



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

## (12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21), (22) Заявка: 2008100237/04, 12.06.2006

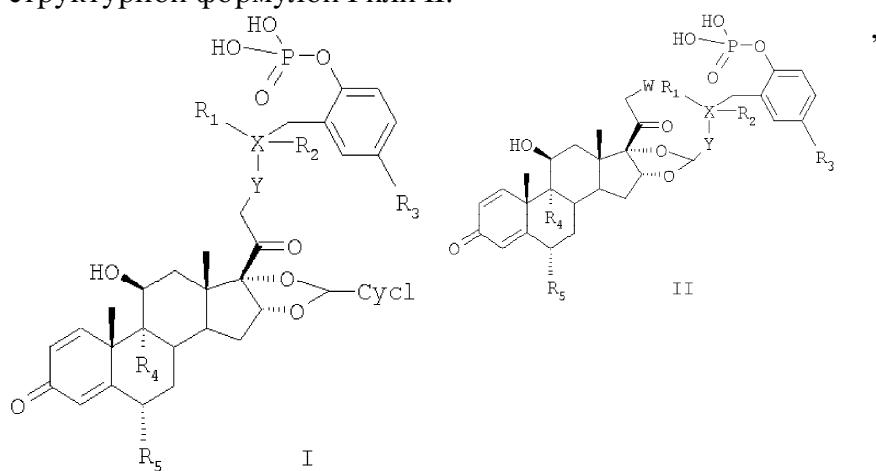
(30) Конвенционный приоритет:  
14.06.2005 US 60/690,545

(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.п.ов.  
Н.К.Попеленскому, рег. № 31(71) Заявитель(и):  
Джилид Сайэнс, Инк. (US)(72) Автор(ы):  
БЭЙКЕР Уильям Р. (US),  
ДЖИРТОН Брюс Чарльз (US),  
СТАЩАК Марчин (US)

(54) ОБЩИЕ ПРОЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ СТЕРОИДОВ И  $\beta$ -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  $\beta$ -агонистов, охватываемые общей  
структурной формулой I или II:где X является S, N или азотсодержащим гетероциклом, в котором атом азота в  
гетероцикле связан с R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub>;W выбран из группы, включающей Cl, F, OH, ONO<sub>2</sub>, OCO-алкил, OCO-арил, CN,

S-алкил и S-арил;

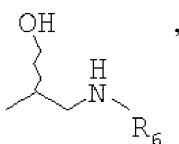
Cycl является циклоалкилом или циклоарилом, у которого по меньшей мере один

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

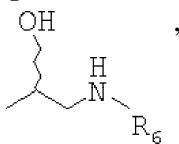


где  $R_6$  представляет собой алкильную группу, состоящую из 1-12 атомов углерода, арилалкил или замещенный арилалкил, у которого от 1 до 3  $CH_2$ -групп в углеродной цепи замещено атомом(ами), выбранными из O, S и N, и

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

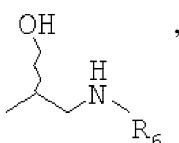
и их фармацевтически приемлемые соли.

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



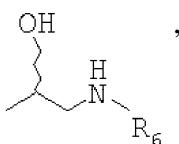
где  $R_6$  означает  $(CH_2)_6O(CH_2)_4Ph$  или трет-бутил,  $R_4$  является F, а  $R_5$  представляет собой H.

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



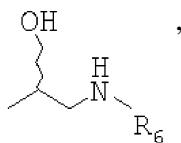
где  $R_6$  означает  $(CH_2)_6O(CH_2)_4Ph$  или трет-бутил,  $R_4$  является F, а  $R_5$  представляет собой H.

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<sub>6</sub> означает (CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>Ph или трет-бутил, R<sub>4</sub> является F, а R<sub>5</sub> представляет собой H.

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

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

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

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

Альбутерол-фосфат-16,17-[(циклогексилметилен)бис(окси)]-

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

Сальметерол-фосфат-16,17-[(тетрагидро-тиопирианилиум)бис-(окси)]-

9-фтор-11,21-дигидрокси-прегна-1,4-диен-3,20-дион[11β,16α(R)];

Альбутерол-фосфат-16,17-[(тетрагидро-тиопирианилиум)бис(окси)]-

9-фтор-11,21-дигидрокси-прегна-1,4-диен-3,20-дион[11β,16α(R)];

Сальметерол-фосфат-16,17-[(пиридиний-3-метилен)бис(окси)]-

9-фтор-11,21-дигидрокси-прегна-1,4-диен-3,20-дион[11β,16α(R)];

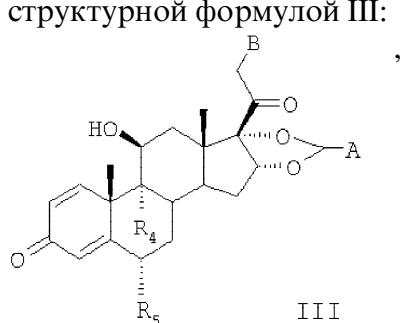
Альбутерол-фосфат-16,17-[(пиридиний-3-метилен)бис(окси)]-

9-фтор-11,21-дигидрокси-21-циано-прегна-1,4-диен-3,20-дион[11α,16β]; и

Альбутерол-фосфат-16,17-[(пиридиний-3-метилен)бис(окси)]-

9-фтор-11-гидрокси-21-циано-прегна-1,4-диен-3,20-дион[11α,16β(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<sub>1</sub>, пиридил или замещенный пиридил;

В выбран из группы, включающей NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, имидазолил, CN, SCN, SR<sub>1</sub>, Cl, F, OH,

ONO<sub>2</sub>, OSCO-алкил и OSCO-арил;

R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> 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-[(циклогексилметилен)бис(окси)]-9-фтор-11-гидрокси-21-(4-метилпиперазинил)-прегна-1,4-диен-3,20-дион[11β,16α(R)];

16,17-[(циклогексилметилен)бис(окси)]-

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

16,17-[(тетрагидро-тиопиран-4-ил)бис(окси)]-

9-фтор-11,21-дигидрокси-прегна-1,4-диен-3,20-дион[11β,16α(R)];

16,17-[(пиридинил-3-метилен)бис(окси)]-  
9-фтор-11,21-дигидрокси-прегна-1,4-диен-3,20-дион[11 $\beta$ ,16 $\alpha$ (R)]; и  
16,17-[(пиридинил-3-метилен)бис(окси)]-

9-фтор-11-гидрокси-21-циано-прегна-1,4-диен-3,20-дион[11 $\beta$ ,16 $\alpha$ (R)].

9. Способ получения общих пролекарственных форм стероидов и  $\beta$ -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  $\beta$ -агониста.