РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **2 676 694**(13) **C9**

(51) МПК
A61K 31/47 (2006.01)
A61K 31/13 (2006.01)
A61K 31/41 (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)
A61P 27/00 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)

(12) СКОРРЕКТИРОВАННОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

Примечание: библиография отражает состояние при переиздании

(52) СПК
***A61K 31/47** (2018.08); **A61K 31/13** (2018.08); **A61K 31/41** (2018.08); **A61K 31/435** (2018.08); **A61P 27/00** (2018.08); **A61P 37/00** (2018.08); **A61P 3/00** (2018.08)*

(21)(22) Заявка: **2015126016, 23.01.2014**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
23.01.2014

Приоритет(ы):
(30) Конвенционный приоритет:
23.01.2013 US 61/755,613;
08.11.2013 US 61/901,796

(43) Дата публикации заявки: **03.03.2017** Бюл. № 7

(45) Опубликовано: **10.01.2019**

(15) Информация о коррекции:
Версия коррекции №1 (W1 C2)

(48) Коррекция опубликована:
25.06.2019 Бюл. № 18

(85) Дата начала рассмотрения заявки PCT на национальной фазе: **24.08.2015**

(86) Заявка PCT:
US 2014/012762 (23.01.2014)

(87) Публикация заявки PCT:
WO 2014/116836 (31.07.2014)

Адрес для переписки:
190000, Санкт-Петербург, BOX 1125, "ПАТЕНТИКА"

(72) Автор(ы):
БРЭДИ Тодд (US),
ЯН Скотт (US),
КИННИ Вильям А. (US),
МЕНДЕЛЛ Кеннет Дж. (US)

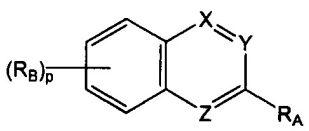
(73) Патентообладатель(и):
АЛЬДЕЙРА ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **US 2007135481 A1, 14.06.2007. US 2004132636 A1, 08.07. 2004. WO 2009045479 A1, 09.04.2009. US 2005130906 A1, 16.06.2005. RU 2010137842 A, 20.03.2012.**

(54) ЗАБОЛЕВАНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С ТОКСИЧНЫМ АЛЬДЕГИДОМ, И ИХ ЛЕЧЕНИЕ

(57) Реферат:

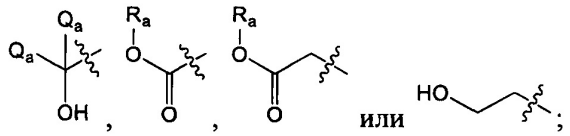
Группа изобретений относится к химико-фармацевтической промышленности и представляет собой способы лечения, предотвращения или уменьшения риска заболеваний, расстройств, состояний, или косметических проявлений, при которых токсическое действие альдегида вовлечено в патогенез, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I)



(I)

RU 2676694 C9
RU 2676694 C9

или его фармацевтически приемлемой соли, где X представляет собой CH, Y представляет собой $C(NH_2)$ и Z представляет собой N; p представляет собой 0, 1, 2 или 3; каждый R_B независимо представляет собой галоген, гидроксил, карбамоил, амино или незамещенный или замещенный арил; R_A представляет собой



Q_a представляет собой C_1-C_6 неразветвленный алкил; и R_a представляет собой незамещенный или замещенный C_1-C_8 неразветвленный или C_3-C_8 разветвленный алкил. Изобретения также включают применение соединения формулы (I) для лечения, предотвращения или уменьшения риска заболеваний расстройств, состояний или косметических проявлений, описанных выше. Группа изобретений обеспечивает новое эффективное лечение заболеваний, расстройств, состояний или косметических проявлений, при которых токсическое действие альдегида вовлечено в патогенез. 4 н. и 62 з.п. ф-лы, 7 ил., 2 табл., 12 пр.

RU 2676694 C9

RU 2676694 C9

RUSSIAN FEDERATION

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 676 694**(13) **C9**

(51) Int. Cl.
A61K 31/47 (2006.01)
A61K 31/13 (2006.01)
A61K 31/41 (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)
A61P 27/00 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

Note: Bibliography reflects the latest situation

(52) CPC
A61K 31/47 (2018.08); A61K 31/13 (2018.08); A61K 31/41 (2018.08); A61K 31/435 (2018.08); A61P 27/00 (2018.08); A61P 37/00 (2018.08); A61P 3/00 (2018.08)

(21)(22) Application: **2015126016, 23.01.2014**

(24) Effective date for property rights:
23.01.2014

Priority:
(30) Convention priority:
23.01.2013 US 61/755,613;
08.11.2013 US 61/901,796

(43) Application published: **03.03.2017** Bull. № **7**

(45) Date of publication: **10.01.2019**

(15) Correction information:
Corrected version no1 (W1 C2)

(48) Corrigendum issued on:
25.06.2019 Bull. № 18

(85) Commencement of national phase: **24.08.2015**

(86) PCT application:
US 2014/012762 (23.01.2014)

(87) PCT publication:
WO 2014/116836 (31.07.2014)

Mail address:
190000, Sankt-Peterburg, BOX 1125,
"PATENTIKA"

(72) Inventor(s):
BREDI Todd (US),
YAN Skott (US),
KINNI Vilyam A. (US),
MENDELL Kennet Dzh. (US)

(73) Proprietor(s):
ALDEJRA TERAPYUTIKS, INK. (US)

RU 2676694 C9

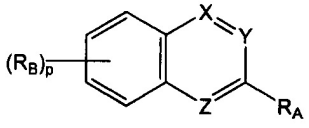
RU 2676694 C9

(54) TOXIC ALDEHYDE RELATED DISEASES AND TREATMENT

(57) Abstract:

FIELD: medicine; pharmaceuticals.

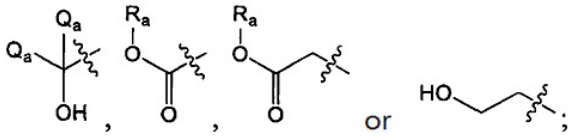
SUBSTANCE: group of inventions relates to the chemical and pharmaceutical industry and is a method of treating, preventing or reducing the risk of diseases, disorders, conditions, or cosmetic manifestations in which the toxic effect of aldehyde is involved in pathogenesis, including administering to a subject in need thereof an effective amount of the compound of formula (I)



(I)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, where X represents CH, Y represents $C(NH_2)$ and Z is N; p represents 0, 1, 2 or 3; each R_B independently represents

halogen, hydroxyl, carbamoyl, amino, or unsubstituted or substituted aryl; R_A is



Q_a represents C_1-C_6 unbranched alkyl; and R_a represents unsubstituted or substituted C_1-C_8 unbranched or C_3-C_8 branched alkyl. Invention also includes the use of a compound of formula (I) for the treatment, prevention, or reduction of the risk of disease disorders, conditions, or cosmetic manifestations described above.

EFFECT: group of inventions provides new effective treatment of diseases, disorders, conditions or cosmetic manifestations in which the toxic effect of aldehyde is involved in pathogenesis.

66 cl, 2 tbl, 12 ex, 7 dwg

RU 2676694 C9

RU 2676694 C9

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании заявки на патент США №61/755613, поданной 23 января 2013 года, и заявки на патент США №61/901796, поданной 8 ноября 2013 года, содержание каждой из которых полностью включено в настоящее описание посредством ссылки.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

В результате метаболических и воспалительных процессов, протекающих в клетках, образуются токсичные альдегиды, такие как малоновый диальдегид (MDA), 4-гидроксил-2-ноненаль (4HNE) и 8-гидрокси-2-дезоксигуанозин (8-OHdg). Эти альдегиды обладают высокой реакционной способностью по отношению к белкам, углеводам, липидам и ДНК, что приводит к образованию химически модифицированных биологических молекул, активации медиаторов воспаления, таких как NF-kappaB, и повреждениям в различных органах. Например, ретинальдегид может вступать в реакцию с фосфатидилэтаноламином (PE) с образованием высокотоксичного соединения под названием A2E, которое является компонентом липофусцина, как полагают, участвующим в развитии и прогрессировании возрастной макулярной дегенерации (AMD). Многие защитные механизмы организма действуют таким образом, чтобы удалить токсичные альдегиды или снизить их содержание. Новые терапевтические средства на основе малых молекул могут быть применены для связывания "остаточного" ретинальдегида в сетчатке, тем самым уменьшая образование A2E и снижая риск AMD (Jordan et al. (2006)).

Альдегиды вовлечены в разнообразные патологические состояния, такие как синдром сухого глаза, катаракта, кератоконус, эндотелиальная дистрофия Фукса в роговице, увеит, аллергический конъюнктивит, глазной рубцовой пемфигоид, состояния, связанные с заживлением после фоторефрактивной кератэктомии (ФРК) или другим заживлением роговицы, состояния, связанные с разложением липидов слез или дисфункцией слезной железы, воспалительные глазные заболевания, такие как глазная розацеа (с или без дисфункции мейбомиевых желез) и неглазные расстройства или состояния, такие как рак кожи, псориаз, контактный дерматит, атопический дерматит, угри обыкновенные, синдром Шегрена-Ларссона, ишемические и реперфузионные повреждения органов, воспаление, диабет, нейродегенерация (например, болезнь Паркинсона), склеродермия, боковой амиотрофический склероз, аутоиммунные заболевания (например, волчанка), сердечно-сосудистые расстройства (например, атеросклероз) и состояния, связанные с вредными воздействиями отравляющих веществ кожно-нарывного действия (Negre-Salvagre et al. (2008), Nakamura et al. (2007), Batista et al. (2012), Kenney et al. (2003), Int J Dermatol 43: 494 (2004), Invest Ophthalmol Vis Sci 48: 1552 (2007), Graefe's Clin Exp Ophthalmol 233: 694 (1994), Molecular Vision 18: 194 (2012)). Уменьшение или устранение альдегидов должны, таким образом, улучшить симптомы и замедлить прогрессирование этих патологических состояний.

MDA, HNE и другие токсичные альдегиды образуются в результате множества метаболических механизмов, включая: метаболизм жирных спиртов, сфинголипидов, гликолипидов, фитола, жирных кислот, арахидоновой кислоты (Rizzo (2007)), метаболизм полиаминов (Wood et al. (2006)), перекисное окисление липидов, окислительный метаболизм (Buddi et al. (2002), Zhou et al. (2005)) и метаболизм глюкозы (Pozzi et al. (2009)). Альдегиды могут образовывать поперечные межмолекулярные связи с первичными аминогруппами и другими химическими фрагментами в белках, фосфолипидах, углеводах и ДНК, что приводит во многих случаях к токсическим последствиям, таким как мутагенез и канцерогенез (Marnett (2002)). MDA связан с

пораженной болезнью роговицей, кератоконусом, буллезной и другой кератопатией и эндотелиальной дистрофией Фукса в роговице (Buddi et al. (2002)). Кроме того, кожные заболевания, например, синдром Шегрена-Ларссона, скорее всего, связаны с накоплением жирных альдегидов, таких как октадеканаль и гексадеканаль (Rizzo et al. (2010)). Кроме того, повышенное перекисное окисление липидов и результирующее образование альдегидов связывают с токсическим воздействием отравляющих веществ кожно-нарывного действия (Sciuto et al. (2004) и Pal et al. (2009)).

Не было никаких предположений в этой области техники для лечения различных состояний, связанных с токсичными альдегидами путем введения небольших молекул, терапевтически действующих в качестве поглотителя альдегидов, таких как, малоновый диальдегид и/или гидроксиноненаль. Таким образом, существует потребность в лечении, предотвращении и/или уменьшения риска заболевания или расстройства, в котором токсическое действие альдегида вовлечено в патогенез. Настоящее изобретение направлено на такую потребность.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к способу лечения, предотвращения и/или уменьшения риска возникновения заболевания, расстройства или состояния, при которых токсическое действие альдегида вовлечено в патогенез, путем введения описанного в настоящем документе соединения (например, соединения первичного амина). Настоящее изобретение также относится к применению описанного в настоящем документе соединения (например, соединения первичного амина) в получении лекарственного средства для лечения, предотвращения и/или уменьшения риска заболевания, расстройства или состояния, при котором токсическое действие альдегида вовлечено в патогенез, или к применению соединения (например, соединения первичного амина), описанного в настоящем документе, для лечения, предотвращения и/или уменьшения риска возникновения заболевания, расстройства или состояния, при котором токсическое действие альдегида вовлечено в патогенез.

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения заболеванием, расстройством или состоянием, при которых токсическое действие альдегида вовлечено в патогенез, является глазное заболевание, расстройство или состояние, включая, но не ограничиваясь ими, заболевания роговицы (например, синдром сухого глаза, катаракту, кератоконус, буллезную и другую кератопатию и эндотелиальную дистрофию Фукса), другие глазные расстройства или состояния (например, аллергический конъюнктивит, глазной рубцовой пемфигоид, состояния, связанные с заживлением после фоторефрактивной кератэктомии (ФРК) или другим заживлением роговицы и состояния, связанные с разложением липидов слез или дисфункцией слезной железы) и другие глазные состояния, связанные с высоким содержанием альдегидов в результате воспаления (например, увеит, склерит, глазной синдром Стивенса-Джонсона и глазная розацеа (с или без дисфункции мейбомиевых желез)).

Во втором варианте реализации настоящего изобретения заболеванием, расстройством или состоянием, при котором токсическое действие альдегида вовлечено в патогенез, является кожное заболевание, или состояние, или косметическое проявление. Например, заболевания, расстройства или состояния включают, но не ограничиваются ими, псориаз, склеродермию, местную (дискоидную) волчанку, контактный дерматит, атопический дерматит, аллергический дерматит, радиационный дерматит, угри обыкновенные, синдром Шегрена-Ларссона и другой ихтиоз, и косметическое проявление представляет собой солнечный эластоз/морщины, окрашенное уплотнение на коже, отечность, экзему, изменения кожи, вызванные воздействием дыма или веществ

раздражающего действия, кожное рассечение и состояние кожи, связанное с ожогом и/или раной.

В третьем варианте реализации настоящего изобретения заболеванием, расстройством или состоянием, при котором токсическое действие альдегида вовлечено в патогенез, является состояние, связанное с токсическими воздействиями отравляющих веществ кожно-нарывного действия или ожогами от щелочных агентов.

В четвертом варианте реализации настоящего изобретения заболевание, расстройство или состояние, при котором токсическое действие альдегида вовлечено в патогенез, представляет собой аутоиммунное, опосредованное иммунной системой, воспалительное, сердечно-сосудистое или неврологическое заболевание. Например, заболевание, расстройство или состояние включает, но не ограничивается ими, волчанку, склеродермию, астму, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), ревматоидный артрит, воспалительные заболевания кишечника, сепсис, атеросклероз, ишемические и реперфузионные повреждения органов, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз, боковой амиотрофический склероз, диабет, метаболический синдром и фиброзные заболевания.

Описанное в настоящем документе соединение (например, соединение первичного амина) можно вводить местно или системно, как подробно описано ниже.

Если не указано иное, все применяемые в настоящем документе технические и научные термины имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом с обычной квалификацией в той области техники, к которой принадлежит настоящее изобретение. В случае конфликта настоящее описание, включая определения, будет иметь преимущественную силу. В настоящем описании формы единственного числа включают также множественное число, если из контекста явно не следует иное. Хотя способы и материалы, подобные или эквивалентные описанным в настоящем документе, могут быть применены на практике или при тестировании настоящего изобретения, подходящие способы и материалы описаны ниже. Все публикации, патентные заявки, патенты и другие ссылки, упомянутые в настоящем документе, включены в настоящий документ посредством ссылки. Цитируемые в настоящем документе ссылки не считаются предшествующим уровнем техники заявленного изобретения. Кроме того, материалы, способы и примеры являются только иллюстративными и не предназначены для ограничения.

Другие особенности и преимущества настоящего изобретения будут очевидны из следующего подробного описания и формулы изобретения.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

Фигура 1. График, показывающий, что соединение 9 быстро реагирует с двумя наиболее распространенными патогенными альдегидами: малоновым диальдегидом (MDA) и 4-гидроксиноненалем (HNE) и захватывает их

Фигура 2. Гистограммы, показывающие, что соединение 9 предотвращает альдегид-опосредованную клеточную смерть

Фигура 3. Гистограмма, показывающая обширное подавление воспалительных цитокинов с помощью однократной дозы соединения 9

Фигура 4. Гистограмма, показывающая противовоспалительный профиль однократной дозы соединения 9 в ответ на обработку LPS

Фигура 5. Гистограммы, показывающие эффективность однократной дозы соединения 9 при (A) контактном дерматите и (B) аллергическом дерматите

Фигура 6. (A) График, показывающий оценку воспаления слизистой оболочки с течением времени у хомяков, подвергнутых облучению 40 Гр и лечению с или без

соединения 9, (B) фотографии щек хомяков, подвергнутых облучению 40 Гр и лечению с или без соединения 9

Фигура 7. График-гистограмма, показывающий, что лечение с помощью соединения 9 уменьшает вызванный радиацией лучевой фиброз у хомяков, подвергнутых облучению 40 Гр

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

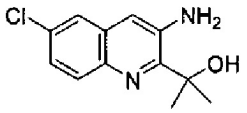
В настоящем изобретении предложены соединения (например, соединение первичного амина) для лечения, предотвращения и/или уменьшения риска заболеваний, расстройств или состояний, при которых токсическое действие альдегида вовлечено в патогенез.

Примеры заболеваний, расстройств или состояний, в которые вовлечено токсическое действие альдегида, включают глазные заболевания, расстройства или состояния, включающие, но не ограничивающиеся ими, заболевания роговицы (например, синдром сухого глаза, катаракту, кератоконус, буллезную и другую кератопатию и эндотелиальную дистрофию Фукса), другие глазные расстройства или состояния (например, аллергический конъюнктивит, глазной рубцовой пемфигоид, состояния, связанные с заживлением после фоторефрактивной кератэктомии (ФРК) или другим заживлением роговицы и состояния, связанные с разложением липидов слез или дисфункцией слезной железы) и другие глазные состояния, связанные с высоким содержанием альдегидов в результате воспаления (например, увеит, склерит, глазной синдром Стивенса-Джонсона и глазная розацеа (с или без дисфункции мейбомиевых желез)). В одном из примеров глазное заболевание, расстройство или состояние не является макулярной дегенерацией, такой как возрастная макулярная дегенерация (AMD) или болезнь Штаргардта. В другом примере глазное заболевание, расстройство или состояние представляет собой синдром сухого глаза, глазную розацеа или увеит.

Примеры заболеваний, расстройств, состояний или проявлений, в которые вовлечено токсическое действие альдегида, также включают неглазные заболевания, включая псориаз, местную (дискоидную) волчанку, контактный дерматит, атопический дерматит, аллергический дерматит, радиационный дерматит, угри обыкновенные, синдром Шегрена-Ларссона и другой ихтиоз, солнечный эластоз/морщины, окрашенное уплотнение кожи, отечность, экзему, изменения кожи, вызванные воздействием дыма или веществ раздражающего действия, кожное рассечение, состояние кожи, связанное с ожогом и/или раной, волчанку, склеродермию, астму, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), ревматоидный артрит, воспалительные заболевания кишечника, сепсис, атеросклероз, ишемические и реперфузионные повреждения органов, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз, боковой амиотрофический склероз, диабет, метаболический синдром и фиброзные заболевания. В другом примере неглазное расстройство представляет собой заболевание, расстройство или состояние кожи, выбранное из контактного дерматита, атопического дерматита, аллергического дерматита и радиационного дерматита. В еще одном примере неглазное расстройство представляет собой заболевание, расстройство или состояние кожи, выбранное из синдрома Шегрена-Ларссона и косметического проявления, связанного с ожогом и/или раной.

Примеры заболеваний, расстройств или состояний, в которые вовлечено токсическое действие альдегида, дополнительно включают состояния, связанные с токсическими воздействиями отравляющих веществ кожно-нарывного действия или ожогами от щелочных агентов. Соединения, описанные в настоящем документе, уменьшают или устраняют токсичные альдегиды и таким образом лечат, предотвращают и/или уменьшают риск этих заболеваний или расстройств.

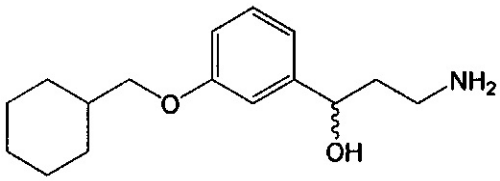
Некоторые соединения, содержащие первичные аминогруппы (к примеру, соединения, описанные в настоящем документе) оказались полезными для удаления токсичных альдегидов, таких как малоновый диальдегид и гидроксиноненаль. Описанные в настоящем документе соединения подвергаются конденсации основания Шиффа с малоновым диальдегидом, гидроксиноненалем или другими токсичными альдегидами и образуют комплекс с альдегидами в энергетически выгодной реакции, тем самым уменьшая или устраняя альдегиды, доступные для реакции с белком, липидом, углеводом или ДНК. Важно отметить, что описанные в настоящем документе соединения могут вступать в реакцию с альдегидами с образованием соединения, имеющего закрытую кольцевую структуру, содержащую альдегиды, таким образом, захватывая альдегиды и предотвращая высвобождение альдегидов обратно в клеточную среду.

Например, соединение 9, 

, раскрытое в публикации PCT-заявки WO 2006/127945, быстро захватывает малоновый диальдегид и гидроксиноненаль даже в присутствии пептидов и фосфолипидов, которые являются биологическими мишенями этих альдегидов.

Кроме того, соединения первичных аминов, описанные в патенте США 2012/0295895 и Maeda et al. (2012), содержание каждого из которых полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки, могут снизить содержание всего транс-ретиналя и предотвратить накопление продуктов конъюгации в сетчатке. Описанные в них первичные соединения, следовательно, пригодны для удаления и захвата альдегидов, таких как малоновый диальдегид и гидроксиноненаль. Например, описанные в них соединения с оптической когерентной томографией (ОКТ) класса 2 или ниже пригодны для удаления и захвата альдегидов, таких как малоновый диальдегид и гидроксиноненаль. В другом примере описанные в нем соединения с оптической когерентной томографией класса 1 или ниже пригодны для удаления и захвата альдегидов, таких как малоновый диальдегид и гидроксиноненаль. Конкретные примеры включают 3-(аминометил)-5-метилгексановую кислоту (оба стереоизомера), 6-(трифторметокси)бензотиазол-2-амин и 3-этил-5-метил-2-(аминоэтокси)метил-4-(2-хлорфенил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат.

Патент США №7982071, содержание которого полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки, описывает некоторые алкокси производные, содержащие первичную аминогруппу. Эти соединения полезны для лечения некоторых глазных расстройств, в частности, возрастной макулярной дегенерации (AMD) и болезни Штаргардта. Соединения, описанные в патенте 071, особенно соединение (11)



оказались полезными для лечения заболевания, расстройства или состояния, описанного в настоящем документе, например, глазного заболевания, расстройства или состояния (например, синдрома сухого глаза, состояний, связанных с заживлением после фоторефрактивной кератэктомии (ФРК) или другим заживлением роговицы, увеита, склерита, глазного синдрома Стивенса-Джонсона и глазной розацеа (с или без дисфункции мейбомиевых желез), катаракты, кератоконуса, буллезной и другой кератопатии и эндотелиальной дистрофии и связанных с ней

расстройств).

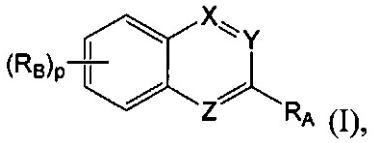
Кроме того, соединения, описанные в публикациях PCT-заявок № PCT/US2013/076592 и № PCT/US2014/012356, содержание каждой из которых полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки, являются эффективными для удаления и захвата малонового диальдегида и гидроксиноненаля, а также других токсичных альдегидов. Эти соединения оказались полезными для лечения заболевания, расстройства или состояния, описанных в настоящем документе, например, глазного заболевания, расстройства или состояния (например, синдрома сухого глаза, состояний, связанных с заживлением после фоторефрактивной кератэктомии (ФРК) или другим заживлением роговицы, увеита, склерита, глазного синдрома Стивенса-Джонсона и глазной розацеа (с или без дисфункции мейбомиевых желез), катаракты, кератоконуса, буллезной и другой кератопатии и эндотелиальной дистрофии и связанных с ней расстройств).

В соответствии с одним из вариантов реализации настоящее изобретение относится к лечению, предотвращению и/или уменьшению риска глазного заболевания, расстройства или состояния, при котором токсическое действие альдегида вовлечено в патогенез, включающим введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения, описанного в данном документе. Глазное заболевание, расстройство или состояние включает, но не ограничивается ими, заболевание роговицы (например, синдром сухого глаза, катаракту, кератоконус, буллезную и другую кератопатию и эндотелиальную дистрофию Фукса в роговице и связанные с ней расстройства), другие глазные расстройства или состояния (например, аллергический конъюнктивит, глазной рубцовой пемфигоид, состояния, связанные с заживлением после фоторефрактивной кератэктомии (ФРК) или другим заживлением и состояния, связанные с разложением липидов слез или дисфункцией слезной железы), а также другие глазные состояния, при которых воспаление приводит к высокому содержанию альдегидов (например, увеит, склерит, глазной синдром Стивенса-Джонсона, глазную розацеа (с или без дисфункции мейбомиевых желез). Глазное заболевание, расстройство или состояние не включают макулярную дегенерацию, такую как возрастная макулярная дегенерация (AMD) или болезнь Штаргардта. Согласно одной иллюстрации при глазном заболевании, расстройстве или состоянии количество или концентрация малонового диальдегида или гидроксиноненаля увеличивается в глазных тканях или клетках. Например, количество или концентрация альдегидов (например, малонового диальдегида или гидроксиноненаля) увеличивается по крайней мере в 1,1 раза, 1,2 раза, 1,3 раза, 1,4 раза, 1,5 раза, 2 раза, 2,5 раза, 5 раз, 10 раз по сравнению с количеством или концентрацией в нормальных глазных тканях или клетках. Соединения, описанные в настоящем документе, такие как соединение 9, снижают концентрацию альдегида (например, малонового диальдегида и гидроксиноненаля) в зависимости от времени. Количество или концентрация альдегидов (например, малонового диальдегида или гидроксиноненаля) могут быть измерены с помощью способов или методов, известных в данной области техники, таких как те, которые описаны в Tukozkan et al., Furat Tip Dergisi 11: 88-92 (2006).

В одном классе глазное заболевание, расстройство или состояние представляет собой синдром сухого глаза. Во втором классе глазное заболевание, расстройство или состояние представляет собой состояние, связанное с заживлением после фоторефрактивной кератэктомии (ФРК) или другим заживлением роговицы. Например, изобретение направлено на улучшение заживления после фоторефрактивной кератэктомии (ФРК) или другого заживления роговицы, которое включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения, описанного в данном документе. В третьем

классе глазное заболевание, расстройство или состояние представляет собой глазное состояние, связанное с высоким содержанием альдегидов в результате воспаления (например, увеита, склерита, глазного синдрома Стивенса-Джонсона и глазной розацеа (с или без дисфункции мейбомиевых желез). В четвертом классе глазное заболевание, расстройство или состояние представляет собой кератоконус, катаракту, буллезную и другую кератопатию, эндотелиальную дистрофию Фукса, глазной рубцовой пемфигоид или аллергический конъюнктивит. Описанное в данном документе соединение может быть введено местно или системно, как описано ниже в настоящем документе.

В соответствии с первым аспектом данного варианта реализации настоящее изобретение относится к лечению, предотвращению и/или уменьшению риска каждого из глазных заболеваний, расстройств или состояний, описанных в настоящем документе, включающим введение соединения формулы (I):

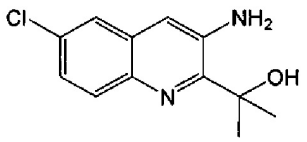


(I),

или его фармацевтически приемлемой соли, где каждая из переменных в формуле (I) описана ниже более подробно.

В одном иллюстративном примере настоящее изобретение относится к лечению, предотвращению и/или уменьшению риска каждого из глазных заболеваний, расстройств или состояний, описанных в настоящем документе, включающим введение соединения каждой из различных иллюстраций и/или примеров соединения формулы (I), описанных в настоящем документе.

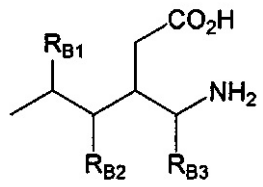
В одном конкретном иллюстративном примере настоящее изобретение относится к лечению, предотвращению и/или уменьшению риска каждого из глазных заболеваний, расстройств или состояний, описанных в настоящем документе, включающим введение соединения (9):



(9),

или его фармацевтически приемлемой соли.

В соответствии со вторым аспектом данного варианта реализации настоящее изобретение относится к лечению, предотвращению и/или уменьшению риска каждого из глазных заболеваний, расстройств или состояний, описанных в настоящем документе, включающим введение соединения формулы (II):



(II),

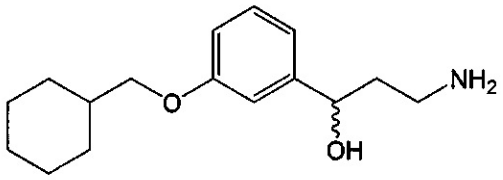
или его фармацевтически приемлемой соли, где каждая из переменных в формуле (II) описана ниже более подробно.

В одном иллюстративном примере настоящее изобретение относится к лечению, предотвращению и/или уменьшению риска каждого из глазных заболеваний, расстройств или состояний, описанных в настоящем документе, включающим введение соединения каждой из различных иллюстраций и/или примеров соединения формулы (II), описанных

в настоящем документе.

В одном конкретном иллюстративном примере настоящее изобретение относится к лечению, предотвращению и/или уменьшению риска каждого из глазных заболеваний, расстройств или состояний, описанных в настоящем документе, включающим введение соединения, выбранного из соединений, перечисленных в таблице 2. Предпочтительно, соединение представляет собой (S)-3-(аминометил)-5-метилгексановую кислоту или (R)-3-(аминометил)-5-метилгексановую кислоту, или их фармацевтически приемлемые соли, или их рацемические смеси.

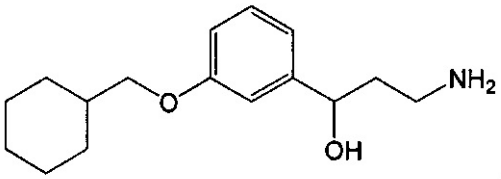
В соответствии с третьим аспектом данного варианта реализации настоящее изобретение относится к лечению, предотвращению и/или уменьшению риска каждого из глазных заболеваний, расстройств или состояний, описанных в данном документе, включающим введение соединения (11):



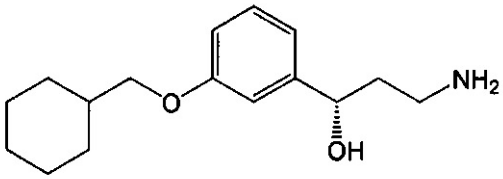
(11),

или его фармацевтически приемлемой соли.

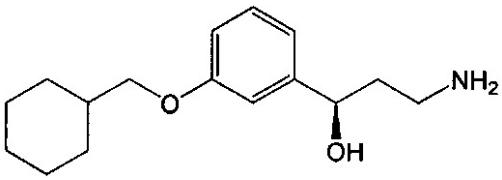
Согласно одному варианту этого аспекта данное соединение представляет собой:



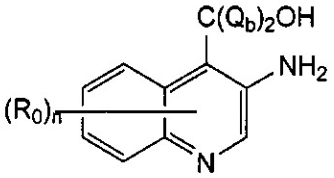
,



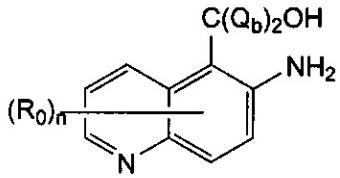
или



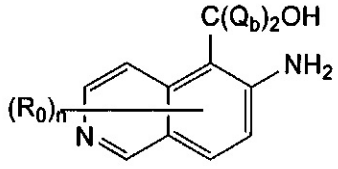
В соответствии с четвертым аспектом данного варианта реализации настоящее изобретение относится к лечению, предотвращению и/или уменьшению риска каждого из глазных заболеваний, расстройств или состояний, описанных в настоящем документе, включающим введение соединения любой из формул (IIIa)-(IIIf):



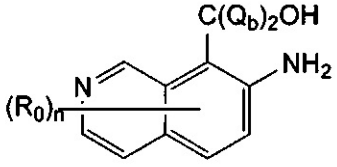
(IIIa),



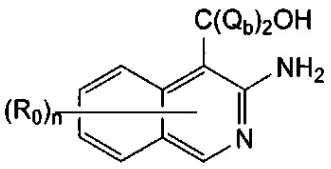
(IIIb),



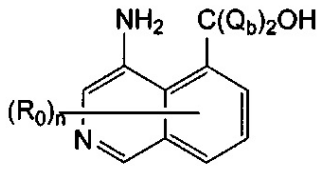
(IIIc),



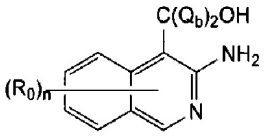
(IIId),



(IIIe) или

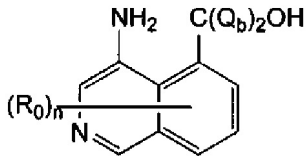


(IIIf),



(IIIe)

или

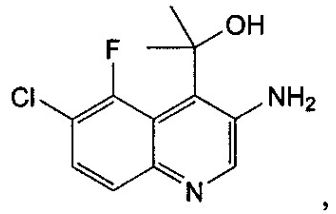


(IIIf)

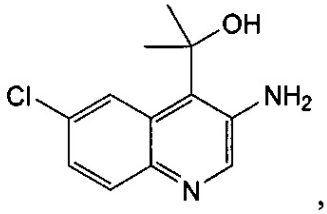
или их фармацевтически приемлемой соли, где каждая из переменных в формулах (IIIa)-(IIIf) описана ниже более подробно.

В одном иллюстративном примере настоящее изобретение относится к лечению, предотвращению и/или уменьшению риска каждого из глазных заболеваний, расстройств или состояний, описанных в настоящем документе, включающим введение соединения каждой из различных иллюстраций и/или примеров соединения каждой из формул (IIIa) -(IIIf), описанных в настоящем документе.

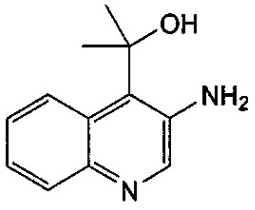
В одном конкретном иллюстративном примере настоящее изобретение относится к лечению, предотвращению и/или уменьшению риска каждого из глазных заболеваний, расстройств или состояний, описанных в настоящем документе, включающим введение соединения, выбранного из соединений (1)-(8):



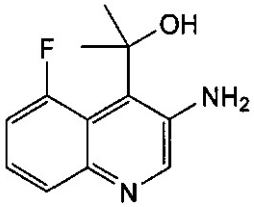
(1),



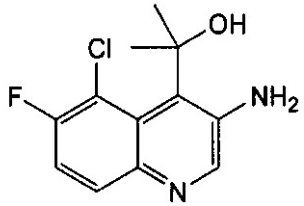
(2),



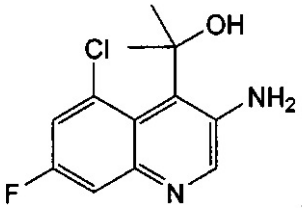
(3),



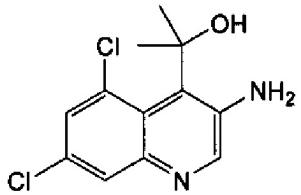
(4),



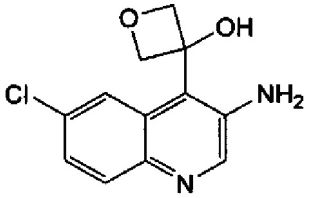
(5),



(6),



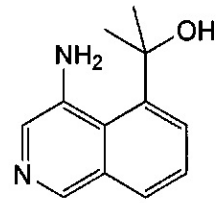
(7) и



(8).

или их фармацевтически приемлемой соли. Предпочтительно, соединение представляет собой соединение (1) или (2).

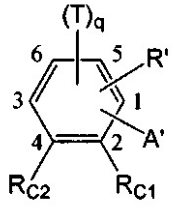
В еще одном конкретном иллюстративном примере настоящее изобретение относится к лечению, предотвращению и/или уменьшению риска каждого из глазных заболеваний, расстройств или состояний, описанных в настоящем документе, включающим введение соединения (10):



(10),

или его фармацевтически приемлемой соли.

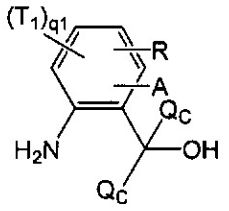
В соответствии с пятым аспектом данного варианта реализации настоящее изобретение относится к лечению, предотвращению и/или уменьшению риска каждого из глазных заболеваний, расстройств или состояний, описанных в настоящем документе, включающим введение соединения формулы (IV):



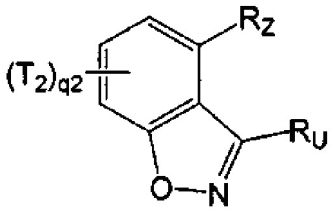
(IV),

или его фармацевтически приемлемой соли, где каждая из переменных в формуле (IV) описана ниже более подробно.

В одном классе данного аспекта настоящее изобретение относится к лечению, предотвращению и/или уменьшению риска каждого из глазных заболеваний, расстройств или состояний, описанных в настоящем документе, включающим введение соединения формулы (IVa) или формулы (IVb):



(IVa) или

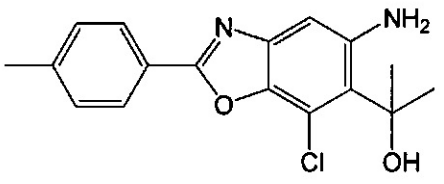


(IVb),

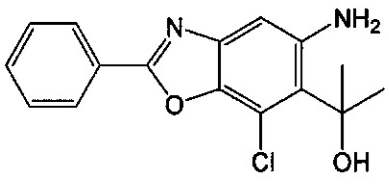
или их фармацевтически приемлемой соли, где каждая из переменных в формулах (IVa) и (IVb) описана ниже более подробно.

В одном иллюстративном примере настоящее изобретение относится к лечению, предотвращению и/или уменьшению риска каждого из глазных заболеваний, расстройств или состояний, описанных в настоящем документе, включающим введение соединения каждой из различных иллюстраций и/или примеров соединений каждой из формул (IV), (IVa) и (IVb), описанных в настоящем документе.

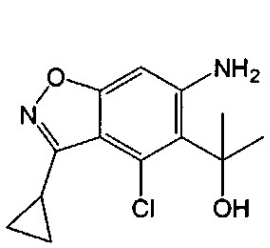
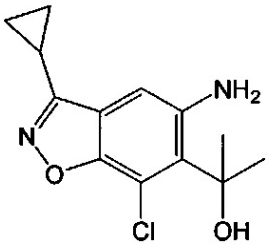
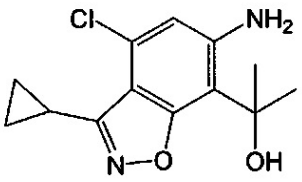
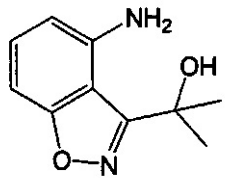
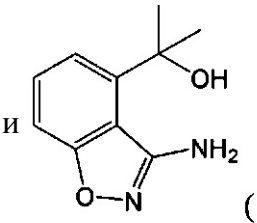
В одном конкретном иллюстративном примере настоящее изобретение относится к лечению, предотвращению и/или уменьшению риска каждого из глазных заболеваний, расстройств или состояний, описанных в настоящем документе, включающим введение соединения, выбранного из соединений (12)-(18):



(12),



(13),


(14),

(15),

(16),

(17)
и

(18),

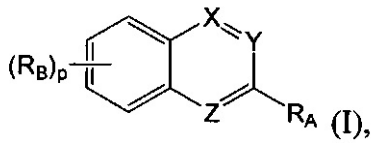
или их фармацевтически приемлемой соли.

В соответствии со вторым вариантом реализации настоящее изобретение относится к лечению, предотвращению и/или уменьшению риска кожного заболевания, или состояния, или косметического проявления, при которых токсическое действие альдегида вовлечено в патогенез, включающим введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения, описанного в данном документе. Расстройства или состояния кожи включает в себя, но не ограничиваются ими, псориаз, склеродермию, местную (дискоидную) волчанку, контактный дерматит, атопический дерматит, аллергический дерматит, радиационный дерматит, угри обыкновенные, синдром Шегрена-Ларссона и другой ихтиоз, и косметическое проявление представляет собой солнечный эластоз/морщины, окрашенное уплотнение кожи, отечность, экзему, изменения кожи, вызванные воздействием дыма или веществ раздражающего действия, кожное рассечение и состояние кожи, связанное с ожогом и/или раной.

Различные кожные заболевания или состояния, такие как атопический дерматит, местная (дискоидная) волчанка, псориаз и склеродермия, характеризуются высоким содержанием малонового диальдегида и гидроксиноненаля (Br J Dermatol 149: 248 (2003); JEADV 26: 833 (2012); Clin Rheumatol 25: 320 (2006)). Кроме того, ихтиоз, отличающий синдром Шегрена-Ларссона (SLS), происходит из-за накопления жирных альдегидов, что нарушает нормальную функцию и секрецию ламеллярных телец (ЛТ) и приводит к отложению межклеточных липидов в роговом слое (РС) и неполноценному водному барьеру в кожном слое (W.B. Rizzo et al. (2010)). Фермент, жирная альдегиддегидрогеназа, который метаболизирует альдегиды, дисфункционален у больных с синдромом Шегрена-Ларссона. Таким образом, соединения, которые уменьшают или устраняют альдегиды, такие как соединения, описанные в данном документе, можно применять для лечения, предотвращения и/или уменьшения риска заболеваний или состояний кожи, при которых токсическое действие альдегида вовлечено в патогенез, таких как описанные в настоящем документе. Кроме того, с улучшением водного барьера и предотвращения альдегид-опосредованного воспаления (в том числе фиброза и эластоза (Chairpotto et al. (2005)) многие косметические проявления, такие как солнечный эластоз/ морщины, окрашенное уплотнение на коже, экзема, изменения кожи, вызванные воздействием дыма или веществ раздражающего действия и косметическое кожное рассечение, и состояния кожи, связанные с ожогом и/или раной можно лечить с помощью способа в соответствии с настоящим изобретением. Например, соединение (9) эффективно против контактного дерматита в модели форбола миристата ацетата и аллергического дерматита в модели оксазолона.

В одном классе кожное заболевание, расстройство или состояние представляет собой псориаз, склеродермию, местную (дискоидную) волчанку, контактный дерматит, атопический дерматит, аллергический дерматит, радиационный дерматит, угри обыкновенные или синдром Шегрена-Ларссона и другой ихтиоз. В одном иллюстративном примере кожное заболевание, расстройство или состояние представляет собой контактный дерматит, атопический дерматит, аллергический дерматит, радиационный дерматит или синдром Шегрена-Ларссона и другой ихтиоз. Во втором классе косметическое проявление представляет собой солнечный эластоз/морщины, окрашенное уплотнение кожи, отечность, экзему, изменения кожи, вызванные воздействием дыма или веществ раздражающего действия, кожное рассечение и состояние кожи, связанное с ожогом и/или раной.

В соответствии с первым аспектом данного варианта реализации настоящее изобретение относится к лечению, предотвращению и/или уменьшению риска каждого из кожных заболеваний или состояний или косметических проявлений, описанных в настоящем документе, включающим введение соединения формулы (I):

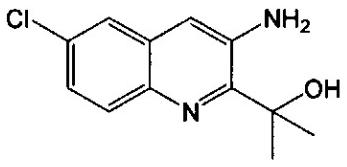


(I),

или его фармацевтически приемлемой соли, где каждая из переменных в формуле (I) описана ниже более подробно.

В одном иллюстративном примере настоящее изобретение относится к лечению, предотвращению и/или уменьшению риска каждого из кожных заболеваний или состояний, или косметических проявлений, описанных в настоящем документе, включающим введение соединения каждой из различных иллюстраций и/или примеров соединений формулы (I), описанных в настоящем документе.

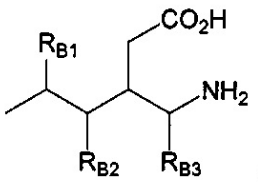
В одном конкретном иллюстративном примере настоящее изобретение относится к лечению, предотвращению и/или уменьшению риска каждого из кожных заболеваний или состояний, или косметических проявлений, описанных в настоящем документе, включающим введение соединения (9):



(9),

или его фармацевтически приемлемой соли.

В соответствии со вторым аспектом данного варианта реализации настоящее изобретение относится к лечению, предотвращению и/или уменьшению риска каждого из кожных заболеваний или состояний, или косметических проявлений, описанных в настоящем документе, включающим введение соединения формулы (II):



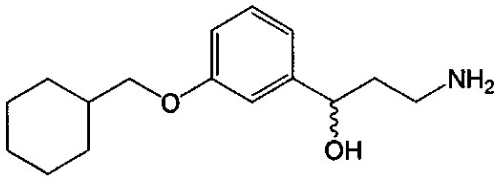
(II),

или его фармацевтически приемлемой соли, где каждая из переменных в формуле (II) описана ниже более подробно.

В одном иллюстративном примере настоящее изобретение относится к лечению, предотвращению и/или уменьшению риска каждого из кожных заболеваний или состояний, или косметических проявлений, описанных в настоящем документе, включающим введение соединения каждой из различных иллюстраций и/или примеров соединений формулы (II), описанных в настоящем документе.

В одном конкретном иллюстративном примере настоящее изобретение относится к лечению, предотвращению и/или уменьшению риска каждого из кожных заболеваний или состояний, или косметических проявлений, описанных в настоящем документе, включающим введение соединения, выбранного из соединений, перечисленных в таблице 2. Предпочтительно, соединение представляет собой (S)-3-(аминометил)-5-метилгексановую кислоту или (R)-3-(аминометил)-5-метилгексановую кислоту, или их фармацевтически приемлемые соли, или их рацемические смеси.

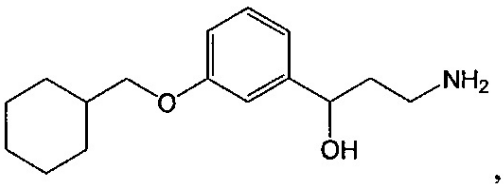
В соответствии с третьим аспектом данного варианта реализации настоящее изобретение относится к лечению, предотвращению и/или уменьшению риска каждого из кожных заболеваний или состояний, или косметических проявлений, описанных в настоящем документе, включающим введение соединения (11):



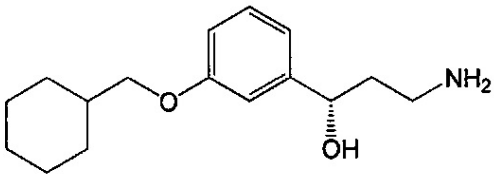
(11),

или его фармацевтически приемлемой соли.

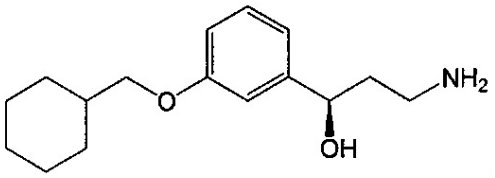
В одной из иллюстраций этого аспекта данное соединение представляет собой:



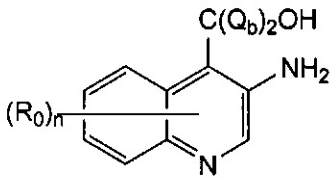
,



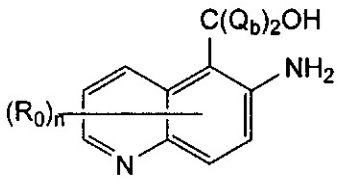
или



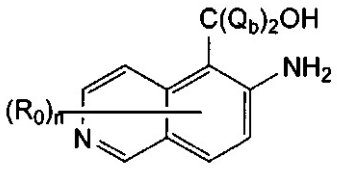
В соответствии с четвертым аспектом данного варианта реализации настоящее изобретение относится к лечению, предотвращению и/или уменьшению риска каждого из кожных заболеваний или состояний, или косметических проявлений, описанных в настоящем документе, включающим введение соединения любой из формул (IIIa)-(IIIf):



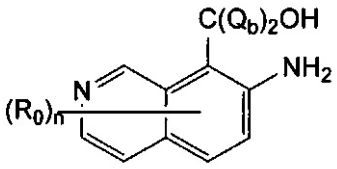
(IIIa),



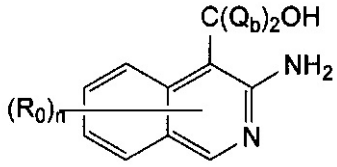
(IIIb),



(IIIc),

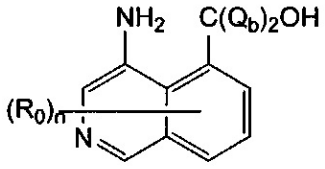


(IIId),



(IIIe)

или

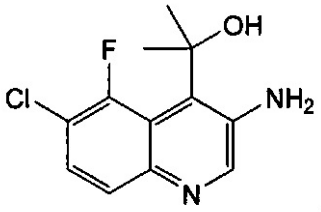


(IIIf),

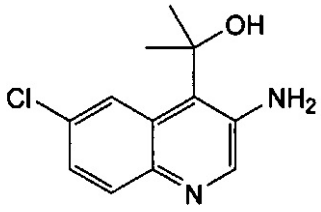
или их фармацевтически приемлемой соли, где каждая из переменных в формулах (IIIa)-(IIIf) описана ниже более подробно.

В одном иллюстративном примере настоящее изобретение относится к лечению, предотвращению и/или уменьшению риска каждого из кожных заболеваний или состояний, или косметических проявлений, описанных в настоящем документе, включающим введение соединения каждой из различных иллюстраций и/или примеров соединений каждой из формул (IIIa)-(IIIf), описанных в настоящем документе.

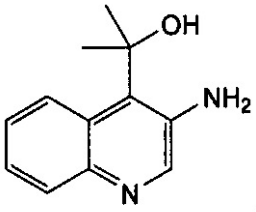
В одном конкретном иллюстративном примере настоящее изобретение относится к лечению, предотвращению и/или уменьшению риска каждого из кожных заболеваний или состояний, или косметических проявлений, описанных в настоящем документе, включающим введение соединения, выбранного из соединений (1)-(8):



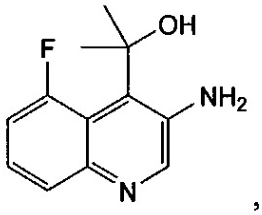
(1),



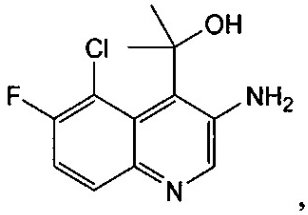
(2),



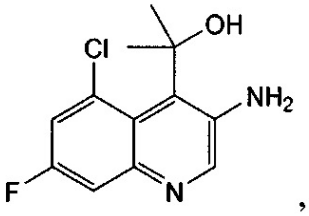
(3),



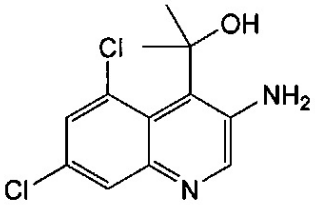
(4),



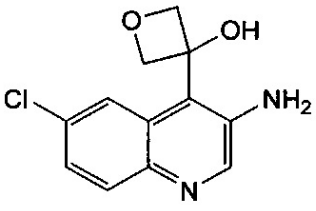
(5),



(6),



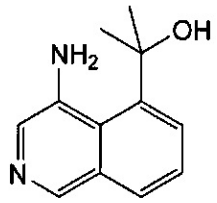
(7) и



(8).

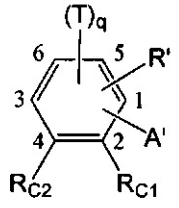
или их фармацевтически приемлемой соли. Предпочтительно, соединение представляет собой соединение (1) или (2).

В еще одном конкретном иллюстративном примере настоящее изобретение относится к лечению, предотвращению и/или уменьшению риска каждого из кожных заболеваний или состояний или косметических проявлений, описанных в настоящем документе, включающим введение соединения (10):


(10),

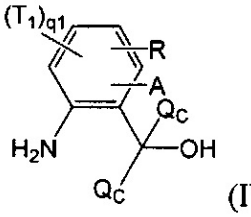
или его фармацевтически приемлемой соли.

В соответствии с пятым аспектом данного варианта реализации настоящее изобретение относится к лечению, предотвращению и/или уменьшению риска каждого из кожных заболеваний или состояний, или косметических проявлений, описанных в настоящем документе, включающим введение соединения формулы (IV):

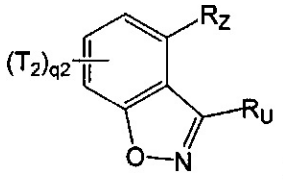

(IV),

или его фармацевтически приемлемой соли, где каждая из переменных в формуле (IV) описана ниже более подробно.

В одном классе данного аспекта настоящее изобретение относится к лечению, предотвращению и/или уменьшению риска каждого из кожных заболеваний или состояний, или косметических проявлений, описанных в настоящем документе, включающим введение соединения формулы (IVa) или формулы (IVb):


(IVa)

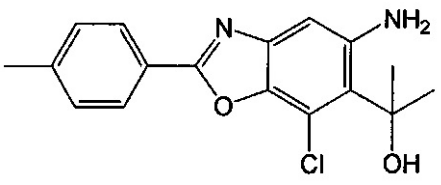
или

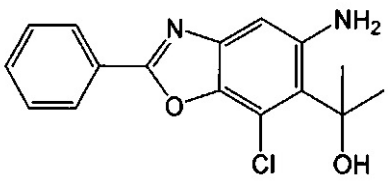

(IVb),

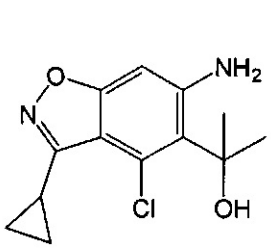
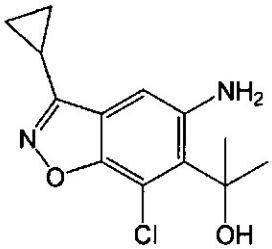
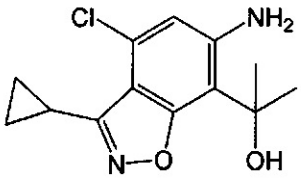
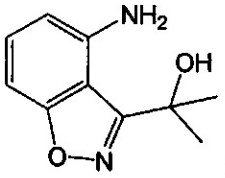
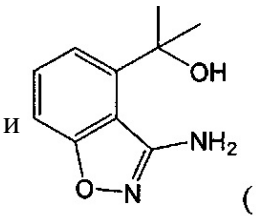
или его фармацевтически приемлемой соли, где каждая из переменных в формулах (IVa) и (IVb) описана ниже более подробно.

В одном иллюстративном примере настоящее изобретение относится к лечению, предотвращению и/или уменьшению риска каждого из кожных заболеваний или состояний, или косметических проявлений, описанных в настоящем документе, включающим введение соединения каждой из различных иллюстраций и/или примеров соединений каждой из формул (IV), (IVa) и (IVb), описанных в настоящем документе.

В одном конкретном иллюстративном примере настоящее изобретение относится к лечению, предотвращению и/или уменьшению риска каждого из кожных заболеваний или состояний, или косметических проявлений, описанных в настоящем документе, включающим введение соединения, выбранного из соединений (12)-(18):


(12),


(13),


(14),

(15),

(16),

(17)
и

(18),

или их фармацевтически приемлемой соли.

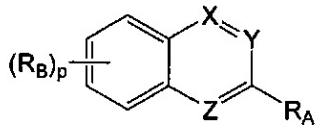
В соответствии с третьим вариантом реализации настоящее изобретение относится к лечению, предотвращению и/или уменьшению риска состояния, связанного с токсическими воздействиями отравляющих веществ кожно-нарывного действия или ожогами от щелочных агентов, при котором токсическое действие альдегида вовлечено в патогенез, включающим введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения, описанного в настоящем документе.

Отравляющие вещества кожно-нарывного действия включают, но не ограничиваются ими, сернистый иприт, азотистый иприт и оксим фосгена. Токсическое или поражающее воздействие отравляющих вещества кожно-нарывного действия включают боль, раздражение и/или образование трещин кожи, глаз и/или слизистых, а также конъюнктивит и/или повреждение роговицы глаза. Сернистый иприт представляет собой соединение бис(2-хлорэтил)сульфид. Азотистый иприт включает соединения бис (2-хлорэтил)этиламин, бис(2-хлорэтил)метиламин и трис(2-хлорэтил)амин. Сернистый иприт или его аналоги могут вызывать увеличение окислительного стресса и, в частности, содержания гидроксиноненаля, и за счет истощения системы антиоксидантной защиты и увеличения тем самым перекисного окисления липидов могут вызывать реакцию окислительного стресса и, таким образом, повышать содержание альдегидов (Jafari et al. (2010); Pal et al. (2009)). Антиоксиданты, такие как силибинин, при местном применении смягчают повреждения кожи, вызванные воздействием сернистого иприта или его аналогов, и активизация деятельности антиоксидантных ферментов может быть компенсаторной реакцией на активные формы кислорода, порожденные сернистым ипритом (Jafari et al. (2010); Tewari-Singh et al. (2012)). Кроме того, вмешательство с целью сокращения молекул свободных радикалов являлось эффективным лечением после воздействия фосгена, вызывающего поражение легких (Sciuto др. (2004)). Таким образом, соединения, которые уменьшают или устраняют альдегиды, такие как соединения, описанные в настоящем документе, можно применять для лечения, предотвращения и/или уменьшения риска состояния, связанного с токсическими воздействиями отравляющих веществ кожно-нарывного действия, таких как сернистый иприт, азотистый иприт и оксим фосгена.

Щелочные агенты включают, но не ограничиваются ими, известь, щелок, аммиак и очистители дренажных труб. Соединения, которые уменьшают или устраняют альдегиды, такие как соединения, описанные в настоящем документе, можно применять для лечения, предотвращения и/или уменьшения риска состояния, связанного с ожогами щелочным

агентом.

В соответствии с первым аспектом данного варианта реализации настоящее изобретение относится к лечению, предотвращению и/или уменьшению риска состояния, связанного с токсическими воздействиями отравляющих веществ кожно-нарывного действия или ожогами от щелочных агентов, описанных в настоящем документе, включающим введение соединения формулы (I):

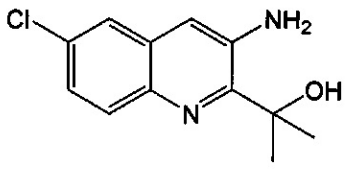


(I),

или его фармацевтически приемлемой соли, где каждая из переменных в формуле (I) описана ниже более подробно.

В одном иллюстративном примере настоящее изобретение относится к лечению, предотвращению и/или уменьшению риска состояния, связанного с токсическими воздействиями отравляющих веществ кожно-нарывного действия или ожогами от щелочных агентов, описанных в настоящем документе, включающим введение соединения каждой из различных иллюстраций и/или примеров соединений формулы (I), описанных в настоящем документе.

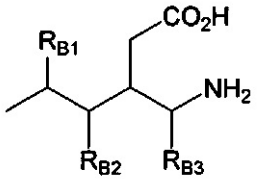
В одном конкретном иллюстративном примере настоящее изобретение относится к лечению, предотвращению и/или уменьшению риска состояния, связанного с токсическими воздействиями отравляющих веществ кожно-нарывного действия или ожогами от щелочных агентов, описанных в настоящем документе, включающим введение соединения (9):



(9),

или его фармацевтически приемлемой соли.

В соответствии со вторым аспектом данного варианта реализации настоящее изобретение относится к лечению, предотвращению и/или уменьшению риска состояния, связанного с токсическими воздействиями отравляющих веществ кожно-нарывного действия или ожогами от щелочных агентов, описанных в настоящем документе, включающим введение соединения формулы (II):



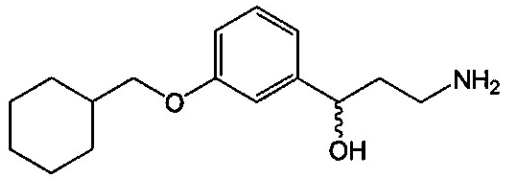
(II),

или его фармацевтически приемлемой соли, где каждая из переменных в формуле (II) описана ниже более подробно.

В одном иллюстративном примере настоящее изобретение относится к лечению, предотвращению и/или уменьшению риска состояния, связанного с токсическими воздействиями отравляющих веществ кожно-нарывного действия или ожогами от щелочных агентов, описанных в настоящем документе, включающим введение соединения каждой из различных иллюстраций и/или примеров соединений формулы (II), описанных в настоящем документе.

В одном конкретном иллюстративном примере настоящее изобретение относится к лечению, предотвращению и/или уменьшению риска состояния, связанного с токсическими воздействиями отравляющих веществ кожно-нарывного действия или ожогами от щелочных агентов, описанных в настоящем документе, включающим введение соединения, выбранного из соединений, перечисленных в таблице 2. Предпочтительно, соединение представляет собой (S)-3-(аминометил)-5-метилгексановую кислоту или (R)-3-(аминометил)-5-метилгексановую кислоту, или их фармацевтически приемлемые соли, или их рацемические смеси.

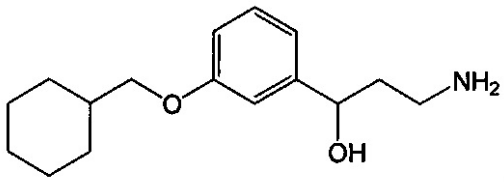
В соответствии с третьим аспектом данного варианта реализации настоящее изобретение относится к лечению, предотвращению и/или уменьшению риска состояния, связанного с токсическими воздействиями отравляющих веществ кожно-нарывного действия или ожогами от щелочных агентов, описанных в настоящем документе, включающим введение соединения (11):

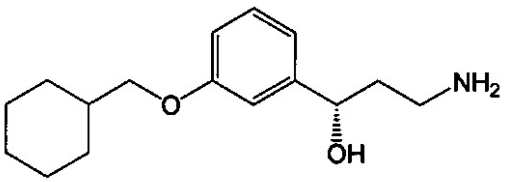


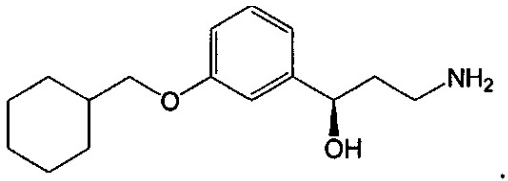
(11),

или его фармацевтически приемлемой соли.

В одной из иллюстраций этого аспекта данное соединение представляет собой:

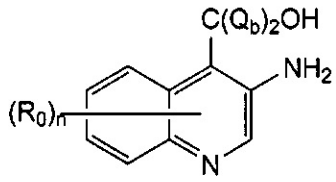


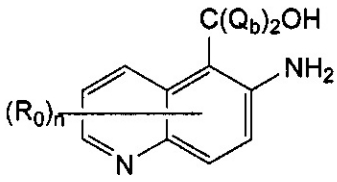
,  или



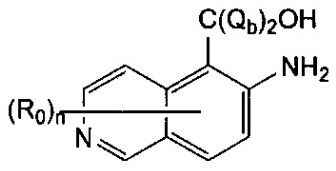
.

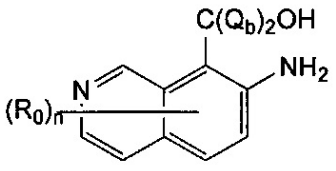
В соответствии с четвертым аспектом данного варианта реализации настоящее изобретение относится к лечению, предотвращению и/или уменьшению риска состояния, связанного с токсическими воздействиями отравляющих веществ кожно-нарывного действия или ожогами от щелочных агентов, описанных в настоящем документе, включающим введение соединения любой из формул (IIIa)-(IIIf):



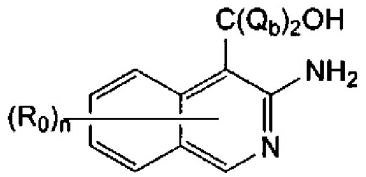
(IIIa), 

(IIIb),



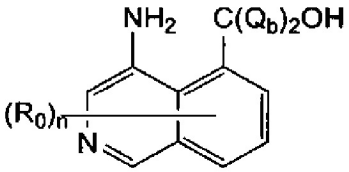
(IIIc), 

(IIId),



(IIIe)

или

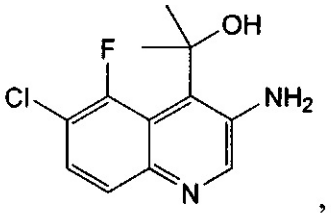


(IIIf)

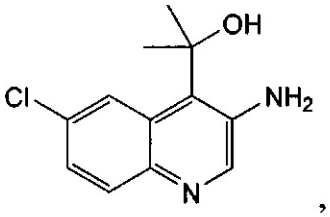
или их фармацевтически приемлемой соли, где каждая из переменных в формулах (IIIa)-(IIIf) описана ниже более подробно.

В одном иллюстративном примере настоящее изобретение относится к лечению, предотвращению и/или уменьшению риска состояния, связанного с токсическими воздействиями отравляющих веществ кожно-нарывного действия или ожогами от щелочных агентов, описанных в настоящем документе, включающим введение соединения каждой из различных иллюстраций и/или примеров соединений каждой из формул (IIIa)-(IIIf), описанных в настоящем документе.

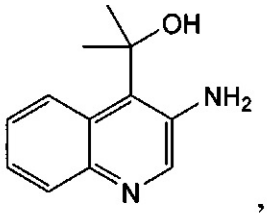
В одном конкретном иллюстративном примере настоящее изобретение относится к лечению, предотвращению и/или уменьшению риска состояния, связанного с токсическими воздействиями отравляющих веществ кожно-нарывного действия или ожогами от щелочных агентов, описанных в настоящем документе, включающим введение соединения, выбранного из соединений (1)-(8):



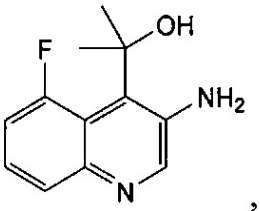
(1),



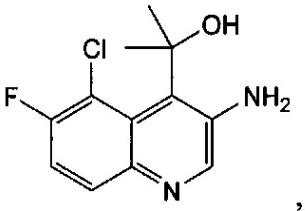
(2),



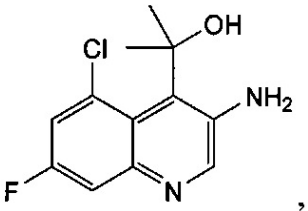
(3),



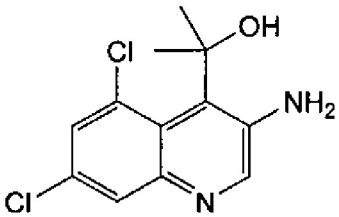
(4),



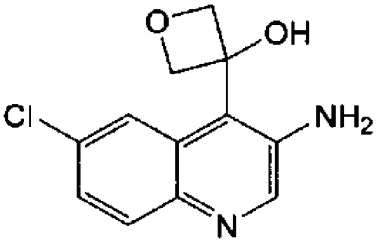
(5),



(6),



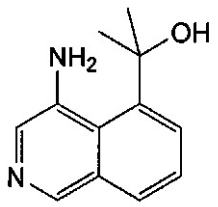
(7) и



(8).

или их фармацевтически приемлемой соли. Предпочтительно, соединение представляет собой соединение (1) или (2).

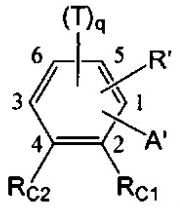
В еще одном конкретном иллюстративном примере настоящее изобретение относится к лечению, предотвращению и/или уменьшению риска состояния, связанного с токсическими воздействиями отравляющих веществ кожно-нарывного действия или ожогами от щелочных агентов, описанных в настоящем документе, включающим введение соединения (10):



(10),

или его фармацевтически приемлемой соли.

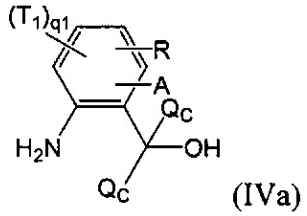
В соответствии с пятым аспектом данного варианта реализации настоящее изобретение относится к лечению, предотвращению и/или уменьшению риска состояния, связанного с токсическими воздействиями отравляющих веществ кожно-нарывного действия или ожогами от щелочных агентов, описанных в настоящем документе, включающим введение соединения формулы (IV):



(IV),

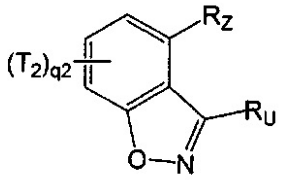
или его фармацевтически приемлемой соли, где каждая из переменных в формуле (IV) описана ниже более подробно.

В одном классе данного аспекта настоящее изобретение относится к лечению, предотвращению и/или уменьшению риска состояния, связанного с токсическими воздействиями отравляющих веществ кожно-нарывного действия или ожогами от щелочных агентов, описанных в настоящем документе, включающим введение соединения формулы (IVa) или формулы (IVb):



(IVa)

или

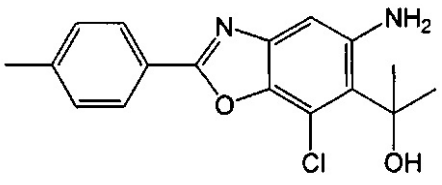
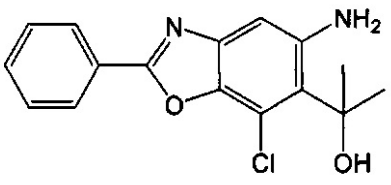
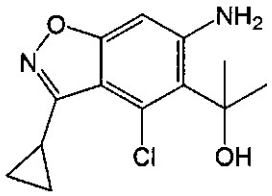
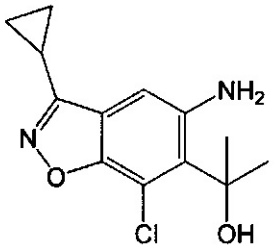
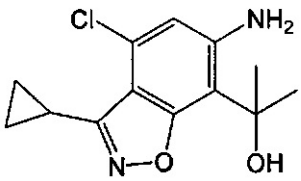
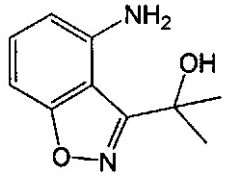
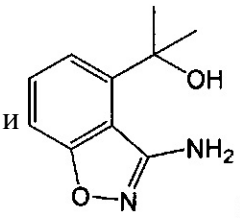


(IVb),

или их фармацевтически приемлемой соли, где каждая из переменных в формулах (IVa) и (IVb) описана ниже более подробно.

В одном иллюстративном примере настоящее изобретение относится к лечению, предотвращению и/или уменьшению риска состояния, связанного с токсическими воздействиями отравляющих веществ кожно-нарывного действия или ожогами от щелочных агентов, описанных в настоящем документе, включающим введение соединения каждой из различных иллюстраций и/или примеров соединений каждой из формул (IV), (IVa) и (IVb), описанных в настоящем документе.

В одном конкретном иллюстративном примере настоящее изобретение относится к лечению, предотвращению и/или уменьшению риска состояния, связанного с токсическими воздействиями отравляющих веществ кожно-нарывного действия или ожогами от щелочных агентов, описанных в настоящем документе, включающим введение соединения, выбранного из соединений (12)-(18):


(12),

(13),

(14),

(15),

(16),

(17)
и

(18),

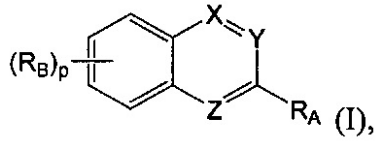
или их фармацевтически приемлемой соли.

В соответствии с четвертым вариантом реализации настоящее изобретение относится к лечению, предотвращению и/или уменьшению риска аутоиммунного, опосредованного иммунной системой, воспалительного, сердечно-сосудистого или неврологического заболевания, расстройства или состояния, или метаболического синдрома, или диабета, при которых токсическое действие альдегида вовлечено в патогенез, включающим введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения, описанного в настоящем документе. Аутоиммунное или опосредованное иммунной системой заболевание, расстройство или состояние включает, но не ограничивается ими, волчанку, склеродермию, астму, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) и ревматоидный артрит. Воспалительное заболевание, расстройство или состояние включает, но не ограничивается ими, ревматоидный артрит, воспалительные заболевания кишечника (например, болезнь Крона и язвенный колит), сепсис и фиброз (например, фиброз почек, фиброз печени, фиброз легких и фиброз сердца). Сердечно-сосудистое заболевание, расстройство или состояние включает, но не ограничивается ими, атеросклероз и ишемическое и реперфузионное повреждение органов. Неврологическое заболевание, расстройство или состояние включает, но не ограничивается ими, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз, боковой амиотрофический склероз и неврологические аспекты синдрома Шегрена-Ларссона (задержку развития когнитивных функций и спастичность).

Специалист в данной области техники должен понимать, что заболевание, расстройство или состояние, перечисленные в настоящем документе, могут включать более одного патологического механизма. Например, заболевание, расстройство или состояние, перечисленные в настоящем документе, могут включать нарушение регуляции при иммунологической реакции и воспалительную реакцию. Таким образом, вышеупомянутая классификация заболевания, расстройства или состояния не является абсолютной, и заболевание, расстройство или состояние можно рассматривать как иммунологическое, воспалительное, сердечно-сосудистое, неврологическое и/или метаболическое заболевание, расстройство или состояние.

Установлено, что лица с недостатками альдегиддегидрогеназы имеют высокое содержание альдегидов и повышенный риск болезни Паркинсона (PNAS 110: 636 (2013)) и болезни Альцгеймера (BioChem Biophys Res Commun. 273: 192 (2000)). При болезни Паркинсона альдегиды особым образом вмешиваются в физиологию дофамина (Free Radic Biol Med, 51: 1302 (2011); Mol Aspects Med, 24: 293 (2003); Brain Res, 1145: 150 (2007)). Кроме того, содержание альдегидов повышено при рассеянном склерозе, боковом амиотрофическом склерозе, аутоиммунных заболеваниях, таких как волчанка, ревматоидный артрит, псориаз, склеродермия и фиброзные заболевания, и повышенное содержание гидроксиноненаля и малонового диальдегида вовлечено в развитие атеросклероза и диабета (J. Cell. Mol. Med., 15: 1339 (2011); Arthritis Rheum 62: 2064 (2010); Clin Exp Immunol, 101: 233 (1995); Int J Rheum Dis, 14: 325 (2011); JEADV 26: 833 (2012); Clin Rheumatol 25: 320 (2006); Gut 54: 987 (2005); J Am Soc Nephrol 20: 2119 (2009)). Малоновый диальдегид далее вовлечен в повышенное образование пенистых клеток, ведущее к атеросклерозу (Leibundgut et al., Current Opinion in Pharmacology 13: 168 (2013)). Кроме того, связанное с альдегидом токсическое действие играет важную роль в патогенезе многих воспалительных заболеваний легких, таких как астма и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) (Bartoli et al., Mediators of Inflammation 2011, Article 891752). Таким образом, соединения, которые снижают или устраняют альдегиды, такие как соединения, описанные в настоящем документе, можно применять для лечения, предотвращения и/или уменьшения риска возникновения аутоиммунного, опосредованного иммунной системой, воспалительного, сердечнососудистого или неврологического заболевания, расстройства или состояния, или метаболического синдрома, или диабета. Например, соединения, описанные в настоящем документе, такие как соединение 9, предотвращают альдегид-опосредованную клеточную смерть нейронов. Кроме того, соединения, описанные в настоящем документе, такие как соединение 9, подавляют широкий спектр провоспалительных цитокинов и/или активируют противовоспалительные цитокины, что указывает на то, что соединения, описанные в настоящем документе, являются полезными для лечения воспалительных заболеваний, таких как рассеянный склероз и боковой амиотрофический склероз.

В соответствии с первым аспектом данного варианта реализации настоящее изобретение относится к лечению, предотвращению и/или уменьшению риска каждого из аутоиммунных, опосредованных иммунной системой, воспалительных, сердечнососудистых или неврологических заболеваний, расстройств или состояний, или метаболических синдромов, или диабета, каждого из аутоиммунных, опосредованных иммунной системой, воспалительных, сердечно-сосудистых или неврологических заболеваний, расстройств или состояний, или метаболических синдромов, или диабета, описанных в настоящем документе, включающим введение соединения формулы (I):



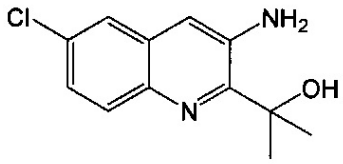
(I),

или его фармацевтически приемлемой соли, где каждая из переменных в формуле (I) описана ниже более подробно.

В одном иллюстративном примере настоящее изобретение относится к лечению, предотвращению и/или уменьшению риска каждого из аутоиммунных, опосредованных иммунной системой, воспалительных, сердечно-сосудистых или неврологических заболеваний, расстройств или состояний, или метаболических синдромов, или диабета,

описанных в настоящем документе, включающим введение соединения каждой из различных иллюстраций и/или примеров соединений формулы (I), описанных в настоящем документе.

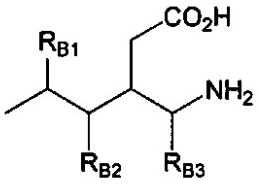
В одном конкретном иллюстративном примере настоящее изобретение относится к лечению, предотвращению и/или уменьшению риска каждого из аутоиммунных, опосредованных иммунной системой, воспалительных, сердечно-сосудистых или неврологических заболеваний, расстройств или состояний, или метаболических синдромов, или диабета, описанных в настоящем документе, включающим введение соединения (9):



(9),

или его фармацевтически приемлемой соли.

В соответствии со вторым аспектом данного варианта реализации настоящее изобретение относится к лечению, предотвращению и/или уменьшению риска каждого из аутоиммунных, опосредованных иммунной системой, воспалительных, сердечнососудистых или неврологических заболеваний, расстройств или состояний, или метаболических синдромов, или диабета, описанных в настоящем документе, включающим введение соединения формулы (II):



(II),

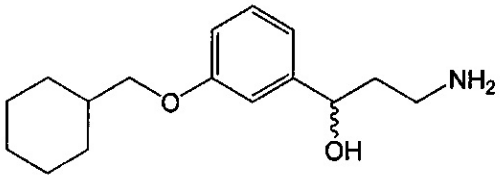
или его фармацевтически приемлемой соли, где каждая из переменных в формуле (II) описана ниже более подробно.

В одном иллюстративном примере настоящее изобретение относится к лечению, предотвращению и/или уменьшению риска каждого из аутоиммунных, опосредованных иммунной системой, воспалительных, сердечно-сосудистых или неврологических заболеваний, расстройств или состояний, или метаболических синдромов, или диабета, описанных в настоящем документе, включающим введение соединения каждой из различных иллюстраций и/или примеров соединений формулы (II), описанных в настоящем документе.

В одном конкретном иллюстративном примере настоящее изобретение относится к лечению, предотвращению и/или уменьшению риска каждого из аутоиммунных, опосредованных иммунной системой, воспалительных, сердечно-сосудистых или неврологических заболеваний, расстройств или состояний, или метаболических синдромов, или диабета, описанных в настоящем документе, включающим введение соединения, выбранного из соединений, перечисленных в таблице 2. Предпочтительно, соединение представляет собой (S)-3-(аминометил)-5-метилгексановую кислоту или (R)-3-(аминометил)-5-метилгексановую кислоту, или их фармацевтически приемлемые соли или их рацемические смеси.

В соответствии с третьим аспектом данного варианта реализации настоящее изобретение относится к лечению, предотвращению и/или уменьшению риска каждого из аутоиммунных, опосредованных иммунной системой, воспалительных, сердечнососудистых или неврологических заболеваний, расстройств или состояний,

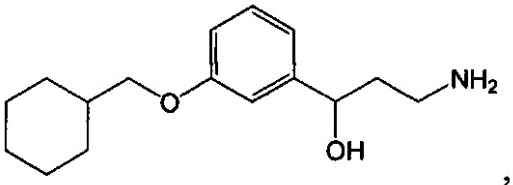
или метаболических синдромов, или диабета, описанных в настоящем документе, включающим введение соединения (11):



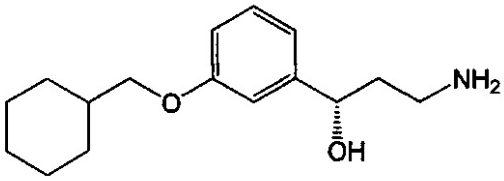
(11),

или его фармацевтически приемлемой соли.

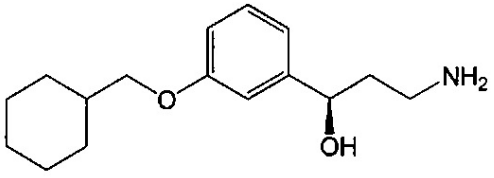
В одной из иллюстраций этого аспекта данное соединение представляет собой:



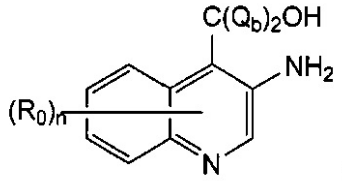
,



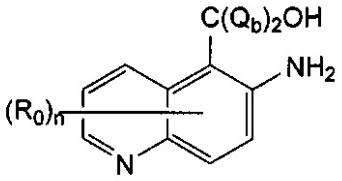
или



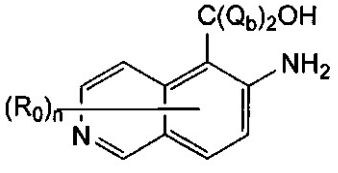
В соответствии с четвертым аспектом данного варианта реализации настоящее изобретение относится к лечению, предотвращению и/или уменьшению риска каждого из аутоиммунных, опосредованных иммунной системой, воспалительных, сердечнососудистых или неврологических заболеваний, расстройств или состояний, или метаболических синдромов, или диабета, описанных в настоящем документе, включающим введение соединения любой из формул (IIIa))-(IIIf):



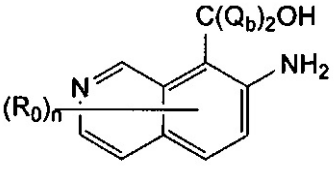
(IIIa),



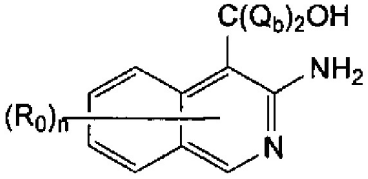
(IIIb),



(IIIc),

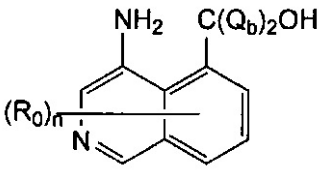


(IIId),



(IIIe)

или



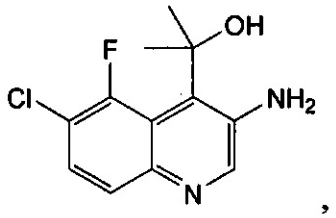
(IIIf),

или его фармацевтически приемлемой соли, где каждая из переменных в формулах (IIIa)-(IIIf) описана ниже более подробно.

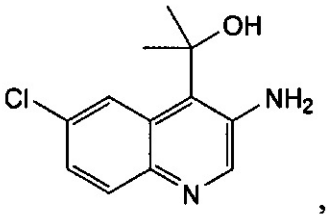
В одном иллюстративном примере настоящее изобретение относится к лечению, предотвращению и/или уменьшению риска каждого из аутоиммунных, опосредованных иммунной системой, воспалительных, сердечно-сосудистых или неврологических заболеваний, расстройств или состояний, или метаболических синдромов, или диабета,

описанных в настоящем документе, включающим введение соединения каждой из различных иллюстраций и/или примеров соединений каждой из формуле (IIIa)-(IIIf), описанных в настоящем документе.

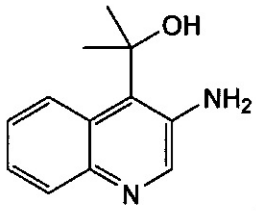
В одном конкретном иллюстративном примере настоящее изобретение относится к лечению, предотвращению и/или уменьшению риска каждого из аутоиммунных, опосредованных иммунной системой, воспалительных, сердечно-сосудистых или неврологических заболеваний, расстройств или состояний, или метаболических синдромов, или диабета, описанных в настоящем документе, включающим введение соединения, выбранного из соединений (1)-(8):



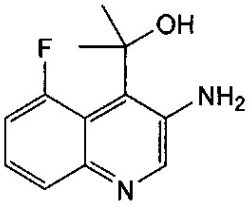
(1),



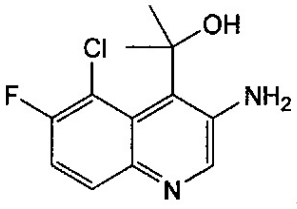
(2),



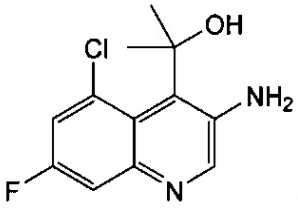
(3),



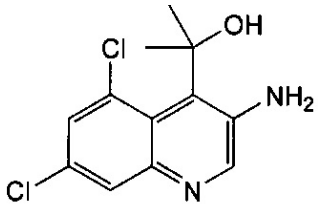
(4),



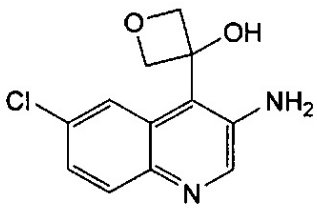
(5),



(6),



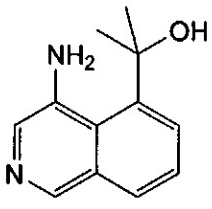
(7) и



(8).

или их фармацевтически приемлемой соли. Предпочтительно, соединение представляет собой соединение (1) или (2).

В еще одном конкретном иллюстративном примере настоящее изобретение относится к лечению, предотвращению и/или уменьшению риска каждого из аутоиммунных, опосредованных иммунной системой, воспалительных, сердечнососудистых или неврологических заболеваний, расстройств или состояний, или метаболических синдромов, или диабета, описанных в настоящем документе, включающим введение соединения (10):

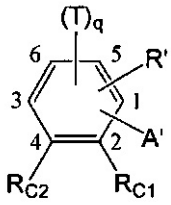


(10),

или его фармацевтически приемлемой соли.

В соответствии с пятым аспектом данного варианта реализации настоящее изобретение относится к лечению, предотвращению и/или уменьшению риска каждого из аутоиммунных, опосредованных иммунной системой, воспалительных, сердечно-сосудистых или неврологических заболеваний, расстройств или состояний, или

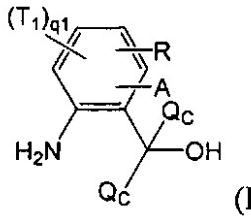
метаболических синдромов, или диабета, описанных в настоящем документе, включающим введение соединения формулы (IV):



(IV),

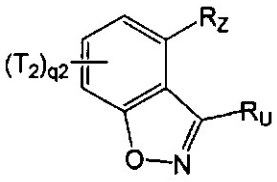
или его фармацевтически приемлемой соли, где каждая из переменных в формуле (IV) описана ниже более подробно.

В одном классе данного аспекта настоящее изобретение относится к лечению, предотвращению и/или уменьшению риска каждого из аутоиммунных, опосредованных иммунной системой, воспалительных, сердечно-сосудистых или неврологических заболеваний, расстройств или состояний, или метаболических синдромов, или диабета, описанных в настоящем документе, включающим введение соединения формулы (IVa) или формулы (IVb):



(IVa)

или

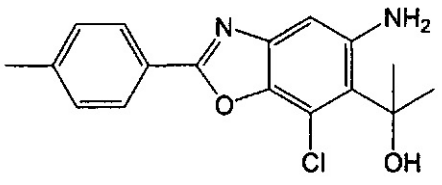


(IVb),

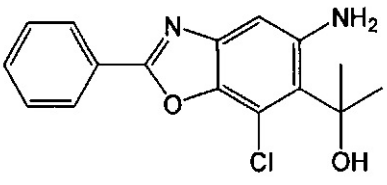
или его фармацевтически приемлемой соли, где каждая из переменных в формулах (IVa) и (IVb) описана ниже более подробно.

В одном иллюстративном примере настоящее изобретение относится к лечению, предотвращению и/или уменьшению риска каждого из аутоиммунных, опосредованных иммунной системой, воспалительных, сердечно-сосудистых или неврологических заболеваний, расстройств или состояний, или метаболических синдромов, или диабета, описанных в настоящем документе, включающим введение соединения каждой из различных иллюстраций и/или примеров соединений каждой из формул (IV), (IVa) и (IVb), описанных в настоящем документе.

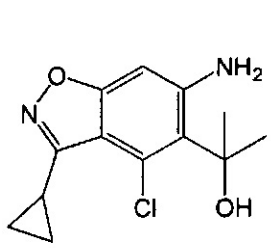
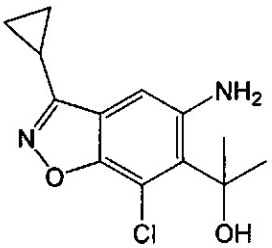
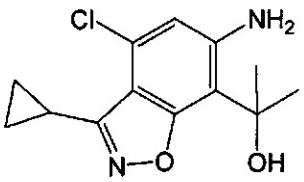
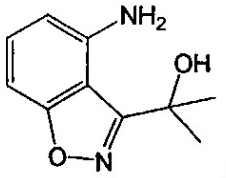
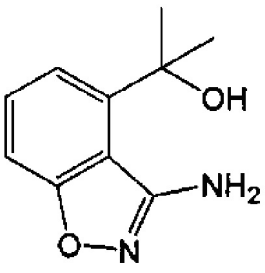
В одном конкретном иллюстративном примере настоящее изобретение относится к лечению, предотвращению и/или уменьшению риска каждого из аутоиммунных, опосредованных иммунной системой, воспалительных, сердечно-сосудистых или неврологических заболеваний, расстройств или состояний, или метаболических синдромов, или диабета, описанных в настоящем документе, включающим введение соединения, выбранного из соединений (12)-(18):



(12),



(13),


(14),

(15),

(16),

(17)
и

(18),

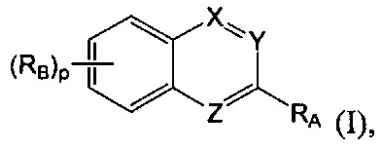
или его фармацевтически приемлемой соли.

Соединения, используемые в настоящем изобретении

Соединениями, которые могут быть использованы в изобретении, являются соединения, содержащие одну или более первичную аминогруппу и вступающие в реакцию с альдегидами (например, малоновым диальдегидом и гидроксиноненалем) с образованием комплекса, например, по механизму конденсации основания Шиффа. Предпочтительно, образованный таким образом комплекс альдегида имеет замкнутую циклическую структуру, тем самым предотвращая высвобождение альдегида из комплекса и обратно в клеточную среду, где альдегид может взаимодействовать с различными клеточными мишенями, такими как белок, липид, углевод и ДНК и мешать многочисленным нормальным физиологическим процессам, что в результате приводит к заболеваниям, расстройствам и другим нежелательным состояниям. Таким образом, соединениями, которые могут быть использованы в настоящем изобретении, являются соединения, которые вступают в реакцию с альдегидами и, таким образом, уменьшают содержание или устраняют их (например, малоновый диальдегид и гидроксиноненаль). Например, соединения уменьшают количество или концентрацию альдегидов по меньшей мере на 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% или 90% по сравнению с количеством или концентрацией альдегидов при отсутствии соединений.

Кроме того, соединения, описанные в настоящем изобретении, могут обладать активностью в дополнение к взаимодействию с альдегидами. В одном из примеров соединения, описанные в настоящем документе, могут влиять на экспрессию или количество хемокинов в клетках. В дополнительном примере соединения, описанные в настоящем документе, могут подавлять широкий спектр провоспалительных цитокинов, включая, но не ограничиваясь ими, IL-5 и IL-1β, IL-12, IL-17 и TNF. В еще одном примере соединения, описанные в настоящем документе, могут активировать противовоспалительные цитокины, включая, но не ограничиваясь ими, IL-10. В еще одном примере соединения, описанные в настоящем документе, могут подавлять другие цитокины, вовлеченные в воспалительные процессы, включая, но не ограничиваясь ими, эотаксин, IP-10, LIF, MCP-1, MIG, MIP и RANTES. В еще одном примере соединения, описанные в настоящем документе, могут предотвращать альдегид-опосредованную гибель различных типов клеток, таких как нейроны.

В соответствии с одним из аспектов соединения, которые могут быть использованы в настоящем изобретении, включают соединение формулы (I):



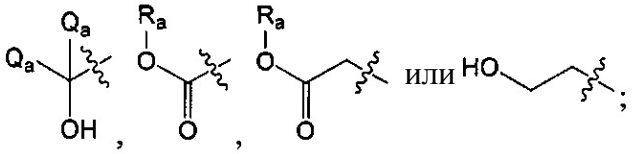
(I),

или его фармацевтически приемлемую соль, где:

X, Y, и Z каждый независимо представляет собой N, CH или $C(NH_2)$, при условии, что один из X, Y, и Z представляет собой N;

p представляет собой 0, 1, 2 или 3;

каждый R_B независимо представляет собой галоген, гидроксил, карбамоил, амино или незамещенный или замещенный арил;

R_A представляет собой  ;

Q_a представляет собой C_1-C_6 неразветвленный алкил; и

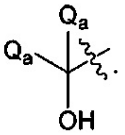
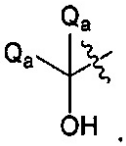
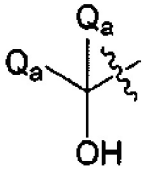
R_a представляет собой незамещенный или замещенный C_1-C_8 неразветвленный или C_3-C_8 разветвленный алкил.

В одной из иллюстраций R_a представляет собой C_1-C_8 неразветвленный или C_3-C_8 разветвленный алкил, замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из алкенила, алкинила, галогена, гидроксила, алкилкарбонилокси, арилкарбонилокси, алкоксикарбонилокси, арилоксикарбонилокси, карбоксилата, алкилкарбонила, арилкарбонила, алкоксикарбонила, аминокарбонила, алкиламинокарбонила, диалкиламинокарбонила, алкилтиокарбонила, алкоксила, фосфата, фосфонато, фосфинато, циано, NH_2, алкиламино, диалкиламино, ариламино, диариламино, алкилариламино, ациламино, алкилкарбониламино, арилкарбониламино, карбамоила, уреидо, амидино, имино, сульфгидрила, алкилтио, арилтио, тиокарбоксилата, сульфата, алкилсульфинила, сульфамоила, сульфонамидо, трифторметила, азидо, гетероциклила, алкиларила и ароматического или гетероароматического фрагмента.

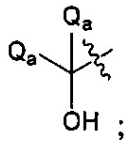
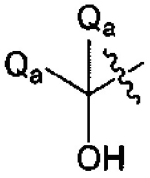
В одной из иллюстраций R_B представляет собой арил, замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, алкокси, алкилкарбонилокси, арилкарбонилокси, алкоксикарбонилокси, арилоксикарбонилокси, карбоксилата, алкиламинокарбонила, аралкиламинокарбонила, алкениламинокарбонила, алкилкарбонила, арилкарбонила, аралкилкарбонила, алкенилкарбонила, алкоксикарбонила, аминокарбонила, алкилтиокарбонила, фосфата, фосфонато, фосфинато, циано, NH_2, алкиламино, диалкиламино, ариламино, диариламино, алкилариламино, ациламино, алкилкарбониламино, арилкарбониламино, карбамоила, уреидо, амидино, имино, сульфгидрила, алкилтио, арилтио, тиокарбоксилата, сульфата, алкилсульфинила, сульфонато, сульфамоила, сульфонамидо, нитро, трифторметила, азидо, гетероциклила, алкиларила и ароматического или гетероароматического фрагмента.

В одной из иллюстраций соединения формулы (I) представляют собой соединения, где X представляет собой CH; Z представляет собой N; Y представляет собой $C(NH_2)$.

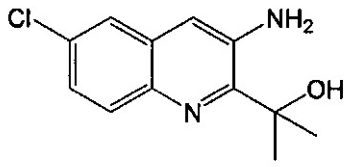
В еще одной иллюстрации соединения формулы (I) представляют собой соединения, где p представляет собой 1. В еще одной иллюстрации соединения формулы (I)

представляют собой соединения, где R_A представляет собой  . В дополнительной иллюстрации соединения формулы (I) представляют собой соединения, где p представляет собой 1 и R_A представляет собой  В еще одной дополнительной иллюстрации соединения формулы (I) представляют собой соединения, где p представляет собой 1; R_A представляет собой  ; и каждый Q_a представляет собой метил.

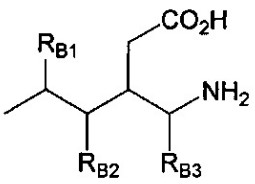
В еще одной иллюстрации соединения формулы (I) представляют собой соединения, где R_B представляет собой галоген, гидроксил, карбамоил, амино или арил.

В еще одной иллюстрации соединения формулы (I) представляют собой соединения, где R_B представляет собой галоген. В дополнительной иллюстрации соединения формулы (I) представляют собой соединения, где p представляет собой 1; R_A представляет собой  и R_B представляет собой галоген. В еще одной дополнительной иллюстрации соединения формулы (I) представляют собой соединения, где p представляет собой 1; R_A представляет собой  ; каждый Q_a представляет собой метил; и R_B представляет собой галоген. В одном иллюстративном примере R_B представляет собой Cl.

В одном иллюстративном примере соединение формулы (I) представляет собой соединение (9):

 (9).

В соответствии со вторым аспектом соединения, которые могут быть использованы в изобретении, включают соединение формулы (II):

 (II),

или его фармацевтически приемлемую соль, где:

R_{B1} представляет собой незамещенный или замещенный C_1-C_8 неразветвленный или C_3-C_8 разветвленный алкил, C_2-C_8 неразветвленный или C_3-C_8 разветвленный алкенил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_7 циклоалкил, C_1-C_6 алкил-C_3-C_7 циклоалкил, гидроксил, C_1-C_6 алкилфенокси, фенил или замещенный фенил;

R_{B2} представляет собой H, незамещенный или замещенный C_1-C_6 неразветвленный или C_3-C_6 разветвленный алкил, фенил или замещенный фенил; и

R_{B3} представляет собой H, незамещенный или замещенный C_1-C_6 неразветвленный или разветвленный C_3-C_6 алкил или карбоксил.

В одной из иллюстраций соединения формулы (II) представляют собой соединения, где R_{B3} представляет собой H.

В одной из иллюстраций соединения формулы (II) представляют собой соединения, где R_{B2} собой H. В еще одной иллюстрации соединения формулы (II) представляют собой соединения, где R_{B2} собой незамещенный C_1-C_6 неразветвленный алкил. В дополнительной иллюстрации соединения формулы (II) представляют собой соединения, где R_{B2} собой незамещенный метил. В еще одной иллюстрации соединения формулы (II) представляют собой соединения, где R_{B2} собой незамещенный C_3-C_6 разветвленный алкил. В еще одной иллюстрации соединения формулы (II) представляют собой соединения, где R_{B2} собой незамещенный фенил.

В одной из иллюстраций соединения формулы (II) представляют собой соединения, где R_{B1} собой незамещенный C_1-C_8 неразветвленный или C_3-C_8 разветвленный алкил, или C_1-C_8 неразветвленный или C_3-C_8 разветвленный алкил, замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из

гидроксила, F, Cl,

незамещенного C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкокси, замещенного галогеном или фенилом,

незамещенного фенила, фенила, замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из F, Cl и незамещенного C_1-C_6 алкокси,

незамещенного фенокси и фенокси, замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из F, Cl, незамещенного C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкила, замещенного F или Cl, незамещенного C_1-C_6 алкокси и нитро.

В еще одной иллюстрации соединения формулы (II) представляют собой соединения, где R_{B1} собой незамещенный C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 алкокси, замещенный F или Cl.

В еще одной иллюстрации соединения формулы (II) представляют собой соединения, где R_{B1} собой незамещенный фенил, или фенил, замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из F, Cl, незамещенного C_1-C_6 алкокси и нитро.

В еще одной иллюстрации соединения формулы (II) представляют собой соединения, где R_{B1} собой незамещенный фенокси или фенокси, замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из F, Cl, незамещенного C_1-C_6 алкокси и нитро.

В еще одной иллюстрации соединения формулы (II) представляют собой соединения, где R_{B1} собой незамещенный C_3-C_6 циклоалкил.

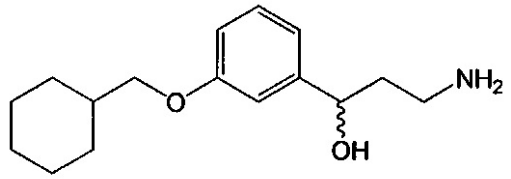
В еще одной иллюстрации соединения формулы (II) представляют собой соединения, где R_{B1} собой незамещенный C_2-C_8 неразветвленный алкенил.

В дополнительной иллюстрации соединения формулы (II) представляют собой соединения, где R_{B3} представляет собой H; R_{B2} собой H; и R_{B1} собой один из описанных выше заместителей.

В дополнительной иллюстрации соединения формулы (II) представляют собой соединения, где R_{B3} представляет собой H; R_{B2} собой незамещенный C_1-C_6 неразветвленный алкил или незамещенный фенил; и R_{B1} собой незамещенный метил.

Конкретные примеры соединений формулы (II) включают соединения, перечисленные в таблице 2. Еще одни дополнительные соединения формулы (II) представляют собой (S)-3-(аминометил)-5-метилгексановую кислоту и (R)-3-(аминометил)-5-метилгексановую кислоту, или их фармацевтически приемлемые соли или их рацемические смеси.

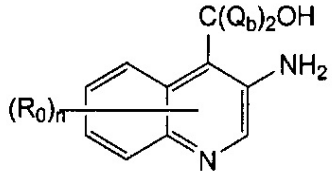
В соответствии с третьим аспектом соединения, которые могут быть использованы в настоящем изобретении, включают соединение (11):



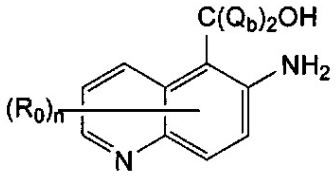
(11),

или его фармацевтически приемлемую соль.

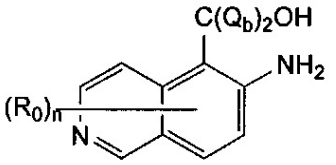
В соответствии с четвертым аспектом соединения, которые могут быть использованы в настоящем изобретении, включают соединение одной из формул (IIIa)-(IIIf):



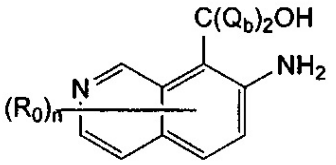
(IIIa),



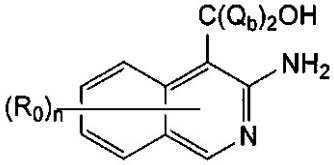
(IIIb),



(IIIc),

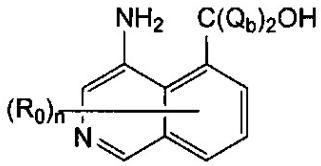


(IIId),



(IIIe)

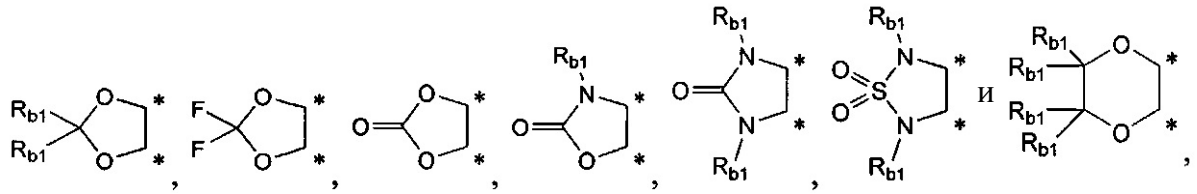
и



(IIIf),

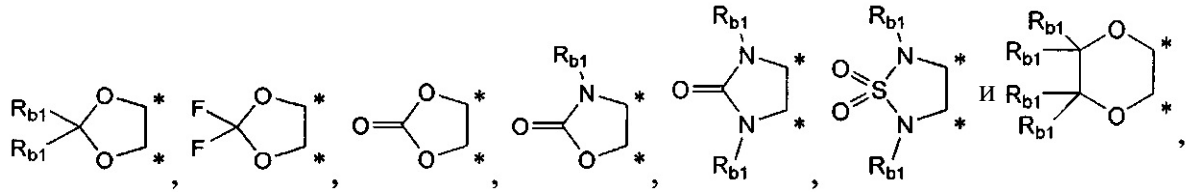
или их фармацевтически приемлемые соли, где:

каждый R_0 независимо представляет собой галоген, CF_2H, CF_3, R_{b2} OR_{b1}, $COOR_{b1}$, $CON(R_{b1})_2$, $N(R_{b2})_2$, $NR_{b1}COR_{b1}$, $NR_{b1}COOR_{b2}$, $NR_{b1}CON(R_{b1})_2$, $NR_{b1}SO_2R_{b2}$, SO_2R_{b2}, $SO_2N(R_{b1})_2$, незамещенный фенил, или фенил, замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, CF_2H, CF_3 OR_{b1} и R_{b2}, или два таких заместителя вместе с атомами углерода фенильных колец, к которым они присоединены, образуют пяти- или шестичленное кольцо, имеющее структуру, выбранную из



где "*" обозначает позиции атомов углерода, к которым присоединены заместители на фенильном кольце, или

альтернативно, будучи присоединенными к соседним атомам, любые два R_0 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют пяти- или шестичленное кольцо, имеющее структуру, выбранную из



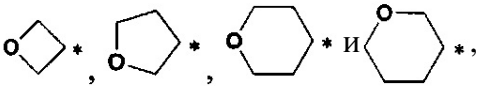
где "*" обозначает позиции атомов, к которым присоединены два R_0, или

каждый R_{b1} независимо представляет собой H, C_1-C_6 неразветвленный или C_3-C_6 разветвленный алкил, или C_3-C_6 циклоалкил;

каждый R_{b2} независимо представляет собой C_1-C_6 неразветвленный или C_3-C_6 разветвленный алкил, или C_3-C_6 циклоалкил;

каждый R_{b3} независимо представляет собой H, C_1-C_6 неразветвленный или C_3-C_6 разветвленный алкил, или галоген;

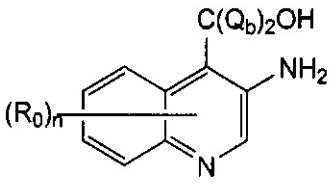
каждый Q_b независимо представляет собой H, C_1-C_6 неразветвленный или C_3-C_6 разветвленный алкил, или C_1-C_6 неразветвленный или C_3-C_6 разветвленный алкил, замещенный 1-6 атомами F или

оба Q_b, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_3-C_6 карбоцикл или насыщенный гетероцикл, выбранный из  ,

где "*" обозначает положение атома углерода, к которому присоединены оба Q_b, где карбоцикл или гетероцикл необязательно замещен одним или более R_{b3}; и

n представляет собой 0, 1, 2 или 3.

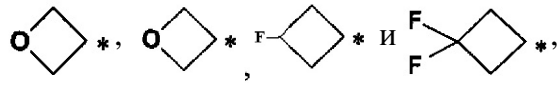
Один класс данного аспекта представляет собой соединения формулы (IIIa):



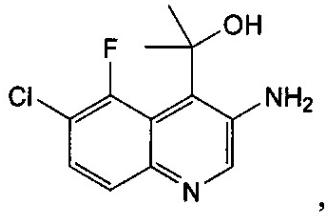
(IIIa),

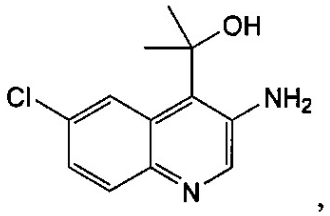
или их фармацевтически приемлемую соль.

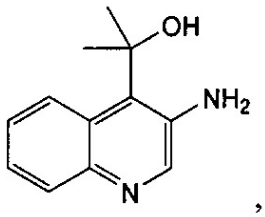
Дополнительная иллюстрация данного иллюстративного примера представляет собой соединения формулы (IIIa), где n представляет собой 0, 1 или 2. Еще одна дополнительная иллюстрация включает соединения формулы (IIIa), где R_0, который может быть прокреплен к любому кольцу формулы (IIIa), представляет собой F или Cl. Дополнительно определяющими формулу (IIIa) являются соединения, где Q_b выбран

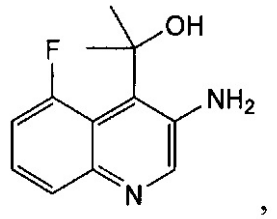
из C_1-C_6 неразветвленного или C_3-C_6 разветвленного алкила, или где оба Q_b вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют кольцо, выбранное из  , где "*" обозначает положение атома углерода, к которому присоединены оба Q_b.

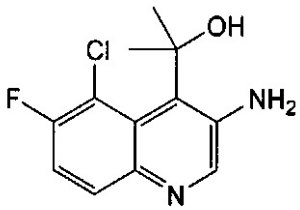
Конкретные примеры формулы (IIIa) включают соединения (1)-(8) и их фармацевтически приемлемые соли:

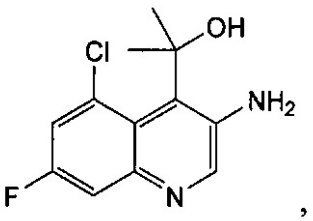

(1),

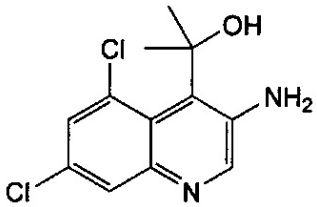

(2),

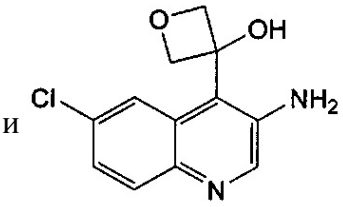

(3),


(4),


(5),

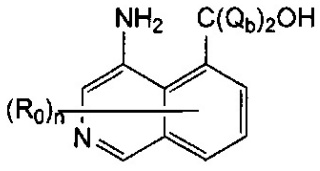

(6),


(7) и


(8).

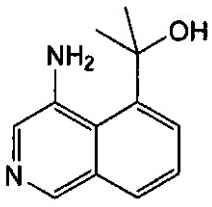
Предпочтительно, соединение представляет собой соединение (1) или (2).

Еще один класс данного аспекта представляет собой соединения формулы (IIIf):


(IIIf),

или их фармацевтически приемлемую соль.

Конкретные примеры формулы (IIIf) включают соединение (10) и его фармацевтически приемлемые соли:


(10).

Примеры соединений данного аспекта включают соединение любой из формул (IIIa)-(IIIf), где n представляет собой 0, 1 или 2. Например, n представляет собой 1.

Примеры соединений данного аспекта включают соединение любой из формул (IIIa)-(IIIf), где каждый R_0 независимо выбран из F, Cl, Br, CF_2H, CF_3, R_{b2} OR_{b1}, $COOR_{b1}$,

$CON(R_{b1})_2$, $N(R_{b2})_2$, $NR_{b1}COR_{b1}$, $NR_{b1}COOR_{b2}$, $NR_{b1}CON(R_{b1})_2$, $NR_{b1}SO_2R_{b2}$, SO_2R_{b2}, $SO_2N(R_{b1})_2$, незамещенного фенила и фенила, замещенного 1-3 заместителями, как указано выше. Например, каждый R_0 независимо выбран из F, Cl, Br, CF_2H, CF_3 и R_{b2}. Например, каждый R_0 независимо выбран из F, Cl и Br. Например, n представляет собой 0, 1 или 2, и каждый R_0 независимо выбран из F, Cl, Br, CF_2H, CF_3, R_{b2} OR_{b1}, $COOR_{b1}$, $CON(R_{b1})_2$, $N(R_{b2})_2$, $NR_{b1}COR_{b1}$, $NR_{b1}COOR_{b2}$, $NR_{b1}CON(R_{b1})_2$, $NR_{b1}SO_2R_{b2}$, SO_2R_{b2}, $SO_2N(R_{b1})_2$, незамещенного фенила и фенила, замещенного 1-3 заместителями, как указано выше. Например, n представляет собой 0, 1 или 2 и каждый Ro независимо выбран из F, Cl, Br, CF_2H, CF_3 и R_{b2}. Например, n представляет собой 0, 1 или 2 и каждый R_0 независимо выбран из F, Cl и Br.

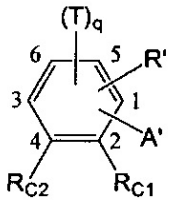
Примеры соединений данного аспекта включают соединение любой из формул (IIIa) -(IIIf), где по меньшей мере один Q_b представляет собой C_1-C_6 неразветвленный алкил. Например, у некоторых соединений по меньшей мере один Q_b представляет собой метил, этил или пропил. Например, каждый Q_b представляет собой метил. Например, n представляет собой 0, 1 или 2 и по меньшей мере один Q_b представляет собой C_1-C_6 неразветвленный алкил (например, метил, этил и пропил). Например, n представляет собой 0, 1 или 2 и каждый Q_b представляет собой метил. В еще одном примере по меньшей мере один Q_b представляет собой C_1-C_6 неразветвленный алкил, замещенный 1-6 атомами F. Например, у некоторых соединений по меньшей мере один Q_b представляет собой метил, этил или пропил, замещенный 1-6 атомами F. Например, по меньшей мере один Q_b представляет собой CH_2F, CHF_2, или CF_3. Например, каждый Q_b представляет собой CF_3. Например, n представляет собой 0, 1 или 2 и по меньшей мере один Q_b представляет собой C_1-C_6 неразветвленный алкил, замещенный 1-6 атомами F (например, метил, этил или пропил, замещенный 1-6 атомами F). Например, n представляет собой 0, 1 или 2 и каждый Q_b представляет собой CF_3.

Примеры соединений данного аспекта включают соединение любой из формул (IIIa) -(IIIf), где оба Q_b вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_3-C_6 карбоцикл или насыщенный гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен одним или более R_{b3}, где каждый R_{b3} независимо представляет собой метил, этил, пропил, фтор, хлор или бром (например, каждый R_{b3} независимо представляет собой метил или фтор). Например, оба Q_b, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют  , где "*" обозначает положение атома углерода, к которому присоединены два Q_b.

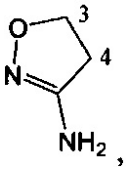
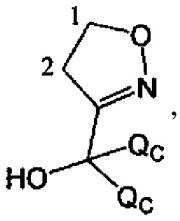
Примеры соединений данного аспекта включают соединение любой из формул (IIIa) -(IIIf), где каждый R_{b1} независимо представляет собой H или C_1-C_6 неразветвленный алкил. Например, каждый R_{b1} независимо представляет собой H, метил, этил или пропил.

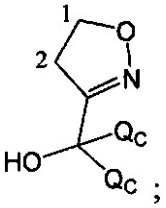
Примеры соединений данного аспекта включают соединение из любой формулы (IIIa)-(IIIf), где каждый R_{b2} независимо представляет собой метил, этил или пропил.

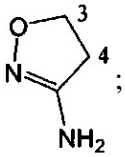
В соответствии с пятым аспектом соединения, которые могут быть использованы в изобретении, включают соединение формулы (IV):

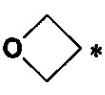
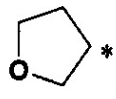
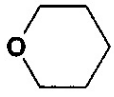
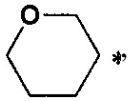

(IV),

или его фармацевтически приемлемую соль, где:

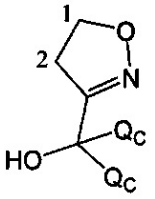
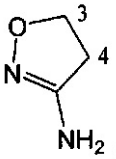
A' и R' вместе с двумя соседними атомами углерода, к которым они присоединены, образуют пятичленное гетероарильное кольцо, содержащее один атом азота и один атом кислорода, где гетероарильное кольцо замещено R_C', где "1", "2", "3", "4", "5" и "6" обозначают точки присоединения гетероарильного кольца к фенильному кольцу, при условии, что когда гетероарильное кольцо представляет собой  тогда R_{C1} представляет собой $C(Q_C)_2OH$, R_{C2} отсутствует и R_C' отсутствует, и что когда гетероарильное кольцо представляет собой  , тогда R_{C1} отсутствует, R_{C2} представляет собой NH_2 и R_C' отсутствует;

R_{C1} представляет собой $C(Q_C)_2OH$, или R_{C1} отсутствует, когда A' и R' вместе с двумя соседними атомами углерода, к которым они присоединены, образуют  ;

R_{C2} представляет собой NH_2, или R_{C2} отсутствует, когда A' и R' вместе с двумя соседними атомами углерода, к которым они присоединены, образуют  ;

каждый Q_C независимо представляет собой C_1-C_6 алкил или C_3-C_6 циклоалкил, или два Q_C, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_3-C_6 карбоциклическое кольцо или насыщенный гетероцикл, выбранный из  ,  ,  и  , где "*" обозначает положение атома углерода, к которому присоединены два Q_C;

R_C' представляет собой C_1-C_{10} алкил, C_1-C_{10} алкил, замещенный C_3-C_6 циклоалкилом,

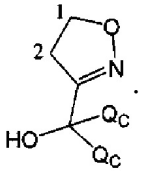
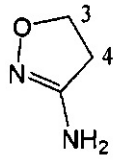
C_3-C_6 циклоалкил, арил, арил, замещенный C_1-C_6 алкилом, или C_1-C_6 алкокси, или R_C' отсутствует, когда A' и R' вместе с двумя соседними атомами углерода, к которым они присоединены, образуют  или  ;

q представляет собой 0, 1 или 2, при условии, что когда R_C' представляет собой фенил, q не 0; и

каждый T независимо представляет собой галоген, C_1-C_{10} алкил, C_1-C_{10} алкил, замещенный C_3-C_6 циклоалкилом, C_3-C_6 циклоалкил, или циано.

В одном из примеров A' и R' вместе с двумя соседними атомами углерода, к которым они присоединены, образуют пятичленное гетероарильное кольцо, содержащее один атом азота и один атом кислорода, где гетероарильное кольцо замещено R_C'. В одном из примеров R_C' представляет собой C_3-C_6 циклоалкил (например, циклопропил и циклобутил), арил (например, фенил), или арил (например, фенил), замещенный C_1-C_6 алкилом (например, метилом, этилом, пропилом и бутилом). В дополнительном примере R_C' представляет собой фенил, фенил, замещенный метилом, циклопропилом или циклобутилом. В еще одном примере R_C' представляет собой C_1-C_{10} алкил (например, метил, этил, пропил и бутил) или C_1-C_{10} алкил (например, метил, этил, пропил и бутил), замещенный C_3-C_6 циклоалкилом (например, циклопропилом и циклобутилом). В еще одном примере R_C' представляет собой C_1-C_6 алкокси (например, метокси, этокси и пропокси).

В одном из примеров R_{C1} представляет собой $C(Q_C)_2OH$ и R_{C2} представляет собой NH_2. В одном из примеров каждый Q_C независимо представляет собой C_1-C_6 алкил (например, метил, этил, пропил и бутил). В дополнительном примере каждый Q_C представляет собой метил.

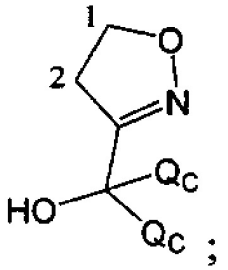
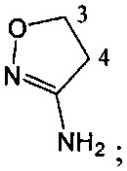
В одном из примеров A' и R' вместе с двумя соседними атомами углерода, к которым они присоединены, образуют  . В еще одном примере A' и R' вместе с двумя соседними атомами углерода, к которым они присоединены, образуют  . В одном из примеров каждый Q_C независимо представляет собой C_1-C_6 алкил (например, метил, этил, пропил и бутил). В дополнительном примере каждый Q_C представляет собой метил.

В одном из примеров q представляет собой 1 или 2. В дополнительном примере q представляет собой 1.

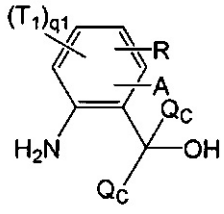
В одном из примеров каждый T независимо представляет собой галоген (например, F, Cl и Br). В дополнительном примере каждый T независимо представляет собой F или

Cl. В еще одном примере каждый T независимо представляет собой C_1-C_{10} алкил (например, метил, этил, пропил и бутил) или C_1-C_{10} алкил (например, метил, этил, пропил и бутил), замещенный C_3-C_6 циклоалкилом (например, циклопропилом и циклобутилом). В еще одном примере каждый T независимо представляет собой C_3-C_6 циклоалкил (например, циклопропил и циклобутил).

В одном из примеров A' и R' вместе с двумя соседними атомами углерода, к которым они присоединены, образуют пятичленное гетероарильное кольцо, содержащее один атом азота и один атом кислорода, где гетероарильное кольцо представляет собой замещенный; R_C'; R_C' представляет собой арил, арил, замещенный метилом, или циклопропил; q представляет собой 1; T представляет собой Cl; R_{C1} представляет собой $C(Q_C)_2OH$; представляет собой NH_2; и каждый Q_C представляет собой метил.

В дополнительном примере формулы (IV), A' и R' вместе с двумя соседними атомами углерода, к которым они присоединены, образуют  R_{C2} представляет собой NH_2; каждый Q_C представляет собой метил; и q представляет собой 0. В еще одном дополнительном примере формулы (IV), A' и R' вместе с двумя соседними атомами углерода, к которым они присоединены, образуют  R_{C1} представляет собой $C(Q_C)_2OH$; каждый Q_C представляет собой метил; и q представляет собой 0.

В одном классе данного аспекта соединения формулы (IV) представляют собой соединения формулы (IVa):



(IVa),

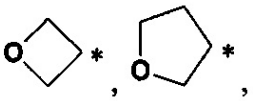
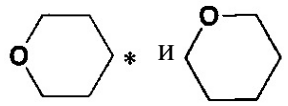
или их фармацевтически приемлемую соль, где:

A и R вместе с двумя соседними атомами углерода, к которым они присоединены, образуют пятичленное гетероарильное кольцо, содержащее один атом азота и один атом кислорода, где гетероарильное кольцо замещено R_C;

R_C представляет собой C_1-C_{10} алкил, C_1-C_{10} алкил, замещенный C_3-C_6 циклоалкилом, C_3-C_6 циклоалкил, арил, арил, замещенный C_1-C_6 алкилом, или C_1-C_6 алкокси;

q_1 представляет собой 1 или 2;

каждый T_1 независимо представляет собой галоген, C_1-C_{10} алкил, C_1-C_{10} алкил, замещенный C_3-C_6 циклоалкилом, C_3-C_6 циклоалкил, или циано; и

каждый Q_C независимо представляет собой C_1-C_6 алкил или C_3-C_6 циклоалкил, или два Q_C, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_3-C_6 карбоциклическое кольцо или насыщенный гетероцикл, выбранный из  ,  и , где "*" обозначает положение атома углерода, к которому присоединены два Q_C.

В одном из примеров R_C представляет собой C_3-C_6 циклоалкил (например, циклопропил и циклобутил), арил (например, фенил) или арил (например, фенил), замещенный C_1-C_6 алкилом (например, метилом, этилом, пропилом и бутилом). В дополнительном примере R_C представляет собой фенил, фенил, замещенный метилом, циклопропилом или циклобутилом. В еще одном примере R_C представляет собой C_1-C_{10} алкил (например, метил, этил, пропил и бутил) или C_1-C_{10} алкил (например, метил, этил, пропил и бутил), замещенный C_3-C_6 циклоалкилом (например, циклопропилом и циклобутилом). В еще одном примере R_C представляет собой C_1-C_6 алкокси (например, метокси, этокси и пропокси).

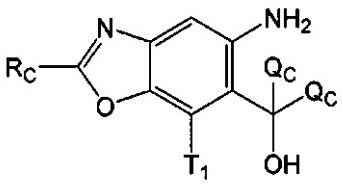
В одном из примеров каждый Q_C независимо представляет собой C_1-C_6 алкил (например, метил, этил, пропил, и бутил). В дополнительном примере каждый Q_C представляет собой метил.

В одном из примеров q_1 представляет собой 1.

В одном из примеров каждый T_1 независимо представляет собой галоген (например, F, Cl, и Br). В дополнительном примере каждый T_1 независимо представляет собой F или Cl. В еще одном примере каждый T_1 независимо представляет собой C_1-C_{10} алкил (например, метил, этил, пропил и бутил) или C_l-C_{10} алкил (например, метил, этил, пропил и бутил), замещенный C_3-C_6 циклоалкилом (например, циклопропилом и циклобутилом). В еще одном примере каждый T_1 независимо представляет собой C_3-C_6 циклоалкил (например, циклопропил и циклобутил).

В дополнительном примере формулы (IVa) R_C представляет собой арил, арил, замещенный метилом, или циклопропил; q_1 представляет собой 1; T_1 представляет собой Cl; и каждый Q_C представляет собой метил.

Одна из иллюстраций этого класса представляет собой соединения формулы (IVa1):



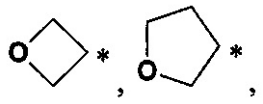
(IVa1),

или их фармацевтически приемлемую соль, где:

R_C представляет собой C_1-C_{10} алкил, C_1-C_{10} алкил, замещенный C_3-C_6 циклоалкилом, C_3-C_6 циклоалкил, арил, арил, замещенный C_2-C_6 алкилом или C_1-C_6 алкокси;

T_1 представляет собой F, Cl, C_1-C_{10} алкил, C_1-C_{10} алкил, замещенный C_3-C_6

циклоалкилом, C_3-C_6 циклоалкил, или циано; и

каждый Q_C независимо представляет собой C_1-C_6 алкил или C_3-C_6 циклоалкил, или два Q_C, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_3-C_6 карбоциклическое кольцо или насыщенный гетероцикл, выбранный из  , где "*" обозначает положение атома углерода, к которому присоединены два Q_C.

В одном из примеров R_C представляет собой C_3-C_6 циклоалкил (например, циклопропил и циклобутил), арил (например, фенил), или арил (например, фенил), замещенный C_1-C_6 алкилом (например, метилом, этилом, пропилом и бутилом). В дополнительном варианте реализации настоящего изобретения R_C представляет собой фенил, фенил, замещенный метилом, циклопропилом или циклобутилом. В дополнительном варианте реализации настоящего изобретения R_C представляет собой фенил или фенил, замещенный метилом. В еще одном примере R_C представляет собой C_1-C_{10} алкил (например, метил, этил, пропил и бутил) или C_1-C_{10} алкил (например, метил, этил, пропил и бутил), замещенный C_3-C_6 циклоалкилом (например, циклопропилом и циклобутилом). В еще одном примере R_C представляет собой C_1-C_6 алкокси (например, метокси, этокси и пропокси).

В одном из примеров каждый Q_C независимо представляет собой C_1-C_6 алкил (например, метил, этил, пропил и бутил). В дополнительном примере каждый Q_C представляет собой метил.

В одном из примеров T_1 представляет собой Cl. В еще одном примере T_1 представляет собой C_1-C_{10} алкил (например, метил, этил, пропил и бутил) или C_1-C_{10} алкил (например, метил, этил, пропил и бутил), замещенный C_3-C_6 циклоалкилом (например, циклопропилом и циклобутилом). В еще одном примере T_1 независимо представляет собой C_3-C_6 циклоалкил (например, циклопропил и циклобутил).

В дополнительном примере формулы (IVa1) R_C представляет собой арил или арил, замещенный метилом; T_1 представляет собой Cl; и каждый Q_C представляет собой метил.

Дополнительное определение соединений формулы (IVa1) представляет собой соединения, где:

R_C представляет собой C_3-C_6 циклоалкил, арил, или арил, замещенный C_1-C_6 алкилом;

T_1 представляет собой F, Cl, метил, циклопропил, циклобутил, или циано; и

каждый Q_C независимо представляет собой C_1-C_6 алкил или C_3-C_6 циклоалкил, или их фармацевтически приемлемую соль.

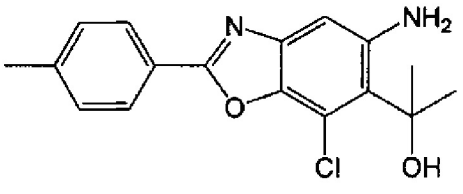
В одном из подклассов представлены соединения, где:

T_1 представляет собой F, Cl, метил, или циано; и

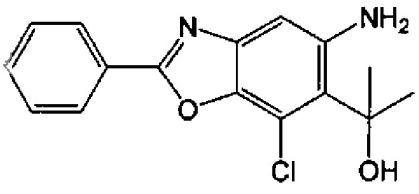
Q_C представляет собой метил, или их фармацевтически приемлемую соль.

Дополнительно иллюстрирующими соединения формулы (IVa1) являются соединения

12 и 13:

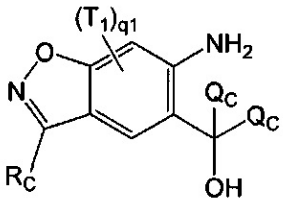

(12)

и

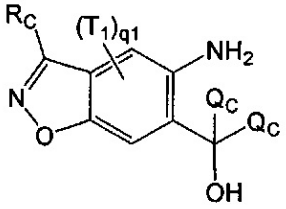

(13),

или их фармацевтически приемлемая соль.

Еще одна иллюстрация этого класса представляет собой соединения формулы (IVa2) или (IVa3):


(IVa2)

или

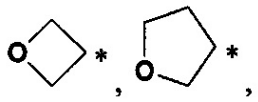
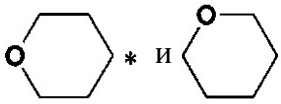

(IVa3),

или их фармацевтически приемлемую соль, где:

R_C представляет собой C_1-C_{10} алкил, C_1-C_{10} алкил, замещенный C_3-C_6 циклоалкилом, C_3-C_6 циклоалкил, арил, арил, замещенный C_1-C_6 алкилом, или C_1-C_6 алкокси;

q_1 представляет собой 1 или 2;

каждый T_1 независимо представляет собой F, Cl, C_1-C_{10} алкил, C_1-C_{10} алкил, замещенный C_3-C_6 циклоалкилом, C_3-C_6 циклоалкил, или циано; и

каждый Q_C независимо представляет собой C_1-C_6 алкил или C_3-C_6 циклоалкил, или два Q_C, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_3-C_6 карбоциклическое кольцо или насыщенный гетероцикл, выбранный из  ,  и , где "*" обозначает положение атома углерода, к которому присоединены оба Q_C.

В одном из примеров R_C представляет собой C_3-C_6 циклоалкил (например, циклопропил и циклобутил), арил (например, фенил) или арил (например, фенил), замещенный C_1-C_6 алкилом (например, метилом, этилом, пропилом и бутилом). В дополнительном варианте реализации настоящего изобретения R_C представляет собой фенил, фенил, замещенный метилом, циклопропилом или циклобутилом. В дополнительном примере R_C представляет собой циклопропил или циклобутил. В еще одном примере R_C представляет собой C_1-C_{10} алкил (например, метил, этил, пропил и бутил) или C_1-C_{10} алкил (например, метил, этил, пропил и бутил), замещенный C_3-C_6 циклоалкилом (например, циклопропилом и циклобутилом). В еще одном примере R_C представляет собой C_1-C_6 алкокси (например, метокси, этокси и пропокси).

В одном из примеров каждый Q_C независимо представляет собой C_1-C_6 алкил (например, метил, этил, пропил и бутил). В дополнительном примере каждый Q_C представляет собой метил.

В одном из примеров q_1 представляет собой 1.

В одном из примеров каждый T_1 представляет собой Cl. В еще одном примере каждый T_1 независимо представляет собой C_1-C_{10} алкил (например, метил, этил, пропил и бутил) или C_1-C_{10} алкил (например, метил, этил, пропил и бутил), замещенный C_3-C_6 циклоалкилом (например, циклопропил и циклобутил). В еще одном примере каждый T_1 независимо представляет собой C_3-C_6 циклоалкил (например, циклопропил и циклобутил).

В дополнительном примере формул (IVa2) или (IVa3), R_C представляет собой циклопропил; q_1 представляет собой 1; T_1 представляет собой Cl; и каждый Q_C представляет собой метил.

Дополнительное определение соединений формул (IVa2) и (IVa3) представляют собой соединения, где:

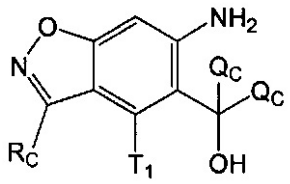
R_C представляет собой C_3-C_6 циклоалкил, арил, или арил, замещенный C_1-C_6 алкилом;

q_1 представляет собой 1;

T_1 представляет собой F, Cl, метил, циклопропил, циклобутил, или циано; и

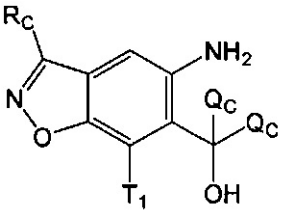
каждый Q_C независимо представляет собой C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 циклоалкил, или их фармацевтически приемлемую соль.

Дополнительно иллюстрирующими соединения формулы (IVa2) или (IVa3) представляют собой соединения формулы (IVa2A) или (IVa3A):



(IVa2A)

или



(IVa3A),

или их фармацевтически приемлемая соль, где R_C, T_1, и Q_C определены выше в формуле (IVa2) или (IVa3).

Дополнительное определение соединений формулы (IVa2A) или (IVa3A) представляет собой соединения, где:

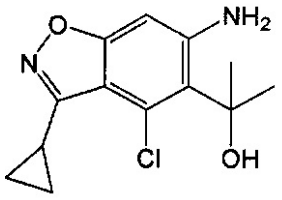
R_C представляет собой C_3-C_6 циклоалкил, арил, или арил, замещенный C_1-C_6 алкилом;

T_1 представляет собой F, Cl, метил, циклобутил, циклопропил, или циано; и

каждый Q_C независимо представляет собой C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 циклоалкил, или их фармацевтически приемлемую соль.

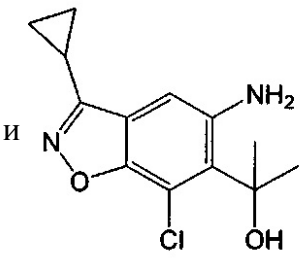
Например, R_C представляет собой циклопропил или циклобутил; T_1 представляет собой F или Cl; и каждый Q_C независимо представляет собой C_1-C_6 алкил.

Дополнительно иллюстрирующими соединения формулы (IVa2) или (IVa3) являются соединения 14 и 15:



(14)

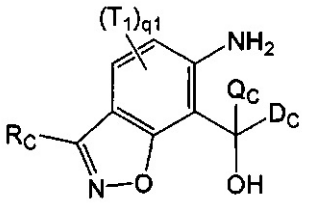
и



(15),

или их фармацевтически приемлемая соль.

Третья иллюстрация этого класса представляет собой соединения формулы (IVa4):



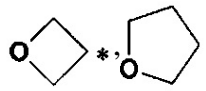
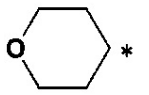
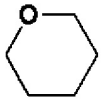
(IVa4),

или их фармацевтически приемлемую соль, где:

R_C представляет собой C_1-C_{10} алкил, C_1-C_{10} алкил, замещенный C_3-C_6 циклоалкилом, C_3-C_6 циклоалкил, арил, арил, замещенный C_1-C_6 алкилом, или C_1-C_6 алкокси;

q_1 представляет собой 1 или 2;

каждый T_1 независимо представляет собой F, Cl, C_1-C_{10} алкил, C_3-C_6 циклоалкил, C_1-C_{10} алкил, замещенный C_3-C_6 циклоалкилом, или циано; и

каждый Q_C независимо представляет собой C_1-C_6 алкил или C_3-C_6 циклоалкил, или два Q_C, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_3-C_6 карбоциклическое кольцо или насыщенный гетероцикл, выбранный из  ,  и  , где "*" обозначает положение атома углерода, к которому присоединены оба Q_C.

В одном из примеров R_C представляет собой C_3-C_6 циклоалкил (например, циклопропил и циклобутил), арил (например, фенил), или арил (например, фенил), замещенный C_1-C_6 алкилом (например, метилом, этилом, пропилом и бутилом). В дополнительном варианте реализации настоящего изобретения R_C представляет собой фенил, фенил, замещенный метилом, циклопропилом или циклобутилом. В дополнительном варианте реализации настоящего изобретения R_C представляет собой циклопропил или циклобутил. В еще одном примере R_C представляет собой C_1-C_{10} алкил (например, метил, этил, пропил и бутил) или C_1-C_{10} алкил (например, метил, этил, пропил и бутил), замещенный C_3-C_6 циклоалкилом (например, циклопропилом и циклобутилом). В еще одном примере R_C представляет собой C_1-C_6 алкокси (например, метокси, этокси и пропокси).

В одном из примеров каждый Q_C независимо представляет собой C_1-C_6 алкил (например, метил, этил, пропил и бутил). В дополнительном примере каждый Q_C представляет собой метил.

В одном из примеров q_1 представляет собой 1.

В одном из примеров каждый T_1 представляет собой Cl. В еще одном примере каждый T_1 независимо представляет собой C_1-C_{10} алкил (например, метил, этил, пропил и бутил) или C_1-C_{10} алкил (например, метил, этил, пропил и бутил), замещенный C_3-C_6 циклоалкилом (например, циклопропилом и циклобутилом). В еще одном примере каждый T_1 независимо представляет собой C_3-C_6 циклоалкил (например, циклопропил и циклобутил).

В дополнительном примере формулы (IVa4), R_C представляет собой циклопропил; q_1 представляет собой 1; T_1 представляет собой Cl; и каждый Q_C представляет собой метил.

Дополнительное определение соединений формулы (IVa4) представляет собой соединения, где:

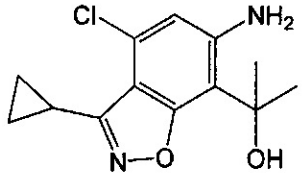
R_C представляет собой C_3-C_6 циклоалкил, арил, или арил, замещенный C_1-C_6 алкилом;

q_1 представляет собой 1;

T_1 представляет собой F, Cl, метил, циклопропил, циклобутил, или циано; и

каждый Q_C независимо представляет собой C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 циклоалкил, или их фармацевтически приемлемую соль.

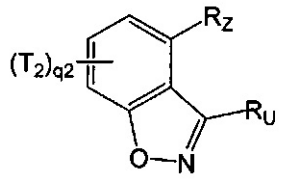
Дополнительно иллюстрирующим этот класс является соединение 16:



(16),

или его фармацевтически приемлемая соль.

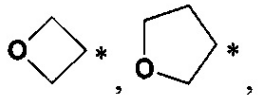
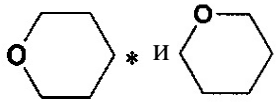
Во втором классе данного аспекта соединения формулы (IV) представляют собой соединения формулы (IVb):



(IVb),

или их фармацевтически приемлемую соль, где:

один из R_U и R_Z представляет собой $C(Q_C)_2OH$, и другой представляет собой NH_2;

каждый Q_C независимо представляет собой C_1-C_6 алкил или C_3-C_6 циклоалкил, или два Q_C, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_3-C_6 карбоциклическое кольцо или насыщенный гетероцикл, выбранный из  ,  и , где "*" обозначает положение атома углерода, к которому присоединены оба Q_C;

q_2 представляет собой 0, 1, или 2; и

каждый T_2 независимо представляет собой галоген, C_1-C_{10} алкил, C_1-C_{10} алкил, замещенный C_3-C_6 циклоалкилом, C_3-C_6 циклоалкил, или циано.

В одном из примеров каждый Q_C независимо представляет собой C_1-C_6 алкил (например, метил, этил, пропил и бутил). В дополнительном примере каждый Q_C представляет собой метил.

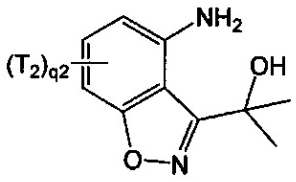
В одном из примеров q_2 представляет собой 0 или 1. В дополнительном примере q_2 представляет собой 0.

В одном из примеров каждый T_2 независимо представляет собой галоген (например,

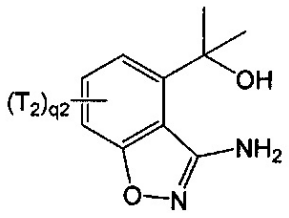
F, Cl и Br). В дополнительном примере каждый T_2 независимо представляет собой F или Cl. В еще одном примере каждый T_2 независимо представляет собой C_1-C_{10} алкил (например, метил, этил, пропил и бутил) или C_1-C_{10} алкил (например, метил, этил, пропил и бутил), замещенный C_3-C_6 циклоалкилом (например, циклопропилом и циклобутилом). В еще одном примере каждый T_2 независимо представляет собой C_3-C_6 циклоалкил (например, циклопропил и циклобутил).

В дополнительном примере формулы (IVb) q_2 представляет собой 0; и каждый Q_C представляет собой метил.

Одна из иллюстраций этого класса представляет собой соединения формулы (IVb1) или (IVb2):



(IVb1) или



(IVb2),

или их фармацевтически приемлемую соль, где:

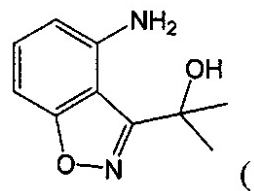
q_2 представляет собой 0, 1, или 2; и

каждый T_2 независимо представляет собой F, Cl, C_1-C_{10} алкил, C_1-C_{10} алкил, замещенный C_3-C_6 циклоалкилом, C_3-C_6 циклоалкил, или циано.

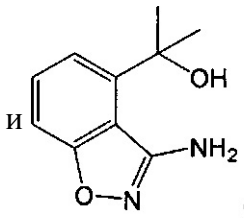
В одном из примеров q_2 представляет собой 0 или 1. В дополнительном примере q_2 представляет собой 0.

В одном из примеров каждый T_2 представляет собой Cl. В еще одном примере каждый T_2 независимо представляет собой C_1-C_{10} алкил (например, метил, этил, пропил и бутил) или C_1-C_{10} алкил (например, метил, этил, пропил и бутил), замещенный C_3-C_6 циклоалкилом (например, циклопропилом и циклобутилом). В еще одном примере каждый T_2 независимо представляет собой C_3-C_6 циклоалкил (например, циклопропил и циклобутил).

Дополнительно иллюстрирующими соединения формулы (IVb1) или (IVb2) являются соединения 17 и 18:



(17) и

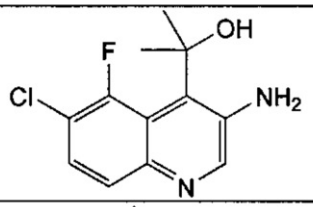
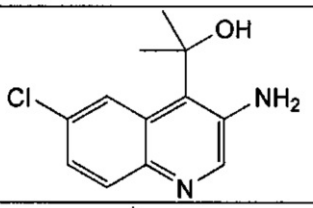
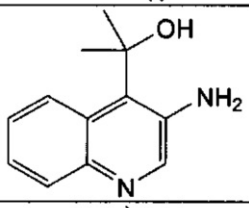
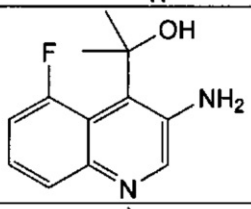
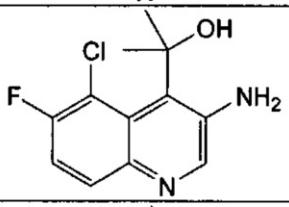
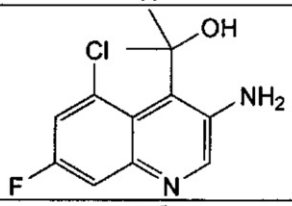
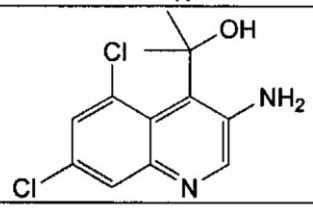
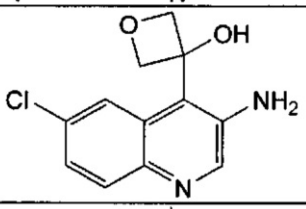
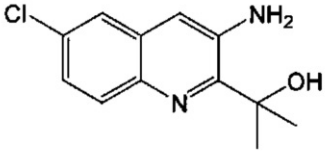
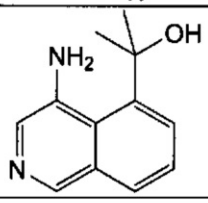
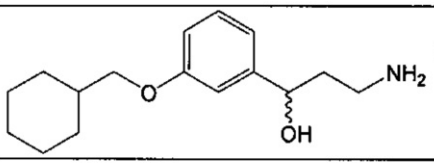
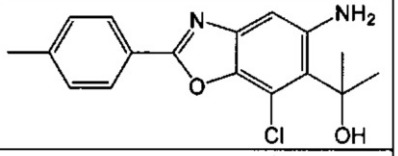
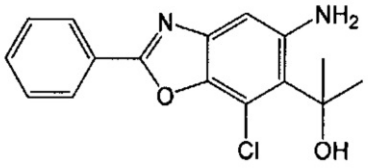
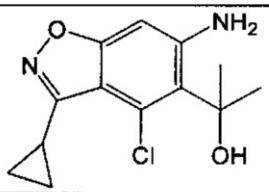


(18).

Соединения, которые могут использоваться в настоящем изобретении, включают

соединения, представленные в таблицах 1 и 2.

Таблица 1

Соединение #		Соединение #	
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	

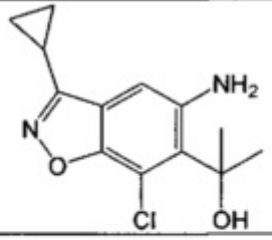
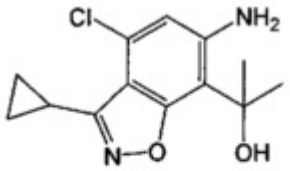
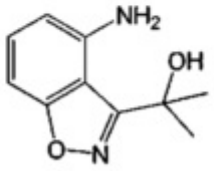
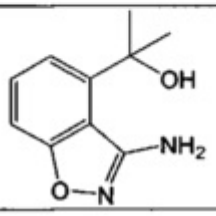
15		16	
17		18	

Таблица 2

3-аминометил-5-метилгексановая кислота, 3-аминометил-5-метилгептановая кислота, 3-аминометил-5-метилоктановая кислота, 3-аминометил-5-метилнонановая кислота, 3-аминометил-5-метилдекановая кислота, 3-аминометил-5-метилундекановая кислота, 3-аминометил-5-метилдодекановая кислота, 3-аминометил-5-метилтридекановая кислота, 3-аминометил-5-циклопропилгексановая кислота, 3-аминометил-5-циклобутилгексановая кислота, 3-аминометил-5-циклопентилгексановая кислота, 3-аминометил-5-циклогексилгексановая кислота, 3-аминометил-5-трифторметилгексановая кислота, 3-аминометил-5-фенилгексановая кислота, 3-аминометил-5-(2-хлорфенил)-гексановая кислота, 3-аминометил-5-(3-хлорфенил)-гексановая кислота, 3-аминометил-5-(4-хлорфенил)-гексановая кислота, 3-аминометил-5-(2-метоксифенил)-гексановая кислота, 3-аминометил-5-(3-метоксифенил)-гексановая кислота, 3-аминометил-5-(4-метоксифенил)-гексановая кислота, 3-аминометил-5-бензилгексановая кислота, (S)-3-аминометил-5-метилгексановая кислота, (R)-3-аминометил-5-метилгексановая кислота, (3R,4S)-3-аминометил-4,5-диметилгексановая кислота, 3-аминометил-4,5-диметилгексановая кислота, (3S,4S)-3-аминометил-4,5-диметилгексановая кислота MP; (3S,4S)-3-аминометил-4,5-диметилгексановая кислота, (3R,4R)-3-аминометил-4,5-диметилгексановая кислота MP; 3-аминометил-4-изопропилгексановая кислота, 3-аминометил-4-изопропилгептановая кислота, 3-аминометил-4-изопропилоктановая кислота, 3-аминометил-4-изопропилнонановая кислота, 3-аминометил-4-изопропилдекановая кислота, 3-аминометил-4-фенил-5-метилгексановая кислота, (3S,5S)-3-аминометил-5-метоксигексановая кислота, (3S,5S)-3-аминометил-5-этоксигексановая кислота, (3S,5S)-3-аминометил-5-пропоксигексановая кислота, (3S,5S)-3-аминометил-5-изопропоксигексановая кислота, (3S,5S)-3-аминометил-5-трет-бутоксигексановая кислота, (3S,5S)-3-аминометил-5-фторметоксигексановая кислота, (3S,5S)-3-аминометил-5-(2-фтор-этокси)-гексановая кислота, (3S,5S)-3-аминометил-5-(3,3,3-трифтор-пропокси)-гексановая кислота, (3S,5S)-3-аминометил-5-феноксигексановая кислота, (3S,5S)-3-аминометил-5-(4-хлор-фенокси)-гексановая кислота, (3S,5S)-3-аминометил-5-(3-хлор-фенокси)-гексановая кислота, (3S,5S)-3-аминометил-5-(2-хлор-фенокси)-гексановая кислота, (3S,5S)-3-аминометил-5-(4-фтор-фенокси)-гексановая кислота, (3S,5S)-3-аминометил-5-(3-фтор-фенокси)-гексановая кислота, (3S,5S)-3-аминометил-5-(2-фтор-фенокси)-гексановая кислота, (3S,5S)-3-аминометил-5-(4-метокси-фенокси)-гексановая кислота, (3S,5S)-3-аминометил-5-(3-метокси-фенокси)-гексановая кислота, (3S,5S)-3-аминометил-5-(2-метокси-фенокси)-гексановая кислота, (3S,5S)-3-аминометил-5-(4-нитро-фенокси)-гексановая кислота, (3S,5S)-3-аминометил-5-(3-нитро-фенокси)-гексановая кислота, (3S,5S)-3-аминометил-5-(2-нитро-фенокси)-гексановая кислота,

(3S,5S)-3-аминометил-6-гидрокси-5-метилгексановая кислота, (3S,5S)-3-аминометил-6-метокси-5-метилгексановая кислота, (3S,5S)-3-аминометил-6-этокси-5-метилгексановая кислота, (3S,5S)-3-аминометил-5-метил-6-пропоксигексановая кислота, (3S,5S)-3-аминометил-6-изопропокси-5-метилгексановая кислота, (3S,5S)-3-аминометил-6-трет-бутокси-5-метилгексановая кислота, (3S,5S)-3-аминометил-6-фторметокси-5-метилгексановая кислота, (3S,5S)-3-аминометил-6-(2-фтор-этокси)-5-метилгексановая кислота, (3S,5S)-3-аминометил-5-метил-6-(3,3,3-трифтор-пропокси)-гексановая кислота, (3S,5S)-3-аминометил-5-метил-6-феноксигексановая кислота, (3S,5S)-3-аминометил-6-(4-хлор-фенокси)-5-метилгексановая кислота, (3S,5S)-3-аминометил-6-(3-хлор-фенокси)-5-метилгексановая кислота, (3S,5S)-3-аминометил-6-(2-хлор-фенокси)-5-метилгексановая кислота, (3S,5S)-3-аминометил-6-(4-фтор-фенокси)-5-метилгексановая кислота, (3S,5S)-3-аминометил-6-(3-фтор-фенокси)-5-метилгексановая кислота, (3S,5S)-3-аминометил-6-(2-фтор-фенокси)-5-метилгексановая кислота, (3S,5S)-3-аминометил-6-(4-метокси-фенокси)-5-метилгексановая кислота, (3S,5S)-3-аминометил-6-(3-метокси-фенокси)-5-метилгексановая кислота, (3S,5S)-3-аминометил-6-(2-метокси-фенокси)-5-метилгексановая кислота, (3S,5S)-3-аминометил-5-метил 6-(4-трифторметил-фенокси)-гексановая кислота, (3S,5S)-3-аминометил-5-метил 6-(3-трифторметил-фенокси)-гексановая кислота, (3S,5S)-3-аминометил-5-метил 6-(2-трифторметил-фенокси)-гексановая кислота, (3S,5S)-3-аминометил-5-метил 6-(4-нитро-фенокси)-гексановая кислота, (3S,5S)-3-аминометил-5-метил 6-(3-нитро-фенокси)-гексановая кислота, (3S,5S)-3-аминометил-5-метил 6-(2-нитро-фенокси)-гексановая кислота, (3S,5S)-3-аминометил-6-бензилокси-5-метилгексановая кислота, (3S,5S)-3-аминометил-7-гидрокси-5-метилгептановая кислота, (3S,5S)-3-аминометил-7-метокси-5-метилгептановая кислота, (3S,5S)-3-аминометил-7-этокси-5-метилгептановая кислота, (3S,5S)-3-аминометил-5-метил-7-пропоксигептановая кислота, (3S,5S)-3-аминометил-7-изопропокси-5-метилгептановая кислота, (3S,5S)-3-аминометил-7-трет-бутокси-5-метилгептановая кислота, (3S,5S)-3-аминометил-7-фторметокси-5-метилгептановая кислота, (3S,5S)-3-аминометил-7-(2-фтор-этокси)-5-метилгептановая кислота, (3S,5S)-3-аминометил-5-метил-7-(3,3,3-трифтор-пропокси)-гептановая кислота, (3S,5S)-3-аминометил-7-бензилокси-5-метилгептановая кислота, (3S,5S)-3-аминометил-5-метил-7-феноксигептановая кислота, (3S,5S)-3-аминометил-7-(4-хлор-фенокси)-5-метилгептановая кислота, (3S,5S)-3-аминометил-7-(3-хлор-фенокси)-5-метилгептановая кислота, (3S,5S)-3-аминометил-7-(2-хлор-фенокси)-5-метилгептановая кислота, (3S,5S)-3-аминометил-7-(4-фтор-фенокси)-5-метилгептановая кислота, (3S,5S)-3-аминометил-7-(3-фтор-фенокси)-5-метилгептановая кислота, (3S,5S)-3-аминометил-7-(2-фтор-фенокси)-5-метил-гептановая кислота, (3S,5S)-3-аминометил-7-(4-метокси-фенокси)-5-метилгептановая кислота, (3S,5S)-3-аминометил-7-(3-метокси-фенокси)-5-метилгептановая кислота, (3S,5S)-3-аминометил-7-(2-метокси-фенокси)-5-метилгептановая кислота, (3S,5S)-3-аминометил-5-метил-7-(4-трифторметил-фенокси)-гептановая кислота, (3S,5S)-3-аминометил-5-метил-7-(3-трифторметил-фенокси)-гептановая кислота, (3S,5S)-3-аминометил-5-метил-7-(2-трифторметил-фенокси)-гептановая кислота, (3S,5S)-3-аминометил-5-метил-7-(4-нитро-фенокси)-гептановая кислота, (3S,5S)-3-аминометил-5-метил-7-(3-нитро-фенокси)-гептановая кислота, (3S,5S)-3-аминометил-5-метил-7-(2-нитро-фенокси)-гептановая кислота, (3S,5S)-3-аминометил-5-метил-6-фенилгексановая кислота, (3S,5S)-3-аминометил-6-(4-хлор-фенил)-5-метилгексановая кислота, (3S,5S)-3-аминометил-6-(3-хлор-фенил)-5-метилгексановая кислота, (3S,5S)-3-аминометил-6-(2-хлор-фенил)-5-метилгексановая кислота, (3S,5S)-3-аминометил-6-(4-метокси-фенил)-5-метилгексановая кислота, (3S,5S)-3-аминометил-6-(3-метокси-фенил)-5-метилгексановая

кислота, (3S,5S)-3-аминометил-6-(2-метокси-фенил)-5-метилгексановая кислота, (3S,5S)-3-аминометил-6-(4-фтор-фенил)-5-метилгексановая кислота, (3S,5S)-3-аминометил-6-(3-фтор-фенил)-5-метилгексановая кислота, (3S,5S)-3-аминометил-6-(2-фтор-фенил)-5-метилгексановая кислота, (3S,5R)-3-аминометил-5-метил-7-фенилгептановая кислота, (3S,5R)-3-аминометил-7-(4-хлор-фенил)-5-метилгептановая кислота, (3S,5R)-3-аминометил-7-(3-хлор-фенил)-5-метилгептановая кислота, (3S,5R)-3-аминометил-7-(2-хлор-фенил)-5-метилгептановая кислота, (3S,5R)-3-аминометил-7-(4-метокси-фенил)-5-метилгептановая кислота, (3S,5R)-3-аминометил-7-(3-метокси-фенил)-5-метилгептановая кислота, (3S,5R)-3-аминометил-7-(2-метокси-фенил)-5-метилгептановая кислота, (3S,5R)-3-аминометил-7-(4-фтор-фенил)-5-метилгептановая кислота, (3S,5R)-3-аминометил-7-(3-фтор-фенил)-5-метилгептановая кислота, (3S,5R)-3-аминометил-7-(2-фтор-фенил)-5-метилгептановая кислота, (3S,5R)-3-аминометил-5-метил-окт-7-еновая кислота, (3S,5R)-3-аминометил-5-метил-нон-8-еновая кислота, (E)-(3S,5S)-3-аминометил-5-метил-окт-6-еновая кислота, (Z)-(3S,5S)-3-аминометил-5-метил-окт-6-еновая кислота, (Z)-(3S,5S)-3-аминометил-5-метил-нон-6-еновая кислота, (E)-(3S,5S)-3-аминометил-5-метил-нон-6-еновая кислота, (E)-(3S,5R)-3-аминометил-5-метил-нон-7-еновая кислота, (Z)-(3S,5R)-3-аминометил-5-метил-нон-7-еновая кислота, (Z)-(3S,5R)-3-аминометил-5-метил-дец-7-еновая кислота, (E)-(3S,5R)-3-аминометил-5-метил-ундец-7-еновая кислота, (3S,5S)-3-аминометил-5,6,6-триметилгептановая кислота, (3S,5S)-3-аминометил-5,6-диметилгептановая кислота, (3S,5S)-3-аминометил-5-циклопропилгексановая кислота, (3S,5S)-3-аминометил-5-циклобутилгексановая кислота, (3S,5S)-3-аминометил-5-циклопентилгексановая кислота, (3S,5S)-3-аминометил-5-циклогексилгексановая кислота, (3S,5R)-3-аминометил-5-метилгептановая кислота, (3S,5R)-3-аминометил-5-метилоктановая кислота, (3S,5R)-3-аминометил-5-метилнонановая кислота, (3S,5R)-3-аминометил-5-метилдекановая кислота, (3S,5R)-3-аминометил-5-метилундекановая кислота, (3S,5R)-3-аминометил-5-метилдодекановая кислота, (3S,5R)-3-аминометил-5,9-диметилдекановая кислота, (3S,5R)-3-аминометил-5,7-диметилоктановая кислота, (3S,5R)-3-аминометил-5,8-диметилнонановая кислота, (3S,5R)-3-аминометил-6-циклопропил-5-метилгексановая кислота, (3S,5R)-3-аминометил-6-циклобутил-5-метилгексановая кислота, (3S,5R)-3-аминометил-6-циклопентил-5-метилгексановая кислота, (3S,5R)-3-аминометил-6-циклогексил-5-метилгексановая кислота, (3S,5R)-3-аминометил-7-циклопропил-5-метилгептановая кислота, (3S,5R)-3-аминометил-7-циклобутил-5-метилгептановая кислота, (3S,5R)-3-аминометил-7-циклопентил-5-метилгептановая кислота, (3S,5R)-3-аминометил-7-циклогексил-5-метилгептановая кислота, (3S,5R)-3-аминометил-8-циклопропил-5-метилоктановая кислота, (3S,5R)-3-аминометил-8-циклобутил-5-метилоктановая кислота, (3S,5R)-3-аминометил-8-циклопентил-5-метилоктановая кислота, (3S,5R)-3-аминометил-8-циклогексил-5-метилоктановая кислота, (3S,5S)-3-аминометил-6-фтор-5-метилгексановая кислота, (3S,5S)-3-аминометил-7-фтор-5-метилгептановая кислота, (3S,5R)-3-аминометил-8-фтор-5-метилоктановая кислота, (3S,5R)-3-аминометил-9-фтор-5-метилнонановая кислота, (3S,5S)-3-аминометил-7,7,7-трифтор-5-метилгептановая кислота, (3S,5R)-3-аминометил-8,8,8-трифтор-5-метилоктановая кислота, (3S,5R)-3-аминометил-5-метил-8-фенилоктановая кислота, (3S,5S)-3-аминометил-5-метил-6-фенилгексановая кислота, (3S,5R)-3-аминометил-5-метил-7-фенилгептановая кислота.

Соединения, описанные в настоящем изобретении, могут быть получены способами, известными в данной области техники. В качестве примеров, соединения, описанные в настоящем изобретении, могут быть получены в соответствии со способами, описанными в публикации PCT-заявки WO 2006/127945 и PCT-заявок №№ PCT/US2013/076592 и PCT/

US2014/012356, содержание каждой из которых полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

Соединения, находящиеся в пределах объема настоящего изобретения, могут содержать хиральные центры и, таким образом, способны существовать в виде рацематов, рацемических смесей, диастереомеров и отдельных энантиомеров. Все такие формы следует понимать как находящиеся в пределах объема настоящего изобретения.

В контексте настоящего документа термины "алкил", "C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 или C_6 алкил" или "C_1-C_6 алкил" предполагают включение C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 или C_6 неразветвленных (линейных) насыщенных алифатических углеводородных групп и C_3, C_4, C_5 или C_6 разветвленных насыщенных алифатических углеводородных групп. Например, C_1-C_6 алкил предполагает включение C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 и C_6 алкильных групп. Примеры алкила включают фрагменты, имеющие от одного до шести атомов углерода, такие как, но не ограничиваясь ими, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, втор-пентил или н-гексил.

В конкретных вариантах реализации настоящего изобретения неразветвленный или разветвленный алкил содержит шесть или менее атомов углерода (например, C_1-C_6 для неразветвленной, C_3-C_6 для разветвленной цепи), и в еще одном варианте реализации настоящего изобретения неразветвленный или разветвленный алкил имеет четыре или менее атомов углерода.

В контексте настоящего документа термины "циклоалкил", "C_3, C_4, C_5, C_6, C_7 или C_8 циклоалкил" или "C_3-C_8 циклоалкил" предполагают включение углеводородных колец, имеющих от трех до восьми атомов углерода в их кольцевой структуре. В одном из вариантов реализации настоящего изобретения циклоалкильная группа имеет пять или шесть атомов углерода в кольцевой структуре.

Термин "замещенный алкил" относится к алкильным фрагментам, содержащим заместители, заменяющие один или более атомов водорода на один или более атомов углерода в углеводородной цепи. Такие заместители могут включать, например, галоген, гидроксил, алкилкарбонилокси, арилкарбонилокси, алкоксикарбонилокси, арилоксикарбонилокси, карбоксилат, алкилкарбонил, арилкарбонил, алкоксикарбонил, аминокарбонил, алкиламинокарбонил, диалкиламинокарбонил, алкилтиокарбонил, алкоксил, фосфат, фосфонато, фосфинато, циано, NH_2, алкиламино, диалкиламино, ариламино, диариламино, алкилариламино, ациламино (термин "ациламино" включает алкилкарбониламино, арилкарбониламино, карбамоил, и уреидо), амидино, имино, сульфгидрил, алкилтио, арилтио, тиокарбоксилат, сульфат, алкилсульфинил, сульфамоил, сульфонамидо, трифторметил, азидо, гетероциклил, алкиларил и ароматический или гетероароматический фрагмент.

"Алкенил" включает ненасыщенные алифатические группы, аналогичные по длине и возможному замещению алкилам, описанным выше, но которые содержат по меньшей мере одну двойную связь. Например, термин "алкенил" включает неразветвленные алкенильные группы (например, этенил, пропенил, бутенил, пентенил, гексенил, гептенил, октенил, ноненил, деценил), разветвленные алкенильные группы, циклоалкенильные (например, алициклические) группы (например, циклопропенил, циклопентинил, циклогексенил, циклогептенил, циклооктенил), алкил или алкенил, замещенные циклоалкенильными группами, и циклоалкил или циклоалкенил, замещенные алкенильными группами. В конкретных вариантах реализации настоящего изобретения неразветвленная или разветвленная алкенильная группа имеет шесть или

менее атомов углерода в основной цепи (например, C_2-C_6 для неразветвленной, C_3-C_6 для разветвленной цепи). Аналогичным образом, циклоалкенильные группы могут иметь от пяти до восьми атомов углерода в их кольцевой структуре, и в одном из вариантов реализации настоящего изобретения циклоалкенильные группы имеют пять или шесть атомов углерода в кольцевой структуре. Термин "C_2-C_6" включает алкенильные группы, содержащие от двух до шести атомов углерода. Термин "C_3-C_6" включает алкенильные группы, содержащие от трех до шести атомов углерода.

"Арил" включает группы, обладающие ароматичностью, включая "конъюгированные" или полициклические системы с по меньшей мере одним ароматическим кольцом. Примеры включают фенил, бензил и т.д.

"Гетероарильные" группы представляют собой арильные группы, как определено выше, которые имеют от одного до четырех гетероатомов в кольцевой структуре и которые также могут называться "арильные гетероциклы" или "гетероароматические". В контексте настоящего документа термин "гетероарил" предполагает включение стабильного 5-, 6- или 7-членного моноциклического или 7-, 8-, 9-, 10-, 11- или 12-членного бициклического ароматического гетероциклического кольца, которое состоит из атомов углерода и одного или более гетероатомов, например, 1 или 1-2 или 1-3 или 1-4 или 1-5 или 1-6 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы. Атом азота может быть замещенным или незамещенным (т.е. N или NR, где R представляет собой H или другие заместители, как определено). Гетероатомы азота и серы могут быть необязательно окислены (т.е. $N\rightarrow O$ и $S(O)_p$, где p представляет собой 1 или 2). Следует отметить, что общее число атомов S и O в ароматическом гетероцикле составляет не более 1. Примеры гетероарильных групп включают пиррол, фуран, тиофен, тиазол, изотиазол, имидазол, триазол, тетразол, пиразол, оксазол, изоксазол, пиридин, пиразин, пиридазин, пиримидин и тому подобное.

В случае полициклических ароматических колец достаточно, чтобы только одно из колец было ароматическим (например, 2,3-дигидроиндол), хотя все кольца могут быть ароматическими (например, хинолин). Второе кольцо также может быть конденсировано или присоединено через мостик.

Арильное или гетероарильное ароматическое кольцо может быть замещено в одном или более кольцевых положениях такими заместителями, как описанные выше, например, алкилом, алкенилом, акинилом, галогеном, гидроксилом, алкокси, алкилкарбонилокси, арилкарбонилокси, алкоксикарбонилокси, арилоксикарбонилокси, карбоксилатом, алкилкарбонилом, алкиламинокарбонилом, аралкиламинокарбонилом, алкениламинокарбонилом, алкилкарбонилом, арилкарбонилом, аралкилкарбонилом, алкенилкарбонилом, алкоксикарбонилом, аминокарбонилом, алкилтиокарбонилом, фосфатом, фосфонато, фосфинато, амино (включая алкиламино, диалкиламино, ариламино, диариламино и алкилариламино), ациламино (включая алкилкарбониламино, арилкарбониламино, карбамоил и уреидо), амидино, имино, сульфгидрилом, алкилтио, арилтио, тиокарбоксилатом, сульфатами, алкилсульфинилом, сульфонато, сульфамоилом, сульфонамидо, нитро, трифторметилом, циано, азидо, гетероциклилом, алкиларилом или ароматическим или гетероароматическим фрагментом.

Термин "алкокси" или "алкоксил" включает замещенный и незамещенный алкил, алкенил и алкинильные группы, ковалентно связанные с атомом кислорода. Примеры алкокси-групп или алкоксил радикалов включают, но не ограничиваются ими, метокси, этокси, изопропилокси, пропокси, бутокси и пентокси группы. Примеры замещенных алкокси-групп включают галогенированные алкокси-группы. Алкокси-группы могут

быть замещенными группами, такими как алкенил, алкинил, галоген, гидроксил, алкилкарбонилокси, арилкарбонилокси, алкоксикарбонилокси, арилоксикарбонилокси, карбоксилат, алкилкарбонил, арилкарбонил, алкоксикарбонил, аминокарбонил, алкиламинокарбонил, диалкиламинокарбонил, алкилтиокарбонил, алкоксил, фосфат, фосфонато, фосфинато, амино (включая алкиламино, диалкиламино, ариламино, диариламино, и алкилариламино), ациламино (включая алкилкарбониламино, арилкарбониламино, карбамоил и уреидо), амидино, имино, сульфгидрил, алкилтио, арилтио, тиокарбоксилат, сульфаты, алкилсульфинил, сульфонато, сульфамоил, сульфонамидо, нитро, трифторметил, циано, азидо, гетероциклил, алкиларил или ароматическими или гетероароматическими фрагментами. Примеры галогензамещенной алкокси-группы включают, но не ограничиваются ими, фторметокси, дифторметокси, трифторметокси, хлорметокси, дихлорметокси и трихлорметокси.

В контексте настоящего документа "карбоцикл" или "карбоциклическое кольцо" предполагают включение любого стабильного моноциклического, бициклического или трициклического кольца, имеющего указанное количество атомов углерода, любое из которых может быть насыщенным, ненасыщенным или ароматическим. Например, C_3-C_{14} карбоцикл предполагают включение моноциклического, бициклического или трициклического кольца, имеющего 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 или 14 атомов углерода. Примеры карбоциклов включают, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, циклобутенил, циклопентил, циклопентинил, циклогексил, циклогептенил, циклогептил, циклогептенил, адамантил, циклооктил, циклооктенил, циклооктадиенил, флуоренил, фенил, нафтил, инданил, адамантил и тетрагидронафтил. Мостиковые кольцевые структуры также включены в определение карбоцикла, включая, например, [3,3.0] бициклооктан, [4,3.0]бициклононан, [4,4.0]бициклодекан и [2,2.2]бициклооктан. Мостиковая кольцевая структура встречается, когда один или более атомов углерода связывают два несоседних атома углерода. В одном из вариантов реализации настоящего изобретения мостиковые структуры представляют собой один или два атома углерода. Следует отметить, что мостик всегда преобразует моноциклическое кольцо в трициклическое кольцо. Когда кольцо связано с мостиком, заместители, перечисленные для кольца, также могут присутствовать на мостике. Конденсированные (например, нафтил, тетрагидронафтил) и спиро-кольца также включены.

В контексте настоящего документа "гетероцикл" включает любую кольцевую структуру (насыщенную или частично ненасыщенную), которая содержит по меньшей мере один гетероатом в кольце (например, N, O или S). Примеры гетероциклов включают, но не ограничиваются ими, морфолин, пирролидин, тетрагидротиофен, пиперидин, пиперазин и тетрагидрофуран. Примеры гетероциклических групп включают, но не ограничиваются ими, акридинил, азоцинил, бензимидазолил, бензофуранил, бензотиофуранил, бензотиофенил, бензоксазолил, бензоксазолинил, бензтиазолил, бензотриазолил, бензотетразолил, бензизоксазолил, бензизотиазолил, бензимидазолинил, карбазолил, 4aH карбазолил, карболинил, хроманил, хроменил, циннолинил, декагидрохинолинил, 2H,6H-1,5,2-дитиазинил, дигидрофуро[2,3-b]тетрагидрофуран, фуранил, фуразанил, имидазолидинил, имидазолинил, имидазолил, 1H-индазолил, индоленил, индолинил, индолизинил, индолил, 3H-индолил, изатиноил, изобензофуранил, изохроманил, изоиндазолил, изоиндолинил, изоиндолил, изохинолинил, изотиазолил, изоксазолил, метилендиоксифенил, морфолинил, нафтиридинил, октагидроизохинолинил, оксадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он, оксазолидинил, оксазолил, оксиндолил, пиримидинил, фенантридинил, фенантролинил, феназинил, фенотиазинил, феноксатинил,

феноксазинил, фталазинил, пиперазинил, пиперидинил, пиперидонил, 4-пиперидонил, пиперонил, птеридинил, пуринил, пиранил, пиразинил, пиразолидинил, пиразолинил, пиразолил, пиридазинил, пиридооксазол, пиридоимидазол, пиридотиазол, пиридинил, пиридил, пиримидинил, пирролидинил, пирролинил, 2H-пирролил, пирролил, хиназолинил, хинолинил, 4H-хинолизинил, хиноксалинил, хинуклидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидрохинолинил, тетразолил, 6H-1,2,5-тиадиазинил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,2,5-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, тиантренил, тиазолил, тиенил, тиенотиазолил, тиенооксазолил, тиеноимидазолил, тиофенил, триазинил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,5-триазолил, 1,3,4-триазолил и ксантенил.

Термин "замещенный" в контексте настоящего документа означает, что любой один или более атомов водорода у указанного атома заменены фрагментом, выбранным из указанных групп, при условии, что нормальная валентность указанного атома не превышена и что замещение приводит к образованию стабильного соединения. Если заместитель представляет собой кето (т.е. C=O), то 2 атома водорода при атоме заменены. Заместители кето не присутствуют в ароматических фрагментах. Кольцевые двойные связи в контексте настоящего документа представляют собой двойные связи, которые образуются между двумя соседними кольцевыми атомами (например, C=C, C=N или N=N). "Стабильное соединение" и "стабильная структура" предназначены для указания соединения, которое достаточно устойчиво, чтобы выдержать выделение до подходящей степени чистоты из реакционной смеси и приготовление эффективного терапевтического агента.

Когда показано, что связь с заместителем пересекает связь, соединяющую два атома в кольце, тогда такой заместитель может быть связан с любым атомом в кольце. Если заместитель перечислен без указания атома, через который такой заместитель связан с остальной частью соединения данной формулы, то такой заместитель может быть связан с любым атомом в такой формуле. Комбинации заместителей и/или переменных допустимы, только если такие комбинации приводят к стабильным соединениям.

Когда какая-либо переменная (например, R_1) встречается более чем один раз в любой составной части или формуле соединения, ее определение в каждом случае не зависит от ее определения в каждом другом случае. Таким образом, например, если показано, что группа замещена 0-2 фрагментами R_1, то группа может быть необязательно замещена фрагментами R_1 количеством до двух, и R_1 в каждом случае независимо выбран из определения R_1. Кроме того, комбинации заместителей и/или переменных допустимы, только если такие комбинации приводят к получению стабильных соединений.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения, описанного в настоящем документе, для получения лекарственного средства для лечения, предотвращения и/или уменьшения риска заболевания, расстройства или состояния, при котором токсическое действие альдегида вовлечено в патогенез. Более конкретно данный аспект настоящего изобретения относится к применению соединения, описанного в настоящем документе, для производства лекарственного средства для лечения, предотвращения и/или уменьшения риска (1) глазного заболевания, расстройства или состояния, включая, но не ограничиваясь ими, заболевания роговицы (например, синдром сухого глаза, катаракту, кератоконус, буллезную и другую кератопатию и эндотелиальную дистрофию Фукса), другие глазные расстройства или состояния (например, аллергический конъюнктивит, глазной рубцовой пемфигоид, состояния,

связанные с заживлением после фоторефрактивной кератэктомии (ФРК) или другим заживлением роговицы и состояния, связанные с разложением липидов слез или дисфункцией слезной железы) и другие глазные состояния, связанные с высоким содержанием альдегидов в результате воспаления (например, увеит, склерит, глазной синдром Стивенса-Джонсона и глазную розацеа (с или без дисфункции мейбомиевых желез)), (2) заболевания кожи, или состояния, или косметического проявления. Например, заболевание, расстройство или состояние включают, но не ограничиваются ими, псориаз, местную (дискоидную) волчанку, контактный дерматит, атопический дерматит, аллергический дерматит, радиационный дерматит, угри обыкновенные, синдром Шегрена-Ларссона и другой ихтиоз, солнечный эластоз/морщины, окрашенное уплотнение кожи, отечность, экзему, изменения кожи, вызванные воздействием дыма или веществ раздражающего действия, кожное рассечение и состояние кожи, связанное с ожогом и/или раной, (3) состояния, связанного с токсическими воздействиями отравляющих веществ кожно-нарывного действия или ожогами от щелочных агентов, или (4) аутоиммунного, опосредованного иммунной системой, воспалительного, сердечно-сосудистого или неврологического заболевания (например, волчанки, склеродермии, астмы, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), ревматоидного артрита, воспалительных заболеваний кишечника, сепсиса, атеросклероза, ишемических и реперфузионных повреждений органов, болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, рассеянного склероза, бокового амиотрофического склероза, диабета, метаболического синдрома и фиброзных заболеваний).

"Пациент", "субъект" или "организм-носитель", подлежащие лечению рассматриваемым способом, могут означать либо человека, либо не являющееся человеком животное, такое как приматы, млекопитающие и позвоночные. Термин "введение" следует понимать как предоставление соединения, или его соли, или фармацевтической композиции пациенту, нуждающемуся в лечении, предотвращении или уменьшении риска или симптома.

Термин "лечение" является принятым в данной области и включает ингибирование заболевания, расстройства или состояния у субъекта, например, препятствуя их прогрессу; и облегчение заболевания, расстройства или состояния, например, вызывая регрессию заболевания, расстройства и/или состояния. Лечение заболевания, расстройства или состояния, включает ослабление по меньшей мере одного симптома конкретного заболевания, расстройства или состояния, даже если лежащая в основе патофизиология не затрагивается.

Термин "предотвращение" является принятым в данной области и включает остановку заболевания, расстройства или состояния у субъекта, который может быть предрасположен к заболеванию, расстройству и/или состоянию, но до сих пор не диагностировано, что субъект их имеет. Предотвращение состояния, связанного с заболеванием, включает блокировку проявления состояния после того, как заболевание было диагностировано, но до того, как состояние было диагностировано.

Термин "уменьшение риска" означает, что вероятность того, что субъект будет страдать от заболевания, расстройства или состояния, уменьшается, например, от от 50% до 100% до от 0 до 90%, от 0 до 80%, от 0 до 70%, от 0 до 60% или от 0 до 50%, или уменьшается на 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% или 90%.

Термин "облегчать" предназначен для описания процесса, с помощью которого тяжесть признака или симптома расстройства уменьшается. Важно отметить, что признак или симптом могут быть облегчены, не будучи устраненными. В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения введение

фармацевтических композиций согласно настоящему изобретению приводит к устранению признаков или симптомов, однако устранение не является обязательным. Ожидается, что эффективные дозы уменьшают тяжесть признака или симптома.

Термин "симптом" определен как указание на заболевание, болезнь, травму или что-то неправильное в организме. Симптомы могут ощущаться или отмечаться индивидом, испытывающим симптомы, но могут нелегко отмечаться другими. Другие определяются как профессионалы, не имеющие отношения к области здравоохранения.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения, описанного в настоящем документе, для лечения, предотвращения и/или уменьшения риска заболевания, расстройства или состояния, при котором токсическое действие альдегида вовлечено в патогенез. Более конкретно данный аспект настоящего изобретения относится к применению соединения, описанного в настоящем документе, для лечения, предотвращения и/или уменьшения риска (1) глазного заболевания, расстройства или состояния, включая, но не ограничиваясь ими, заболевания роговицы (например, синдром сухого глаза, катаракту, кератоконус, буллезную и другую кератопатию и эндотелиальную дистрофию Фукса), другие глазные расстройства или состояния (например, аллергический конъюнктивит, глазной рубцовой пемфигоид, состояния, связанные с заживлением после фоторефрактивной кератэктомии (ФРК) или другим заживлением роговицы и состояния, связанные с разложением липидов слез или дисфункцией слезной железы) и другие глазные состояния, связанные с высоким содержанием альдегидов в результате воспаления (например, увеит, склерит, глазной синдром Стивенса-Джонсона и глазную розацеа (с или без дисфункции мейбомиевых желез)), (2) заболевания кожи, или состояния, или косметического проявления. Например, заболевание, расстройство или состояние включают, но не ограничиваются ими, псориаз, местную (дискоидную) волчанку, контактный дерматит, атопический дерматит, аллергический дерматит, радиационный дерматит, угри обыкновенные, синдром Шегрена-Ларссона и другой ихтиоз, солнечный эластоз/морщины, окрашенное уплотнение кожи, отечность, экзему, изменения кожи, вызванные воздействием дыма или веществ раздражающего действия, кожное рассечение и состояние кожи, связанное с ожогом и/или раной, (3) состояния, связанного с токсическими воздействиями отравляющих веществ кожно-нарывного действия или ожогами от щелочных агентов, или (4) аутоиммунного, опосредованного иммунной системой, воспалительного, сердечно-сосудистого или неврологического заболевания (например, волчанки, склеродермии, астмы, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), ревматоидного артрита, воспалительных заболеваний кишечника, сепсиса, атеросклероза, ишемических и реперфузионных повреждений, болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, рассеянного склероза, бокового амиотрофического склероза, диабета, метаболического синдрома и фиброзных заболеваний).

Термин "фармацевтически приемлемый" является принятым в данной области. В конкретных вариантах реализации настоящего изобретения термин включает композиции, полимеры и другие материалы и/или лекарственные формы, которые, в пределах здравого медицинского суждения, являются подходящими для применения в контакте с тканями человека и животных без превышающей норму токсичности, раздражения, аллергической реакции или другой проблемы или осложнения, соразмерных с разумным соотношением польза/риск.

Термин "фармацевтически приемлемые соли" является принятым в данной области включает относительно нетоксичные, неорганические и органические соли присоединения кислоты и неорганические и органические соли присоединения основания,

включая без ограничения соединения, описанные в настоящем документе. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают соли, полученные из минеральных кислот, таких как соляная кислота и серная кислота, и соли, полученные из органических кислот, таких как этансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота и тому подобное. Примеры подходящих неорганических оснований для образования солей включают гидроксиды, карбонаты и бикарбонаты аммиака, натрия, лития, калия, кальция, магния, алюминия, цинка и тому подобное. Соли также могут быть образованы с подходящими органическими основаниями, включая те, которые являются нетоксичными и достаточно сильными для образования таких солей. В целях иллюстрации класс таких органических оснований может включать моно-, ди-, триалкиламины и, например, метиламин, диметиламин, триэтиламин; моно-, ди- или тригидроксиалкиламины, такие как моно-, ди- и триэтаноламин; аминокислоты, такие как аргинин и лизин; гуанидин; N-метилглюкозамин; N-метилглюкамин; L-глютамин; N-метилпиперазин; морфолин; этилендиамин; N-бензилфенетиламин; (тригидроксиметил)аминоэтан; и тому подобное. Смотрите, например, J. Pharm. Sci. 66: 1-19 (1977).

Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть введены в исходной форме или в виде фармацевтически приемлемой соли. Соединение, описанное в настоящем документе, следует понимать как включающее оба этих варианта. Фармацевтически приемлемые соли могут быть получены из исходного соединения, которое содержит основные или кислотные фрагменты, обычными химическими способами. Кислотно-аддитивные соли будут включать, но не ограничиваются ими, гидрохлорид, гидробромид, гидроиодид, нитрат, сульфат, бисульфат, фосфат, кислый фосфат, изоникотинат, ацетат, лактат, салицилат, цитрат, тартрат, пантотенат, битартрат, аскорбат, сукцинат, малеат, гентизинат, фумарат, глюконат, глюкаронат, сахарат, формиат, бензоат, глутамат, метансульфонат, этансульфонат, бензолсульфонат, п-толуолсульфонат и памоат (т.е. 1,1'-метиленбис-(2-гидрокси-3-нафтоат)). Некоторые соединения, описанные в настоящем документе, могут образовывать фармацевтически приемлемые соли с различными аминокислотами. Подходящие соли включают, но не ограничиваются ими, соли алюминия, кальция, лития, магния, калия, натрия, цинка и диэтаноламина. Применительно к рассмотрению фармацевтически приемлемых солей смотри S.M. Berge, L.D. Bighley и D.C. Monkhouse, Pharmaceutical salts, J. Pharm. Sci., 66, 1-19 (1977) и P.H. Stahl и C.G. Wermuth (eds.), Pharmaceutical Salts: Properties, Selection и Use, Weinheim, Germany: Wiley и Zürich: Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002 [ISBN 3-906390-26-8], включенные в настоящее изобретение посредством ссылки. Ссылку на исходное соединение или его соль следует понимать как включение всех гидратов соединений и всех полиморфных форм исходного соединения.

Фраза "фармацевтически приемлемый носитель" является принятой в данной области и включает, например, фармацевтически приемлемые материалы, композиции или носители, такие как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, вспомогательное вещество, растворитель или инкапсулирующий материал, участвующие в переносе и транспортировке заявленной композиции из одного органа или части тела к другому органу или части тела. Каждый носитель должен быть "приемлемым" в смысле совместимости с другими ингредиентами заявленной композиции и не вредным для пациента. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения фармацевтически приемлемый носитель является непирогенным. Некоторые примеры материалов, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей, включают: (1) сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; (2) крахмалы, такие как кукурузный

крахмал и картофельный крахмал; (3) целлюлозу и ее производные, такие как натрий-карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; (4) порошкообразный трагакант; (5) солод; (6) желатин; (7) тальк; (8) вспомогательные вещества, такие как масло какао и воски для суппозиториев; (9) масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, подсолнечное масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; (10) гликоли, такие как пропиленгликоль; (11) полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; (12) сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; (13) агар; (14) буферные агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; (15) альгиновую кислоту; (16) апирогенную воду; (17) изотонический раствор; (18) раствор Рингера; (19) этиловый спирт; (20) фосфатные буферные растворы; и (21) другие нетоксичные совместимые вещества, применяемые в фармацевтических препаратах.

"Фармацевтическая композиция" представляет собой состав, содержащий описанные соединения в форме, подходящей для введения субъекту. В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения фармацевтическая композиция находится в нерасфасованной лекарственной форме или в единичной лекарственной форме. Единичная лекарственная форма представляет собой любую из разнообразных форм, включая, например, таблетки, капсулы, пакет для внутривенного вливания, флакон или одноцилиндровый насос на аэрозольном ингаляторе. Количество активного ингредиента (например, состава описанного соединения или его соли) в единичной дозе композиции представляет собой эффективное количество и варьируется в соответствии с конкретным лечением вовлеченных в него. Специалистам в данной области техники будет понятно, что иногда необходимо проводить обычные изменения дозы в зависимости от возраста и состояния пациента. Дозировка будет также зависеть от способа введения. В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения активное соединение смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и, необязательно, с любыми консервантами, буферами или распыляющими веществами, которые могут потребоваться.

Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть введены с фармацевтически приемлемым носителем в виде фармацевтической композиции. Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению включают любую композицию, полученную смешиванием терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, с фармацевтически приемлемым носителем. Введение может быть осуществлено системными средствами.

"Системное введение" или "введены системно" относятся к способу введения соединений или фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе, такому, что воздействие, связанное с введением соединений или фармацевтической композиции чувствуется по всему телу, а не ограничивается определенным местом, на котором осуществляется введение, или конкретными средствами, с помощью которых вводятся соединения или фармацевтические композиции. Например, системное введение включает, но не ограничивается ими, пероральное, назальное, парентеральное, подкожное, внутриглазное, внутрикожное, внутримышечное, внутривенное, внутрибрюшинное, интратекальное введение, введение внутрь мочевого пузыря, внутрижелудочковое, внутрибрюшинное, интрапаренхиматозное, трансдермальное и трансмукозальное введение.

Соединения, описанные в настоящем документе, можно также вводить местно, например, непосредственно в глаз, например, в качестве глазных капель или глазных мазей. Глазные капли обычно содержат эффективное количество по меньшей мере

одного соединения, описанного в настоящем документе, и носитель, который можно безопасно применять на глазу. Например, глазные капли представлены в виде изотонического раствора, и pH раствора регулируют таким образом, чтобы не было раздражения глаз. Во многих случаях эпителиальный барьер препятствует проникновению молекул в глаз.

Таким образом, наиболее применяемые в настоящее время офтальмологические препараты дополняются какой-либо формой, способствующего проникновению. Эти усилители проникновения действуют посредством ослабления плотных соединений самых высших эпителиальных клеток (Burstein, Trans Ophthalmol Soc UK 104: 402 (1985); Ashton et al., J Pharmacol Exp Ther 259: 719 (1991); Green et al., Am J Ophthalmol 72: 897 (1971)). Наиболее часто применяемый усилитель проникновения представляет собой хлорид бензалкония (Tang et al., J Pharm Sci 83: 85 (1994); Burstein et al., Invest Ophthalmol Vis Sci 19: 308 (1980)), который также действует в качестве консерванта против микробного загрязнения.

Местное введение может осуществляться в форме крема, суспензии, эмульсии, мази, капель, масла, лосьона, пластыря, ленты, ингаляции, спрея или композиций для местного применения с контролируемым высвобождением, включая гели, пленки, пластыри и клеи. Внутриглазное введение может принимать форму субконъюнктивальных, субтеноново-капсульных, ретробульбарных или интравитреальных инъекций, веществ замедленного всасывания или имплантатов. Соединения, вводимые этими способами, могут быть в форме раствора или суспензии. Введение соединений путем инъекций вещества замедленного всасывания может содержать фармацевтически приемлемые носители или вспомогательные вещества; они могут быть природными или синтетическими и могут быть биоразлагаемыми или небиоразлагаемыми, и облегчают высвобождение лекарственного средства контролируемым образом. Имплантаты, применяемые для контролируемого высвобождения соединения, могут быть составлены из натуральных или синтетических, биоразлагаемых или небиоразлагаемых материалов. Носитель является приемлемым в том, что он совместим с другими компонентами композиции и не является вредным для пациента. Некоторые примеры носителей включают (1) сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза, (2) крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал, (3) целлюлозу и (4) циклодекстрины. Полезный для местного применения состав описан в публикации PCT-заявки WO 2011/072141, содержание которой включено в настоящую заявку посредством ссылки.

Композиции для местного применения на коже могут включать, например, мази, кремы, гели и пасты, содержащие соединение первичного амина в фармацевтически приемлемом носителе. Состав соединения первичного амина для местного применения включает приготовление масличных или водорастворимых мазевых основ, как это хорошо известно специалистам в данной области техники. Например, эти составы могут содержать растительные масла, животные жиры и, например, полутвердые углеводороды, полученные из нефти. Конкретные применяемые компоненты могут содержать белую мазь, желтую мазь, воск из цетиловых сложных эфиров, олеиновую кислоту, оливковое масло, парафин, вазелин, белый вазелин, спермацет, смесь крахмала с глицерином, белый воск, желтый воск, ланолин, безводный ланолин и глицерилмоностеарат. Также могут быть применены различные мазевые водорастворимые основы, включая простые эфиры гликолей и производные, полиэтиленгликоли, полиоксилстеарат 40 и полисорбаты.

Составы для местного введения могут содержать соединение, применяемое в настоящем изобретении, в концентрации в диапазоне 0,001-10%, 0,05-10%, 0,1-10%, 0,2-

10%, 0,5-10%, 1-10%, 2-10%, 3-10%, 4-10%, 5-10% или 7-10% (масса/объем), или в диапазоне 0,001-2,0%, 0,001-1,5% или 0,001-1,0% (масса/объем), или в диапазоне 0,05-2,0%, 0,05-1,5% или 0,05-1,0%, (масса/объем), или в диапазоне 0,1-5,0%, 0,1-2,0%, 0,1-1,5% или 0,1-1,0% (масса/объем), или в диапазоне 0,5-5,0%, 0,5-2,0%, 0,5-1,5% или 0,5-1,0% (масса/объем), или в диапазоне 1-5,0%, 1-2,0% или 1-1,5% (масса/объем). Составы для местного введения могут также содержать соединение, применяемое в настоящем изобретении, в концентрации в диапазоне 0,001-2,5%, 0,01-2,5%, 0,05-2,0%, 0,1-2,0%, 0,2-2,0%, 0,5-2,0% или 1-2,0% (масса/масса) или в диапазоне 0,001-2,0%, 0,001-1,5%, 0,001-1,0% или 0,001-5% (масса/масса).

В составе глазных капель композиция может содержать активное соединение в концентрации 0,01-20%, 0,02-15%, 0,04-10%, 0,06-5%, 0,08-1% или 0,09-0,5% (масса/объем) с или без pH и/или осмотической корректировки раствора. Более конкретно, состав глазных капель может содержать соединение, описанное в настоящем документе, в концентрации 0,09-0,5% (масса/объем), такой как 0,1%.

В одном иллюстративном примере фармацевтические композиции включают композицию, полученную смешиванием терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, с олигомерным или полимерным носителем, таким как циклодекстрин, или химически модифицированный циклодекстрин, включая триметил-β-циклодекстрин, 2-гидроксиэтил-β-циклодекстрин, 2-гидроксипропил-β-циклодекстрин, 3-гидроксипропил-β-циклодекстрин и натриевая соль (или калиевая соль) β-циклодекстрин-простого сульфобутилового эфира. Примером олигомерного или полимерного носителя является натриевая соль β-циклодекстрин-простого сульфобутилового эфира. Количество натриевой соли β-циклодекстрин-простого сульфобутилового эфира в композиции может быть в диапазоне от примерно 0,01% до 30% масса/объем. В одной иллюстрации концентрация натриевой соли β-циклодекстрин-простого сульфобутилового эфира составляет 5-25% масса/объем. В дополнительной иллюстрации концентрация натриевой соли β-циклодекстрин-простого сульфобутилового эфира составляет 6-20% масса/объем. В одном иллюстративном примере концентрация β-циклодекстрин-простого сульфобутилового эфира составляет 6-12% масса/объем. В дополнительной иллюстрации концентрация β-циклодекстрин-простого сульфобутилового эфира составляет 9-10% масса/объем, включая 9,5% масса/объем. Количество описанного в настоящем документе соединения в композиции может быть в диапазоне 0,01-20%, 0,02-15%, 0,04-10%, 0,06-5%, 0,08-1% или 0,09-0,5% (масса/объем). Более конкретно, композиция может содержать соединение, описанное в настоящем документе, в концентрации 0,09-0,5%) (масса/объем), такой как 0,1%.

Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть введены перорально, и как таковые фармацевтические композиции, содержащие активный ингредиент, могут быть в форме, подходящей для перорального применения, например, в виде таблеток, пастилок, леденцов для рассасывания, водных или масляных суспензий, диспергируемых порошков или гранул, эмульсий, твердых или мягких капсул, сиропов или эликсиров. Композиции, предназначенные для перорального применения, могут быть получены в соответствии с любым способом, известным в данной области для производства фармацевтических композиций, и такие композиции могут содержать один или несколько агентов, выбранных из группы, состоящей из подсластителей, ароматизаторов, красителей и консервантов, с тем, чтобы обеспечить фармацевтически изящные и приятные на вкус препараты.

Для перорального введения в виде таблетки или капсулы (например, желатиновой капсулы), активный лекарственный компонент можно комбинировать с пероральным,

нетоксичным фармацевтически приемлемым инертным носителем, таким как этанол, глицерин, вода и тому подобное. Кроме того, когда это желательно или необходимо, в смесь также могут быть включены подходящие связывающие вещества, скользящие вещества, разрыхляющие агенты и окрашивающие агенты. Подходящие связывающие вещества включают крахмал, алюмосиликат магния, крахмальную пасту, желатин, метилцеллюлозу, натрия карбоксиметилцеллюлозу и/или поливинилпирролидон, природные сахара, такие как глюкоза или бета-лактоза, кукурузные подсластители, природные и синтетические камеди, такие как аравийская камедь, трагакант или альгинат натрия, полиэтилен гликоль, воски и тому подобное. Скользящие вещества, применяемые в этих лекарственных формах, включают олеат натрия, стеарат натрия, стеарат магния, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия, диоксид кремния, тальк, стеариновую кислоту, ее соль магния или кальция и/или полиэтиленгликоль и тому подобное. Разрыхлители включают, без ограничения, крахмал, метилцеллюлозу, агар, бентонит, ксантановую камедь, крахмалы агар, альгиновую кислоту или ее натриевую соль или шипучие смеси, кроскармеллозу или ее натриевую соль и тому подобное. Разбавители включают, например, лактозу, декстрозу, сахарозу, маннит, сорбитол, целлюлозу и/или глицин.

Таблетки содержат активный ингредиент в смеси с нетоксичными фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, которые пригодны для изготовления таблеток. Эти вспомогательные вещества могут представлять собой, например, инертные разбавители, такие как карбонат кальция, карбонат натрия, лактоза, фосфат кальция или фосфат натрия; гранулирующие и дезинтегрирующие агенты, например, кукурузный крахмал или альгиновую кислоту; связывающие агенты, например, крахмал, желатин или гуммиарабик, и скользящие агенты, например, стеарат магния, стеариновая кислота или тальк. Таблетки могут быть непокрытыми, или они могут быть покрыты с помощью известных методов с целью замедлить разложение и всасывание в желудочно-кишечном тракте и тем самым обеспечить пролонгированное действие в течение более длительного временного периода.

Терапевтически эффективная доза описанного в настоящем документе соединения в виде состава для перорального введения может варьироваться от 0,01 мг/кг до 50 мг/кг массы тела пациента в день, более предпочтительно от 0,01 до 10 мг/кг, которые могут быть введены в виде одной или нескольких доз в день. Для перорального введения лекарственное средство может быть представлено в виде таблеток или капсул, содержащих от 1 мг до 500 мг активного ингредиента, конкретно, 1 мг, 5 мг, 10 мг, 20 мг, 50 мг, 100 мг, 250 мг и 500 мг, или в форме таблеток или капсул, содержащих по меньшей мере 1%, 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50% (масса/масса) активного ингредиента. Например, капсулы могут содержать 50 мг активного ингредиента, или 5-10% (масса/масса) активного ингредиента. Например, таблетки могут содержать 100 мг активного ингредиента или 20-50% (масса/масса) активного ингредиента. Например, таблетка может содержать, в дополнение к активному ингредиенту, разрыхлитель (например, кроскармеллозу или ее соль натрия и метилцеллюлозу), разбавитель (например, микрокристаллическую целлюлозу) и скользящее вещество (например, стеарат натрия и стеарат магния). Лекарственное средство можно вводить ежедневно либо один раз, два раза или более в день.

Для введения путем ингаляции соединения поставляются в виде аэрозольного спрея из находящегося под давлением контейнера или дозатора, который содержит подходящий пропеллент, например, газ, такой как диоксид углерода, или распылитель.

Для трансмукозального или трансдермального введения в составе используют

проникающие через соответствующий барьер смачивающие вещества. Такие смачивающие вещества обычно известны в данной области техники и включают, например, для трансмукозального введения, детергенты, соли желчных кислот и производные фузидиевой кислоты. Трансмукозальное введение может быть осуществлено путем применения назальных спреев или суппозиториев. Для трансдермального введения активные соединения готовят в виде мазей, бальзамов, гелей или кремов, как правило, известных в данной области техники.

Парентеральные составы, содержащие соединение, описанные в настоящем документе, которые могут быть приготовлены в виде водных изотонических растворов или суспензий и суппозиториев, преимущественно получают из жирных эмульсий или суспензий. Составы могут быть стерилизованы и/или содержать вспомогательные средства для приготовления лекарственной формы, такие как консервирующие, стабилизирующие, смачивающие или эмульгирующие агенты, стимуляторы растворения, соли для регулирования осмотического давления и/или буферы. Кроме того, они также могут содержать другие терапевтически ценные вещества. Композиции получают в соответствии с обычными методами, и они могут содержать примерно от 0,1 до 75%, предпочтительно от примерно 1 до 50% соединения, описанного в настоящем документе.

Фразы "парентеральное введение" и "введены парентерально" представляют собой принятые в данной области техники термины и включают способы введения, отличные от введения через кишечник и местного введения, такие как инъекции, и включают, без ограничения, внутривенную, внутримышечную, внутриплевральную, внутрисосудистую, внутриперикардиальную, внутриартериальную, внутритекальную, внутрикапсульную, внутриорбитальную, внутрисердечную, внутрикожную, внутрибрюшинную, транстрахеальную, подкожную, подэпидермисную, внутрисуставную, субкапсулярную, субарахноидальную, внутриспинальную и внутригрудинную инъекцию и инфузию.

ПРИМЕРЫ

Пример 1

Первичные культуры коры головного мозга крыс помещали в инкубатор на 24 или 48 часов и обрабатывали различными концентрациями соединения 9. Затем 20 мкл культуральной среды удаляли для анализа ЛДГ, как описано в Bergmeyer et al., Methods of Enzymatic Analysis, 3rd ed. (1983). Как показано на фигуре 2, соединение 9 предотвращает альдегид-опосредованную гибель клеток в нейронах.

Пример 2

Мужским особям C57BI/6 мышей вводили соединение 9 за 30 минут до того, как они подвергались действию липополисахарида (20 мг/кг). Через два часа после воздействия липополисахарида собирали кровь у мышей и проводили иммуноферментный анализ (ELISA) для определения количества циркулирующих цитокинов. Как показано на фиг. 3 и 4, лечение соединением 9 привело к снижению провоспалительных цитокинов, таких как IL-5 и IL-1, IL-17 и TNF. Кроме того, на фигуре 4 показано, что лечение соединением 9 привело к повышению противовоспалительных цитокинов, таких как IL-10. Кроме того, различные другие хемокины, такие как эотаксин, ИЛ-12, IP-10, LIF, MCP-1, МИГ, MIP и RANTES, также снизились в результате лечения соединением 9.

Пример 3

Для определения эффективности соединения 9 для лечения контактного дерматита форболмиристатацетат ("PMA") наносили местно (2,5 мкг в 20 мкл) как в переднюю, так и в заднюю часть правой ушной раковины мышей (N=10 на группу). Для контроля в левую часть ушной раковины вводили по 20 мкл этанола (вспомогательное вещество форболмиристатацетата) как в переднюю, так и в заднюю часть. Через шесть часов

после применения форболмиристатацетата была определена толщина правой и левой ушной раковины. Показатели определяли по меньшей мере два раза в одной и той же области обоих ушей, с осторожностью, чтобы не попали волосы или загнутая ушная раковина. Результаты показаны на фигуре 5A.

Пример 4

Для измерения эффективности соединения 9 для лечения аллергического дерматита наносили оксазолон ("OXL") (1,5%, 100 мкл в ацетоне) на выбритые брюшки мышей. Через семь дней была определена толщина ушной раковины у мышей, которых обрабатывали оксазолоном. Затем мышам вводили внутрибрюшинно соединение 9 (100 мг/кг) или носитель (т.е. каптизол) с последующим местным нанесением оксазолона (1%, 20 мкл) через 30 мин на обе переднюю и заднюю части правой ушной раковины. Для контроля в левую часть ушной раковины вводили по 20 мкл ацетона (вспомогательное вещество оксазолона) как в переднюю, так и в заднюю часть. Толщина ушной раковины в обоих ушах была измерена снова через 24 часа. N=10 в каждой группе. Результаты показаны на фигуре 5B.

На фигуре 6 (A) представлена оценка воспаления слизистой оболочки защечных мешков хомяков, подвергнутых облучению дозой 40 Гр и получавших Соединение 9 или носитель (n=10 в каждой группе, 12,5 мг/кг SQ BID Соединение 9), с течением времени.

Ниже представлена таблица, показывающая оценку воспаления слизистой оболочки с течением времени у хомяков, подвергнутых облучению 40 Гр и лечению с или без соединения 9.

% животных с язвообразованием

	День 18	День 20	День 22	День 24	День 26	День 28	День 30	День 32	День 34	День 36
Носитель	100%	90%	90%	90%	80%	50%	50%	20%	30%	40%
Соединение 9	100%	100%	70%	50%	40%	20%	20%	20%	0%	0%

Пример 5

В пять отдельных реакционных флаконов добавляли соединения 1, 2, 12, 14 и 16 соответственно (0,064 ммоль), соль малонового диальдегида (22,7% малонового диальдегида, 0,064 ммоль) и глицерил триолеат (600 мг). К смеси добавляли 20% по массе Капитсола (Capitsol) в водном фосфатно-солевом буферном растворе (PBS) (~2,5 мл), после чего добавляли линолевую кислоту (600 мг). Реакционную смесь энергично перемешивали при комнатной температуре и контролировали с помощью ЖХ/МС. Соединения быстро реагировали с малоновым диальдегидом с образованием аддуктов малонового диальдегида. Для соединений 1, 12, 14 и 16 большинство аддуктов были бис-оксаминальными. Также в различные моменты времени реакций образовывались другие аддукты малонового диальдегида.

Соединение 9 также реагировало с малоновым диальдегидом с образованием аддуктов малонового диальдегида, как в форме имина, так и в оксаминальной форме.

Таким образом, каждое из соединений 1, 2, 9, 12, 14 и 16 реагирует с малоновым диальдегидом и захватывает малоновый диальдегид.

Пример 6. Синтез 2-(3-Амино-6-хлор-5-фторхинолин-4-ил)пропан-2-ола (Соединение (1))

(E)- и (Z)-3-хлор-2-фтор-6-(2-нитровиниламино)бензойная кислота (1-1). 37,19 г неочищенной жирной метазоновой кислоты (полученной согласно способу G.B. Bachman et al., J. Am. Chem. Soc. 69, 365-371 (1947)), смешивали с 50 г 6-амино-3-хлор-2-фторбензойной кислоты (Butt Park Ltd., Camelford, Cornwall, UK) и 750 мл ацетона и

встряхивали до образования прозрачного раствора. К раствору последовательно добавляли 200 мл воды и 200 мл 12 N HCl, и раствор выдерживали 3 дня при комнатной температуре. Смесь разбавляли 2 л воды и фильтровали. Фильтрат упаривали, чтобы удалить ацетон, и фильтровали. Объединенные твердые вещества промывали водой (4×200 мл) и высушивали при 60°C в условиях высокого вакуума с получением 1-1 в виде смеси E- и Z-изомеров 4,5:1.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ: E-изомер 6,79 (d, 1H, J=6,4 Гц), 7,58 (d, 1H, J=8,4 Гц), 7,83 (t, 1H, J=8,4 Гц), 7,99 (dd, 1H, J=6,4, 13,2 Гц), 12,34 (d, 1H, NH, J=13,2 Гц), 14,52 (шир., 1H, OH). Z-изомер 7,39 (d,1H, J=11,2 Гц), 7,42 (d, 1H, J=9,6 Гц), 7,71 (t, 1H, J=8,4 Гц), 8,49 (t, 1H, J=11,6 Гц), 10,24 (d, 1H, NH, J=12,4 Гц), 14,52 (шир.,1H, OH). ЖХ-МС: 259 [(M-H)$^-$].

6-Хлор-5-фтор-3-нитрохинолин-4-ол (1-2). Смесь 62,0 г (1-1), 55,2 г N-этил-N'-(3-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлорида (EDC) и 30,1 г N-гидроксисукцинимида (HOSu) в 1 л абсолютного диметилформамида (ДМФ) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли 4-диметиламинопиридин (ДМАП, 38,7 г) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь фильтровали, и твердое вещество промывали 10% HOAc (4×200 мл), высушивали на воздухе в течение ночи и затем высушивали при 60°C в условиях высокого вакуума с получением (1-2) в виде бледно-желтого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ: 7,52 (dd, 1H, J=0,8, 8,8 Гц), 7,91 (dd, 1H, J=7,2, 8,8 Гц), 9,15 (s, 1H), 13,0 (шир.,1H, OH). ЖХ-МС: 242,9 $(MH)^+$, 264,9 $(MNa)^+$.

4-Бром-6-хлор-5-фтор-3-нитрохинолин (1-3). Смесь 40 г (1-2) и 71 г $POBr_3$ в 150 мл безводного ДМФ перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли 2 л CH_2Cl_2 и переносили в делительную воронку, содержащую 1,5 л ледяной воды. Отделяли органический слой, промывали водой со льдом (3×1,5 л), высушивали над $MgSO_4$ и упаривали с получением неочищенного (1-3) в виде светло-коричневого твердого вещества, которое применяли без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 4,70 (шир., 2H, NH_2), 7,42 (dd, 1H, J=6,0, 9,0 Гц), 7,73 (dd, 1H, J=1,8, 8,8 Гц). ЖХ-МС: 274,8 $(MH)^+$, 276,8 $[(M+2)H]^+$, 278,8 $[(M+4)H]^+$.

4-Бром-6-хлор-5-фторхинолин-3-амин (1-4). Неочищенное (1-3) (51,2 г) растворяли в 40 мл ледяной HOAc в атмосфере аргона, добавляли 3 г Fe порошка и смесь перемешивали при 60°C в течение 10 мин. Смесь разбавляли 200 мл EtOAc, фильтровали через целит, и целит тщательно промывали EtOAc. Объединенные фильтраты пропускали через короткую колонку с силикагелем, и колонку промывали этилацетатом до полного возврата всего (1-4). Объединенные фракции EtOAc упаривали досуха с получением неочищенного (1-4), которое кристаллизовали из гексана-EtOAc, с получением (1-4) в виде бледно-коричневого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 4,70 (шир., 2H, NH_2), 7,42 (dd, 1H, J=6,0, 9,0 Гц), 7,73 (dd, 1H, J=1,8, 8,8 Гц). ЖХ-МС: 274,8 $(MH)^+$, 276,8 $[(M+2)H]^+$, 278,8 $[(M+4)H]^+$.

2-(3-Амино-6-хлор-5-фторхинолин-4-ил)пропан-2-ол (Соединение (1)). Сухую круглодонную колбу объемом 1 л продували аргоном и охлаждали до -78°C на бане с сухим льдом/ацетоном. Вводили безводный тетрагидрофуран (ТГФ, 300 мл), а затем 72,6 мл 2,5 n-BuLi/гексана. Добавляли по каплям (1-4) (20 г) в 300 мл безводного ТГФ при интенсивном перемешивании в течение 2 ч с получением темно-красного раствора

4-хинолина лития. Добавляли по каплям абсолютный безводный ацетон (27 мл) в течение 10 мин, и раствор перемешивали еще в течение 10 мин. Добавляли раствор 20 г NH_4Cl в 100 мл воды, и смесь нагревали до комнатной температуры, переносили в делительную воронку, содержащую 300 мл EtOAc, и тщательно встряхивали. Отделяли органический слой и водный слой экстрагировали EtOAc (2×250 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным $MgSO_4$ и упаривали до темно-коричневого остатка, который частично очищали посредством хроматографии на колонке с силикагелем при элюировании смесью гексан-EtOAc с получением смеси, содержащей 6-хлор-5-фторхинолин-3-амин и соединения (1). Соединение (1) выделяли путем кристаллизации из гексана-EtOAc.

^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ: 1,79 (s, 3H), 1,80 (s, 3H), 7,36 (dd, 1H, J=7,2, 8,8 Гц), 7,61 (dd, 1H, J=1,6, 9,0 Гц), 8,35 (s, 1H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CD_3OD) δ: 29,8, 29,9, 76,7, 120,4 (d, J_{C-F}=12 Гц), 120,5 (d, J_{C-F}=4 Гц), 125,4, 126,1 (d, J_{C-F}=3 Гц), 126,6 (d, J_{C-F}=3 Гц), 143,1, 143,2 (d, J_{C-F}=5 Гц), 148,3, 152,7 (d, J_{C-F}=248 Гц). ЖХ-МС: 254,9 $(MH)^+$, 256,9 $[(M+2)H]^+$.

Пример 7. Синтез 2-(3-Амино-6-хлорхинолин-4-ил)пропан-2-ола (Соединение (2))

6-Хлор-3-нитрохинолин-4-ол (2-1). Смесь цис- и транс-5-хлор-2-(2-нитровиниламино) бензойной кислоты (68,4 г, Sus et al., Liebigs Ann. Chem. 583: 150 (1953)), 73 г EDC и 35,7 г HOSu в 1 л безводного ДМФ перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После добавления 45,8 г DMAP смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. К перемешиваемой смеси медленно добавляли 1 л 10% HOAc, и полученную суспензию выливали в 2 л 10% HOAc. Твердое вещество отфильтровывали, промывали 10% HOAc (4×400 мл) и высушивали при 80°C в условиях высокого вакуума с получением (2-1) в виде рыжевато-коричневатого порошка.

4-Бром-6-хлор-хинолин-3-амин (2-2). Смесь 25 г (2-1) и 50 г $POBr_3$ в 100 мл безводного ДМФ перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли 2 л CH_2Cl_2 и переносили в делительную воронку, содержащую 1 л воды со льдом. Органический слой отделяли, промывали водой со льдом (3×1 л), высушивали над $MgSO_4$ и упаривали, получая неочищенный 4-бром-6-хлорхинолин-4-ол в виде светло-коричневого твердого вещества (38 г, 100% выход сырого продукта). Хинолинол растворяли в 750 мл ледяной HOAc, добавляли 36 г железного порошка, и перемешанную смесь нагревали в атмосфере аргона при 60°C, пока цвет не станет серым. Смесь разбавляли 2 л EtOAc, фильтровали через целит, и целит промывали EtOAc. Объединенные фильтраты пропускали через короткую колонку с силикагелем, которую промывали этилацетатом до полного возврата всего (2-2). Объединенные фракции упаривали досуха и остаток кристаллизовали из гексана-EtOA с получением (2-2) в виде рыжевато-коричневатого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 4,47 (шир., 2H, NH_2), 7,41 (dd, 1H, J=2,4, 8,8 Гц), 7,89 (d, 1H, J=9,2 Гц), 7,96 (d, 1H, J=2,4 Гц), 8,45 (s, 1H). ЖХ-МС: 256,7 $(MH)^+$, 258,7 $[(M+2)H]^+$, 260,7 $[(M+4)H]^+$.

Синтез 2-(3-Амино-6-хлорхинолин-4-ил)пропан-2-ола (Соединение (2)). Смесь, состоящую из 20 г (2-2) и 800 мл диоксана перемешивали при 60°C до образования раствора, охлаждали до комнатной температуры и барботировали туда безводный HCl в течение 5 мин. Растворитель упаривали, и к нему добавляли 500 мл диоксана и упаривали с получением 4-бром-6-хлорхинолин-3-аминия гидрохлорида. Продукт

смешивали с 100 г NaI и 600 мл безводного MeCN и кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Растворитель упаривали и остаток фракционировали в смеси 500 мл EtOAc и раствора 10 г $NaHCO_3$ в 500 мл воды. Органический слой отделяли, а водный слой экстрагировали EtOAc (2×200 мл). Объединенные органические слои высушивали над $MgSO_4$ и упаривали с получением 6-хлор-4-иодохинолин-3-амина в виде рыжевато-коричневатого твердого вещества. Сухую круглодонную колбу объемом 1 л продували Ar и охлаждали до -78°C на бане с сухим льдом/ацетоном. Добавляли безводный ТГФ (350 мл) с последующим добавлением 188 мл 1,7 M t-BuLi/пентана при интенсивном перемешивании. Раствор 25,8 г неочищенного 6-хлор-4-иодохинолин-3-амина в 350 мл безводного ТГФ добавляли по каплям к перемешиваемой смеси. После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 5 мин. Абсолютный безводный ацетон (50 мл) добавляли по каплям, и раствор перемешивали при -78°C в течение 10 мин, после того как добавление было закончено. Добавляли раствор 20 г NH_4Cl в 200 мл воды, и смесь нагревали до комнатной температуры, переносили в делительную воронку, содержащую 300 мл EtOAc. Отделяли органический слой и экстрагировали водный слой EtOAc (2×250 мл). Объединенные органические слои высушивали над $MgSO_4$ и упаривали до темно-коричневого остатка. Остаток частично очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании смесью гексан-EtOAc. Все фракции, содержащие (2-3), объединяли и упаривали с получением неочищенного (2-3) в виде красного масла. Порцию неочищенного ii) (около 2 г), полученного из отдельного синтеза, добавляли к этому продукту, и объединенные партии растворяли в 50 мл EtOAc и фильтровали. Фильтрат и смывы объединяли и концентрировали до масла, которое разбавляли 10 мл горячего гексана, добавляли по каплям EtOAc до образования прозрачного раствора и давали испариться при комнатной температуре в течение ночи в вытяжном шкафу. Удаляли масляный маточный раствор и твердое вещество промывали минимальным объемом 3:1 гексан-EtOAc. После двукратной перекристаллизации из гексана-EtOAc, получали первую порцию чистого (соединения (2)) в виде почти белых кристаллов. Все смывы и маточный раствор объединяли и добавляли EtOAc (приблизительно 50 мл) до образования прозрачного раствора, который экстрагировали 0,5 N водного HCl (4×100 мл). Водные фракции объединяли и нейтрализовали 20% NaOH до pH 8. Полученную суспензию экстрагировали EtOAc (3×50 мл) и объединенные органические слои высушивали над $MgSO_4$ и упаривали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии и двух перекристаллизацийиз гексана-EtOAc с получением второй порции (2-3). Третью порцию (2-3) получали путем фракционной кристаллизации объединеных маточного раствора и органических смывов из гексана-EtOAc.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,93 (s, 6H), 3,21 (шир.,1H, OH), 5,39 (br, 2H, NH_2), 7,29 (dd, 1H, J=2,0, 8,8 Гц), 7,83 (d, 1H, J=8,8 Гц), 7,90 (d, 1H, J=2,0 Гц), 8,21 (s, 1H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$) δ: 31,5, 76,5, 123,2, 124,6, 125,7, 127,5, 131,5, 131,9, 138,8, 141,5, 146,5.

ЖХ-МС: 236,9 $(MH)^+$, 238,9 $[(M+2)H]^+$.

Пример 8. Синтез 2-(5-Амино-7-хлор-2-n-толилбензоксазол-6-ил)пропан-2-ола (Соединения (12))

3-Метокси-4-(трифторацетиламино)бензойная кислота (12-1). К суспензии 5,0 г 4-амино-3-метоксибензойной кислоты в 200 мл EtOAc добавляли при перемешивании раствор 5,0 мл $(CF_3CO)_2O$ в 50 мл EtOAc. После завершения добавления реакционную

смесь дополнительно перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Раствор фильтровали и фильтрат упаривали досуха. Остаток растворяли и упаривали дважды в EtOAc. Конечный остаток высушивали в высоком вакууме с получением чистого (12-1) в виде белого твердого вещества.

5-Метокси-2-нитро-4-(трифторацетиламино)бензойная кислота (12-2). Суспензию 7,55 г (12-1) в 80 мл 96% H_2SO_4 перемешивали при комнатной температуре до момента образования гомогенного раствора. Раствор охлаждали на ледяной бане при перемешивании, при этом раствор 2,03 г 90,6% дымящей HNO_3 в 20 мл 96% H_2SO_4 добавляли по каплям при охлаждении. Температуру поддерживали ниже 10°C. После завершения добавления смесь еще перемешивали в течение 10 мин, а затем медленно добавляли на 200 г льда при интенсивном перемешивании. Смесь насыщали NaCl и экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным раствором соли (2×50 мл), высушивали над Na_2SO_4, а затем упаривали с получением чистого (12-2) в виде светло-коричневого твердого вещества.

4-Амино-5-гидрокси-2-нитробензойная кислота (12-3). Смесь 6,94 г (12-2) в 35 мл 20%-ного водного раствора NaOH перемешивали в атмосфере аргона при 100°C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры. К ней добавляли по каплям 20 мл 12 N HCl при охлаждении на ледяной бане. После завершения добавления раствор упаривали, а остаток экстрагировали 200 мл абсолютного EtOH. Твердый NaCl отфильтровывали, и фильтрат упаривали с получением неочищенной соли HCl (12-3) в виде темно-серого твердого вещества.

Этиловый эфир 4-амино-5-гидрокси-2-нитробензойной кислоты (12-4). 6,95 г вышеуказанной неочищенной соли HCl (12-3) растворяли в 250 мл абсолютного EtOH. Раствор продували сухим HCl до почти насыщения и затем перемешивали при 80°C в течение 36 ч. Растворитель упаривали, а остаток фракционировали в смеси 200 мл EtOAc и 200 мл солевого раствора. Водный слой экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенный органический слой высушивали над Na_2SO_4, подкисляли 2 мл HOAc, а затем пропускали через короткую колонку с силикагелем. Колонку элюировали смесью 1% HOAc/EtOAc. Объединенную желтую фракцию упаривали с получением неочищенного (12-4) в виде красного вязкого масла.

Этиловый эфир 5-гидрокси-4-(4-метилбензоиламино)-2-нитробензойной кислоты (12-5). Смесь 2,26 неочищенного (12-4) и 2,1 г хлорида n-толуола в 25 мл 1,4-диоксана перемешивали при 95°C в течение 1,5 ч. Растворитель удаляли, и остаток дважды упаривали EtOH и затем дважды упаривали EtOAc. Конечный остаток высушивали при 60°C в условиях высокого вакуума с получением неочищенного (12-5) в виде рыжевато-коричневатого твердого вещества.

Этиловый эфир 2-хлор-3-гидрокси-4-(4-метилбензоиламино)-6-нитробензойной кислоты (12-6). Суспензию 3,35 г (12-5) в 100 мл диоксана перемешивали до момента образования прозрачного раствора, а затем добавляли 70 мкл диизопропиламина (DIPA). Раствор перемешивали при 50°C, при этом добавляли 1,96 мл SO_2Cl_2. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при 50°C в течение 1 ч, охлаждали до комнатной температуры, разбавляли 200 мл EtOAc, промывали водой (3×100 мл) и высушивали над $MgSO_4$. Растворитель упаривали и остаток высушивали при 60°C в условиях высокого вакуума с получением неочищенного (12-6) в виде коричневого твердого вещества.

Этиловый эфир 7-хлор-5-нитро-2-(n-толил)бензоксазол-6-карбоновой кислоты (12-7). Смесь 4,35 г неочищенного (12-6) и 3,93 г Ph_3P в 50 мл безводного ТГФ перемешивали

при комнатной температуре до образования раствора. К раствору добавляли 6,7 мл 40% DEAD/толуола, и смесь перемешивали при 70°C в течение 1 ч. Смесь разбавляли 50 мл EtOH и упаривали. Остаток разделяли посредством колоночной хроматографии на силикагеле с гексан-EtOAc в качестве элюента с получением чистого (12-7) в виде белого твердого вещества.

Этиловый эфир 5-амино-7-хлор-2-(n-толил)бензоксазол-6-карбоновой кислоты (12-8). Смесь 1,17 г (12-7), 1,07 г порошка железа и 25 мл ледяной HOAc нагревали при 60°C при интенсивном перемешивании в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли 200 мл EtOAc.Суспензию пропускали через гранулы целита, и целит промывали EtOAc.Объединенные фильтраты пропускали через короткую колонку с силикагелем, и колонку элюировали EtOAc. Объединенные желтые фракции упаривали и остаток кристаллизовали из гексана-EtOAc с получением чистого (12-8) в виде светло-желтого твердого вещества.

2-(5-Амино-7-хлор-2-(n-толил)бензоксазол-6-ил)пропан-2-ол (Соединение (12)). Смесь 7,0 мл 3,0 M MeMgCl/ТГФ и 6 мл ТГФ защищали в атмосфере аргона и охлаждали на ледяной бане при энергичном перемешивании. К этому добавляли по каплям раствор 886 мг (12-8) в 50 мл ТГФ. После завершения добавления смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин. К смеси добавляли 100 мл насыщенного NH_4Cl с охлаждением на ледяной бане и интенсивном перемешивании. Органический слой отделяли, а водный слой экстрагировали CH_2Cl_2 (дихлорметан) (3×100 мл). Объединенные органические слои высушивали над $MgSO_4$ и упаривали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с MeOH-дихлорметаном в качестве элюента, а затем кристаллизовали из смеси гептан/дихлорметана с получением чистого (соединения (12)) в виде почти белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,89 (s, 6H), 2,41 (s, 3H), 4,45 (шир., 3H, NH_2 и OH), 6,81 (s, 1H), 7,27 (d, 1H, J=8,8 Гц), 8,07 (d, 1H, J=8,4 Гц). ^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$) δ: 21,7, 31,0, 76,9, 106,2, 113,5, 124,0, 126,8, 127,6, 129,6, 140,9, 142,2, 142,9, 145,3, 164,1. ЖХ-МС: 317,0 $(MH)^+$, 319,0 $[(M+2)H]^+$.

Пример 9. Синтез 2-(5-Амино-7-хлор-2-фенилбензоксазол-6-ил)пропан-2-ола (Соединения (13))

Этиловый эфир 4-бензоиламино-5-гидрокси-2-нитробензойной кислоты (13-1). Смесь 2,26 г неочищенного 4-амино-5-гидрокси-2- этилового эфира нитробензойной кислоты (12-4) и 1,91 г бензоилхлорида в 25 мл 1,4-диоксана перемешивали при 95°C в течение 1 ч. Растворитель удаляли и остаток упаривали дважды с EtOH. Остаток дважды дополнительно упаривали EtOAc, а затем высушивали при 60°C в условиях высокого вакуума с получением неочищенного (13-2) в виде рыжевато-коричневатого твердого вещества.

Этиловый эфир 4-бензоиламино-2-хлор-3-гидрокси-6-нитробензойной кислоты (13-2). Суспензию 3,23 г (13-1) в 100 мл диоксана перемешивали до образования прозрачного раствора. К раствору добавляли 70 мкл DIPA , и раствор перемешивали до 50°C с последующим добавлением 2,03 мл SO_2Cl_2. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при 50°C в течение 1 ч, охлаждали до комнатной температуры, разбавляли 200 мл EtOAc, промывали водой (3×100 мл) и затем высушивали над $MgSO_4$. Растворитель упаривали и остаток высушивали при 60°C в условиях высокого вакуума с получением неочищенного (13-2) в виде коричневого твердого вещества.

Этиловый эфир 7-хлор-5-нитро-2-фенилбензоксазол-6-карбоновой кислоты (13-3).

Смесь 3,74 г неочищенного (13-2) и 3,93 г Ph_3P в 50 мл безводного ТГФ перемешивали при комнатной температуре до образования раствора. К раствору добавляли 6,7 мл 40% DEAD/толуола, и смесь перемешивали при 70°C в течение 1 ч. Смесь разбавляли EtOH и упаривали. Остаток делили методом колоночной хроматографии на силикагеле с гексан-EtOAc в качестве элюента с получением (13-3) в виде белого твердого вещества.

Этиловый эфир 5-амино-7-хлор-2-фенил-бензоксазол-6-карбоновой кислоты (13-4). Смесь 0,89 г (13-3), 2,0 г железного порошка и 25 мл ледяной HOAc нагревали при 60°C при интенсивном перемешивании в течение 1,5 ч. Смесь разбавляли 200 мл EtOAc. Суспензию пропускали через гранулы целита, и целит промывали EtOAc. Объединенные фильтраты пропускали через короткую колонку с силикагелем, и колонку элюировали EtOAc. Объединенные желтые фракции упаривали и остаток кристаллизовали из гексана-EtOAc с получением чистого (13-4) в виде светло-желтого твердого вещества.

2-(5-амино-7-хлор-2-фенилбензоксазол-6-ил)пропан-2-ол (Соединение (13)). Смесь 6 мл 3,0 М MeMgCl/ТГФ и 6 мл ТГФ защищали в атмосфере аргона и охлаждали на ледяной бане при энергичном перемешивании. К этой смеси добавляли по каплям раствор 638 мг (13-4) в 50 мл ТГФ. После завершения добавления смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин. К смеси добавляли 100 мл насыщенного NH_4Cl с охлаждением и интенсивным перемешиванием. Отделяли органический слой, а водный слой экстрагировали дихлорметаном (3×100 мл). Объединенные органические слои высушивали над $MgSO_4$ и упаривали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с MeOH-дихлорметаном в качестве элюента и затем кристаллизовали из смеси гептан-дихлорметан с получением чистого (соединения (13)) в виде бледно-желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,92 (s, 6H), 4,69 (шир., 3H, NH_2 и OH), 6,87 (s, 1H), 7,48-7,54 (3H), 8,21 (m, 2H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$) δ: 31,0, 77,0, 106,3, 113,6, 126,8, 126,9, 127,7, 128,9, 131,6, 140,9, 143,0, 145,4, 163,9. ЖХ-МС: 303,1 $(MH)^+$, 305,0 $[(M+2)H]^+$.

Пример 10. Синтез 2-(6-Амино-4-хлор-3-циклопропилбензизоксазол-5-ил)пропан-2-ола (Соединения (14))

(2-Хлор-4,6-диметоксифенил)циклопропилметанон (14-1). Раствор 28,28 г 1-хлор-3,5-диметоксибензола и 17,8 мл циклопропанкарбонилхлорида в 300 мл безводного 1,2-дихлорэтана (DCE) защищали аргоном и охлаждали на бане с сухим льдом/ацетоном при температуре от -30 до -40°C. К нему добавляли порциями 32,4 г порошок $AlCl_3$ при интенсивном перемешивании. После завершения добавления раствор перемешивали при температуре от -30 до -40°C в течение 30 мин, а затем давали нагреться до комнатной температуры. После дополнительного перемешивания при комнатной температуре в течение 20 мин, смесь добавляли к 1 кг льда при перемешивании. Смесь экстрагировали эфиром (3×300 мл). Объединенные органические слои высушивали над $MgSO_4$ и упаривали. Остаток разделяли с помощью колоночной хроматографии с гексаном/EtOAc в качестве элюента с получением чистого (14-1) в виде белого твердого вещества.

(2-Хлор-6-гидрокси-4-метоксифенил)циклопропилметанон (14-2). Раствор 13,45 г (14-1) в 100 мл безводного дихлорметана защищали аргоном и охлаждали при -78°C (баня с сухим льдом/ацетоном) при перемешивании. К нему добавляли 62 мл 1 М BBr_3/дихлорметана. После завершения добавления смесь дополнительно перемешивали при температуре -78°C в течение 1 ч. В смесь медленно вводили 50 мл MeOH при охлаждении на бане с сухим льдом/ацетоном и интенсивном перемешиваний. После

полного введения смесь дополнительно перемешивали при температуре -78°C в течение 10 мин, а затем давали нагреться до комнатной температуры. Смесь делили в 500 мл дихлорметана и 500 мл солевого раствора. Отделяли органический слой, промывали насыщенным солевым раствором (2×100 мл), а затем смешивали с раствором 4,0 г NaOH в 300 мл воды. После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч, смесь подкисляли 10 мл 12 N водного раствора HCl при перемешивании. Отделяли органический слой, высушивали над $MgSO_4$ и упаривали. Остаток разделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле смесью гексан-EtOAc в качестве элюента с получением (14-2) виде белого твердого вещества.

(E)- и (Z)-(2-Хлор-6-гидрокси-4-метоксифенил)циклопропилметаноноксим (14-3). Смесь 10,38 г (14-2) и 15,95 г $NH_2OH{\cdot}HCl$ в 150 мл безводного пиридина защищали в атмосфере аргона, и перемешивали при 80°C в течение 20 ч. Растворитель упаривали, а остаток фракционировали в смеси 400 мл 0,1 N HCl/солевого раствора и 400 мл Et_2O. Отделяли органический слой, промывали водой (2×50 мл), высушивали над $MgSO_4$ и упаривали. Остаток кристаллизовали из смеси гептан-EtOAc с получением чистого (14-3) виде белого твердого вещества.

(E)- и (Z)-(2-Хлор-6-гидрокси-4-метоксифенил)циклопропилметанон-O-ацетил оксим (14-4). К суспензии 9,75 г (14-3) в 40 мл EtOAc добавляли 6,5 мл Ac_2O при перемешивании при комнатной температуре. После завершения добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. К смеси добавляли 50 мл MeOH и 20 мл пиридина, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Растворитель упаривали, а остаток фракционировали в смеси 300 мл 1 N HCl/солевого раствора и 300 мл EtOAc. Отделяли органический слой, промывали водой (2×50 мл), высушивали над $MgSO_4$ и упаривали с получением неочищенного (14-4) в виде светло-коричневого масла.

4-Хлор-3-циклопропил-6-метоксибензизоксазол (14-5). Неочищенный (14-4) защищали в атмосфере аргона и нагревали в масляной бане при 150°C в течение 3 ч. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием гексана-EtOAc в качестве элюента с получением чистого (14-5) в виде светло-коричневого твердого вещества.

4-Хлор-3-циклопропилбензизоксазол-6-ол (14-6). Раствор 7,61 г (14-5) в 75 мл безводного дихлорметана защищали в атмосфере аргона и охлаждали до -78°C на бане с сухим льдом/ацетоном. К нему добавляли по каплям 80 мл 1 M BBr_3 в дихлорметане при интенсивном перемешивании. После завершения добавления смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь снова охлаждали до -78°C на бане с сухим льдом/ацетоном. К смеси добавляли 20 мл MeOH при энергичном перемешивании. После завершения добавления реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и затем фракционировали в смеси 1,5 л солевого раствора и 1,5 л EtOAc. Отделяли органический слой, а водный слой экстрагировали EtOAc (2×300 мл). Объединенные органические слои высушивали над $MgSO_4$, пропускали через короткую колонку с силикагелем, которую элюировали EtOAc. Объединенные фракции упаривали с получением чистого (14-6) в виде светло-коричневого масла, которое затвердевает при стоянии.

4-Хлор-3-циклопропилбензизоксазол-6-ил трифторметансульфонат (14-7). Смесь 6,88 г (14-6) и 4 мл пиридина в 50 мл дихлорметана защищали в атмосфере аргона и

перемешивали при 0°C на ледяной бане. К ней добавляли по каплям 6,73 мл Tf_2O при интенсивном перемешивании. После завершения добавления смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры. После дополнительного перемешивания в течение 10 мин при комнатной температуре смесь фракционировали в смеси 200 мл 1 N HCl и 300 мл дихлорметана. Отделяли органический слой, промывали последовательно 100 мл 1 N HCl, 100 мл солевого раствора, 100 мл 5%-ного водного раствора $NaHCO_3$ и 100 мл солевого раствора, высушивали над $MgSO_4$ и затем упаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с гексаном-EtOAc в качестве элюента с получением чистого (14-7) в виде не совсем белого твердого вещества.

трет-Бутил-(4-хлор-3-циклопропилбензизоксазол-6-ил)карбамат (14-8). Смесь 8,02 г (14-7), 2,87 г трет-бутил карбамата, 2,37 г/BuONa, 1,08 г трис(дибензилиденацетон) дипалладия(0) Pd_2dba_3), 2,0 г 2-ди-трет-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропилдифенила (трет-бутил Xphos) и 7 г 4Å молекулярного фильтра в 120 мл безводного толуола продували аргоном, а затем нагревали при 110°C при интенсивном перемешивании в течение 20 мин. Реакционную смесь разбавляли 300 мл EtOAc и пропускали через гранулы целита, которые затем промывали EtOAc. Объединенные растворы упаривали, и остаток разделяли посредством колоночной хроматографии на силикагеле с гексаном-EtOAc в качестве элюента с получением неочищенного (14-8) в виде светло-коричневого масла.

6-Амино-4-хлор-3-циклопропилбензизоксазол (14-9). 4,09 г неочищенного (14-8) растворяли в 10 мл дихлорметана с последующим добавлением 10 мл TFA. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Растворитель удаляли, и остаток фракционировали в смеси 200 мл дихлорметана и 200 мл 10% раствора $NaHCO_3$. Отделяли органический слой, промывали водой (2×50 мл), высушивали над $MgSO_4$ и упаривали. Остаток отделяли колоночной хроматографией на силикагеле с гексаном-EtOAc в качестве элюента с получением чистого (14-9) в виде белого твердого вещества.

5-Бром-4-хлор-3-циклопропилбензизоксазол-6-иламин (14-10) и 7-Бром-4-хлор-3-циклопропилбензизоксазол-6-иламин (16-1). К раствору 1,96 г (14-9) в 100 мл дихлорметана добавляли 1,67 г твердого вещества NBS небольшими порциями при интенсивном перемешивании при комнатной температуре. После завершения добавления смесь дополнительно перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, разбавляли 100 мл дихлорметана, последовательно промывали 10%-ным водным раствором $NaHSO_3$ (200 мл) и водой (2×200 мл), высушивали над $MgSO_4$ и упаривали с получением 1:1 смеси (14-10) и (16-1) в виде желтовато-коричневатого масла, которое затвердевает при стоянии.

6-Амино-4-хлор-3-циклопропилбензизоксазол-5-карбонитрил (14-11) и 6-Амино-4-хлор-3-циклопропилбензизоксазол-7-карбонитрил (16-2). 2,72 г суспензии смеси (14-10) и (16-1), 1,70 г CuCN и 3,62 г CuI в 25 мл безводного ДМФ продували аргоном, а затем нагревали при 110°C на масляной бане при интенсивном перемешивании в течение 15 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры. К ней добавляли 100 мл 30%-ного водного раствора NH_3. После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч смесь разбавляли 300 мл воды и экстрагировали EtOAc (2×500 мл). Объединенные органические фракции промывали водой (3×200 мл), высушивали над $MgSO_4$ и упаривали. Остаток разделяли методом колоночной хроматографиий на силикагеле смесью гексан-EtOAc в качестве элюента с получением (14-11) в виде светло-желтого твердого вещества и (16-2) в виде светло-коричневого твердого вещества.

4-Хлор-5-циано-3-циклопропил-6-(тритиламино)бензизоксазол (14-12). К смеси 435 мг (14-11) и 700 мкл ТЭА в 20 мл дихлорметана добавляли 1,09 г твердого трифенилхлорметана небольшими порциями при перемешивании при комнатной температуре. После завершения добавления смесь дополнительно перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли 300 мл дихлорметана, промывали водой (4×200 мл), высушивали над $MgSO_4$ и затем упаривали. Остаток разделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с дихлорметаном в качестве элюента с получением чистого (14-12) в виде белого твердого вещества.

4-Хлор-3-циклопропил-6-(тритиламино)бензизоксазол-5-карбальдегид (14-13). Раствор 481 мг (14-12) в 13 мл безводного ТГФ охлаждали на бане со льдом при перемешивании. К раствору по каплям добавляли 7 мл 1 М DIBAL/толуола. После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при 0°С в течение 2,5 ч. Реакцию гасили 100 мл 1% водного раствора винной кислоты, и смесь экстрагировали дихлорметаном (3×100 мл). Органический слой промывали водой (3×100 мл), высушивали над $MgSO_4$ и упаривали. Остаток растворяли в дихлорметане и адсорбировали на силикагеле. Смесь высушивали на воздухе и разделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле смесью гексан-EtOAc в качестве элюента с получением неочищенного (14-13) в виде желтого твердого вещества.

1-[4-Хлор-3-циклопропил-6-(тритиламино)бензизоксазол-5-ил]этанол (14-14). 257,8 мг указанного выше неочищенного (14-13) растворяли в 10 мл безводного ТГФ и раствор добавляли к смеси 2,0 мл 3 М MeMgCl/ТГФ и 2 мл безводного ТГФ при 0°С (ледяная баня) при перемешивании. После завершения добавления смесь дополнительно перемешивали при 0°С в течение 5 мин, а затем гасили 100 мл 5% NH_4Cl при охлаждении на ледяной бане. Смесь экстрагировали дихлорметаном (3×100 мл), высушивали над $MgSO_4$ и упаривали. Остаток разделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле смесью гексан-EtOAc в качестве элюента с получением чистого (14-14) в виде белого твердого вещества.

1-[4-Хлор-3-циклопропил-6-(тритиламино)бензизоксазол-5-ил]этанон (14-15). К раствору 150,5 мг (14-14) в 20 мл безводного дихлорметана добавляли 271 мг твердого реагента Десса-Мартина (1,1,1-триацетокси-1,1-дигидро-1,2-бензиодоксол-3(1Н)-он, DMP) небольшими порциями при комнатной температуре при интенсивном перемешивании. После завершения добавления реакционную смесь дополнительно перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Реакционную смесь разбавляли 300 мл дихлорметана, промывали водой (4×200 мл), высушивали над $MgSO_4$ и упаривали. Остаток разделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле смесью гексан-EtOAc в качестве элюента с получением чистого (14-15) в виде бледно-желтого твердого вещества.

1-(6-Амино-4-хлор-3-циклопропилбензизоксазол-5-ил)этанон (14-16). К раствору 182 мг (14-15) в 20 мл безводного дихлорметана добавляли по каплям 2 мл ТФК при перемешивании при комнатной температуре. Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, разбавляли 200 мл дихлорметана, промывали водой (4×100 мл), высушивали над $MgSO_4$ и упаривали с получением неочищенного (14-16) в виде белого твердого вещества.

2-(6-Амино-4-хлор-3-циклопропилбензизоксазол-5-ил)пропан-2-ол (Соединение (14)). 174,7 мг неочищенного (14-16) растворяли в 20 мл безводного ТГФ, и раствор добавляли по каплям к хорошо перемешиваемой смеси 2,5 мл 3М MeMgCl/ТГФ и 2 мл ТГФ при

0°C (ледяная баня). После завершения добавления смесь дополнительно перемешивали при 0°C в течение 5 мин. К ней добавляли по каплям 100 мл 5%-ного водного раствора NH_4Cl при охлаждении на ледяной бане и перемешивании. Смесь экстрагировали дихлорметаном (3×100 мл), высушивали над $MgSO_4$ и упаривали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с MeOH-DCM в качестве элюента, а затем кристаллизовали из смеси гептан-DCM с получением чистого (соединения (14)) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,10 (m, 2H), 1,20 (m, 2H), 1,91 (s, 6H), 2,18 (m, 1H), 4,28 (шир., 2H, NH_2), 6,57 (s, 1H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$) δ: 8,68, 9,35, 30,0, 77,4, 97,4, 121,2, 125,1, 133,1, 145,7, 149,3, 166,4. ЖХ-МС: 266,9 $(MH)^+$, 269,0 $[(M+2)H]^+$.

Пример 11. Синтез 2-(5-амино-7-хлор-3-циклопропилбензизоксазол-6-ил)пропан-2-ола (Соединения (15))

Метоксиметиламид циклопропанкарбоновой кислоты (15-1). Суспензию 9,75 г N,O-диметилгидроксиламина гидрохлорида и 9,7 мл пиридина в 200 мл дихлорметана перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, а затем охлаждали на бане со льдом при перемешивании. К суспензии добавляли по каплям раствор 9,03 мл циклопропанкарбонилхлорида в 40 мл дихлорметана при интенсивном перемешивании. После завершения добавления смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, а затем при комнатной температуре в течение 1 ч. Раствор разбавляли 100 мл дихлорметана, промывали солевым раствором (3×200 мл) и высушивали над $MgSO_4$. Растворитель упаривали, а остаток перегоняли в вакууме. Фракцию собирали при 43-45°C/1 мм рт.ст. с получением (15-1) в виде бесцветной жидкости.

2-(3-Хлор-4-фторфенил)-1,1,1,3,3,3-гексаметилдисилазан (15-2). Раствор 7,3 г 3-хлор-4-фторанилина в 100 мл безводного ТГФ защищали в атмосфере аргона и охлаждали до -78°C (баня с сухим льдом/ацетоном). К раствору медленно добавляли 21 мл 2,5 M nBuLi в гексане при интенсивном перемешивании. После завершения добавления суспензию перемешивали при -78°C в течение 10 мин. К последней медленно добавляли 6,65 мл (хлортриметилсилана TMSC1) при интенсивном перемешивании. После завершения добавления смесь дополнительно перемешивали при температуре -78°C в течение 30 мин. К последней снова добавляли 24 мл 2,5 M nBuLi, а затем 7,65 мл TMSC1 при интенсивном перемешивании. Смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин, а затем давали нагреться до комнатной температуры. Удаляли растворитель и остаток перегоняли в вакууме. Фракции, собранные ниже 95°C /1 мм рт.ст., объединяли с получением (15-2) в виде бесцветной жидкости.

(5-Амино-3-хлор-2-фторфенил)(циклопропил)метанон (15-3). Раствор 9,11 г (15-2) в 100 мл безводного ТГФ охлаждали до -78°C на бане с сухим льдом/ацетоном в атмосфере аргона. К нему добавляли по каплям 15,7 мл 2,5 M nBuLi в гексане при интенсивном перемешивании. После завершения добавления смесь перемешивали при -78°C в течение 2 ч. К смеси медленно добавляли 5,2 г (15-1) при перемешивании. После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч, а затем оставляли нагреваться до комнатной температуры. Реакционную смесь выливали в 400 мл холодного 1:1 MeOH/1 N HCl при перемешивании. После дополнительного перемешивания в течение 30 мин смесь экстрагировали дихлорметаном (3×200 мл). Объединенные органические фракции высушивали над $MgSO_4$ и упаривали с получением неочищенного (15-3) в виде светло-коричневого масла.

N-[3-Хлор-5-(циклопропилкарбонил)-4-фторфенил] ацетамид (15-4). Неочищенное

(15-3) (6,09 г) растворяли в 100 мл дихлорметана. К нему добавляли последовательно 6 мл уксусного ангидрида (Ac_2O) и 9,6 мл триэтиламина (ТЭА) при охлаждении на ледяной бане и интенсивном перемешивании. После завершения добавления реакционную смесь дополнительно перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, разбавляли 200 мл дихлорметана и промывали 0,1 N HCl (3×200 мл). Органический слой высушивали над $MgSO_4$ и упаривали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле смесью гексан-EtOAc в качестве элюента, а затем кристаллизовали из гексана-EtOAc с получением чистого (15-4) в виде белого твердого вещества.

(E)- и (Z)-N-{3-Хлор-5-[циклопропил(гидроксиимино)метил]-4-фторфенил}ацетамид (15-5). Смесь 2,28 г (15-4), 3,1 г $NH_2OH{\cdot}HCl$, 30 мл пиридина и 30 мл EtOH перемешивали при 50°C в течение 22 ч. EtOH упаривали, и остаток фракционировали в смеси 200 мл Et_2O и 200 мл 1 N HCl/солевого раствора. Отделяли органический слой, промывали водой (2×20 мл), высушивали над $MgSO_4$ и упаривали с получением чистого (15-5) в виде почти белого аморфного твердого вещества.

N-(7-Хлор-3-циклопропилбензизоксазол-5-ил)ацетамид (15-6). Раствор 2,01 г (15-5) в 40 мл безводного ДМФ защищали аргоном и перемешивали при охлаждении на ледяной бане. К раствору добавляли порциями 1,48 г 60% NaH в минеральном масле при интенсивном перемешивании. После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч, а затем осторожно добавляли в смесь 300 мл насыщенного раствора $NaHCO_3$ и 300 мл EtOAc при перемешивании. Отделяли органический слой, промывали водой (3×50 мл), высушивали над $MgSO_4$ и упаривали. Остаток разделяли с помощью колоночной хроматографии с гексаном-EtOAc в качестве элюента с получением чистого (15-6) в виде белого твердого вещества.

трет-Бутил-ацетил(7-хлор-3-циклопропилбензизоксазол-5-ил)карбамат (15-7). Смесь 789,3 мг (15-6), 808 мг Boc_2O и 38 мг DMAP в 40 мл безводного дихлорметана перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель упаривали с получением неочищенного (15-7) в виде белого твердого вещества.

трет-Бутил-(7-хлор-3-циклопропилбензизоксазол-5-ил)карбамат (15-8). Полученное выше неочищенное (15-7) растворяли в 100 мл MeOH. Раствор подщелачивали 25 мл 0,1% по массе NaOMe/MeOH, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. К раствору добавляли 1 г твердого NH_4Cl и растворитель упаривали. Остаток фракционировали в смеси 300 мл 0,1 N HCl/солевого раствора и 300 мл EtOAc. Отделяли органический слой, промывали последовательно 100 мл 0,1 N HCl/солевого раствора, 100 мл воды, 100 мл насыщенного $NaHCO_3$ и 100 мл воды, высушивали над $MgSO_4$ и упаривали. Остаток кристаллизовали из смеси гептан-EtOAc с получением чистого (15-8) в виде белого твердого вещества.

5-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-7-хлор-3-циклопропилбензизоксазол-6-карбоновая кислота (15-9). Раствор 770 мг (15-8) в 50 мл безводного ТГФ защищали в атмосфере аргона и перемешивали на ледяной бане с сухим льдом/ацетоном. К раствору по каплям добавляли 5,9 мл 1,7 M tBuli/пентана при интенсивном перемешивании. После завершения добавления, смесь дополнительно перемешивали при температуре -78°C в течение 5 мин. К последней сразу добавляли 7,2 г свежедробленого сухого льда при интенсивном перемешивании. Смесь перемешивали при -78°C в течение 5 мин, а затем давали нагреться до комнатной температуры. Реакционную смесь фракционировали в смеси 300 мл 1 N HCl/солевого раствора и 300 мл EtOAc. Отделяли органический слой,

промывали 100 мл 0,1 N HCl/солевым раствором, высушивали над $MgSO_4$ и упаривали. Остаток разделяли методом колоночной хроматографиий на силикагеле с гексаном/EtOAc/HOAc качестве элюента с получением (15-9) в виде не совсем белой пены.

Метил-5-[(трет-бутоксикарбонил)амино-7-хлор-3-циклопропилбензизоксазол-6-карбоксилат (15-10). Раствор 815 мг (15-9) и 5 мл MeOH в 10 мл дихлорметана перемешивали с охлаждением на ледяной бане. К раствору по каплям добавляли 2,31 мл 2 М триметилсилилдиазометана ($TMSCHN_2$) в гексане при перемешивании. После завершения добавления раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин и упаривали. Остаток растворяли в 100 мл дихлорметана и раствор пропускали через короткую колонку с силикагелем. Колонку элюировали MeOH-дихлорметаном, и объединенные фракции упаривали с получением (15-10) в виде почти белого твердого вещества.

Метил-5-амино-7-хлор-3-циклопропилбензизоксазол-6-карбоксилат (15-11). Раствор 813 мг (15-10) в 10 мл дихлорметана перемешивали с охлаждением на ледяной бане. К нему добавляли по каплям 10 мл TFA при перемешивании. После завершения добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и упаривали. Остаток фракционировали в смеси 200 мл насыщенного раствора $NaHCO_3$ и 200 мл EtOAc. Отделяли органический слой, промывали водой (2×50 мл), высушивали над $MgSO_4$ и упаривали с получением (15-11) в виде желтого масла, которое затвердевает при стоянии.

2-(5-Амино-7-хлор-3-циклопропилбензизоксазол-6-ил)пропан-2-ол (Соединение (15)). Раствор 7,73 мл 3М MeMgCl/ТГФ в 6 мл безводного ТГФ защищали в атмосфере аргона и перемешивали с охлаждением на ледяной бане. К нему добавляли по каплям раствор 620 мг (15-11) в 50 мл безводного ТГФ при интенсивном перемешивании. После завершения добавления смесь оставляли нагреваться, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь аккуратно добавляли в 300 мл насыщенного водного раствора NH_4Cl при перемешивании и охлаждении на ледяной бане. Смесь экстрагировали дихлорметаном (3×100 мл), высушивали над $MgSO_4$ и упаривали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с MeOH-дихлорметаном в качестве элюента, а затем кристаллизовали из смеси гептан-дихлорметан с получением чистого (соединения (15)) в виде почти белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,10 (m, 2H), 1,15 (m, 2H), 1,91 (s, 6H), 2,09 (m, 1H), 4,33 (шир., 3H, NH_2 и OH), 6,70 (s, 1H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$) δ: 7,11, 7,25, 30,7, 77,1, 105,6, 113,7, 120,4, 132,5, 144,4, 155,4, 160,5. ЖХ-МС: 267,1 $(MH)^+$, 269,1 $[(M+2)H]^+$.

Пример 12. Синтез 2-(6-Амино-4-хлор-3-циклопропилбензизоксазол-7-ил)пропан-2-ола (Соединения (16))

1-(6-Амино-4-хлор-3-циклопропил-бензизоксазол-7-ил)этанон (16-3). К смеси 636 мг (16-2) и 43 мг CuI медленно добавляли 8,16 мл 3 М MeMgCl/ТГФ при перемешивании и охлаждении на ледяной бане. Суспензию защищали в атмосфере аргона и выдерживали при 70°C в масляной бане в течение 15 мин. Смесь охлаждали до 0°C на ледяной бане. К ней добавляли 136 мл MeOH, затем 2,17 г твердого NH_4Cl и 13,6 мл воды. Смесь нагревали до комнатной температуры при перемешивании с получением прозрачного раствора, который был адсорбирован на силикагеле, высушивали на воздухе и разделяли колоночной хроматографией на силикагеле смесью гексан-EtOAc в качестве элюента с получением (16-3) в качестве желтого твердого вещества.

2-(6-Амино-4-хлор-3-циклопропилбензизоксазол-7-ил)пропан-2-ол (Соединение (16)). Смесь 1,54 мл 3 М MeMgCl/ТГФ и 5 мл безводного ТГФ защищали в атмосфере аргона и перемешивали с охлаждением на ледяной бане. К ней добавляли раствор 387,1 мг (16-3) в 15 мл безводного ТГФ при интенсивном перемешивании. После завершения добавления раствор перемешивали при 0°C в течение 20 мин. К раствору добавляли 100 мл насыщенного водного раствора NH_4Cl при охлаждении на ледяной бане и интенсивном перемешивании. Смесь нагревали до комнатной температуры и экстрагировали дихлорметаном (3×100 мл). Объединенные органические слои высушивали над $MgSO_4$ и упаривали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с MeOH-дихлорметаном в качестве элюента и кристаллизовали из смеси гептан-дихлорметан с получением чистого (соединения (16)) в виде светло-коричневого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,12 (m, 2H), 1,18 (m, 2H), 1,78 (s, 6H), 2,17 (m, 1H), 4,86 (шир., 2H, NH_2), 6,60 (s, 1H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$) δ: 8,81, 9,26, 30,1, 74,1, 112,7, 114,4, 121,8, 131,3, 143,8, 148,6, 166,1. ЖХ-МС: 267,0 $(MH)^+$, 268,9 $[(M+2)H]^+$.

ЭКВИВАЛЕНТЫ

Специалистам в данной области техники будет понятно, или они будут в состоянии установить с применением не более чем обычных экспериментов множество эквивалентов конкретных вариантов реализации настоящего изобретения и способов, описанных в настоящем документе. Такие эквиваленты охватываются объемом настоящего изобретения.

Все патенты, патентные заявки и литературные ссылки, процитированные в настоящем документе, таким образом, однозначно включены в настоящее изобретение в качестве ссылки.

ИСТОЧНИКИ ЛИТЕРАТУРЫ

Aldini, G. et al., "The carbonyl scavenger carnosine ameliorates dyslipidaemia and renal function in Zucker obese rats," L. Cell Med. 15: 1339-1354 (2010).

Batista, T.M. et al., "Age-dependent changes in rat lacrimal gland anti-oxidant and vesicular related protein expression profiles," Molecular Vision 18: 194-202 (2012).

Bartoli, M.L. et al., Mediators Of Inflammation, Article 891752.

Buddi, R. et al., "Evidence of Oxidative Stress in Human Corneal Diseases," J. of Histochem & Cytochem 50: 341-351 (2002).

Fitzmaurice, A.G. et al., "Aldehyde dehydrogenase inhibition as a pathogenic mechanism in Parkinson's disease," PNAC 110: 636-41 (2013).

Hassan, S.Z. et al., "Oxidative stress in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients: relationship to disease manifestations and activity," Int. J. Rheum. Dis. 14: 325-31 (2011).

Jafari, M. et al., "Evaluation of plasma, erythrocytes, and bronchoalveolar lavage fluid antioxidant defense system in sulfur mustard-injured patients," Clinical Toxicology 48: 184-192 (2010).

Jordan et al., WO 2006/127945.

Kenney, M.C. et al., "The Cascade Hypothesis of Keratoconus," Contact Lens & Anterior Eye 26: 139-146 (2003).

Kamino, K. et al., Biochem Res Commun. 273: 192-6 (2000).

Leibundgut, G., "Oxidation-specific epitopes and immunological responses: Translational biotheranostic implications foir atherosclerosis," Current Opinion in Pharmacology 13: 168-179 (2013).

Maeda, A. et al., "Primary amines protect against retinal degeneration in mouse models of retinopathies," Nature Chemical Biology 8: 170-178 (2012).

Marnett, L.J., "Oxy radicals, lipid peroxidation and DNA damage," Toxicology 181-182: 219-222 (2002).

Nakamura, S. et al., "Involvement of Oxidative Stress on Corneal Epithelial Alterations in a Blink-Suppressed Dry Eye," Investigative Ophthalmology & Visual Science 48: 1552-1558 (2007).

Negre-Salvayre, A. et al., "Advanced lipid peroxidation end products in oxidative damage to proteins. Potential role in diseases and therapeutic prospects for the inhibitors," British Journal of Pharmacology 153: 6-20 (2008).

Niwa,Y. et al., "Protein oxidative damage in the stratum corneum: evidence for a link between environmental oxidants and the changing prevalence and nature of atopic dermatitis in Japan," Br. J. Dermatol. 149: 248-254 (2003).

Pal, A. et al., "Sulfur mustard analog induces oxidative stress and activates signaling cascades in the skin of SKH-1 hairless mice," Free Radic Biol Med. 47: 1640-1651 (2009).

Palczewski, et al. US 2012/0295895.

Reed, T.T., "Lipid Peroxidation and neurodegenerative disease," Free Radic Biol Med. 51: 1302-19, (2011).

Rizzo, W.B. et al., "Ichtyosis in Sjogren-Larsson syndrome reflects defective barrier function due to abnormal lamellar body structure and secretion," Arch Dermatol Res 302: 443-451 (2010).

Sciuto, A.M. et al., "Therapeutic treatments of phosgene-induced lung injury," Inhal Toxicol. 16: 565-80 (abstract) (2004).

Sikar, A.A. et al., "Nitric oxide and malondialdehyde levels in plasma and tissue of psoriasis patients," J. Eur Acad Dermatol Venereol 26: 833-7 (2012).

Tewari-Singh, N. et a., "Silibinin Attenuates Sulfur Mustard Analog-Induced Skin Injury by Targeting Multiple Pathways Connecting Oxidative Stress and Inflammation," PLoS One 7: e46149 (2009).

Tikly, M. et al., "Lipid peroxidation and trace elements in systemic sclerosis," Clin. Rheumatol 25: 320-4 (2006).

Wood, P.L. et al., "Neurotoxicity of reactive aldehydes: The concept of 'aldehyde load' as demonstrated by neuroprotection with hydroxylamines," Brain Research 1095: 190-199 (2006).

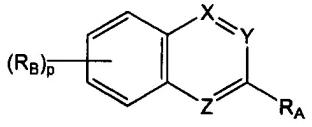
Wood, P.L., et al., "The concept of aldehyde load in neurodegenerative mechanisms: Cytotoxicity of the polyamine degradation products hydrogen peroxide, acrolein, 3-aminopropanal, 3-acetamidopropanal and 4-aminobutanal in a retinal ganglion cell line," Brain Res. 1145: 150-6 (2007).

Zarkovic, K., "4-hydroxynonenal and neurodegenerative disease," Mol Aspects Med. 24: 293-303 (2003).

Zhou et al., "Mechanisms for the Induction of HNE- MDA- and AGE-adducts, RAGE and VEGF in Retinal Pigment Epithelial Cells," Exp. Eye Res. 80: 567-80 (2005).

(57) Формула изобретения

1. Способ лечения, предотвращения или уменьшения риска заболевания, расстройства или состояния, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I)



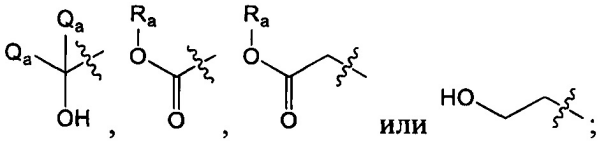
(I)

или его фармацевтически приемлемой соли,

где X представляет собой CH, Y представляет собой $C(NH_2)$ и Z представляет собой N;

p представляет собой 0, 1, 2 или 3;

каждый R_B независимо представляет собой галоген, гидроксил, карбамоил, амино или незамещенный или замещенный арил;

R_A представляет собой  ;

Q_a представляет собой C_1-C_6 неразветвленный алкил; и

R_a представляет собой незамещенный или замещенный C_1-C_8 неразветвленный или C_3-C_8 разветвленный алкил,

где указанное заболевание, расстройство или состояние представляет собой

(a) глазное заболевание, расстройство или состояние, выбранное из группы, состоящей из синдрома сухого глаза, катаракты, кератоконуса, буллезной и другой кератопатии, эндотелиальной дистрофии Фукса, аллергического конъюнктивита, глазного рубцового пемфигоида, состояний, связанных с заживлением после фоторефрактивной кератэктомии (ФРК) и другим заживлением роговицы, состояний, связанных с разложением липидов слез или дисфункцией слезной железы, увеита, склерита, глазного синдрома Стивенса-Джонсона и глазной розацеа, или

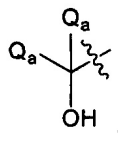
(b) кожное заболевание, расстройство или состояние, выбранное из группы, состоящей из псориаза, местной (дискоидной) волчанки, контактного дерматита, атопического дерматита, аллергического дерматита, радиационного дерматита, угрей обыкновенных, синдрома Шегрена-Ларссона и другого ихтиоза, или

(c) состояние, связанное с токсическими воздействиями отравляющих веществ кожно-нарывного действия или ожогами от щелочных агентов, или

(d) аутоиммунное, опосредованное иммунной системой, воспалительное, сердечно-сосудистое или неврологическое заболевание, расстройство или состояние, выбранное из группы, состоящей из диабета, метаболического синдрома, фиброзного заболевания, волчанки, склеродермии, астмы, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), ревматоидного артрита, воспалительных заболеваний кишечника, сепсиса, атеросклероза, ишемических и реперфузионных повреждений органов, болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, рассеянного склероза и бокового амиотрофического склероза.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что p представляет собой 1.

3. Способ по п. 1 или 2, отличающийся тем, что R_A представляет собой

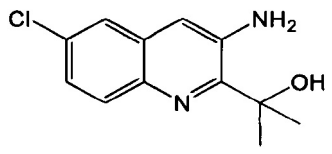
 .

4. Способ по любому из пп. 1-3, отличающийся тем, что каждый Q представляет собой метил.

5. Способ по любому из пп. 1-4, отличающийся тем, что R_B представляет собой галоген, гидроксил, карбамоил, амино или арил.

6. Способ по любому из пп. 1-5, отличающийся тем, что R_B представляет собой галоген.

7. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанное соединение представляет собой



(9),

или его фармацевтически приемлемую соль.

8. Способ по любому из пп. 1-7, отличающийся тем, что указанное заболевание, расстройство или состояние представляет собой глазное заболевание, расстройство или состояние, выбранное из группы, состоящей из синдрома сухого глаза, катаракты, кератоконуса, буллезной и другой кератопатии, эндотелиальной дистрофии Фукса, аллергического конъюнктивита, глазного рубцового пемфигоида, состояний, связанных с заживлением после фоторефрактивной кератэктомии (ФРК) и другим заживлением роговицы, состояний, связанных с разложением липидов слез или дисфункцией слезной железы, увеита, склерита, глазного синдрома Стивенса-Джонсона и глазной розацеа.

9. Способ по п. 8, отличающийся тем, что указанное глазное заболевание, расстройство или состояние представляет собой состояние, связанное с заживлением после фоторефрактивной кератэктомии (ФРК) и другим заживлением роговицы.

10. Способ по п. 8, отличающийся тем, что указанное глазное заболевание, расстройство или состояние выбрано из группы, состоящей из увеита, склерита, глазного синдрома Стивенса-Джонсона и глазной розацеа.

11. Способ по п. 8, отличающийся тем, что указанное глазное заболевание, расстройство или состояние выбрано из группы, состоящей из кератоконуса, катаракты, буллезной и другой кератопатии, эндотелиальной дистрофии Фукса, глазного рубцового пемфигоида и аллергического конъюнктивита.

12. Способ по п. 8, отличающийся тем, что указанное глазное заболевание, расстройство или состояние представляет собой аллергический конъюнктивит.

13. Способ по п. 8, отличающийся тем, что указанное глазное заболевание, расстройство или состояние представляет собой увеит.

14. Способ по п. 8, отличающийся тем, что указанное глазное заболевание, расстройство или состояние представляет собой синдром сухого глаза.

15. Способ по п. 8, отличающийся тем, что указанное глазное заболевание, расстройство или состояние связано с разложением липидов слез или дисфункцией слезной железы.

16. Способ по любому из пп. 1-7, отличающийся тем, что указанное заболевание, расстройство или состояние представляет собой кожное заболевание, расстройство или состояние, выбранное из группы, состоящей из псориаза, местной (дискоидной) волчанки, контактного дерматита, атопического дерматита, аллергического дерматита, радиационного дерматита, угрей обыкновенных, синдрома Шегрена-Ларссона и другого ихтиоза.

17. Способ по п. 16, отличающийся тем, что указанное кожное заболевание, расстройство или состояние представляет собой контактный дерматит, атопический дерматит, аллергический дерматит или радиационный дерматит.

18. Способ по п. 16, отличающийся тем, что указанное кожное заболевание, расстройство или состояние представляет собой синдром Шегрена-Ларссона.

19. Способ по любому из пп. 1-7, отличающийся тем, что указанное заболевание, расстройство или состояние представляет собой токсическое воздействие или ожоги от отравляющего вещества кожно-нарывного действия или щелочного агента.

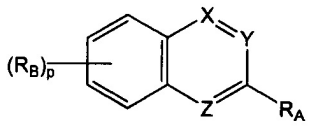
20. Способ по п. 19, отличающийся тем, что указанное отравляющее вещество кожно-нарывного действия представляет собой сернистый иприт, азотистый иприт или оксим фосгена.

21. Способ по п. 19, отличающийся тем, что указанный щелочной агент представляет собой известь, щелок, аммиак или средство для прочистки канализационных труб.

22. Способ по любому из пп. 1-7, отличающийся тем, что указанное заболевание, расстройство или состояние представляет собой аутоиммунное, опосредованное иммунной системой, воспалительное, сердечно-сосудистое или неврологическое заболевание, расстройство или состояние, выбранное из группы, состоящей из диабета, метаболического синдрома, фиброзного заболевания, волчанки, склеродермии, астмы, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), ревматоидного артрита, воспалительных заболеваний кишечника, сепсиса, атеросклероза, ишемических и реперфузионных повреждений органов, болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, рассеянного склероза и бокового амиотрофического склероза.

23. Способ по п. 22, отличающийся тем, что указанное фиброзное заболевание представляет собой фиброз почек, фиброз печени, фиброз легких или фиброз сердца.

24. Применение соединения формулы (I)



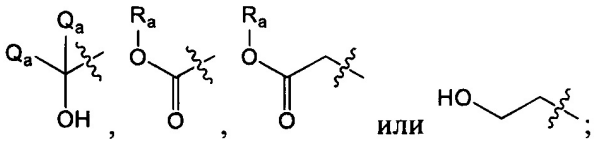
(I)

или его фармацевтически приемлемой соли,

где X представляет собой CH, Y представляет собой $C(NH_2)$ и Z представляет собой N;

p представляет собой 0, 1, 2 или 3;

каждый R_B независимо представляет собой галоген, гидроксил, карбамоил, амино или незамещенный или замещенный арил;

R_A представляет собой 

;

Q_a представляет собой C_1-C_6 неразветвленный алкил; и

R_a представляет собой незамещенный или замещенный C_1-C_8 неразветвленный или C_3-C_8 разветвленный алкил,

для изготовления лекарственного средства для лечения заболевания, расстройства или состояния, представляющего собой:

(a) глазное заболевание, расстройство или состояние, выбранное из группы, состоящей из синдрома сухого глаза, катаракты, кератоконуса, буллезной и другой кератопатии, эндотелиальной дистрофии Фукса, аллергического конъюнктивита, глазного рубцового пемфигоида, состояний, связанных с заживлением после фоторефрактивной кератэктомии (ФРК) и другим заживлением роговицы, состояний, связанных с разложением липидов слез или дисфункцией слезной железы, увеита, склерита, глазного синдрома Стивенса-Джонсона и глазной розацеа, или

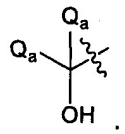
(b) кожное заболевание, расстройство или состояние, выбранное из группы, состоящей из псориаза, местной (дискоидной) волчанки, контактного дерматита, атопического дерматита, аллергического дерматита, радиационного дерматита, угрей обыкновенных, синдрома Шегрена-Ларссона и другого ихтиоза, или

(c) состояние, связанное с токсическими воздействиями отравляющих веществ кожно-нарывного действия или ожогами от щелочных агентов, или

(d) аутоиммунное, опосредованное иммунной системой, воспалительное, сердечно-сосудистое или неврологическое заболевание, расстройство или состояние, выбранное из группы, состоящей из диабета, метаболического синдрома, фиброзного заболевания, волчанки, склеродермии, астмы, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), ревматоидного артрита, воспалительных заболеваний кишечника, сепсиса, атеросклероза, ишемических и реперфузионных повреждений органов, болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, рассеянного склероза и бокового амиотрофического склероза.

25. Применение по п. 24, отличающееся тем, что p представляет собой 1.

26. Применение по п. 24 или 25, отличающееся тем, что R_A представляет собой

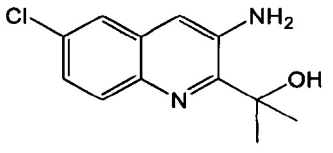


27. Применение по любому из пп. 24-26, отличающееся тем, что каждый Q представляет собой метил.

28. Применение по любому из пп. 24-27, отличающееся тем, что R_B представляет собой галоген, гидроксил, карбамоил, амино или арил.

29. Применение по любому из пп. 24-28, отличающееся тем, что R_B представляет собой галоген.

30. Применение по п. 24, отличающееся тем, что указанное соединение представляет собой



(9),

или его фармацевтически приемлемую соль.

31. Применение по любому из пп. 24-30, отличающееся тем, что указанное заболевание, расстройство или состояние представляет собой глазное заболевание, расстройство или состояние, выбранное из группы, состоящей из синдрома сухого глаза, катаракты, кератоконуса, буллезной и другой кератопатии, эндотелиальной дистрофии Фукса, аллергического конъюнктивита, глазного рубцового пемфигоида, состояний, связанных с заживлением после фоторефрактивной кератэктомии (ФРК) и другим заживлением роговицы, состояний, связанных с разложением липидов слез или дисфункцией слезной железы, увеита, склерита, глазного синдрома Стивенса-Джонсона и глазной розацеа.

32. Применение по п. 31, отличающееся тем, что указанное глазное заболевание, расстройство или состояние представляет собой состояние, связанное с заживлением после фоторефрактивной кератэктомии (ФРК) и другим заживлением роговицы.

33. Применение по п. 31, отличающееся тем, что указанное глазное заболевание, расстройство или состояние выбрано из группы, состоящей из увеита, склерита, глазного синдрома Стивенса-Джонсона и глазной розацеа.

34. Применение по п. 31, отличающееся тем, что указанное глазное заболевание, расстройство или состояние выбрано из группы, состоящей из кератоконуса, катаракты, буллезной и другой кератопатии, эндотелиальной дистрофии Фукса, глазного рубцового

пемфигоида и аллергического конъюнктивита.

35. Применение по п. 31, отличающееся тем, что указанное глазное заболевание, расстройство или состояние представляет собой аллергический конъюнктивит.

36. Применение по п. 31, отличающееся тем, что указанное глазное заболевание, расстройство или состояние представляет собой увеит.

37. Применение по п. 31, отличающееся тем, что указанное глазное заболевание, расстройство или состояние представляет собой синдром сухого глаза.

38. Применение по п. 31, отличающееся тем, что указанное глазное заболевание, расстройство или состояние связано с разложением липидов слез или дисфункцией слезной железы.

39. Применение по любому из пп. 24-30, отличающееся тем, что указанное заболевание, расстройство или состояние представляет собой кожное заболевание, расстройство или состояние, выбранное из группы, состоящей из псориаза, местной (дискоидной) волчанки, контактного дерматита, атопического дерматита, аллергического дерматита, радиационного дерматита, угрей обыкновенных, синдрома Шегрена-Ларссона и другого ихтиоза.

40. Применение по п. 39, отличающееся тем, что указанное кожное заболевание, расстройство или состояние представляет собой контактный дерматит, атопический дерматит, аллергический дерматит или радиационный дерматит.

41. Применение по п. 39, отличающееся тем, что указанное кожное заболевание, расстройство или состояние представляет собой синдром Шегрена-Ларссона.

42. Применение по любому из пп. 24-30, отличающееся тем, что указанное заболевание, расстройство или состояние представляет собой токсическое воздействие или ожоги от отравляющего вещества кожно-нарывного действия или щелочного агента.

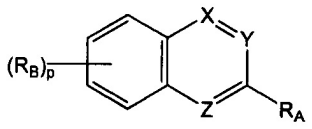
43. Применение по п. 42, отличающееся тем, что указанное отравляющее вещество кожно-нарывного действия представляет собой сернистый иприт, азотистый иприт или оксим фосгена.

44. Применение по п. 42, отличающееся тем, что указанный щелочной агент представляет собой известь, щелок, аммиак или средство для прочистки канализационных труб.

45. Применение по любому из пп. 24-30, отличающееся тем, что указанное заболевание, расстройство или состояние представляет собой аутоиммунное, опосредованное иммунной системой, воспалительное, сердечно-сосудистое или неврологическое заболевание, расстройство или состояние, выбранное из группы, состоящей из диабета, метаболического синдрома, фиброзного заболевания, волчанки, склеродермии, астмы, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), ревматоидного артрита, воспалительных заболеваний кишечника, сепсиса, атеросклероза, ишемических и реперфузионных повреждений органов, болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, рассеянного склероза и бокового амиотрофического склероза.

46. Применение по п. 45, отличающееся тем, что указанное фиброзное заболевание представляет собой фиброз почек, фиброз печени, фиброз легких или фиброз сердца.

47. Способ лечения, предотвращения или уменьшения риска возникновения косметического проявления, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I)



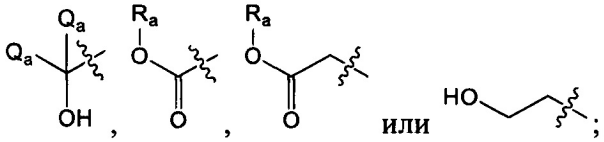
(I)

или его фармацевтически приемлемой соли,

где X представляет собой CH, Y представляет собой $C(NH_2)$ и Z представляет собой N;

p представляет собой 0, 1, 2 или 3;

каждый R_B независимо представляет собой галоген, гидроксил, карбамоил, амино или незамещенный или замещенный арил;

R_A представляет собой 

;

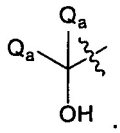
Q_a представляет собой C_1-C_6 неразветвленный алкил; и

R_a представляет собой незамещенный или замещенный C_1-C_8 неразветвленный или C_3-C_8 разветвленный алкил,

где указанное косметическое проявление выбрано из группы, состоящей из солнечного эластоза/морщин, окрашенного уплотнения на коже, отечности, экземы, изменений кожи, вызванных воздействием дыма или веществ раздражающего действия, кожного рассечения и состояния кожи, связанного с ожогом или раной.

48. Способ по п. 47, отличающийся тем, что p представляет собой 1.

49. Способ по п. 47 или 48, отличающийся тем, что R_A представляет собой



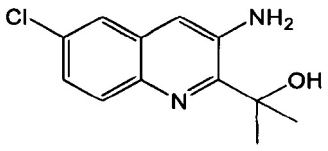
.

50. Способ по любому из пп. 47-49, отличающийся тем, что каждый Q представляет собой метил.

51. Способ по любому из пп. 47-50, отличающийся тем, что R_B представляет собой галоген, гидроксил, карбамоил, амино или арил.

52. Способ по любому из пп. 47-51, отличающийся тем, что R_B представляет собой галоген.

53. Способ по п. 47, отличающийся тем, что указанное соединение представляет собой



(9),

или его фармацевтически приемлемую соль.

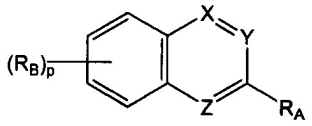
54. Способ по любому из пп. 47-53, отличающийся тем, что косметическое проявление представляет собой экзему.

55. Способ по любому из пп. 47-53, отличающийся тем, что косметическое проявление представляет собой кожное рассечение.

56. Способ по любому из пп. 47-53, отличающийся тем, что косметическое проявление

представляет собой ожог или рану.

57. Применение соединения формулы (I)



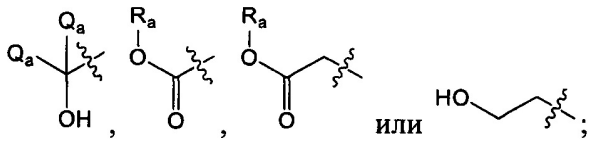
(I)

или его фармацевтически приемлемой соли,

где X представляет собой CH, Y представляет собой $C(NH_2)$ и Z представляет собой N;

p представляет собой 0, 1, 2 или 3;

каждый R_B независимо представляет собой галоген, гидроксил, карбамоил, амино или незамещенный или замещенный арил;

R_A представляет собой  ;

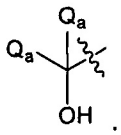
Q_a представляет собой C_1-C_6 неразветвленный алкил; и

R_a представляет собой незамещенный или замещенный C_1-C_8 неразветвленный или C_3-C_8 разветвленный алкил,

для изготовления лекарственного средства для лечения косметического проявления, выбранного из группы, состоящей из солнечного эластоза/морщин, окрашенного уплотнения на коже, отечности, экземы, изменений кожи, вызванных воздействием дыма или веществ раздражающего действия, кожного рассечения и состояния кожи, связанного с ожогом или раной.

58. Применение по п. 57, отличающееся тем, что p представляет собой 1.

59. Применение по п. 57 или 58, отличающееся тем, что R_A представляет собой

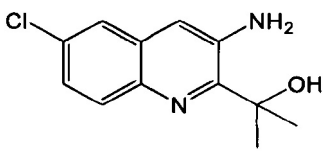
 .

60. Применение по любому из пп. 57-59, отличающееся тем, что каждый Q представляет собой метил.

61. Применение по любому из пп. 57-60, отличающееся тем, что R_B представляет собой галоген, гидроксил, карбамоил, амино или арил.

62. Применение по любому из пп. 57-61, отличающееся тем, что R_B представляет собой галоген.

63. Применение по п. 57, отличающееся тем, что указанное соединение представляет собой



(9),

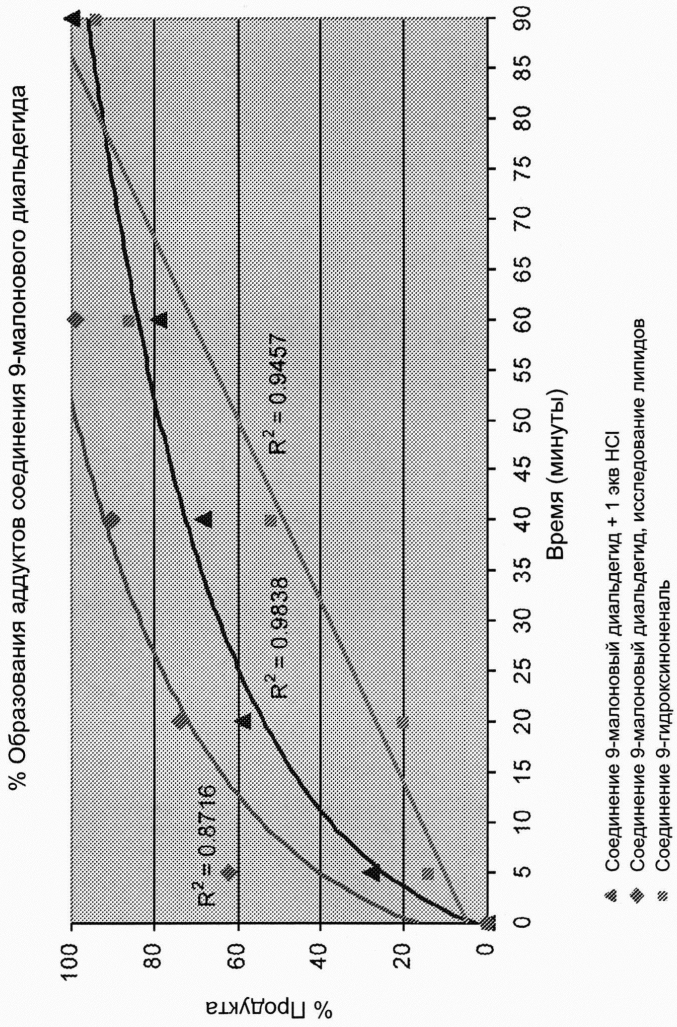
или его фармацевтически приемлемую соль.

64. Применение по любому из пп. 57-63, отличающееся тем, что косметическое проявление представляет собой экзему.

65. Применение по любому из пп. 57-63, отличающееся тем, что косметическое проявление представляет собой кожное рассечение.

66. Применение по любому из пп. 57-63, отличающееся тем, что косметическое проявление представляет собой ожог или рану.

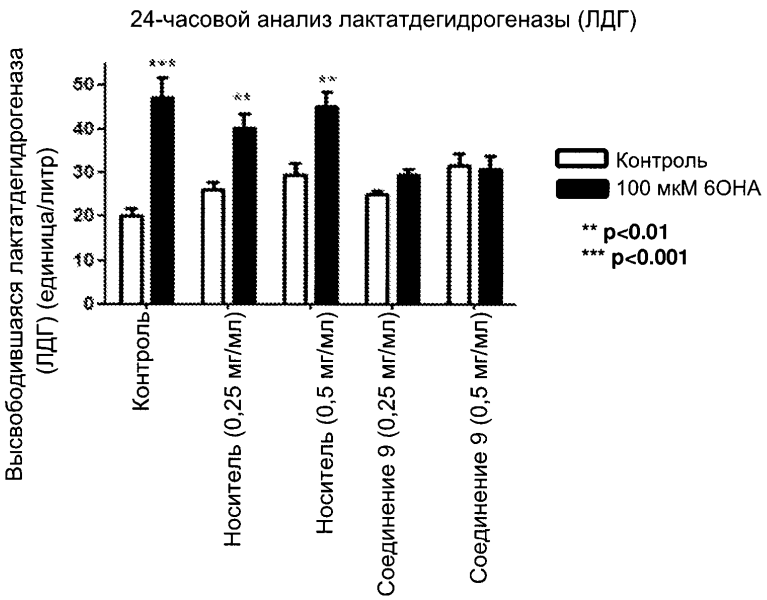
1


% Образования аддуктов соединения 9-малонового диальдегида
% Продукта
Время (минуты)
R^2 = 0.8716
R^2 = 0.9838
R^2 = 0.9457
Соединение 9-малоновый диальдегид + 1 экв HCl
Соединение 9-малоновый диальдегид, исследование липидов
Соединение 9-гидроксиноненаль

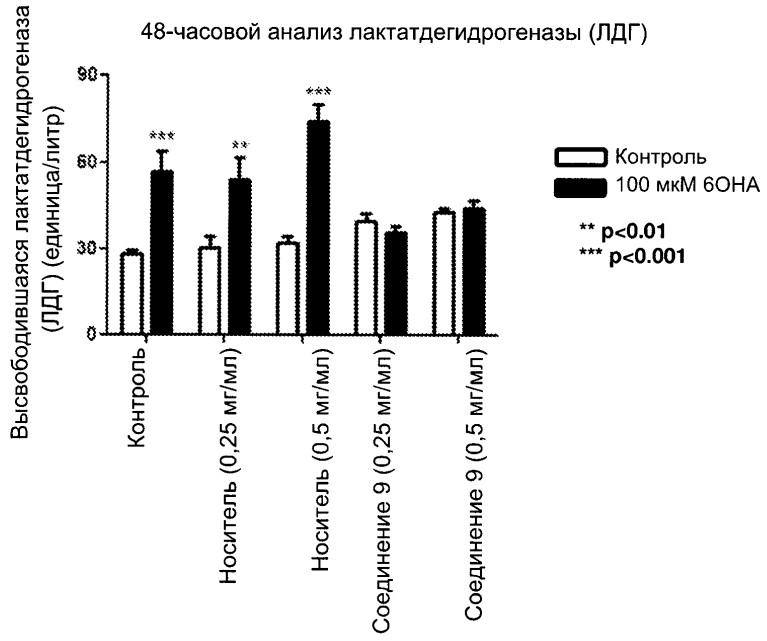
Фигура 1

2

A

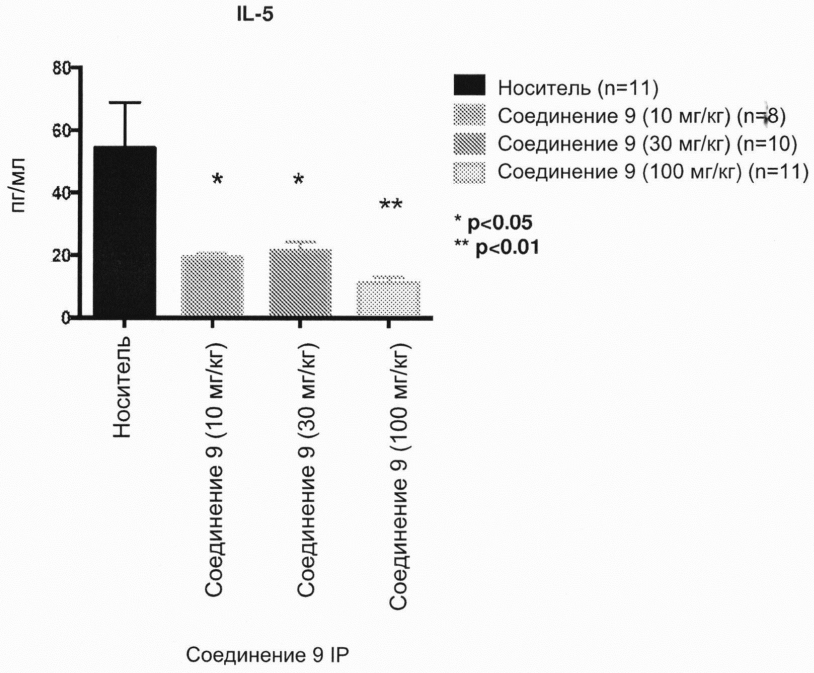

24-часовой анализ лактатдегидрогеназы (ЛДГ)
Высвободившаяся лактатдегидрогеназа (ЛДГ) (единица/литр)
0
10
20
30
40
50
***
**
**
Контроль
Носитель (0,25 мг/мл)
Носитель (0,5 мг/мл)
Соединение 9 (0,25 мг/мл)
Соединение 9 (0,5 мг/мл)
Контроль
100 мкМ 6ОНА
** p<0.01
*** p<0.001

B


48-часовой анализ лактатдегидрогеназы (ЛДГ)
Высвободившаяся лактатдегидрогеназа (ЛДГ) (единица/литр)
0
30
60
90
***
**
***
Контроль
Носитель (0,25 мг/мл)
Носитель (0,5 мг/мл)
Соединение 9 (0,25 мг/мл)
Соединение 9 (0,5 мг/мл)
Контроль
100 мкМ 6ОНА
** p<0.01
*** p<0.001

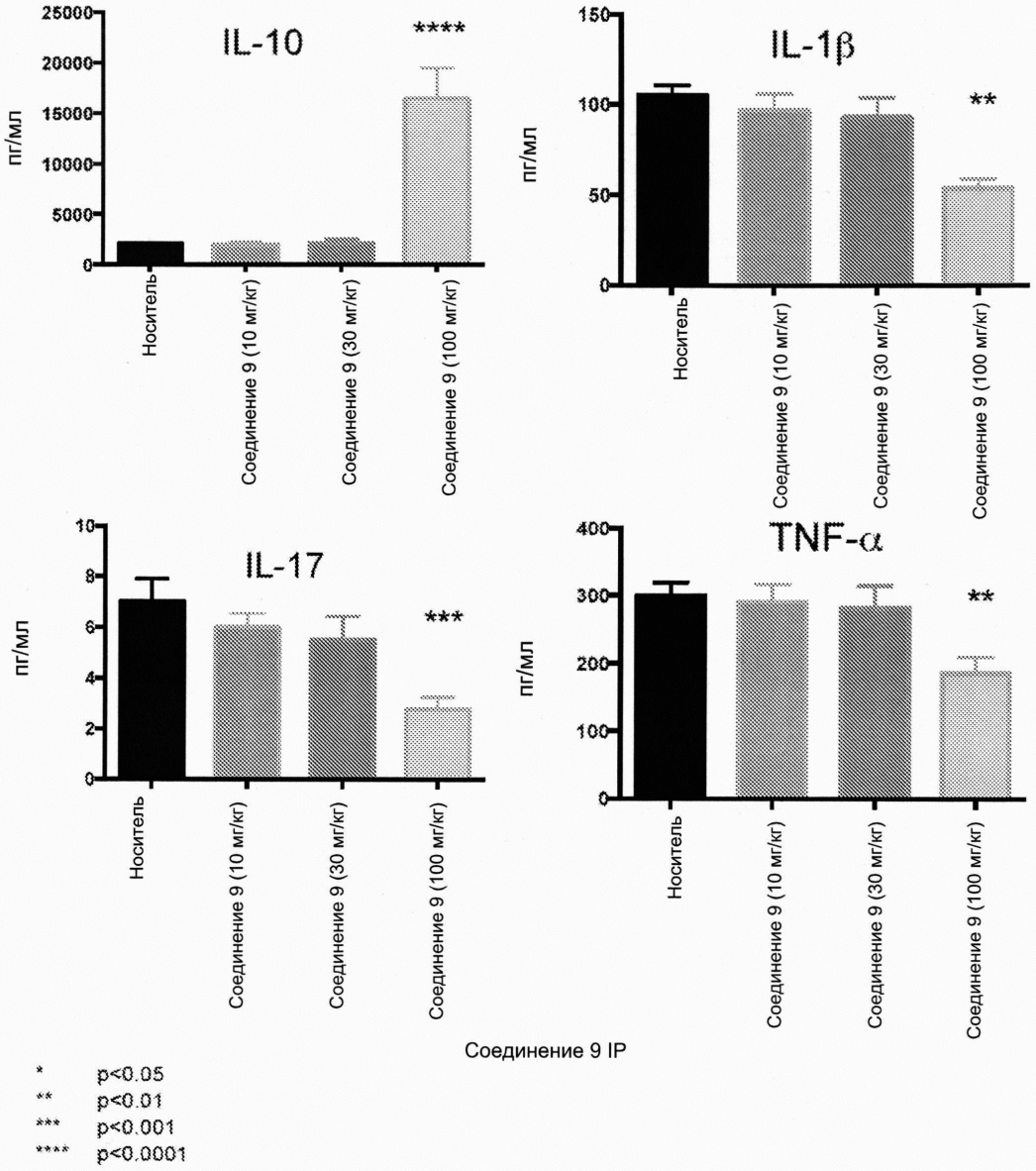
Фигура 2

3

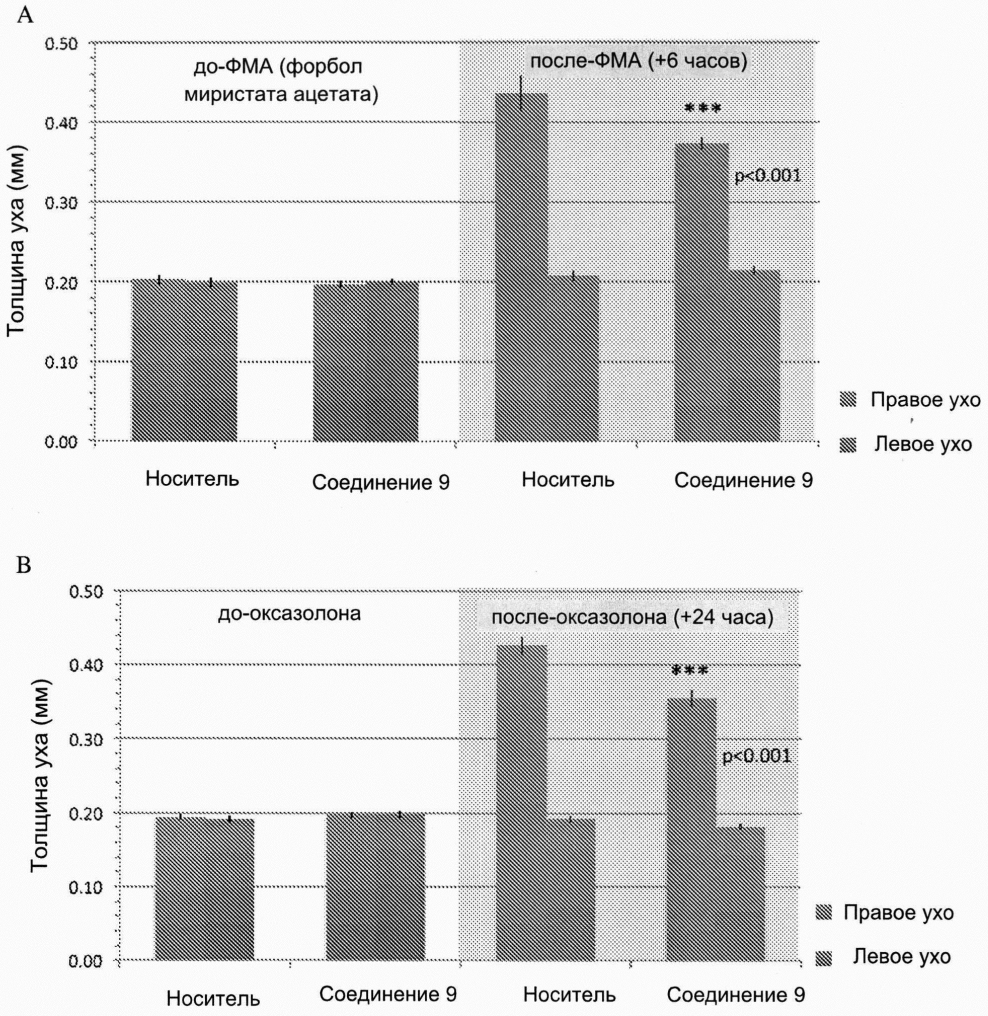

IL-5
пг/мл
80
60
40
20
0
*
*
**
Носитель (n=11)
Соединение 9 (10 мг/кг) (n=8)
Соединение 9 (30 мг/кг) (n=10)
Соединение 9 (100 мг/кг) (n=11)
* p<0.05
** p<0.01
Носитель
Соединение 9 (10 мг/кг)
Соединение 9 (30 мг/кг)
Соединение 9 (100 мг/кг)
Соединение 9 IP

Фигура 3

4

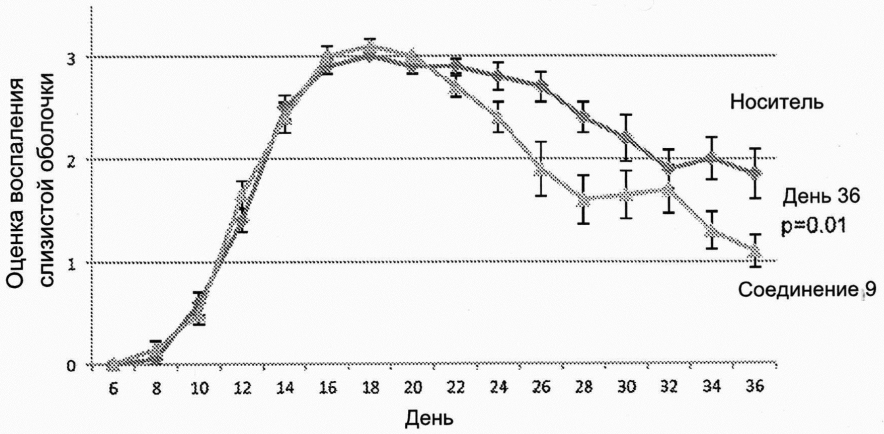

IL-10
****
пг/мл
25000
20000
15000
10000
5000
0
Носитель
Соединение 9 (10 мг/кг)
Соединение 9 (30 мг/кг)
Соединение 9 (100 мг/кг)
IL-1β
**
150
100
50
IL-17
***
10
8
6
4
2
TNF-α
400
300
200
100
Соединение 9 IP
* p<0.05
** p<0.01
*** p<0.001
**** p<0.0001

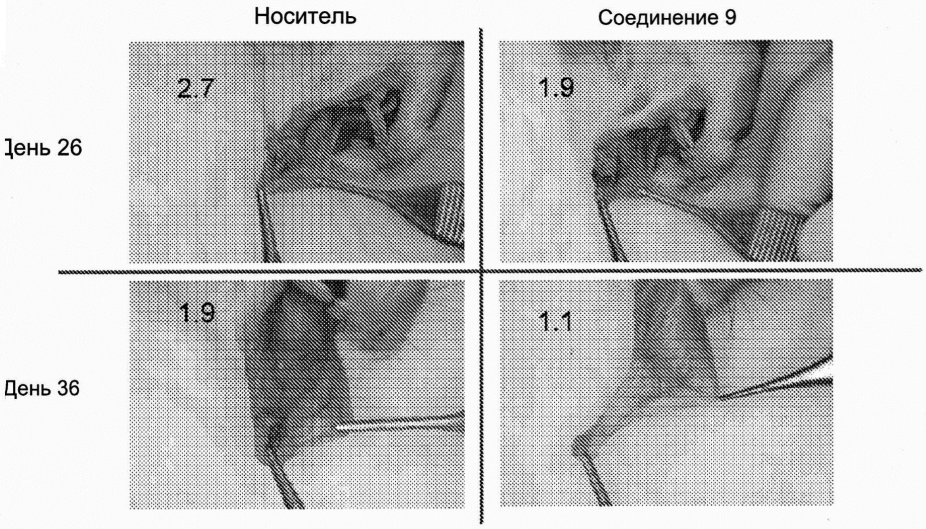
Фигура 4


A
до-ФМА (форбол миристата ацетата)
после-ФМА (+6 часов)
***
p<0.001
Толщина уха (мм)
0.50
0.40
0.30
0.20
0.10
0.00
Носитель
Соединение 9
Носитель
Соединение 9
Правое ухо
Левое ухо
B
до-оксазолона
после-оксазолона (+24 часа)
***
p<0.001
Толщина уха (мм)
0.50
0.40
0.30
0.20
0.10
0.00
Носитель
Соединение 9
Носитель
Соединение 9
Правое ухо
Левое ухо

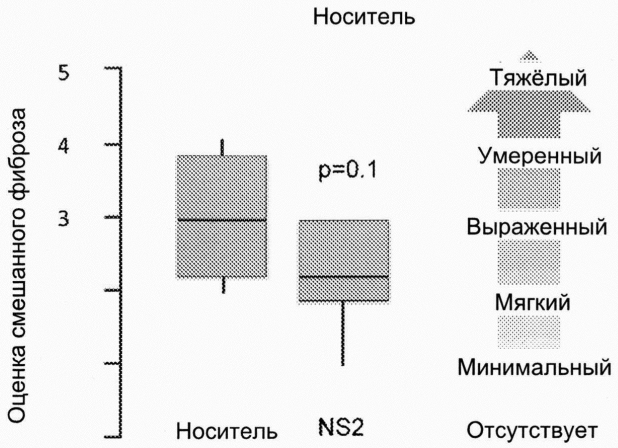
Фигура 5

6


Оценка воспаления слизистой оболочки
0
1
2
3
5
8
10
12
14
16
18
20
22
24
26
28
30
32
34
36
День
Носитель
День 36
p=0.01
Соединение 9


Носитель
Соединение 9
2.7
1.9
День 26
1.9
1.1
День 36

Фигура 6



Защёчные мешки хомяков, подвергнутых облучению дозой 40 Гр (n = 10 в каждой группе, 12,5 мг/кг SQ BID Соединение 9, гистология в день 36)

Фигура 7