2-фениламинотиазол-5-ил)-(3-фторфенил)метанон,
(4-амино-2-фениламинотиазол-5-ил)нафталин-2-илметанон,
(4-амино-2-фениламинотиазол-5-ил)бифенил-4-илметанон,
(4-амино-2-фениламинотиазол-5-ил)-(3-бензилоксифенил)метанон,
50 [4-амино-2-(4-бромфениламино)тиазол-5-ил]циклопропилметанон,
(4-амино-2-фениламинотиазол-5-ил)-(3,4-дихлорфенил)метанон,
(4-амино-2-фениламинотиазол-5-ил)-(3-метилбензо[b]тиофен-2-ил)метанон,
(4-амино-2-фениламинотиазол-5-ил)-(2-метоксифенил)метанон,

(4-амино-2-фениламинотиазол-5-ил)-(3-метоксифенил)метанон,
 (4-амино-2-фениламинотиазол-5-ил)-(4-метоксифенил)метанон,
 (4-амино-2-фениламинотиазол-5-ил)-(4-хлор-3-метилфенил)метанон,
 (4-амино-2-пропиламинотиазол-5-ил)пиридин-3-ил-метанон,
 5 (4-амино-2-фениламинотиазол-5-ил)пиридин-2-ил-метанон,
 (4-амино-2-фениламинотиазол-5-ил)пиридин-4-ил-метанон,
 (4-амино-2-фениламинотиазол-5-ил)тиофен-2-ил-метанон,
 (4-амино-2-фениламинотиазол-5-ил)тиофен-3-ил-метанон,
 (4-амино-2-фениламинотиазол-5-ил)-(2,6-дифторфенил)метанон,
 10 (4-амино-2-фениламинотиазол-5-ил)-(2,6-дихлорфенил)метанон,
 1-(4-амино-2-фениламинотиазол-5-ил)этанон,
 [4-амино-2-(пиридин-3-иламино)тиазол-5-ил]метанон,
 [4-амино-2-(пиридин-3-иламино)тиазол-5-ил]фенилметанон,
 [4-амино-2-(3-метоксипропиламино)тиазол-5-ил]пиридин-3-илметанон,
 15 этиловый эфир 3-[4-амино-5-(пиридин-3-карбонил)тиазол-2-иламино]масляной кислоты,
 [4-амино-2-(3,4-дихлорфениламино)тиазол-5-ил]-(3-бензилокси-фенил)метанон,
 [4-амино-2-(4-хлорфениламино)тиазол-5-ил]-(3-бензилоксифенил)-метанон и
 (4-амино-2-этиламинотиазол-5-ил)фенилметанон.

В другом варианте осуществления изобретения, в способах настоящего изобретения
 20 могут быть использованы соединения, выбранные из производного или аналога 1,2,4-
 триазолкарбоновой кислоты, определенных в WO 01/09106. Предпочтительными
 производными 1,2,4-триазолкарбоновой кислоты являются

3-амино-5-анилино-2-бензоил-1,2,4-триазол,
 3-амино-5-анилино-2-(3,4-метилendioксибензоил)-1,2,4-триазол,
 25 3-амино-5-анилино-2-(3-транс-(2-фурилакрилоил)-1,2,4-триазол,
 3-амино-5-анилино-1-(3-транс-(2-фурилакрилоил)-1,2,4-триазол,
 фениламид 3-амино-5-анилино-1,2,4-триазол-2-карбоновой кислоты,
 циклогексиламид 3-амино-5-анилино-1,2,4-триазол-2-карбоновой кислоты,
 циклогексиламид 3-амино-5-анилино-1,2,4-триазол-1-карбоновой кислоты,
 30 3-амино-5-(5-хлор-2-метиланилино)-2-бензоил-1,2,4-триазол,
 3-амино-5-анилино-2-(4-хлорбензоил)-1,2,4-триазол,
 3-амино-5-анилино-2-(2-нафтоил)-1,2,4-триазол,
 3-амино-5-анилино-2-(3-бромбензоил)-1,2,4-триазол,
 3-амино-5-анилино-2-(4-фенилбензоил)-1,2,4-триазол,
 35 3-амино-5-анилино-2-(4-трифторметилбензоил)-1,2,4-триазол,
 3-амино-5-анилино-2-((3-бензоил)бензоил)-1,2,4-триазол,
 3-амино-5-анилино-2-(4-бифенилацетил)-1,2,4-триазол,
 3-амино-5-анилино-2-(2-тиенилацетил)-1,2,4-триазол,
 3-амино-5-(3-хлоранилино)-2-фенилтиоацетил-1,2,4-триазол,
 40 3-амино-5-(3-хлоранилино)-2-(2-нафтилацетил)-1,2,4-триазол,
 3-амино-5-анилино-2-(2-феноксибензоил)-1,2,4-триазол,
 3-амино-5-(3-хлоранилино)-2-бензоил-1,2,4-триазол,
 3-амино-5-анилино-2-циклогексилкарбонил-1,2,4-триазол,
 3-амино-5-анилино-2-фенилацетил-1,2,4-триазол,
 45 3-амино-5-анилино-2-(3-никотинил)-1,2,4-триазол,
 3-амино-5-анилино-2-(3,5-дихлорбензоил)-1,2,4-триазол,
 3-амино-5-анилино-2-(4-ацетилбензоил)-1,2,4-триазол,
 3-амино-5-анилино-2-(3-индолилацетил)-1,2,4-триазол,
 3-амино-5-анилино-2-(4-фторфенилацетил)-1,2,4-триазол,
 50 3-амино-5-анилино-2-(3-бромбензоил)-1,2,4-триазол,
 3-амино-5-(3-хлоранилино)-2-(3-бензоилпропаноил)-1,2,4-триазол,
 3-амино-5-анилино-2-(циклопент-2-енил)ацетил-1,2,4-триазол,
 3-амино-5-(3-хлоранилино)-2-(3-бензоилбутироил)-1,2,4-триазол,

3-амино-5-(3-хлоранилино)-2-(3,3-дифенилпропаноил)-1,2,4-триазол,
 4-бифениламид 3-амино-5-анилино-1,2,4-триазол-2-карбоновой кислоты,
 (4-феноксифенил)амид 3-амино-5-анилино-1,2,4-триазол-2-карбоновой кислоты,
 (4-бром-2-метилфенил)амид 3-амино-5-анилино-1,2,4-триазол-2-карбоновой кислоты,
 5 (1-нафтил)амид 3-амино-5-анилино-1,2,4-триазол-2-карбоновой кислоты,
 (3-метоксифенил)амид 3-амино-5-анилино-1,2,4-триазол-2-карбоновой кислоты,
 (4-хлорфенил)амид 3-амино-5-(4-метоксианилино)-1,2,4-триазол-2-карбоновой кислоты и
 3,5-диамино-2-бензоил-1,2,4-триазол.

В некоторых вариантах осуществления изобретения могут быть использованы

10 гимениальдизин или его производное или аналог, описанные в WO 01/41768.

Предпочтительными соединениями являются

гимениальдизин (4-(2-амино-4-оксо-2-имидазолин-5-илиден)-4,5,6,7-

тетрагидропирроло(2,3-с)азепин-8-он),

4-(2-амино-4-оксо-2-имидазолин-5-илиден)-2-бром-4,5,6,7-тетрагидропирроло(2,3-

15 с)азепин-8-он и

4-(2-амино-4-оксо-2-имидазолин-5-илиден)-3-бром-4,5,6,7-тетрагидропирроло(2,3-с)азепин-8-он.

В других своих вариантах, способы настоящего изобретения предусматривают использование аналогов пауллона, включая 9-нитропауллон, 9-бромпауллон, 9-
 20 хлорпауллон и 9-бром-12-метоксикарбонилметилпауллон.

Соединения настоящего изобретения могут быть включены в офтальмические композиции различных типов для введения в глаза (например, местно, вовнутрь камеры глаза или посредством имплантата). Эти соединения предпочтительно вводят в состав в офтальмических композиций местного применения для их доставки в глаза. Указанные

25 соединения могут быть объединены с офтальмически приемлемыми консервантами, поверхностно-активными веществами, агентами, повышающими вязкость, агентами, повышающими проницаемость, буферами, хлоридом натрия или с водой в целях получения водной стерильной офтальмической суспензии или стерильного водного офтальмического раствора. Офтальмические препараты в виде растворов могут быть

30 получены путем растворения соединения в физиологически приемлемом изотоническом водном буфере. Кроме того, офтальмический раствор может включать офтальмически приемлемое поверхностно-активное вещество для улучшения растворения этого соединения. Кроме того, офтальмический раствор может содержать агент, повышающий вязкость, такой как гидроксиметилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза,

35 гидроксипропилметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, поливинилпирролидон или т.п., для увеличения времени пребывания указанного препарата в конъюнктивальном мешке. Могут быть также использованы гелеобразующие агенты, которыми являются, но не

ограничиваются ими, геллан и ксантановая камедь. Для получения стерильных офтальмических препаратов в виде мази активный ингредиент объединяют с консервантом

40 в подходящем носителе, таком как минеральное масло, жидкий ланолин или белое вазелиновое масло. Стерильные офтальмические препараты в виде геля могут быть получены путем суспендирования указанного соединения в гидрофильном основании, полученном в результате объединения, например, с карбополом-974 или т.п. в соответствии с известными методами приготовления аналогичных офтальмических

45 препаратов; причем в эти препараты могут быть включены консерванты и агенты, придающие тоничность.

Указанные соединения, предпочтительно, приготавливают в виде офтальмических суспензий или растворов для местного применения, имеющих pH примерно от 4 до 8.

Конкретная схема введения доз для каждого индивидуума может быть установлена по

50 усмотрению лечащего врача. В этих препаратах указанные соединения обычно содержатся в количестве от 0,01 до 5 мас.%, предпочтительно в количестве от 0,05 до 2 мас.%, а наиболее предпочтительно в количестве от 0,1 до 1,0 мас.%. Лекарственная форма может представлять собой раствор, суспензию или микроэмульсию. Так, например, при местном

нанесении на поверхность глаза необходимо закапывать 1-2 капли этих препаратов 1-4 раза в день в соответствии с назначением лечащего врача.

Эти соединения могут быть также использованы в комбинации с другими агентами, применяемыми для лечения глаукомы, и такими агентами являются, но не ограничиваются ими, β -блокаторы, простагландины, ингибиторы карбонангидразы, α_2 -агонисты, миотические средства и нейропротектанты.

В нижеследующих примерах описаны репрезентативные способы, применяемые авторами в некоторых аспектах настоящего изобретения. Следует отметить, что, хотя эти способы представляют собой примеры предпочтительных вариантов осуществления изобретения, однако любой специалист, исходя из описания этих вариантов, может внести в изобретение различные модификации, не выходящие за рамки существа и объема настоящего изобретения.

Пример 1

Ингибирование GSK-3

Ингибирование GSK-3 может быть проанализировано методами, описанными в WO 00/38675. Соединения оценивали на их способность ингибировать фосфорилирование биотинилированного пептида, происходящего от пептидной последовательности сайта фосфорилирования гликоген-синтазы. В качестве пептида субстрата использовали Biot-KYRRAAVPPSPSLSRHSSPHQ(SP)EDEEE, где (SP) представляет собой префосфорилированный серин, а S представляют собой три консенсусных сайта фосфорилирования для GSK-3-специфического фосфорилирования. GSK-3-киназу (с конечной концентрацией 10 нМ) в буфере MOPS, pH 7,0, содержащем твин-20, 0,01%; глицерин, 5%; 2-меркаптоэтанол, 7,5 мМ, ацетат магния, 10 мМ; пептид субстрата, 8 мкМ, $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]\text{-ATP}$, 10 мкМ, и ингибитор инкубировали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакцию прекращали добавлением водного раствора (50) мМ EDTA, содержащего покрытые стрептавидином шарики SPA. После центрифугирования подсчитывали радиоактивность на бета-сцинтилляционном счетчике.

Пример 2

Ингибирование FRP-индуцированного снижения скорости оттока и уровней β -катенина в перфузированных передних сегментах

Передние сегменты человеческого глаза перфузировали модифицированной по способу Дюльбекко средой Игла (DMEM) при постоянном давлении 11 мм рт.ст. Скорость оттока для каждого глаза измеряли путем взвешивания его резервуара в определенные периоды времени. После периода стабилизации глаза подвергали перфузии либо носителем, либо FRP-1 (10 мкг/мл) и проводили мониторинг скорости оттока в течение 2-5 дней. Перфузия FRP-1 приводила к снижению оттока водянистой влаги глаза. Затем добавляли ингибитор и передний сегмент подвергали перфузии еще в течение 2-4 дней. Скорость оттока измеряли путем взвешивания резервуара глаза в определенные периоды времени.

Пример 3

Ингредиенты	Количество (мас.%)
Соединение примера 1	0,01-2%**
Гидроксипропилметилцеллюлоза	0,5%
Двухосновный фосфат натрия (безводный)	0,2%
Хлорид натрия	0,5%
Динатрий-EDTA (динатрийэдетат)	0,01%
Полисорбат 80	0,05%
Хлорид бензалкония	0,01%
Гидроксид натрия/соляная кислота	для доведения pH до 7,3-7,4
Очищенная вода	дост.кол. до 100%

Пример 4

Ингредиенты	Количество (мас.%)
Соединение примера 1	0,01-2%
Метилцеллюлоза	4,0%
Двухосновный фосфат натрия (безводный)	0,2%

Хлорид натрия	0,5%
Динатрий-EDTA (динатрийэдетат)	0,01%
Полисорбат 80	0,05%
Хлорид бензалкония	0,01%
Гидроксид натрия/соляная кислота	для доведения pH до 7,3-7,4
Очищенная вода	дост.кол. до 100%

Пример 5

Ингредиенты	Количество (мас.%)
Соединение примера 1	0,01-2%
Гуаровая камедь	0,4-6,0%
Двухосновный фосфат натрия (безводный)	0,2%
Хлорид натрия	0,5%
Динатрий-EDTA (динатрийэдетат)	0,01%
Полисорбат 80	0,05%
Хлорид бензалкония	0,01%
Гидроксид натрия/соляная кислота	для доведения pH до 7,3-7,4
Очищенная вода	дост.кол. до 100%

Пример 6

Ингредиенты	Количество (мас.%)
Соединение примера 1	0,01-2%
Белое вазелиновое масло, минеральное масло и ланолин	Консистенция мази
Двухосновный фосфат натрия (безводный)	0,2%
Хлорид натрия	0,5%
Динатрий-EDTA (динатрийэдетат)	0,01%
Полисорбат 80	0,05%
Хлорид бензалкония	0,01%
Гидроксид натрия/соляная кислота	для доведения pH до 7,3-7,4

Все композиции и/или способы, описанные и заявленные в настоящей заявке, могут быть получены и разработаны без дополнительного экспериментирования, лишь исходя из описания настоящего изобретения. Хотя композиции и способы настоящего изобретения были описаны на предпочтительных вариантах его осуществления, однако очевидно, что в описанные здесь композиции и/или способы, а также в стадии или в последовательность стадий данного способа могут быть внесены изменения, не выходящие за рамки существа, объема и идеи настоящего изобретения. Более конкретно следует отметить, что описанные здесь агенты могут быть заменены некоторыми химически и структурно-родственными агентами, дающими аналогичные результаты. Для каждого специалиста очевидно, что такие замены и модификации не должны выходить за рамки существа, объема и идеи настоящего изобретения, определенные в прилагаемой формуле изобретения.

Ссылки

Нижеследующие работы, в которых проиллюстрированы процедуры или другие конкретные аспекты, помимо уже описанных в данной заявке, вводятся в настоящее описание посредством ссылки.

Патенты

DE 3914764

DE 4005969

DE 4005970

DE 4217964

DE 4243321

EP 328026

EP 384349

EP 397060

EP 470490

EP 508792

EP 540956

Патент США №5856517

Патент США №5891901

Патент США №6057117

WO 93/18765

WO 93/18766

5 WO 95/07910

WO 96/04906

WO 98/04551

WO 98/04552

WO 98/11102

10 WO 98/11103

WO 99/42100

WO 00/21927

WO 00/38675

WO 01/09106

15 WO 01/37819

WO 01/41768

WO 01/47533

WO 01/49709

WO 01/56567

20 Другие ссылки

Bafico et al., J. Biol. Chem., 274(23): 16180-16187 (1999)

Leost et al., EUR. J. BIOCHEM., 267: 5983-5994 (2001)

Smith et al., Bioorganic & Med. Chem. Letters, 11: 635-639 (2001)

Thunnissen et al., CHEM. & BIO., 7: 51-63 (2000)

25 Tavaré et al., FEBS LETTERS, 460: 433-436 (1999)

Cross et al., J. Neurochem., 77: 94-102 (2001)

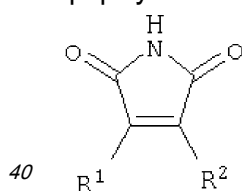
Coglan et al., Chem. & Bio., 7(10): 793-803 (2000)

Garnier et al., J. BIOL. CHEM., 276(1): 251-260 (2001)

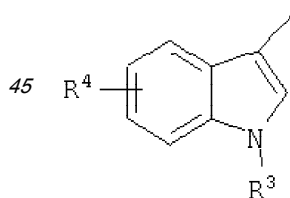
30 **Формула изобретения**

1. Применение ингибитора киназы-3 гликоген-синтазы (GSK-3) для приготовления офтальмологической композиции для снижения внутриглазного давления (ВГД) у пациента, нуждающегося в этом.

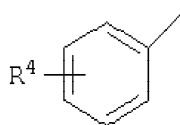
2. Применение по п.1, где указанный ингибитор GSK-3 представляет собой соединение формулы



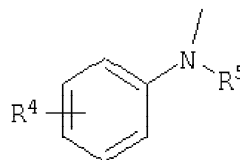
где R¹ и R² независимо представляют собой:



A



B



C

R³=H, C₁₋₆алкил, (не)замещенный фенил, C₁₋₆алкил-NR⁶R⁷, C₁₋₇-циклоалкил, C₁₋₆алкил-OR⁶, C₁₋₆алкил-C(O)₂R⁵, C₁₋₆алкил-C(O)NR⁶R⁷;

$R^4=H$, либо один или несколько заместителей C_{1-6} алкил, (не)замещенный фенил, $-OR^6$, $-SR^6$, галоген, (не)замещенный фенокси, $-CN$, $-NO_2$, C_{1-6} алкил- NR^6R^7 , $-NR^6R^7$, C_{1-7} -циклоалкил, (не)замещенный гетероциклил, $C(O)_2R^5$, C_{1-6} алкил- $C(O)_2R^5$, C_{1-6} алкил- $C(O)NR^6R^7$; и

R^5 , R^6 , $R^7=H$, C_{1-6} алкил, (не)замещенный фенил.

3. Применение по п.2, где

$R^1=A$, B ; $R^2=B$, C ;

$R^3=H$, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил- NR^6R^7 , C_{1-6} алкил- OR^6 , C_{1-6} алкил- $C(O)_2R^5$, C_{1-6} алкил- $C(O)NR^6R^7$;

$R^4=H$, либо один или несколько заместителей C_{1-6} алкил, (не)замещенный фенил, $-OR^6$, галоген, (не)замещенный фенокси, $-NO_2$, C_{1-6} алкил- NR^6R^7 , $-NR^6R^7$, (не)замещенный гетероциклил, $C(O)_2R^5$, C_{1-6} алкил- $C(O)_2R^5$, C_{1-6} алкил- $C(O)NR^6R^7$; и

R^5 , R^6 , $R^7=H$, C_{1-3} алкил.

4. Применение по п.3, где указанным ингибитором GSK-3 является 3-(1-[3-аминопропил]-3-индолил)-4-(2-хлорфенил)пиррол-2,5-дион или 3-(1-[3-гидроксипропил]-3-индолил)-4-(2-хлорфенил)пиррол-2,5-дион.

5. Применение по п.1, где указанным ингибитором GSK-3 является соединение, выбранное из группы, состоящей из аналогов индирубина, аналогов 2,4-диаминотиазола, производных или аналогов 1,2,4-триазолкарбоновой кислоты, гимениальдезина или его производных или аналогов, и аналогов пауллона.

6. Применение по п.5, где указанным ингибитором GSK-3 является аналог индирубина.

7. Применение по п.6, где указанный аналог индирубина выбран из группы, состоящей из индирубина, 5-иод-индирубин-3'-моноксима, 5-(гидроксиэтилсульфонамид)индирубина, индирубин-3'-моноксима, 5-(метил)сульфонамида индирубина и 5-(диметил)сульфонамида индирубина.

8. Применение по п.5, где указанным ингибитором GSK-3 является аналог 2,4-диаминотиазола.

9. Применение по п.8, где указанный аналог 2,4-диаминотиазола выбран из группы, состоящей из

(4-амино-2-фениламинотиазол-5-ил)циклопропилметанона,

(4-амино-2-фениламинотиазол-5-ил)-(4-фторфенил)метанона,

(4-амино-2-фениламинотиазол-5-ил)фенилметанона,

(4-амино-2-фениламинотиазол-5-ил)пиридин-3-илметанона,

1-(4-амино-2-фениламинотиазол-5-ил)пропан-1-она,

(4-амино-2-фениламинотиазол-5-ил)-(3,4-дифторфенил)метанона,

(4-амино-2-фениламинотиазол-5-ил)-(3-фторфенил)метанона,

(4-амино-2-фениламинотиазол-5-ил)нафталин-2-илметанона,

(4-амино-2-фениламинотиазол-5-ил)бифенил-4-илметанона,

(4-амино-2-фениламинотиазол-5-ил)-(3-бензилоксифенил)метанона,

[4-амино-2-(4-бромфениламино)тиазол-5-ил]циклопропилметанона,

(4-амино-2-фениламинотиазол-5-ил)-(3,4-дихлорфенил)метанона,

(4-амино-2-фениламинотиазол-5-ил)-(3-метилбензо[b]тиофен-2-ил)метанона,

(4-амино-2-фениламинотиазол-5-ил)-(2-метоксифенил)метанона,

(4-амино-2-фениламинотиазол-5-ил)-(3-метоксифенил)метанона,

(4-амино-2-фениламинотиазол-5-ил)-(4-метоксифенил)метанона,

(4-амино-2-фениламинотиазол-5-ил)-(4-хлор-3-метилфенил)метанона,

(4-амино-2-пропиламинотиазол-5-ил)пиридин-3-ил-метанона,

(4-амино-2-фениламинотиазол-5-ил)пиридин-2-ил-метанона,

(4-амино-2-фениламинотиазол-5-ил)пиридин-4-ил-метанона,

(4-амино-2-фениламинотиазол-5-ил)тиофен-2-ил-метанона,

(4-амино-2-фениламинотиазол-5-ил)тиофен-3-ил-метанона,

(4-амино-2-фениламинотиазол-5-ил)-(2,6-дифторфенил)метанона,

(4-амино-2-фениламинотиазол-5-ил)-(2,6-дихлорфенил)метанона,
 1-(4-амино-2-фениламинотиазол-5-ил)этанона,
 [4-амино-2-(пиридин-3-иламино)тиазол-5-ил]метанона,
 [4-амино-2-(пиридин-3-иламино)тиазол-5-ил]фенилметанона,
 5 [4-амино-2-(3-метоксипропиламино)тиазол-5-ил]пиридин-3-илметанона, этилового эфира
 3-[4-амино-5-(пиридин-3-карбонил)тиазол-2-иламино]масляной кислоты,
 [4-амино-2-(3,4-дихлорфениламино)тиазол-5-ил]-(3-бензилоксифенил)-метанона,
 [4-амино-2-(4-хлорфениламино)тиазол-5-ил]-(3-бензилоксифенил)-метанона, и
 (4-амино-2-этиламинотиазол-5-ил)фенилметанона.

10 10. Применение по п.5, где указанным ингибитором GSK-3 является производное или аналог 1,2,4-триазолкарбоновой кислоты.

11. Применение по п.10, где указанное производное или указанный аналог 1,2,4-триазолкарбоновой кислоты выбраны из группы, состоящей из:

3-амино-5-анилино-2-бензоил-1,2,4-триазола,

15 3-амино-5-анилино-2-(3,4-метилendioксибензоил)-1,2,4-триазола,

3-амино-5-анилино-2-(3-транс-(2-фурилакрилоил)-1,2,4-триазола,

3-амино-5-анилино-1-(3-транс-(2-фурилакрилоил)-1,2,4-триазола, фениламида 3-амино-5-анилино-1,2,4-триазол-2-карбоновой кислоты, циклогексиламида 3-амино-5-анилино-1,2,4-триазол-2-карбоновой кислоты, циклогексиламида 3-амино-5-анилино-1,2,4-триазол-1-карбоновой кислоты,

20 3-амино-5-(5-хлор-2-метиланилино)-2-бензоил-1,2,4-триазола,

3-амино-5-анилино-2-(4-хлорбензоил)-1,2,4-триазола,

3-амино-5-анилино-2-(2-нафтоил)-1,2,4-триазола,

3-амино-5-анилино-2-(3-бромбензоил)-1,2,4-триазола,

25 3-амино-5-анилино-2-(4-фенилбензоил)-1,2,4-триазола,

3-амино-5-анилино-2-(4-трифторметилбензоил)-1,2,4-триазола,

3-амино-5-анилино-2-((3-бензоил)бензоил)-1,2,4-триазола,

3-амино-5-анилино-2-(4-бифенилацетил)-1,2,4-триазола,

3-амино-5-анилино-2-(2-тиенилацетил)-1,2,4-триазола,

30 3-амино-5-(3-хлоранилино)-2-фенилтиоацетил-1,2,4-триазола,

3-амино-5-(3-хлоранилино)-2-(2-нафтилацетил)-1,2,4-триазола,

3-амино-5-анилино-2-(2-феноксibenзоил)-1,2,4-триазола,

3-амино-5-(3-хлоранилино)-2-бензоил-1,2,4-триазола,

3-амино-5-анилино-2-циклогексилкарбонил-1,2,4-триазола,

35 3-амино-5-анилино-2-фенилацетил-1,2,4-триазола,

3-амино-5-анилино-2-(3-никотинил)-1,2,4-триазола,

3-амино-5-анилино-2-(3,5-дихлорбензоил)-1,2,4-триазола,

3-амино-5-анилино-2-(4-ацетилбензоил)-1,2,4-триазола,

3-амино-5-анилино-2-(3-индопилацетил)-1,2,4-триазола,

40 3-амино-5-анилино-2-(4-фторфенилацетил)-1,2,4-триазола,

3-амино-5-анилино-2-(3-бромбензоил)-1,2,4-триазола,

3-амино-5-(3-хлоранилино)-2-(3-бензоилпропаноил)-1,2,4-триазола,

3-амино-5-анилино-2-(циклопент-2-енил)ацетил-1,2,4-триазола,

3-амино-5-(3-хлоранилино)-2-(3-бензоилбутироил)-1,2,4-триазола,

45 3-амино-5-(3-хлоранилино)-2-(3,3-дифенилпропаноил)-1,2,4-триазола,

4-бифениламида 3-амино-5-анилино-1,2,4-триазол-2-карбоновой кислоты,

(4-феноксифенил)амида 3-амино-5-анилино-1,2,4-триазол-2-карбоновой кислоты,

(4-бром-2-метилфенил)амида 3-амино-5-анилино-1,2,4-триазол-2-карбоновой кислоты,

(1-нафтил)амида 3-амино-5-анилино-1,2,4-триазол-2-карбоновой кислоты,

50 (3-метоксифенил)амида 3-амино-5-анилино-1,2,4-триазол-2-карбоновой кислоты,

(4-хлорфенил)амида 3-амино-5-(4-метоксианилино)-1,2,4-триазол-2-карбоновой кислоты,

и

3,5-диамино-2-бензоил-1,2,4-триазола.

12. Применение по п.5, где указанным ингибитором GSK-3 является производное или аналог гимениальдизина.

13. Применение по п.12, где указанное производное или указанный аналог гимениальдизина выбраны из группы, состоящей из:

- 5 гимениальдизина (4-(2-амино-4-оксо-2-имидазолин-5-илиден)-4,5,6,7-тетрагидропирроло(2,3-с)азепин-8-она),
4-(2-амино-4-оксо-2-имидазолин-5-илиден)-2-бром-4,5,6,7-тетрагидропирроло(2,3-с)азепин-8-она, и
4-(2-амино-4-оксо-2-имидазолин-5-илиден)-3-бром-4,5,6,7-тетрагидропирроло(2,3-с)азепин-8-она.

14. Применение по п.5, где указанным ингибитором GSK-3 является аналог пауллона.

15. Применение по п.14, где указанный аналог пауллона выбран из группы, состоящей из 9-нитропауллона, 9-бромпауллона, 9-хлорпауллона и 9-бром-12-метоксикарбонилметилпауллона.

16. Применение по п.1, где указанным введением является местное применение, введение вовнутрь камеры глаза или введение посредством имплантата.

17. Применение по п.1, где концентрация указанного ингибитора GSK-3 в указанной композиции составляет от 0,01 до 2%.

18. Применение по п.1, где указанный пациент страдает глаукомой или внутриглазной гипертензией.

19. Применение по п.18, где указанной глаукомой является глаукома с нормальным внутриглазным давлением.