

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2012126681/04, 02.06.2010

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

22.07.2009 US 61/227,642;

02.06.2009 US 61/183,368;

02.06.2009 US 61/183,375;

22.07.2009 US 61/227,657;

02.06.2009 US 61/183,358;

22.07.2009 US 61/227,643

(43) Дата публикации заявки: 10.01.2014 Бюл. № 1

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 26.06.2012

(86) Заявка РСТ:

US 2010/037068 (02.06.2010)

(87) Публикация заявки РСТ:

WO 2010/141584 (09.12.2010)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр.3, ООО
"Юридическая фирма Городисский и Партнеры"

(71) Заявитель(и):

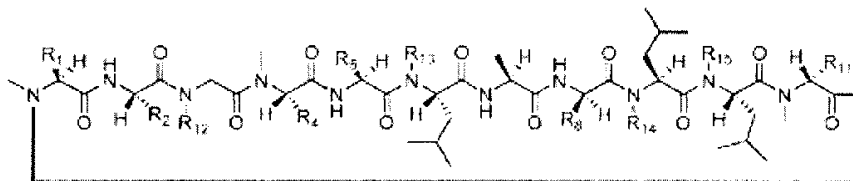
НИКАН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ЭлЭлСи
(US)

(72) Автор(ы):

БЕНСОН Джон Д. (US)(54) **АНТАГОНИЗМ РЕЦЕПТОРА ФОРМИЛ-ПЕПТИДА ЧЕЛОВЕКА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
ЗАБОЛЕВАНИЙ**

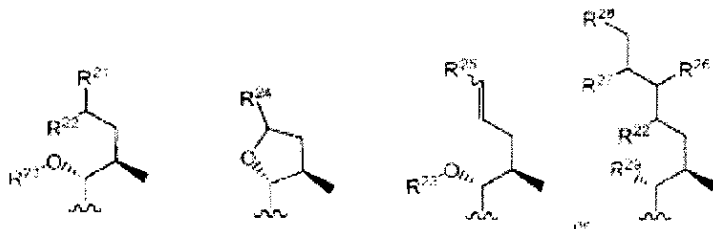
(57) Формула изобретения

1. Производное циклоспорина Н формулы I:



(I)

и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где R¹ представляет



R^2 представляет C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил, или гидрокси- C_1 - C_6 алкил;

R^4 , R^5 и R^{11} представляют независимо C_1 - C_6 алкил или C_3 - C_6 циклоалкил;

R^8 представляет C_1 - C_6 алкил, гидрокси- C_1 - C_6 алкил, или amino- C_1 - C_6 алкил;

R^{12} , R^{13} , R^{14} и R^{15} представляют независимо H или метил;

R^{21} представляет H, метил, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_3 - C_6 циклоалкил или фенил;

R^{23} представляет H или C_1 - C_6 алкил;

R^{24} представляет H, галоген, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, NHR^{21} , гидрокси или C_1 - C_6 алкокси;

R^{25} представляет C_1 - C_6 алкил,-

где R^{21} , R^{24} и R^{25} необязательно замещены один или более раз -OH, -CHO или -CO₂H; и

где любые два соседних атома углерода радикалов R^{21} , R^{22} , R^{24} и R^{25} , вместе с атомом кислорода, могут образовывать эпоксид;

R^{22} , R^{26} , R^{27} , R^{28} и R^{29} представляют независимо H, галоген, циано, нитро, метил, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, $-OR^{30}$, $-C(O)R^{30}$, $-OC(O)R^{30}$, $-C(O)OR^{30}$, $-S(O)R^{30}$, $-SO_2R^{30}$, $-SO_3R^{30}$, $-OSO_2R^{30}$, $-OSO_3R^{30}$, $-PO_2R^{30}R^{31}$, $-OPO_2R^{30}R^{31}$, $-PO_3R^{30}R^{31}$, $-OPO_3R^{30}R^{31}$, $-N(R^{30})R^{31}$, $C(O)N(R^{30})R^{31}$, $-C(O)NR^{30}NR^{31}SO_2R^{32}$, $-C(O)NR^{30}SO_2R^{32}$, $-C(O)NR^{30}CN$, $-SO_2N(R^{30})R^{31}$, $-SO_2N(R^{30})R^{31}$, $-NR^{32}C(O)R^{30}$, $-NR^{32}C(O)OR^{30}$ или $NR^{32}C(O)N(R^{30})R^{31}$; или R^{26} и R^{27} представляют вместе -O-; или R^{28} и R^{27} вместе, или R^{22} и R^{26} вместе представляют независимо -O-; или R^{22} и R^{29} вместе представляют -O-; или R^{28} , вместе с углеродом, с которым он связан, представляет $-C(=O)R^{30}$, $-CO_2R^{30}$, $-CH_2OR^{30}$, $CH_2OC(O)R^{30}$, $-CH(OR^{30})_2$, $-C(O)N(R^{30}R^{31})$, $-C(=R^{31})R^{30}$, $-C(=NR^{31})R^{30}$ или $-C(=NNR^{31})R^{30}$, при условии, что, по меньшей мере, одна пара R^{27} и R^{28} , R^{26} и R^{27} , или R^{22} и R^{26} не образуют кольцо; и

R^{30} , R^{31} и R^{32} представляют каждый независимо -H или необязательно замещенный алифатический радикал,

циклоалифатический радикал, бензил, или арил, или $-N(R^{30})R^{31}$ вместе с необязательно замещенной гетероциклической группой, или $-CH(OR^{30})_2$ вместе представляет циклическую ацетальную группу.

2. Производное циклоспорина H по п.1, циклоспорин H или дигидроциклоспорин H для лечения индивида, страдающего связанным с эозинофилами заболеванием, путем введения указанному индивиду терапевтически эффективного количества производного

циклоспорина Н, циклоспорина Н или дигидроциклоспорина Н.

3. Циклоспорин Н или дигидроциклоспорин Н по п.2, где указанное связанное с эозинофилами заболевание представляет собой иммунное расстройство или аллергическое расстройство.

4. Циклоспорин Н или дигидроциклоспорин Н по п.3, где указанное иммунное расстройство выбрано из группы, состоящей из экземы, дерматита и псориаза.

5. Циклоспорин Н или дигидроциклоспорин Н по п.3, где указанное аллергическое расстройство выбрано из группы, состоящей из астмы, поллиноза, гиперэозинофильного синдрома или связанного с эозинофилами желудочно-кишечное расстройства.

6. Циклоспорин Н или дигидроциклоспорин Н по п.2, где указанное связанное с эозинофилами желудочно-кишечное расстройство выбрано из группы, состоящей из эозинофильного гастроэнтерита, аллергического колита, эозинофильного эзофагита, воспалительного заболевания кишечника и гастроинтестинального рефлюксного заболевания.

7. Производное циклоспорина Н по п.1 для ингибирования активности рецептора формил-пептида у индивида, путем введения указанному индивиду эффективного количества указанного производного циклоспорина Н с тем, чтобы ингибировать мобилизацию эозинофилов у указанного индивида.

8. Производное циклоспорина Н по п.1, циклоспорин Н или дигидроциклоспорин Н для уменьшения мобилизации эозинофилов у индивида путем введения указанному индивиду эффективного количества производного циклоспорина Н, циклоспорина Н или дигидроциклоспорина с тем, чтобы уменьшить мобилизацию эозинофилов у указанного индивида.

9. Производное циклоспорина Н по п.1, циклоспорин Н или дигидроциклоспорин Н для снижения уровня циркулирующих эозинофилов у индивида путем введения указанному индивиду производного циклоспорина Н, циклоспорина Н или дигидроциклоспорина в количестве, достаточном для уменьшения указанного уровня циркулирующих эозинофилов у указанного индивида.

10. Производное циклоспорина Н по п.1, циклоспорин Н или дигидроциклоспорин Н для уменьшения накопления эозинофилов в участках, связанных с заболеванием, относящимся к усиленной эозинофильной функции, или уменьшению числа клеток локализованных эозинофилов у индивида путем введения указанному индивиду терапевтически эффективного количества производного циклоспорина Н, циклоспорина Н или дигидроциклоспорина.

11. Антагонист рецептора формил-пептида (FPR), производное циклоспорина Н по п.1, циклоспорин Н или дигидроциклоспорин Н для лечения индивида, страдающего хроническим обструктивным заболеванием легких (COPD), путем введения терапевтически эффективного количества антагониста рецептора формил-пептида (FPR), производного циклоспорина Н, циклоспорина Н или дигидроциклоспорина Н.

12. Антагонист рецептора формил-пептида (FPR) по п.11, где антагонист FPR представляет собой CsH или дигидро CsH.

13. Антагонист рецептора формил-пептида (FPR), производное циклоспорина Н по п.1, циклоспорин Н или дигидроциклоспорин Н для лечения индивида, страдающего эмфиземой, путем введения терапевтически эффективного количества антагониста рецептора формил-пептида (FPR), производного циклоспорина Н, циклоспорина Н или дигидроциклоспорина Н.

14. Антагонист рецептора формил-пептида (FPR), производное циклоспорина Н по п.1, циклоспорин Н или дигидроциклоспорин Н для лечения индивида, страдающего воспалительным заболеванием, путем введения терапевтически эффективного количества антагониста рецептора формил-пептида (FPR), производного циклоспорина Н,

циклоспорина H или дигидроциклоспорина H.

15. Антагонист рецептора формил-пептида (FPR), производное циклоспорина H по п.1, циклоспорин H или дигидроциклоспорин H, где антагонист FPR представляет собой дигидроциклоспорин H (дигидро CsH).

16. Дигидроциклоспорин H для лечения индивида, страдающего воспалительным заболеванием путем введения терапевтически эффективного количества дигидроциклоспорина H.

17. Дигидроциклоспорин H по п.16, где воспалительное заболевание выбрано из группы, состоящей из острой пневмонии, хронической пневмонии, COPD, эмфиземы, воспаления желудочно-кишечного тракта, острого кожного воспаления, атопического дерматита, экземы, нейтрофильного дерматоза, розовых угрей, псориаза, перитонита, ишемического реперфузионного повреждения, нейтрофильного расстройства, муковисцидоза, угрей и заболеваний, вызванных или связанных с повреждающей, излишней или несоответствующей активацией нейтрофилов или их комбинации.

18. Дигидроциклоспорин H по п.17, где воспаление желудочно-кишечного тракта представляет собой воспалительное заболевание кишечника (IBD) или болезнь Крона.

19. Дигидроциклоспорин H по п.16, где расстройство выбрано из группы, состоящей из хронического грануломатозного заболевания, синдрома Чедиака-Хигаши (CHS), недостаточности адгезии лейкоцитов, гипер-IgE синдрома (синдрома Джобса) и другого опосредованного нейтрофилами воспаления.

20. Дигидроциклоспорин H по п.17, где заболевание с повреждающей или неадекватной активацией нейтрофилов представляет собой муковисцидоз, воспалительное заболевание кишечника (IBD) или болезнь Крона.