



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**(21), (22) Заявка: **2008100237/04**, 12.06.2006(30) Конвенционный приоритет:
14.06.2005 US 60/690,545(43) Дата публикации заявки: **20.07.2009** Бюл. № 20(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: **14.01.2008**(86) Заявка РСТ:
US 2006/022790 (12.06.2006)(87) Публикация РСТ:
WO 2006/138212 (28.12.2006)Адрес для переписки:
**127055, Москва, а/я 11, пат.пов.
Н.К.Попеленскому, рег. № 31**

(71) Заявитель(и):

Джилид Сайэнс, Инк. (US)

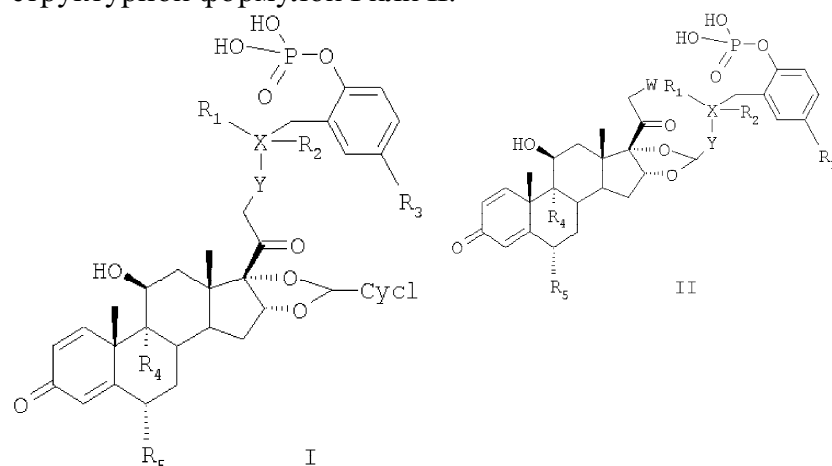
(72) Автор(ы):

**БЭЙКЕР Уильям Р. (US),
ДЖИРТОН Брюс Чарльз (US),
СТАЦАК Марчин (US)**

(54) **ОБЩИЕ ПРОЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ СТЕРОИДОВ И β -АГОНИСТОВ (ВАРИАНТЫ),
ВКЛЮЧАЮЩИЙ ИХ АЭРОЗОЛЬНЫЙ СОСТАВ (ВАРИАНТЫ) И СПОСОБ
ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ И/ИЛИ ЛЕЧЕНИЯ ЛЕГОЧНЫХ ВОСПАЛЕНИЙ И/ИЛИ
БРОНХОСТЕНОЗА С ИХ ПОМОЩЬЮ**

(57) Формула изобретения

1. Общие пролекарственные формы стероидов и β -агонистов, охватываемые общей структурной формулой I или II:



где X является S, N или азотсодержащим гетероциклом, в котором атом азота в гетероцикле связан с R₁ и R₂;

W выбран из группы, включающей Cl, F, OH, ONO₂, OCO-алкил, OCO-арил, CN, S-алкил и S-арил;

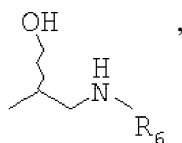
Cyc1 является циклоалкилом или циклоалкилом, у которого по меньшей мере один

атом углерода замещен на атом S или O;

Y либо отсутствует, либо представляет собой $-Z(CH_2)_n$, где $n=0-6$, и Z означает S, O, N или N-алкил;

R_1 и R_2 независимо выбраны из группы, включающей водород, арил, низкомолекулярный алкил и замещенный низкомолекулярный алкил, либо отсутствуют, либо взятые вместе образуют неароматическое кольцо, содержащее от 2 до 10 атомов, выбранных из атомов C, O, S и N;

R_3 представляет собой

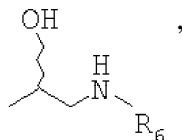


где R_6 представляет собой алкильную группу, состоящую из 1-12 атомов углерода, арилалкил или замещенный арилалкил, у которого от 1 до 3 CH_2 -групп в углеродной цепи замещено атомом(ами), выбранными из O, S и N, и

R_4 и R_5 представляют собой независимо H, Cl и F;

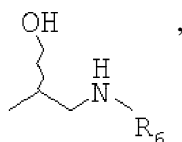
и их фармацевтически приемлемые соли.

2. Пролекарственные формы по п.1, охватываемые общей структурной формулой I, в которой $Cyc1$ представляет собой циклогексил, R_1 означает метил, R_2 отсутствует, Y означает $N(CH_2)_n$, связанный с X с образованием пиперазинового кольца, а R_3 представляет собой



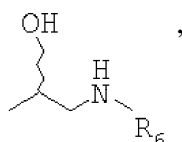
где R_6 означает $(CH_2)_6O(CH_2)_4Ph$ или трет-бутил, R_4 является F, а R_5 представляет собой H.

3. Пролекарственные формы по п.1, охватываемые общей структурной формулой I, в которой $Cyc1$ представляет собой циклогексил, R_1 означает метил, R_2 отсутствует, Y отсутствует, X означает S, а R_3 представляет собой



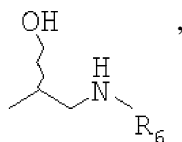
где R_6 означает $(CH_2)_6O(CH_2)_4Ph$ или трет-бутил, R_4 является F, а R_5 представляет собой H.

4. Пролекарственные формы по п.1, охватываемые общей структурной формулой II, в которой Y, R_1 и R_2 отсутствуют, X образует 4-тетрагидротиопирановое кольцо, W означает OH или CN, а R_3 представляет собой



где R_6 означает $(CH_2)_6O(CH_2)_4Ph$ или трет-бутил, R_4 является F, а R_5 представляет собой H.

5. Пролекарственные формы по п.1, охватываемые общей структурной формулой II, в которой Y, R_1 и R_2 отсутствуют, X образует 3-пиридиновое кольцо, W является OH или CN, а R_3 представляет собой



где R_6 означает $(CH_2)_6O(CH_2)_4Ph$ или трет-бутил, R_4 является F, а R_5 представляет собой H.

6. Пролекарственные формы по п.1, выбранные из группы, включающей:

Сальметерол-фосфат-16,17-[(циклогексилметил)бис(окси)]-9-фтор-11-гидрокси-21-(4-метилпиперазиниум)-прегна-1,4-диен-3,20-дион[11 β ,16 α (R)];

Альбутерол-фосфат-16,17-[(циклогексилметил)бис(окси)]-9-фтор-11-гидрокси-21-(4-метилпиперазиниум)-прегна-1,4-диен-3,20-дион[11 β ,16 α (R)];

Сальметерол-фосфат-16,17-[(циклогексилметил)бис(окси)]-9-фтор-11-гидрокси-21-метилсульфониум-прегна-1,4-диен-3,20-дион[11 β ,16 α (R)];

Альбутерол-фосфат-16,17-[(циклогексилметил)бис(окси)]-9-фтор-11-гидрокси-21-метилсульфониум-прегна-1,4-диен-3,20-дион[11 β ,16 α (R)];

Сальметерол-фосфат-16,17-[(тетрагидро-тиопиранилиум)бис(окси)]-9-фтор-11,21-дигидрокси-прегна-1,4-диен-3,20-дион[11 β ,16 α (R)];

Альбутерол-фосфат-16,17-[(тетрагидро-тиопиранилиум)бис(окси)]-9-фтор-11,21-дигидрокси-прегна-1,4-диен-3,20-дион[11 β ,16 α (R)];

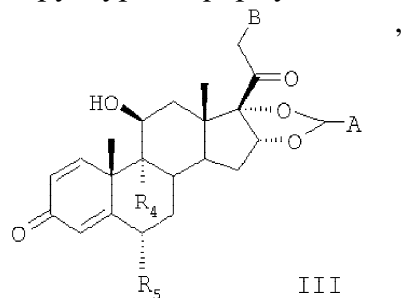
Сальметерол-фосфат-16,17-[(пиридиный-3-метил)бис(окси)]-9-фтор-11,21-дигидрокси-прегна-1,4-диен-3,20-дион[11 β ,16 α (R)];

Альбутерол-фосфат-16,17-[(пиридиный-3-метил)бис(окси)]-9-фтор-11,21-дигидрокси-прегна-1,4-диен-3,20-дион[11 β ,16 α (R)];

Сальметерол-фосфат-16,17-[(пиридиный-3-метил)бис(окси)]-9-фтор-11-гидрокси-21-циано-прегна-1,4-диен-3,20-дион[11 α ,16 β]; и

Альбутерол-фосфат-16,17-[(пиридиный-3-метил)бис(окси)]-9-фтор-11-гидрокси-21-циано-прегна-1,4-диен-3,20-дион[11 α ,16 β (R)].

7. Общие пролекарственные формы стероидов и β -агонистов, охватываемые общей структурной формулой III:



где A представляет собой циклоалкил, у которого по меньшей мере один атом углерода необязательно замещен атомом S, O или NR_1 , пиридил или замещенный пиридил;

B выбран из группы, включающей NR_1R_2 , имидазолил, CN, SCN, SR_1 , Cl, F, OH, ONO_2 , OCO -алкил и OCO -арил;

R_1 и R_2 независимо выбраны из группы, включающей водород, арил, гетероарил, низкомолекулярный алкил или замещенный низкомолекулярный алкил, или отсутствуют, или вместе образуют неароматическое кольцо, содержащее от 2 до 10 атомов, выбранных из атомов C, O, S и N; или их фармацевтически приемлемые соли.

8. Пролекарственные формы по п.7, выбранные из группы, включающей:

16,17-[(циклогексилметил)бис(окси)]-9-фтор-11-гидрокси-21-(4-метилпиперазинил)-прегна-1,4-диен-3,20-дион[11 β ,16 α (R)];

16,17-[(циклогексилметил)бис(окси)]-9-фтор-11-гидрокси-21-метилтио-прегна-1,4-диен-3,20-дион[11 β ,16 α (R)];

16,17-[(тетрагидро-тиопиран-4-ил)бис(окси)]-9-фтор-11,21-дигидрокси-прегна-1,4-диен-3,20-дион[11 β ,16 α (R)];

16,17-[(пиридинил-3-метилен)бис(окси)]-
9-фтор-11,21-дигидрокси-пребна-1,4-диен-3,20-дион[11 β ,16 α (R)]; и
16,17-[(пиридинил-3-метилен)бис(окси)]-
9-фтор-11-гидрокси-21-циано-пребна-1,4-диен-3,20-дион[11 β ,16 α (R)].

9. Способ получения общих пролекарственных форм стероидов и β -агонистов по п.1.

10. Аэрозольный состав для предотвращения и/или лечения легочного воспаления и бронхостеноза, который выполнен для аэрозолированного введения с образованием аэрозольных частиц предпочтительно с размером от 1 до 5 мкм и содержит от приблизительно 10 мкг до приблизительно 1000 мкг по меньшей мере одной общей пролекарственной формы по п.1.

11. Состав по п.10, в котором он вводится с использованием сухого порошкового ингалятора, а общая пролекарственная форма выполнена в виде сухого порошка.

12. Аэрозольный состав для предотвращения и/или лечения легочного воспаления и бронхостеноза, который выполнен для аэрозолированного введения с размером аэрозольных частиц преимущественно от 1 до 5 мкм и содержит от приблизительно 10 мкг до приблизительно 1000 мкг по крайней мере одной общей пролекарственной формы по п.1.

13. Аэрозольный состав для предотвращения и/или лечения легочного воспаления и бронхостеноза, который выполнен для введения с использованием сухого порошкового ингалятора для получения аэрозольных частиц размером преимущественно от 1 до 5 мкм и содержит от приблизительно 10 мкг до приблизительно 1000 мкг по крайней мере одной общей пролекарственной формы по п.1, выполненной в виде сухого порошка для аэрозольной доставки в физиологически совместимой и переносимой матрице.

14. Способ предотвращения и/или лечения легочного воспаления и/или бронхостеноза, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества аэрозольного состава, содержащего от приблизительно 10 мкг до приблизительно 1000 мкг по крайней мере одной общей пролекарственной формы по п.1.

15. Способ по п.14, в котором общую пролекарственную форму доставляют в легкие с отщеплением фосфатной группы посредством эндогенного фермента и одновременным высвобождением по отдельности стероида и β -агониста.