

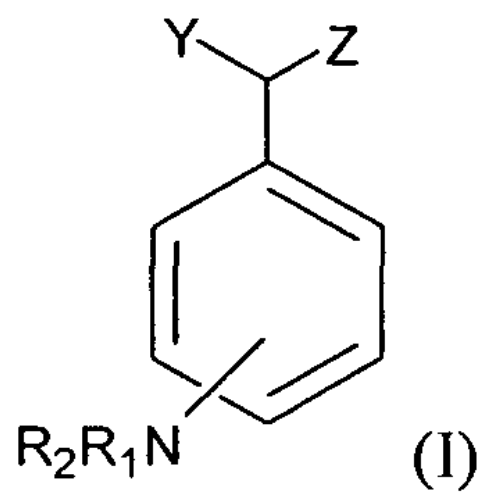
**УКРАЇНА****(19) UA (11) 107562 (13) C2**
(51) МПК (2015.01)**A61K 31/166 (2006.01) A61P 35/00**
A61K 31/136 (2006.01)
A61K 31/196 (2006.01)
A61K 31/343 (2006.01)
A61K 31/357 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01) A61P 17/00
A61P 25/16 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
A61P 35/04 (2006.01) A61P 1/00
A61P 19/02 (2006.01)**ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ****(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

| | | | | | |
|-------------|---|---|-------------|--|--|
| (21) | Номер заявки: | а 2011 08422 | (74) | Представник: | Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115 |
| (22) | Дата подання заявки: | 03.12.2009 | (56) | Перелік документів, взятих до уваги експертизою: | JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY JUN 2004, vol. 39, no. 6, June 2004 (2004-06), pages 514-519 |
| (24) | Дата, з якої є чинними права на винахід: | 26.01.2015 | | | GUT NOV 1989, vol. 30, no. 11, November 1989 (1989-11), pages 1581-1587 |
| (31) | Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: | 08425775.7, 61/157,674, 61/222,281 | | | GASTROENTEROLOGY MAY 1990, vol. 98, no. 5 Pt 1, May 1990 (1990-05), pages 1162-1169 |
| (32) | Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: | 05.12.2008, 05.03.2009, 01.07.2009 | | | WO 94/31194 A1 (SHAPIRO HOWARD K [US]), 23.11.1995 |
| (33) | Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: | EP, US, US | | | WO 01/79153 A1 (NEUROTECH CO LTD [KR]), 25.10.2001 |
| (41) | Публікація відомостей про заявку: | 26.09.2011, Бюл.№ 18 | | | WO 2008/104557 A1 (GIULIANI INTERNAT LTD [IE]; BARONI SERGIO [IT]; DESREUMAUX PIERRE [FR]), 04.09.2008 |
| (46) | Публікація відомостей про видачу патенту: | 26.01.2015, Бюл.№ 2 | | | WO 2007/010516 A2 (GIULIANI INTERNAT LTD [IE]; NACCARI GIANCARLO [IT]; BARONI SERGIO [IT]), 25.01.2007 |
| (86) | Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ | PCT/EP2009/008631, 03.12.2009 | | | WO 94/00135 A1 (SHAPIRO HOWARD K [US]), 06.01.1994 |
| (72) | Винахідник(и): Бароні Серджо (ІТ), Беллінвія Сальваторе (ІТ), Віті Франческа (ІТ) | | | | WO 2009/080828 A2 (GIULIANI INTERNAT LTD [IE]; BARONI SERGIO [IT]; BELLINIA SALVATORE), 02.07.2009 |
| (73) | Власник(и): НОГРА ФАРМА ЛІМІТЕД, 33 Sir John Rogerson's Quay, Dublin 2, Ireland (IE) | | | | WO 2007/010514 A2 (GIULIANI INTERNAT LTD [IE]; NACCARI GIANCARLO [IT]; BARONI SERGIO [IT]), 25.01.2007 |
| | | | | | WO 2006/072175 A1 (HABER DERMACEUTICS INC [CA]; HABER ANDREW C [CA]), 13.07.2006 |
| | | | | | WO 2005/072113 A2 (HARTY RICHARD F [US]), 11.08.2005 |
| | | | | | JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY MAY 1979 LNKD-PUBMED:458812, vol. 22, no. 5, May 1979 (1979-05), pages 589-592 |
| | | | | | ALIMENTARY PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS SEP 2003 LNKD- PUBMED:12950415, vol. 18 Suppl 2, September 2003 (2003-09), pages 10-14 |

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ПСОРІАЗУ**(57) Реферат:**

Даний винахід направлений, зокрема, на спосіб лікування псоріазу, що включає введення пацієнту, який потребує цього, ефективної кількості сполуки, представленої формулою (I), як тут описано.

UA 107562 C2



Споріднені заявки

Дана заявка вимагає пріоритет на основі заявки EP08425775.7, поданої 5 грудня 2008 року; U.S.S.N. 61/157674, поданої 5 березня 2009 року; і U.S.S.N. 61/222281, поданої 1 липня 2009 року, які всі включені тут за допомогою посилання.

5 Рівень техніки

Колоректальний рак є серйозним ускладненням у пацієнтів з виразковим колітом або хворобою Крона. Ранній строк на момент постановки діагнозу, ступінь і тяжкість захворювання товстої кишки, первинний склерозуючий холангіт і/або сімейний анамнез раку представляють незалежні фактори ризику для розвитку колоректального раку. Було виявлено, що аспірин надає хемопревентивні ефекти при раку ободової кишки (колоректальний рак), однак механізм, за рахунок якого він проявляє дані ефекти, може бути комплексним.

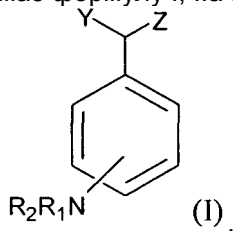
Однією мішенню активності хемопревентивних препаратів проти ракових захворювань, таких як колоректальний рак, і солідні ракові пухлини, і аденокарциноми (такі як карцинома грудей, простати, легені і гепатоцелюлярна карцинома) може бути виправлення реплікації ДНК. Безпомилковість реплікації ДНК є наслідком точності полімерази, її активності по виправленню помилок, і/або ефективність системи репарації помилок після реплікації. Неефективність безпомилкової реплікації може бути ключем до розвитку раку людини. Хемопревентивні препарати, які збільшують таку ефективність в колоректальних клітинах, можуть значно знижувати прояви раку, які загрожують життю, і знизити смертність, зумовлену раком.

Підвищене утворення активних форм кисню (АФК) є спільним основоположним механізмом багатьох патологій, оскільки було показано, що вони ушкоджують різні компоненти клітини, включаючи білки, ліпіди і ДНК. Вільні радикали, особливо супероксид ($O_{(2)}^{\cdot-}$), можуть генеруватися в досить великих кількостях для подолання ендогенних систем захисних ферментів, таких як супероксиддисмутаза (СОД). Підвищене утворення АФК приводить до прооксидантного стану, також відомого як окиснювальний стрес. Підвищені рівні АФК і маркерів окиснювального стресу систематично проявляють при таких серцево-судинних захворюваннях, як атеросклероз або гіпертонія, і також дослідження, що включають моделі на тваринах, показують, що антиоксидантні міметики супероксиддисмутази мають потенційний новий терапевтичний підхід для профілактики і лікування хронічного обструктивного захворювання легень.

Також добре підтверджений взаємозв'язок між порушеним антиоксидантним статусом, показниками окиснювального пошкодження і іншими клінічними станами, таким як цукровий діабет, розлади серцевої діяльності, такі як ішемічна хвороба, різними дегенеративними розладами (наприклад, старіння) і втрата волосся. Вільні радикали, такі як супероксиди, також були включені в ряд шкірних патологічних станів, включаючи фотопошкодження, загальне старіння шкіри, контактні дерматити і зморшкуватість. Однак існує обмежена кількість лікарських засобів, придатних для лікування, наприклад, окиснювального пошкодження.

Суть винаходу

Також тут пропонуються способи зниження вільних радикалів кисню, що включають введення розкритих тут сполук пацієнту. Наприклад, спосіб обробки дрібних і тонких зморшок, зморшок або нерівностей поверхні шкіри, захисту і/або покращення при пошкодженні вільними радикалами шкіри у суб'єкта або пацієнта, який потребує цього, або страждає на це, або пропонується спосіб лікування пацієнта, який страждає на небажану втрату волосся, що включає введення фармацевтичної композиції, яка містить застосовуваний (наприклад, місцево) хемопревентивний агент, що має формулу I, IIa або IIb:

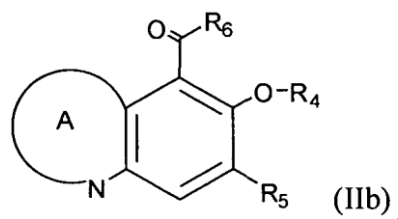
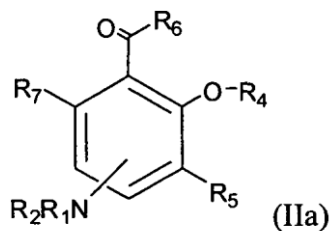


де:

R_1 і R_2 , кожний незалежно вибраний з групи, яка складається з H і C_{1-6} алкілу; або R_1 і R_2 разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють ароматичне або аліфатичне кільце з 5 або 6 атомами;

Y і Z , кожний незалежно вибраний з групи, яка складається з H, OH, COOH, $-OR_3$, $-CH(OR_3)COOH$; і

R_3 вибраний з групи, яка складається з H, фенілу, бензилу, вінілу, алілу, C_{1-6} алкілу або C_{1-6} алкілу, заміщеного одним або декількома галогенами;



де:

R_1 і R_2 , кожний незалежно вибраний з групи, яка складається з H і C_{1-6} алкілу; або R_1 і R_2 разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють ароматичне або аліфатичне кільце з 5 або 6 атомами;

R_6 вибраний з групи, яка складається з: $-NR_9OH$, OH і $-OR_9$;

R_9 є C_{1-6} алкілом;

R_4 вибраний з групи, яка складається з H, галогену, фенолу, бензилу, вінілу, алілу, C_{1-6} алкілу або C_{1-6} алкілу, заміщеного одним або декількома галогенами;

R_5 і R_7 , кожний незалежно є воднем або галогеном, або

R_4 і R_5 або R_4 і R_6 разом утворюють конденсоване гетероциклічне кільце з 5 або 6 атомами, необов'язково, заміщене галогеном або C_{1-6} алкілом; і A є конденсованим гетероциклічним кільцем; або її фармацевтично прийнятну сіль.

У іншому варіанті здійснення пропонується спосіб зниження вільних радикалів кисню або лікування гіпоксії, що включає введення потребуючому цього пацієнту антиоксидантно ефективної кількості сполуки, представленої формулою I, IIa або IIb, як визначено вище.

Також тут пропонуються способи лікування судинного розладу або розладу серцевої діяльності, що включають виявлення пацієнта, який страждає на або з ризиком розвитку вказаного розладу, і введення вказаному пацієнту ефективної кількості сполуки, представленої формулою I, IIa або IIb, як визначено вище. Наприклад, розлад серцевої діяльності, який лікують, може бути вибраний з хронічної коронарної недостатності, артеріосклерозу, застійної серцевої недостатності, ішемічного пошкодження або пов'язаного з реперфузією пошкодження, стенокардії, атеросклерозу, інфаркту міокарда, інсульту і гіпертрофії міокарда. У іншому варіанті здійснення, пропонується спосіб лікування аутоімунного порушення, де аутоімунне порушення, наприклад, може бути вибране з хвороби Аддісона, хронічного тиреоїдиту, дерматоміозиту, базедової хвороби, множинного склерозу, системного червоного вовчака, псоріазу або ревматоїдного артриту, і може включати введення потребуючому цього пацієнту ефективної кількості сполуки формули I, IIa або IIb, як вказано вище. Наприклад, описані тут способи можуть включати способи, де пацієнтом є людина.

Зокрема, даний опис направлений на способи профілактики і/або зниження канцерогенезу ободової кишки, канцерогенезу солідної пухлини і/або аденокарциноми, наприклад, зменшення або відстрочка прояву колоректального раку, що включає введення пацієнту описаних тут сполук, наприклад, людині. Такий пацієнт може мати або не мати, наприклад, виявлений колоректальний рак. У деяких варіантах здійснення, при введенні або перед введенням, у пацієнта присутня частота спонтанних мутацій карциномних клітин ободової кишки. У інших варіантах здійснення, пацієнт має хворобу Крона, запальну хворобу кишечника або виразковий коліт.

Також тут пропонуються способи відстрочки клінічного прояву колоректальної пухлини (або, наприклад, солідної пухлини або аденокарциноми) у пацієнта з ризиком колоректального раку, що включають введення пацієнту ефективної кількості хемопревентивної сполуки описаної речовини. Наприклад, відстрочкою є щонайменше 1 рік в порівнянні з пацієнтом, який не приймав хемопревентивної сполуки. У іншому варіанті здійснення, пацієнт може мати щонайменше 30% зниження швидкості мутації карциномних клітин ободової кишки, присутніх у пацієнта.

Також тут пропонуються способи лікування вікових порушень, вибраних з групи, яка складається з: діабету, катаракти, хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона, дегенерації жовтої плями, ретинальної виразки або ретинального васкуліту, що включають введення ефективної кількості композиції, яка містить сполуку формули I, IIa або IIb, як визначено вище.

Дані і інші аспекти і переваги даного винаходу будуть зрозумілі при розгляді наступних фігур, докладного опису і формули винаходу.

Короткий опис креслень

Винахід може бути зрозумілий більш повно на основі наступних графічних матеріалів.

На фіг. 1 відображені властивості описаних тут сполук по акцентуванню супероксидних радикалів.

На фіг. 2 відображені властивості описаних тут сполук по акцентуванню супероксидних радикалів.

На фіг. 3 відображені зміни в швидкості мутацій клітин HCT116 A2.1 при інкубації з різними концентраціями (mM) описаних тут сполук.

На фіг. 4 відображені зміни в швидкості мутацій клітин HCT116 A2.1 при інкубації з різними концентраціями (mM) описаних тут сполук.

На фіг. 5 відображені зміни клітинного циклу в клітинах HCT116 і HT29 при обробці описаною тут сполукою.

На фіг. 6 відображений ефект на клітинну проліферацію в клітинах HCT116, HCT 116+chr3, HT29 і Lovo з використанням описаної тут сполуки.

Докладний опис

Зокрема, винахід оснований на відкритті того, що певні сполуки, описані тут, мають потенціал акцентування супероксидних радикалів і/або мають здатність поліпшувати правильність реплікації в ракових клітинах, наприклад, в колоректальних ракових клітинах. У одному аспекті винахід направлений на способи профілактики або зниження захворюваності раком, наприклад, колоректальним раком, наприклад, у пацієнтів з ризиком і/або що мають фактори ризику, які вказують на схильність розвитку колоректального раку. У іншому аспекті винахід направлений на способи зниження вільних радикалів кисню у пацієнта, і/або способи лікування захворювань, пов'язаних з надлишком таких вільних радикалів. Описані способи включають введення описаної тут сполуки.

Перед подальшим розкриттям даного винаходу тут приведені деякі терміни, використані в описі, прикладах і прикладеній формулі винаходу. Дані визначення потрібно розглядати в світлі іншого опису і розуміти з точки зору фахівця в галузі техніки. Якщо не вказане інше, всі технічні і наукові терміни, що використовуються тут, мають таке ж значення, яке знайоме фахівцеві в даній галузі техніки.

«Пацієнт», «суб'єкт» або «організм хазяїна», який повинен бути підданий обробці передбаченим способом, можуть означати як людину, так і тварину, що не належить до людини, наприклад, дрібного ссавця, такого як миша або щур, і включаючи коня, корову, собаку, кішку і т. д.

Термін «терапевтичний засіб» є прийнятим в даній галузі техніки і означає будь-який хімічний фрагмент, який є біологічно, фізіологічно або фармакологічно активною речовиною, яка діє локально і/або системно у суб'єкта. Приклади терапевтичних засобів, які також називаються «ліки», описані в добре відомих літературних джерелах, таких як Merck Index, Настільному довіднику лікаря і The Pharmacological Basis of Therapeutics, і вони включають, без обмеження, лікарські засоби; вітаміни; мінеральні добавки; речовини, що використовуються для терапії, профілактики, діагностики, лікування або полегшення захворювання або розладу; речовини, які діють на структуру або функцію організму; або проліки, які стають біологічно активними або більш активними після того, як вони вміщені в фізіологічне середовище.

Термін «терапевтичний ефект» є прийнятим в даній галузі техніки і означає локальний і/або системний ефект у тварини, зокрема ссавців, і більш конкретно людей, викликаний фармакологічно активною речовиною. Таким чином, термін означає будь-яку речовину, призначену для використання для діагностики, лікування, полегшення, терапії або профілактики захворювання або покращення бажаного фізичного або розумового розвитку і/або станів у тварини або людини. Фраза «терапевтично ефективна кількість» означає таку кількість даної речовини, яка приводить до деякого бажаного локального або системного ефекту при прийнятному співвідношенні вигода/ризик, застосовно до будь-якого лікування. Терапевтично ефективна кількість такої речовини буде варіюватися в залежності від суб'єкта і стану захворювання, який необхідно вилікувати, тяжкості і віку суб'єкта, тяжкості стану хвороби, способу прийому і т. п., що може бути легко визначена фахівцем в даній галузі техніки. Наприклад, деякі композиції даного винаходу можуть бути введені в достатній кількості для

забезпечення ефекту при прийнятному співвідношенні вигода/ризик, застосовно до такого лікування.

Термін «терапія» є прийнятим в даній галузі техніки і означає лікування, а також покращення щонайменше одного симптому будь-якого патологічного стану або захворювання.

Термін «алкіл» є прийнятим в даній галузі техніки і включає насичені аліфатичні групи, включаючи нерозгалужені алкільні групи, розгалужені алкільні групи, циклоалкільні (аліциклічні) групи, заміщені алкілом циклоалкільні групи і заміщені циклоалкілом алкільні групи. У деяких варіантах здійснення нерозгалужені або розгалужені алкіли мають близько 30 або менше атомів вуглецю в головному ланцюзі (наприклад, C_1 - C_{30} для нерозгалуженого ланцюга, C_3 - C_{30} для розгалуженого ланцюга), і, як альтернатива, близько 20 або менше, наприклад, від 1 до 6 атомів вуглецю. Аналогічно, циклоалкіли мають приблизно від 3 до приблизно 10 атомів вуглецю в їх циклічній структурі, і, як альтернатива, близько 5, 6 або 7 атомів вуглецю в циклічній структурі. Термін, «алкіл» також визначений як включаючий алкіли, заміщені галогенами.

Крім цього, термін «алкіл» (або «нижчий алкіл») включає «заміщені алкіли», що означає залишки алкілу, які мають замісники, що заміщують водень у одного або декількох атомах вуглецю вуглеводневого основного ланцюга. Такі замісники, наприклад, можуть включати гідроксил, карбоніл (такий як карбоксил, алкоксикарбоніл, форміл або ацил), тіокарбоніл (такий як складний тіоефір, тіоацетат або тіоформіат), алкокси, фосфорил, фосфонат, фосфінат, аміно, амід, іміно, ціано, нітро, азидо, сульфгідрил, алкілтіо, сульфат, сульфонат, сульфоаміон, сульфоамід, сульфоніл, гетероциклі, аралкіл, або ароматичний або гетероароматичний залишок. Фахівцю в даній галузі техніки буде зрозуміло, що залишки, які заміщують вуглеводневий ланцюг, при необхідності, самі можуть бути заміщені. Наприклад, замісники заміщеного алкілу можуть включати заміщені або незаміщені форми аміно, азидо, іміно, амід, фосфорильної (включаючи фосфонат і фосфінат), сульфонільної (включаючи сульфат, сульфоамід, сульфоаміон і сульфонат), і силільної груп, а також простого ефіру, алкілтіолів, карбонілів (включаючи кетон, альдегіди, карбоксилати і складні ефіри), -CN і т. д. Типові заміщені алкіли описані нижче. Циклоалкіли також можуть бути заміщені алкільними, алкенільними, алкоксильними, алкілтіольними, аміноалкільними, карбоніл заміщеними алкільними, -CN і подібними групами.

Терміни орто, мета і пара є прийнятими в даній галузі техніки і означають 1,2-, 1,3- і 1,4-дизаміщені бензоли, відповідно. Наприклад, назви 1,2-диметилбензол і орто-диметилбензол є синонімами.

Визначення кожного виразу, наприклад, алкіл, m, n і т. д., якщо він зустрічається більше одного раз в будь-якій структурі, повинне бути незалежним від його визначення де-небудь ще в цій же структурі.

Деякі сполуки, які містяться в композиціях даного винаходу, можуть існувати в конкретних геометричних або стереоізомерних формах. Крім цього, сполуки даного винаходу також можуть бути оптично активними. Даний винахід передбачає всі такі сполуки, включаючи цис- і транс-ізомери, R- і S-енантіомери, діастереомери, (D)-ізомери, (L)-ізомери, їх рацемічні суміші і інші їх суміші, що потрапляють в об'єм винаходу. Додаткові асиметричні атоми вуглецю можуть бути присутніми в заміснику, такому як алкільна група. Всі такі ізомери, а також їх суміші, повинні бути включені в даний винахід.

Потрібно розуміти, що «заміщення» або «заміщений» включає ймовірну умову, що таке заміщення відповідає допустимій валентності заміщуваного атома і замісника, і що заміщення приводить до стабільної сполуки, наприклад, яка мимовільно не піддається перетворенню, такому як перегрупування, циклізація, елімінування або іншій реакції.

Термін «заміщений» також передбачає включення всіх можливих замісників органічних сполук. У загальному вигляді, можливі замісники включають ациклічні і циклічні, розгалужені і нерозгалужені, карбоциклічні і гетероциклічні, ароматичні і неароматичні замісники органічних сполук. Показові замісники, наприклад, включають такі замісники, які були описані тут вище. Можливі замісники можуть бути одним або декількома і однаковим або різним для відповідних органічних сполук. Для цілей даного винаходу, такі гетероатоми, як азот, можуть мати водневі замісники і/або будь-які можливі замісники описаних тут органічних сполук, відповідаючи вимогам валентності гетероатомів. Даний винахід не повинен бути обмежений яким-небудь чином за рахунок можливих замісників органічних сполук.

Для цілей даного винаходу, хімічні елементи визначені відповідно до Періодичної таблиці елементів, версія CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 67th Ed., 1986-87, на внутрішній обкладинці. Також, для цілей даного винаходу, термін «вуглеводень» призначений для включення всіх можливих сполук, що мають щонайменше один атом водню і один вуглецю. У широкому аспекті, можливі вуглеводні включають ациклічні і циклічні, розгалужені і

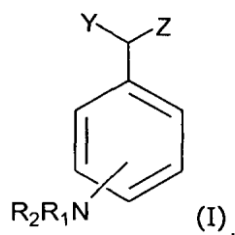
нерозгалужені, карбоциклічні і гетероциклічні, ароматичні і неароматичні органічні сполуки, які можуть бути заміщеними або незаміщеними.

Термін «фармацевтично прийнятна сіль» є прийнятим в даній галузі техніки і означає відносно нетоксичні кислото-адитивні солі неорганічних і органічних кислот сполук, наприклад, включаючи такі сполуки, які містяться в композиціях даного винаходу.

Термін «фармацевтично прийнятний носій» є прийнятим в даній галузі техніки і означає фармацевтично прийнятний матеріал, композицію або середовище, таке як рідкий або твердий наповнювач, розріджувач, ексципієнт, розчинник або матеріал для інкапсулювання, що бере участь в перенесенні або транспортуванні будь-якої ймовірної композиції або її компонента від одного органу або частини тіла до іншого органу або частини тіла. Кожний носій повинен бути «прийнятним», в значенні сумісним з ймовірною композицією і її компонентами і не наносити шкоди пацієнту. Деякі приклади речовин, які можуть служити як фармацевтично прийнятні носії, включають: (1) цукри, такі як лактоза, глюкоза і сахароза; (2) крохмалі, такі як кукурудзяний крохмаль і картопляний крохмаль; (3) целюлозу і її похідні, такі як натрій карбоксиметилцелюлоза, етилцелюлоза і ацетат целюлози; (4) порошкову трагантову камедь; (5) солод; (6) желатин; (7) тальк; (8) ексципієнти, такі як кокосове масло і віск для супозиторію; (9) масла, такі як арахісове масло, бавовняна олія, соняшникова олія, кунжутна олія, оливкова олія, кукурудзяна олія і соєва олія; (10) гліколі, такі як пропіленгліколь; (11) поліоли, такі як гліцерин, сорбіт, маніт і поліетиленгліколь; (12) складні ефіри, такі як етилолеат і етилалурат; (13) агар; (14) буферні речовини, такі як гідроксид магнію і гідроксид алюмінію; (15) альгінову кислоту; (16) апірогенну воду; (17) ізотонічний розчин; (18) розчин Рінгера; (19) етиловий спирт; (20) розчини фосфатного буфера; і (21) інші нетоксичні прийнятні речовини, які застосовуються в фармацевтичних композиціях.

Сполуки

Сполуки, які передбачаються для використання в одному або декількох описаних способах, включають сполуки, представлені формулою I, або їх фармацевтично прийнятні солі, енантіомери або стереоізомери:



де:

R_1 і R_2 , кожний незалежно вибраний з групи, яка складається з H і C_{1-6} алкілу; або R_1 і R_2 разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють ароматичне або аліфатичне кільце з 5 або 6 атомами, які, необов'язково, можуть бути заміщені;

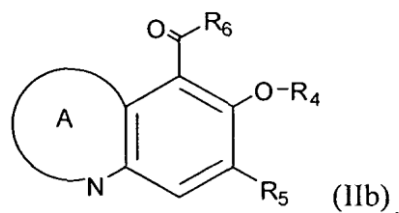
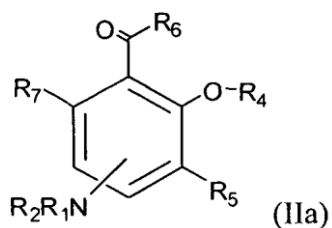
Y і Z , кожний незалежно вибраний з групи, яка складається з H, OH, COOH, $-OR_3$, $-CH(OR_3)COOH$; і

R_3 вибраний з групи, яка складається з H, фенілу, бензилу, вінілу, алілу, C_{1-6} алкілу або C_{1-6} алкілу, заміщеного одним або декількома галогенами.

У варіанті здійснення Y може бути H або COOH. Наприклад, Y може бути H, і Z може бути $CH(OR_3)COOH$, або Y може бути COOH, і Z може бути $-OR_3$. У деяких варіантах, R_3 може бути метилом, етилом, н-пропілом або ізопропілом.

У інших варіантах здійснення залишок NR_1R_2 може бути в 4' положенні або може бути в 3' положенні. У деяких варіантах здійснення, R_1 і R_2 є H.

Типові сполуки також включають такі, які представлені формулами IIa або IIb, або їх фармацевтично прийнятні солі, енантіомери або стереоізомери:



де:

R_1 і R_2 , кожний незалежно вибраний з групи, яка складається з Н і C_{1-6} алкілу; або R_1 і R_2 разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють ароматичне або аліфатичне кільце з 5 або 6 атомами;

R_6 вибраний з групи, яка складається з: - $NHOH$, OH і $-OR_9$;

R_9 є C_{1-6} алкілом;

R_4 вибраний з Н, фенілу, бензилу, вінілу, алілу, C_{1-6} алкілу або C_{1-6} алкілу, заміщеного одним або декількома галогенами;

R_5 і R_7 , кожний незалежно вибрані з водню або галогену;

або

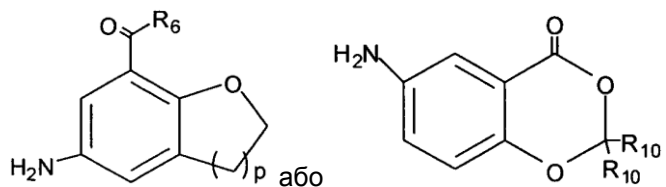
R_4 і R_5 або R_4 і R_6 разом утворюють конденсоване гетероциклічне кільце з 5 або 6 атомами, необов'язково, заміщене галогеном або C_{1-6} алкілом; і

A є конденсованим гетероциклічним кільцем; або її фармацевтично прийнятну сіль.

У деяких варіантах здійснення залишок NR_1R_2 формули IIa може бути в 4' положенні або може бути в 3' положенні. У деяких варіантах здійснення, R_1 і R_2 є Н.

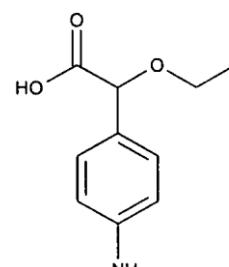
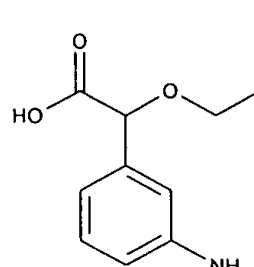
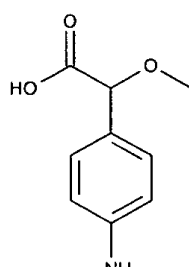
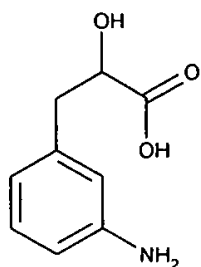
R_9 в деяких варіантах здійснення може бути метилом, етилом, н-пропілом або ізопропілом.

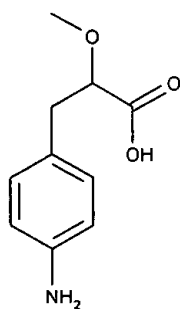
У деяких варіантах здійснення сполука може бути представлена



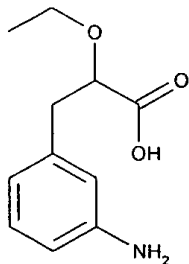
де p є 1 або 2, R_6 є OH або $-OR_9$, де R_9 визначений вище, і R_{10} , незалежно для кожного випадку, вибраний з групи, яка складається з Н, галогену або C_{1-6} алкілу, наприклад, метилу або етилу.

Типові сполуки, що передбачаються тут, включають:

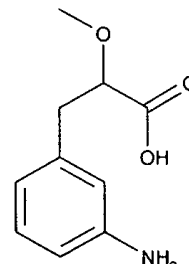




(VI),



(VIII) i

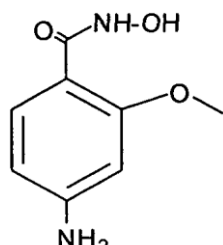


(IX)

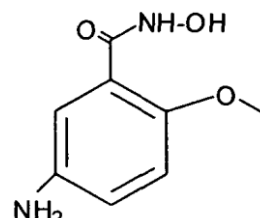
або їх фармацевтично прийнятні солі.

У деяких варіантах здійснення передбачувані сполуки включають: 4-аміно-N-гідрокси-2-метоксибензамід (сполука 13); 6-метоксихінолін-5-карбонова кислота (сполука 36); 6-метокси-
5 1,2,3,4-тетрагідрохінолін-5-карбонова кислота (сполука 37); 5-діізопропіламіносаліцилова кислота (сполука 38).

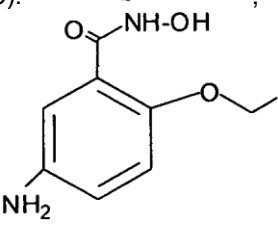
Інші типові сполуки включають такі, які представлені:



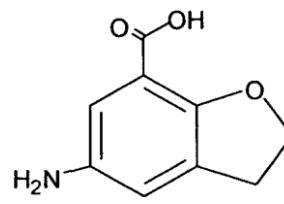
(сполука 13):



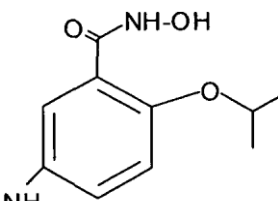
(сполука 14):



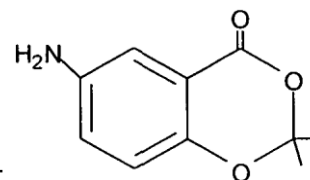
(сполука 26):



(сполука 17):



(сполука 31):



(сполука 28):

10 Передбачувані тут сполуки включають рацемічні суміші і енантіомери сполук, наприклад: (±)-2-гідрокси-3-(3'-амінофеніл)пропіонова кислота (сполука 20); (±)-2-метокси-2-(4'-амінофеніл)оцтова кислота (сполука 23); (±)-2-етокси-2-(3'-амінофеніл)оцтова кислота (сполука 32); (±)-2-етокси-2-(4'-амінофеніл)оцтова кислота (сполука 33); (±)-2-метокси-3-(4'-амінофеніл)пропіонова кислота (сполука 34) "±34" (рацемічна форма); (±)-2-етокси-3-(4'-амінофеніл)пропіонова кислота (сполука 39); (±)-2-етокси-3-(3'-амінофеніл)пропіонова кислота (сполука 40).
15

Наприклад, сполуки, які використовуються в способах даного винаходу, можуть бути енантіомерами наступних рацемічних сумішей: (R,S)-2-гідрокси-2-(3-амінофеніл)оцтова кислота (сполука 10); (R,S)-2-гідрокси-2-(4-амінофеніл)оцтова кислота (сполука 11); (R,S)-2-гідрокси-3-(4'-амінофеніл)пропіонова кислота (сполука 21); (R,S)-2-метокси-2-(3'-амінофеніл)оцтова кислота (сполука 22); (R,S)-2-метокси-3-(3'-амінофеніл)пропіонова кислота (сполука 35); (R,S)-2-метокси-3-(4-амінофеніл)пропіонова кислота (сполука 34), а також енантіомерами, наприклад: (+)-2-S-метокси-3-(4-амінофеніл)пропіонова кислота (сполука 34); (-)-2-R-метокси-3-(4-амінофеніл)пропіонова кислота (сполука 34).
20

25 Інші рацемічні суміші сполук, що передбачаються включають: наприклад, (±)-2-гідрокси-2-(3'-амінофеніл)оцтову кислоту (сполука 10); (±)-2-гідрокси-2-(4'-амінофеніл)оцтову кислоту (сполука 11); (±)-2-гідрокси-3-(4'-амінофеніл)пропіонову кислоту (сполука 21); (±)-2-метокси-2-(3'-амінофеніл)оцтову кислоту (сполука 22); (±)-2-метокси-3-(3'-амінофеніл)пропіонову кислоту (сполука 35); (±)-2-метокси-3-(4-амінофеніл)пропіонову кислоту (сполука 34), а також енантіомерами, наприклад: (+)-2-S-метокси-3-(4-амінофеніл)пропіонову кислоту (сполука 34); (-)-2-R-метокси-3-(4-амінофеніл)пропіонову кислоту (сполука 34).

11); (\pm)-2-гідрокси-3-(4'-амінофеніл)пропіонову кислоту (сполука 21) і (\pm)-2-метокси-2-(3'-амінофеніл)оцтову кислоту (сполука 22).

Додаткові сполуки, які передбачаються для використання в описаних способах: 5-аміносаліцилогідроксामова кислота (сполука 5); 3-диметиламіносаліцилова кислота (сполука 6); 2-метокси-4-амінобензойна кислота (сполука 7); 2-метокси-5-амінобензойна кислота (сполука 8); 5-метиламіносаліцилова кислота (сполука 9); 4-метиламіносаліцилова кислота (сполука 12); 4-ацетиламіносаліцилова кислота (сполука 16); 2-етокси-4-амінобензойна кислота (сполука 18); 2-етокси-5-амінобензойна кислота (сполука 19); 4-диметиламіносаліцилова кислота (сполука 24); 2-етокси-4-амінобензоилгідроксामова кислота (сполука 25); 6-гідроксихінолін-5-карбонова кислота (сполука 27); 2-(2-пропіл)окси-4-амінобензойна кислота (сполука 30); 4-(1-піперазинил)саліцилова кислота (сполука 41); (R,S)-5-оксахінолін-6-карбонова кислота (сполука 15); 6-метоксихінолін-5-карбонова кислота (сполука 36); 6-метокси-1,2,3,4-тетрагідрохіноін-5-карбонова кислота (сполука 37); 5-діізопропіламіносаліцилова кислота (сполука 38); і 4-діізопропіламіносаліцилова кислота (сполука 42).

Способи отримання передбачуваних сполук, наприклад, можуть бути знайдені в WO2007/010516 і WO2007/010514, кожний з яких даним повністю включений за допомогою посилання.

Терапевтичне застосування

До складу даного опису входять способи профілактики або зниження колоректального канцерогенезу або колоректального раку. Такі способи можуть полягати з введення пацієнту, наприклад, пацієнту з ризиком колоректального раку, фармацевтичної композиції, що містить хемопревентивний агент, такий як тут описано, наприклад, сполуки 17, 29, 39 або 34. Пацієнти з ризиком колоректального раку або колоректального канцерогенезу можуть включати пацієнтів з виразковим колітом, запальною хворобою кишечника або хворобою Крона. Пацієнти з ризиком також можуть включати пацієнтів з діагностованими в ранньому віці хворобою Крона або колітом, широким і/або тяжким захворюванням кишечника, пацієнтів з наявністю первинного склерозуючого холангіту, і/або пацієнтів, які мають сімейний анамнез раку.

Пацієнти, піддані лікуванню з використанням вищезгаданих способів, можуть мати або можуть не мати виявлений колоректальний рак. У інших варіантах здійснення, до первинного введення або в ході курсу введення описаної тут сполуки, у пацієнта може бути присутньою або не бути присутньою частота спонтанних мутацій карциномних клітин ободової кишки. У деяких варіантах здійснення, пацієнт має щонайменше 5%, 10%, 20%, 30%, 40% або навіть 50% або більше зниження швидкості мутації карциномних клітин ободової кишки, що знаходяться у пацієнта після введення описаної сполуки, наприклад, після 1 дня, 2 днів, 1 тижня, 1 місяця або 6 місяців або більше. Без зв'язку з якою-небудь теорією, описані тут сполуки можуть знижувати швидкість мутації за рахунок взаємодії з клітинними механізмами, що беруть участь в розвитку в ході клітинного циклу. Такий розвиток може приводити до сповільнення процесів, таких як реплікація ДНК (фаза S) і/або цитокінез (мітоз), при настанні контрольної точки клітинного циклу, що буде давати клітині можливість або відновити пошкодження, які може мати ДНК, або піддатись апоптозу. У обох випадках, це буде запобігати накопиченню мutowаних або пошкоджених клітин, і буде приводити до підтримки цілісності ДНК.

Також в даному винаході передбачається спосіб відстрочки клінічного прояву колоректальної пухлини або солідної пухлини (наприклад, карциноми грудей, простати, легкого і гепатоцелюлярної карциноми) у пацієнта, наприклад, пацієнта з ризиком колоректального раку, що включає введення пацієнту ефективної кількості описаної тут хемопревентивної сполуки, наприклад, сполуки 17, 29, 39 або 34. Введення такої сполуки, наприклад, може бути щонайменше щоденним. Відстрочка клінічного прояву колоректальної пухлини у пацієнта внаслідок введення описаної тут сполуки, наприклад, може бути щонайменше 6 місяців, 1 рік, 18 місяців або навіть 2 роки або більше в порівнянні з пацієнтом, який не приймав хемопревентивної сполуки, такої як описано тут.

Також, до складу даного винаходу входять способи профілактики або зниження солідних пухлин або аденокарцином, таких як карциноми грудей, шийки матки, підшлункової залози, простати і/або гепатоцелюлярної карциноми. Такі способи можуть включати введення пацієнту, наприклад, пацієнту з ризиком таких видів раку, фармацевтичної композиції, що містить хемопревентивний агент, такий, як описаний тут, наприклад, описані тут сполуки 17, 29, 39 або 34.

Також передбачається спосіб лікування пацієнта, який страждає на захворювання, при якому корисним є зниження вільних радикалів кисню, наприклад, аутоімунні, серцево-судинні шкірні розлади і/або порушення волоссяного покриву, що включає введення описаної тут сполуки (наприклад, формули I, IIa або IIb).

Наприклад, передбачається спосіб лікування втрати волосся у пацієнта, який страждає на небажану втрату волосся, де спосіб включає введення ефективної кількості композиції, що містить описану сполуку, наприклад, сполуку формули I, IIa або IIb (наприклад, сполуки 17, 28, 29, 34 або 14). Така композиція може бути введена місцево. Для лікування втрати волосся була використана супероксиддисмутаза, і у варіанті здійснення для використання в способах терапії

росту волосся і/або зниження втрати волосся передбачаються описані сполуки, які мають властивості супероксиддисмутази, наприклад, такі сполуки, які при введенні пацієнту, наприклад, місцево, можуть збільшувати розмір волоссяної фолікули і/або збільшувати швидкість росту волосся. Передбачаються способи лікування вогнищевої алопеції, андрогенної алопеції і/або телогенового випадання.

Описаний спосіб захисту і/або покращення при пошкодженні вільними радикалами шкіри, що включає введення, наприклад, місцеве введення, ефективної кількості композиції, яка містить описану тут сполуку, наприклад, сполуку формули I, IIa або IIb, наприклад, сполуку 17, 28, 29, 34 або 14. Супероксиддисмутаза, наприклад, відома для таких терапій (наприклад, дивіться J. Cell. Mol. Med. 8 (1): 109-116, (2007): "Topical superoxide dismutase reduces post-irradiation breast cancer fibrosis"; J. Derm Sci. Suppl 2(1) S65-S74, (2006)).

Наприклад, описані сполуки можуть бути використані для зниження або покращення рубцювання шкіри, загоєння ран і опіків, захисту шкіри від УФ випромінювання, і/або загоєння шкіри від впливу УФ випромінювання. Наприклад, описані сполуки можуть бути використані для зниження фіброзу після опромінення. Також передбачаються способи обробки тонких зморшок, зморшок або нерівностей поверхні шкіри, що включають, наприклад, місцеве введення ефективної кількості композиції, що містить описану тут сполуку, наприклад, сполуку формули I, IIa або IIb (наприклад, сполуки 17, 28, 29, 34 або 14).

Також пропонуються способи лікування дерматологічних патологічних станів, такі як лікування щонайменше одного з: вульгарні вугри, вугри-комедони, поліморфні вугри, червоні вугри, вузликово-кістозні вугри, кульовидні вугри, старечі вугри, вторинні вугри, сонячні вугри, медикаментозні вугри або професійні вугри, іхтіози, хвороба Дар'є, ороговіння долонь або підшов, шкірний, слизовий або нігтьовий псоріаз, ураження шкіри через вплив УФ випромінювання, старіння шкіри, фотоіндукований або віковий, або актинічна пігментація або ороговіння, вугрова гіперсеборея, проста себорея або себорейний дерматит, порушення рубцювання або розтяжки, що включає введення ефективної кількості описаної сполуки. Також передбачається спосіб лікування атонічного дерматиту. Композиція може бути введена перорально або місцево.

Супероксид залучений до вікових хвороб, таких як діабет, катаракта, нейродегенеративні захворювання, такі як хвороба Альцгеймера і хвороба Паркінсона, дегенерація жовтої плями, ретинальні виразки і/або ретинальні васкуліти, і рак простати. Наприклад, дивіться "Antioxidants, diabetes and endothelial dysfunction". Cardiovascular Research, 47(3) 457-464, 2000; Role of anti-oxidant enzymes superoxide dismutase and catalase in the development of cataract: study of serum levels in patients with senile and diabetic cataracts", J Indian med Assoc. 104(7): 394, 396-7, 2006; "Oxidative stress hypothesis in Alzheimer's disease", Free Radical Biology and Medicine, 23(1): 134-147, 1997; "Oxidative mechanisms in nigral cell death in Parkinson's disease". Mov Disord. 1998; "Involvement of oxidative and nitrosative stress in promoting retinal vasculitis in patients with Eales' disease" Clinical Biochemistry, 36(5): 377-385, 2003. У даному винаході передбачаються способи лікування таких вікових хвороб, як, наприклад, діабет, катаракта, нейродегенеративні захворювання, такі як хвороба Альцгеймера і хвороба Паркінсона, дегенерація жовтої плями, ретинальні виразки і/або ретинальні васкуліти, і що включають введення описаних сполук. Наприклад, в даному винаході пропонуються способи покращення, зниження ефектів або профілактики дегенерації жовтої плями, що включають введення сполуки, представленої формулою I, IIa або IIb (наприклад, сполуки 17, 28, 29 або 34).

У варіанті здійснення, пропонуються способи лікування окиснювального стресу у потребуючих цього пацієнтів, що включають введення описаних тут сполук. Наприклад, забезпечується спосіб лікування гіпоксії, що включає введення потребуючому пацієнту описаної тут сполуки.

Окиснювальний стрес може бути, наприклад, результатом метаболічних реакцій, що використовують кисень, і в деяких варіантах, може характеризувати порушення в стан рівноваги систем прооксидант/антиоксидант в інтактних клітинах. Окиснювальний стрес, наприклад, залучений до серцевих і судинних розладів і захворювань, таких як хронічна коронарна недостатність, артеріосклероз, застійна серцева недостатність, стенокардія, атеросклероз, інфаркт міокарда, інсульт і гіпертрофія міокарда. Наприклад, пропонується спосіб лікування або інгібування ішемічного пошкодження або пов'язаного з реперфузією пошкодження у

потребуючого цього пацієнта, що включає введення пацієнту композиції, що містить ефективну кількість сполуки формули I, IIa або IIb. У даному винаході пропонуються способи лікування таких серцевих і/або судинних розладів у потребуючого пацієнта, що включають введення описаної сполуки, наприклад, сполуки, представлені формулою I, IIa або IIb. Також

5 пропонується спосіб лікування хронічного обструктивного захворювання легень, що включає введення описаної сполуки, сполуки, представлені формулою I, IIa або IIb, наприклад, сполук 17, 28, 29, 34 або 14.

Також передбачаються способи лікування аутоімунного порушення, способи лікування хвороби Аддісона, хронічного тиреоїдиту, дерматоміозиту, базедової хвороби, множинного склерозу, системного червоного вовчака, псоріазу або ревматоїдного артриту, що включають введення потребуючому пацієнту ефективної кількості сполуки формули I або, наприклад, сполук 17, 28, 29, 34 або 14.

У основному, терапевтично ефективна кількість активного компонента буде знаходитися в діапазоні приблизно від 0,1 мг/кг до приблизно 100 мг/кг, необов'язково, від приблизно 1 мг/кг до приблизно 100 мг/кг, необов'язково, приблизно від 1 до 10 мг/кг. Кількість, яка вводиться, буде

15 залежати від змінних чинників, таких як тип і ступінь захворювання, або симптоми, які необхідно вилікувати, загальний стан здоров'я конкретного пацієнта, відносна біологічна активність білка, що зв'язується, до якого здійснюється доставка, склад білка, що зв'язується, наявність і вид допоміжної речовини в композиції, і спосіб введення. Початкова введена доза може бути збільшена вище верхньої межі для швидкого досягнення необхідної концентрації в крові або

20 тканині, або початкова доза може бути менша оптимальної, і добова доза може поступово збільшуватися протягом курсу лікування в залежності від конкретної ситуації. Доза для людини може бути оптимізована, наприклад, в ході звичайного дослідження із збільшенням дози Фази I, починаючи з 0,5 до 20 мг/кг. Частота введення дози може змінюватися в залежності від таких

25 факторів, як спосіб введення, кількість дозування і стани захворювання, яке необхідно вилікувати. Типові частоти введення дози включають один раз на день, один раз на тиждень і один раз на два тижні.

Передбачаються препарати або композиції, що містять описану сполуку, і вони звичайно містять сполуку і фармацевтично прийнятний носій.

Композиції даного винаходу можуть бути введені різними способами, в залежності від їх передбачуваного застосування, що відомо в галузі техніки. Наприклад, якщо композиції даного винаходу призначені для перорального введення, то вони можуть бути отримані у вигляді таблеток, капсул, гранул, порошків або сиропів. З іншого боку, композиції даного винаходу

35 можуть бути введені парентерально у вигляді ін'єкцій (внутрішньовенно, внутрішньом'язово або підшкірно), препаратів для краплинного вливання або супозиторіїв. Для введення через слизову оболонку ока, композиції даного винаходу можуть бути отримані у вигляді очних крапель або очних мазей. Такі композиції можуть бути отримані традиційними способами, і, при необхідності, композиції можуть бути змішані з будь-якими звичайними добавками, такими як ексципієнт, зв'язувальна речовина, дезінтегруючий агент, лубрикант, коригуюча речовина, солюбілізуючий

40 компонент, суспендуюча добавка, емульгатор або покриття.

У композиціях винаходу, що розглядається, в отриманих препаратах можуть бути присутніми зволожуючі речовини, емульгатори і лубриканти, такі як лаурилсульфат натрію і стеарат магнію, а також забарвлюючі добавки, регулятори вивільнення, покриття, підсолоджувачі, смакові і ароматизуючі добавки, консерванти і антиоксиданти.

Композиції, що розглядаються, можуть бути придатні для перорального, назального, місцевого (включаючи букальне і сублінгвальне), ректального, вагінального, аерозольного і/або парентерального введення. Композиції можуть зручно знаходитися у вигляді одиничної дозованої форми, і можуть бути отримані за рахунок будь-яких способів, добре відомих в галузі фармацевтики. Кількість композиції, яка може бути об'єднана з речовиною носія для отримання

50 одиничної дози, змінюється в залежності від суб'єкта, якого необхідно вилікувати, і конкретного способу введення.

Способи отримання таких препаратів включають стадію змішування композицій даного винаходу з носієм і, необов'язково, одним або декількома допоміжними компонентами. У загальному випадку, препарати отримують за рахунок однорідного і ретельного змішування

55 агентів з рідкими носіями, або дрібнодисперсними твердими носіями, або обома носіями, і потім, при необхідності, за рахунок надання форми продукту.

Препарати, придатні для перорального введення, можуть бути в формі капсул, облаток, пілюлей, таблеток, пастилок (з використанням ароматизованої основи, звичайно сахарози і камеді або трагаканту), порошків, гранул, або у вигляді розчинів або суспензій у водній або

60 неводній рідині, або у вигляді емульсії типу «масло у воді» або «вода в маслі», або у вигляді

еліксиру або сиропу, або у вигляді пастилок (з використанням інертної основи, такої як желатин і гліцерин або сахароза і камедь), кожна з яких містить попередньо визначену кількість використовуваної композиції в них, як активний компонент. Композиції даного винаходу також можуть бути введені у вигляді болюсу, електуарію або пасти.

5 У твердих дозованих формах для перорального введення (капсули, таблетки, пілюлі, таблетки з плівковим покриттям, таблетки з цукровим покриттям, порошки, гранули і т. п.), використовувана композиція змішується з одним або декількома фармацевтично прийнятними носіями, такими як цитрат натрію або фосфат дикальцію, і/або будь-якими компонентами з наступних: (1) наповнювачі або розріджувачі, такі як крохмаль, лактоза, сахароза, глюкоза, маніт і/або саліцилова кислота; (2) зв'язувальні речовини, такі, наприклад, як карбоксиметилцелюлоза, альгінати, желатин, полівінілпіролідон, сахароза і/або камедь; (3) зволожувачі, такі як гліцерин; (4) дезінтегруючі агенти, такі як агар-агар, карбонат кальцію, картопляний або маніоковий крохмаль, альгінова кислота, деякі силікати і карбонат натрію; (5) уповільнювачі тужавіння розчину, такі як парафін; (6) прискорювачі всмоктування, такі як четвертинні амонійні сполуки; (7) змочувальні агенти, наприклад, такі як, ацетиловий спирт і гліцеролмоностеарат; (8) абсорбенти, такі як каолін і бентонітова глина; (9) лубриканти, такі як тальк, стеарат кальцію, стеарат магнію, тверді поліетиленгліколі, лаурилсульфат натрію і їх суміші; і (10) забарвлюючі агенти. У разі капсул, таблеток і пілюль композиції також можуть містити буферні речовини. Тверді композиції схожого типу також можуть використовуватися як наповнювачі в м'яких і твердих желатинових капсулах з використанням таких ексципієнтів, як лактоза або молочний цукор, а також високомолекулярні поліетиленгліколі і т. п.

Препарати і композиції можуть включати мікронізовані кристали описаних сполук. Мікронізація може бути проведена окремо на кристалах сполук або на суміші кристалів і частині або всіх фармацевтичних ексципієнтів або носіїв. Середній розмір частинок мікронізованих кристалів описаних сполук, наприклад, може бути приблизно від 5 до приблизно 200 мікрон або приблизно від 10 до приблизно 110 мікрон.

Таблетка може бути отримана пресуванням або формуванням, необов'язково, з одним або декількома допоміжними компонентами. Пресовані таблетки можуть бути отримані з використанням зв'язувальної речовини (наприклад, желатин або гідроксипропілметилцелюлоза), лубриканта, інертного розріджувача, консерванту, дезінтегранта (наприклад, натрію гліколят крохмалю або поперечнозшита натрійкарбоксиметилцелюлоза), поверхнево-активного або диспергуючого агента. Формовані таблетки можуть бути отримані формуванням суміші використовуваної композиції, змоченої інертним рідким розріджувачем, у прийнятній машині. Таблетки і інші тверді дозовані форми, такі як таблетки з плівковим покриттям, таблетки з цукровим покриттям, капсули, пілюлі і гранули, необов'язково, можуть бути зроблені або отримані з покриттями або оболонками, такими як ентросолубільне покриття, і іншими покриттями, добре відомими в галузі фармацевтичних композицій.

Рідка дозована форма для перорального введення включає фармацевтично прийнятні емульсії, мікроемульсії, розчини, суспензії, сиропи і еліксири. Крім використовуваної композиції, рідкі дозовані форми можуть містити звичайно використовувані в області техніки інертні розріджувачі, такі, наприклад, як, вода або інші розчинники, солюбілізуючі засоби і емульгатори, такі як етиловий спирт, ізопропіловий спирт, етилкарбонат, етилацетат, бензиловий спирт, бензилбензоат, пропіленгліколь, 1,3-бутиленгліколь, олії (зокрема, бавовняна, арахісова, кукурудзяна, пшеничних зародків, оливкова, рицинова і кунжутна олії), гліцерин, тетрагідрофуриловий спирт, поліетиленгліколі і складні ефіри жирних кислот сорбітану, циклодекстрини і їх суміші.

Крім використовуваної композиції, суспензії можуть містити суспендуючі агенти, такі, наприклад, як, етоксировані ізостеарилові спирти, поліоксіетиленсорбітол і складні ефіри сорбітану, мікрокристалічну целюлозу, метагідроксид алюмінію, бентоніт, агар-агар, і трагакант, і їх суміші.

Препарати для ректального або вагінального введення можуть бути присутніми у вигляді супозиторіїв, які можуть бути отримані за рахунок змішування використовуваної композиції з одним або декількома прийнятними подразнювальними ексципієнтами або носіями, наприклад, що включають кокосову олію, поліетиленгліколь, супозиторний віск або саліцилат, і які є твердими при кімнатній температурі, але рідкими при температурі тіла і, отже, будуть плавитися в порожнині організму і вивільняти активний компонент. Препарати, які придатні для вагінального введення, також включають песарії, тампони, креми, гелі, пасти, піни або спреї, що містять такі носії, які відомі як прийнятні в даній галузі техніки.

Дозовані форми для трансдермального або місцевого введення використовуваної композиції включають порошки, спреї, мазі, пасти, креми, лосьйони, гелі, розчини, пластири і засоби для інгаляцій. Активний компонент може бути змішаний при стерильних умовах з фармацевтично прийнятним носієм і з будь-якими консервантами, буферами або пропелентами, які можуть бути необхідними.

Мазі, пасти, креми і гелі, крім використовуваної композиції, можуть містити ексципієнти, такі як тваринні і рослинні жири, масла, віск, парафіни, крохмаль, трагакант, похідні целюлози, поліетиленгліколи, силікони, бентоніти, кремнієва кислота, тальк і оксид цинку, або їх суміші.

Порошки і спреї, крім використовуваної композиції, можуть містити ексципієнти, такі як лактоза, тальк, кремнієва кислота, гідроксид алюмінію, силікати кальцію і поліамідний порошок або суміші даних речовин. Додатково спреї можуть містити різні пропеленти, такі як хлорфторвуглеводні і леткі незаміщені вуглеводні, такі як бутан і пропан.

Крім цього, композиції і сполуки даного винаходу можуть бути введені за допомогою аерозолі. Це здійсненне за рахунок отримання водного аерозолі, ліпосомальної композиції або твердих частинок, що містять сполуку. Можуть бути використані неводні (наприклад, фторвуглеводневий пропелент) суспензії. Можуть бути використані ультразвукові інгалятори, оскільки вони мінімізують механічний вплив на агент, що може приводити до деградації сполук, що містяться у використовуваних композиціях.

Звичайно, водний аерозоль отримують за рахунок змішування водного розчину або суспензії використовуваної композиції разом з традиційним фармацевтично прийнятними носіями і стабілізаторами. Носії і стабілізатори варіюються в залежності від вимог конкретної використовуваної композиції, але звичайно включають неіонні поверхнево-активні речовини (Твіни, Пльороніки або поліетиленгліколи), нетоксичні білки, такі як сироватковий альбумін, складні ефіри сорбітану, олеїнова кислота, лецитин, амінокислоти, такі як гліцин, буферні речовини, солі, цукри або цукрові спирти. Аерозолі в основному отримують з ізотонічних розчинів.

Фармацевтичні композиції даного винаходу, придатні для парентерального введення, містять використовувану композицію в комбінації з одним або декількома фармацевтично прийнятними стерильними ізотонічними водними або неводними розчинами, дисперсіями, суспензіями або емульсіями, або стерильні порошки, які можуть бути перетворені в стерильні розчини або дисперсії для ін'єкцій безпосередньо перед використанням, які можуть містити антиоксиданти, буферні речовини, бактеріостатичні засоби, розчини, які роблять склад ізотонічним крові передбачуваного пацієнта, або суспендуючі або загущувальні компоненти.

Приклади прийнятних водних і неводних носіїв, які можуть бути використані в фармацевтичних композиціях даного винаходу, включають воду, етанол, поліолі (такі як гліцерин, пропіленгліколь, поліетиленгліколь, і т. п.), і їх прийнятні суміші, рослинні олії, такі як оливкова олія, і органічні складні ефіри для ін'єкцій, такі як етилолеат і циклодекстрини. Прийнятна текучість може бути витримана, наприклад, за рахунок використання речовин для покриття, таких як лецитин, за рахунок витримування необхідного розміру частинок у разі дисперсій, і за рахунок використання поверхнево-активних сполук. Ефективність лікування композиціями, що розглядаються, може бути визначена різними способами, відомими фахівцям в даній галузі техніки.

У описі, де описані композиції, які містять, включають або мають конкретні компоненти, мається на увазі, що композиції також практично складаються з або складаються з перерахованих компонентів. Аналогічно, якщо процес описаний, як такий, що має, включає, або що містить конкретні стадії процесу, процес також практично складається з або складається з перерахованих стадій процесу. За винятком тих місць, де вказане інше, порядок стадій або порядок проведення певних дій не має значення доти, поки зберігається придатність до працездатності винаходу. Більш того, якщо не вказане інше, дві або більше стадії або дії можуть бути проведені одночасно.

ПРИКЛАДИ

Приклад 1. Акцентування супероксидних радикалів

Сполуки 17 і 39 досліджують на їх здатність до акцентування супероксидних радикалів (O_2^-), вивільнених активованими нейтрофілами (ПМН) з використанням стандартизованого аналізу O_2^- . Коротко, 1×10^6 свіжовиділених нейтрофілів активують з форболміристатацетатом (ФМА) за відсутності або в присутності сполук (кожна 5 мМ). Через 30 хвилин після активації вимірюють вивільнення O_2^- за допомогою посиленої люцигеніном хемілюмінесценції на люмінометрі. Як контроль використовують 5-ASA (5-аміносаліцилову кислоту) і супероксиддисмутазу (СОД). Експерименти проводять тричі.

При 5 мМ сполука 17 діє як сильний акцептор супероксидних радикалів (5% контролі), будучи такою ж по активності, як суміш супероксиддисмутази і каталази. Сполука 39 має аналогічні акцепторні властивості, як і 5-ASA, як показано на фіг. 1.

Приклад 2. Акцентування супероксидних радикалів

Сполуки 14 і 34 досліджують на їх здатність до акцентування супероксидних радикалів (O_2^-), вивільнених активованими нейтрофілами (ПМН) з використанням стандартизованого аналізу O_2^- , аналогічно прикладу 1. Як донори O_2^- використовують активовані нейтрофіли (ПМН). Коротко, 1×10^6 свіжовиділених нейтрофілів активують з 100 нМ форболміристатацетату (ФМА). Вивільнення вимірюють через кожні 15 хвилин протягом 90-хвилинного періоду за допомогою посиленої люцигеніном хемілюмінесценції на люмінометрі. Як контроль використовують як неактивовані ПМН, так і активовані супероксиддисмутазою ПМН (2000 од./мл СОД). Експерименти проводять тричі.

При досліджуваних концентраціях обидві сполуки виявляють значні акцепторні властивості. На фіг. 2А відображені результати для сполуки 14, і на фіг. 2В відображені результати для сполуки 34.

Приклад 3. Правильність реплікації

Для дослідження, чи будуть сполуки покращувати правильність реплікації, використовують аналіз, оснований на посиленому зеленому флуоресцентному білку, для визначення змін в швидкості мутацій при інкубації з різними концентраціями сполук. Коротко, 1×10^3 EGFP-негативних клітин НСТ116 А2.1 сортують в 24-ямові планшети FACS Aria. Через 24 години клітини обробляють сполуками протягом 7 днів, і фракцію мутантних форм вимірюють з допомогою проточної цитометрії.

Сполука 17 впливає на клітинний ріст вже при низьких концентраціях, починаючи від 1,25 мМ. Несподівано, сполука 17 приводить до 50% зниження проміжних мутантних клітин (популяція М1) при концентрації 5 мМ. Більше того, сполука 17 приводить приблизно до 30% зниження дефінітивних мутантних клітин (популяція М2) при концентрації в діапазоні від 2,5 до 5 мМ (фіг. 3А).

Фіг. 3В показує, що сполука 28 не надає значних змін при концентраціях до 1 мМ. Сполука 39 знижує клітинний ріст при 20 мМ, але не знижує фракцію мутантних форм М1 або М2. Навпаки, обробка 20 мМ сполука 39 приводить до збільшення М1 (фіг. 3С), в порівнянні з ефектом аспірину.

Серед досліджених сполук 17, 28 і 39, сполука 17 виявляє позитивні ефекти на правильність реплікації клітин НСТ116, приховуючи (приблизно) 13 повторів. Даний ефект спостерігається не тільки в проміжній фракції мутантних клітин М1, але також і в дефінітивних мутантних клітинах М2. Сполука 17 також є найсильнішим акцептором. Мабуть, таке зниження М1 або М2 не залежить від затримки в S-фазі (як це спостерігається з 5-ASA; Luciani G, Gastroenterology 2007).

Приклад 4

Для визначення відмінностей в швидкості мутацій при інкубації з різними концентраціями описаних сполук, і для дослідження, чи будуть сполуки покращувати правильність реплікації, використовують аналогічний прикладу 3 аналіз, оснований на посиленому зеленому флуоресцентному білку. Для визначення в швидкості мутацій при (приблизно) 13 повторях при інкубації з різними концентраціями сполук використовують аналіз, оснований на посиленому зеленому флуоресцентному білку. Коротко, 1×10^3 EGFP-негативних клітин НСТ116 А2.1 сортують в 24-ямові планшети FACS Aria. Через 24 години клітини обробляють сполуками протягом 7 днів. Загальну кількість клітин (с) і фракцію EGFP-позитивних клітин (фракція мутантних клітин (MF)) вимірюють за допомогою проточної цитометрії. Швидкість мутації ($m/(CA)_{13}$ /покоління (gen) оцінюють по $m=MF/(gen+1)$ і $gen=\log_2 (c/1000 \times \text{ефективність клонування})$. Розрізняють проміжні мутантні (М1) і дефінітивні мутантні (М2) клітини.

Як показано на фіг. 4, сполука 39 значно знижує число клітин М1, що відображає популяцію клітин безпосередньо після полімеразної помилки в MMR-дефіцитних клітинах НСТ116, починаючи з концентрації 10 до 40 мМ ($p < 0,05$). Також є значне зниження в постійній мутантній популяції М2 при 40 мМ.

Приклад 5. Аналіз клітинного циклу

Для аналізу зміни клітинного циклу клітин НСТ116 і НТ29 застосовують фарбування БДУ при 72-годинній обробці сполукою 39. Дані відображають середні значення з незалежних експериментів (* означає $p < 0,05$ в порівнянні з контролем).

Сполука 39 (10-40 мМ) не спричиняє значної зміни в розподілі клітинної популяції по фазах мітотичного циклу клітин НСТ116. Клітини НТ29 показали помірне збільшення популяції в фазі

G2 (змінюючись від 6,7 до 13,6%, $p < 0,05$), що супроводжувалося зниженням популяції в фазі G1 (змінюючись від 52,7 до 44,9%, $p < 0,05$) (фіг. 5A і 5B).

Приклад 6. Проліферація клітин

Вивчають інгібуючий ефект сполуки 34 на клітинну проліферацію з використанням МТТ-тесту. Коротко, 5×10^3 клітини НСТ116, НСТ116+chr3, НТ29 і Lovo інкубують протягом 72 годин в 96-ямкових планшетах з різними концентраціями. Сполука 34 розчинна в IMDM. Готують вихідні розчини по 100 мМ, і рН доводять до 7,4.

На фіг. 6 показано, що сполука 34 має IC_{50} при 30-40 мМ в залежності від типу клітин.

Включення в опис винаходу за допомогою посилання

Повний опис кожного із згаданих патентних документів і наукових статей включений за допомогою посилання для будь-яких цілей.

Еквіваленти

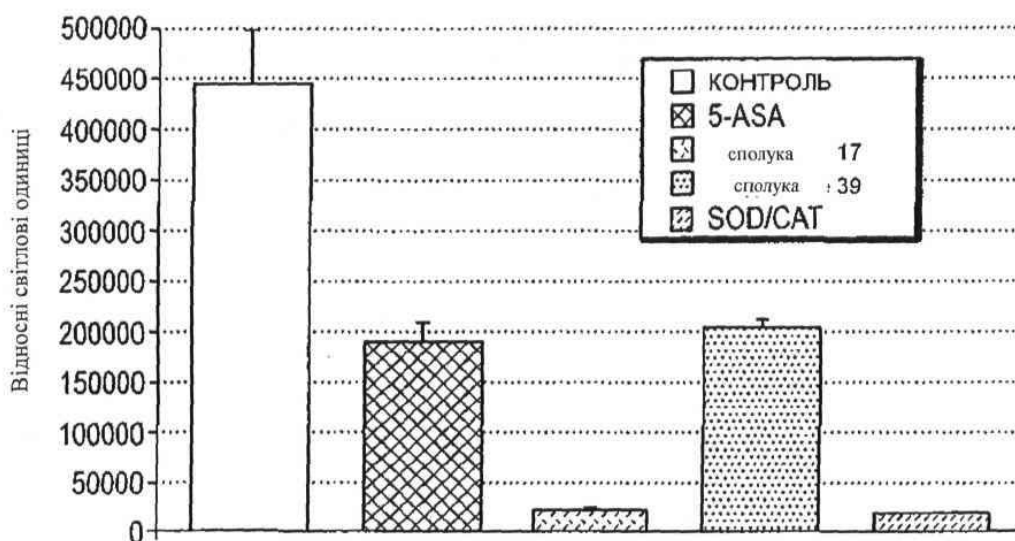
Винахід може бути здійснений в інших конкретних формах без відхилення від його суті або істотних особливостей. Отже, попередні варіанти здійснення у всіх відношеннях повинні розглядатися як пояснювальні, а не як обмежувальні описаний тут винахід. Таким чином, об'єм винаходу вказаний за допомогою прикладеної формули винаходу, а не попереднього опису, і всі зміни, які підпадають під значення і діапазон, еквівалентні формулі винаходу, повинні бути включені тут.

20

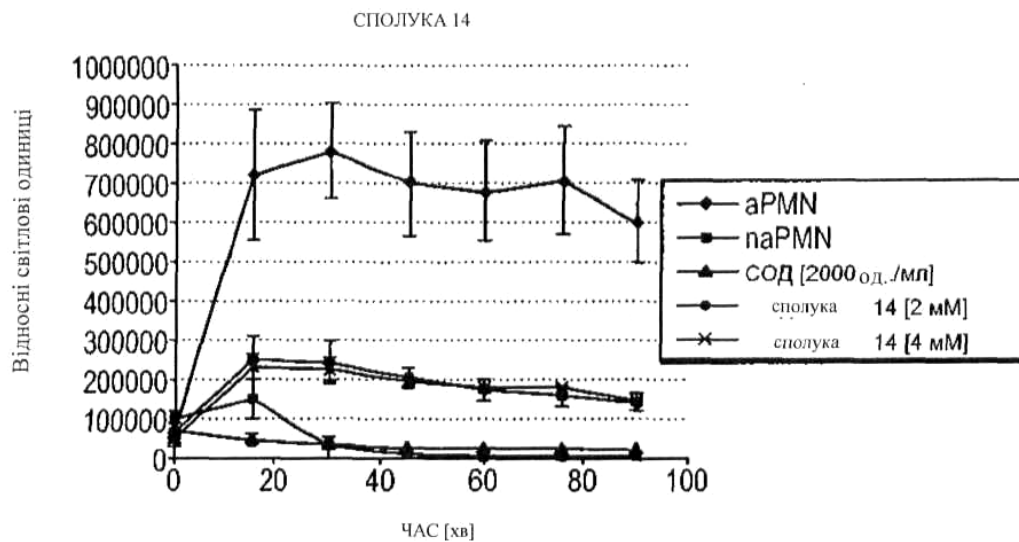
ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Спосіб лікування псоріазу, за яким пацієнту, який потребує цього, вводять ефективну кількість 2-метоксі-3-(4'-амінофеніл)пропіонової кислоти (сполука 34) або її фармацевтично прийнятної солі або стереоізомера.
2. Спосіб за п. 1, де сполуку вводять місцево.

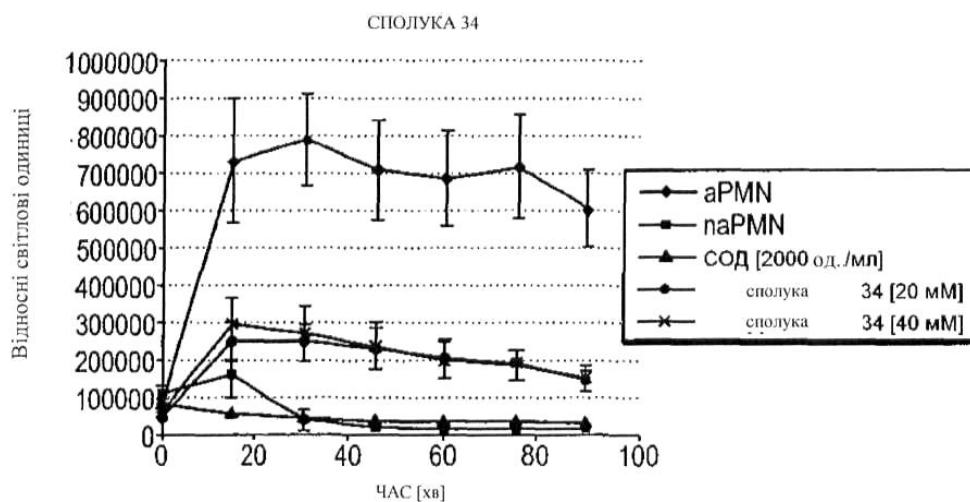
25



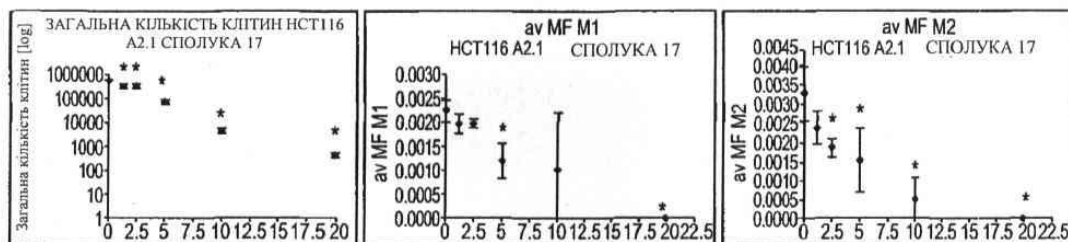
Фіг. 1



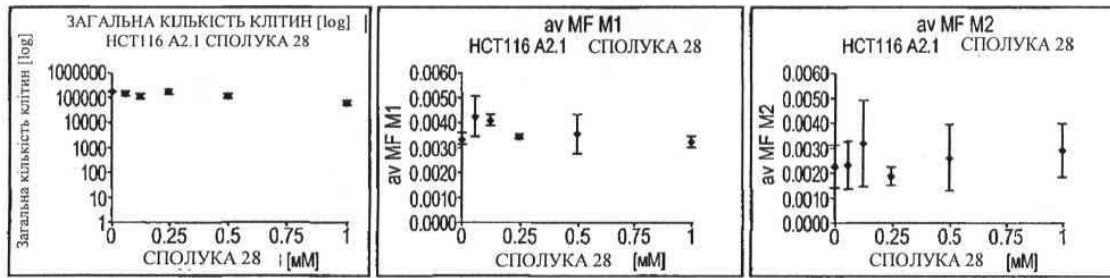
Фіг. 2А



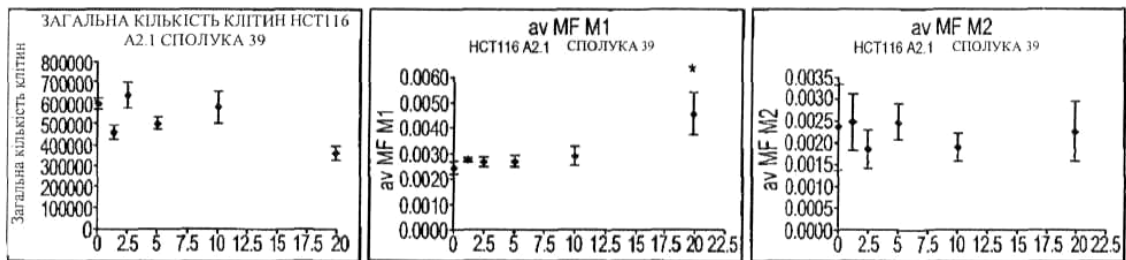
Фіг. 2В



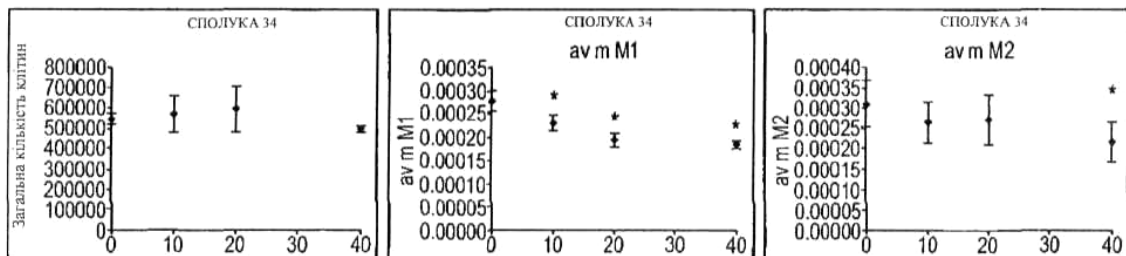
Фіг. 3А



Фіг. 3В

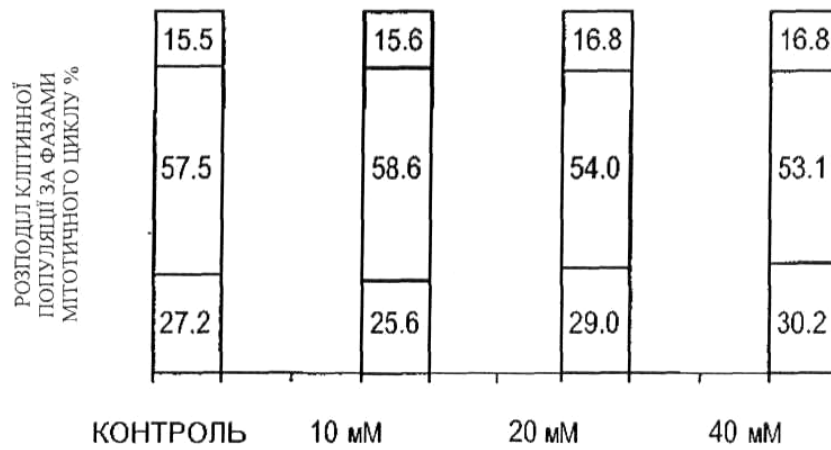


Фіг. 3С

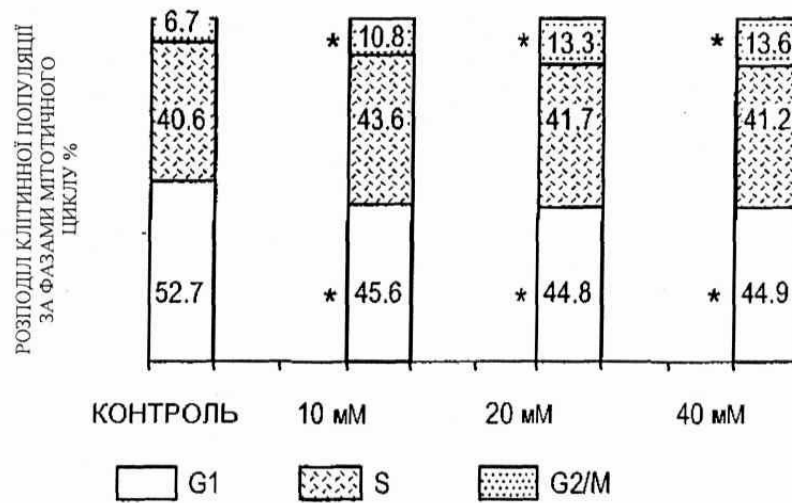


Фіг. 4

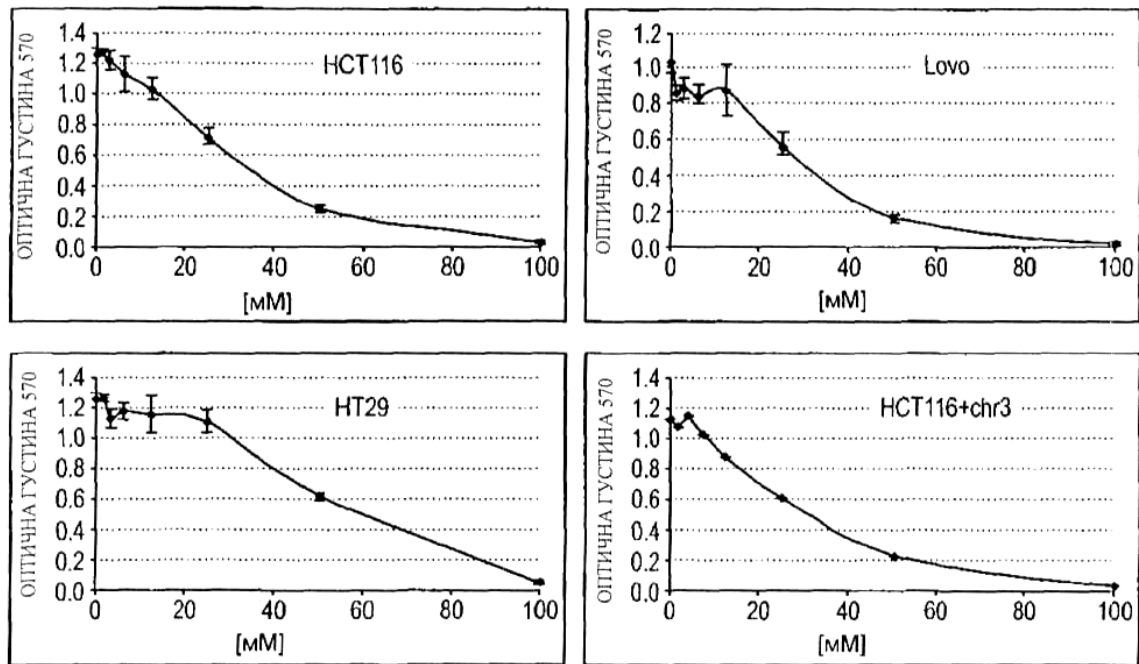
СПОЛУКА 34 [HCT116]



Фіг. 5А



Фіг. 5В



Фіг. 6

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601