



(19) **UA** ⁽¹¹⁾ **67 774** ⁽¹³⁾ **C2**
(51)МПК ⁷ **A 61K 31/166, 31/167,**
31/4184, A 61P 11/06

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 2000116723, 21.05.1999

(24) Дата начала действия патента: 15.07.2004

(30) Приоритет: 22.05.1998 US 60/086,494

(46) Дата публикации: 15.07.2004

(86) Заявка РСТ:
РСТ/US99/11490, 19990521

(72) Изобретатель:

Сьоркар Джагадиш, US,
Ричардз Марк Л., US,
Кемпбелл Майкл Дж., US,
Меджор Майкл В., US

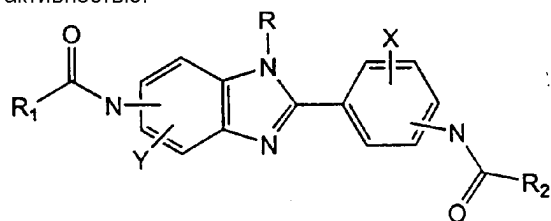
(73) Патентовладелец:

АВАНИР ФАРМАСЬЮТИКЕЛЗ, US

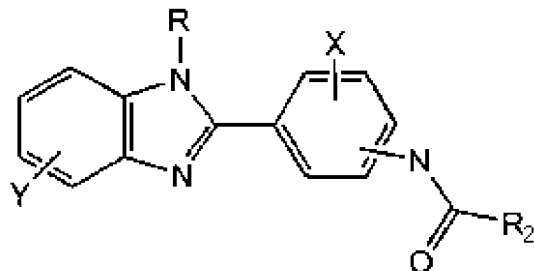
(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИЛИ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ, СВЯЗАННОЙ С ПОВЫШЕННЫМИ УРОВНЯМИ ИММУНОГЛОБУЛИНА Е У МЛЕКОПИТАЮЩИХ

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицины, в частности к фармацевтической композиции для лечения или предотвращения аллергической реакции, связанной с повышенными уровнями иммуноглобулина Е. В состав композиции входит одно или несколько соединений общей формулы (А) или (Б). Композиция обладает повышенной активностью.



(A)



(B).

Официальный бюллетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2004, N 7, 15.07.2004. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.



(19) **UA** ⁽¹¹⁾ **67 774** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **A 61K 31/166, 31/167,**
31/4184, A 61P 11/06

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: 2000116723, 21.05.1999

(24) Effective date for property rights: 15.07.2004

(30) Priority: 22.05.1998 US 60/086,494

(46) Publication date: 15.07.2004

(86) PCT application:
PCT/US99/11490, 19990521

(72) Inventor:

Sjorkar Dzagadish, US,
Richards Mark L., US,
Campbell Michael J., US,
Major Michael V., US

(73) Proprietor:

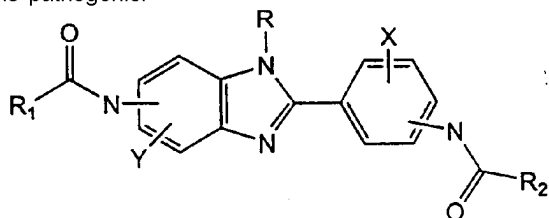
AVANIR PHARMACEUTICALS, US

(54) **DRUG FORMULATION FOR TREATING OR PREVENTING ALLERGIC REACTIONS RELATED TO IgE INCREASE IN MAMMALS**

(57) Abstract:

The present invention is directed to small molecule inhibitors of the IgE response to allergens which are useful in the treatment of allergy and/or asthma or any diseases where IgE is pathogenic.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2004, N 7, 15.07.2004. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.





(19) **UA** ⁽¹¹⁾ **67 774** ⁽¹³⁾ **C2**
(51)МПК ⁷ **A 61K 31/166, 31/167,**
31/4184, A 61P 11/06

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВИНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
2000116723, 21.05.1999

(24) Дата набуття чинності: 15.07.2004

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької
конвенції : 22.05.1998 US 60/086,494

(46) Публікація відомостей про видачу патенту
(деклараційного патенту): 15.07.2004

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки
відповідно до договору РСТ:
PCT/US99/11490, 19990521

(72) Винахідник(и):

Сьоркар Джагадіш , US,
Річардз Марк Л. , US,
Кемпбелл Майкл Дж. , US,
Меджор Майкл В. , US

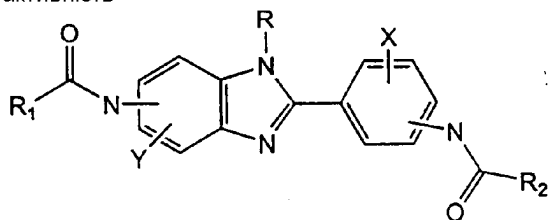
(73) Власник(и):

АВАНІР ФАРМАСЬЮТИКЕЛЗ, US

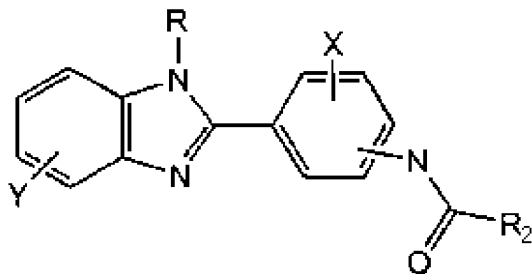
(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АБО ЗАПОБІГАННЯ АЛЕРГІЧНІЙ РЕАКЦІЇ,
ПОВ'ЯЗАНИЙ З ПІДВИЩЕНИМИ РІВНЯМИ IgE У ССАВЦЯ

(57) Реферат:

Винахід відноситься до області медицини і
стосується фармацевтичної композиції для
лікування або запобігання алергічній реакції,
пов'язаній з підвищеними рівнями імуноглобуліну
Е, що містить одну або декілька сполук загальної
формули (А) або (Б). Композиція має підвищену
активність



, (A)



(Б).

Опис винаходу

Даний винахід відноситься до низькомолекулярних інгібіторів реакції IgE (імуно-глобуліну Е) на алергени, корисних при лікуванні алергії і/або астми або будь-яких захворювань, для яких IgE є патогенним.

За оцінками, астмою страждають 10 мільйонів чоловік у Сполучених Штатах, тобто приблизно 5% населення. Оцінювані витрати на астму в Сполучених Штатах перевищують 6 мільярдів доларів. Приблизно 25% пацієнтів з астмою, що звертаються за швидкою допомогою, потребують госпіталізації, а більша частина загальних прямих медичних витрат йде на стаціонарне лікарняне лікування (швидку допомогу) на суму більше як 1,6 мільярда доларів (Kelly, Pharmacotherapy 12:13S-21S (1997)).

У відповідності з Національним оглядом амбулаторної охорони здоров'я, на астму припадає 1% всіх амбулаторних відвідувань, і це захворювання продовжує залишатися важливою причиною пропусків школи у дітей. Незважаючи на поліпшення розуміння процесу захворювання і кращі ліки, захворюваність астмою і смертність від астми в США і в усьому світі продовжує зростати (Міністерство охорони здоров'я і гуманітарних служб США; 1991, публікація № 91-3042). Таким чином, астма являє собою серйозну загрозу здоров'ю суспільства.

Патофізіологічні процеси, що викликають виникнення астматичного епізоду, можуть бути розділені на дві фази, обидві відрізняє бронхоконстрикція, що викликає утруднення дихання, здавлювання грудей і задишку. Астматична реакція першої, ранньої фази, вшивається алергенами, подразниками або фізичним навантаженням. Алергени поперечно зв'язують молекули імуноглобуліну Е (IgE), зв'язані з рецепторами на тучних клітинах, примушуючи їх вивільняти певну кількість раніше сформованих медіаторів запалення, у тому числі гістаміну. До додаткових ініціаторів відносяться осмотичні зміни в тканинах дихальних шляхів після фізичного навантаження або вдихання холодного сухого повітря. Реакція другої, пізньої фази, характеризується інфільтрацією активованих еозинофілів і інших запальних клітин у тканини дихальних шляхів, епітеліальним злущуванням і присутністю в дихальних шляхах дуже в'язкого слизу. Порушення, викликане цією запальною реакцією, залишає дихальні шляхи під первинним впливом або сенсibiliзованими, так що для викликання подальших симптомів астми потребуються менші ініціалізатори.

Для паліативного лікування астми доступно декілька ліків; проте, їхня ефективність сильно варіюється. Короткодійні b2-адренергічні агоністи, тербуталін і альбутерол, що довгий час є основою лікування астми, діють насамперед у ході ранньої фази як бронходилататори. Більш нові довгодійні b2-агоністи, салметерол і формотерол, можуть зменшувати бронхоконстрикторний компонент пізньої реакції. Проте, оскільки b2-агоністи не мають значної протизапальної активності, вони не впливають на бронхіальну гіперреактивність.

Численні інші ліки націлені на специфічні аспекти ранньої або пізньої астматичної реакції. Наприклад, антигістаміни, такі як лоратадин, інгібують ранні опосередковані гістаміном запальні реакції. Деякі з більш нових антигістамінів, такі, як азеластин і кетотифен, можуть мати і протизапальний, і слабкий бронходилататорний ефект, але вони в даний момент не мають встановленої ефективності при лікуванні астми. Такі інгібітори фосфодіестерази, як теофілін/ксантини можуть послаблювати пізні запальні реакції, але немає очевидних підтверджень того, що ці сполуки зменшують бронхіальну гіперреактивність. Такі антихолінергіки, як іпратопіум бромід, використовувані у випадках гострої астми для інгібування важкого звуження бронхів, не впливають на запалення ранньої і пізньої фази, не впливають на бронхіальну гіперреактивність, а тому не відіграють ніякої ролі в хронічній терапії.

Кортикостероїдні ліки, такі як будесонід, є найбільше сильними протизапальними агентами. Інгібітори вивільнення медіатору запалення, такі як кромолін і недокроміл, діють шляхом стабілізації тучних клітин і, тим самим, інгібування запальної реакції на алерген у пізній стадії. Таким чином, кромолін і недокроміл, як і інші кортикостероїди, зменшують бронхіальну гіперреактивність шляхом мінімізації сенсibiliзуючого ефекту запального порушення дихальних шляхів. На жаль, ці протизапальні агенти не дають ефекту бронхорозширення.

Розробляються декілька нових агентів, що інгібують специфічні аспекти астматичного запалення. Наприклад, антагоністи лейкотриєнового рецептора (ICI-204, 219, accolate) специфічно інгібують опосередкований лейкотриєнами вплив. Лейкотриєни беруть участь і у виникненні запалення дихальних шляхів, і в бронхоконстрикції.

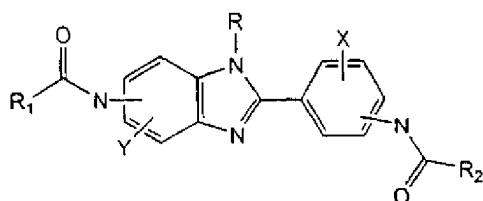
Таким чином, незважаючи на те, що в даний час доступна велика кількість ліків для лікування астми, ці сполуки насамперед паліативні і/або мають значні побічні ефекти. Отже, були б найвищою мірою бажані нові терапевтичні підходи, націлені на причину, що лежить у основі, а не на каскад симптомів. Астма й алергія мають загальну залежність від опосередкованих IgE подій. Зрозуміло, відомо, що надлишкове вироблення IgE є основною причиною алергій у цілому й алергічної астми зокрема (Duplantier and Cheng, Ann. Rep. Med. Chem. 29:73-81 (1994)). Таким чином, сполуки, що знижують рівні IgE, можуть бути ефективними при лікуванні причини, що лежить в основі астми й алергії.

Жодна із сучасних терапій не усуває надлишковий циркулюючий IgE. Гіпотеза про те, що зниження IgE плазми може зменшити алергічну реакцію, була підтверджена недавніми клінічними результатами з химеричним Анти-IgE антитілом CGP-51901 і рекомбінантним олюденним моноклональним антитілом rhuMAB-E25. Дійсно, три компанії, Tanox Biosystems Inc., Genentech Inc. і Novartis AG спільно працюють над розробкою олюдненого Анти-IgE антитіла (BioWorld Today, February 26, 1997, p.2), що буде лікувати алергію й астму шляхом нейтралізації надлишкового IgE. Компанія Tanox вже успішно провела тестування Анти-IgE антитіла CGP-51901, що зменшувало вагу і тривалість назальних симптомів алергічного риніту у фазі II тесту на 155 пацієнтах

(Scrip №2080, Nov. 24, 1995, p. 26) Компанія Genentech нещодавно розкрила позитивні результати тестів фаз II/III на 536 пацієнтах рекомбінантного олюдненого моноклонального антитіла rhuMAB-E25 (BioWorld Today, November 10, 1998, p.1). Це антитіло rhuMAB-E25, що вводиться шляхом ін'єкції (вища доза 300мг кожні 2-4 тижні за необхідністю), забезпечувало 50%-не зниження кількості днів, коли пацієнту були потрібні додаткові невідкладні медикаменти (антигістаміни і протинабрякові засоби), у порівнянні з плацебо. Одержання додаткових даних щодо цього продукту передбачається в 2000 році. Позитивні результати тестів Анти-IgE антитіла показують, що терапевтичні стратегії, спрямовані на знижуюче регулювання IgE, можуть бути ефективними.

Розкриття винаходу

Дійсний винахід розглядає сімейство родинних сполук для використання при лікуванні стану, зв'язаного з надлишковим рівнем IgE. Бензимидазолові інгібітори IgE відповідно до дійсного винаходу представлені родовою формулою:

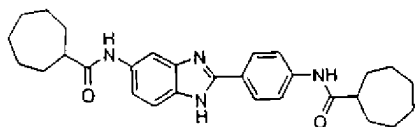
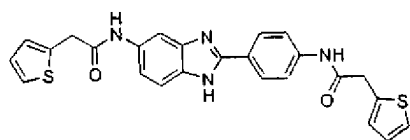
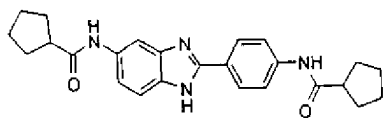
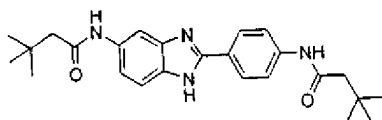
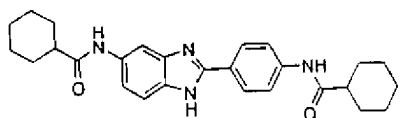


у якій X і Y незалежно вибираються з групи, що складається з H, алкілу, алкоксигрупи, арилу, заміщеного арилу, гідроксигрупи, галогену, аміногрупи, алкіламіногрупи, нітрогрупи, ціаногрупи, CF₃, OCF₃, CONH₂, CONHR і NHCOR₁. R вибирається з групи, що складається з H, CH₃, C₂H₅, C₃H₇, C₄H₉, CH₂Ph і CH₂C₆H₄-F(p-). R₁ і R₂ вибираються незалежно з групи, що складається з алкілу, циклоалкілу, заміщеного циклоалкілу, багатокільцевого циклоалкілу, аліфатичних сполук із зчепленими кільцями, циклопропілу, заміщеного циклопропілу, циклобутилу, заміщеного циклобутилу, циклопентилу, заміщеного циклопентилу, циклогексилу, заміщеного циклогексилу, циклогептилу, заміщеного циклогептилу, біциклогептилу, біциклооктилу, біциклононілу, заміщеного біциклоалкілу, адамантилу, заміщеного адамантилу і тому подібного. Заміщеннями є алкіл, арил, CF₃, CH₃, OCH₃, OH, CN, COOR, COOH тощо.

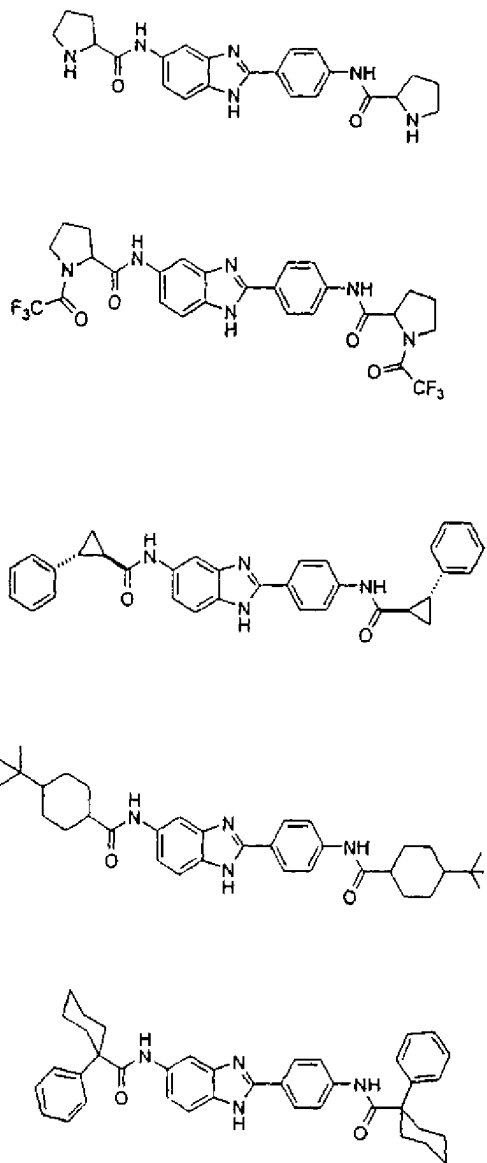
Відповідно до ще одного аспекту винаходу розглядається сполука для використання при лікуванні алергічного стану, що містить діациловий бензимидазоловий інгібітор IgE, розкритий вище, і щонайменше один додатковий активний інгредієнт, об'єднані у фармацевтично прийнятному розріджувачі. Додаткові активні інгредієнти можуть вибиратися з групи, що складається з короткодійних b2-адренергічних агоністів, таких як тербуталін і альбутерол, довгодійних b2-адренергічних агоністів, таких як салметерол і формотерол, антигістамінів, таких як лоратадин, азеластан і кетотифен, інгібіторів фосфодіестерази, антихолінергічних агентів, кортикостероїдів, інгібіторів вивільнення запального медіатора або антагоністів лейкотриєнового рецептора.

Відповідно до ще одного аспекту винаходу розглядається сімейство діацилових бензимидазолових сполук для використання при лікуванні алергічного стану, що містить такі види:

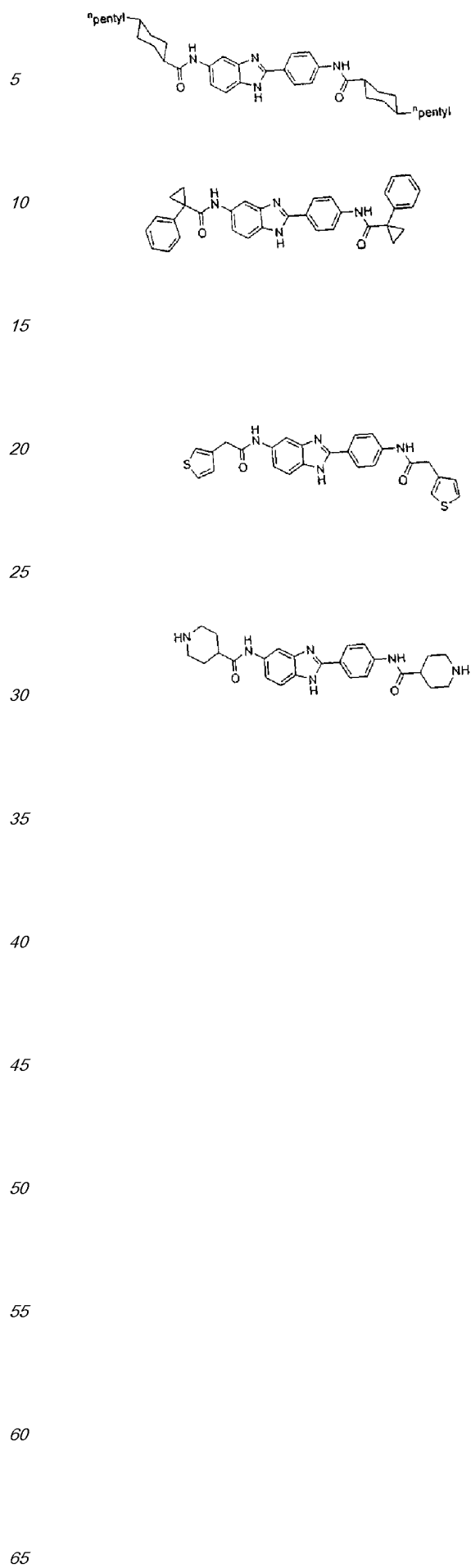
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



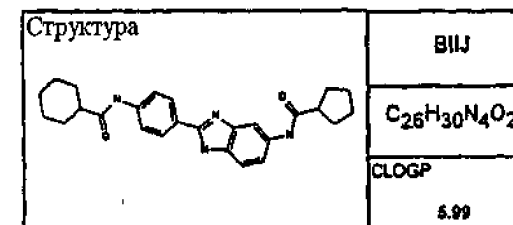
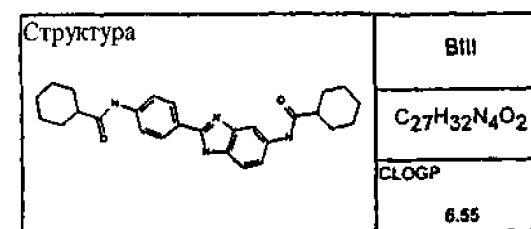
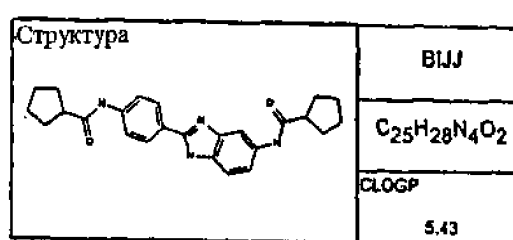
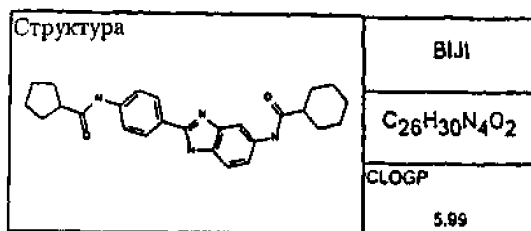
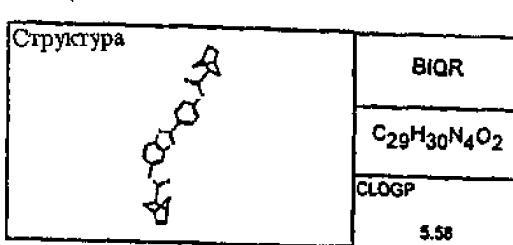
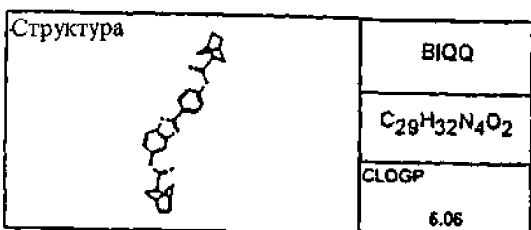
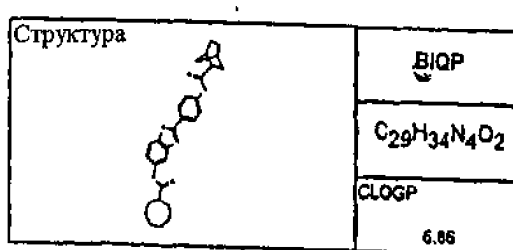
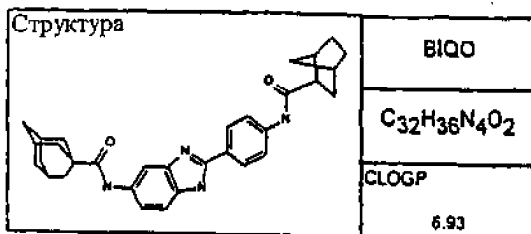
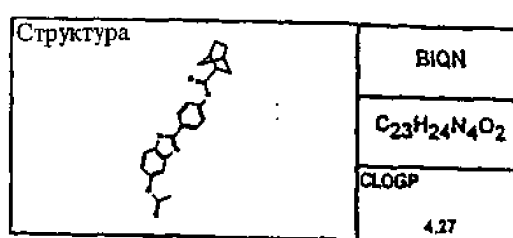
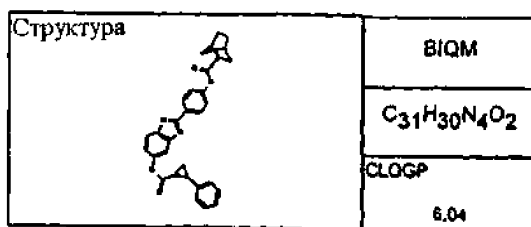
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



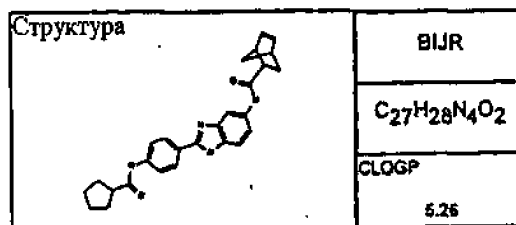
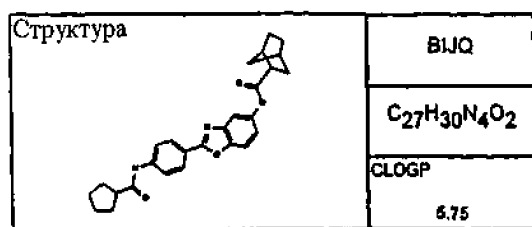
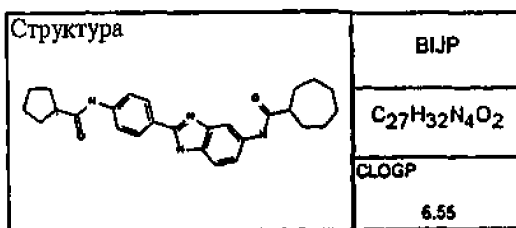
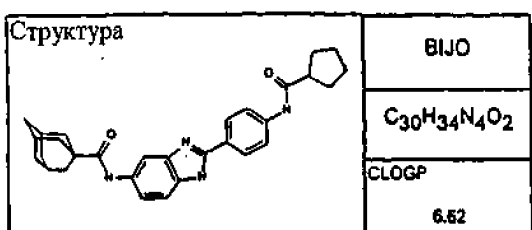
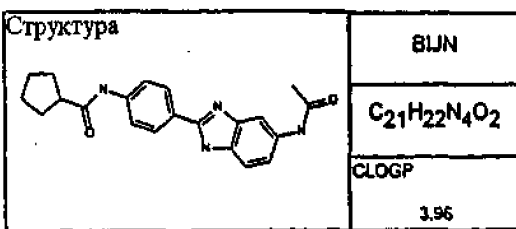
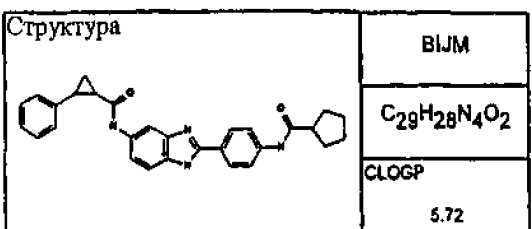
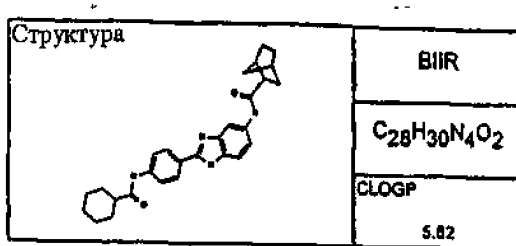
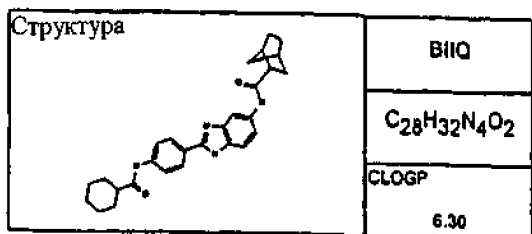
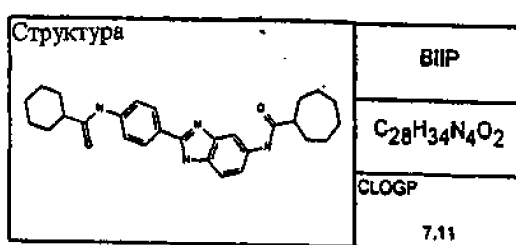
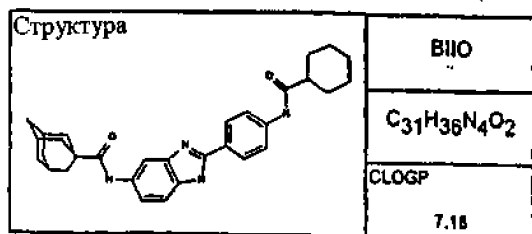
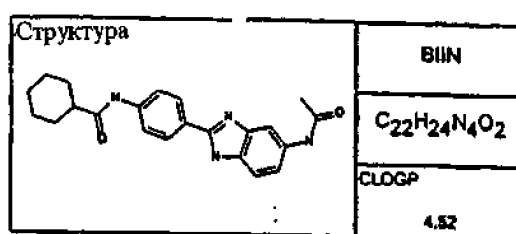
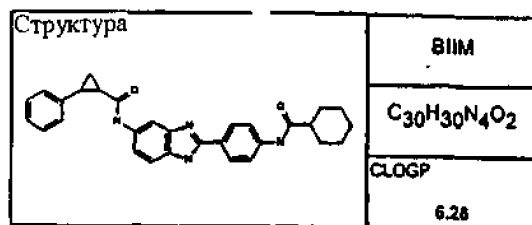
U A 6 7 7 7 4 C 2

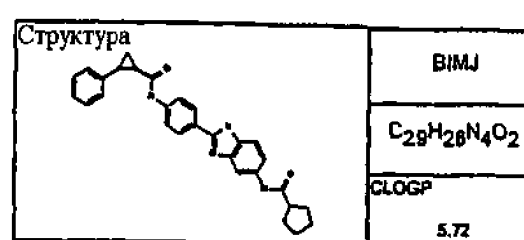
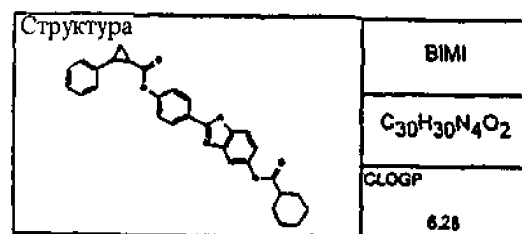
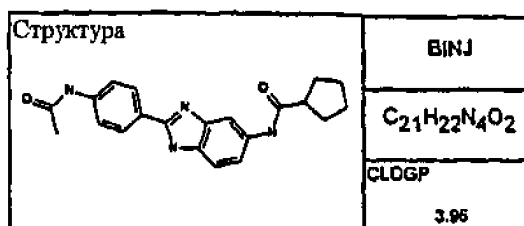
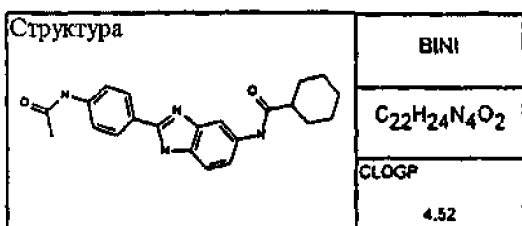
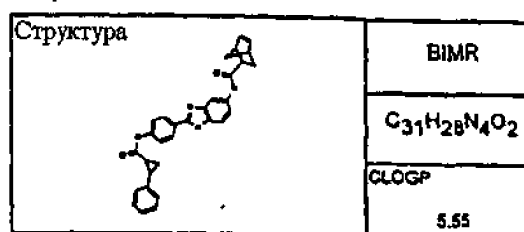
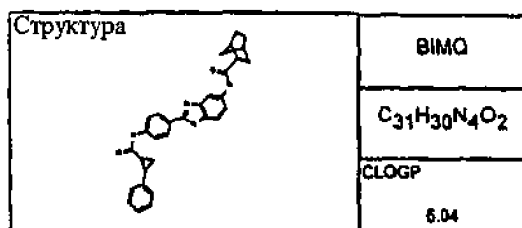
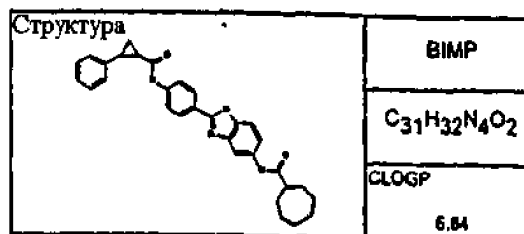
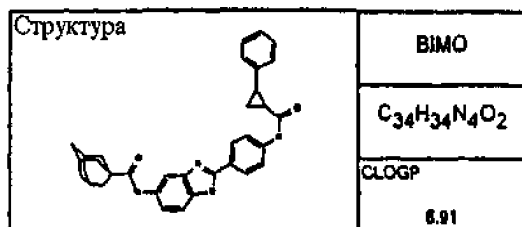
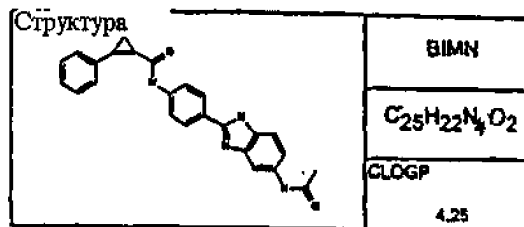
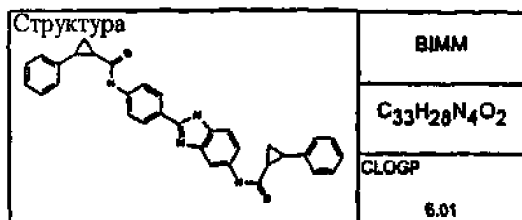


U A 6 7 7 7 4 C 2

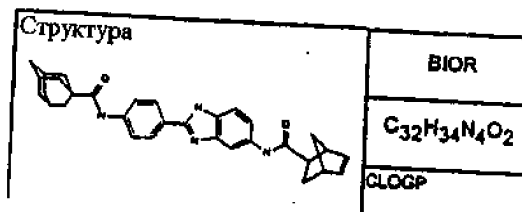
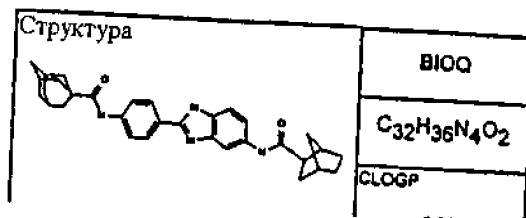
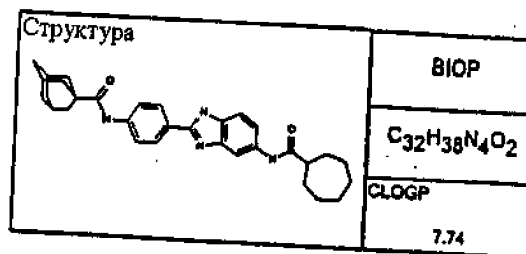
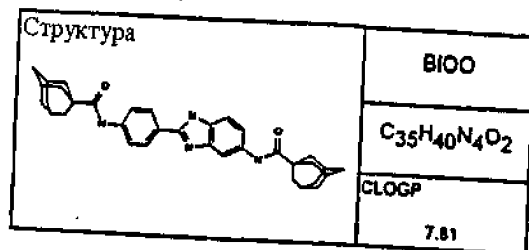
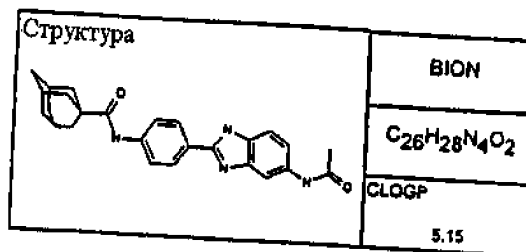
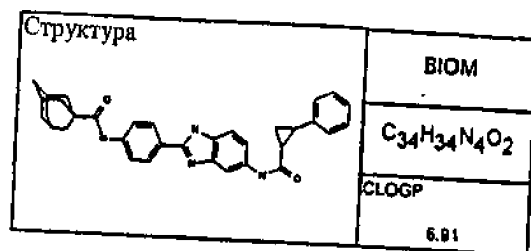
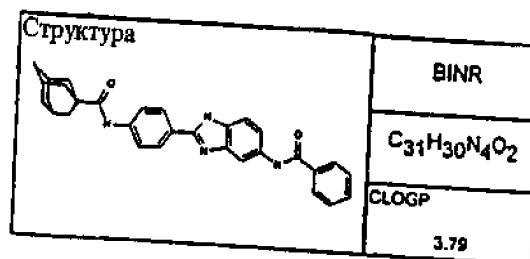
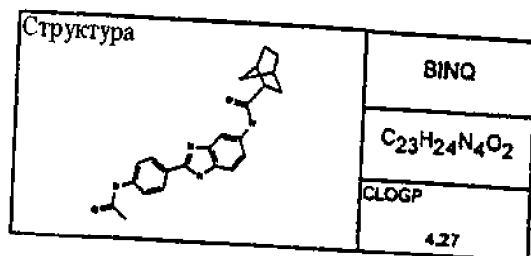
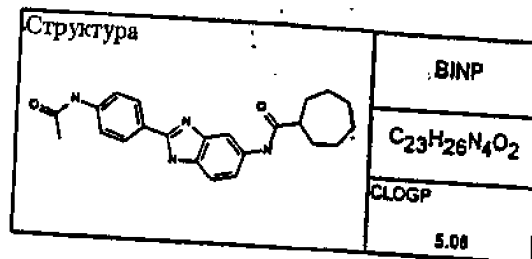
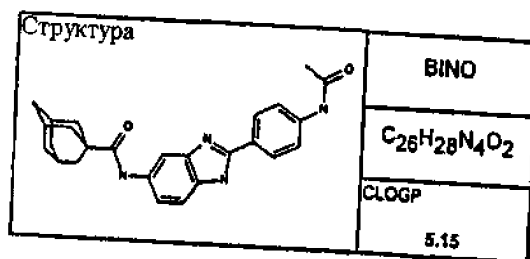
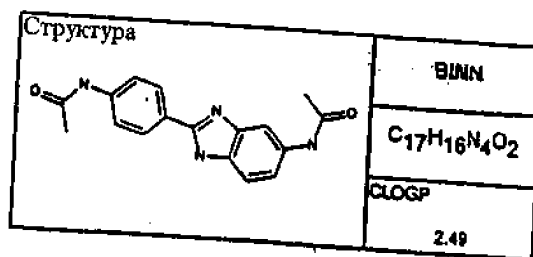
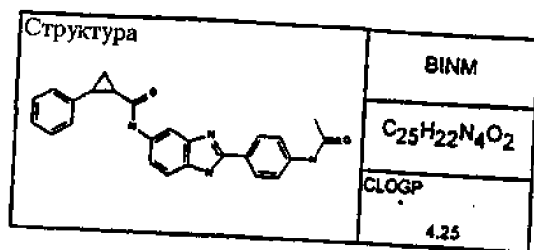


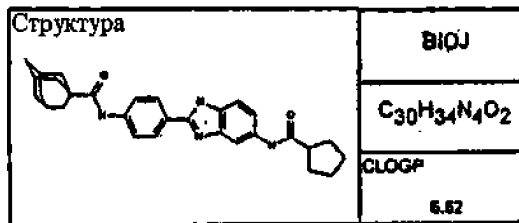
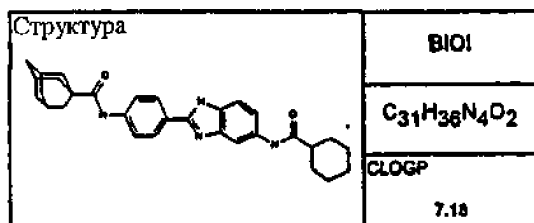
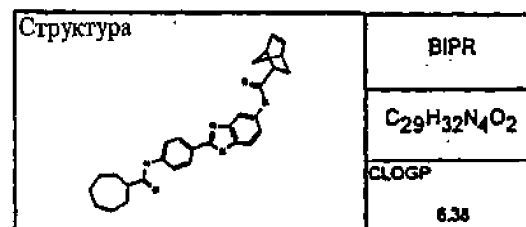
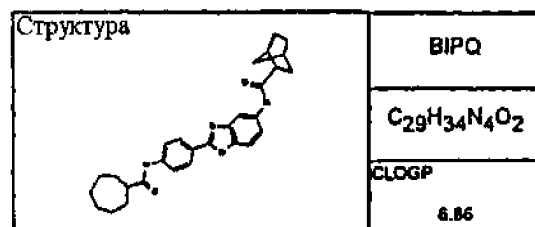
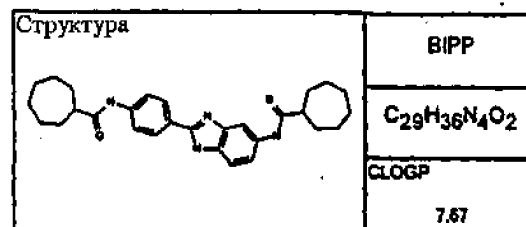
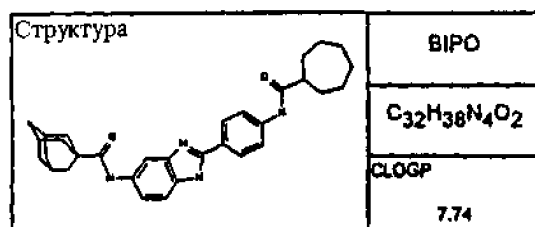
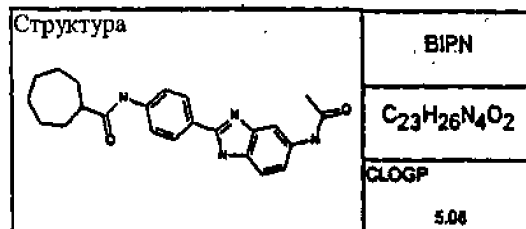
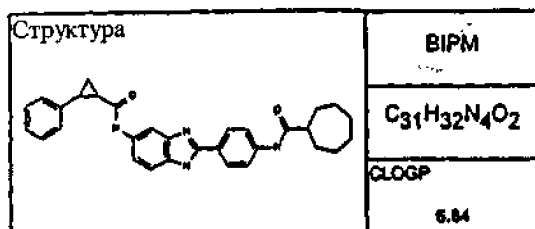
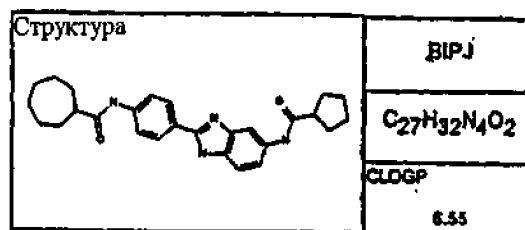
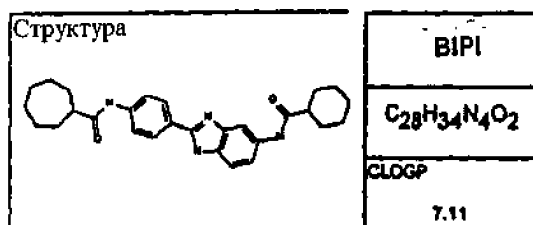
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

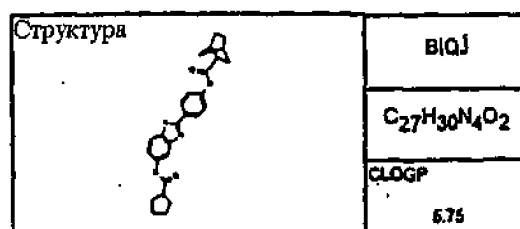
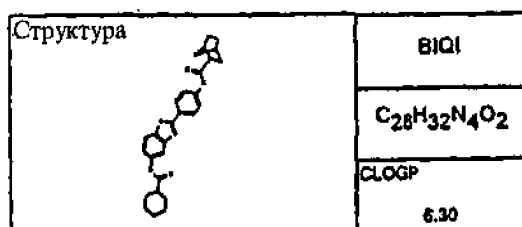
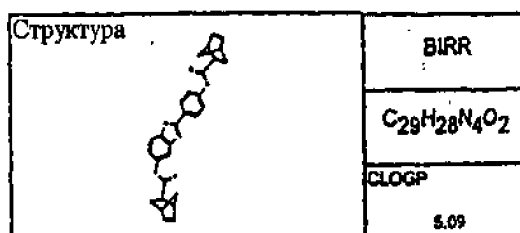
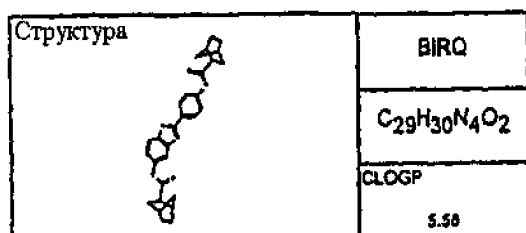
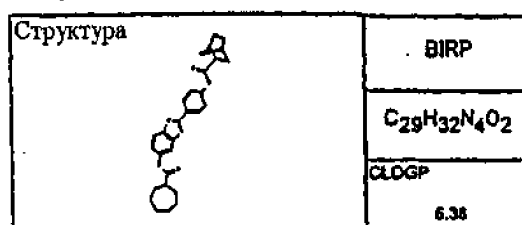
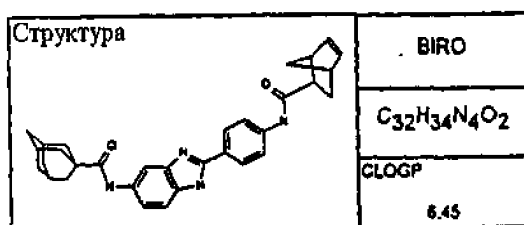
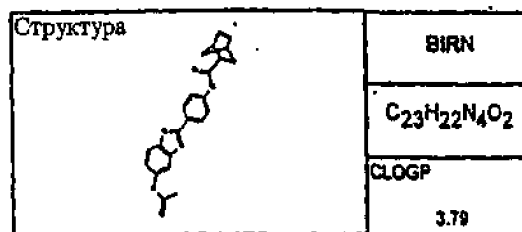
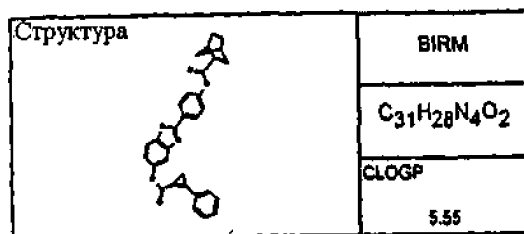
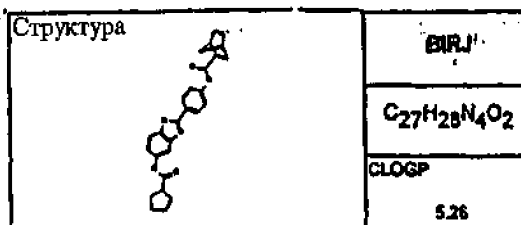
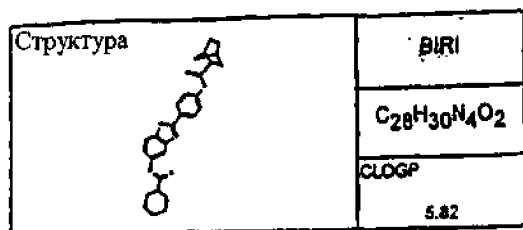




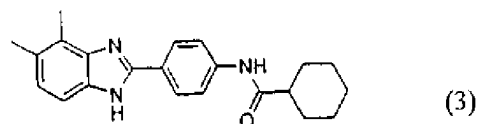
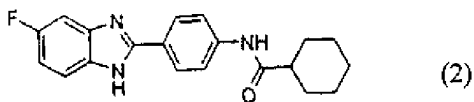
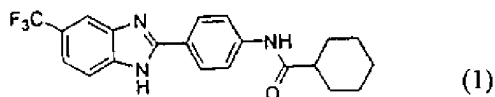
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



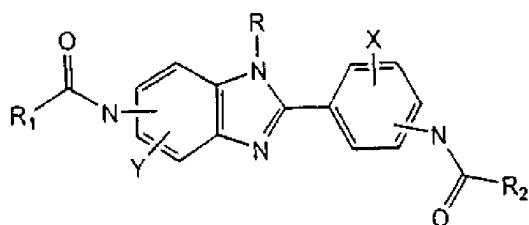




Відповідно до ще одного аспекту дійсного винаходу розглядається моноацильований варіант розглянутого роду. Розглядаються декілька видів асиметричних моноацилових бензimidазолових сполук. Ці види мають такі формули:

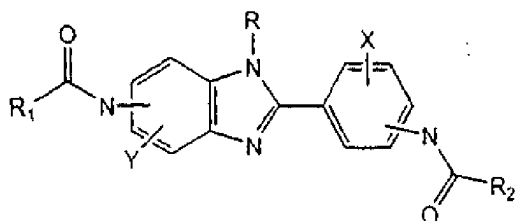


Відповідно до ще одного аспекту дійсного винаходу розглядається спосіб приготування медикаменту для лікування стану, пов'язаного з надлишковим рівнем IgE. Ця сполука має формулу:



у якій X і Y незалежно вибираються з групи, що складається з H, алкілу, алкоксигрупи, арилу, заміщеного арилу, гідроксигрупи, галогену, аміногрупи, алкіламіногрупи, нітрогрупи, ціаногрупи, CF₃, OCF₃, CONH₂, CONHR і NHCOR₁. R вибирається з групи, що складається з H, CH₃, C₂H₅, C₃H₇, C₄H₉, CH₂Ph і CH₂C₆H₄-F(p-). R₁ і R₂ вибираються незалежно з групи, що складається з алкілу, циклоалкілу, заміщеного циклоалкілу, багатокільцевого циклоалкілу, аліфатичних сполук із зчепленими кільцями, циклопропілу, заміщеного циклопропілу, циклобутилу, заміщеного циклобутилу, циклопентилу, заміщеного циклопентилу, циклогексилу, заміщеного циклогексилу, циклогептилу, заміщеного циклогептилу, біциклогептилу, біциклооктилу, біциклононілу, заміщеного біциклоалкілу, адамантилу і заміщеного адамантилу, у якій заміщення вибираються з групи, що складається з алкілу, арилу, CF₃, CH₃, OCH₃, OH, CN, COOR і COOH.

Відповідно до ще одного аспекту дійсного винаходу розглядається спосіб лікування ссавця, що має стан, пов'язаний із надлишковим рівнем IgE. Спосіб містить прийом ссавцем кількості сполуки, достатньої для зменшення рівнів IgE у ссавця. Ця сполука має формулу:



у якій X і Y незалежно вибираються з групи, що складається з H, алкілу, алкоксигрупи, арилу, заміщеного арилу, гідроксигрупи, галогену, аміногрупи, алкіламіногрупи, нітрогрупи, ціаногрупи, CF₃, OCF₃, CONH₂, CONHR і NHCOR₁. R вибирається з групи, що складається з H, CH₃, C₂H₅, C₃H₇, C₄H₉, CH₂Ph і CH₂C₆H₄-F(p-). R₁ і R₂ вибираються незалежно з групи, що складається з алкілу, циклоалкілу, заміщеного циклоалкілу, багатокільцевого циклоалкілу, аліфатичних сполук із зчепленими кільцями, циклопропілу, заміщеного циклопропілу, циклобутилу, заміщеного циклобутилу, циклопентилу, заміщеного циклопентилу, циклогексилу, заміщеного циклогексилу, циклогептилу, заміщеного циклогептилу, біциклогептилу, біциклооктилу, біциклононілу, заміщеного біциклоалкілу, адамантилу і заміщеного адамантилу, у якій заміщення вибираються з групи, що складається з алкілу, арилу, CF₃, CH₃, OCH₃, OH, CN, COOR і COOH.

У варіанті розкритого вище способу щонайменше один додатковий активний інгредієнт може прийматися разом з прийомом сполуки. Додатковий активний інгредієнт може об'єднуватися зі згаданою сполукою у фармацевтично прийнятному розріджувачі і разом прийматися ссавцем. Додатковим активним інгредієнтом може бути короткодійний b2-адренергічний агоніст, обраний із групи, що складається з тербуталіну й альбутеролу. У однім із варіантів додатковим активним інгредієнтом може бути довгодійний b2-адренергічний агоніст, вибраний із групи, що складається із салметеролу і формотеролу, або антигістамін, вибраний із групи, що складається з лоратадину, азеластину і кетотифену. У ще однім варіанті додатковим активним інгредієнтом

може бути інгібітор фосфодіестерази, антихолінергічний агент, кортикостероїд, інгібітор вивільнення запального медіатора або антагоніст лейкотриєнового рецептора.

Сполука переважно приймається дозами розміром від приблизно 0,01мг до приблизно 100мг на кілограм маси тіла в день розділеними дозами згаданої сполуки протягом щонайменше двох послідовних днів із регулярними періодичними інтервалами.

Інші варіанти в рамках об'єму дійсного винаходу можуть бути більш повно зрозумілі з наступного докладного опису.

Докладний опис кращого виконання

Дійсний винахід спрямований на низькомолекулярні інгібітори IgE (синтезу і/або вивільнення), що корисні при лікуванні алергії і/або астми або будь-яких захворювань, у яких IgE є патогенним. Конкретні розглянуті тут сполуки були ідентифіковані за їхньою спроможністю до пригнічення рівнів IgE як у *ex vivo* тестах, так і в *in vivo* тестах. Розробка й оптимізація режимів клінічного лікування може бути простежена фахівцями з описаних нижче тестів *ex vivo* і *in vivo*.

Тест *Ex Vivo*

Цей тест починається з ініціювання антигену *in vivo* і вимірює вторинні реакції антитіла *in vitro*. Основний протокол був задокументований і оптимізований для діапазону параметрів, у тому числі: доза антигену для ініціювання і тимчасовий проміжок після ініціювання, кількість культивованих *in vitro* клітин, концентрації антигену для виявлення вторинної реакції IgE (і інших імуноглобулінів) *in vitro*, пробу фетальної бичачої сироватки (ФБС), що забезпечує оптимальну реакцію IgE *in vitro*, важливість CD4+ ініційованих Т-клітин і гаптен-специфічних В-клітин, а також специфічність тесту ELISA для IgE (Marcelletti and Katz, Cellular Immunology 135:471-489 (1991); включено сюди за допомогою посилання).

Реальний протокол, що використовувався для даного проекту, був адаптований для аналізу з більшою продуктивністю. Миші BALB/cByj були імунізовані внутріочеревинно за допомогою 10мкг DNP-KLH, абсорбованого на 4мг галунів, і вбивалися через 15 днів. Селезінки вилучалися і гомогенізувались у тканинному дефібрері, двічі промивалися і поміщувалися в DMEM, доповненому 10% ФБС, 100од/мл пеніциліну, 10мкг/мл стрептоміцину і 0,0005% 2-меркаптоетанолу. Були встановлені культури клітин селезінки (2-3 мільйони клітин/мл, 0,2мл/комірка у чотирьох екземплярах, 96-коміркові пластини) у присутності або відсутності DNP-KLH (10нг/мл). Тестові сполуки (2мкг/мл і 50нг/мл) добавлялися у культуру клітин селезінки, що містить антиген, і інкубувалися при 37°C протягом 8 днів в атмосфері 10% CO₂.

Поверхневий шар культури був зібраний через 8 днів, і були обмірені імуноглобуліни шляхом модифікації специфічного ізотип-селективного теста ELISA, описаного в Marcelletti and Katz (див. вище). Тест був модифікований для полегшення високої продуктивності. Пластини ELISA були підготовлені шляхом покриття DNP-KLH протягом ночі. Після блокування за допомогою альбуміну бичачої сироватки (АБС), аліквотна кількість поверхнього шару кожної культури розводилася (1:4 у фосфатно-буферному сольовому розчині (ФБСР) з АБС, азідом натрію і Tween 20), добавлялася на пластини ELISA і інкубувалася протягом ночі у зволоженому ящику при 4°C. Рівні IgE були підраховані після послідовних інкубацій із біотинильованим антимишачим IgE цапа (b-GAME), AP-стрептавідіном і субстратом.

Подібним чином був виміряний антигенно-специфічний IgG1, за винятком того, що поверхневий шар культури був розведений 200-кратно, а b-GAME був замінений на біотинильований антимишачий IgG1 цапа (b-GAMG1). IgG2a був виміряний у пластинах ELISA, що були покриті DNP-KLH із подальшим розведенням 1:20 поверхнього шару культури й інкубацією з біотинильованим антимишачим IgG2a цапа (b-GAMG2a). Кількість кожного ізотипу визначалася шляхом порівняння зі стандартною кривою. Рівень визначеності усього антитіла приблизно дорівнював 200-400пг/мл, і існувала крос-реактивність, в об'ємі менше 0,001%, із будь-яким іншим ізотипом Ig у ELISA для IgE.

Тест *In Vivo*

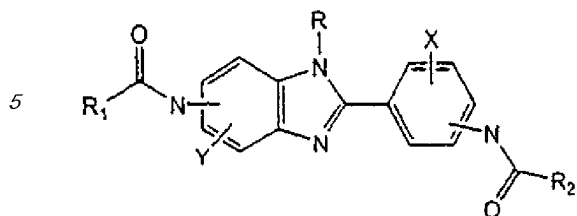
Сполуки, активність яких була виявлена в тесті *ex vivo* (вище), були додатково протестовані на активність при пригніченні реакцій IgE *in vivo*. Миші, що одержали опромінення низької дози до імунізації за допомогою носія, виявляли збільшену реакцію IgE на сенсibilізацію антигеном через 7 днів. Прийом тестових сполук робився безпосередньо перед і після сенсibilізації антигеном, вимірювалася спроможність даних ліків пригнічувати реакцію IgE. Порівнювалися рівні IgE, IgG1 і IgG2a у сироватці.

Самки мишей BALB/cByj опромінювалися дозою 250рад через 7 годин після початку денного світлового циклу. Через дві години миші імунізувалися внутріочеревинно за допомогою 2мкг KLH у 4мг галунів. Через 6 днів починалися ін'єкції ліків протягом від двох до семи днів, раз або два на день. Звичайно внутріочеревинні ін'єкції і пероральні примусові введення робилися у вигляді суспензій (150мкл/ін'єкція) у сольовому розчині з 10% етанолу і 0,25% метилцелюлози. Кожна група складалася з 5-6 мишей. На другий день прийому ліків вводилося 2мкг DNP-KLH внутріочеревинно в 4 мг галунів, безпосередньо після ранкової ін'єкції ліків. Мишам пускалася кров через 7-21 день після введення DNP-KLH.

Антиген-специфічні антитіла IgE, IgG1 і IgG2a вимірювалися за допомогою ELISA. Періорбітальні проби крові центрифугувалися при 14000об/хв протягом 10 хвилин, елементи, що піднялися на поверхню, розводилися п'ятикратно в сольовому розчині і знову центрифугувалися. Концентрації антитіла кожної проби крові визначалися за допомогою ELISA чотирьох розчинень (у трьох екземплярах) і порівнювалися зі стандартною кривою: анти-DNP IgE (1:100 до 1:800), анти-DNP IgG2a (1:100 до 1:800), і анти-DNP IgG1 (1:1600 до 1:12800).

Діацилові бензимидазолові інгібітори IgE

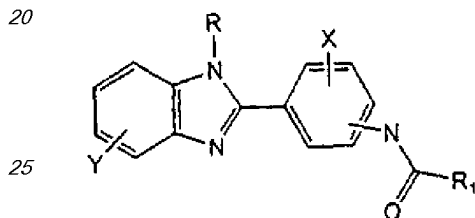
Було синтезовано декілька видів, що описуються родовою формулою, і була оцінена їхня ефективність при знижувачому регулюванні IgE у *ex vivo* і в *in vivo* тестах.



10 у якій X і Y незалежно вибираються з групи, що складається з H, алкілу, алкоксигрупи, арилу, заміщеного арилу, гідроксигрупи, галогену, аміногрупи, алкіламіногрупи, нітрогрупи, ціаногрупи, CF₃, OCF₃, CONH₂, CONHR і NHCOR₁. R вибирається з групи, що складається з H, CH₃, C₂H₅, C₃H₇ і C₄H₉, CH₂Ph і CH₂C₆H₄-F(p-). R₁ і R₂ вибираються незалежно з групи, що складається з алкілу, циклоалкілу, заміщеного циклоалкілу, багатокільцевого циклоалкілу, аліфатичних сполук із зчепленими кільцями, циклопропілу, заміщеного

15 циклопропілу, циклобутилу, заміщеного циклобутилу, циклопентилу, заміщеного циклопентилу, циклогексилу, заміщеного циклогексилу, циклогептилу, заміщеного циклогептилу, біцилогептилу, біциклооктилу, біциклононілу, заміщеного біциклоалкілу, адамантилу, заміщеного адамантилу і тому подібного. Заміщеннями є алкіл, арил, CF₃, CH₃, OCH₃, OH, CN, COOR, COOH тощо.

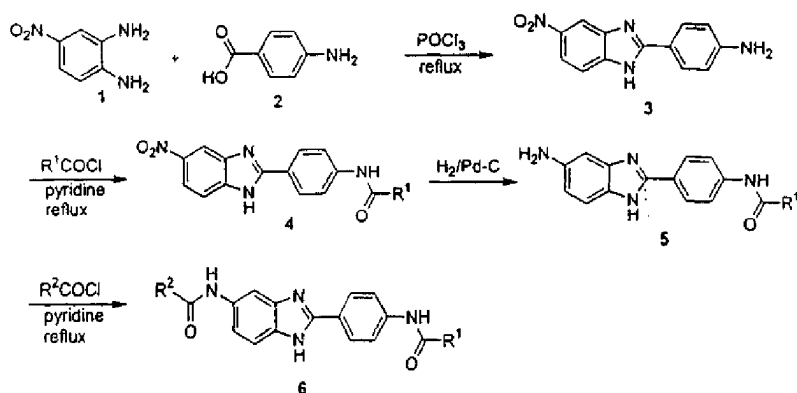
Ще одним зв'язаним родом є проілюстрований нижче моноацильований варіант:



X вибирається з групи, що складається з H, алкілу, алкоксигрупи, арилу, заміщеного арилу, гідроксигрупи, галогену, аміногрупи, алкіламіногрупи, нітрогрупи, ціаногрупи, CF₃, OCF₃, CONH₂, CONHR і NHCOR₁. Y вибирається з групи, що складається з моно-, ді- і тризаміщеного H, алкілу, алкоксигрупи, арилу, заміщеного арилу, гідроксигрупи, галогену, аміногрупи, алкіламіногрупи, нітрогрупи, ціаногрупи, CF₃, OCF₃, CONH₂, CONHR і NHCOR₁. R вибирається з групи, що складається з H, CH₃, C₂H₅, C₃H₇ і C₄H₉, CH₂Ph і CH₂C₆H₄-F(p-). R₁ вибирається з групи, що складається з алкілу, циклоалкілу, заміщеного циклоалкілу, багатокільцевого циклоалкілу, аліфатичних сполук із зчепленими кільцями, циклопропілу, заміщеного циклопропілу, циклобутилу, заміщеного циклобутилу, циклопентилу, заміщеного циклопентилу, циклогексилу, заміщеного циклогексилу, циклогептилу, заміщеного циклогептилу, біцилогептилу, біциклооктилу, біциклононілу, заміщеного біциклоалкілу, адамантилу, заміщеного адамантилу і тому подібного. Заміщеннями є алкіл, арил, CF₃, CH₃, OCH₃, OH, CN, COOR, COOH тощо.

Синтез комбінаторної бібліотеки

40 Діацильові бензimidазолові сполуки за дійсним винаходом були приготовлені за допомогою таких реакцій синтезу, у яких очікувані кислі хлориди вибираються з груп R₁ і R₂, приведених у Таблиці.



Синтез сполуки 3: 4-нітро-1,2-фенілендіамін (10г, 65,3ммоль) і 4-амінобензойна кислота (8,95г, 65,3ммоль) поміщалися в колбу з круглим дном, і повільно добавлявся оксихлорид фосфору (95мл). Реакційній суміші дозволяли перемішуватися в умовах відтоку. Через 18 годин реакції давали можливість остудитися, а потім повільно виливали на водно-крижану суміш у колбі Ерленмайера при енергійному перемішуванні. Випадав зеленувато-жовтий осад, що потім фільтрувався і промивався значною кількістю води. Залишок потім висушувався, даючи 16,9 г сирого очікуваного продукту. Мас-спектральний аналіз (позитивний іон) показав наявність сполуки 3.

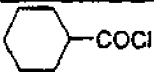
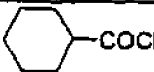
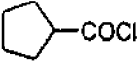
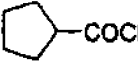
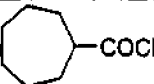
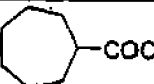
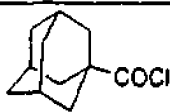
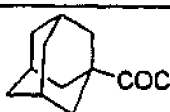
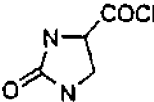
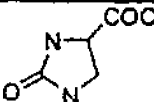
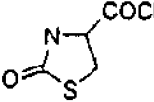
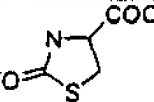
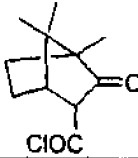
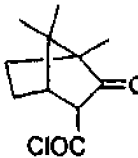
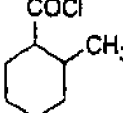
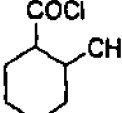
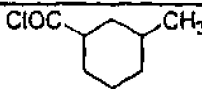
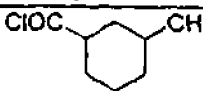
Синтез сполуки 4: Бензimidазол 3 (800мг, 3,14ммоль) розчинявся в сухому піридині (5мл) у скінтиляційній посудині, і повільно добавлялися очікувані кислі хлориди (1,1екв). Реакції проводилися в печі при 60°C. Через 16 годин реакція охолоджувалася до кімнатної температури, і добавлялася дистильована вода. Відбувалося

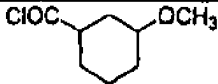
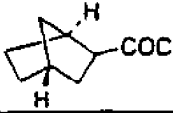
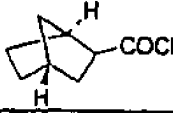
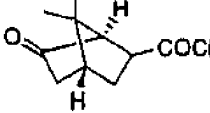
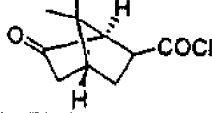
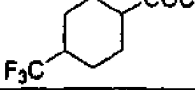
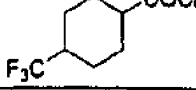
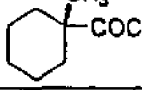
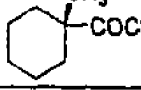
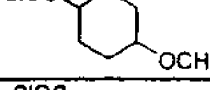
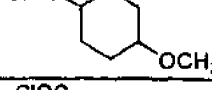
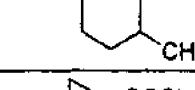
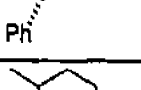
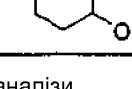
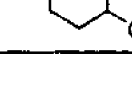
65 випадання осаду, що відфільтровувався, промивався водою і висушувався на повітрі. Водяний шар

екстрагувався за допомогою EtOAc (6x50мл), висушувався на безводному Na₂SO₄, а розчинник видалявся у вакуумі, даючи в результаті забарвлену тверду речовину. Шляхом позитивно-іонної мас-спектрографії було виявлено, що очікуваний моноацильований продукт присутній у початковому осаді, а також в органічному шарі. Тому отримані тверді залишки комбінувалися і використовувалися як такі для кроку відновлення.

Відновлення сполуки 4: Сирий моноацильований нітробензimidазол 4 (1,22г, 3,40ммоль) розчинявся в MeOH (20мл), і добавлялася мінімальна кількість THF для повного розчинення. Добавлялася каталітична кількість 10% Pd на C, і розчин дегазувався й лишався перемішуватися під тиском 3,4атм в атмосфері H₂ на 4 години. Після завершення реакції, за спостереженнями за допомогою тонкошарової хроматографії, реакційна суміш фільтрувалася через селіт, і розчинник видалявся при зниженому тискові до одержання 979мг сирого залишку.

Таблиця

	R1		R2
A		A	
B		B	
C		C	
D		D	
E		E	
F		F	
H		H	
I		I	
J		J	
K		K	
L		L	

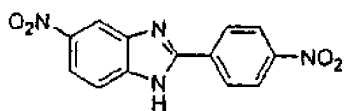
5	M		M	
	N		N	
10	O		O	
15	P		P	
20	Q		Q	
25	R		R	
	S		S	
30	T		T	
35	U		U	

Загальні органічні аналізи

HPLC/мас-спектрографічні дані були отримані за допомогою Gilson semi-prep HPLC з УФ-детектором Gilson 170 Diode Array і мас-спектрографічного детектора PE Sciex API 100LC. Детектор Waters 600E з УФ Waters 490E також використовувався для запису HPLC-даних. Сполуки елювалися градієнтом CH₃CN (з 0,0035 % TFA) і H₂O (із 0,01 % TFA) Обидва HPLC-інструменти використовували колони Advantage C18 60A 5μ 50мм x 4,6мм компанії Thomson Instrument Company. Мас-спектри були отримані шляхом прямої ін'єкції і електроаерозольної іонізації на мас-спектрографічному детекторі PE Sciex API 100LC. Тонкошарова хроматографія робилася за допомогою алюмінієвих прожарених покритих пластин Merck 60F-254 Флеш-хроматографія виконувалася на силікагелі Merck 60 (230-400 міш), купленому у фірмі EM Scientific.

Синтез симетричних діамідів

Симетричні діацилові бензимидазольні сполуки за дійсним винаходом у загальному випадку готувались із 2-(4-амінофеніл)-5-амінобензимидазолу, що утворювався шляхом відновлення 2-(4-нітрофеніл)-6-нітробензимидазолу.

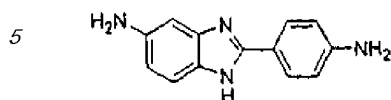


2-(4-нітрофеніл)-6-нітробензимидазол

Дінітробензимидазол готувався в такий спосіб суміш 4-нітрофенілєндіаміну (6,4г, 41,83ммоль) і 4-нітробензойної кислоти (7,86г, 47ммоль) розчинялася в POCl₃ (250мл) і нагрівалася для відтоку протягом 2 годин Реакційна суміш охолоджувалася, виливалася на лід і перемішувалася протягом 30 хвилин Тверда речовина, що утворилася, фільтрувалася і промивалася метанолом і бікарбонатом натрію для видалення кислоти, що не прореагувала, і лишалася висихати на ніч, даючи очікуваний продукт у вигляді коричневої твердої речовини (5,8г) Продукт визначався за допомогою електроаерозольної мас-спектрографії (температура плавлення >300°C).

2-(4-амінофеніл)-5-амінобензимидазол був приготовлений шляхом суспендування вищезгаданої твердої речовини (75г) у THF (75мл), до якої добавлявся Pd-C (10% Pd за вагою). Колба продувалася воднем і перемішувалася протягом ночі під скляним ковпаком із воднем. Тонкошарова хроматографія і мас-спектрографія показали, що початковий матеріал усе ще був у наявності, тому реакція була залишена продовжуватися протягом вихідних. Тонкошарова хроматографія показала завершення реакції, реакція фільтрувалася через

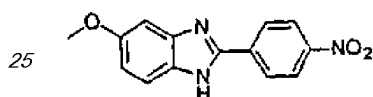
селіт і промивалася метанолом. Розчинник видалявся при зниженому тискові, при цьому утворювалася темно-коричнева тверда речовина (0,37г), що використовувалася без додаткового очищення.



2-(4-амінофеніл)-5-амінобензimidазол

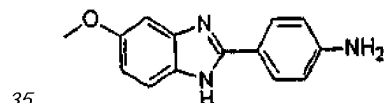
10
Альтернативно 2-(4-амінофеніл)-5-амінобензimidазол був приготовлений шляхом такого відновлення 2-(4-нітрофеніл)-6-нітробензimidазол (8,9г, 31ммоль) суспендувався в концентрованій HCl (100мл), до якої був доданий хлорид олова (42,3г, 180ммоль). Реакційна суміш нагрівалася для відтоку протягом 5 годин. Суміш охолоджувалася до кімнатної температури і сіль соляної кислоти бажаного продукту осаджувалася за допомогою додавання етанолу. Отримана тверда речовина фільтрувалася, наново розчинялася у воді, і розчин залуговувався шляхом додавання концентрованого гідроксиду амонію. Отриманий осад фільтрувався і висушувався протягом ночі під вакуумом, даючи очікуваний продукт у вигляді сірої твердої речовини (6,023г, 26,9ммоль, 87%) Продукт визначався шляхом електроаерозольної мас-спектрографії і HPLC (температура плавлення 222-227°C).

15
2-(4-амінофеніл)-5-метокси бензimidазол був синтезований із 2-(4-нітрофеніл)-5-метокси бензimidазолу, що був приготовлений у такий спосіб: 1,2-діаміно-4-метоксибензол (1,26г, 10,0ммоль) змішувався з 4-нітробензойною кислотою (1,67г, 9,8ммоль) і розчинявся в POCl₃ (10мл), і нагрівався для відтоку протягом 2,5 годин. Реакційна суміш охолоджувалася й обережно виливалася на лід. Отримана тверда речовина фільтрувалася, промивалася NaHCO₃ і використовувалася без подальшого очищення.



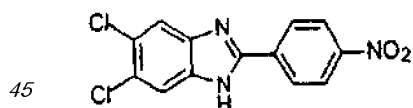
2-(4-нітрофеніл)-5-метокси бензimidазол

30
2-(4-амінофеніл)-5-метокси бензimidазол був отриманий шляхом розчинення 1г вищезгаданого нітробензimidазолу в 30% Na₂S₂O₃ · 9H₂O (20мл) із перемішуванням при кімнатній температурі протягом 21 години. Реакційна суміш розбавлялася водою і екстрагувалася за допомогою EtOAc. Комбіновані органічні екстракти сушилися на сульфаті натрію і концентрувалися у вакуумі. Продукт визначався за допомогою мас-спектроскопії.



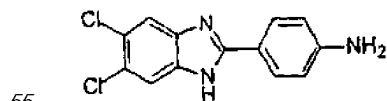
2-(4-амінофеніл)-5-метокси бензimidазол

40
2-(4-амінофеніл)-5,6-діхлор бензimidазол був синтезований із 2-(4-нітрофеніл)-5-діхлор бензimidазолу, що був приготовлений у такий спосіб: 1,2 діаміно-4,5-діхлорбензол (1,68г, 10,0ммоль) змішувався з 4-нітробензойною кислотою (1,58г, 9,3ммоль), розчинявся в POCl₃ (10мл), і нагрівався для відтоку протягом 2,5 годин. Реакційна суміш охолоджувалася й обережно виливалася на лід. Отримана тверда речовина фільтрувалася, промивалася NaHCO₃ і використовувалася без подальшого очищення.



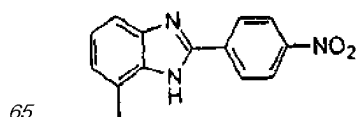
2-(4-нітрофеніл)-5,6-діхлор бензimidазол

50
2-(4-амінофеніл)-5,6-діхлор бензimidазол був отриманий шляхом розчинення 1г вищезгаданого нітробензimidазолу в 30% Na₂S₂O₃ · 9H₂O (20мл) із перемішуванням при кімнатній температурі протягом 21 години. Реакційна суміш розбавлялася водою і екстрагувалася за допомогою EtOAc. Комбіновані органічні екстракти сушилися на сульфаті натрію і концентрувалися у вакуумі. Продукт визначався за допомогою мас-спектроскопії.



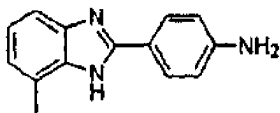
2-(4-амінофеніл)-5,6-діхлор бензimidазол

60
2-(4-амінофеніл)-7-метил бензimidазол був синтезований із 2-(4-нітрофеніл)-7-метил бензimidазолу, що був приготовлений за допомогою змішування 1,2-діаміно-3-метилбензолу (1,24г, 10,0ммоль) із 4-нітробензойною кислотою (1,69г, 9,8ммоль), розчинення в POCl₃ (10мл), і нагрівання для відтоку протягом 2,5 годин. Реакційна суміш охолоджувалася й обережно виливалася на лід. Отримана тверда речовина фільтрувалася, промивалася NaHCO₃ і використовувалася без подальшого очищення.



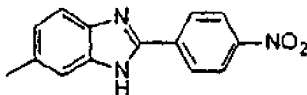
2-(4-нітрофеніл)-7-метил бензimidазол

2-(4-амінофеніл)-7-метил бензimidазол був синтезований шляхом розчинення 1г вищезгаданого нітробензimidазолу в 30% $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ (20мл) із перемішуванням при кімнатній температурі протягом 4,5 годин. Реакційна суміш розбавлялася водою і екстрагувалася за допомогою EtOAc. Комбіновані органічні екстракти сушилися на сульфаті натрію і концентрувалися у вакуумі. Продукт визначався за допомогою мас-спектроскопії.



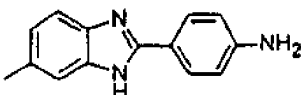
2-(4-амінофеніл)-7-метил бензimidазол

2-(4-амінофеніл)-6-метил бензimidазол був синтезований із 2-(4-нітрофеніл)-6-метил бензimidазолу, що був приготовлений за допомогою змішування 1,2-діаміно-4-метилбензолу (1,24г, 9,8ммоль) із 4-нітробензойною кислотою (1,6г, 9,9ммоль) і розчинення в POCl_3 (10мл) і нагрівання для відтоку протягом 2,5 годин. Реакційна суміш охолоджувалася й обережно виливалася на лід. Отримана тверда речовина фільтрувалася, промивалася NaHCO_3 і використовувалася без подальшого очищення.



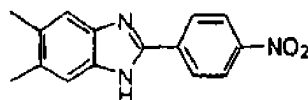
2-(4-нітрофеніл)-6-метил бензimidазол

2-(4-амінофеніл)-6-метил бензimidазол був синтезований шляхом розчинення 1г вищезгаданого нітробензimidазолу в 30% $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ (20мл) із перемішуванням при кімнатній температурі протягом 4,5 годин. Реакційна суміш розбавлялася водою і екстрагувалася за допомогою EtOAc. Комбіновані органічні екстракти сушилися на сульфаті натрію і концентрувалися у вакуумі. Продукт визначався за допомогою мас-спектроскопії.



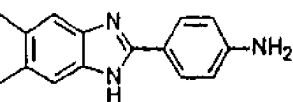
2-(4-амінофеніл)-6-метил бензimidазол

2-(4-амінофеніл)-5,6-діметил бензimidазол був синтезований із 2-(4-нітрофеніл)-5,6-діметил бензimidазолу, що був приготовлений за допомогою змішування 1,2-діаміно-4,5-діметилбензолу (1,38г, 10,1ммоль) із 4-нітробензойною кислотою (1,69г, 9,9ммоль) і розчинення в POCl_3 (10мл) і нагрівання для відтоку протягом 2,5 годин. Реакційна суміш охолоджувалася й обережно виливалася на лід. Отримана тверда речовина фільтрувалася, промивалася NaHCO_3 і використовувалася без подальшого очищення.



2-(4-нітрофеніл)-5,6-діметил бензimidазол

2-(4-амінофеніл)-5,6-діметил бензimidазол був синтезований шляхом розчинення 1г вищезгаданого нітробензimidазолу (31.1) у 30% $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ (20мл) із перемішуванням при кімнатній температурі протягом 4,5 годин. Реакційна суміш розбавлялася водою і екстрагувалася за допомогою EtOAc. Комбіновані органічні екстракти сушилися на сульфаті натрію і концентрувалися у вакуумі. Продукт визначався за допомогою мас-спектроскопії.



2-(4-амінофеніл)-5,6-діметил бензimidазол

Наступне приготування симетричних діамідів виконувалося одним із способів:

Спосіб А: 2-(4-амінофеніл)-6-амінобензimidазол (1ммоль) суспендувався в THF (5мл), до якої добавлявся DIEA (2,5ммоль), і суміш охолоджувалася до -78°C . До вищезгаданої охолодженої суміші добавлявся кислий хлорид (2,5ммоль), і суміш лишалася нагріватися до кімнатної температури на ніч. До реакції добавлялася вода (2мл) і екстрагувалася за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні екстракти комбіновано промивалися NaHCO_3 (вод.) і концентрувалися при зниженому тиску. Отриманий залишок очищувався на силікагелі (гексані/EtOAc або $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) або за допомогою зворотного-фазового HPLC ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$).

Спосіб Б: 2-(4-амінофеніл)-6-амінобензimidазол (1ммоль) і DMAP (кат.) розчинялися в піридині (5мл). До вищезгаданого розчину був доданий кислий хлорид (2,5ммоль), і реакція перемішувалася протягом ночі при 60°C . Реакція охолоджувалася до кімнатної температури, і для осадження продукту добавлялася вода. Отримана тверда речовина збиралася шляхом фільтрації з промиванням твердої речовини гексанами і водою і NaHCO_3 (вод.). Отриманий залишок очищувався на силікагелі (гексані/EtOAc або $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) або за допомогою зворотного-фазового HPLC ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$).

Спосіб В: 2-(4-амінофеніл)-6-амінобензimidазол (1ммоль) суспендувався в THF (10мл), до якої добавлявся K_2CO_3 (2,5ммоль) у воді (0,5мл), і суміш охолоджувалася до -78°C . До вищезгаданої охолодженої суміші добавлявся кислий хлорид (2,5ммоль), і суміш лишалася нагріватися до кімнатної температури на ніч. До реакції

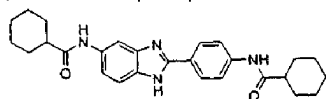
добавлялася вода (10мл) і екстрагувалася за допомогою EtOAc. Комбіновані органічні екстракти комбіновано промивалися NaHCO_3 (вод.) і концентрувалися при зниженому тискові. Отриманий залишок очищався на силікагелі (гексані/EtOAc або $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) або за допомогою зворотного-фазового HPLC ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$).

Спосіб Г: Карбоксилова кислота (2,2ммоль), EDC (2,2ммоль) і DMAP (кат.) розчинялися в гарячому піридині. До вищезгаданого розчину був доданий 2-(4-амінофеніл)-6-амінобензimidазол (1ммоль), і суміш нагрівалася протягом ночі до 60°C . Охолоджена реакційна суміш розділялася між водою і EtOAc. Органічний шар промивався NaHCO_3 , висушувався на Na_2SO_4 і концентрувався під вакуумом. Отриманий залишок очищався на силікагелі (гексані/EtOAc або $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) або за допомогою зворотного-фазового HPLC ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$).

Види діацилових бензimidазолів

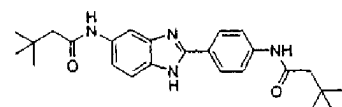
Були синтезовані і перевірені на предмет своєї спроможності пригнічувати IgE такі види, що охоплюються розкритою родовою формулою. Нижче ці види пронумеровані.

(1) 2-(N-циклогексилкарбанойл-4'-амінофеніл)-6-(циклогексилкарбанойлаіно)-бензimidазол був приготовлений за Способом А з 2-(4-амінофеніл)-6-амінобензimidазолу (0,195г, 0,87ммоль) і хлориду циклогексилкарбонілу (0,291мл, 0,319г, 2,175ммоль). Отримана тверда речовина (76,7мг) очищалася за допомогою препаратного HPLC.



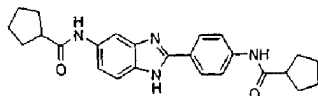
(1)

(2) Біс-t-бутилацетил бензimidазол був приготовлений за Способом А з 2-(4-амінофеніл)-6-амінобензimidазолу (0,195г, 0,87ммоль) і хлориду t-бутилацетилу (0,302мл, 0,292г, 2,175ммоль). Отримана тверда речовина (42,3мг) очищалася за допомогою препаратного HPLC.



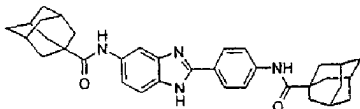
(2)

(3) Біс-циклопентилкарбоніл бензimidазол був приготовлений за Способом А з 2-(4-амінофеніл)-6-амінобензimidазолу (0,195г, 0,87ммоль) і хлориду циклопентилкарбонілу (0,227мл, 0,228г, 2,175ммоль). Отримана тверда речовина (42,3мг) очищалася за допомогою препаратного HPLC.



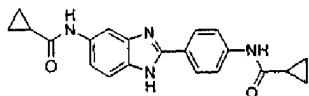
(3)

(4) Біс-адамантилкарбоніл бензimidазол був приготовлений за Способом В з 2-(4-амінофеніл)-6-амінобензimidазолу (0,500г, 2,23ммоль) і хлориду адамантилкарбонілу (1,063г, 5,35ммоль). Отримана тверда речовина очищалася за допомогою препаратного HPLC, даючи приблизно 100мг матеріалу з чистотою 97%.



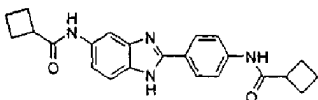
(4)

(5) Біс-циклопропілкарбоніл бензimidазол був приготовлений за Способом В з 2-(4-амінофеніл)-6-амінобензimidазолу (0,500г, 2,23ммоль) і хлориду циклопропілкарбонілу (0,485мл, 0,559г, 5,35ммоль). Отримана тверда речовина очищалася на силікагелі (5% MeOH у CH_2Cl_2). За даними HPLC продукт мав чистоту 94%.



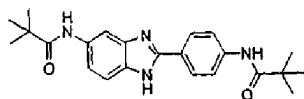
(5)

(6) Біс-циклобутилкарбоніл бензimidазол був приготовлений за Способом В з 2-(4-амінофеніл)-6-амінобензimidазолу (0,500г, 2,23ммоль) і хлориду циклобутилкарбонілу (0,610мл, 0,634г, 5,35ммоль). Отримана тверда речовина очищалася на силікагелі (5% MeOH у CH_2Cl_2). За даними HPLC продукт мав чистоту 97,4%.

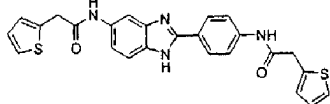


(6)

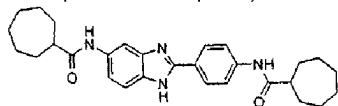
(7) Біс-триметилацетил бензimidазол був приготовлений за Способом В з 2-(4-амінофеніл)-6-амінобензimidазолу (0,500г, 2,23ммоль) і хлориду триметилацетилу (0,610мл, 0,634г, 5,35ммоль). Отримана тверда речовина очищалася шляхом рекристалізації (ацетон/гексан), і за даними HPLC продукт мав чистоту 95%.



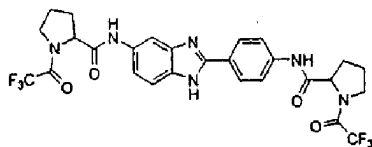
(8) Біс-2-тіофенацетил бензimidазол був приготовлений за Способом В з 2-(4-амінофеніл)-6-амінобензimidазолу (0,500г, 2,23ммоль) і хлориду тіофенацетилу (0,660мл, 0,860г, 5,35ммоль). Отримана тверда речовина очищалася на силікагелі (5% MeOH у CH₂Cl₂). За даними HPLC продукт мав чистоту 92%.



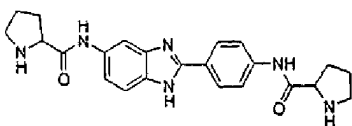
(9) Біс-2-циклогептанкарбоніл бензimidазол був приготовлений за Способом В з 2-(4-амінофеніл)-6-амінобензimidазолу (0,500г, 2,23ммоль) і хлориду циклогептанкарбонілу (0,610мл, 0,634г, 5,35ммоль). Отримана тверда речовина очищалася за допомогою препаратного HPLC, даючи тверду речовину з чистотою 98,8%. Хлорид циклогептанкарбонілу був синтезований у такий спосіб: циклогептан карбоксилова кислота (1,37мл, 1,42г, 10ммоль) добавлялася в суху 25-мл колбу з круглим дном і продувалася за допомогою N₂. У колбу добавлявся оксалил хлорид (7,5мл, 2М у CH₂Cl₂) через шприц, потім одна крапля DMF. Реакція перемішувалася протягом ночі при кімнатній температурі і концентрувалася під вакуумом. Добавлявся метилхлорид (5мл) і робилася концентрація під вакуумом для видалення залишкового оксалил хлориду (повторювалося 5 разів).



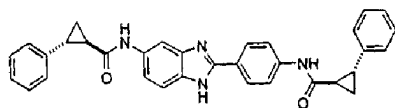
(10) Біс-(N-трифторацетилпролін) бензimidазол був приготовлений за Способом А, за винятком того, що як розчинник використовувався CH₂Cl₂, із 2-(4-амінофеніл)-6-амінобензimidазолу (0,448г, 2,0ммоль) і хлориду (s)-(-)-N-трифторацетилпроліну (42,0мл, 0,1М у CH₂Cl₂). Отримана тверда речовина очищалася на силікагелі (5% MeOH у CH₂Cl₂). За даними HPLC продукт мав чистоту 98,5%.



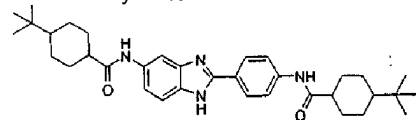
(11) Біс-пролін бензimidазол був синтезований шляхом розчинення похідного Біс-трифторацетилу в MeOH (5мл), до якого добавлявся розчин LiOH (0,210г, у 5мл води). Вищезгадана суміш нагрівалася до 42°C протягом 2 годин. Реакційна суміш екстрагувалася за допомогою CH₂Cl₂ (5x15мл). Комбіновані органічні екстракти концентрувалися під вакуумом, даючи тверду речовину, що за даними HPLC мала чистоту 95,6%.



(12) Біс-транс-2-феніл-циклопропанкарбоніл бензimidазол був приготовлений за Способом В з 2-(4-амінофеніл)-6-амінобензimidазолу (0,500г, 2,23ммоль) і хлориду транс-2-феніл-1-циклопропанкарбонілу (0,831мл, 0,966г, 5,35ммоль). Отримана тверда речовина очищалася на силікагелі (5% MeOH у CH₂Cl₂). За даними HPLC продукт мав чистоту 95,5%.

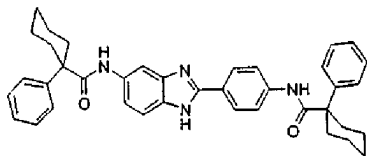


(13) Біс-4-*t*-бутилциклогексил карбоніл бензimidазол був приготовлений за Способом В з 2-(4-амінофеніл)-6-амінобензimidазолу (0,425г, 1,89ммоль) і хлориду 4-*t*-бутилциклогексилкарбонілу (0,814г, 4,25ммоль). Отримана тверда речовина очищала на силікагелі (5% MeOH у CH₂Cl₂). За даними HPLC продукт мав чистоту 90%.



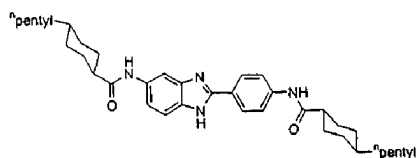
(13)

(14) Біс-1-фенілциклогексил карбоніл бензimidазол був приготовлений за Способом В з 2-(4-амінофеніл)-6-амінобензimidазолу (0,467г, 2,08ммоль) і хлориду 1-фенілциклогексилкарбонілу (1,046г). Отримана тверда речовина очищала на силікагелі (5% MeOH у CH₂Cl₂). За даними HPLC продукт мав чистоту 93,3%.



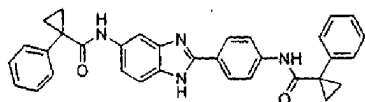
(14)

(15) Біс-транс-4-пентилциклогексил карбоніл бензimidазол був синтезований у такий спосіб: оксаліл хлорид (1,07мл, 2М у CH₂Cl₂) добавлявся до транс-4-пентилциклогексил карбоксилівої кислоти (0,424г, 2,14ммоль), після чого добавлялася крапля DMF. Суміш залишали реагувати при кімнатній температурі на 1 годину. До вищезгаданого розчину добавляли 2-(4-амінофеніл)-6-амінобензimidазол (0,200г, 0,89ммоль) у піридині (2мл). Реакція нагрівалася до 60°C протягом ночі. Реакція охолоджувалася, а осад фільтрувався і промивався NaHCO₃ і гексанами. Отримана тверда речовина очищала за допомогою препаратного HPLC, даючи тверду речовину чистотою >99%.



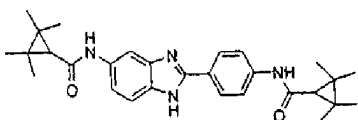
(15)

(16) Біс-1-фенілциклопропан карбоніл бензimidазол був приготовлений за Способом В з 2-(4-амінофеніл)-6-амінобензimidазолу (0,530г, 2,36ммоль) і хлориду 1-фенілциклопропанкарбонілу (0,9625г, 5,3ммоль). Отримана тверда речовина очищала на силікагелі (5% MeOH у CH₂Cl₂). За даними HPLC продукт мав чистоту 93,4%.



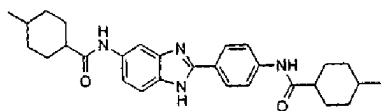
(16)

(17) Біс-(2,2,3,3-тетраметилциклопропан)карбоніл бензimidазол був синтезований у такий спосіб: оксаліл хлорид (1,07мл, 2М у CH₂Cl₂) добавлявся до 2,2,3,3-тетраметилциклопропан карбоксилівої кислоти (0,305г, 2,14ммоль), після чого добавлялася крапля DMF. Суміш залишали реагувати при кімнатній температурі на 1 годину. До вищезгаданого розчину добавляли 2-(4-амінофеніл)-6-амінобензimidазол (0,200г, 0,89ммоль) у піридині (2мл). Реакція нагрівалася до 60°C протягом ночі. Реакція охолоджувалася, а осад фільтрувався і промивався NaHCO₂ і гексанами. Отримана тверда речовина очищала за допомогою препаратного HPLC, даючи тверду речовину чистотою >99%.



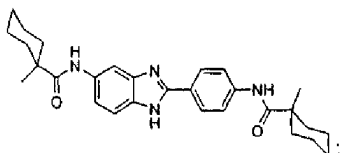
(17)

(18) Біс-4-метилциклогексил карбоніл бензimidазол був приготовлений за Способом Г із 2-(4-амінофеніл)-6-амінобензimidазолу (0,100г, 0,44ммоль) і хлориду 4-метилциклогексилкарбоксилівої кислоти (0,138г, 0,96ммоль). Отримана тверда речовина очищала на силікагелі (5% MeOH у CH₂Cl₂). За даними HPLC продукт мав чистоту 94,5%.



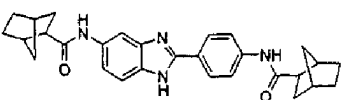
(18)

(19) Біс-1-фенілциклогексил карбоніл бензimidазол був синтезований у такий спосіб: оксаліл хлорид (1,07мл, 2М у CH_2Cl_2) добавлявся до 1-метилциклогексанкарбоксилової кислоти (0,305г, 2,14ммоль), після чого добавлялася крапля DMF. Суміш залишали реагувати при кімнатній температурі на 1 годину. До вищезгаданого розчину добавляли 2-(4-амінофеніл)-6-амінобензimidазол (0,200г, 0,89ммоль) у піридині (2мл). Реакція нагрівалася до 60°C протягом ночі. Реакція охолоджувалася, а осад фільтрувався і промивався NaHCO_3 і гексанами. Отримана тверда речовина очищалася за допомогою препаратного HPLC, даючи тверду речовину чистотою $>99\%$.



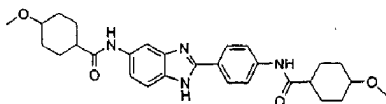
(19)

(20) Біс-біцикло[2,2,1]гептан-2-карбоніл бензimidазол був синтезований у такий спосіб: оксаліл хлорид (1,07мл, 2М у CH_2Cl_2) добавлявся до біцикло[2,2,1]гептанкарбоксилової кислоти (0,305г, 2,14ммоль), після чого добавлялася крапля DMF. Суміш залишали реагувати при кімнатній температурі на 1 годину. До вищезгаданого розчину добавляли 2-(4-амінофеніл)-6-амінобензimidазол (0,200г, 0,89ммоль) у піридині (2мл). Реакція нагрівалася до 60°C протягом ночі. Реакція охолоджувалася, а осад фільтрувався і промивався NaHCO_2 і гексанами. Отримана тверда речовина очищалася за допомогою препаратного HPLC, даючи тверду речовину чистотою 68%.



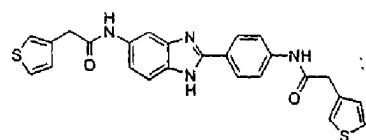
(20)

(21) Біс-4-метоксициклогексил карбоніл бензimidазол був синтезований у такий спосіб: оксаліл хлорид (1,07мл, 2М у CH_2Cl_2) добавлявся до 4-метокси-1-циклогексан карбоксилової кислоти (0,338г, 2,14ммоль), після чого добавлялася крапля DMF. Суміш залишали реагувати при кімнатній температурі на 1 годину. До вищезгаданого розчину добавляли 2-(4-амінофеніл)-6-амінобензimidазол (0,200г, 0,89ммоль) у піридині (2мл). Реакція нагрівалася до 60°C протягом ночі. Реакція охолоджувалася, а осад фільтрувався і промивався NaHCO_3 і гексанами.



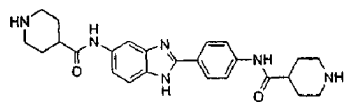
(21)

(22) Біс-3-тіофенацетил бензimidазол був отриманий у такий спосіб: оксаліл хлорид (1,07мл, 2М у CH_2Cl_2) добавлявся до 3-тіофеноцтової кислоти (0,338г, 2,14ммоль), після чого добавлялася крапля DMF. Суміш залишали реагувати при кімнатній температурі на 1 годину. До вищезгаданого розчину добавляли 2-(4-амінофеніл)-6-амінобензimidазол (0,200г, 0,89ммоль) у піридині (2мл). Реакція нагрівалася до 60°C протягом ночі. Реакція охолоджувалася, а осад фільтрувався і промивався NaHCO_3 і гексанами.



(22)

(23) Біс-4-ніпекотамід бензimidазол був отриманий у такий спосіб: Біс-N-бок-4-ніпекотамід бензimidазол (0,400г) був розчинений у 1:1 TFA: CH_2Cl_2 (4мл) при -20°C протягом ночі. Розчинник був видалений під вакуумом, добавлялася вода, заморожувалася на сухому льоді і ліофілізувалася до сухого стану. Бок-захисний бензimidазол був синтезований у такий спосіб: оксаліл хлорид (2,82мл, 2М у CH_2Cl_2) добавлявся до N-бок-ніпекотової кислоти (1,293г, 5,64ммоль), після чого добавлялася крапля DMF. Суміш залишали реагувати при кімнатній температурі на 1 годину. До вищезгаданого розчину добавляли 2-(4-амінофеніл)-6-амінобензimidазол (0,500г, 2,24ммоль) у піридині (5мл). Реакція нагрівалася до 60°C протягом ночі. Реакція охолоджувалася, а осад фільтрувався і промивався NaHCO_3 і гексанами. Отримана тверда речовина за даними HPLC мала чистоту $>99\%$.



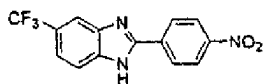
(23)

Моноацилові бензimidазолові інгібітори IgE

Вищеописане сімейство інгібіторів, зв'язаних із діациловими сполуками, є асиметричними моноацильованими бензimidазоловими сполуками. Було синтезовано декілька моноацилових варіантів, що описані нижче:

(1) 2-(N-циклогексанкарбоніл-4-амінофеніл)-5-трифторметил бензimidазол був синтезований із таких серій бензimidазолових посередників: 1) 2-(4-нітрофеніл)-5-трифторметил бензimidазолу (позначений 1.1) і 2) 2-(4-амінофеніл)-5-трифторметил бензimidазолу (позначений 1.2).

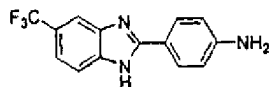
(1.1) 2-(4-нітрофеніл)-5-трифторметил бензimidазол був синтезований у такий спосіб: 1,2-діаміно-4-трифторметилбензол (1,76г, 10,0ммоль) змішувався з 4-нітробензойною кислотою (1,67г, 9,8ммоль) і розчинявся в POCl_3 (12мл), і нагрівався для відтоку протягом 2,5 годин. Реакційна суміш охолоджувалася й обережно виливалася на лід. Отримана тверда речовина фільтрувалася, промивалася NaHCO_3 і використовувалася без подальшого очищення.



(1.1)

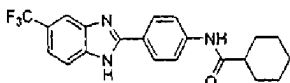
(1.2) 2-(4-амінофеніл)-5-трифторметил бензimidазол був отриманий із 2-(4-нітрофеніл)-5-трифторметил бензimidазолу (1.1 див. вище). Сирий фільтрат 2-(4-нітрофеніл)-5-трифторметил бензimidазолу розчинявся в концентрованій HCl (15мл), до якої добавлявся $\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (13,5г, 59ммоль) і нагрівався для відтоку протягом 16 годин. Реакція охолоджувалася, і сіль HCl осаджувалася за допомогою додавання EtOH (75мл).

Тверда речовина фільтрувалася, промивалася етанолом і розчинялася у воді. Сіль нейтралізувалася шляхом додавання концентрованого гідроксиду амонію, і вільна основа ізолювалася за допомогою фільтрації. Продукт визначався шляхом мас-спектрографії.



(1.2)

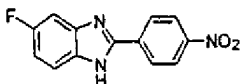
(1) 2-(N-циклогексанкарбоніл-4-амінофеніл)-5-трифторметил бензimidазол був приготовлений з аміну, 2-(4-амінофеніл)-5-трифторметил бензimidазолу (1.2; див. вище). Цей амін (0,239г, 0,86ммоль) розчинявся в $\text{THF}:\text{H}_2\text{O}$ (5мл, 1:1), потім розчинялися K_2CO_3 (0,1213г, 0,88ммоль) і хлорид циклогексилкарбонілу (130мл, 0,95ммоль). Реакційна суміш струшувалася при кімнатній температурі протягом 23 годин. До реакції добавлявся хлорид натрію, і суміш екстрагувалася за допомогою EtOAc . Об'єднані органічні екстракти промивалися водою, висушувалися на Na_2SO_4 і концентрувалися під вакуумом. Отримана тверда речовина очищався за допомогою препаратної тонкошарової хроматографії (10% MeOH у CH_2Cl_2).



(I)

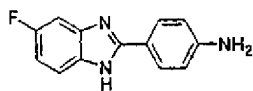
Наступний вид, (2), 2-(N-циклогексанкарбоніл-4-амінофеніл)-5-фтор бензimidазол був синтезований із таких серій бензimidазолових посередників: 1) 2-(4-нітрофеніл)-5-фтор бензimidазол (позначений 2.1) і 2) 2-(4-амінофеніл)-5-фтор бензimidазол (позначений 2.2).

(2.1) 2-(4-нітрофеніл)-5-фтор бензimidазол був синтезований у такий спосіб: 1,2-діаміно-4-фторбензол (1,26г, 10,0ммоль) змішувався з 4-нітробензойною кислотою (1,67г, 9,8ммоль) і розчинявся в POCl_3 (10мл), і нагрівався для відтоку протягом 2,5 годин. Реакційна суміш охолоджувалася й обережно виливалася на лід. Отримана тверда речовина фільтрувалася, промивалася NaHCO_3 і використовувалася без подальшого очищення.



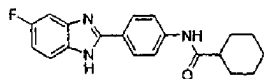
(2.1)

(2.2) 2-(4-амінофеніл)-5-фтор бензimidазол був отриманий шляхом розчинення 1г вищезгаданого нітробензimidазолу (2.1) у 30% $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ (20мл) із перемішуванням при кімнатній температурі протягом 24 годин. Реакційна суміш розбавлялася водою і екстрагувалася за допомогою EtOAc . Об'єднані органічні екстракти висушувалися на сульфаті натрію і концентрувалися під вакуумом. Продукт визначався за допомогою мас-спектроскопії.



(2.2)

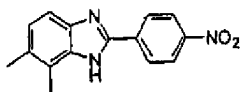
(2) 2-(N-циклогексанкарбоніл-4-амінофеніл)-5-фтор бензімідазол був отриманий шляхом розчинення 0,100г (0,44ммоль) вищезгаданого аміну (2.2) у піридині (1мл), потім розчинення хлориду циклогексанкарбонілу (63,2мл) і нагрівання до 60°C протягом ночі. Реакція розбавлялася водою (8мл) і екстрагувалась за допомогою EtOAc. Комбіновані органічні фракції об'єднувалися, висушувалися (Na_2SO_4) і концентрувалися під вакуумом. Отримана тверда речовина очищалася за допомогою флеш-хроматографії (5% MeOH/ CH_2Cl_2).



(2)

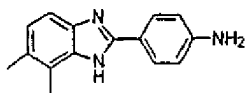
Наступний вид, (3), 2-(N-3',4'-діхлорбензоіл-4-амінофеніл)-3,4-діметил бензімідазол був синтезований із таких серій бензімідазових посередників: 1) 2-(4-нітрофеніл)-4,5-діметил бензімідазол (позначений 3.1) і 2) 2-(4-амінофеніл)-4,5-діметил бензімідазол (позначений 3.2).

(3.1) 2-(4-нітрофеніл)-4,5-діметил бензімідазол був синтезований шляхом змішування 1,2-діаміно-3,4-діметилбензолу (1,36г, 9,8ммоль) з 4-нітробензойною кислотою (1,67г, 9,8ммоль), розчинення в POCl_3 (10мл), і нагрівання для відтоку протягом 2,5 годин. Реакційна суміш охолоджувалася й обережно виливалася на лід. Отримана тверда речовина фільтрувалася, промивалася NaHCO_3 і використовувалася без подальшого очищення.



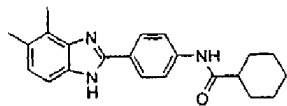
(3.1)

(3.2) 2-(4-амінофеніл)-4,5-діметил бензімідазол був отриманий шляхом розчинення 1г вищезгаданого нітробензімідазолу (3.1) у 30% $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ (20мл) із перемішуванням при кімнатній температурі протягом 2,5 годин. Реакційна суміш розбавлялася водою і екстрагувалась за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні екстракти висушувалися на сульфаті натрію і концентрувалися під вакуумом. Продукт визначався за допомогою мас-спектроскопії.



(3.2)

(3) 2-(N-циклогексанкарбоніл-4-амінофеніл)-3,4-дшетил бензімідазол був отриманий шляхом розчинення 0,0954г (0,402ммоль) вищезгаданого аміну (3.2) у 1мл піридину, потім розчинення хлориду циклогексанкарбонілу (57,6мл) і нагрівання до 60°C протягом ночі. Реакція розбавлялася водою (8мл) і екстрагувалась за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні фракції об'єднувалися, висушувалися (Na_2SO_4) і концентрувалися під вакуумом. Отримана тверда речовина очищалася за допомогою флеш-хроматографії (5% MeOH/ CH_2Cl_2).



(3)

Активність знижуючого регулювання IgE

Всі розкриті види були протестовані на предмет своєї спроможності пригнічувати IgE як у тесті ex vivo, так і в тесті in vivo. Всі вони були активні в обох тестах. Активності (IC_{50}) видів у тесті ex vivo знаходилися в діапазоні від приблизно 100пМ до 1нМ. У тесті in vivo доза IC_{50} знаходилася в межах від приблизно 100мг/кг ваги тіла на день до приблизно 10мг/кг ваги тіла на день. Діацилові бензімідазолові сполуки в цілому були більш потужними, ніж моноацилові сполуки.

Пригнічення реакції IgE

Інгібіторна активність малих молекул за дійсним винаходом була протестована в описаних вище ex vivo і in vivo тестах. Всі наведені вище сполуки були активні при пригніченні реакції IgE. У тесті ex vivo сполуки родів I-XI давали 50%-ве інгібування при концентраціях від 1пМ до 10мкМ. У тесті in vivo сполуки були ефективні при концентраціях від менше чим приблизно 0,01мг/кг/день до приблизно 25мг/кг/день, при прийнятті розділеними дозами (наприклад, від двох до чотирьох разів на день) протягом щонайменше двох - семи послідовних днів. Таким чином, низькомолекулярні інгібітори за дійсним винаходом розглядаються як корисні при зниженні викликаного антигеном підвищення концентрації IgE і, отже, при лікуванні залежних від IgE процесів, таких як алергії в цілому й алергічна астма зокрема.

Режими лікування

Кількість сполуки інгібітору IgE, що може бути ефективною при лікуванні окремої алергії або стану, буде залежати від природи порушення і може бути визначена за допомогою стандартних клінічних методів. Точна доза, що її варто використовувати в даній ситуації, також буде залежати від вибору сполуки і серйозності стану, і повинна вибиратися відповідно до точки зору практикуючого лікаря і стану кожного пацієнта. Підхожі дозування можуть бути визначені і скоректовані практикуючим лікарем на основі залежностей реакції на дозу між рівнями IgE пацієнта, а також стандартними індексами легневих і гемодинамічних змін. Крім того, фахівці розуміють, що варіації дози можуть бути визначені без зайвих експериментів шляхом проходження протоколу (протоколів), розглянутих тут для *ex vivo* і *in vivo* скринингу (див., наприклад, Hasegawa et al., J. Med. Chem. 40: 395-407 (1997) і Ohmori et al., Int. J. Immunopharmacol. 15:573-579 (1993); використовуючи подібні *ex vivo* і *in vivo* тести для визначення залежностей доза - реакція для пригнічення IgE похідними нафталіну; включені сюди за допомогою посилання).

Спочатку прийнятні дозування сполук у загальному випадку варіюються від приблизно 0,001мг до приблизно 300мг на кілограм ваги тіла на день розділеними дозами,

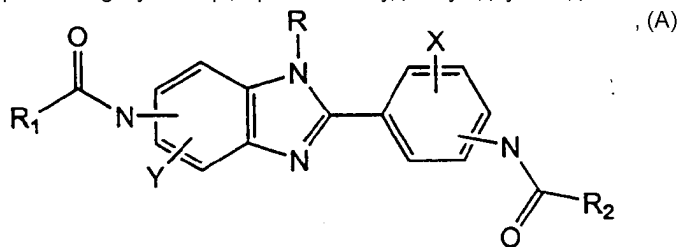
більш переважно між приблизно 0,01мг і 100мг на кілограм ваги тіла на день розділеними дозами. Сполуки переважно вводяться системно у вигляді фармацевтичних рецептур, придатних для таких шляхів, як пероральний, аерозольний, внутрішньовенний, підшкірний, або будь-яким іншим шляхом, що може бути ефективним для забезпечення системного дозування активної сполуки. Склади фармацевтичних рецептур добре відомі з рівня техніки. Режим лікування переважно містить періодичний прийом. Більш того, може бути призначена довгострокова терапія, якщо виявляється, що алергічні реакції ініціюються за допомогою тривалого впливу алергену (алергенів). Прийом раз на день або двічі на день був ефективний для пригнічення реакції IgE на появу одного антигену у тварин, якщо цей прийом робився безупинно протягом двох - семи послідовних днів. Таким чином, у кращому виконанні сполука приймається протягом щонайменше двох наступних днів із регулярними періодичними інтервалами. Однак, режим лікування, у тому числі частота прийому дози і тривалість лікування, можуть визначатися фахівцем-практиком і модифікуватися так, як потрібно для забезпечення оптимального знижувального регулювання IgE, у залежності від природи алергену, дози, частоти і тривалості впливу алергену і від стандартних клінічних показників.

У однім із виконань дійсного винаходу пригнічуюча IgE сполука може прийматися разом з одним або декількома іншими розкритими низькомолекулярними інгібіторами для виконання оптимального знижувального регулювання реакції IgE пацієнта. Додатково передбачається, що одна або декілька сполук за дійсним винаходом можуть прийматися разом з іншими, уже відомими або розкритими пізніше ліками для лікування як причини, що лежить в основі алергії або астми, так і їхніх гострих симптомів. Такі комбіновані терапії, передбачені в об'ємі дійсного винаходу, містять змішування одного або декількох низькомолекулярних інгібіторів з одним або декількома додатковими інгредієнтами, ефективність яких при зниженні щонайменше одного із симптомів хворобливого стану відома. Як варіант розкриті тут низькомолекулярні інгібітори можуть прийматися окремо від додаткових ліків, але протягом того ж хворобливого стану, при цьому й інгібітор(и) IgE, і паліативні сполуки приймаються у відповідності зі своїми незалежними ефективними режимами лікування.

Хоча докладно описані декілька кращих виконань винаходу і їхніх варіантів, інші модифікації і способи використання відразу стануть зрозумілі фахівцям. Відповідно, варто розуміти, що різні застосування, модифікації і заміни можуть робитися еквівалентами без відходу від сутності винаходу або об'єму формули винаходу.

Формула винаходу

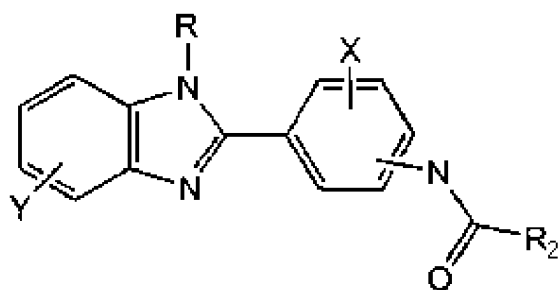
1. Фармацевтична композиція для лікування або запобігання алергічній реакції, пов'язаній з підвищеними рівнями IgE у ссавця, що містить будь-яку одну або декілька з таких сполук



де X, Y і R являють собою водень і

R₁ і R₂ вибирають незалежно з групи, що складається з алкілу, циклоалкілу, заміщеного циклоалкілу, наприклад, циклопропілу, заміщеного циклопропілу, циклобутилу, заміщеного циклобутилу, циклопентилу, заміщеного циклопентилу, циклогексилу, заміщеного циклогексилу, циклогептилу, заміщеного циклогептилу, адамантилу, заміщеного адамантилу або незаміщених гетероциклічних кілець, що як гетероатом містять атом азоту або сірки, причому R₁ і R₂ не можуть обидва бути метильними групами;

(Б)



де X і R являють собою H;

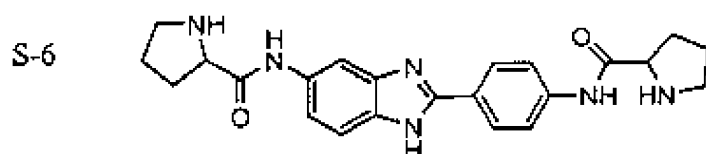
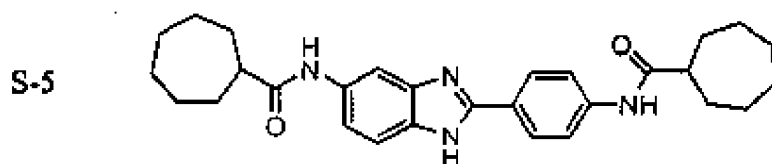
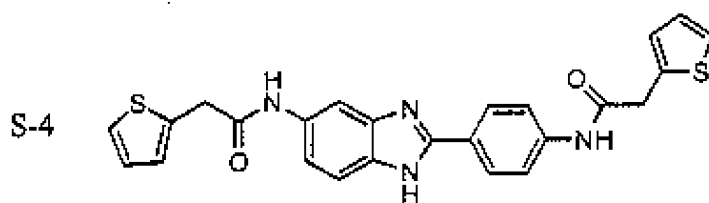
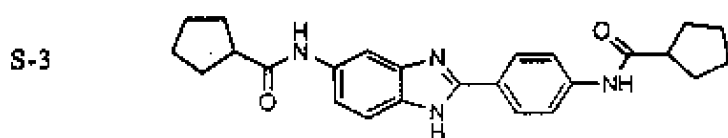
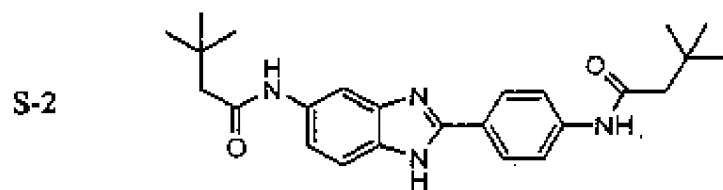
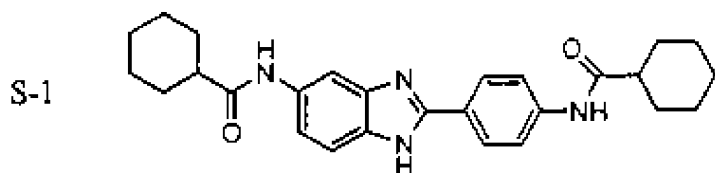
Y вибирають з групи, що складається з арилу, заміщеного арилу, галогену, CF₃;

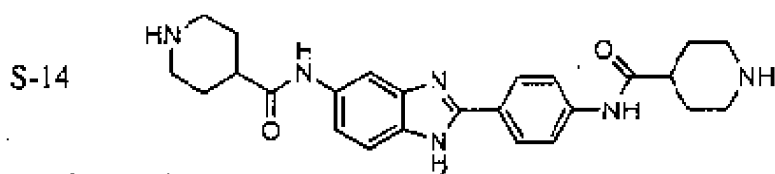
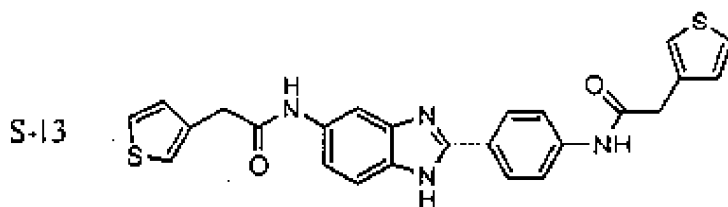
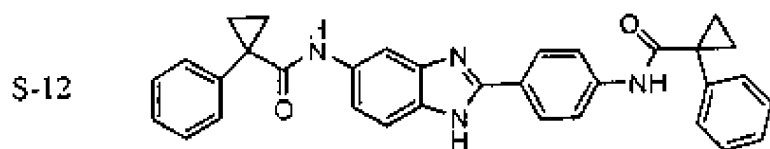
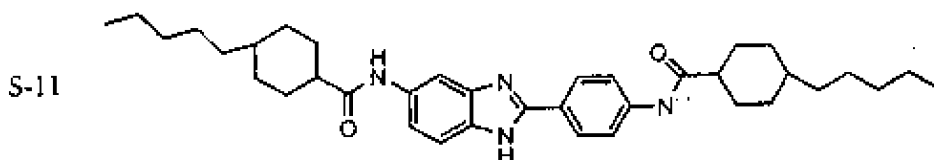
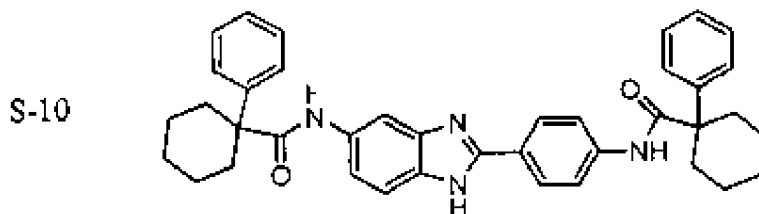
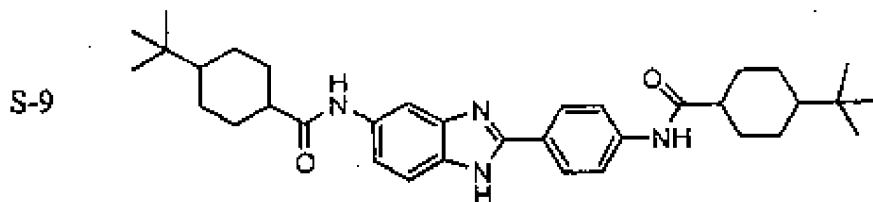
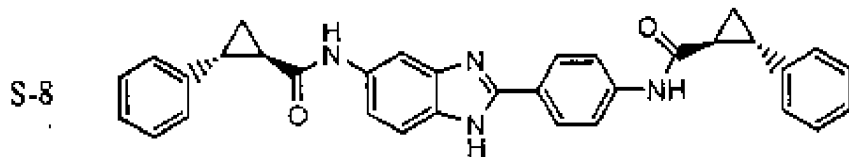
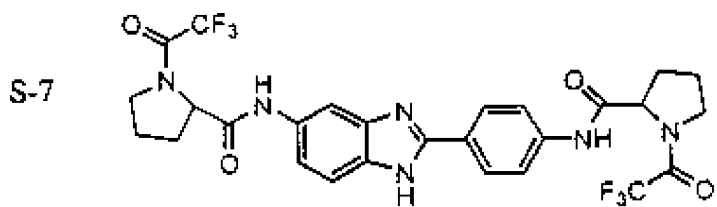
R₂ означає циклоалкіл, наприклад циклогексил.

2. Фармацевтична композиція за п. 1, де заміщення для R₁ і R₂ вибирають з групи, що складається з алкілу.

3. Фармацевтична композиція за п. 1, що містить щонайменше один додатковий інгредієнт, активний при полегшенні щонайменше одного симптому, пов'язаного зі згаданою алергічною реакцією, що вибирають з групи, що складається з короткодійного b2-адренергічного агоніста, довгодійного b2-адренергічного агоніста, антигістаміну, інгібітора фосфодіестерази, антихолінергічного агента, кортикостероїда, інгібітора вивільнення запального медіатора або антагоніста лейкотриєнового рецептора.

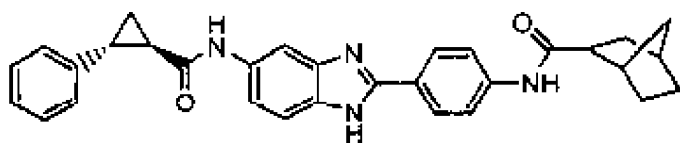
4. Фармацевтична композиція за п. 1, де сполуку вибирають з групи, що складається з:





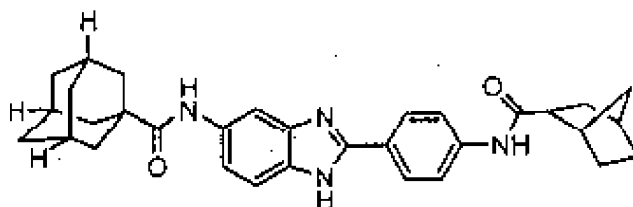
5

S-15



10

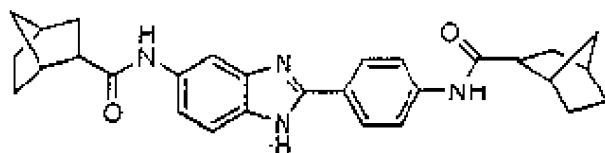
S-16



15

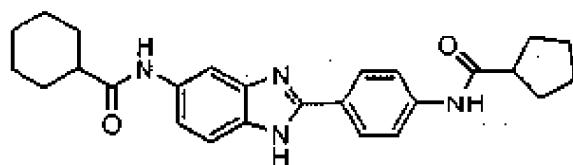
20

S-17



25

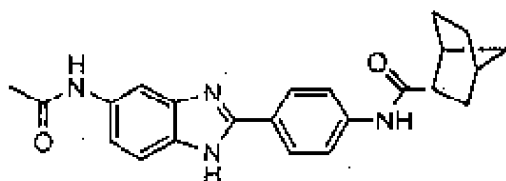
S-18



30

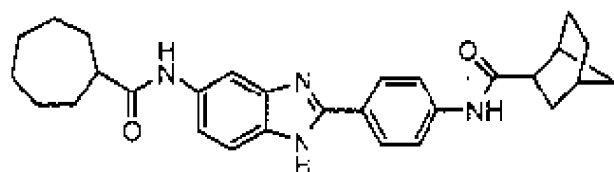
35

S-19



40

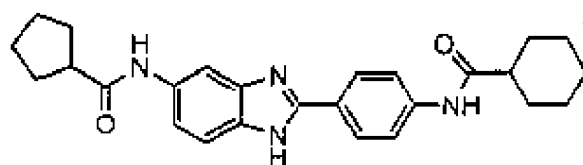
S-20



45

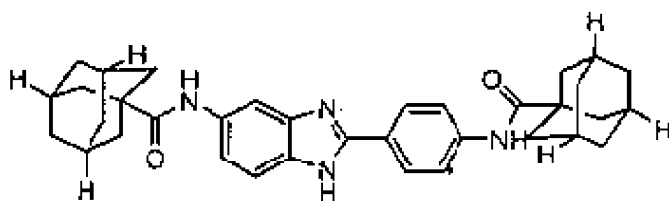
50

S-21



55

S-28

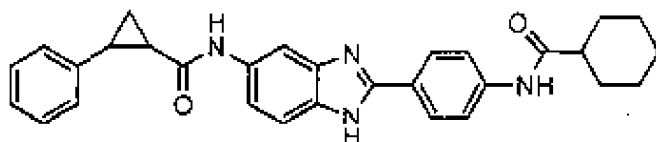


60

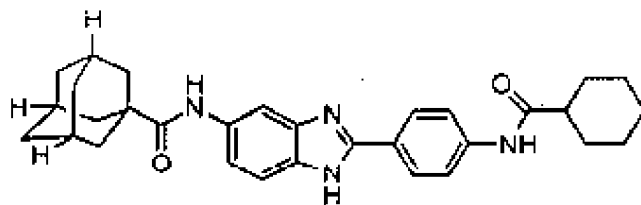
65

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

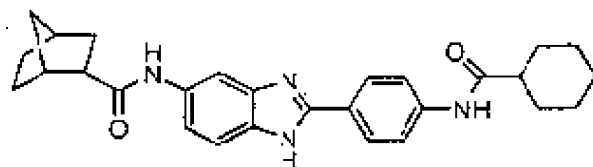
S-31



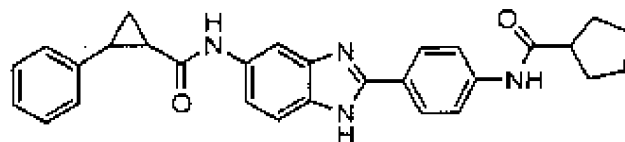
S-32



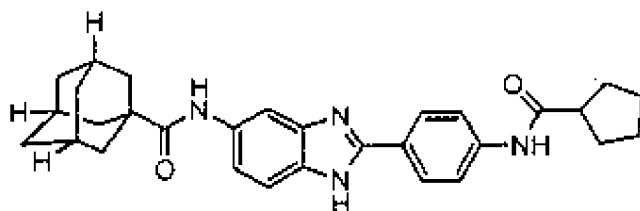
S-33



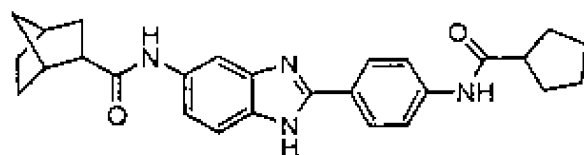
S-34



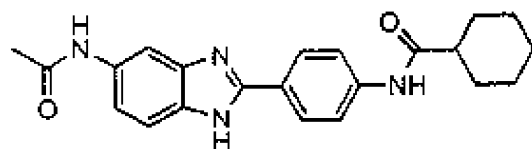
S-35



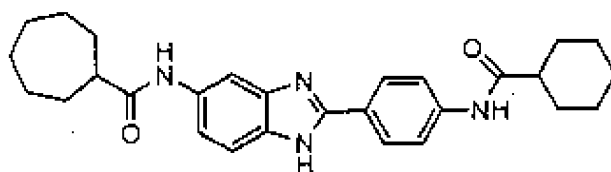
S-36



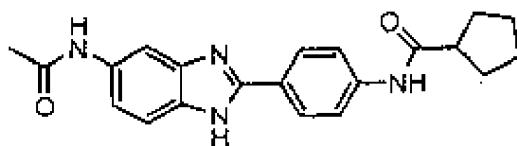
S-37



S-38

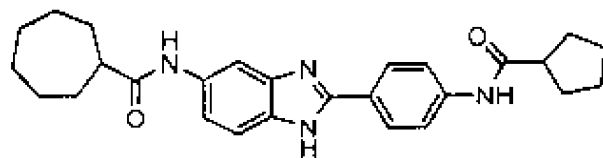


S-39

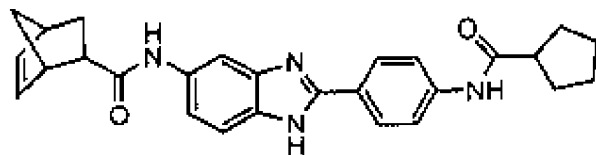


5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

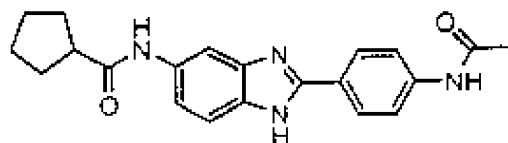
S-40



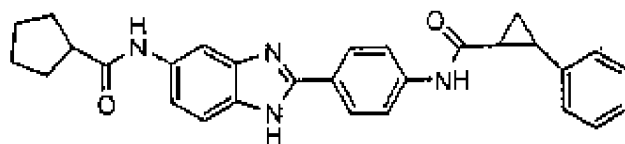
S-41



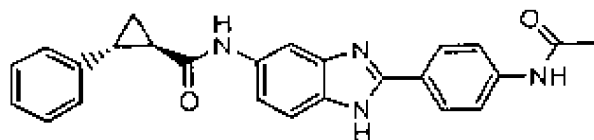
S-52



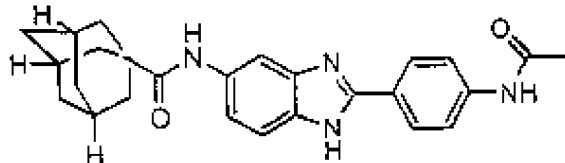
S-53



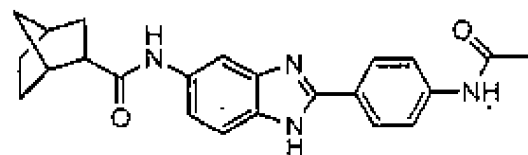
S-66



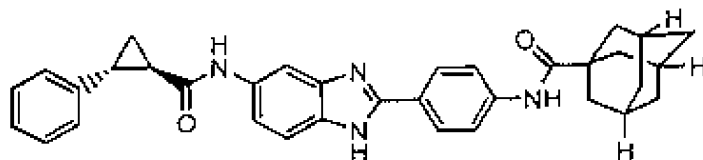
S-67



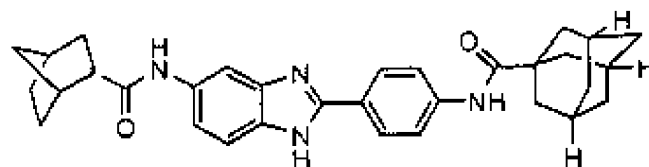
S-68



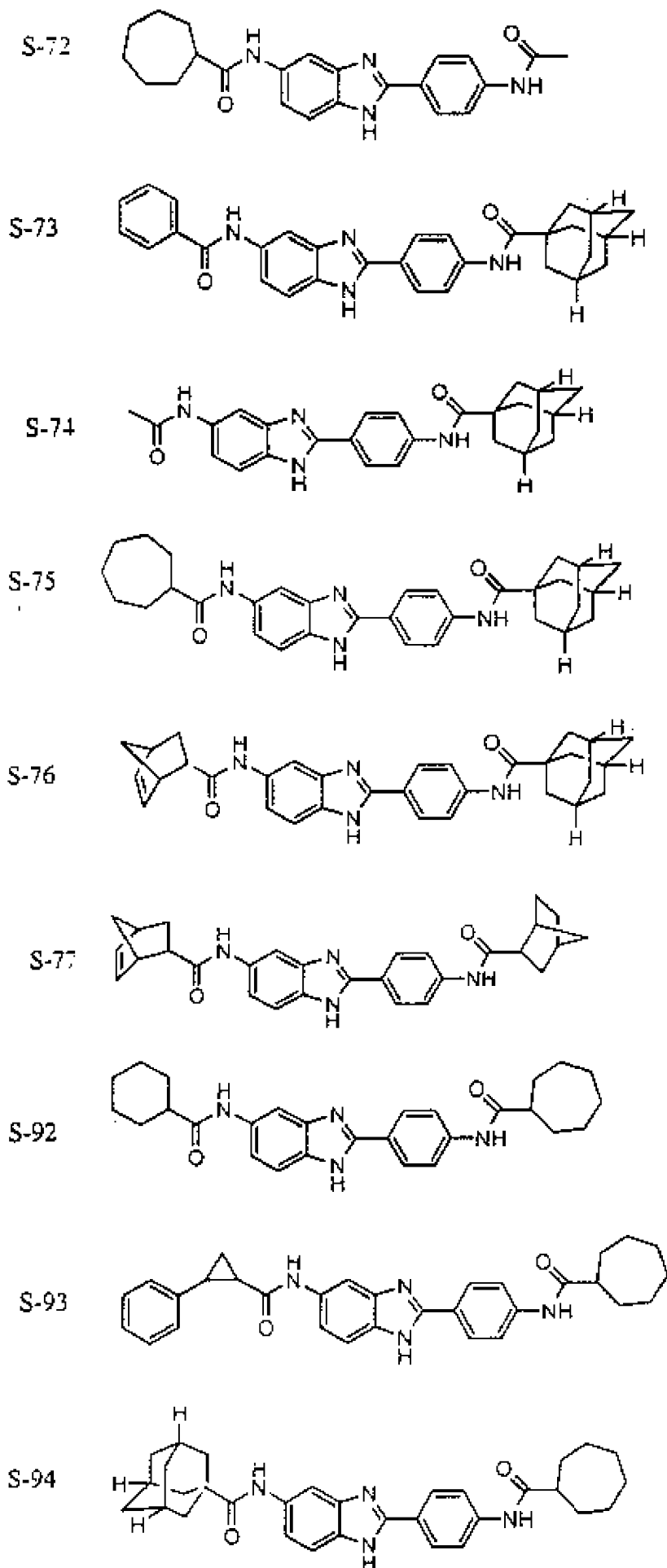
S-69



S-70

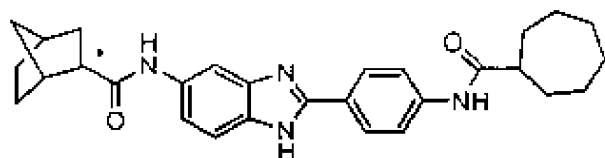


5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

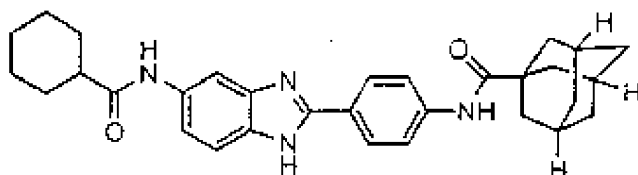


5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

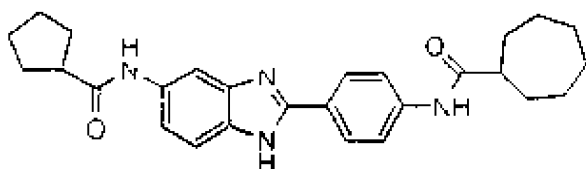
S-95



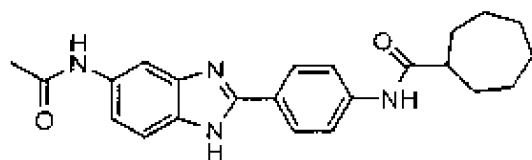
S-96



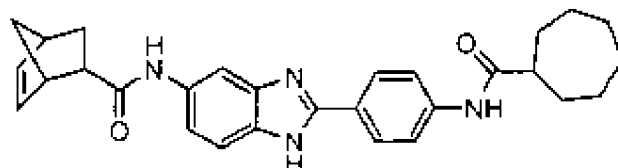
S-97



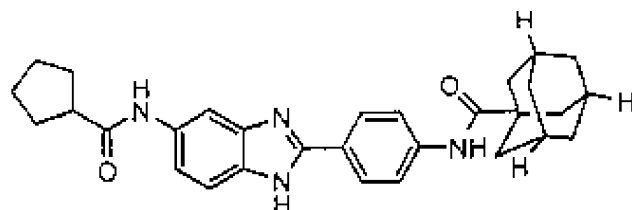
S-98



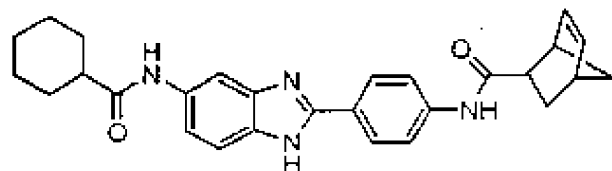
S-99



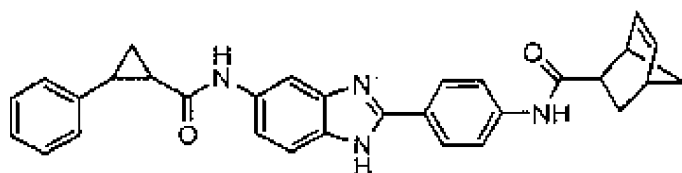
S-100

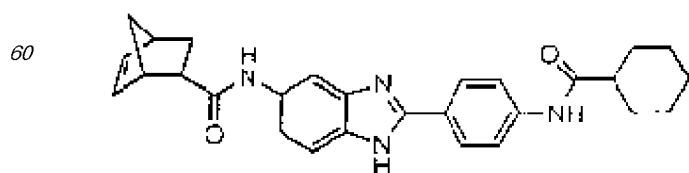
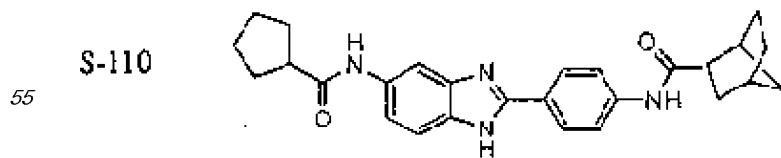
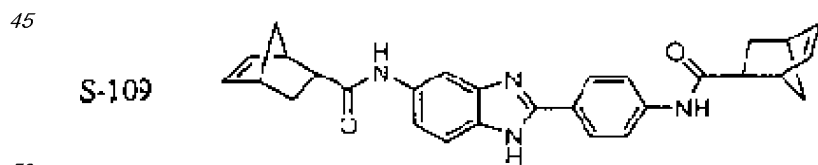
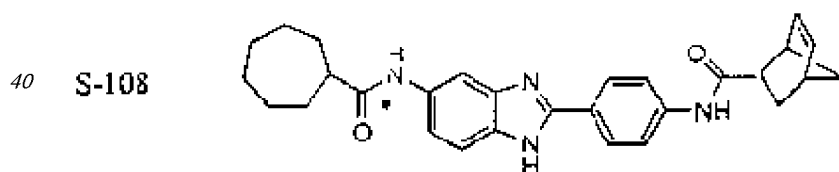
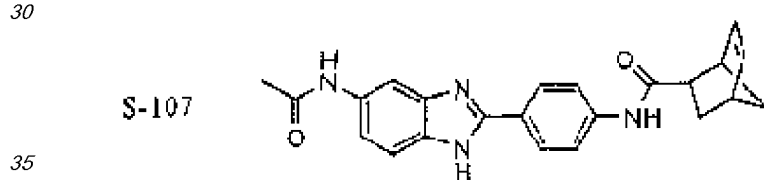
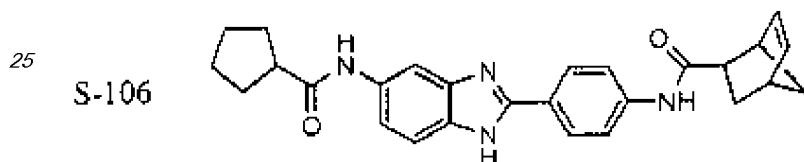
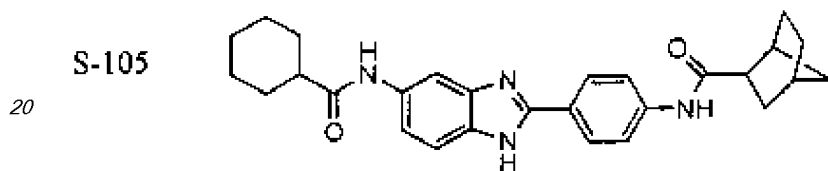
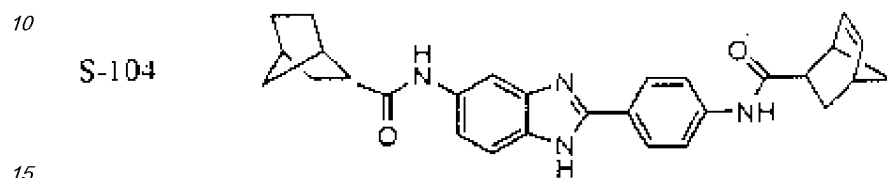
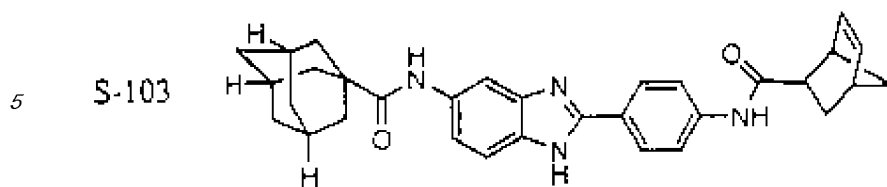


S-101



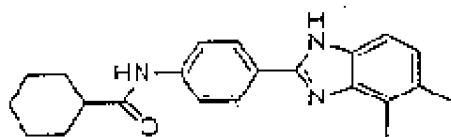
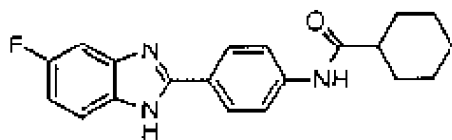
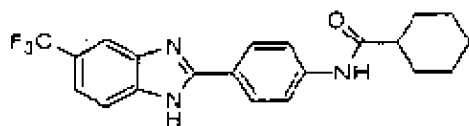
S-102





50

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2004, N 7, 15.07.2004. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.