



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ(21)(22) Заявка: **2009125597/04**, **05.12.2007**

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
05.12.2006 US 60/873,519(43) Дата публикации заявки: **20.01.2011** Бюл. № 2(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: **06.07.2009**(86) Заявка РСТ:
US 2007/024984 (05.12.2007)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2008/070149 (12.06.2008)

Адрес для переписки:

**129090, Москва, ул.Б.Спаская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. А.В.Мицу, рег.№ 364**

(71) Заявитель(и):

НЬЮРОДЖЕСЭКС, ИНК. (US)

(72) Автор(ы):

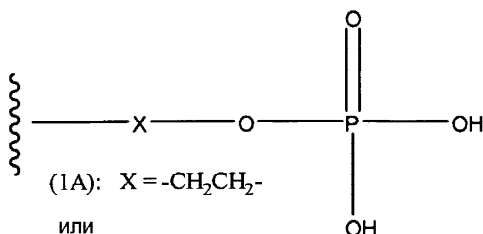
**МУХАММАД Навид (US),
БЛЕЙ Кейт Р. (US)**

(54) ПРОЛЕКАРСТВА И СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ**(57) Формула изобретения**

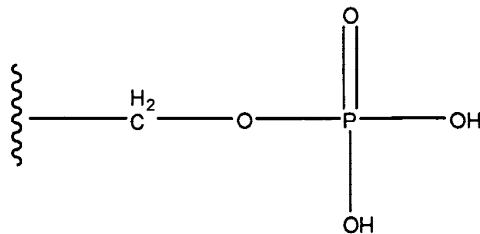
1. Соединение, включающее

(a) фрагмент исходного лекарственного средства; и

(b) фрагмент пролекарства формулы

(1B): X = -CH(CH₃)-

или



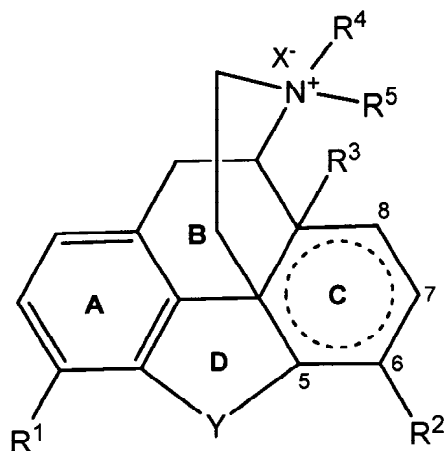
(2)

при условии, что когда фрагмент пролекарства имеет формулу (2), фрагмент исходного лекарственного средства не является выбранным из группы, состоящей из левометадила, метадона, пропоксифена, бупренорфина, буторфанола, кодеина, дифеноксилата, фентанила, гидрокодона, гидроморфона, лоперамида, меперидина, морфина, налбуфина, налмефена, налоксона, налтрексона, оксикодона, оксиморфона, пентазоцина, суфентанила, алпразолама, клоразепата, клоназепама, эстазолама,

флуразепама, галазепама, лоразепама, мидазолама, оксазепама, квазепама, темазепама и триазолама, или

когда указанный фрагмент пролекарства представлен формулой (1A) или (1B), фрагмент исходного лекарственного средства представляет собой фрагмент опиоида, бензодиазепина, средства для ЦНС, стимулятора или средства для снижения аппетита.

2. Соединение по п.1, где указанное соединение представлено формулой (I)



где R^1 выбирают из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_{10} алканата, гидроксила и замещенного или незамещенного C_1 - C_{10} алкила и замещенного или незамещенного C_1 - C_{10} алкокси;

R^2 выбирают из группы, состоящей из водорода, $=O$, гидроксила, замещенного или незамещенного C_1 - C_{10} алкила, замещенного или незамещенного C_2 - C_{10} алкенила и замещенного или незамещенного C_1 - C_{10} алкокси;

R^3 выбирают из группы, состоящей из водорода, гидроксила, C_1 - C_{10} алканата, замещенного или незамещенного C_1 - C_{10} алкила и замещенного или незамещенного C_1 - C_{10} алкокси;

R^4 выбирают из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_{10} алканата, замещенного или незамещенного C_1 - C_{10} алкила, замещенного или незамещенного C_2 - C_{10} алкенила и замещенного или незамещенного C_1 - C_{10} алкокси;

R^5 обозначает фрагмент пролекарства (1A), (1B) или (2);

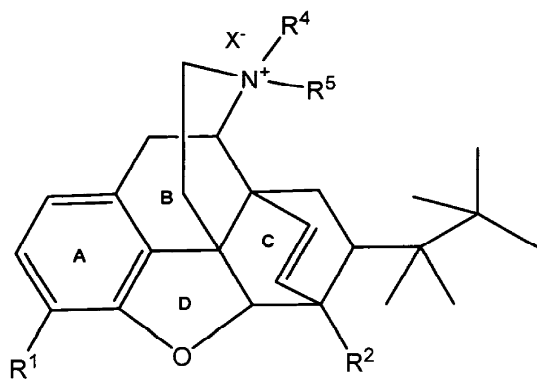
Y отсутствует или его выбирают из O и S;

кольцо C не имеет ни одной или имеет одну или две двойных связи;

X^- обозначает фармацевтически приемлемый анион;

или любой его стереоизомер, соль, гидрат или сольват.

3. Соединение по п.1, которое представлено формулой (II)



где R^1 выбирают из группы, состоящей из водорода, гидроксила, замещенного или незамещенного C_1 - C_{10} алкила и замещенного или незамещенного C_1 - C_{10} алкокси;

R^2 выбирают из группы, состоящей из водорода, гидроксила, замещенного или незамещенного C_1-C_{10} алкила, замещенного или незамещенного C_2-C_{10} алкенила и замещенного или незамещенного C_1-C_{10} алкокси;

R^4 выбирают из группы, состоящей из водорода, замещенного или незамещенного C_1-C_{10} алкила и замещенного или незамещенного C_1-C_{10} алкокси;

R^5 обозначает фрагмент пролекарства (1A) или (1B) или (2);

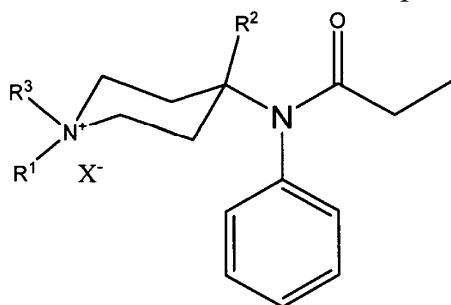
Y отсутствует или выбран из O и S;

кольцо C не имеет ни одной или имеет одну двойную связь;

X^- обозначает фармацевтически приемлемый анион;

или любой его стереоизомер, соль, гидрат или сольват.

4. Соединение по п.1, которое представлено формулой (III)



где R^1 выбирают из группы, состоящей из гидроксила, пропилбензола, этилбензола, 2-пропилтиофена, метилбутирата, 1-этил-4-этил-1H-тетразол-5(4H)-она и 1-этил-4-пропил-1H-тетразол-5(4H)-она, замещенного или незамещенного C_1-C_{10} алкила и замещенного или незамещенного C_1-C_{10} алкокси, алкилкарбонилалкокси;

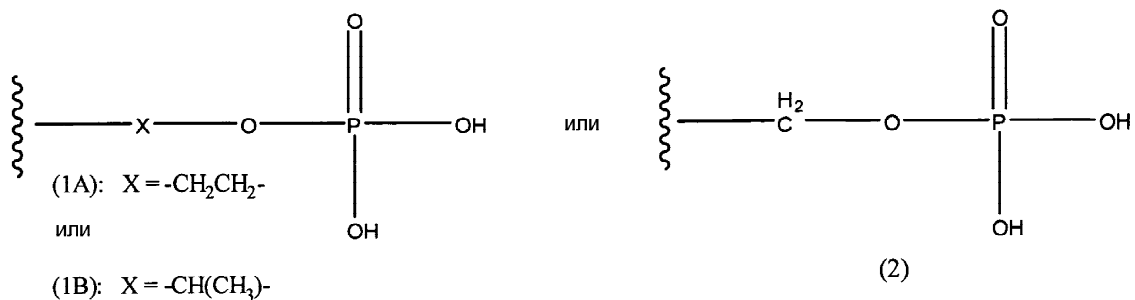
R^2 выбирают из группы, состоящей из водорода, $=O$, гидроксила, замещенного или незамещенного C_1-C_{10} алкила и C_1-C_{10} алкокси, C_1-C_{10} алканата, C_2-C_{10} алкоксиалкила;

R^3 обозначает фрагмент пролекарства (1A), (1B) или (2);

X^- обозначает фармацевтически приемлемый анион;

или любой его стереоизомер, соль, гидрат или сольват.

5. Способ снижения потенциала APD вызывать привыкание у индивидуума, нуждающегося в терапии APD, включающий введение индивидууму эффективного количества соединения, включающего фрагмент APD и фрагмент пролекарства формулы



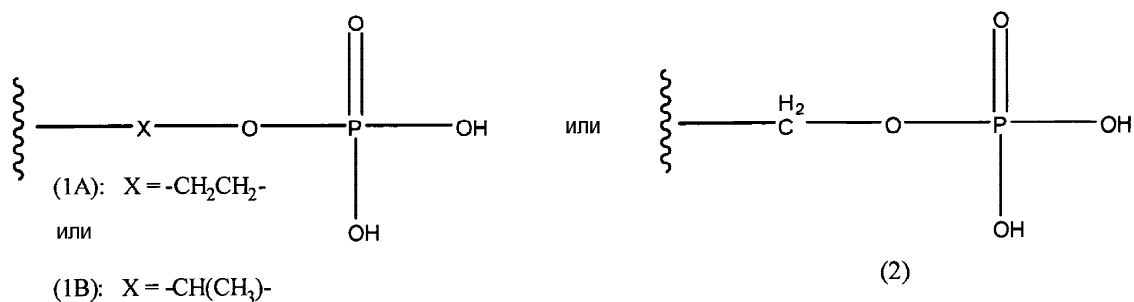
или любых его стереоизомера, соли, гидрата или сольвата, причем указанное пролекарство обеспечивает в меньшей степени способность вызывать привыкание, в сравнении с исходным APD.

6. Способ по п.5, где указанное пролекарство выбирают из пролекарства формул (I)-(IX), описанных выше, или любых его стереоизомера, соли, гидрата или сольвата.

7. Соединение по п.1, где указанный фрагмент пролекарства представлен

формулой (1A) или (1B).

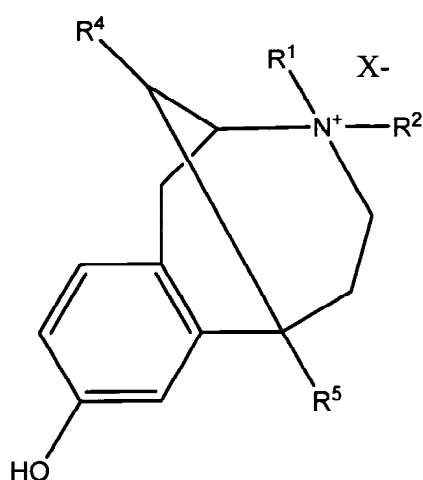
8. Набор, включающий (а) опиоидное пролекарство, включающее опиоидный фрагмент и фрагмент пролекарства формулы



и (б) инструкции по применению для лечения предотвращения или задержки начала действия и/или усиления боли.

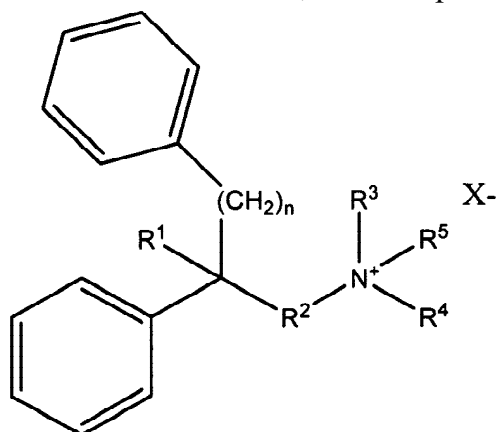
9. Фармацевтическая композиция, включающая (а) соединение по п.1 и (б) фармацевтически приемлемый носитель.

10. Соединение по п.1, которое представлено формулой (IV)



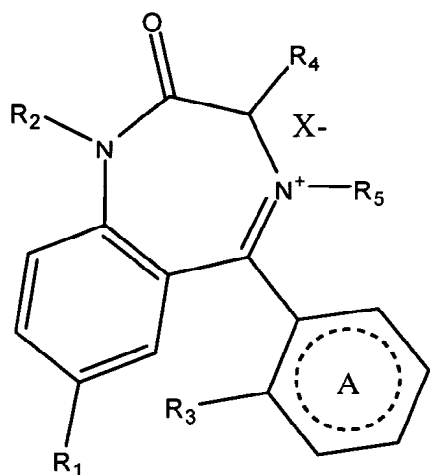
где R^4 и R^5 независимо обозначают алкил; R^2 обозначает фрагмент пролекарства (1A), (1B) или (2); R^1 обозначает алкарил или алкенил и X^- обозначает фармацевтически приемлемый анион, и любые его стереоизомер, соль, гидрат или сольват.

11. Соединение по п.1, где которое представлено формулой (V)



где R^1 обозначает алканоат или карбонилалкил; R^2 , R^3 и R^4 независимо обозначают замещенный или незамещенный алкил; R^5 обозначает фрагмент пролекарства (1A), (1B) или (2); n равно целому числу от 1 до 10 и X^- обозначает фармацевтически приемлемый анион, и любые его стереоизомер, соль, гидрат или сольват.

12. Соединение по п.1, которое представлено формулой (VI)



где R^1 выбирают из группы, состоящей из брома, хлора и нитрогруппы;

R^2 выбирают из группы, состоящей из водорода и метила;

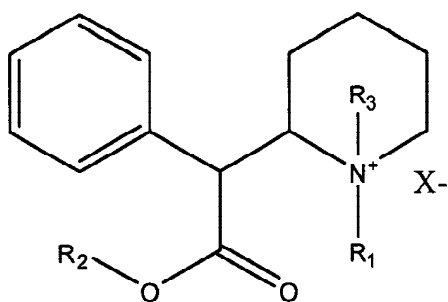
R^3 выбирают из группы, состоящей из водорода и фтора;

R^4 выбирают из группы, состоящей из водорода и карбоксила;

R^5 обозначает фрагмент пролекарства (1A), (1B) или (2);

или любые его стереоизомер, соль, гидрат или сольват.

13. Соединение, которое представлено формулой (VII)



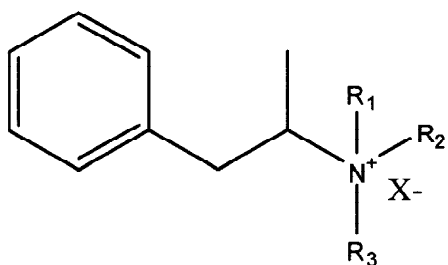
где R^1 обозначает водород;

R^2 обозначает метил;

R^3 обозначает фрагмент пролекарства (1A), (1B) или (2);

или любые его стереоизомер, соль, гидрат или сольват.

14. Соединение, которое представлено формулой (VIII)



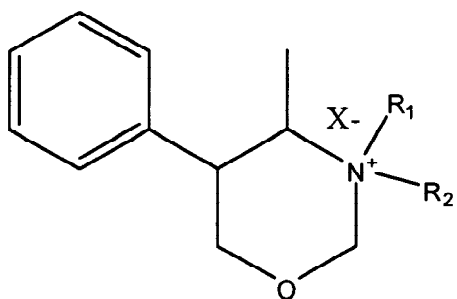
где R^1 выбирают из группы, состоящей из водорода и метила;

R^2 обозначает водород;

R^3 обозначает фрагмент пролекарства (1A), (1B) или (2);

или любые его стереоизомер, соль, гидрат или сольват.

15. Соединение, которое представлено формулой (IX)



где R^1 выбирают из группы, состоящей из водорода и метила;
 R^2 обозначает фрагмент пролекарства (1A), (1B) или (2);
 или любые его стереоизомер, соль, гидрат или сольват.

RU 2009125597 A

RU 2009125597 A