



УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **103791**

(13) **C2**

(51) МПК

A61K 31/4035 (2006.01)

A61K 31/42 (2006.01)

A61K 31/4409 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61K 31/70 (2006.01)

A61P 31/06 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: а 2011 10844	(72) Винахідник(и): Зелдіс Джером Б. (US), Каплан Гілла (US)
(22) Дата подання заявки: 09.02.2010	(73) Власник(и): СЕЛДЖИН КОРПОРЕЙШН, 86 Morris Avenue, Summit, NJ 07901, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 25.11.2013	(74) Представник: Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 61/151,467	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2007/108750 A1, 27.09.2007 WO 03/080049 A1, 02.10.2003 WO 01/45702 A1, 28.06.2001
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 10.02.2009	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US	
(41) Публікація відомостей про заявку: 12.12.2011, Бюл.№ 23	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.11.2013, Бюл.№ 22	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/US2010/023533, 09.02.2010	

(54) КОМПОЗИЦІЯ, ЩО ВКЛЮЧАЄ МОДУЛЯТОР PDE4, І СПОСІБ ЇЇ ЗАСТОСУВАННЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ, ПРОФІЛАКТИКИ АБО СУПРОВОДУ ТУБЕРКУЛЬОЗУ

(57) Реферат:

Винахід стосується способу лікування, профілактики або супроводу туберкульозу, що передбачає введення модулятора PDE4 або його фармацевтично прийнятної солі, сольвату, або стереоізомеру в комбінації з протитуберкульозним засобом.

UA 103791 C2

1. ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ, ДО ЯКОЇ НАЛЕЖИТЬ ВІНАХОД

У даному винаході розроблені способи лікування, профілактики і/або супроводу туберкульозу і споріднених розладів із застосуванням модуляторів PDE4. Крім того, в даному винаході розроблені фармацевтичні композиції і схеми їх введення, призначені для цього лікування, профілактики і/або супроводу.

2. ПЕРЕДУМОВИ ВІНАХОДУ

2.1 Туберкульоз

Туберкульоз (ТВ) є хронічною рецидивуючою інфекцією, викликану мікобактеріями, частіше за все в легенях. Після появи інфекції клінічний ТВ може розвиватися протягом декількох місяців або ж може не проявлятися протягом багатьох років. Як правило, туберкульозом іменують тільки захворювання, викликане *M. tuberculosis*, *M. bovis* або *M. africanum*, хоч інші мікобактерії можуть викликати захворювання, схожі з ТВ.

Туберкульоз прогресує через стадії первинної або початкової інфекції, латентної або прихованої інфекції і рецидивуючого або розвиненого ТВ. Значна частина первинних туберкульозних інфекцій залишається не виявленою, породжуючи латентну або приховану інфекцію. Первинний туберкульоз може залишатися активним протягом довільного часу, викликаючи клінічні ознаки ТВ в різних органах.

ТВ, як правило, лікують хіміотерапією, застосовуючи бактерицидні або бактериостатичні препарати. Однак лікування ТВ є складним, причому для виявлення інфекції потрібно 6 або більше місяців. Крім того, штамми, що викликають ТВ, як правило, включають бактерії, стійкі до медикаментозної терапії, і це приводить до того, що за первинним поліпшенням слідує рецидив симптомів. Отже, як і раніше, існує потреба в ефективному лікуванні ТВ і споріднених розладів.

2.2 Модулятори PDE4

У техніці відомого рівня були синтезовані і протестовані сполуки, що іменуються модуляторами PDE4. Ці сполуки ефективно інгібують вироблення TNF- α і IL-12 і чинять помірний інгібуючий вплив на індукований LPS IL-1 β . L. G.Corrall, et al., J.Immunol., 163: 380-386 (1999).

PDE4 є одним з основних ізоферментів з числа фосфодіестераз, який був виявлений в лініях мієлоїдних і лімфоїдних клітин людини. Цей фермент відіграє важливу роль в регулюванні клітинної активності за рахунок руйнування повсюдно поширеного вторинного месенджера cAMP і підтримки низьких внутрішньоклітинних рівнів cAMP. (Див. там же). Інгібування активності PDE4 спричиняє збільшення рівнів cAMP, що веде до модулювання хемокінезу і цитокінезу, в т.ч. до інгібування вироблення TNF- α , як в моноцитах, так і в лімфоцитах.

3. СУТЬ ВІНАХОДУ

У даному винаході розроблені способи лікування, профілактики і/або супроводу ТВ і/або інших розладів, які включають введення суб'єкту терапевтично або профілактично ефективної кількості модулятора PDE4 або його фармацевтично прийнятної солі, сольвату (наприклад, гідрату), стереоізомера або проліків, необов'язково в комбінації з одним або декількома стандартними способами лікування ТВ.

В одному з варіантів здійснення винаходу розроблене застосування одного або декількох модуляторів PDE4 в комбінації з одним або декількома хіміотерапевтичними засобами або іншими видами терапії, що застосовуються в даний час для лікування, профілактики і/або супроводу ТВ.

Крім цього, в даному винаході розроблені фармацевтичні композиції, дозовані лікарські форми і набори, що підходять для застосування в лікуванні, профілактиці і/або супроводі ТВ і інших розладів, які включають модулятор PDE4 або його фармацевтично прийнятну сіль, сольват, стереоізомер або проліки, необов'язково в комбінації з одним або декількома терапевтичними агентами.

4. ДОКЛАДНИЙ ОПИС ВІНАХОДУ

Сполуки, запропоновані в даному винаході, можуть діяти індивідуально або в комбінації з іншими лікарськими засобами для ефективного лікування, профілактики і/або супроводу різних типів ТВ і інших споріднених розладів. Не обмежуючись якою-небудь конкретною теорією, вважають, що інгібітори PDE4 проявляють свою дію за рахунок збільшення внутрішньоклітинних рівнів cAMP в різних лейкоцитах, включаючи Т-клітини, В-клітини, NK-клітини, нейтрофіли, моноцити, макрофаги, базофіли, еозинофіли і мастоцити. Крім того, PDE4 експресується в клітинах, що не є лейкоцитами, наприклад, в ендотеліальних клітинах, клітинах гладенької мускулатури, фібробластах і нейронах, які, як вважається, також роблять внесок в запалення.

Доступні в даний час протитуберкульозні лікарські засоби діють за рахунок їх здатності пригнічувати і/або знищувати мікроорганізми, що активно розмножуються, і тому вони менш ефективні проти бацил, що не реплікуються. Не обмежуючись якою-небудь конкретною теорією, вважають, що сильна імунна відповідь організму хазяїна може перевести деякі бацили

в стан, при якому не відбувається реплікація, і, тим самим, ненавмисно надати цим мікроорганізмам великої здатності протистояти дії протитуберкульозних препаратів. Далі, не обмежуючись якою-небудь конкретною теорією, можна передбачити, що селективне модулювання імунної відповіді організму хазяїна може змінювати вплив середовища на бацили, повертаючи їх фізіологічний стан до підвищеної чутливості до протитуберкульозних препаратів.

У даному винаході розроблені способи лікування, профілактики і/або супроводу TB і споріднених розладів, які включають введення суб'єкту терапевтично або профілактично ефективної кількості модулятора PDE4 або його фармацевтично прийнятної солі, сольову, стереоізомеру або проліків, необов'язково в комбінації з одним або декількома протитуберкульозними засобами або видами терапії.

Крім того, в даному винаході розроблені фармацевтичні композиції, дозовані лікарські форми і набори, які включають один або декілька модуляторів PDE4 або їх фармацевтично прийнятних солей, сольватів стереоізомерів або проліків, а також один або декілька інших терапевтичних засобів. Наприклад, набір може містити одну або декілька сполук, запропонованих в даному винаході, і один або декілька протитуберкульозних терапевтичних засобів.

Певні модулятори PDE4 можуть поліпшувати терапевтичну ефективність традиційних способів лікування TB і споріднених розладів. Отже, в даному винаході розроблені також способи поліпшення терапевтичної ефективності традиційної терапії або терапевтичних засобів, які включають введення суб'єкту, що одержує вказану терапію або терапевтичний засіб, терапевтично або профілактично ефективної кількості модулятора PDE4 або його фармацевтично прийнятної солі, сольову, стереоізомеру або проліків.

4.1. Визначення

У даному описі, якщо не вказане інше, термін «модулятори PDE4» охоплює низькомолекулярні лікарські засоби, наприклад, малі органічні молекули, що не є пептидами, білками, нуклеїновими кислотами, олігосахаридами або іншими макромолекулами. У деяких варіантах здійснення ці сполуки інгібують вироблення TNF- α . Ці сполуки можуть також чинити інгібуючу дію на LPS індукований IL-1 β і IL-12. У деяких варіантах здійснення сполуки є потужними інгібіторами PDE4.

У даному описі, якщо не вказане інше, термін «фармацевтично прийнятна сіль» стосується солей, отриманих з фармацевтично прийнятних нетоксичних кислот, в т.ч. неорганічних кислот і органічних кислот. Прийнятні нетоксичні кислоти включають неорганічні і органічні кислоти, наприклад, але не обмежуючись перерахованими, оцтову, альгінову, антранінову, бензолсульфонову, бензойну, камфорсульфонову, лимонну, етансульфонову, мурашину, фумарову, фуранкарбову, глюконову, глутамінову, глюкуронову, галактуранову, гліцидну, бромистоводневу, хлористоводневу, ізетіонову, молочну, малеїнову, яблучну, мигдалеву, метансульфонову, слизову, азотну, памову, пантотенову, фенілоцтову, пропіонову, фосфорну, саліцилову, стеаринову, янтарну, сульфанілову, сірчану, винну і п-толуолсульфонову кислоти і т.п. В деяких варіантах здійснення фармацевтично прийнятні солі являють собою солі хлористоводневої, бромистоводневої, фосфорної і сірчаної кислот.

У даному описі, якщо не вказане інше, термін «сольват» означає сполуку за даним винаходом або її сіль, які додатково включають стехіометричну або нестехіометричну кількість розчинника, зв'язаного нековалентними міжмолекулярними силами. Якщо розчинником є вода, сольват являє собою гідрат.

У даному описі, якщо не вказане інше, термін «проліки» означає похідне сполуки, яке може зазнавати гідролізу, окислення або інших хімічних реакцій в біологічних умовах (in vitro або in vivo), утворюючи необхідну сполуку. Приклади проліків включають, не обмежуючись вказаними, сполуки, які містять фрагменти, що біологічно гідролізуються, наприклад, аналоги амідів, що біологічно гідролізуються, складних ефірів, що біологічно гідролізуються, карбаматів, що біологічно гідролізуються, карбонатів, що біологічно гідролізуються, уреїдів, що біологічно гідролізуються, і фосфатів, що біологічно гідролізуються. Інші приклади проліків включають сполуки, які містять фрагменти -NO, -NO₂, -ONO або -ONO₂. Проліки, як правило, можна отримати із застосуванням добре відомих методик, наприклад, описаних в Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff ed., 5th ed. 1995) і Design of Prodrugs (H. Bundgaard ed., Elsevier, New York 1985).

У даному описі, якщо не вказане інше, терміни «карбамат, що біологічно гідролізується», «карбонат, що біологічно гідролізується», «уреїд, що біологічно гідролізується» і «фосфат, що біологічно гідролізується» означають, відповідно, карбамат, карбонат, уреїд і фосфат сполуки, які або 1) не заважають прояву біологічної активності сполуки, але здатні надавати сполуці

сприятливих властивостей *in vivo*, як, наприклад, поглинання, тривалість дії або прискорений початок дії; або 2) біологічно неактивні, але перетворюються *in vivo* в біологічно активні сполуки. Приклади карбаматів, що біологічно гідролізуються, включають, не обмежуючись цим, похідні нижчих алкіламінів, заміщених етилендіамінів, амінокислот, гідроксіалкіламінів, гетероциклічних і гетероароматичних амінів і поліефірамінів.

У даному описі, якщо не вказане інше, термін «стереоізомер» охоплює всі енантімерно/стереомерно чисті і енантімерно/стереомерно збагачені сполуки, запропоновані в даному винаході.

У даному описі, якщо не вказане інше, терміни «стереомерно чистий» або «енантімерно чистий» означають, що сполука містить один стереоізомер і в основному вільна від іншого стереоізомера або енантіомера. Наприклад, сполука є стереомерно або енантімерно чистою, якщо сполука містить 80%, 90% або 95% або більше одного стереоізомера і 20%, 10% або 5%, або менше іншого стереоізомера. У деяких випадках сполука за даним винаходом вважається оптично активною або стереомерно/енантімерно чистою (тобто знаходиться в основному в R-формі або в основному в S-формі) відносно хірального центра, якщо її (енантімерний надлишок) відносно даного хірального центра становить приблизно 80% або більше, переважно 90% або більше відносно цього хірального центра, і більш переважно 95% відносно цього хірального центра.

У даному описі, якщо не вказане інше, термін «стереомерно збагачений» або «енантімерно збагачений» охоплює рацемічні суміші, а також інші суміші стереоізомерів сполук за даним винаходом (наприклад, R/S=30/70, 35/65, 40/60, 45/55, 55/45, 60/40, 65/35 і 70/30).

У даному описі, якщо не вказане інше, терміни «лікувати» і «лікування» передбачають дію, яка здійснюється, якщо пацієнт страждає від певного захворювання або розладу, і зменшує тяжкість захворювання або розладу, або затримує або сповільнює прогресування захворювання або розладу.

У даному описі, якщо не вказане інше, терміни «попереджати», «запобігання» і «профілактика» передбачають дію, яка здійснюється перед тим, як пацієнт починає страждати від певного захворювання або розладу, і пригнічує або зменшує тяжкість захворювання або розладу.

У даному описі, якщо не вказане інше, терміни «супроводжувати» і «супровід» охоплюють профілактику рецидиву певного захворювання або розладу у пацієнта, який вже страждав від захворювання і/або розладу, і/або продовження часу, протягом якого у пацієнта, який страждав на захворювання або розлад, продовжується ремісія. Ці терміни охоплюють модулювання порогу, розвитку і/або тривалості захворювання або розладу, або зміна характеру реакції пацієнта на захворювання або розлад.

У даному описі, якщо не вказане інше, термін «терапевтично ефективна кількість» сполуки стосується кількості, достатньої для досягнення терапевтичного ефекту при лікуванні або супроводі захворювання або стану, або для відстрочки, або мінімізації одного або декількох симптомів, пов'язаних з цим захворюванням або станом. Терапевтично ефективна кількість сполуки означає кількість терапевтичного засобу, що застосовується індивідуально або в комбінації з іншими видами терапії, яка забезпечує досягнення сприятливого терапевтичного результату при лікуванні або супроводі захворювання або стану. Термін «терапевтично ефективна кількість» може охоплювати кількість, яка поліпшує загальні результати лікування, зменшує або купує симптоми або причини захворювання або розладу, або збільшує терапевтичну ефективність іншого терапевтичного засобу.

У даному описі, якщо не вказане інше, термін «профілактично ефективна кількість» сполуки стосується кількості сполуки, достатньої для попередження захворювання або стану, або одного або декількох симптомів, пов'язаних із захворюванням або станом, або для запобігання рецидиву захворювання або стану. Профілактично ефективна кількість сполуки означає кількість терапевтичного засобу, що застосовується індивідуально або в комбінації з іншими засобами, яка забезпечує сприятливий профілактичний результат при попередженні захворювання. Термін «профілактично ефективна кількість» може охоплювати кількість, яка поліпшує загальний результат профілактики або посилює профілактичну ефективність іншого профілактичного засобу.

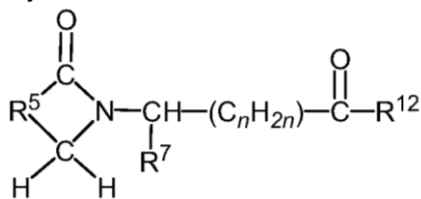
4.2 Модулятори PDE4

Сполуки за даним винаходом включають рацемічні, стереомерно чисті і стереомерно збагачені модулятори PDE4, стереомерно і енантіомерно чисті сполуки, які мають здатність селективно інгібувати активність цитокінів, а також їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати, гідрати, стереоізомери, клатрати і проліки. У деяких варіантах здійснення сполуки є відомими модуляторами PDE4 корпорації Celgene Corporation, NJ.

Приклади модуляторів PDE4 включають, не обмежуючись цим, циклічні іміди, розкриті в патентах США №№ 5605914 і 5463063; циклоалкіл аміди і циклоалкіл нітрили, розкриті в патентах США №№ 5728844, 5728845, 5968945, 6180644 і 6518281; ариламід (одним з варіантів здійснення яких є, наприклад, N-бензоїл-3-аміно-3-(3',4'-диметоксифеніл)пропанамід), розкриті в патентах США №№ 5801195, 5736570, 6046221 і 6284780; імідо/амідоефіри і спирти (наприклад, 3-фталімідо-3-(3',4'-диметоксифеніл)пропан-1-ол), розкриті в патенті США № 5703098; сукциніміди і малеїміди (наприклад, метил 3-(3',4',5',6'-тетрагідрофталімідо)-3-(3'',4''-диметоксифеніл)пропіонат), розкриті в патенті США № 5658940; імідо- і амідозаміщені алкангідроксамові кислоти, розкриті в патенті США № 6214857 і WO 99/06041; заміщені фенетилсульфони, розкриті в патентах США №№ 6011050 і 6020358; фторалкокси-заміщені 1,3-дигідро-ізоіндоліли, розкриті в патенті США № 7173058; заміщені іміди (наприклад, 2-фталімідо-3-(3',4'-диметоксифеніл)пропан), розкриті в патенті США № 6429221; заміщені 1,3,4-оксадіазоли (наприклад, 2-[1-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-2-(1,3,4-оксадіазол-2-іл)етил]-5-метилізоіндолін-1,3-діон), розкриті в патенті США № 6326388; ціано і карбокси похідні заміщеного стирулу (наприклад, 3,3-біс-(3,4-диметоксифеніл)акрилонітрил), розкриті в патентах США №№ 5929117, 6130226, 6262101 і 6479554; ізоіндолін-1-он і ізоіндолін-1,3-діон, заміщений в 2-положенні α -(3,4-дизаміщений феніл)алкільною групою і в 4- і/або 5-ому положенні азотвмісною групою, розкриті в WO 01/34606 і патенті США № 6667316, наприклад, циклопропіл-N-{2-[1-(3-етокси-4-метоксифеніл)-2-(метилсульфоніл)етил]-3-оксоізоіндолін-4-іл}карбоксамід, циклопропіл-N-{2-[1(S)-(3-етокси-4-метоксифеніл)-2-(метилсульфоніл)етил]-3-оксоізоіндолін-4-іл}карбоксамід і циклопропіл-N-{2-[1(R)-(3-етокси-4-метоксифеніл)-2-(метилсульфоніл)етил]-3-оксоізоіндолін-4-іл}карбоксамід; і імідо і амідозаміщені ацилгідроксамові кислоти (наприклад, (3-(1,3-діоксоізоіндолін-2-іл)-3-(3-етокси-4-метоксифеніл)пропаноїламіно)пропаноат), розкриті в WO 01/45702 і патенті США № 6699899. Інші модулятори PDE4 включають дифенілетилени, розкриті в патенті США № 7312241, зміст яких включений в дану заявку у всій повноті за допомогою посилання. Інші модулятори PDE4 включають ізоіндолінові сполуки, розкриті в патентній публікації США № 2006/0025457A1, опублікованій 2 лютого 2006 р., і патенті США № 7244759. Інші специфічні модулятори PDE4 включають 2-[1-(3-етокси-4-метоксифеніл)-2-метилсульфонілетил]-4-ацетиламіноізоіндолін-1,3-діон і його стереоізомери. (+)-2-[1-(3-Етоксифеніл)-2-метилсульфонілетил]-4-ацетиламіноізоіндолін-1,3-діон був розкритий в WO 03/080049. Повний зміст всіх патентів і заявок на патенти, згаданих в даній заявці, включений в заявку за допомогою посилання.

Додаткові модулятори PDE4 належать до сімейства синтезованих хімічних сполук, типові варіанти яких включають 3-(1,3-діоксобензо[f]ізоіндол-2-іл)-3-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)пропіонамід і 3-(1,3-діоксо-4-азаізоіндол-2-іл)-3-(3,4-диметоксифеніл)пропіонамід.

Інші модулятори PDE4 належать до класу неполіпептидних циклічних амідів, розкритих в патентах США №№ 5698579, 5877200, 6075041 і 6200987 і заявці WO 95/01348, зміст яких включений в дану заявку за допомогою посилання. Типові циклічні амідні сполуки формули:

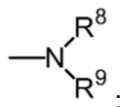


і їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати, гідрати, клатрати, стереоізомери і проліки, де: n приймає значення 1, 2 або 3;

R⁵ означає о-фенілен, незаміщений або заміщений 1-4 замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з групи, що складається з нітро, ціано, трифторметилу, карбетокси, карбометокси, карбопропокси, ацетилу, карбамоїлу, ацетокси, карбокси, гідрокси, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, ациламіно, алкілу, що містить 1-10 атомів вуглецю, алкоксигрупи, що містить 1-10 атомів вуглецю, і галогену;

R^7 означає (i) феніл або феніл, заміщений одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно від інших вибраний з групи, що складається з нітро, ціано, трифторметилу, карбетокси, карбометокси, карбопропокси, ацетилу, карбамоїлу, ацетокси, карбокси, гідрокси, аміно, алкілу, що містить 1-10 атомів вуглецю, алкоксигрупи, що містить 1-10 атомів вуглецю, і галогену; (ii) незаміщений бензил або бензил, заміщений 1-3 замісниками, вибраними з групи, що складається з нітро, ціано, трифторметилу, карбетокси, карбометокси, карбопропокси, ацетилу, карбамоїлу, ацетокси, карбокси, гідрокси, аміно, алкілу, що містить 1-10 атомів вуглецю, алкоксигрупи, що містить 1-10 атомів вуглецю, і галогену; (iii) нафтил, і (iv) бензилокси;

R^{12} означає -ОН, алкоксигрупу, що містить 1-12 атомів вуглецю, або

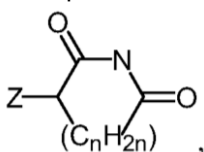


R^8 означає водень або алкіл, що містить від 1 до 10 атомів вуглецю; і

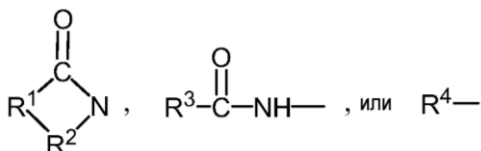
R^9 означає водень, алкіл, що містить від 1 до 10 атомів вуглецю, -COR¹⁰ або -SO₂R¹⁰, де R¹⁰ означає водень, алкіл, що містить від 1 до 10 атомів вуглецю, або феніл.

У деяких варіантах здійснення модулятор PDE4 являє собою одну з перерахованих нижче сполук або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, гідрати, клатрат, стереоізомер або проліки:

3-феніл-2-(1-оксоізоіндолін-2-іл)пропіонову кислоту;
3-феніл-2-(1-оксоізоіндолін-2-іл)пропіонамід;
3-феніл-3-(1-оксоізоіндолін-2-іл)пропіонову кислоту;
3-феніл-3-(1-оксоізоіндолін-2-іл)пропіонамід;
3-(4-метоксифеніл)-3-(1-оксоізоіндолін-іл)пропіонову кислоту;
3-(4-метоксифеніл)-3-(1-оксоізоіндолін-іл)пропіонамід;
3-(3,4-диметоксифеніл)-3-(1-оксоізоіндолін-2-іл)пропіонову кислоту;
3-(3,4-диметоксифеніл)-3-(1-оксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)пропіонамід;
3-(3,4-диметоксифеніл)-3-(1-оксоізоіндолін-2-іл)пропіонамід;
3-(3,4-діетоксифеніл)-3-(1-оксоізоіндолін-іл)пропіонову кислоту;
метил 3-(1-оксоізоіндолін-2-іл)-3-(3-етокси-4-метоксифеніл)пропіонат;
3-(1-оксоізоіндолін-2-іл)-3-(3-етокси-4-метоксифеніл)пропіонову кислоту;
3-(1-оксоізоіндолін-2-іл)-3-(3-пропокси-4-метоксифеніл)пропіонову кислоту;
3-(1-оксоізоіндолін-2-іл)-3-(3-бутокси-4-метоксифеніл)пропіонамід;
3-(1-оксоізоіндолін-2-іл)-3-(3-бутокси-4-метоксифеніл)пропіонамід;
метил 3-(1-оксоізоіндолін-2-іл)-3-(3-бутокси-4-метоксифеніл)пропіонат, або
метил 3-(1-оксоізоіндолін-2-іл)-3-(3-пропокси-4-метоксифеніл)пропіонат.
Інші прийнятні циклічні аміді включають сполуки формули:



і їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати, гідрати, клатрати, стереоізомери і проліки, де Z являє собою



де:

R¹ являє собою двовалентний залишок (i) 3,4-піридин, (ii) піролідину, (iii) імідазолу, (iv) нафталіну, (v) тіофену або (vi) лінійного або розгалуженого алкану, що містить 2-6 атомів вуглецю, незаміщеного або заміщеного фенілом, або фенілом, в свою чергу заміщеним нітро, ціано, трифторметилом, карбетокси, карбометокси, карбопропокси, ацетилом, карбамоїлом, ацетокси, карбокси, гідрокси, аміно, алкілом, що містить 1-10 атомів вуглецю, алкоксигрупою, що містить 1-10 атомів вуглецю, і галогеном, де два валентні зв'язки вказаного залишку знаходяться у сусідніх циклічних атомів вуглецю;

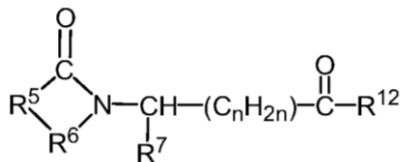
R² означає -CO або -SO₂;

R^3 означає (i) фенол, заміщений 1-3 замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з нітро, ціано, трифторметилу, карбетокси, карбометокси, карбопропокси, ацетилу, карбамоїлу, ацетокси, карбокси, гідрокси, аміно, алкілу, що містить 1-10 атомів вуглецю, алкоксигрупи, що містить 1-10 атомів вуглецю, або галогену; (ii) піридил, (iii) піроліл; (iv) імідазоліл, (v) нафтил, (vi) тієніл, (vii) хіноліл, (viii) фурил або (ix) індоліл;

R^4 означає аланіл, аргініл, гліцил, фенолгліцил, гістидил, лейцил, ізолейцил, лізил, метіоніл, проліл, саркозил, серил, гомосерил, треоніл, тироніл, тирозил, валіл, бензімідол-2-іл, бензоксазол-2-іл, фенолсульфоніл, метилфенолсульфоніл або фенолкарбамоїл; і

n приймає значення 1, 2 або 3.

Інші прийнятні циклічні аміді включають сполуки формули:



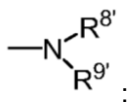
і їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати, гідрати, клатрати, стереоізомери і проліки, де:

R^5 означає (i) о-фенілен, незаміщений або заміщений 1-4 замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з нітро, ціано, трифторметилу, карбетокси, карбометокси, карбопропокси, ацетилу, карбамоїлу, ацетокси, карбокси, гідрокси, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, ациламіно, алкілу, що містить 1-10 атомів вуглецю, алкоксигрупи, що містить 1-10 атомів вуглецю, або галогену; або (ii) двовалентний залишок піридин, піролідину, імідазолу, нафталіну або тіофену, де два валентні зв'язки знаходяться у сусідніх циклічних атомів вуглецю;

R^6 означає $\text{CO}-$, $-\text{CH}_2-$ або $-\text{SO}_2-$;

R^7 означає (i) водень, якщо R^6 являє собою $-\text{SO}_2-$, (ii) лінійний, розгалужений або циклічний алкіл, що містить 1-12 атомів вуглецю, (iii) піридил, (iv) фенол або фенол, заміщений одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно від інших вибраний з нітро, ціано, трифторметилу, карбетокси, карбометокси, карбопропокси, ацетилу, карбамоїлу, ацетокси, карбокси, гідрокси, аміно, алкілу, що містить 1-10 атомів вуглецю, алкоксигрупи, що містить 1-10 атомів вуглецю, або галогену; (v) алкіл, що містить 1-10 атомів вуглецю, (vi) бензил, незаміщений або заміщений 1-3 замісниками, вибраними з групи, що складається з нітро, ціано, трифторметилу, карбетокси, карбометокси, карбопропокси, ацетилу, карбамоїлу, ацетокси, карбокси, гідрокси, аміно, алкілу, що містить 1-10 атомів вуглецю, алкоксигрупи, що містить 1-10 атомів вуглецю, або галогену; (vii) нафтил; (viii) бензилокси; або (ix) імідазол-4-ілметил;

R^{12} означає $-\text{OH}$, алкоксигрупу, що містить 1-12 атомів вуглецю, або

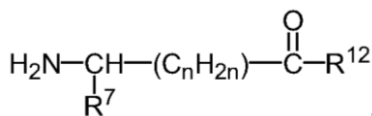


n приймає значення 0, 1, 2 або 3;

$R^{8'}$ означає водень або алкіл, що містить 1-10 атомів вуглецю; і

$R^{9'}$ означає водень, алкіл, що містить 1-10 атомів вуглецю, $-\text{COR}^{10}$ або $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$, де R^{10} означає водень, алкіл, що містить від 1 до 10 атомів вуглецю, або фенол.

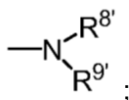
Інші типові іміди включають сполуки формули:



і їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати, гідрати, клатрати, стереоізомери і проліки, де:

R^7 означає (i) лінійний, розгалужений або циклічний алкіл, що містить 1-12 атомів вуглецю, (ii) піридил, (iii) фенол або фенол, заміщений одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно від інших вибраний з нітро, ціано, трифторметилу, карбетокси, карбометокси, карбопропокси, ацетилу, карбамоїлу, ацетокси, карбокси, гідрокси, аміно, алкілу, що містить 1-10 атомів вуглецю, алкоксигрупи, що містить 1-10 атомів вуглецю, або галогену; (iv) бензил, незаміщений або заміщений одним-трьма замісниками, вибраними з групи, що складається з нітро, ціано, трифторметилу, карбетокси, карбометокси, карбопропокси, ацетилу, карбамоїлу, ацетокси, карбокси, гідрокси, аміно, алкілу, що містить 1-4 атоми вуглецю, алкоксигрупи, що містить 1-4 атоми вуглецю, або галогену; (v) нафтил; (vi) бензилокси; або (vii) імідазол-4-ілметил;

R^{12} означає $-\text{OH}$, алкоксигрупу, що містить 1-12 атомів вуглецю, $-\text{O}-\text{CH}_2$ -піридил, $-\text{O}$ -бензил або

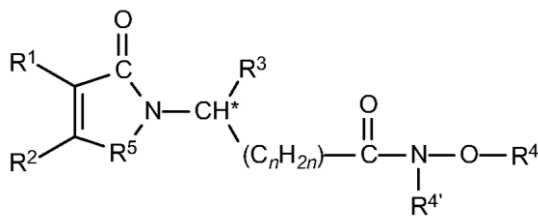


де n приймає значення 0, 1, 2 або 3;

$R^{8'}$ означає водень або алкіл, що містить 1-10 атомів вуглецю; і

$R^{9'}$ означає водень, алкіл, що містить 1-10 атомів вуглецю, $-\text{CH}_2$ -піридил, бензил, $-\text{COR}^{10}$ або $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$, де R^{10} означає водень, алкіл, що містить 1-4 атоми вуглецю, або феніл.

Інші модулятори PDE4 включають імідо- і амідозаміщені алкангідроксамові кислоти, розкриті в WO 99/06041 і патенті США № 6214857, обидва вказаних документа включені в дану заявку за допомогою посилання. Приклади цих сполук включають, не обмежуючись цим:



і їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати, гідрати, клатрати, стереоізомери і проліки, де: кожний із замісників R^1 і R^2 , незалежно від іншого, являє собою водень, нижчий алкіл, або ж R^1 і R^2 спільно і разом із зображеними в формулі атомами вуглецю, з яким зв'язаний кожний з них, являють собою о-фенілен, о-нафтилен або циклогексен-1,2-дііл, незаміщений або заміщений 1-4 замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з групи, що складається з нітро, ціано, трифторметилу, карбетокси, карбометокси, карбопропокси, ацетилу, карбамоїлу, ацетокси, карбокси, гідрокси, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, ациламіно, алкілу, що містить 1-10 атомів вуглецю, алкоксигрупи, що містить 1-10 атомів вуглецю, і галогену;

R^3 означає феніл, заміщений одним-чотирма замісниками, вибраними з групи, що складається з нітро, ціано, трифторметилу, карбетокси, карбометокси, карбопропокси, ацетилу, карбамоїлу, ацетокси, карбокси, гідрокси, аміно, алкілу, що містить 1-10 атомів вуглецю, алкоксигрупи, що містить 1-10 атомів вуглецю, алкілтіогрупи, що містить 1-10 атомів вуглецю, бензилокси, циклоалкоксигрупи, що містить 3-6 атомів вуглецю, C_4 - C_6 -циклоалкіліденметилу, C_3 - C_{10} -алкіліденметилу, інданілокси і галогену;

R^4 означає водень, алкіл, що містить 1-6 атомів вуглецю, феніл або бензил;

$R^{4'}$ означає водень або алкіл, що містить 1-6 атомів вуглецю;

R^5 означає $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{—CO—}$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{S—}$ або $-\text{NHCO—}$; і

n приймає значення 0, 1 або 2.

У деяких варіантах здійснення модулятор PDE4 являє собою одну з перерахованих нижче сполук або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, гідрати, клатрат, стереоізомер або проліки:

3-(3-етокси-4-метоксифеніл)-N-гідрокси-3-(1-оксоізоіндолініл)пропіонамід;

3-(3-етокси-4-метоксифеніл)-N-метокси-3-(1-оксоізоіндолініл)пропіонамід;

N-бензилокси-3-(3-етокси-4-метоксифеніл)-3-фталімідопропіонамід;

N-бензилокси-3-(3-етокси-4-метоксифеніл)-3-(3-нітрофталімідо)пропіонамід;

N-бензилокси-3-(3-етокси-4-метоксифеніл)-3-(1-оксоізоіндолініл)пропіонамід;

3-(3-етокси-4-метоксифеніл)-N-гідрокси-3-фталімідопропіонамід;

N-гідрокси-3-(3,4-диметоксифеніл)-3-фталімідопропіонамід;

3-(3-етокси-4-метоксифеніл)-N-гідрокси-3-(3-нітрофталімідо)пропіонамід;

N-гідрокси-3-(3,4-диметоксифеніл)-3-(1-оксоізоіндолініл)пропіонамід;

3-(3-етокси-4-метоксифеніл)-N-гідрокси-3-(4-метилфталімідо)пропіонамід;

3-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-N-гідрокси-3-фталімідопропіонамід;

3-(3-етокси-4-метоксифеніл)-N-гідрокси-3-(1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-бензо[f]ізоіндол-2-іл)пропіонамід;

N-гідрокси-3-(3-(2-пропокси)-4-метоксифеніл)-3-фталімідопропіонамід;

3-(3-етокси-4-метоксифеніл)-3-(3,6-дифторфталімідо)-N-гідроксипропіонамід;

3-(4-амінофталімідо)-3-(3-етокси-4-метоксифеніл)-N-гідроксипропіонамід;

3-(3-амінофталімідо)-3-(3-етокси-4-метоксифеніл)-N-гідроксипропіонамід;

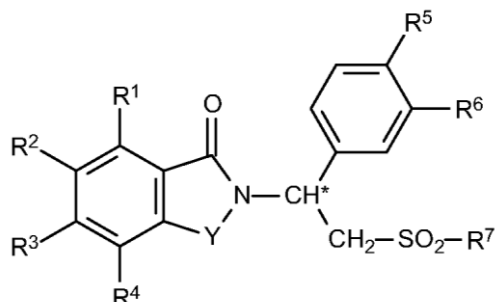
3-(3-ацетамідофталімідо)-3-(3-етокси-4-метоксифеніл)-N-гідроксипропіонамід;

N-гідрокси-3-(3,4-диметоксифеніл)-3-(1-оксоізоіндолініл)пропіонамід;

3-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-N-гідрокси-3-(1-оксоізоіндолініл)пропіонамід, або

N-бензилокси-3-(3-етокси-4-метоксифеніл)-3-(3-нітрофталімідо)пропіонамід.

Інші модулятори PDE4 включають заміщені феноетилсульфони, які заміщені по феноільній групі оксоізоіндиною групою. Приклади таких сполук включають, не обмежуючись цим, сполуки, розкриті в патенті США № 6020358, який включений в дану заявку за допомогою посилання, і стосується наступних сполук:



5

а також їх фармацевтично прийнятних солей, сольватів, гідратів, клатратів, стереоізомерів і проліків, де:

атом вуглецю, позначений символом *, є центром хіральності;

10 Y означає C=O, CH₂, SO₂ або CH₂C=O; кожний з R¹, R², R³ і R⁴ незалежно від інших є воднем, галогеном, алкілом, що містить від 1 до 4 атомів вуглецю, алкоксигрупою, що містить від 1 до 4 атомів вуглецю, нітро, ціано, гідрокси або -NR⁸R⁹; або два будь-яких з R¹, R², R³ і R⁴, що знаходяться у сусідніх атомів вуглецю, спільно із зображеним феноїленовим циклом, являють собою нафтиліден;

15 кожний з фрагментів R⁵ і R⁶ незалежно від іншого є воднем, алкілом, що містить від 1 до 4 атомів вуглецю, алкоксигрупою, що містить від 1 до 4 атомів вуглецю, ціано або циклоалкоксигрупою, що містить до 18 атомів вуглецю;

R⁷ означає гідрокси, алкіл, що містить 1-8 атомів вуглецю, феноїл, бензил або NR⁸R⁹;

20 кожний з R⁸ і R⁹ незалежно від іншого є воднем, алкілом, що містить 1-8 атомів вуглецю, феноїлом або бензилом, або один з R⁸ і R⁹ являє собою водень, і інший є -COR¹⁰ або -SO₂R¹⁰, або ж R⁸ і R⁹ спільно являють собою тетраметилен, пентаметилен, гексаметилен або -CH₂CH₂X¹CH₂CH₂-, де X¹ означає -O-, -S- або -NH-; і

25 кожний з R⁸ і R⁹ незалежно від іншого є воднем, алкілом, що містить 1-8 атомів вуглецю, феноїлом або бензилом, або один з R⁸ і R⁹ являє собою водень, і інший є -COR¹⁰ або -SO₂R¹⁰, або ж R⁸ і R⁹ спільно являють собою тетраметилен, пентаметилен, гексаметилен або -CH₂CH₂X²CH₂CH₂-, де X² означає -O-, -S- або -NH-.

Потрібно розуміти, що хоч описані вище сполуки для зручності іменуються феноетилсульфонами, вони включають сульфонаміди, якщо R⁷ являє собою NR⁸R⁹.

У деяких варіантах здійснення ці сполуки являють собою такі сполуки, в яких Y означає C=O або CH₂.

30 В інших варіантах здійснення ці сполуки являють собою такі сполуки, в яких кожний з R¹, R², R³ і R⁴ незалежно від інших є воднем, галогеном, метилом, етилом, метокси, етокси, нітро, ціано, гідрокси або -NR⁸R⁹, де кожний з R⁸ і R⁹ незалежно від іншого являє собою водень або метил, або ж один з R⁸ і R⁹ є воднем, і інший являє собою групу -COCH₃.

35 В інших варіантах здійснення сполуки є такими сполуками, в яких один із замісників R¹, R², R³ і R⁴ являє собою -NH₂, і інші замісники з R¹, R², R³ і R⁴ є атомами водню.

В інших варіантах здійснення сполуки є такими сполуками, в яких один із замісників R¹, R², R³ і R⁴ являє собою -NHCOCH₃, і інші замісники з числа R¹, R², R³ і R⁴ є атомами водню.

В інших варіантах здійснення сполуки є такими сполуками, в яких один із замісників R¹, R², R³ і R⁴ являє собою -N(CH₃)₂, і інші замісники з числа R¹, R², R³ і R⁴ є атомами водню.

40 В інших варіантах здійснення сполуки є такими сполуками, в яких один із замісників R¹, R², R³ і R⁴ є метилом, і інші замісники з числа R¹, R², R³ і R⁴ є атомами водню.

В інших варіантах здійснення сполуки є такими сполуками, в яких один із замісників R¹, R², R³ і R⁴ є атомом фтору, і інші замісники з числа R¹, R², R³ і R⁴ є атомами водню.

45 В інших варіантах здійснення сполуки є такими сполуками, в яких кожний із замісників R⁵ і R⁶ незалежно від інших є воднем, метилом, етилом, пропілом, метокси, етокси, пропокси, циклопентокси або циклогексокси.

В інших варіантах здійснення сполуки є такими сполуками, в яких R⁵ означає метокси і R⁶ означає моноциклоалкокси, поліциклоалкокси і бензоциклоалкокси.

50 В інших варіантах здійснення сполуки є такими сполуками, в яких R⁵ означає метокси і R⁶ означає етокси.

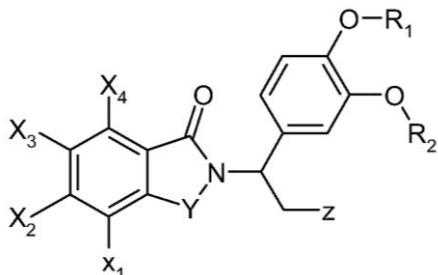
В інших варіантах здійснення сполуки є такими сполуками, в яких R^7 означає гідрокси, метил, етил, феніл, бензил або NR^8R^9 , де кожний з R^8 і R^9 незалежно від іншого є воднем або метилом.

В інших варіантах здійснення сполуки є такими сполуками, в яких R^7 означає метил, етил, феніл, бензил або NR^8R^9 , де кожний з R^8 і R^9 незалежно від іншого є воднем або метилом.

В інших варіантах здійснення сполуки є такими сполуками, в яких R^7 являє собою метил.

В інших варіантах здійснення сполуки є такими сполуками, в яких R^7 означає NR^8R^9 , де кожний з R^8 і R^9 незалежно від іншого є воднем або метилом.

Інші модулятори PDE4 включають фторалкокси-заміщені 1,3-дигідроізоіндолльні сполуки, розкриті в патенті США № 7173058, який включений в дану заявку за допомогою посилання. Типові сполуки включають сполуки формули:



і їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати, гідрати, клатрати, стереоізомери і проліки, де: Y означає -C(O)-, -CH₂-, -CH₂C(O)-, C(O)CH₂- або SO₂;

Z означає H, -C(O)R³, -(C₀₋₁-алкіл)-SO₂-(C₁₋₄-алкіл), -C₁₋₈-алкіл, -CH₂OH, CH₂(O)(C₁₋₈-алкіл) або -CN;

кожний із замісників R¹ і R² незалежно являє собою -CHF₂, -C₁₋₈-алкіл, -C₃₋₁₈-циклоалкіл або (C₁₋₁₀-алкіл)(C₃₋₁₈-циклоалкіл), і, щонайменше, один із замісників R¹ і R² являє собою -CHF₂;

R³ являє собою -NR⁴R⁵, -алкіл, -ОН, -О-алкіл, феніл, бензил, заміщений феніл або заміщений бензил;

кожний із замісників R⁴ і R⁵ незалежно являє собою -H, -C₁₋₈-алкіл, -ОН, -OC(O)R⁶;

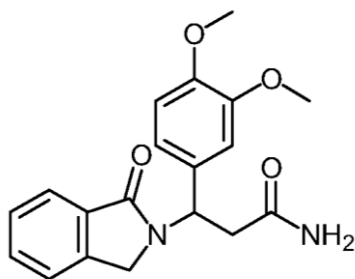
R⁶ означає -C₁₋₈-алкіл, -аміно(C₁₋₈-алкіл), -феніл, -бензил або -арил;

кожний із замісників X₁, X₂, X₃ і X₄ незалежно являє собою -H, галоген, -нітро, -NH₂, -CF₃, -C₁₋₆-алкіл, -(C₀₋₄-алкіл)-(C₃₋₆-циклоалкіл), -(C₀₋₄-алкіл)-NR⁷R⁸, -(C₀₋₄-алкіл)-N(H)C(O)-(R⁸), -(C₀₋₄-алкіл)-N(H)C(O)N(R⁷R⁸), -(C₀₋₄-алкіл)-N(H)C(O)O(R⁷R⁸), -(C₀₋₄-алкіл)-OR⁸, -(C₀₋₄-алкіл)імідазоліл, -(C₀₋₄-алкіл)піроліл, -(C₀₋₄-алкіл)оксадіазоліл або -(C₀₋₄-алкіл)триазоліл, або два замісники з числа X₁, X₂, X₃ і X₄ можуть бути об'єднані один з одним з утворенням циклоалкілу або гетероциклоалкілу (наприклад, X₁ і X₂, X₂ і X₃, X₃ і X₄, X₁ і X₃, X₂ і X₄ або X₁ і X₄ можуть утворювати 3-, 4-, 5-, 6- або 7-членний цикл, який може бути ароматичним, що приводить до утворення біциклічної системи з ізоіндолільним циклом); і

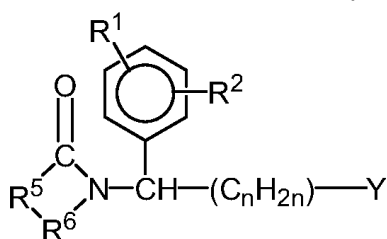
кожний із замісників R⁷ і R⁸ незалежно являє собою H, C₁₋₉-алкіл, C₃₋₆-циклоалкіл, (C₁₋₆-алкіл)-(C₃₋₆-циклоалкіл), (C₁₋₆-алкіл)-N(R⁷R⁸), (C₁₋₆-алкіл)-OR⁸, феніл, бензил або арил.

Інші модулятори PDE4 включають енантіомерно чисті сполуки, розкриті в патенті США № 6962940; міжнародних патентних публікаціях №№ WO 2003/080048 і WO 2003/080049; патенті США № 7312241, виданому G. Muller і співавторам; і патентній публікації США № 2004/0167199A1, опублікованій 26 серпня 2004 р., причому всі перераховані джерела включені в дану заявку за допомогою посилання. У деяких варіантах здійснення сполука є енантіомером 2-[1-(3-етокси-4-метоксифеніл)-2-метилсульфонілетил]-4-ацетиламіноізоіндолін-1,3-діону і енантіомером 3-(3,4-диметоксифеніл)-3-(1-оксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)пропіонамід.

У деяких варіантах здійснення модулятори PDE4, запропоновані в даному винаході, являють собою 3-(3,4-диметоксифеніл)-3-(1-оксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)пропіонамід і {2-[1-(3-етокси-4-метоксифеніл)-2-метансульфонілетил]-3-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-іл}амід циклопропанкарбонової кислоти, які можна придбати у Celgene Corp., Warren, NJ. 3-(3,4-Диметоксифеніл)-3-(1-оксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)пропіонамід має наступну хімічну структуру:



Інші модулятори PDE4 включають, не обмежуючись цим, циклоалкіламіди і циклоалкілнітрили, розкриті в патентах США №№ 5728844, 5728845, 5968945, 6180644 і 6518281 і WO 97/08143 і WO 97/23457, всі вказані джерела включені в дану заявку за допомогою посилання. Типові приклади включають сполуки формули:



і їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати, гідрати, клатрати, стереоізомери і проліки, де: один із замісників R^1 і R^2 являє собою R^3 -X- і інший є воднем, нітро, ціано, трифторметилом, карбо(нижчою)алкоксигрупою, ацетилом, карбомоїлом, ацетокси, карбокси, гідрокси, аміно, нижчим алкілом, нижчою алкоксигрупою, галогеном або R^3 -X-;

R^3 є моноциклоалкілом, біциклоалкілом або бензоциклоалкілом, що включає до 18 атомів вуглецю;

X є зв'язком вуглець-вуглець, фрагментом $-CH_2-$ або $-O-$;

R^5 означає (i) о-фенілен, незаміщений або заміщений 1-3 замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з нітро, ціано, галогену, трифторметилу, карбо(нижчої)алкоксигрупи, ацетилу або карбомоїлу, незаміщеного або заміщеного нижчим алкілом, ацетокси, карбокси, гідрокси, аміно, (нижчий алкіл)аміно, (нижчий ацил)аміно або нижчої алкоксигрупи; (ii) віцинально двовалентний залишок піридин, піролідін, імідазол, нафталін або тіофен, де дві валентні зв'язки знаходяться у віцинальних атомів вуглецю в циклі; (iii) віцинально двовалентний циклоалкіл або циклоалкеніл, що містить 4-10 атомів вуглецю, незаміщений або заміщений 1-3 замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з групи, що складається з нітро, ціано, галогену, трифторметилу, карбо(нижчої)алкоксигрупи, ацетилу, карбомоїлу, ацетокси, карбокси, гідрокси, аміно, (нижчий алкіл)аміно, нижчого алкілу, нижчої алкоксигрупи або фенілу; (iv) вінілен, заміщений двома нижчими алкілами; або (v) етилен, незаміщений або заміщений одним або двома нижчими алкілами;

R^6 означає $-CO-$, $-CH_2-$ або $-CH_2CO-$;

Y означає $-COZ$, $-C\equiv N$, $-OR^8$, нижчий алкіл або арил;

Z означає $-NH_2$, $-OH$, $-NHR$, $-R^9$ або $-OR^9$;

R^8 означає водень або нижчий алкіл;

R^9 означає нижчий алкіл або бензил; і

n приймає значення 0, 1, 2 або 3.

В одному з варіантів здійснення один із замісників R^1 і R^2 являє собою R^3 -X-, і інший є воднем, нітро, ціано, трифторметилом, карбо(нижчою)алкоксигрупою, ацетилом, карбомоїлом, ацетокси, карбокси, гідрокси, аміно, нижчим алкілом, нижчою алкоксигрупою, галогеном або R^3 -X-;

R^3 є моноциклоалкілом, що містить до 10 атомів вуглецю, поліциклоалкілом, що містить до 10 атомів вуглецю, або бензоциклоалкілом, що включає до 10 атомів вуглецю;

X є $-CH_2-$ або $-O-$;

R^5 означає (i) віцинально двовалентний залишок піридину, піролідину, імідазолу, нафталіну або тіофену, де два зв'язки двовалентного залишку знаходяться у віцинальних атомів вуглецю циклу;

(ii) віцинально двовалентний циклоалкіл, що містить 4-10 атомів вуглецю, незаміщений або заміщений 1-3 замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з групи, що складається з нітро, ціано, галогену, трифторметилу, карбетокси, карбометокси, карбопрокси, ацетилу,

карбамоїлу, ацетокси, карбокси, гідрокси, аміно, заміщеної аміногрупи, алкілу, що містить 1-10 атомів вуглецю, алкоксигрупи, що містить 1-10 атомів вуглецю, або фенілу;

(iii) дизаміщений вінілен, заміщений нітро, ціано, трифторметилом, карбетокси, карбометокси, карбопропокси, ацетилом, карбамоїлом, карбамоїлом, заміщеним алкілом, що містить від 1 до 3 атомів вуглецю, ацетокси, карбокси, гідрокси, аміногрупою, аміногрупою, заміщеною алкілом, що містить від 1 до 3 атомів вуглецю, алкілом, що містить від 1 до 4 атомів вуглецю, алкоксигрупою, що містить від 1 до 4 атомів вуглецю, або галогеном;

(iv) етилен, незаміщений або заміщений 1-2 замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з нітро, ціано, трифторметилу, карбетокси, карбометокси, карбопропокси, ацетилу, карбамоїлу, карбамоїлу, заміщеного алкілом, що містить від 1 до 3 атомів вуглецю, ацетокси, карбокси, гідрокси, аміногрупи, аміногрупи, заміщеної алкілом, що містить від 1 до 3 атомів вуглецю, алкілу, що містить від 1 до 4 атомів вуглецю, алкоксигрупи, що містить від 1 до 4 атомів вуглецю, або галогену;

R^6 означає $-CO-$, $-CH_2-$ або $-CH_2CO-$;

Y означає COX , $-C\equiv N$, $-OR^8$, алкіл, що містить від 1 до 5 атомів вуглецю, або арил;

X означає $-NH_2$, $-OH$, $-NHR$, $-R^9$, $-OR^9$ або алкіл, що містить від 1 до 5 атомів вуглецю;

R^8 означає водень або нижчий алкіл;

R^9 означає алкіл або бензил; i

n приймає значення 0, 1, 2 або 3.

В іншому варіанті здійснення один із замісників R^1 і R^2 являє собою R^3-X , i інший є воднем, нітро, ціано, трифторметилом, карбо(нижчою)алкоксигрупою, ацетилом, карбамоїлом, ацетокси, карбокси, гідрокси, аміно, нижчим алкілом, нижчою алкоксигрупою, галогеном, HF_2CO , F_3CO або R^3-X ;

R^3 є моноциклоалкілом, біциклоалкілом, бензоциклоалкілом, що включає до 18 атомів вуглецю, тетрагідропіраном або тетрагідрофураном;

X є зв'язком вуглець-вуглець, $-CH_2-$, $-O-$ або $-N=$;

R^5 означає (i) о-фенілен, незаміщений або заміщений 1-3 замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з нітро, ціано, галогену, трифторметилу, карбо(нижчої)алкоксигрупи, ацетилу або карбамоїлу, незаміщеного або заміщеного нижчим алкілом, ацетокси, карбокси, гідрокси, аміно, (нижчий алкіл)аміно, (нижчий ацил)аміно або нижчою алкоксигрупою; (ii) віцинально двовалентний залишок піридину, піролідину, імідазолу, нафталіну або тіофену, де дві валентні зв'язки знаходяться у віцинальних атомів вуглецю в циклі; (iii) віцинально двовалентний циклоалкіл або циклоалкеніл, що містить 4-10 атомів вуглецю, незаміщений або заміщений одним або великою кількістю замісників, кожний з яких незалежно вибраний з групи, що складається з нітро, ціано, галогену, трифторметилу, карбо(нижчої)алкоксигрупи, ацетилу, карбамоїлу, ацетокси, карбокси, гідрокси, аміно, (нижчий алкіл)аміно, нижчого алкілу, нижчої алкоксигрупи або фенілу; (iv) вінілен, заміщений двома нижчими алкілами; або (v) етилен, незаміщений або заміщений одним або двома нижчими алкілами;

R^6 означає $-CO-$, $-CH_2-$ або $-CH_2CO-$;

Y означає COX , $-C\equiv N$, $-OR^8$, алкіл, що містить від 1 до 5 атомів вуглецю, або арил;

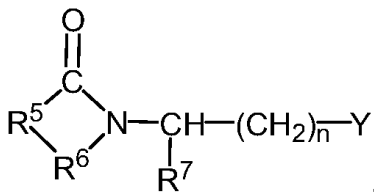
X означає $-NH_2$, $-OH$, $-NHR$, $-R^9$, $-OR^9$ або алкіл, що містить від 1 до 5 атомів вуглецю;

R^8 означає водень або нижчий алкіл;

R^9 означає алкіл або бензил; i

n приймає значення 0, 1, 2 або 3.

Інші приклади сполук включають сполуки формули:



i їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати, гідрати, клатрати, стереоізомери i проліки, де:

Y означає $-C\equiv N$ або $CO(CH_2)_mCH_3$;

m приймає значення 0, 1, 2 або 3;

R^5 означає (i) о-фенілен, незаміщений або заміщений 1-3 замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з нітро, ціано, трифторметилу, карбетокси, карбометокси, карбопропокси, ацетилу, карбамоїлу, карбамоїлу, заміщеного алкілом, що містить 1-3 атоми вуглецю, ацетокси, карбокси, гідрокси, аміногрупи, аміногрупи, заміщеної алкілом, що містить 1-3 атоми вуглецю, алкілу, що містить 1-4 атоми вуглецю, алкоксигрупи, що містить від 1 до 4 атомів

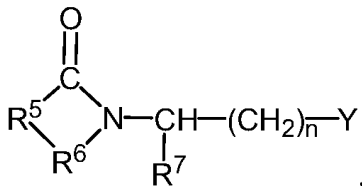
вуглецю, або галогену; (ii) двовалентний залишок піридину, піролідину, імідазолу, нафталіну або тіофену, де два валентні зв'язки знаходяться у сусідніх атомів вуглецю циклу; (iii) двовалентний циклоалкіл, що містить 4-10 атомів вуглецю, незаміщений або заміщений одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно від іншого вибраний з групи, що складається з нітро, ціано, трифторметилу, карбетокси, карбометокси, карбопропокси, ацетилу, карбамоїлу, ацетокси, карбокси, гідрокси, аміно, заміщеної аміногрупи, алкілу, що містить від 1 до 10 атомів вуглецю, алкоксигрупи, що містить від 1 до 10 атомів вуглецю, фенілу або галогену; (iv) дизаміщений вінілен, заміщений нітро, ціано, трифторметилом, карбетокси, карбометокси, карбопропокси, ацетилом, карбамоїлом, карбамоїлом, заміщеним алкілом, що містить 1-3 атоми вуглецю, ацетокси, карбокси, гідрокси, аміно, аміногрупою, заміщеною алкілом, що містить 1-3 атоми вуглецю, алкілом, що містить 1-4 атоми вуглецю, алкоксигрупи, що містить 1-4 атоми вуглецю або галогеном; або (v) етилен, незаміщений або заміщений 1-2 замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з нітро, ціано, трифторметилу, карбетокси, карбометокси, карбопропокси, ацетилу, карбамоїлу, карбамоїлу, заміщеного алкілом, що містить 1-3 атоми вуглецю, ацетокси, карбокси, гідрокси, аміно, аміногрупи, заміщеної алкілом, що містить 1-3 атоми вуглецю, алкілу, що містить 1-4 атоми вуглецю, алкоксигрупи, що містить 1-4 атоми вуглецю, або галогену;

R^6 означає $-CO-$, $-CH_2-$, $-CH_2CO-$ або $-SO_2-$;

R^7 означає (i) лінійний або розгалужений алкіл, що містить 1-12 атомів вуглецю; (ii) циклічний або біциклічний алкіл, що містить 1-12 атомів вуглецю; (iii) піридил; (iv) феніл, заміщений одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно від інших вибраний з нітро, ціано, трифторметилу, карбетокси, карбометокси, карбопропокси, ацетилу, карбамоїлу, ацетокси, карбокси, гідрокси, аміно, лінійного, розгалуженого, циклічного або біциклічного алкілу, що містить 1-10 атомів вуглецю, лінійної, розгалуженої, циклічної або біциклічної алкоксигрупи, що містить 1-10 атомів вуглецю, групи CH_2R , де R є циклічним або біциклічним алкілом, що містить 1-10 атомів вуглецю, або галогену; (v) бензил, заміщений одним-трьма замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з групи, що складається з нітро, ціано, трифторметилу, карбетокси, карбометокси, карбопропокси, ацетилу, карбамоїлу, ацетокси, карбокси, гідрокси, аміно, алкілу, що містить 1-4 атоми вуглецю, алкоксигрупи, що містить 1-10 атомів вуглецю, або галогену; (vi) нафтил; або (vii) бензилокси; і

n приймає значення 0, 1, 2 або 3.

В іншому варіанті здійснення модулятори PDE4 включають сполуки формули:



і їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати, гідрати, клатрати, стереоізомери і проліки, де: R^5 означає (i) двовалентний залишок піридину, піролідину, імідазолу, нафталіну або тіофену, де два валентні зв'язки знаходяться у сусідніх атомів вуглецю циклу; (ii) двовалентний циклоалкіл, що містить 4-10 атомів вуглецю, незаміщений або заміщений одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно від іншого вибраний з групи, що складається з нітро, ціано, трифторметилу, карбетокси, карбометокси, карбопропокси, ацетилу, карбамоїлу, ацетокси, карбокси, гідрокси, аміно, заміщеної аміногрупи, алкілу, що містить 1-10 атомів вуглецю, алкоксигрупи, що містить 1-10 атомів вуглецю, фенілу або галогену; (iii) дизаміщений вінілен, заміщений нітро, ціано, трифторметилом, карбетокси, карбометокси, карбопропокси, ацетилом, карбамоїлом, карбамоїлом, заміщеним алкілом, що містить 1-3 атоми вуглецю, ацетокси, карбокси, гідрокси, аміно, аміногрупою, заміщеною алкілом, що містить 1-3 атоми вуглецю, алкілом, що містить 1-4 атоми вуглецю, алкоксигрупою, що містить 1-4 атоми вуглецю, або галогеном; або (iv) етилен, незаміщений або заміщений 1-2 замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з нітро, ціано, трифторметилу, карбетокси, карбометокси, карбопропокси, ацетилу, карбамоїлу, карбамоїлу, заміщеного алкілом, що містить 1-3 атоми вуглецю, ацетокси, карбокси, гідрокси, аміно, аміногрупи, заміщеної алкілом, що містить 1-3 атоми вуглецю, алкілу, що містить 1-4 атоми вуглецю, алкоксигрупи, що містить 1-4 атоми вуглецю, або галогену;

R^6 означає $-CO-$, $-CH_2-$, $-CH_2CO-$ або $-SO_2-$;

R^7 означає (i) циклічний або біциклічний алкіл, що містить 4-12 атоми вуглецю; (ii) піридил; (iii) феніл, заміщений одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно від інших вибраний з нітро, ціано, трифторметилу, карбетокси, карбометокси, карбопропокси, ацетилу,

карбамоїлу, ацетокси, карбокси, гідрокси, аміно, лінійного, розгалуженого, циклічного або біциклічного алкілу, що містить 1-10 атомів вуглецю, лінійної, розгалуженої, циклічної або біциклічної алкоксигрупи, що містить 1-10 атомів вуглецю, групи CH_2R , де R є циклічним або біциклічним алкілом, що містить 1-10 атомів вуглецю, або галогену; (iv) бензил, заміщений

одним-трьома замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з групи, що складається з нітро, ціано, трифторметилу, карбетокси, карбометокси, карбопропокси, ацетилу, карбамоїлу, ацетокси, карбокси, гідрокси, аміно, алкілу, що містить 1-4 атоми вуглецю, алкоксигрупи, що містить 1-10 атомів вуглецю, або галогену; (v) нафтил, або (vi) бензилокси; i

Y означає $-\text{COX}$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{OR}^8$, алкіл, що містить від 1 до 5 атомів вуглецю, або арил;

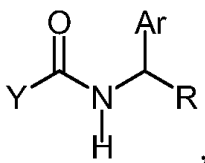
X означає $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{NHR}$, $-\text{R}^9$, $-\text{OR}^9$ або алкіл, що містить від 1 до 5 атомів вуглецю;

R^8 означає водень або нижчу алкіл;

R^9 означає алкіл або бензил; i

n приймає значення 0, 1, 2 або 3.

Інші модулятори PDE4 включають, не обмежуючись цим, ариламіді (наприклад, одним з варіантів здійснення є N-бензоїл-3-аміно-3-(3',4'-диметоксифеніл)пропанамід), розкриті в патентах США №№ 5801195, 5736570, 6046221 і 6284780, кожний з яких включений в дану заявку за допомогою посилання. Типові сполуки включають сполуки формули:



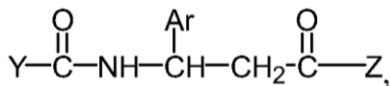
i їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати, гідрати, клатрати, стереоізомери і проліки, де:

Ar означає (i) лінійний, розгалужений або циклічний незаміщений алкіл, що містить 1-12 атомів вуглецю; (ii) лінійний, розгалужений або циклічний заміщений алкіл, що містить 1-12 атомів вуглецю; (iii) феніл; (iv) феніл, заміщений одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно від інших вибраний з групи, що складається з нітро, ціано, трифторметилу, карбетокси, карбометокси, карбопропокси, ацетилу, карбамоїлу, ацетокси, карбокси, гідрокси, аміно, заміщеної аміногрупи, алкілу, що містить 1-10 атомів вуглецю, алкоксигрупи, що містить 1-10 атомів вуглецю, або галогену; (v) гетероцикл; або (vi) гетероцикл, заміщений одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно від інших вибраний з нітро, ціано, трифторметилу, карбетокси, карбометокси, карбопропокси, ацетилу, карбамоїлу, ацетокси, карбокси, гідрокси, аміно, алкілу, що містить 1-10 атомів вуглецю, алкоксигрупи, що містить 1-10 атомів вуглецю, або галогену;

R означає H, алкіл, що містить 1-10 атомів вуглецю, CH_2OH , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ або CH_2COZ , де Z являє собою алкоксигрупу, що містить 1-10 атомів вуглецю, бензилокси або NHR^1 , де R^1 є H або алкілом, що містить 1-10 атомів вуглецю; i

Y означає i) феніл або гетероцикл, незаміщений або заміщений одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно від інших вибраний з нітро, ціано, трифторметилу, карбетокси, карбометокси, карбопропокси, ацетилу, карбамоїлу, ацетокси, карбокси, гідрокси, аміно, алкілу, що містить 1-10 атомів вуглецю, алкоксигрупи, що містить 1-10 атомів вуглецю, або галогену; або ii) нафтил.

Інші приклади сполук включають сполуки формули;



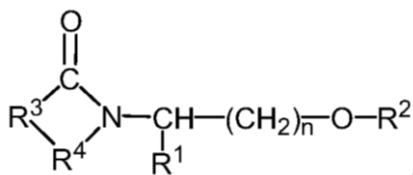
i їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати, гідрати, клатрати, стереоізомери і проліки, де:

Ar означає 3,4-дизаміщений феніл, де кожний замісник незалежно від інших вибраний з групи, що складається з нітро, ціано, трифторметилу, карбетокси, карбометокси, карбопропокси, ацетилу, карбамоїлу, ацетокси, карбокси, гідрокси, аміно, алкілу, що містить 1-10 атомів вуглецю, алкоксигрупи, що містить 1-10 атомів вуглецю, і галогену;

Z означає алкоксигрупу, що містить 1-10 атомів вуглецю, бензилокси, аміно або алкіламіногрупу, що містить 1-10 атомів вуглецю; i

Y означає i) феніл, незаміщений або заміщений одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно від інших вибраний з групи, що складається з нітро, ціано, трифторметилу, карбетокси, карбометокси, карбопропокси, ацетилу, карбамоїлу, ацетокси, карбокси, гідрокси, аміно, алкілу, що містить 1-10 атомів вуглецю, алкоксигрупи, що містить 1-10 атомів вуглецю, і галогену; або ii) нафтил.

Інші модулятори PDE4 включають, не обмежуючись цим, імідо/амідо ефір і спирти (наприклад, 3-фталімідо-3-(3',4'-диметоксифеніл)пропан-1-ол), розкриті в патенті США № 5703098, який включений в дану заявку за допомогою посилання. Приклади включають сполуки формули:



5

і їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати, гідрати, клатрати, стереоізомери і проліки, де:

R¹ означає (i) лінійний, розгалужений або циклічний незаміщений алкіл, що містить 1-12 атомів вуглецю; (ii) лінійний, розгалужений або циклічний заміщений алкіл, що містить 1-12 атомів вуглецю; (iii) феніл; або (iv) феніл, заміщений одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно від інших вибраний з групи, що складається з нітро, ціано, трифторметилу, карбетокси, карбометокси, карбопропокси, ацетилу, карбамоїлу, ацетокси, карбокси, гідрокси, аміно, ациламіно, алкіламіно, ді(алкіл)аміно, алкілу, що містить 1-10 атомів вуглецю, циклоалкілу, що містить 3-10 атомів вуглецю, біциклоалкілу, що містить 5-12 атомів вуглецю, алкоксигрупи, що містить 1-10 атомів вуглецю, циклоалкоксигрупи, що містить 3-10 атомів вуглецю, біциклоалкоксигрупи, що містить 5-12 атомів вуглецю, і галогену;

R² означає водень, алкіл, що містить 1-8 атомів вуглецю, бензил, піридилметил або алкоксиметил;

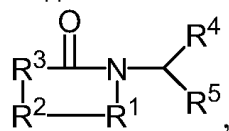
R³ означає (i) етилен, (ii) вінілен, (iii) розгалужений алкілен, що містить 3-10 атомів вуглецю, (iv) розгалужений алкенілен, що містить 3-10 атомів вуглецю, (v) циклоалкілен, що містить 4-9 атомів вуглецю, незаміщений або заміщений одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з групи, що складається з нітро, ціано, трифторметилу, карбетокси, карбометокси, карбопропокси, ацетилу, карбамоїлу, ацетокси, карбокси, гідрокси, аміно, аміногрупи, заміщеної алкілом, що містить 1-6 атомів вуглецю, аміногрупи, заміщеної ацилом, що містить 1-6 атомів вуглецю, алкілу, що містить 1-10 атомів вуглецю, алкоксигрупи, що містить 1-12 атомів вуглецю, і галогену, (vi) циклоалкенілен, що містить 4-9 атомів вуглецю, незаміщений або заміщений одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з групи, що складається з нітро, ціано, трифторметилу, карбетокси, карбометокси, карбопропокси, ацетилу, карбамоїлу, ацетокси, карбокси, гідрокси, аміно, аміногрупи, заміщеної алкілом, що містить 1-6 атомів вуглецю, аміногрупи, заміщеної ацилом, що містить 1-6 атомів вуглецю, алкілу, що містить 1-10 атомів вуглецю, алкоксигрупи, що містить 1-12 атомів вуглецю, і галогену, (vii) о-фенілен, незаміщений або заміщений одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з групи, що складається з нітро, ціано, трифторметилу, карбетокси, карбометокси, карбопропокси, ацетилу, карбамоїлу, ацетокси, карбокси, гідрокси, аміно, аміногрупи, заміщеної алкілом, що містить 1-6 атомів вуглецю, алкілу, що містить 1-10 атомів вуглецю, алкоксигрупи, що містить 1-12 атомів вуглецю, і галогену, (viii) нафтил, або (ix) піридил;

R⁴ означає -CX-, -CH₂- або -CH₂CX-;

X означає O або S; і

n приймає значення 0, 1, 2 або 3.

Інші модулятори PDE4 включають, не обмежуючись цим, сукциніміди і малеїміди (наприклад, метил 3-(3',4',5',6'-тетрагідрофталімідо)-3-(3',4'-диметоксифеніл)пропіонат), розкриті в патенті США № 5658940, який включений в дану заявку за допомогою посилання. Приклади включають сполуки формули:



45

і їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати, гідрати, клатрати, стереоізомери і проліки, де:

R¹ означає -CH₂-, -CH₂CO- або -CO-;

фрагменти R² і R³ спільно являють собою (i) етилен, незаміщений або заміщений алкілом, що містить 1-10 атомів вуглецю, або фенілом, (ii) вінілен, заміщений двома замісниками, кожний з яких незалежно від іншого вибраний з групи, що складається з алкілу, що містить 1-10 атомів вуглецю, і фенілу, або (iii) двовалентний циклоалкіл, що містить 5-10 атомів вуглецю, незаміщений або заміщений одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно від

50

інших вибраний з групи, що складається з нітро, ціано, трифторметилу, карбетокси, карбометокси, карбопропокси, ацетилу, карбамоїлу, незаміщеного або заміщеного алкілом, що містить 1-3 атоми вуглецю, ацетокси, карбокси, гідрокси, аміно, заміщеної аміногрупи, алкілу, що містить 1-10 атомів вуглецю, алкоксигрупи, що містить 1-10 атомів вуглецю, норборнілу, фенілу або галогену;

R^4 означає (i) лінійний або розгалужений незаміщений алкіл, що містить 4-8 атомів вуглецю, (ii) циклоалкіл або біциклоалкіл, що містить 5-10 атомів вуглецю, незаміщений або заміщений одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно від інших вибраний з групи, що складається з нітро, ціано, трифторметилу, карбетокси, карбометокси, карбопропокси, ацетилу, карбамоїлу, ацетокси, карбокси, гідрокси, аміно, заміщеної аміногрупи, розгалуженого, лінійного або циклічного алкілу, що містить 1-10 атомів вуглецю, алкоксигрупи, що містить 1-10 атомів вуглецю, фенілу або галогену, (iii) феніл, заміщений одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно від інших вибраний з групи, що складається з нітро, ціано, трифторметилу, карбетокси, карбометокси, карбопропокси, ацетилу, карбамоїлу, ацетокси, карбокси, гідрокси, аміно, заміщеної аміногрупи, алкілу, що містить 1-10 атомів вуглецю, алкоксигрупи, що містить 1-10 атомів вуглецю, циклоалкілу або біциклоалкілу, що містить 3-10 атомів вуглецю, циклоалкокси або біциклоалкоксигрупи, що містить 3-10 атомів вуглецю, фенілу або галогену, (iv) піридин або піролідін, незаміщений або заміщений одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно від інших вибраний з групи, що складається з нітро, ціано, трифторметилу, карбетокси, карбометокси, карбопропокси, ацетилу, карбамоїлу, ацетокси, карбокси, гідрокси, аміно, заміщеної аміногрупи, алкілу, що містить 1-10 атомів вуглецю, алкоксигрупи, що містить 1-10 атомів вуглецю, фенілу або галогену; i

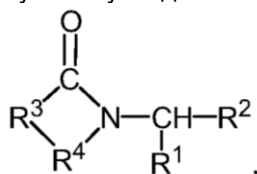
R^5 означає $-COX$, $-CN$, $-CH_2COX$, алкіл, що містить 1-5 атомів вуглецю, арил, $-CH_2OR$, $-CH_2$ арил або $-CH_2OH$,

де X означає NH_2 , OH , NHR або OR^6 ,

де R є нижчим алкілом; i

де R^6 є алкілом або бензилом.

Інші модулятори PDE4 включають, не обмежуючись цим, заміщені іміди (наприклад, 2-фталімідо-3-(3',4'-диметоксифеніл)пропан), розкриті в патенті США № 6429221, який включений в дану заявку за допомогою посилання. Приклади включають сполуки формули:



i їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати, гідрати, клатрати, стереоізомери i проліки, де:

R^1 означає (i) лінійний, розгалужений або циклічний алкіл, що містить 1-12 атомів вуглецю, (ii) феніл або феніл, заміщений одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно від інших вибраний з нітро, ціано, трифторметилу, карбетокси, карбометокси, карбопропокси, ацетилу, карбамоїлу, ацетокси, карбокси, гідрокси, аміно, лінійного або розгалуженого алкілу, що містить 1-10 атомів вуглецю, алкоксигрупи, що містить 1-10 атомів вуглецю, або галогену; (iii) бензил або бензил, заміщений одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно від інших вибраний з нітро, ціано, трифторметилу, карбетокси, карбометокси, карбопропокси, ацетилу, карбамоїлу, ацетокси, карбокси, гідрокси, аміно, алкілу, що містить 1-10 атомів вуглецю, алкоксигрупи, що містить 1-10 атомів вуглецю, або галогену; або (iv) $Y-Ph$, де Y являє собою лінійний, розгалужений або циклічний алкіл, що містить 1-12 атомів вуглецю, i Ph означає феніл або феніл, заміщений одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно від інших вибраний з нітро, ціано, трифторметилу, карбетокси, карбометокси, карбопропокси, ацетилу, карбамоїлу, ацетокси, карбокси, гідрокси, аміно, алкілу, що містить 1-10 атомів вуглецю, алкоксигрупи, що містить 1-10 атомів вуглецю, або галогену;

R^2 означає H , розгалужений або нерозгалужений алкіл, що містить 1-10 атомів вуглецю, феніл, піридил, гетероцикл, $-CH_2$ -арил або $-CH_2$ -гетероцикл;

R^3 означає i) етилен, ii) вінілен, iii) розгалужений алкілен, що містить 3-10 атомів вуглецю, iv) розгалужений алкенілен, що містить 3-10 атомів вуглецю, v) циклоалкілен, що містить 4-9 атомів вуглецю, незаміщений або заміщений 1-2 замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з нітро, ціано, трифторметилу, карбетокси, карбометокси, карбопропокси, ацетилу, карбамоїлу, ацетокси, карбокси, гідрокси, аміно, заміщеної аміногрупи, алкілу, що містить 1-4 атоми вуглецю, алкоксигрупи, що містить 1-4 атоми вуглецю, або галогену, vi) циклоалкенілен, що містить 4-9 атомів вуглецю, незаміщений або заміщений 1-2 замісниками, кожний з яких

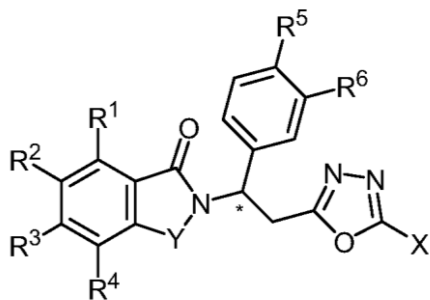
незалежно вибраний з нітро, ціано, трифторметилу, карбетокси, карбометокси, карбопропокси, ацетилу, карбамоїлу, ацетокси, карбокси, гідрокси, аміно, заміщеної аміногрупи, алкілу, що містить 1-4 атоми вуглецю, алкоксигрупи, що містить 1-4 атоми вуглецю, або галогену, або vii) о-фенілен, незаміщений або заміщений 1-2 замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з

5 нітро, ціано, трифторметилу, карбетокси, карбометокси, карбопропокси, ацетилу, карбамоїлу, ацетокси, карбокси, гідрокси, аміно, заміщеної аміногрупи, алкілу, що містить 1-4 атоми вуглецю, алкоксигрупи, що містить 1-4 атоми вуглецю, або галогену; і

R^4 означає -CX або -CH₂-;

X означає O або S.

10 Інші модулятори PDE4 включають, не обмежуючись цим, заміщені 1,3,4-оксадіазоли (наприклад, 2-[1-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-2-(1,3,4-оксадіазол-2-іл)етил]-5-метилізоіндолін-1,3-діон), розкриті в патенті США № 6326388, який включений в дану заявку за допомогою посилання. Приклади включають сполуки формули:



15 і їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати, гідрати, клатрати, стереоізомери і проліки, де: атом вуглецю, позначений символом *, є центром хіральності;

Y означає C=O, CH₂, SO₂ або CH₂C=O;

X означає водень або алкіл, що містить 1-4 атоми вуглецю;

20 кожний із замісників R^1 , R^2 , R^3 і R^4 , незалежно від інших, означає водень, галоген, трифторметил, ацетил, алкіл, що містить 1-8 атомів вуглецю, алкоксигрупу, що містить 1-4 атоми вуглецю, нітро, ціано, гідрокси, -CH₂NR⁸R⁹, -(CH₂)₂NR⁸R⁹ або -NR⁸R⁹, або

два будь-яких замісники з числа R^1 , R^2 , R^3 і R^4 , що знаходяться у сусідніх атомів вуглецю, спільно із зображеним бензольним кільцем, являють собою нафтиліден, хінолін, хіноксалін, бензімідазол, бензодіоксол або 2-гідроксибензімідазол;

25 кожний із замісників R^5 і R^6 , незалежно від іншого, являє собою водень, алкіл, що містить від 1 до 4 атомів вуглецю, алкоксигрупу, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, ціано, бензоциклоалкокси, циклоалкоксигрупу, що містить до 18 атомів вуглецю, біциклоалкоксигрупу, що містить до 18 атомів вуглецю, трициклоалкоксигрупу, що містить до 18 атомів вуглецю, або циклоалкілалкоксигрупу, що містить до 18 атомів вуглецю;

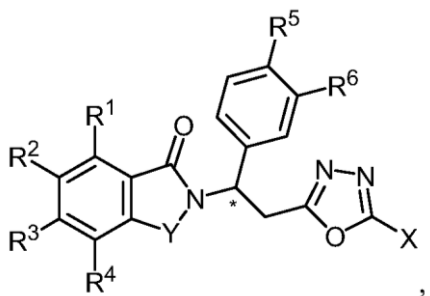
30 кожний із замісників R^8 і R^9 , незалежно від іншого, являє собою водень, лінійний або розгалужений алкіл, що містить 1-8 атомів вуглецю, феніл, бензил, піридил, піридилметил, або один із замісників R^8 і R^9 є воднем, і інший - групою -COR¹⁰ або SO₂R¹⁰, або ж замісники R^8 і R^9 спільно являють собою тетраметилен, пентаметилен, гексаметилен, -CH=NCH=CH- або -CH₂CH₂X¹CH₂CH₂-, де X¹ означає -O-, -S- або -NH-;

35 R¹⁰ означає водень, алкіл, що містить 1-8 атомів вуглецю, циклоалкіл, циклоалкілметил, що містить до 6 атомів вуглецю, феніл, піридил, бензил, імідазолілметил, піридилметил, NR¹¹R¹², CH₂R¹⁴R¹⁵ або NR¹¹R¹²;

де R¹⁴ і R¹⁵ незалежно один від одного означають водень, метил, етил або пропіл; і

40 де R¹¹ і R¹² незалежно один від одного означають водень, алкіл, що містить від 1 до 8 атомів вуглецю, феніл або бензил.

У деяких варіантах здійснення сполуки включають сполуки формули:



і їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати, гідрати, клатрати, стереоізомери і проліки, де:
 атом вуглецю, позначений символом *, є центром хіральності;
 Y означає C=O, CH₂, SO₂ або CH₂C=O;

X означає водень або алкіл, що містить 1-4 атоми вуглецю;

5 (i) кожний із замісників R¹, R², R³ і R⁴, незалежно від інших, означає водень, галоген, трифторметил, ацетил, алкіл, що містить 1-8 атомів вуглецю, алкоксигрупу, що містить 1-4 атоми вуглецю, нітро, ціано, гідрокси, -CH₂NR⁸R⁹, -(CH₂)₂NR⁸R⁹ або -NR⁸R⁹ або

10 (ii) два будь-яких замісники з числа R¹, R², R³ і R⁴, що знаходяться у сусідніх атомів вуглецю, спільно із зображеним бензольним кільцем, до якого вони приєднані, являють собою нафтиліден, хінолін, хіноксалін, бензімідазол, бензодіоксол або 2-гідроксибензімідазол;

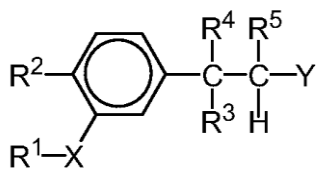
кожний із замісників R⁵ і R⁶, незалежно від іншого, являє собою водень, алкіл, що містить від 1-4 атоми вуглецю, алкоксигрупу, що містить від 1-6 атомів вуглецю, ціано, бензоциклоалкокси, циклоалкоксигрупу, що містить до 18 атомів вуглецю, біциклоалкоксигрупу, що містить до 18 атомів вуглецю, трициклоалкоксигрупу, що містить до 18 атомів вуглецю, або

15 (i) кожний із замісників R⁸ і R⁹, незалежно від іншого, являє собою водень, алкіл, що містить 1-8 атомів вуглецю, феніл, бензил, піридил, піридилметил, або

20 (ii) один із замісників R⁸ і R⁹ є воднем, і інший - групою -COR¹⁰ або -SO₂R¹⁰, де R¹⁰ означає водень, алкіл, що містить 1-8 атомів вуглецю, циклоалкіл, циклоалкілметил, що містить до 6 атомів вуглецю, феніл, піридил, бензил, імідазолілметил, піридилметил, NR¹¹R¹² або CH₂NR¹⁴R¹⁵, де R¹¹ і R¹² незалежно один від одного означають водень, алкіл, що містить від 1 до 8 атомів вуглецю, феніл або бензил, і R¹⁴ і R¹⁵ незалежно один від одного означають водень, метил, етил або пропіл; або

25 (iii) замісники R⁸ і R⁹ спільно являють собою тетраметилен, пентаметилен, гексаметилен, -CH=NCH=CH- або -CH₂CH₂X¹CH₂CH₂-, де X¹ означає -O-, -S- або -NH-.

Інші модулятори PDE4 включають, не обмежуючись цим, ціано- і карбокси-похідні заміщеного стиrolу (наприклад, 3,3-біс-(3,4-диметоксифеніл)акрилонітрил), розкриті в патентах США №№ 5929117, 6130226, 6262101 і 6479554, кожний з яких включений в дану заявку за допомогою посилання. Приклади включають сполуки формули:



30 і їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати, гідрати, клатрати, стереоізомери і проліки, де:
 (а) X означає -O- або -(CnH_{2n})-, де n набуває значення 0, 1, 2 або 3, і R¹ є алкілом, що містить 1-10 атомів вуглецю, моноциклоалкілом, що містить до 10 атомів вуглецю, поліциклоалкілом, що містить до 10 атомів вуглецю, або бензоциклоалкілом, що містить до 10 атомів вуглецю, або

35 (b) X означає -CH=, і R¹ є алкіліденом, що містить до 10 атомів вуглецю, моноциклоалкіліденом, що містить до 10 атомів вуглецю, або біциклоалкіліденом, що містить до 10 атомів вуглецю;

40 R² означає водень, нітро, ціано, трифторметил, карбетокси, карбометокси, карбопропокси, ацетил, карбамоїл, ацетокси, карбокси, гідрокси, аміно, нижчий алкіл, нижчий алкіліденметил, нижчу алкоксигрупу або галоген;

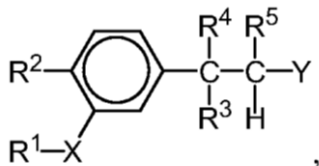
45 R³ означає (i) феніл, незаміщений або заміщений одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з нітро, ціано, галогену, трифторметилу, карбетокси, карбометокси, карбопропокси, ацетилю, карбамоїлу, карбамоїлу, заміщеного алкілом, що містить 1-3 атоми вуглецю, ацетокси, карбокси, гідрокси, аміно, аміногрупи, заміщеної алкілом, що містить від 1 до 5 атомів вуглецю, алкілу, що містить до 10 атомів вуглецю, циклоалкілу, що містить до 10 атомів вуглецю, алкоксигрупи, що містить до 10 атомів вуглецю, циклоалкоксигрупи, що містить до 10 атомів вуглецю, алкіліденметилу, що містить до 10 атомів вуглецю, циклоалкіліденметилу, що містить до 10 атомів вуглецю, фенілу або метилендіоксигрупи; (ii) піридин, заміщений піридин, піролідін, імідазол, нафталін або тіофен; 50 (iii) циклоалкіл, що містить 4-10 атомів вуглецю, незаміщений або заміщений одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з групи, що складається з нітро, ціано, галогену, трифторметилу, карбетокси, карбометокси, карбопропокси, ацетилю, карбамоїлу, ацетокси, карбокси, гідрокси, аміно, заміщеної аміногрупи, алкілу, що містить від 1 до 10 атомів вуглецю, алкоксигрупи, що містить від 1 до 10 атомів вуглецю, фенілу; 55

кожний із замісників R^4 і R^5 індивідуально являє собою водень, або ж R^4 і R^5 спільно означають зв'язок вуглець-вуглець;

Y означає $-COZ$, $-C\equiv N$ або нижчий алкіл, що містить 1-5 атомів вуглецю;

5 Z означає OH , $-NR^6R^6$, $-R^7$ або $-OR^7$; R^6 являє собою водень або нижчий алкіл; R^7 є алкілом або бензилом.

У деяких варіантах здійснення модуляторів PDE4 включають сполуки формули:



і їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати, гідрати, клатрати, стереоізомери і проліки, де:

10 (a) X означає $-O-$ або $-(C_nH_{2n})-$, де n приймає значення 0, 1, 2 або 3, і R^1 означає алкіл, що містить 1-10 атомів вуглецю, моноциклоалкіл, що містить до 10 атомів вуглецю, поліциклоалкіл, що містить до 10 атомів вуглецю, або бензоциклоалкіл, що містить до 10 атомів вуглецю, або

(b) X означає $-CH=$, і R^1 є алкіліденом, що містить до 10 атомів вуглецю, моноциклоалкіліденом, що містить до 10 атомів вуглецю, або біциклоалкіліденом, що містить до 10 атомів вуглецю;

15 R^2 означає водень, нітро, ціано, трифторметил, карбетокси, карбометокси, карбопропокси, ацетил, карбамоїл, ацетокси, карбокси, гідрокси, аміно, нижчий алкіл, нижчий алкіліденметил, нижчу алкоксигрупу або галоген;

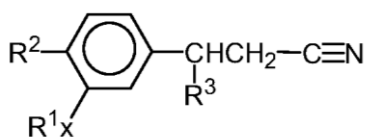
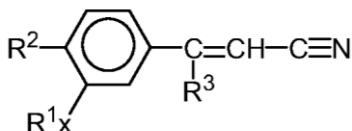
R^3 означає піролідин, імідазол або тіофен, незаміщений або заміщений одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з групи, що складається з нітро, 20 ціано, галогену, трифторметилу, карбетокси, карбометокси, карбопропокси, ацетилю, карбамоїлу, ацетокси, карбокси, гідрокси, аміно, заміщеної аміногрупи, алкілу, що містить від 1 до 10 атомів вуглецю, алкоксигрупи, що містить від 1 до 10 атомів вуглецю, або фенілу;

кожний із замісників R^4 і R^5 індивідуально являє собою водень, або ж R^4 і R^5 спільно означають зв'язок вуглець-вуглець;

25 Y означає $-COZ$, $-C\equiv N$ або нижчий алкіл, що містить 1-5 атомів вуглецю;

Z означає $-OH$, $-NR^6R^6$, $-R^7$ або $-OR^7$; R^6 являє собою водень або нижчий алкіл; R^7 є алкілом або бензилом.

У деяких варіантах здійснення винахід стосується сполук формули:



30 і їх фармацевтично прийнятних солей, сольватів, гідратів, клатратів, стереоізомерів і проліків, де:

(a) X означає $-O-$ або $-(C_nH_{2n})-$, де n набуває значень 0, 1, 2 або 3, і R^1 означає алкіл, що містить 1-10 атомів вуглецю, моноциклоалкіл, що містить до 10 атомів вуглецю, поліциклоалкіл, що містить до 10 атомів вуглецю, або бензоциклоалкіл, що містить до 10 атомів вуглецю, або

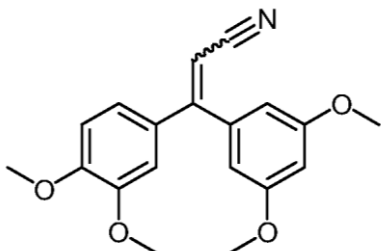
35 (b) X означає $-CH=$, і R^1 є алкіліденом, що містить до 10 атомів вуглецю, або моноциклоалкіліденом, що містить до 10 атомів вуглецю;

R^2 означає водень, нітро, ціано, трифторметил, карбетокси, карбометокси, карбопропокси, ацетил, карбамоїл, ацетокси, карбокси, гідрокси, аміно, нижчий алкіл, нижчу алкоксигрупу або галоген; і

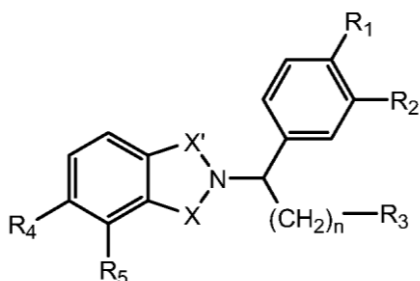
40 R^3 означає (i) феніл або нафтил, незаміщений або заміщений одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з нітро, ціано, галогену, трифторметилу, карбетокси, карбометокси, карбопропокси, ацетилю, карбамоїлу або карбамоїлу, заміщеного алкілом, що містить 1-3 атоми вуглецю, ацетокси, карбокси, гідрокси, аміно, аміногрупи, заміщеної алкілом, що містить від 1 до 5 атомів вуглецю, алкоксигрупи або циклоалкоксигрупи, 45 що містить до 10 атомів вуглецю; або (ii) циклоалкіл, що містить 4-10 атомів вуглецю,

незаміщений або заміщений одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з групи, що складається з нітро, ціано, галогену, трифторметилу, карбетокси, карбометокси, карбопропокси, ацетилу, карбамоїлу, ацетокси, карбокси, гідрокси, аміно, заміщеної аміногрупи, алкілу, що містить 1-10 атомів вуглецю, алкоксигрупи, що містить 1-10 атомів вуглецю, або фенілу.

В одному з варіантів здійснення сполука має формулу:



Інші модулятори PDE4 включають, не обмежуючись цим, ізоіндолін-1-он і ізоіндолін-1,3-діон, заміщений у 2-ому положенні α -(3,4-дизаміщеною феніл)алкільною групою, і в 4-ому і/або 5-ому положенні азотвмісною групою, розкриті в WO 01/34606 і патенті США № 6667316, причому вказані документи включені в дану заявку за допомогою посилання. Приклади включають сполуки формули:



і їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати, гідрати, клатрати, стереоізомери і проліки, де: один з X і X' являє собою $=C=O$ або $=SO_2$ і інший з X і X' являє собою $=C=O$, $=CH_2$, $=SO_2$ або $=CH_2C=O$;

n приймає значення 1, 2 або 3;

кожний із замісників R^1 і R^2 незалежно означає (C_1-C_4) алкіл, (C_1-C_4) алкокси, ціано, (C_3-C_{18}) циклоалкіл, (C_3-C_{18}) циклоалкокси або (C_3-C_{18}) циклоалкілметокси;

R^3 означає SO_2-Y , COZ , CN або (C_1-C_6) гідроксіалкіл, де:

Y являє собою (C_1-C_6) алкіл, бензил або феніл;

Z означає $-NR^6R^7$, (C_1-C_6) алкіл, бензил або феніл;

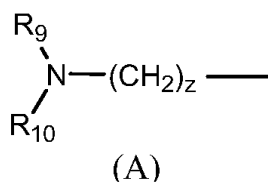
R^6 означає H, (C_1-C_4) алкіл, (C_3-C_{18}) циклоалкіл, (C_2-C_5) алканойл, бензил або феніл, кожний з яких може бути необов'язково заміщений галогеном, аміно або (C_1-C_4) алкіламіно;

R^7 означає H або (C_1-C_4) алкіл;

R^4 і R^5 спільно утворюють $-NH-CH_2-R^8$, $-NH-CO-R^8$ або $-N=CH-R^8$, де:

R^8 означає CH_2 , O, NH, $CH=CH$, $-CH=N$ або $N=CH$; або

один із замісників R^4 і R^5 являє собою H, і інший замісник з числа R^4 і R^5 є імідазолілом, піролілом, оксадіазолілом, триазолілом або структурою формули (A):



де:

z приймає значення 0 або 1;

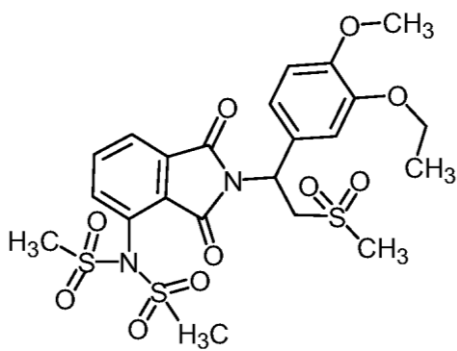
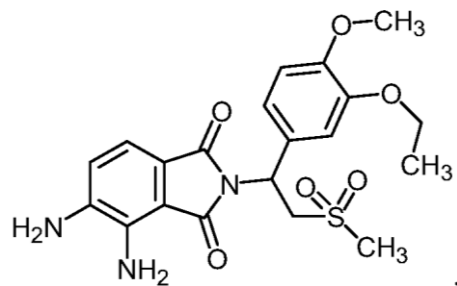
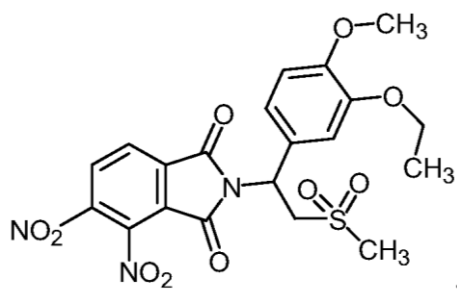
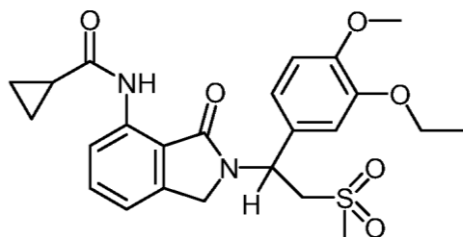
R^9 означає: H; (C_1-C_4) алкіл, (C_3-C_{18}) циклоалкіл, (C_2-C_5) алканойл або (C_4-C_6) циклоалканойл, необов'язково заміщений галогеном, аміно, (C_1-C_4) алкіламіно або (C_1-C_4) діалкіламіно; феніл; бензил; бензоїл; (C_2-C_5) алкоксикарбоніл; (C_3-C_5) алкоксіалкілкарбоніл; N-морфолінокарбоніл; карбамоїл; N-заміщений карбамоїл, заміщений (C_1-C_4) алкілом; або метилсульфоніл; і

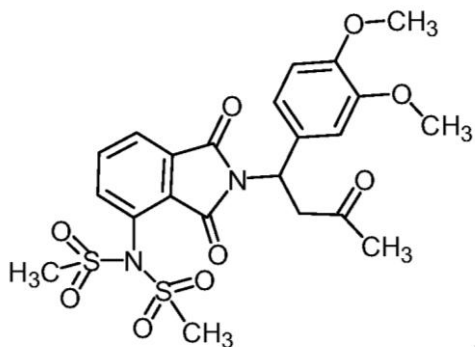
R^{10} означає H, (C_1-C_4) алкіл, метилсульфоніл або (C_3-C_5) алкоксіалкілкарбоніл; або

R^9 і R^{10} спільно утворюють $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$ або (C_1-C_2) алкіліден, необов'язково заміщений аміно, (C_1-C_4) алкіламіно або (C_1-C_4) діалкіламіно; або обидва замісники R^4 і R^5 є структурами формули (A).

- В одному з варіантів здійснення z не дорівнює 0, якщо (i) R^3 означає $-\text{SO}_2-\text{Y}$, $-\text{COZ}$ або $-\text{CN}$, і
 5 (ii) один із замісників R^4 або R^5 є атомом водню. В іншому варіанті здійснення R^9 і R^{10} спільно являють собою $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$ або (C_1-C_2) алкіліден, заміщений аміно, (C_1-C_4) алкіламіно або (C_1-C_4) діалкіламіно. В іншому варіанті здійснення обидва замісники R^4 і R^5 є структурами формули (A).

У деяких варіантах здійснення сполуки, що описуються, включають сполуки формул:



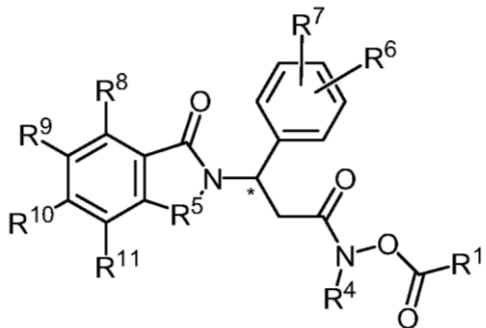


і їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати, гідрати, клатрати, стереоізомери і проліки.

- Інші приклади включають, не обмежуючись цим, 2-[1-(3-етокси-4-метоксифеніл)-2-метилсульфонілетил]-4,5-динітроізоіндолін-1,3-діон; 2-[1-(3-етокси-4-метоксифеніл)-2-метилсульфонілетил]-4,5-діаміноізоіндолін-1,3-діон; 7-[1-(3-етокси-4-метоксифеніл)-2-метилсульфонілетил]-3-піроліно[3,4-е]бензімідазол-6,8-діон; 7-[1-(3-етокси-4-метоксифеніл)-2-метилсульфонілетил]гідро-3-піроліно[3,4-е]бензімідазол-2,6,8-трион; 2-[1-(3-етокси-4-метоксифеніл)-2-метилсульфонілетил]-3-піроліно[3,4-ф]хіноксалін-1,3-діон; циклопропіл-N-{2-[1-(3-етокси-4-метоксифеніл)-2-метилсульфонілетил]-1,3-діоксоізоіндолін-4-іл}карбоксамід; 2-хлор-N-{2-[1-(3-етокси-4-метоксифеніл)-2-метилсульфонілетил]-1,3-діоксоізоіндолін-4-іл}ацетамід; 2-аміно-N-{2-[1-(3-етокси-4-метоксифеніл)-2-метилсульфонілетил]-1,3-діоксоізоіндолін-4-іл}ацетамід; 2-N,N-диметиламіно-N-{2-[1-(3-етокси-4-метоксифеніл)-2-метилсульфонілетил]-1,3-діоксоізоіндолін-4-іл}ацетамід; N-{2-[1-(3-етокси-4-метоксифеніл)-2-метилсульфонілетил]-1,3-діоксоізоіндолін-4-іл}-2,2,2-трифторацетамід; N-{2-[1-(3-етокси-4-метоксифеніл)-2-метилсульфонілетил]-1,3-діоксоізоіндолін-4-іл}метоксикарбоксамід; 4-[1-аза-2-(диметиламіно)вініл]-2-[1-(3-етокси-4-метоксифеніл)-2-метилсульфонілетил]ізоіндолін-1,3-діон; 4-[1-аза-2-(диметиламіно)проп-1-еніл]-2-[1-(3-етокси-4-метоксифеніл)-2-метилсульфонілетил]ізоіндолін-1,3-діон; 2-[1-(3-етокси-4-метоксифеніл)-2-метилсульфонілетил]-4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)ізоіндолін-1,3-діон; 2-[1-(3-етокси-4-метоксифеніл)-2-метилсульфонілетил]-4-піролілізоіндолін-1,3-діон; 4-(амінометил)-2-[1-(3-етокси-4-метоксифеніл)-2-метилсульфонілетил]ізоіндолін-1,3-діон; 2-[1-(3-етокси-4-метоксифеніл)-2-метилсульфонілетил]-4-(піролілметил)ізоіндолін-1,3-діон; N-{2-[1-(3-етокси-4-метоксифеніл)-3-гідроксибутил]-1,3-діоксоізоіндолін-4-іл}ацетамід; N-{2-[1-(3-етокси-4-метоксифеніл)-3-оксобутил]-1,3-діоксоізоіндолін-4-іл}ацетамід; N-{2-[1R-(3-етокси-4-метоксифеніл)-3-гідроксибутил]-1,3-діоксоізоіндолін-4-іл}ацетамід; N-{2-[1R-(3-етокси-4-метоксифеніл)-3-оксобутил]-1,3-діоксоізоіндолін-4-іл}ацетамід; N-{2-[1S-(3-етокси-4-метоксифеніл)-3-гідроксибутил]-1,3-діоксоізоіндолін-4-іл}ацетамід; N-{2-[1S-(3-етокси-4-метоксифеніл)-3-оксобутил]-1,3-діоксоізоіндолін-4-іл}ацетамід; 4-аміно-2-[1-(3-етокси-4-метоксифеніл)-3-оксобутил]ізоіндолін-1,3-діон; 4-аміно-2-[1-(3-етокси-4-метоксифеніл)-3-оксобутил]-4-піролілізоіндолін-1,3-діон; 2-хлор-N-{2-[1-(3-етокси-4-метоксифеніл)-3-оксобутил]-1,3-діоксоізоіндолін-4-іл}ацетамід; 2-(диметиламіно)-N-{2-[1-(3-етокси-4-метоксифеніл)-3-оксобутил]-1,3-діоксоізоіндолін-4-іл}ацетамід; 4-аміно-2-[1R-(3-етокси-4-метоксифеніл)-3-гідроксибутил]ізоіндолін-1,3-діон; 4-аміно-2-[1R-(3-етокси-4-метоксифеніл)-3-оксобутил]ізоіндолін-1,3-діон; 2-[1R-(3-етокси-4-метоксифеніл)-3-оксобутил]-4-піролілізоіндолін-1,3-діон; 2-(диметиламіно)-N-{2-[1R-(3-етокси-4-метоксифеніл)-3-оксобутил]-1,3-діоксоізоіндолін-4-іл}ацетамід; циклопентил-N-{2-[1-(3-етокси-4-метоксифеніл)-2-(метилсульфоніл)етил]-1,3-діоксоізоіндолін-4-іл}карбоксамід; 3-(диметиламіно)-N-{2-[1-(3-етокси-4-метоксифеніл)-2-(метилсульфоніл)етил]-1,3-діоксоізоіндолін-4-іл}пропанамід; 2-(диметиламіно)-N-{2-[1-(3-етокси-4-метоксифеніл)-2-(метилсульфоніл)етил]-1,3-діоксоізоіндолін-4-іл}пропанамід; N-{2-[(1R)-1-(3-етокси-4-метоксифеніл)-2-(метилсульфоніл)етил]-1,3-діоксоізоіндолін-4-іл}-2-(диметиламіно)ацетамід; N-{2-[(1S)-1-(3-етокси-4-метоксифеніл)-2-(метилсульфоніл)етил]-1,3-діоксоізоіндолін-4-іл}-2-(диметиламіно)ацетамід; 4-{3-[(диметиламіно)метил]піроліл}-2-[1-(3-етокси-4-метоксифеніл)-2-(метилсульфоніл)етил]ізоіндолін-1,3-діон; циклопропіл-N-{2-[(1S)-1-(3-етокси-4-метоксифеніл)-2-(метилсульфоніл)етил]-1,3-діоксоізоіндолін-4-іл}карбоксамід; 2-[1-(3,4-диметоксифеніл)-2-(метилсульфоніл)етил]-4-піролілізоіндолін-1,3-діон; N-{2-[1-(3,4-диметоксифеніл)-2-(метилсульфоніл)етил]-1,3-діоксоізоіндолін-4-іл}-2-(диметиламіно)ацетамід; циклопропіл-N-{2-[1-(3,4-диметоксифеніл)-2-(метилсульфоніл)етил]-1,3-діоксоізоіндолін-4-іл}карбоксамід; циклопропіл-N-{2-[1-(3-етокси-4-метоксифеніл)-2-(метилсульфоніл)етил]-3-оксоізоіндолін-4-

іл}карбоксамід; 2-(диметиламіно)-N-{2-[1-(3-етокси-4-метоксифеніл)-2-(метилсульфоніл)етил]-3-оксоізоіндолін-4-іл}ацетамід; циклопропіл-N-{2-[(1S)-1-(3-етокси-4-метоксифеніл)-2-(метилсульфоніл)етил]-3-оксоізоіндолін-4-іл}карбоксамід; циклопропіл-N-{2-[(1R)-1-(3-етокси-4-метоксифеніл)-2-(метилсульфоніл)етил]-3-оксоізоіндолін-4-іл}карбоксамід; (3R)-3-[7-(ацетиламіно)-1-оксоізоіндолін-2-іл]-3-(3-етокси-4-метоксифеніл)-N,N-диметилпропанамід; (3R)-3-[7-(циклопропілкарбоніламіно)-1-оксоізоіндолін-2-іл]-3-(3-етокси-4-метоксифеніл)-N,N-диметилпропанамід; 3-{4-[2-(диметиламіно)ацетиламіно]-1,3-діоксоізоіндолін-2-іл}-3-(3-етокси-4-метоксифеніл)-N,N-диметилпропанамід; (3R)-3-[7-(2-хлорацетиламіно)-1-оксоізоіндолін-2-іл]-3-(3-етокси-4-метоксифеніл)-N,N-диметилпропанамід; (3R)-3-{4-[2-(диметиламіно)ацетиламіно]-1,3-діоксоізоіндолін-2-іл}-3-(3-етокси-4-метоксифеніл)-N,N-диметилпропанамід; 3-(1,3-діоксо-4-піролілізоіндолін-2-іл)-3-(3-етокси-4-метоксифеніл)-N,N-диметилпропанамід; 2-[1-(3-етокси-4-метоксифеніл)-2-(метилсульфоніл)етил]-4-(імідазолілметил)ізоіндолін-1,3-діон; N-{2-[1-(3-етокси-4-метоксифеніл)-2-(метилсульфоніл)етил]-1,3-діоксоізоіндолін-4-іл}метилацетамід; 2-хлор-N-{2-[1-(3-етокси-4-метоксифеніл)-2-(метилсульфоніл)етил]-1,3-діоксоізоіндолін-4-іл}метилацетамід; 2-(диметиламіно)-N-{2-[1-(3-етокси-4-метоксифеніл)-2-(метилсульфоніл)етил]-1,3-діоксоізоіндолін-4-іл}метилацетамід; 4-[біс(метилсульфоніл)аміно]-2-[1-(3-етокси-4-метоксифеніл)-2-(метилсульфоніл)етил]ізоіндолін-1,3-діон; 2-[1-(3-етокси-4-метоксифеніл)-2-(метилсульфоніл)етил]-4-[(метилсульфоніл)аміно]ізоіндолін-1,3-діон; N-{2-[1-(3-етокси-4-метоксифеніл)-3-гідроксипентил]-1,3-діоксоізоіндолін-4-іл}ацетамід; N-{2-[1-(3-етокси-4-метоксифеніл)-3-оксопентил]-1,3-діоксоізоіндолін-4-іл}ацетамід; 2-[(1R)-1-(3-етокси-4-метоксифеніл)-3-гідроксибутил]-4-(піролілметил)ізоіндолін-1,3-діон; 2-[(1R)-1-(3-етокси-4-метоксифеніл)-3-оксобутил]-4-(піролілметил)ізоіндолін-1,3-діон; N-{2-[1-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-гідроксибутил]-1,3-діоксоізоіндолін-4-іл}ацетамід; N-{2-[1-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-оксобутил]-1,3-діоксоізоіндолін-4-іл}ацетамід; 2-[1-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-оксобутил]-4-піролілізоіндолін-1,3-діон; 2-[1-(3,4-диметоксифеніл)-3-оксобутил]-4-[біс(метилсульфоніл)аміно]ізоіндолін-1,3-діон; і їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати, гідрати, клатрати, стереоізомери і проліки.

Ще одна група модуляторів PDE4 включає, не обмежуючись цим, імідо- і амідозаміщені ацилгідроксамові кислоти (наприклад, (3-(1,3-діоксоізоіндолін-2-іл)-3-(3-етокси-4-метоксифеніл)пропаноїламіно)пропаноат), розкриті в WO 01/45702 і патенті США № 6699899, які включені в дану заявку за допомогою посилання. Приклади включають сполуки формули:



і їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати, гідрати, клатрати, стереоізомери і проліки, де: атом вуглецю, помічений символом *, є центром хіральності,

R^4 означає водень або $-(C=O)-R^{12}$, кожний із замісників R^1 і R^{12} , незалежно від іншого, являє собою алкіл, що містить 1-6 атомів вуглецю, феніл, бензил, піридилметил, піридил, імідазоліл, імідазолілметил або $CHR^*(CH_2)_nNR^0$,

де R^1 і R^0 незалежно один від одного означають атом водню, алкіл, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, феніл, бензил, піридилметил, піридил, імідазоліл або імідазолілметил, і n приймає значення 0, 1 або 2;

R^5 означає $C=O$, CH_2 , CH_2-CO- або SO_2 ;

кожний із замісників R^6 і R^7 , незалежно від іншого, означає нітро, ціано, трифторметил, карбетокси, карбометокси, карбопропокси, ацетил, карбамоїл, ацетокси, карбокси, гідрокси, аміно, алкіл, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, алкоксигрупу, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, циклоалкоксигрупу, що містить від 3 до 8 атомів вуглецю, галоген, біциклоалкіл, що містить до 18 атомів вуглецю, трициклоалкоксигрупу, що містить до 18 атомів вуглецю, 1-інданілокси, 2-інданілокси, C_4-C_8 -циклоалкіліденметил або C_3-C_{10} -алкіліденметил;

кожний із замісників R^8 , R^9 , R^{10} і R^{11} , незалежно від інших, являє собою

(i) водень, нітро, ціано, трифторметил, карбетокси, карбометокси, карбопропокси, ацетил, карбамоїл, ацетокси, карбокси, гідрокси, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, ациламіно, алкіл, що містить 1-10 атомів вуглецю, алкоксигрупу, що містить 1-10 атомів вуглецю, галоген або

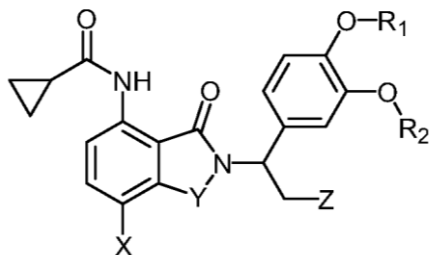
(ii) один із замісників R^8 , R^9 , R^{10} і R^{11} є ациламіногрупою, що включає нижчий алкіл, і інші замісники з числа R^8 , R^9 , R^{10} і R^{11} є атомами водню, або

(iii) водень, якщо R^8 і R^9 спільно являють собою бензо, хінолін, хіноксалін, бензімідазол, бензодіоксол, 2-гідроксибензімідазол, метилендіокси, діалкокси або діалкіл, або

(iv) водень, якщо R^{10} і R^{11} спільно являють собою бензо, хінолін, хіноксалін, бензімідазол, бензодіоксол, 2-гідроксибензімідазол, метилендіокси, діалкокси або діалкіл, або

(v) водень, якщо R^{10} і R^{11} спільно являють собою бензо.

Ще одна група модуляторів PDE4 включає, не обмежуючись цим, 7-амідоізоіндолільні сполуки, розкриті в патенті США № 7034052, який включений в дану заявку за допомогою посилання. Приклади включають сполуки формули:



і їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати, гідрати, клатрати, стереоізомери і проліки, де Y означає -C(O)-, -CH₂-, -CH₂C(O)- або SO₂;

X означає H;

Z означає (C₀₋₄-алкіл)-C(O)R³, C₁₋₄-алкіл, (C₀₋₄-алкіл)-ОН; (C₁₋₄-алкіл)-O(C₁₋₄-алкіл), (C₁₋₄-алкіл)-SO₂(C₁₋₄-алкіл), (C₀₋₄-алкіл)-SO(C₁₋₄-алкіл), (C₀₋₄-алкіл)-NH₂, (C₀₋₄-алкіл)-N(C₁₋₈-алкіл)₂, (C₀₋₄-алкіл)-N(H)(ОН) або CH₂NSO₂(C₁₋₄-алкіл);

R¹ і R² незалежно означають C₁₋₈-алкіл, циклоалкіл або (C₁₋₄-алкіл)циклоалкіл;

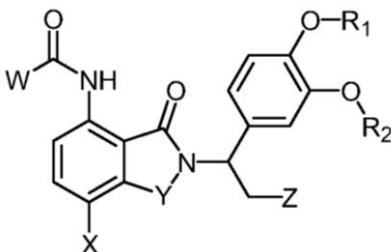
R³ означає NR⁴R⁵, ОН або O-(C₁₋₈-алкіл);

R⁴ означає H;

R⁵ означає -ОН або -OC(O)R⁶; і

R⁶ означає C₁₋₈-алкіл; аміно (C₁₋₈-алкіл), (C₁₋₈-алкіл)-(C₃₋₆-циклоалкіл), C₃₋₆-циклоалкіл, феніл, бензил або арил.

В інших варіантах здійснення даний винахід стосується сполук наведеної нижче формули або їх фармацевтично прийнятних солей, сольватів, гідратів, стереоізомерів, клатратів або проліків:



де:

Y означає -C(O)-, CH₂-, -CH₂C(O)- або SO₂;

X означає галоген, -CN, -NR⁷R⁸, -NO₂ або -CF₃;

Z означає (C₀₋₄-алкіл)-SO₂(C₁₋₄-алкіл), -(C₀₋₄-алкіл)-CN, -(C₀₋₄-алкіл)-C(O)R³, C₁₋₄-алкіл, (C₀₋₄-алкіл)ОН, (C₀₋₄-алкіл)O(C₁₋₄-алкіл), (C₀₋₄-алкіл)SO(C₁₋₄-алкіл), (C₀₋₄-алкіл)NH₂, (C₀₋₄-алкіл)N(C₁₋₈-алкіл)₂, (C₀₋₄-алкіл)N(H)(ОН), (C₀₋₄-алкіл)дихлорпіридин або (C₀₋₄-алкіл)NSO₂(C₁₋₄-алкіл);

W означає C₃₋₆-циклоалкіл, -(C₁₋₈-алкіл)-(C₃₋₆-циклоалкіл), -(C₀₋₈-алкіл)-(C₃₋₆-циклоалкіл)-NR⁷R⁸, (C₀₋₈-алкіл)-NR⁷R⁸, -(C₀₋₄-алкіл)-CHR⁹-(C₀₋₄-алкіл)-NR⁷R⁸;

R¹ і R² незалежно означають C₁₋₈-алкіл, циклоалкіл або (C₁₋₄-алкіл)циклоалкіл;

R³ означає C₁₋₈-алкіл, NR⁴R⁵, ОН або O-(C₁₋₈-алкіл);

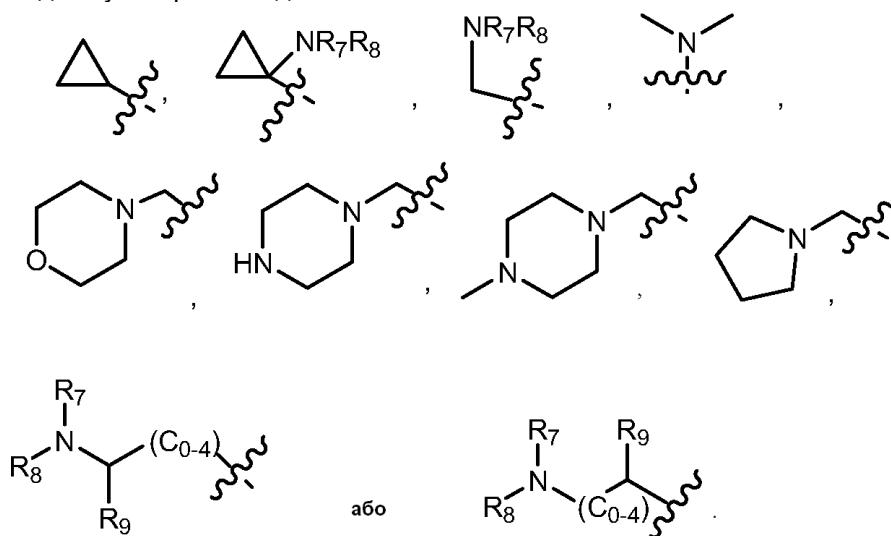
R⁴ і R⁵ незалежно являють собою H, C₁₋₈-алкіл, -(C₀₋₈-алкіл)-(C₃₋₆-циклоалкіл), ОН або OC(O)R⁶;

R⁶ означає C₁₋₈-алкіл, (C₀₋₈-алкіл)-(C₃₋₆-циклоалкіл), аміно(C₁₋₈-алкіл), феніл, бензил або арил;

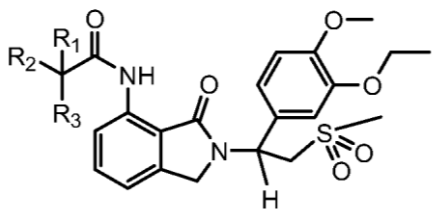
кожний із замісників R^7 і R^8 незалежно являє собою H, C_{1-8} -алкіл, $(C_{0-8}$ -алкіл)-(C₃₋₆-циклоалкіл), феніл, бензил, арил, або обидва вказаних замісника, спільно з атомом, який їх з'єднує, утворюють 3-7-членний гетероциклоалкіл або гетероарил;

R^9 означає C_{1-4} алкіл, $(C_{0-4}$ алкіл)арил, $(C_{0-4}$ алкіл)-(C₃₋₆-циклоалкіл), $(C_{0-4}$ алкіл)-гетероцикл.

5 В одному з варіантів здійснення W являє собою



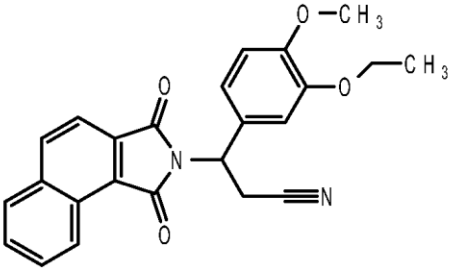
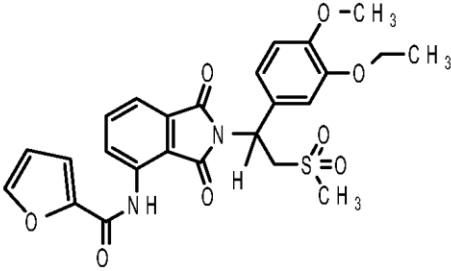
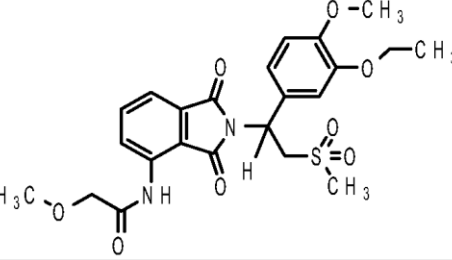
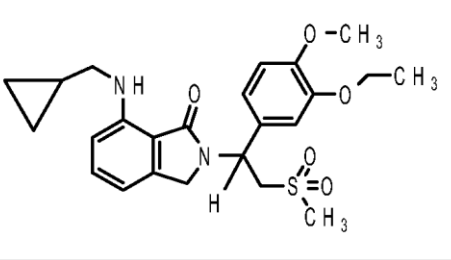
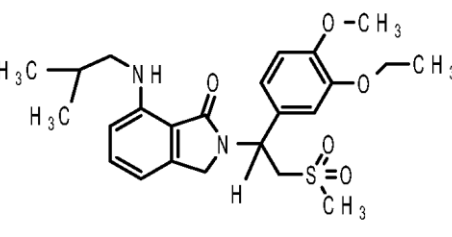
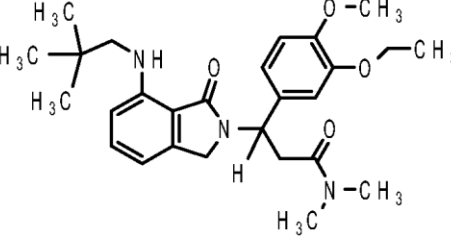
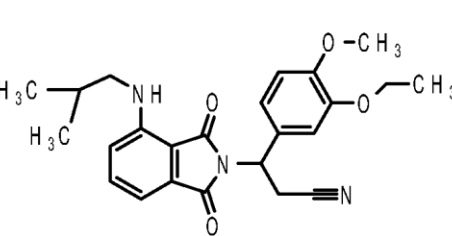
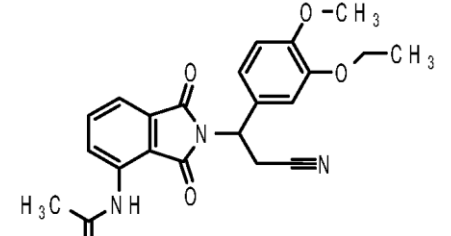
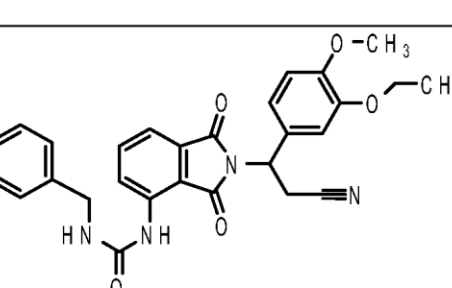
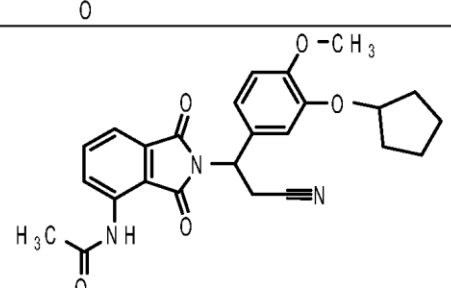
В іншому варіанті здійснення приклади сполук включають сполуки формули:



10 і їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати, гідрати, клатрати, стереоізомери і проліки, де: R^1 , R^2 і R^3 незалежно являють собою H або C_{1-8} -алкіл, при умові, що щонайменше один із замісників R^1 , R^2 і R^3 не є H.

15 Ще одна група модуляторів PDE4 включає, не обмежуючись цим, ізоіндолінові сполуки, розкриті в патентній публікації США № 2006/0025457A1, опублікованій 2 лютого 2006 р., яка включена в дану заявку за допомогою посилання. Типові сполуки включають сполуки, наведені нижче в таблиці 1, а також їх фармацевтично прийнятні проліки, солі, сольвати, гідрати, клатрати і стереоізомери:

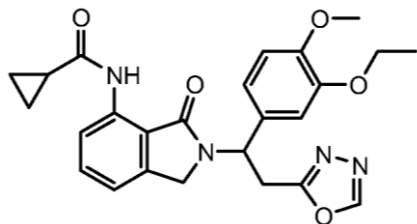
Таблица 1

No.	Структура	No.	Структура
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	

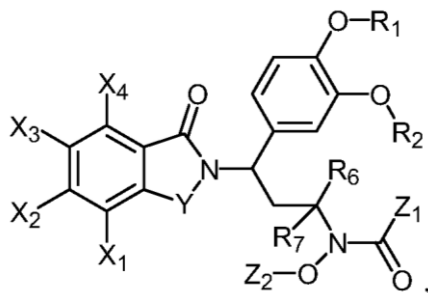
11		12	
13		14	
15		16	

В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується також 2-[1-(3-етокси-4-метоксифеніл)-2-метилсульфонілетил]-4,5-динітроізоіндолін-1,3-діону або його фармацевтично прийнятних солей, сольватів, гідратів, клатратів, стереоізомерів або проліків. В одному з варіантів здійснення даний винахід стосується гідрохлориду 2-[1-(3-етокси-4-метоксифеніл)-2-метилсульфонілетил]-4,5-динітроізоіндолін-1,3-діону.

Ще одна група модулаторів PDE4 включає, не обмежуючись цим, ізоіндолінові сполуки, розкриті в патенті США № 7244259, який включений в дану заявку за допомогою посилання. Типові приклади сполук включають {2-[1-(3-етокси-4-метоксифеніл)-2-[1,3,4]оксадіазол-2-ілетил]-3-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-іл}амід циклопропанкарбової кислоти, який має наведену нижче хімічну структуру, а також його фармацевтично прийнятні солі, сольвати, гідрати, клатрати, проліки і стереоізомери:



Ще одна група модулаторів PDE4 включає, не обмежуючись цим, ізоіндолільні похідні N-алкілгідроксамової кислоти, розкриті в патенті США №6911464, який включений в дану заявку за допомогою посилання. Типові приклади включають сполуки формули:



і їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати, гідрати, клатрати, стереоізомери і проліки, де: Y означає -C(O)-, -CH₂-, -CH₂C(O)- або SO₂;

R^1 і R^2 незалежно являють собою C_{1-8} -алкіл, CF_2H , CF_3 , CH_2CHF_2 , циклоалкіл або (C_{1-8} -алкіл)циклоалкіл;

Z_1 означає H, C_{1-6} -алкіл, $-NH_2$, $-NR_3R_4$ або OR_5 ;

Z_2 означає H або $C(O)R_5$;

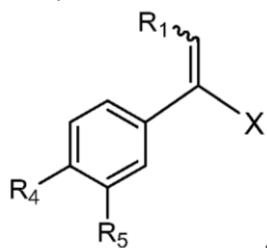
5 кожний з X_1 , X_2 , X_3 і X_4 незалежно являє собою H, галоген, NO_2 , OR_3 , CF_3 , C_{1-6} -алкіл, (C_{0-4} -алкіл)-(C_{3-6} -циклоалкіл), (C_{0-4} -алкіл)-N-(R_8R_9), (C_{0-4} -алкіл)-NHC(O)-(R_8), (C_{0-4} -алкіл)-NHC(O)CH(R_8)(R_9), (C_{0-4} -алкіл)-NHC(O)N(R_8R_9), (C_{0-4} -алкіл)-NHC(O)O(R_8), (C_{0-4} -алкіл)-O- R_8 , (C_{0-4} -алкіл)імідазоліл, (C_{0-4} -алкіл)піроліл, (C_{0-4} -алкіл)оксадіазоліл, (C_{0-4} -алкіл)триазоліл або (C_{0-4} -алкіл)гетероцикл;

10 кожний із замісників R_3 , R_4 і R_5 незалежно являє собою H, C_{1-6} -алкіл, O- C_{1-6} -алкіл, феніл, бензил або арил;

R_6 і R_7 незалежно означають H або C_{1-6} -алкіл; і

кожний із замісників R_8 і R_9 незалежно являє собою H, C_{1-9} -алкіл, C_{3-6} -циклоалкіл, (C_{1-6} -алкіл)-(C_{3-6} -циклоалкіл), (C_{0-6} -алкіл)-N(R_4R_5), (C_{1-6} -алкіл)- OR_5 , феніл, бензил, арил, піперидиніл, піперазиніл, піролідиніл, морфоліно або C_{3-7} -гетероциклоалкіл.

Інша група модюляторів PDE4 включає, не обмежуючись цим, похідні дифенілетилену, розкриті в патенті США № 7312241, який включений в дану заявку за допомогою посилання. Типові приклади включають сполуки формули:



20 а також їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати, гідрати, клатрати, стереоізомери і проліки, де:

R_1 означає -CN, нижчий алкіл, -COOH, -C(O)-N(R_9)₂, -C(O)-нижчий алкіл, -C(O)-бензил, -C(O)O-нижчий алкіл, -C(O)O-бензил;

25 R_4 означає -H, -NO₂, ціано, заміщений або незаміщений нижчий алкіл, заміщену або незаміщену алкоксигрупу, галоген, -OH, -C(O)(R_{10})₂, -COOH, -NH₂, -OC(O)-N(R_{10})₂;

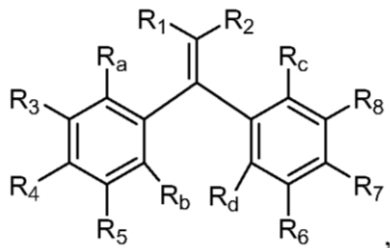
R_5 є заміщеним або незаміщеним нижчим алкілом, заміщеною або незаміщеною алкоксигрупою або заміщеним або незаміщеним алкенілом;

30 X означає заміщений або незаміщений феніл, заміщений або незаміщений піридин, заміщений або незаміщений піролідин, заміщений або незаміщений імідазол, заміщений або незаміщений нафталін, заміщений або незаміщений тіофен або заміщений або незаміщений циклоалкіл;

R_9 в кожному випадку незалежно являє собою -H або заміщений або незаміщений нижчий алкіл; і

35 R_{10} в кожному випадку незалежно являє собою -H або заміщений або незаміщений нижчий алкіл.

В іншому варіанті здійснення типові приклади включають сполуки формули:



і їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати, гідрати, клатрати, стереоізомери і проліки, де:

40 R_1 і R_2 незалежно являють собою -H, -CN, заміщений або незаміщений нижчий алкіл, заміщений або незаміщений алкеніл, заміщений або незаміщений алкініл, -COOH, -C(O)-нижчий алкіл, -C(O)O-нижчий алкіл, -C(O)-N(R_9)₂, заміщений або незаміщений арил або заміщений або незаміщений гетероцикл;

45 R_a , R_b , R_c і R_d в кожному випадку незалежно являють собою -H, заміщений або незаміщений нижчий алкіл, заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений гетероцикл, заміщений або незаміщений циклоалкіл, заміщену або незаміщену алкоксигрупу, галоген,

ціано, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OPO}(\text{OH})_2$, $-\text{N}(\text{R}_9)_2$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}_{10}$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}_{10}-\text{N}(\text{R}_{10})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{10})_2$, $-\text{NHC}(\text{O})-\text{R}_{10}$, $-\text{NHS}(\text{O})_2-\text{R}_{10}$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}_{10}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-\text{R}_{10}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{10})_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}\text{SO}_2-\text{R}_{10}$, $-\text{NHC}(\text{O})-\text{R}_{10}-\text{N}(\text{R}_{10})_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{R}_{10})\text{N}(\text{R}_9)_2$ або $\text{NHC}(\text{O})-\text{R}_{10}-\text{NH}_2$;

5 R₃ являє собою -Н, заміщений або незаміщений нижчий алкіл, заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений гетероцикл, заміщений або незаміщений циклоалкіл, заміщену або незаміщену алкоксигрупу, галоген, ціано, -NO₂, -OH, -OPO(OH)₂, -N(R₉)₂, -OC(O)-R₁₀, -OC(O)-R₁₀-N(R₁₀)₂, -C(O)N(R₁₀)₂, -NHC(O)-R₁₀, -NHS(O)₂-R₁₀, -S(O)₂-R₁₀, -NHC(O)NH-R₁₀, -NHC(O)N(R₁₀)₂, -NHC(O)NHSO₂-R₁₀, -NHC(O)-R₁₀-N(R₁₀)₂, -NHC(O)CH(R₁₀)(N(R₉)₂) або -NHC(O)-R₁₀-NH₂, або ж R₃ разом з будь-яким R_a або з R₄ утворюють -O-C(R₁₆R₁₇)-O- або -O-(C(R₁₆R₁₇))₂-O-;

15 R₄ являє собою -Н, заміщений або незаміщений нижчий алкіл, заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений гетероцикл, заміщений або незаміщений циклоалкіл, заміщену або незаміщену алкоксигрупу, галоген, ціано, -NO₂, -OH, -OPO(OH)₂, -N(R₉)₂, -OC(O)-R₁₀, -OC(O)-R₁₀-N(R₁₀)₂, -C(O)N(R₁₀)₂, -NHC(O)-R₁₀, -NHS(O)₂-R₁₀, -S(O)₂-R₁₀, -NHC(O)NH-R₁₀, -NHC(O)N(R₁₀)₂, -NHC(O)NHSO₂-R₁₀, -NHC(O)-R₁₀-N(R₁₀)₂, -NHC(O)CH(R₁₀)(N(R₉)₂) або -NHC(O)-R₁₀-NH₂;

20 R₅ являє собою -Н, заміщений або незаміщений нижчий алкіл, заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений гетероцикл, заміщений або незаміщений циклоалкіл, заміщену або незаміщену алкоксигрупу, галоген, ціано, -NO₂, -OH, -OPO(OH)₂, -N(R₉)₂, -OC(O)-R₁₀, -OC(O)-R₁₀-N(R₁₀)₂, -C(O)N(R₁₀)₂, -NHC(O)-R₁₀, -NHS(O)₂-R₁₀, -S(O)₂-R₁₀, -NHC(O)NH-R₁₀, -NHC(O)N(R₁₀)₂, -NHC(O)NHSO₂-R₁₀, -NHC(O)-R₁₀-N(R₁₀)₂, -NHC(O)CH(R₁₀)(N(R₉)₂) або -NHC(O)-R₁₀-NH₂;

25 R₆ являє собою -H, заміщений або незаміщений нижчий алкіл, заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений гетероцикл, заміщений або незаміщений циклоалкіл, заміщену або незаміщену алкоксигрупу, галоген, ціано, -NO₂, -OH, -OPO(OH)₂, -N(R₉)₂, -OC(O)-R₁₀, -OC(O)-R₁₀-N(R₁₀)₂, -C(O)N(R₁₀)₂, -NHC(O)-R₁₀, -NHS(O)₂-R₁₀, -S(O)₂-R₁₀, -NHC(O)NH-R₁₀, -NHC(O)N(R₁₀)₂, -NHC(O)NHSO₂-R₁₀, -NHC(O)-R₁₀-N(R₁₀)₂, -NHC(O)CH(R₁₀)(N(R₉)₂) або -NHC(O)-R₁₀-NH₂;

30 R₇ являє собою -H, заміщений або незаміщений нижчий алкіл, заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений гетероцикл, заміщений або незаміщений циклоалкіл, заміщену або незаміщену алкоксигрупу, галоген, ціано, -NO₂, -OH, -OPO(OH)₂, -N(R₉)₂, -OC(O)-R₁₀, -OC(O)-R₁₀-N(R₁₀)₂, -C(O)N(R₁₀)₂, -NHC(O)-R₁₀, -NHS(O)₂-R₁₀, -S(O)₂-R₁₀, -NHC(O)NH-R₁₀, -NHC(O)N(R₁₀)₂, -NHC(O)NHSO₂-R₁₀, -NHC(O)-R₁₀-N(R₁₀)₂, -NHC(O)CH(R₁₀)(N(R₉)₂) або -NHC(O)-R₁₀-NH₂;

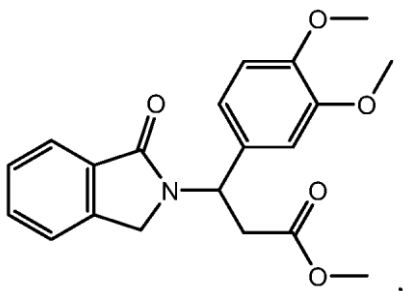
35 R₈ являє собою -H, заміщений або незаміщений нижчий алкіл, заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений гетероцикл, заміщений або незаміщений циклоалкіл, заміщену або незаміщену алкоксигрупу, галоген, ціано, -NO₂, -OH, -OPO(OH)₂, -N(R₉)₂, -OC(O)-R₁₀, -OC(O)-R₁₀-N(R₁₀)₂, -C(O)N(R₁₀)₂, -NHC(O)-R₁₀, -NHS(O)₂-R₁₀, -S(O)₂-R₁₀, -NHC(O)NH-R₁₀, -NHC(O)N(R₁₀)₂, -NHC(O)NHSO₂-R₁₀, -NHC(O)-R₁₀-N(R₁₀)₂, -NHC(O)CH(R₁₀)(N(R₉)₂) або -NHC(O)-R₁₀-NH₂, або ж R₈ разом з будь-яким R_c або з R₇ утворюють -O-C(R₁₆R₁₇)-O- або -O-(C(R₁₆R₁₇))₂-O-;

R₉ в кожному випадку незалежно являє собою -Н, заміщений або незаміщений нижчий алкіл або заміщений або незаміщений циклоалкіл;

45 R₁₀ в кожному випадку незалежно являє собою заміщений або незаміщений нижчий алкіл, заміщений або незаміщений циклоалкіл, заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений нижчий гідроксіалкіл, або ж R₁₀ і атом азоту, до якого він приєднаний, утворюють заміщений або незаміщений гетероцикл, або R₁₀ представляє -H, в тих випадках, коли це можливо; і

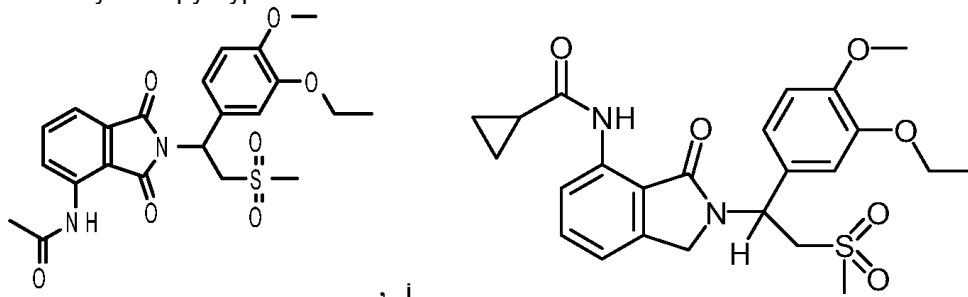
R_{16} і R_{17} в кожному випадку незалежно являють собою -H або галоген.

50 В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується метилового ефіру 3-(3,4-диметоксифеніл)-3-(1-оксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)пропіонової кислоти:



або його фармацевтично прийнятної солі, сольовату, стереоізомеру або проліків.

В одному з варіантів здійснення даний винахід стосується 2-[1-(3-етокси-4-метоксифеніл)-2-метилсульфонілетил]-4-ацетиламіноізоіндолін-1,3-діону і циклопропіл-N-{2-[1-(3-етокси-4-метоксифеніл)-2-(метилсульфоніл)етил]-3-оксоізоіндолін-4-іл}карбоксаміду, які, відповідно, мають наступні структури:



або їх фармацевтично прийнятних солей, сольватів або проліків. В іншому варіанті здійснення винахід охоплює також просторові ізомери цих сполук.

Сполуки, запропоновані в даному винаході, можна або придбати на комерційній основі, або отримати по методиках, описаних в патентах або патентних публікаціях, розкритих в даній заявці. Далі, оптично чисті композиції можна отримати асиметричним синтезом або розділити із застосуванням розділяючих агентів або хіральних колонок, а також згідно з іншими стандартними методиками синтетичної органічної хімії.

Різні модулятори PDE4 містять один або декілька хіральних центрів і можуть існувати у вигляді рацемічних сумішей енантіомерів або сумішей діастереомерів. В одному з варіантів здійснення даний винахід стосується застосування стереомерно чистих форм цих сполук, а також застосування сумішей цих форм. Наприклад, в способах і композиціях, запропонованих в даному винаході, можуть застосовуватися суміші, що включають однакові або неоднакові кількості енантіомерів модуляторів PDE4. Можуть застосовуватися очищені (R) або (S) енантіомери конкретних сполук, розкритих в даному винаході, в основному вільні від інших енантіомерів.

Потрібно зазначити, що якщо існує невідповідність між зображеною структурою і наведеним для неї найменуванням, зображеній структурі потрібно надавати більше значення. Крім того, якщо не вказана просторова будова молекули або частини молекули з допомогою, наприклад, жирних або пунктирних ліній, потрібно вважати, що зображена структура або частина структури охоплює всі просторові ізомери молекули.

4.3. Способи лікування, профілактики і супроводу

У даному винаході розроблені способи лікування, профілактики і/або супроводу ТВ і інших споріднених розладів. У даному описі лікування, профілактика і/або супровід «ТВ» охоплює лікування, профілактику і/або супровід всіх форм ТВ і пов'язаних з ним симптомів. Приклади ТВ включають, не обмежуючись цим, туберкульоз легень і позалегеневі форми ТВ (видалені туберкульозні ураження), наприклад, але не обмежуючись цим, туберкульоз сечостатевої системи (наприклад, ТВ нирок), туберкульозний менінгіт, міліарний ТВ, туберкульозний перитоніт, туберкульозний перикардит, туберкульозний лімфаденіт, ТВ кісток і суглобів, ТВ шлунково-кишкового тракту і ТВ печінки.

В одному з варіантів здійснення у винаході розроблені способи лікування, профілактики і/або регулювання симптомів, пов'язаних з ТВ. Приклади включають, не обмежуючись цим, кашель, диспное, прикореневий лімфаденіт, сегментарний ателектаз, набухання лімфатичних вузлів, дольовий ателектаз, утворення каверн в легенях, лихоманку, постійний головний біль, нудоту, сонливість, ступор, кому, кривошию, слабкість і нездужання.

Крім того, в даному винаході розроблені способи лікування, профілактики і/або супроводу інших розладів, пов'язаних з ТВ. Ці розлади звичайно включають інші мікобактеріальні інфекції, симптоми яких схожі з симптомами ТВ. Приклади включають, не обмежуючись вказаними, розлади, викликані комплексом *M. avium* (MAC; *M. avium* і *M. intracellulare*), *M. kansasii*, *M. xenopus*, *M. marinum*, *M. ulcerans*, *M. leprae* і комплексом *M. fortuitum* (*M. fortuitum* і *M. chelonae*). Приклади розладів, викликаних цими мікобактеріями, включають, не обмежуючись перерахованими, легеневі захворювання, лімфаденіт, шкірні захворювання, рани і інфекції, викликані чужорідними тілами.

У деяких варіантах здійснення даний винахід охоплює також лікування, профілактику і/або супровід інших гранулематозних захворювань. Приклади цих захворювань включають, не обмежуючись перерахованими: захворювання, викликані інфекційними агентами, наприклад,

гістоплазмоз, криптококкоз, шистосомоз і лейшманіоз; алергічні реакції, викликані такими захворюваннями, як бериліоз; захворювання, викликані неінфекційними агентами, наприклад, аспіраційну пневмонію і реакції на чужорідні тіла; генетичні захворювання, наприклад, хронічну гранулематозну хворобу; а також захворювання невідомої етіології, наприклад, саркоїдоз, хворобу Крона і лихоманку від котячих подряпин.

У деяких варіантах здійснення способи, запропоновані в даному винаході, включають введення одного або декількох модуляторів PDE4 або їх фармацевтично прийнятних солей, сольватів, стереоізомерів або проліків суб'єкту (наприклад, людині), що страждає або що має імовірність захворіти на ТВ або іншими спорідненими розладами. У деяких варіантах здійснення модулятори PDE4 вводять в комбінації з традиційними хіміотерапевтичними агентами, які в цей час відомі як засоби лікування, профілактики і/або супроводу ТВ і інших розладів. Приклади таких агентів включають, не обмежуючись перерахованими, ізоніазид, рифампін, піразинамід, стрептоміцин, етамбутол, капреоміцин, етіонамід, циклосерин, левафлоксацин, ципрофлоксацин, амікацин, моксифлоксацин, п-аміносаліцилову кислоту, канаміцин, віоміцин, енвіоміцин, протіонамід, рифабутин, кларитроміцин, линезолід, тіоацетазон, аргінін, вітамін В і кортикостероїди.

В інших варіантах здійснення модулятори PDE4 вводять в комбінації з традиційними видами лікування, відомими в цей час для лікування, профілактики і/або супроводу ТВ і інших розладів. Приклади таких видів лікування включають, не обмежуючись цим, хірургічну резекцію.

В одному з варіантів здійснення модулятор PDE4, що застосовується в способах за даним винаходом, являє собою {2-[1-(3-етокси-4-метоксифеніл)-2-метилсульфонілетил]-4-ацетиламіноізоіндолін-1,3-діон}, циклопропіл-N-{2-[1-(3-етокси-4-метоксифеніл)-2-(метилсульфоніл)етил]-3-оксоізоіндолін-4-іл}карбоксамід або їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати або стереоізомери. В одному з варіантів здійснення модулятор PDE4 являє собою (+)-{2-[1-(3-етокси-4-метоксифеніл)-2-метилсульфонілетил]-4-ацетиламіноізоіндолін-1,3-діон} або його фармацевтично прийнятну сіль або сольват. В іншому варіанті здійснення модулятор PDE4 являє собою циклопропіл-N-{2-[(1S)-1-(3-етокси-4-метоксифеніл)-2-(метилсульфоніл)етил]-3-оксоізоіндолін-4-іл}карбоксамід або його фармацевтично прийнятну сіль або сольват.

В одному з варіантів здійснення модулятор PDE4 вводять перорально у вигляді однієї або декількох доз в день, в кількості від приблизно 1 мг до приблизно 10000 мг. У деяких варіантах здійснення щоденну дозу вводять в два прийоми, у вигляді двох рівних доз. В одному з варіантів здійснення діапазон щоденного дозування повинен складати від приблизно 1 мг до приблизно 5000 мг в день, від приблизно 10 мг до приблизно 2500 мг в день, від приблизно 100 мг до приблизно 800 мг в день, від приблизно 100 мг до приблизно 1200 мг в день, від приблизно 25 мг до приблизно 2500 мг в день. При супроводі пацієнта терапію потрібно починати з невеликих доз, можливо, від приблизно 1 мг до приблизно 2500 мг, і при необхідності підвищувати дозу до приблизно 200-5000 мг в день, або у вигляді однієї дози, або декількох окремих доз, в залежності від загальної реакції пацієнта.

В одному з варіантів здійснення можна вводити 3-(3,4-диметоксифеніл)-3-(1-оксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)пропіонамід в кількості приблизно 400, 800, 1200, 2500, 5000 або 10000 мг в день у вигляді двох окремих доз. В одному з варіантів здійснення 3-(3,4-диметоксифеніл)-3-(1-оксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)пропіонамід вводять в кількості від приблизно 400 до приблизно 1200 мг/день, щодня, через день або в іншому скороченому режимі.

В іншому варіанті здійснення 2-[1-(3-етокси-4-метоксифеніл)-2-метилсульфонілетил]-4-ацетиламіноізоіндолін-1,3-діон або його стереоізомер вводять в кількості приблизно 1, 10, 100, 200, 400, 800, 1200, 2500, 5000 або 10000 мг в день у вигляді однієї або двох окремих доз.

У ще одному варіанті здійснення циклопропіл-N-{2-[1-(3-етокси-4-метоксифеніл)-2-(метилсульфоніл)етил]-3-оксоізоіндолін-4-іл}карбоксамід або його стереоізомер вводять в кількості приблизно 1, 10, 100, 200, 400, 800, 1200, 2500, 5000 або 10000 мг в день у вигляді однієї або двох окремих доз.

В одному з варіантів здійснення модулятор PDE4 вводять за допомогою інгаляції, у вигляді однієї або декількох окремих доз протягом дня, в кількості від приблизно 1 мг до приблизно 10000 мг. В одному з варіантів здійснення щоденну дозу вводять двічі на день у вигляді однакових доз. У деяких варіантах здійснення діапазон щоденної дози складає від приблизно 1 мг до приблизно 5000 мг в день, від приблизно 10 мг до приблизно 2500 мг в день, від приблизно 100 мг до приблизно 800 мг в день, від приблизно 100 мг до приблизно 1200 мг в день, від приблизно 25 мг до приблизно 2500 мг в день. При супроводі пацієнта терапію можна починати з невеликих доз, можливо, від приблизно 1 мг до приблизно 2500 мг, і при

необхідності підвищувати дозу до приблизно 200-5000 мг в день, або у вигляді однієї дози, або декількох окремих доз, в залежності від загальної реакції пацієнта.

В одному з варіантів здійснення можна вводити 3-(3,4-диметоксифеніл)-3-(1-оксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)пропіонамід в кількості приблизно 400, 800, 1200, 2500, 5000 або 10000 мг в день у вигляді двох окремих доз. В іншому варіанті здійснення 3-(3,4-диметоксифеніл)-3-(1-оксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)пропіонамід вводять в кількості від приблизно 400 до приблизно 1200 мг/день, щодня, через день або в іншому скороченому режимі.

У наступному варіанті здійснення 2-[1-(3-етокси-4-метоксифеніл)-2-метилсульфонілетил]-4-ацетиламіноізоіндолін-1,3-діон або його стереоізомер вводять в кількості приблизно 1, 10, 100, 200, 400, 800, 1200, 2500, 5000 або 10000 мг в день у вигляді однієї або двох окремих доз.

У ще одному варіанті здійснення циклопропіл-N-{2-[1-(3-етокси-4-метоксифеніл)-2-(метилсульфоніл)етил]-3-оксоізоіндолін-4-іл}карбоксамід або його стереоізомер вводять в кількості приблизно 1, 10, 100, 200, 400, 800, 1200, 2500, 5000 або 10000 мг на день у вигляді однієї або двох окремих доз.

4.3.1 Комбінована терапія

У деяких варіантах здійснення в даному винаході розроблені способи, які включають введення модулятора PDE4 або його фармацевтично прийнятної солі, сольвату, гідрату, клатрату, стереоізомеру або проліків в комбінації з одним або декількома іншими терапевтичними засобами. Приклади модуляторів PDE4 розкриті в даному описі (див., наприклад, розділ 4.2); і приклади другого діючого агента також розкриті в даному описі (див., наприклад, розділ 4.3).

Введення пацієнту модулятора PDE4 і другого діючого агента може відбуватися одночасно або послідовно, одним і тим же або різними шляхами. Прийнятність конкретного шляху введення для того або іншого діючого агента буде залежати від самого діючого агента (наприклад, від того, чи можна його вводити перорально без руйнування до моменту надходження в кровотік) і від захворювання, що піддається лікуванню. В одному з варіантів здійснення шлях введення модулятора PDE4 є пероральним. В іншому варіанті здійснення шлях введення модулятора PDE4 є назальним. Шляхи введення другого діючого агента або інгредієнтів, запропонованого в даній заявці, відомі рядовим фахівцям в даній галузі техніки. Див., наприклад, Physicians' Desk Reference, 594-597 (57th ed., 2003).

В одному з варіантів здійснення другий діючий агент вводять перорально, внутрішньовенно, внутрішньом'язово, підшкірно, мукозально або трансдермально, один або два рази на день, в кількості від приблизно 1 до приблизно 3500 мг, від приблизно 5 до приблизно 2500 мг, від приблизно 10 до приблизно 500 мг або від приблизно 25 до приблизно 250 мг.

Конкретна кількість другого діючого інгредієнта буде залежати від того, який саме агент застосовується, від типу захворювання або розладу, що піддається лікуванню або супроводу, від тяжкості і стадії цього захворювання або розладу і від кількості (кількостей) модуляторів PDE4, що застосовуються, а також яких-небудь необов'язкових додаткових діючих агентів, що одночасно вводиться пацієнту. Як вихідну точку можна використати стандартні кількості, рекомендовані для другого діючого агента. Див., наприклад, Physicians' Desk Reference, (57th ed., 2003).

В одному з варіантів здійснення модулятор PDE4 і другий діючий агент вводять пацієнту (наприклад, ссавцеві, такому, як людина) в такій послідовності і протягом такого проміжку часу, щоб модулятор PDE4 міг діяти спільно з іншим агентом, забезпечуючи поліпшення результату, в порівнянні з тим, як якби їх вводили іншим чином. Наприклад, другий діючий агент можна вводити в той же час, або послідовно в будь-якому порядку в інший момент часу; однак, якщо другий агент не вводять в той же час, його потрібно вводити в досить близький час, щоб забезпечити бажаний терапевтичний або профілактичний ефект. В одному з варіантів здійснення модулятор PDE4 і другий діючий агент проявляють свою дію у відрізки часу, що перекриваються. Кожний з других діючих агентів можна вводити окремо в будь-якій прийнятній формі і будь-яким прийнятним шляхом. В інших варіантах здійснення модулятор PDE4 вводять до, одночасно або після введення другого діючого агента.

У різних варіантах здійснення модулятор PDE4 і другий діючий агент вводять протягом проміжку часу менш ніж приблизно 1 година один після другого, або приблизно 1 година, від приблизно 1 до приблизно 2 годин, від приблизно 2 до приблизно 3 годин, від приблизно 3 до приблизно 4 годин, від приблизно 4 годин до приблизно 5 годин, від приблизно 5 годин до приблизно 6 годин, від приблизно 6 годин до приблизно 7 годин, від приблизно 7 годин до приблизно 8 годин, від приблизно 8 годин до приблизно 9 годин, від приблизно 9 годин до приблизно 10 годин, від приблизно 10 годин до приблизно 11 годин, від приблизно 11 годин до приблизно 12 годин, не більш ніж протягом 24 годин, або не більш ніж протягом 48 годин. В

інших варіантах здійснення модулятор PDE4 і другий діючий агент вводять одночасно, використовуючи один і той же або різні шляхи введення.

В інших варіантах здійснення модулятор PDE4 і другий діючий агент вводять протягом проміжку часу від приблизно 2 до 4 днів один після іншого, від приблизно 4 до 6 днів, приблизно в 1 тиждень, від приблизно 1 до 2 тижнів або більш ніж в два тижні.

У деяких варіантах здійснення модулятор PDE4 і другий діючий агент вводять пацієнту циклічно. Циклічна терапія включає введення першого агента протягом певного періоду часу, з подальшим введенням другого агента і/або третього агента протягом певного періоду часу, і потім повторення цієї послідовності введення. Циклічна терапія здатна зменшити розвиток несприйнятливості до одного або декількох видів лікування, може дозволити уникнути побічних ефектів одного з видів лікування або зменшити їх, і/або поліпшити ефективність лікування.

У деяких варіантах здійснення модулятор PDE4 і, необов'язково, другий діючий агент вводять в циклі, меншому, ніж приблизно 3 тижні, приблизно один раз кожні два тижні, приблизно один раз кожні 10 днів або приблизно один раз кожний тиждень. Один цикл може включати введення модулятора PDE4 і, необов'язково, другого діючого агента шляхом інфузії протягом приблизно 90 хвилин в кожному циклі, протягом приблизно 1 години в кожному циклі, протягом приблизно 45 хвилин в кожному циклі. Кожний цикл може включати, щонайменше, 1 тиждень перерви, щонайменше, 2 тижні перерви, щонайменше, 3 тижні перерви. Кількість циклів, що проводяться, складає від приблизно 1 до приблизно 12 циклів, частіше від приблизно 2 до приблизно 10 циклів, і ще частіше від приблизно 2 до приблизно 8 циклів.

У ще одній групі варіантів здійснення модулятор PDE4 вводять по регулярних схемах дозування, або шляхом безперервної інфузії, або шляхом частого введення без тривалих перерв. Таке рівномірне введення може включати введення через постійні проміжки часу без перерв. Як правило, модулятори PDE4 застосовуються в більш низькому дозуванні. Такі схеми введення охоплюють постійне щоденне введення відносно низьких доз протягом тривалого періоду часу. У переважних варіантах здійснення застосування більш низьких доз може звести до мінімуму побічні токсичні ефекти і усунути необхідність перерв. У деяких варіантах здійснення модулятор PDE4 доставляють за допомогою постійного введення невеликих доз або безперервною інфузією тривалістю від приблизно 24 годин до приблизно 2 днів, приблизно 1 тиждень, приблизно 2 тижні, приблизно 3 тижні, приблизно 1 місяць, приблизно 2 місяці, приблизно 3 місяці, приблизно 4 місяці, приблизно 5 місяців, приблизно 6 місяців. Фахівець в даній галузі техніки здатний оптимізувати планування подібних схем введення.

В інших варіантах здійснення курси лікування проводяться пацієнту одночасно, тобто індивідуальні дози другого діючого агента вводять окремо, але в той інтервал часу, коли модулятор PDE4 може діяти спільно з другим діючим агентом. Наприклад, один компонент можна вводити один раз на тиждень в комбінації з іншим компонентом, який можна вводити один раз на два тижні або один раз на три тижні. Іншими словами, схеми введення здійснюють в один і той же відрізок часу, навіть якщо лікарські засоби не вводяться одночасно або протягом одного і того ж дня.

Другий діючий агент може діяти з модулятором PDE4 адитивно або, більш переважно, синергічно. В одному з варіантів здійснення модулятор PDE4 вводять одночасно з одним або декількома другими діючими агентами в складі однієї і тієї ж фармацевтичної композиції. В іншому варіанті здійснення модулятор PDE4 вводять одночасно з одним або декількома другими діючими агентами в формі окремих фармацевтичних композицій. У ще одному варіанті здійснення модулятор PDE4 вводять до або після введення другого діючого агента. Крім того, в даному винаході передбачене введення модулятора PDE4 і другого діючого агента за допомогою однакових або різних шляхів введення, наприклад, перорального і парентерального. У деяких варіантах здійснення, якщо модулятор PDE4 вводять одночасно з другим діючим агентом, який потенційно може викликати небажані побічні ефекти, в т.ч., але не обмежуючись цим, токсичність і розвиток несприйнятливості, другий діючий агент переважно можна вводити в дозуванні, яке знаходиться нижче за поріг прояву цих небажаних побічних ефектів.

4.3.2 Застосування в поєднанні з іншими стандартними методиками супроводу

Крім того, даний винахід стосується способів лікування, профілактики і/або супроводу ТВ і інших споріднених розладів, які включають введення модулятора PDE4 або його фармацевтично прийнятної солі, сольову, гідрату, клатрату, стереоізомеру або проліків, в поєднанні з (наприклад, до, під час або після) іншими стандартними способами лікування ТВ і інших розладів. Приклади інших стандартних способів лікування включають, не обмежуючись цим, хірургічну резекцію.

Комбіноване застосування модуляторів PDE4 і інших стандартних способів лікування може надати незвичайну схему лікування, яка може виявитися несподівано ефективною для деяких пацієнтів. Не обмежуючись конкретною теорією, можна вважати, що модулятори PDE4 можуть чинити адитивну або синергічну дію із здійснюваним одночасно іншим традиційним способом лікування.

4.4 Фармацевтичні композиції і дозовані лікарські форми

Фармацевтичні композиції можна застосовувати з метою отримання індивідуальних дозованих лікарських форм. Фармацевтичні композиції і дозовані форми, розроблені в даному винаході, включають модулятор PDE4 або його фармацевтично прийнятну сіль, сольват, гідрат, клатрат, стереоізомер або проліки. Фармацевтичні композиції і дозовані форми, розроблені в даному винаході, можуть додатково включати один або декілька наповнювачів.

Крім того, фармацевтичні композиції і дозовані форми, розроблені в даному винаході, можуть включати один або декілька додаткових діючих інгредієнтів. Таким чином, запропоновані в даному винаході фармацевтичні композиції і дозовані форми включають сполуки, розкриті в даному винаході, (наприклад, модулятор PDE4 або його фармацевтично прийнятні сіль, сольват, гідрат, клатрат, стереоізомер або проліки, а також другий діючий агент). Приклади додаткових діючих агентів розкриті в даній заявці (див. розділ 4.3).

Дозовані лікарські форми, запропоновані в даному винаході, підходять для перорального, мукозального (тобто назального, сублінгвального, вагінального, букального або ректального), парентерального (наприклад, підшкірного, внутрішньовенного, в формі болюсної ін'єкції, внутрішньом'язового або внутрішньоартеріального), трансдермального або черезшкірного введення пацієнту. Приклади дозованих форм включають, не обмежуючись цим: таблетки; каплетки; капсули, наприклад, м'які еластичні желатинові капсули; крохмальні капсули; пастилки; лікарські льодяники; дисперсії; супозиторії; порошки; аерозолі (наприклад, спреї для носа або інгалятори); гелі; рідкі дозовані форми, що підходять для перорального або мукозального введення пацієнту, в т.ч. суспензії (наприклад, водні і неводні рідкі суспензії, емульсії масла у воді або рідкі емульсії вода в маслі), розчини і еліксири; рідкі дозовані форми, що підходять для парентерального введення пацієнту; і стерильні тверді форми (наприклад, кристалічні або аморфні тверді речовини), з яких можна відтворити рідкі дозовані форми, що підходять для парентерального введення пацієнту.

Склад, форма і тип дозованих лікарських форм, передбачених в даному винаході, як правило, буде змінюватися в залежності від їх застосування. Наприклад, дозована форма, що застосовується при лікуванні гострого захворювання, може містити великі кількості одного або декількох діючих агентів, що входять до неї, ніж дозована форма, що застосовується при лікуванні хронічної форми того ж захворювання. Подібним же чином, парентеральна дозована форма може містити менші кількості одного або декількох діючих агентів, що входять до неї, в порівнянні з пероральною дозованою формою, що застосовується при лікуванні того ж захворювання. Ці і інші характеристики, якими конкретні дозовані форми будуть відрізнятися одна від одної, повинні бути досить очевидні для фахівця в даній галузі техніки. Див., наприклад, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

Типові фармацевтичні композиції і дозовані форми включають один або декілька ексципієнтів. Прийнятні ексципієнти добре відомі фахівцям в галузі фармацевтики, і необмежувальні приклади прийнятних ексципієнтів наведені в даній заявці. Придатність конкретного ексципієнта для включення в фармацевтичну композицію або дозовану форму залежить від цілого ряду чинників, добре відомих в техніці, включаючи, але не обмежуючись цим, шлях введення дозованої форми в організм пацієнта. Наприклад, пероральні дозовані форми, такі як таблетки, можуть містити наповнювачі, що не підходять для використання в складі парентеральних дозованих форм. Придатність того або іншого ексципієнта може також залежати від конкретного діючого інгредієнта дозованої форми. Наприклад, руйнування деяких діючих інгредієнтів може прискорюватися рядом ексципієнтів, таких як лактоза, або під дією води. Діючі інгредієнти, які включають первинні або вторинні аміни, особливо чутливі до такого прискореного руйнування. Отже, даний винахід стосується фармацевтичних композицій і дозованих форм, які містять невеликі кількості або взагалі не містять лактозу і інші моно- або дисахариди. У даному описі термін «той, що не містить лактозу» означає, що кількість лактози, що є, якщо вона присутня, недостатня для істотного збільшення швидкості руйнування діючого інгредієнта.

Композиції, що не містять лактозу, можуть включати ексципієнти, які добре відомі в техніці, і перераховані, наприклад, в U.S. Pharmacopeia (USP) 25-NF20 (2002). Як правило, композиції, що не містять лактозу, включають діючі інгредієнти, зв'язувальну речовину/наповнювач і мастильний засіб в фармацевтично сумісних і фармацевтично прийнятних кількостях.

Переважні дозовані форми, що не містять лактозу, включають діючі інгредієнти, мікрокристалічну целюлозу, заздалегідь желатинізований крохмаль і стеарат магнію.

Крім того, даний винахід стосується безводних фармацевтичних композицій і дозованих форм, що включають діючі інгредієнти, оскільки вода може сприяти руйнуванню деяких сполук. Наприклад, додавання води (наприклад, 5%) широко прийняте в фармацевтиці як засіб імітації довготривалого зберігання для визначення таких характеристик, як термін зберігання або стійкість складу з плином часу. Див., наприклад, Jens T. Carstensen, *Drug Stability: Principles & Practice*, 2d. Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, pp. 379-80. По суті, вода і тепло прискорюють розкладання деяких сполук. Таким чином, вплив води на склад може мати важливе значення, оскільки волога і/або пари води часто стикаються з складами при виробництві, обробці, упаковці, зберіганні і застосуванні.

Безводні фармацевтичні композиції і дозовані форми можна отримувати із застосуванням безводних інгредієнтів або інгредієнтів з низьким вмістом вологи, в умовах низької вологості. Фармацевтичні композиції і дозовані форми, які містять лактозу і, щонайменше, один діючий інгредієнт, що включає первинну або вторинну аміногрупу, переважно є безводними, якщо під час виробництва, упаковування і/або зберігання очікується істотний контакт з водою.

Безводні фармацевтичні композиції потрібно отримувати і зберігати таким чином, щоб зберігати їх в безводному стані. Відповідно, безводні композиції переважно упаковують із застосуванням матеріалів, про які відомо, що вони запобігають дії вологи, так щоб вони були включені у прийнятні набори для складів. Приклади прийнятної упаковки включають, не обмежуючись цим, герметично закриті упаковки з фольги, пластмаси, контейнери для разових доз (наприклад, пухирці), блістерні упаковки або стрічкові упаковки.

Крім того, даний винахід стосується фармацевтичних композицій і дозованих форм, що включають одну або декілька сполук, які зменшують швидкість руйнування діючого інгредієнта. Такі сполуки, які в даній заявці іменуються «стабілізаторами», включають, не обмежуючись цим, антиоксиданти, наприклад, аскорбінову кислоту, буфери pH або сольові буфери.

Як і у разі кількостей і типів ексципієнтів, кількості і конкретні типи діючих інгредієнтів в дозованих формах можуть відрізнятися в залежності від таких чинників, як, не обмежуючись цим, шлях, по якому маєтись намір вводити препарат пацієнту. У деяких варіантах здійснення дозованих форм за даним винаходом включають модулятор PDE4 або його фармацевтично прийнятну сіль, сольват, стереоізомер або проліки, в кількості від приблизно 1 до приблизно 10000 мг. Типові дозовані форми включають модулятор PDE4 або його фармацевтично прийнятну сіль, сольват, стереоізомер або проліки, в кількості приблизно 1, 2, 5, 10, 25, 50, 100, 200, 400, 800, 1200, 2500, 5000 або 10000 мг. У конкретному варіанті здійснення переважна дозована форма включає 3-(3,4-диметоксифеніл)-3-(1-оксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)пропіонамід в кількості приблизно 400, 800 або 1200 мг. У деяких варіантах здійснення дозовані форми включають другий діючий агент в кількості від приблизно 1 до приблизно 3500 мг, від приблизно 5 до приблизно 2500 мг, від приблизно 10 до приблизно 500 мг, від приблизно 25 до приблизно 250 мг. Конкретна кількість цього другого агента, безумовно, буде залежати від конкретного застосованого агента, типу захворювання або розладу, що піддається лікуванню або супроводу, а також кількості (кількостей) модуляторів PDE4 і будь-яких необов'язкових додаткових діючих агентів, що одночасно вводяться пацієнту.

4.4.1 Пероральні дозовані форми

Фармацевтичні композиції, які підходять для перорального введення, можуть випускатися у вигляді дискретних дозованих форм, наприклад, але не обмежуючись цим, таблеток (наприклад, жувальних таблеток), каплетів, капсул і рідин (наприклад, ароматизованих сиропів). Такі дозовані форми містять заздалегідь визначені кількості діючих агентів і їх можна отримати по фармацевтичних методиках, добре відомих фахівцям в даній галузі техніки. Див., як загальне керівництво, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

Пероральні дозовані форми, розроблені в даному винаході, можна отримувати ретельним змішуванням діючих інгредієнтів з, щонайменше, одним ексципієнтом, відповідно до фармацевтичних методик отримання складів. Ексципієнти можуть приймати широкий спектр форм, в залежності від бажаної для введення форми препарату. Наприклад, ексципієнти, які підходять для застосування в пероральних рідких або аерозольних дозованих формах, включають, не обмежуючись цим, воду, гліколі, масла, спирти, смакоароматичні агенти, консерванти і барвники. Приклади ексципієнтів, що підходять для застосування в твердих пероральних дозованих формах (наприклад, порошках, таблетках, капсулах і каплетях), включають, не обмежуючись перерахованими, крохмаль, цукор, мікрокристалічну целюлозу, розріджувачі, гранулюючі засоби, мастильні засоби, зв'язувальні засоби і дезінтегруючі засоби.

Внаслідок легкості введення, таблетки і капсули являють собою найбільш зручні пероральні дозовані форми, при отриманні яких застосовуються тверді ексципієнти. У деяких варіантах здійснення дозована форма може являти собою швидко розчинну пероральну таблетку або пластинку, які швидко розчиняються при приведенні в контакт зі слиною. Подібні дозовані форми особливо застосовні для дітей і людей старшого віку, і способи отримання таких дозованих форм добре відомі в техніці.

Якщо це бажано, можна нанести на таблетки покриття із застосуванням водної або неводної методики. Такі дозовані форми можна отримувати за допомогою будь-якого зі способів фармацевтики. Як правило, фармацевтичні композиції і дозовані форми готують шляхом однорідного і ретельного змішування діючих інгредієнтів з рідкими носіями, тонкоподрібненими твердими носіями або носіями обох цих типів, з подальшим наданням продукту бажаної форми при необхідності.

Наприклад, таблетки можна отримувати пресуванням або формуванням. Пресовані таблетки можна отримувати пресуванням у відповідному агрегаті діючих інгредієнтів в сипучій формі, наприклад, в порошку або гранулах, необов'язково змішаних з ексципієнтом. Формовані таблетки можна виготовляти формуванням у прийнятному агрегаті суміші порошкоподібних сполук, змочених інертним рідким розріджувачем.

Приклади ексципієнтів, які можуть застосовуватися в пероральних дозованих формах, включають, не обмежуючись перерахунком, зв'язувальні речовини, наповнювачі, дезінтегруючі засоби і мастильні засоби. Зв'язувальні засоби, які підходять для застосування в фармацевтичних композиціях і дозованих формах, включають, не обмежуючись перерахунком, кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль або інші види крохмалю, желатин, природні і синтетичні камеді, наприклад, гуміарабік, альгінат натрію, альгінову кислоту, інші альгірати, порошкоподібний трагакант, гуарову камедь, целюлозу і її похідні (наприклад, етилцелюлозу, ацетат целюлози, кальцій карбоксиметилцелюлозу, натрій карбоксиметилцелюлозу), полівінілпіролідон, метилцелюлозу, заздалегідь желатинізований крохмаль, гідроксипропілметилцелюлозу (наприклад, №№ 2208, 2906, 2910), мікрокристалічну целюлозу і їх суміші.

Прийнятні форми мікрокристалічної целюлози включають, не обмежуючись цим, матеріали, що є в продажу під торговими найменуваннями AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103, AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (можна придбати у корпорації FMC, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA), і їх суміші. Однією зі зв'язувальних речовин є суміш мікрокристалічної целюлози і натрій карбоксиметилцелюлози, що продається під найменуванням AVICEL RC-581. Прийнятні безводні або з низьким вмістом води ексципієнти або добавки включають AVICEL-PH-103TM і Starch 1500 LM.

Приклади наповнювачів, які підходять для застосування в фармацевтичних композиціях і дозованих формах за даним винаходом, включають, не обмежуючись цим, тальк, карбонат кальцію (наприклад, гранули або порошок), мікрокристалічну целюлозу, порошкоподібну целюлозу, декстрини, каолін, маніт, кремнієву кислоту, сорбіт, крохмаль, заздалегідь желатинізований крохмаль і їх суміші. Зв'язувальна речовина або наповнювач, як правило, присутня в фармацевтичній композиції в кількості від приблизно 50 до приблизно 99 мас.% від маси фармацевтичної композиції або дозованої форми.

Дезінтегруючі засоби застосовують в композиціях для отримання таблеток, які руйнуються при попаданні у водне середовище. Таблетки, що містять дуже велику кількість дезінтегруючого засобу, можуть руйнуватися при зберіганні, в той час як таблетки, що містять дуже малу кількість такого засобу, можуть не руйнуватися з бажаною швидкістю або в бажаних умовах. Таким чином, для отримання твердих пероральних дозованих форм потрібно застосовувати достатню кількість дезінтегруючого засобу, яка не є ні дуже малою, ні дуже великою, щоб не змінити вивільнення діючого інгредієнта несприятливим чином. Кількість дезінтегруючого засобу змінюється в залежності від типу складу, і його легко може визначити рядовий фахівець в даній галузі техніки. Типові фармацевтичні композиції включають від приблизно 0,5 до приблизно 15 мас.% дезінтегруючого засобу, переважно від приблизно 1 до приблизно 5 мас.% дезінтегруючого засобу.

Дезінтегруючі засоби, які можуть знайти застосування в фармацевтичних композиціях і дозованих формах за даним винаходом, включають, не обмежуючись цим, агар-агар, альгінову кислоту, карбонат кальцію, мікрокристалічну целюлозу, натрій кроскармелозу, кросповідон, полакрилін калію, натрію крохмаль гліколят, крохмаль картоплі або маніока, інші види крохмалю, заздалегідь желатинізований крохмаль, глини, інші похідні альгінової кислоти, інша целюлоза, камеді і їх суміші.

Мастильні засоби, які можуть знайти застосування в фармацевтичних композиціях і дозованих формах за даним винаходом, включають, не обмежуючись цим, стеарат кальцію, стеарат магнію, мінеральне масло, світле мінеральне масло, гліцерин, сорбіт, маніт, поліетиленгліколь, інші гліколі, стеаринову кислоту, лаурилсульфат натрію, тальк, гідроване рослинне масло (наприклад, масло арахісу, масло бавовника, соняшникова олія, кунжутне масло, оливкове масло, кукурудзяне масло і соєве масло), стеарат цинку, етилолеат, етиллаурат, агар і їх суміші. Додаткові мастильні засоби включають, наприклад, колоїдний кремнезем (AEROSIL200, виробництва W.R.Grace Co. of Baltimore, MD), коагульований аерозоль синтетичного оксиду кремнію (що поставляється на ринок Degussa Co. of Plano, TX), CAB-O-SIL (пірогенний діоксид кремнію, продукт, що продається Cabot Co of Boston, MA) і їх суміші. Якщо в склад входять мастильні засоби, то їх кількість, як правило, складає менше за приблизно 1 мас.% від маси фармацевтичної композиції або дозованої форми, до складу якої вони включені.

В одному з варіантів здійснення тверда пероральна дозована форма включає модулятори PDE4, безводну лактозу, мікрокристалічну целюлозу, полівінілпіролідон, стеаринову кислоту, колоїдний безводний оксид кремнію і желатин.

4.4.2 Дозовані форми з уповільненим вивільненням

Діючі агенти можуть вводитися за допомогою засобів, що забезпечують регульоване вивільнення, або пристроїв для доставки, які добре відомі рядовому фахівцеві в даній галузі. Приклади включають, не обмежуючись цим, засоби, описані в патентах США №№ 3845770; 3916899; 3536809; 3598123; і 4008719; 5674533; 5059595; 5591767; 5120548; 5073543; 5639476; 5354556 і 5733566, кожний з яких включений в дану заявку за допомогою посилання. Ці дозовані форми можна застосовувати для досягнення повільного або регульованого вивільнення одного або декількох діючих інгредієнтів, із застосуванням, наприклад, гідроксипропілметилцелюлози, інших полімерних матриць, гелів, проникних мембран, осмотичних систем, багатошарових покриттів, мікрочастинок, ліпосом, мікросфер або комбінації перерахованих засобів, з метою досягнення бажаного профілю вивільнення в змінних пропорціях. Можна без великих зусиль підібрати склади з регульованим вивільненням, відомі рядовому фахівцеві в даній галузі, в т.ч. описані в даній заявці, що підходять для застосування в комбінації з діючими інгредієнтами, запропонованими в даному винаході. Так, в даному винаході запропоновані дозовані лікарські форми, що підходять для перорального введення, як, наприклад, але не обмежуючись цим, таблетки, капсули, гелеві капсули і каплетти, які адаптовані для досягнення регульованого вивільнення.

У всіх фармацевтичних продуктів з регульованим вивільненням існує загальна мета поліпшення ефективності лікарської терапії, в порівнянні результатом, якого можна досягнути за допомогою їх аналогів із звичайним профілем вивільнення. В ідеальному випадку застосування препарату з регульованим вивільненням, що має оптимальні властивості, характеризується мінімальною кількістю діючої речовини, необхідної для лікування або супроводу стану за мінімальний період часу. Переваги складів з регульованим вивільненням включають більш тривалий період дії лікарського засобу, зменшення частоти введення препарату і підвищену прихильність пацієнта до лікування. Крім того, склади з регульованим вивільненням можна застосовувати для того, щоб вплинути на час початку дії або інші характеристики препарату, наприклад, рівні лікарської речовини в крові, що може вплинути на появу побічних (наприклад, небажаних) ефектів.

Більшість складів з регульованим вивільненням розраховані на первинне вивільнення певної кількості лікарського засобу (діючого інгредієнта) для швидкого забезпечення бажаного терапевтичного результату, в поєднанні з поступовим і безперервним вивільненням іншої кількості лікарського засобу з метою підтримки досягнутого рівня терапевтичного або профілактичного ефекту протягом тривалого періоду часу. Для підтримки цього постійного рівня лікарського засобу в організмі, діюча речовина повинна вивільнятися з дозованої форми з швидкістю, яка дозволить замінити кількість діючої речовини, що зазнала метаболізму, і виведеної з організму. Регульоване вивільнення діючого інгредієнта можна стимулювати дією різних чинників, включаючи, але не обмежуючись цим, рН, температуру, ферменти, воду або інші фізіологічні умови і сполуки.

4.4.3 Парентеральні дозовані форми

Парентеральні дозовані форми можна вводити пацієнтам різними шляхами, включаючи, але не обмежуючись цим, підшкірне, внутрішньовенне (включаючи болюсну ін'єкцію), внутрішньом'язове і внутрішньоартеріальне введення. Оскільки введення парентеральних форм, як правило, минає природний захист організму пацієнта від чужорідних забруднювачів, ці форми переважно є стерильними або їх можна стерилізувати перед введенням пацієнту.

Приклади парентеральних дозованих форм включають, не обмежуючись цим, готові розчини для ін'єкцій, сухі продукти, підготовлені для розчинення або суспендування в фармацевтично прийнятному носії для ін'єкції, готові суспензії для ін'єкцій і емульсії.

Прийнятні носії, які можна застосовувати для отримання парентеральних дозованих форм, добре відомі фахівцям в даній галузі техніки. Приклади включають, не обмежуючись цим: воду для ін'єкцій USP; водні носії, наприклад, але не обмежуючись цим, розчин хлориду натрію для ін'єкцій, розчин Рінгера для ін'єкцій, розчин декстрази для ін'єкцій, розчин декстрази і хлориду натрію для ін'єкцій і лактатний розчин Рінгера для ін'єкцій; носії, що змішуються з водою, наприклад, але не обмежуючись цим, етиловий спирт, поліетиленгліколь і поліпропіленгліколь; і неводні носії, наприклад, але не обмежуючись цим, кукурудзяне масло, масло бавовника, арахісове масло, кунжутне масло, етилолеат, ізопропілміристан і бензилбензоат.

Сполуки, які збільшують розчинність одного або декількох з діючих інгредієнтів, розкритих в даній заявці, також можуть входити в парентеральні дозовані форми за даним винаходом. Наприклад, циклодекстрин і його похідні можуть застосовуватися для збільшення розчинності модулаторів PDE4 або їх похідних. Див., наприклад, патент США № 5134127, який включений в дану заявку за допомогою посилання.

4.4.4 Місцеві і мукозальні дозовані форми

Місцеві і мукозальні дозовані форми за даним винаходом включають, не обмежуючись цим, спреї, аерозолі, розчини, емульсії, суспензії або інші форми, відомі фахівцям в даній галузі техніки. Див., наприклад, Remington's Pharmaceutical Sciences 16th and 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1980 & 1990); і Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 4th ed., Lea & Febiger, Philadelphia (1985). Дозовані форми, що підходять для лікування тканин слизових оболонок в порожнині рота, можуть набувати форми полоскання для рота або оральних гелів.

Прийнятні ексципієнти (наприклад, носії і розріджувачі) і інші матеріали, які можна застосовувати для отримання місцевих і мукозальних дозованих форм, добре відомі фахівцям в фармацевтиці і залежать від конкретної тканини, на яку мається намір наносити дану фармацевтичну композицію або дозовану форму. Деякі приклади ексципієнтів включають, не обмежуючись перерахованими, воду, ацетони, етанол, етиленгліколь, пропіленгліколь, бутан-1,3-діол, ізопропіл -міристан, ізопропіл-пальмітан, мінеральне масло і їх суміші, для отримання розчинів, емульсій або гелів, які є нетоксичними і фармацевтично прийнятними. При бажанні в фармацевтичній композиції і дозовані форми також можна додавати змочувальні засоби і зволожувачі. Приклади таких додаткових інгредієнтів добре відомі в техніці. Див., наприклад, Remington's Pharmaceutical Sciences 16th and 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1980 & 1990).

Крім того, можна відрегулювати значення рН фармацевтичної композиції або дозованої форми для поліпшення доставки одного або декількох діючих інгредієнтів. Аналогічно, для поліпшення доставки можна відрегулювати полярність носія, його йонну силу або тоничність. Крім цього, для сприятливої зміни гідрофільності або ліпофільності одного або декількох діючих інгредієнтів з метою поліпшення доставки, в фармацевтичній композиції або дозовані форми можна додавати такі сполуки, як стеарати. У зв'язку з цим, стеарати в складі можуть грати роль ліпідного носія, емульгуючого агента або ПАВ, а також агентів, що поліпшують доставку або здатність до проникнення. Для додаткового регулювання властивостей отриманих композицій можна застосовувати різні солі або сольвати діючих інгредієнтів.

4.4.5 Набори

У деяких варіантах здійснення діючі інгредієнти за даним винаходом не вводяться пацієнту в один і той же час або одним і тим самим шляхом. Тому в даному винаході запропоновані набори, які, у разі їх застосування практикуючим медиком, можуть спростити введення пацієнту необхідних кількостей діючих інгредієнтів.

В одному з варіантів здійснення ці набори включають дозовану форму модулатора PDE4 або його фармацевтично прийнятної солі, сольвату, гідрату, клатрату, стереоізомеру або проліків. Крім того, набір може включати додаткові діючі агенти або їх комбінації. Приклади додаткових діючих агентів включають, не обмежуючись цим, лікарські засоби, розкриті в даній заявці (див., наприклад, розділ 4.3).

Набори додатково можуть включати пристрої, які застосовуються для введення діючих інгредієнтів. Приклади таких пристроїв включають, не обмежуючись цим, шприци, мішки для крапельниць, пластири і інгалятори.

Крім того, набори можуть включати фармацевтично прийнятні носії, які можуть використовуватися для введення одного або декількох діючих інгредієнтів. Наприклад, якщо діючий інгредієнт постачається в твердій формі, яку необхідно розчинити для парентерального введення, набір може включати щільно закриту місткість з відповідним носієм, в якому можна

розчинити діючий інгредієнт з отриманням стерильного розчину, що не містить твердих частинок, який підходить для парентерального введення. Приклади фармацевтично прийнятних носіїв включають, не обмежуючись цим: воду для ін'єкцій USP; водні носії, наприклад, але не обмежуючись цим, розчин хлориду натрію для ін'єкцій, розчин Рінгера для ін'єкцій, розчин декстрази для ін'єкцій, розчин декстрази і хлориду натрію для ін'єкцій і лактатний розчин Рінгера для ін'єкцій; носії, що змішуються з водою, наприклад, але не обмежуючись цим, етиловий спирт, поліетиленгліколь і поліпропіленгліколь; і неводні носії, наприклад, але не обмежуючись цим, кукурудзяне масло, масло бавовника, арахісове масло, кунжутне масло, етилолеат, ізопропілміристат і бензилбензоат.

5. ПРИКЛАДИ

Деякі варіанти здійснення даного винаходу проілюстровані наступними необмежувальними прикладами.

5.1 Фармакологічні дослідження

Мишей або кроликів інфікували *M. tuberculosis* за допомогою аерозолію по описаній нижче методиці. У контрольній групі, після інфікування *M. tuberculosis*, тваринам вводили антибіотик (наприклад, ізоніазид або рифампін). У другій групі застосовували наступні схеми введення модулятора PDE4: 1) модулятор PDE4 вводили тваринам заздалегідь до інфікування, з подальшим введенням антибіотика після інфікування; 2) введення модулятора PDE4 здійснювали одночасно з інфікуванням, з подальшим введенням антибіотика після інфікування; і 3) модулятор PDE4 вводили тваринам після інфікування. У тій підгрупі, де модулятор PDE4 вводили тваринам після інфікування, модулятор PDE4 вводили до, одночасно або після введення антибіотика.

У кожних з описаних вище умов спостерігали прискорення знищення *M. tuberculosis*, викликаного ізоніазидом або рифампіном, і були виявлені параметри імунітету організму хазяїна, які корелювали із змінами фізіології *M. tuberculosis*, і були пов'язані з поліпшенням здатності реагувати на лікування антибіотиком, меншим ураженням тканин і помітним зменшенням гранулематозу під час і після введення антибіотика.

Наприклад, визначали, чи відбувається поліпшення знищення *M. tuberculosis* завдяки зсуву метаболічного стану всієї популяції бацил або зміні відносного числа мікроорганізмів в різних метаболічних станах, використовуючи препарати легень з організмів тварин, уражених *M. tuberculosis*.

Всі патенти, заявки на патенти і публікації, на які є посилання в даному описі, включені в опис у всій повноті. Крім того, цитування або згадування якого-небудь літературного джерела в даній заявці не є визнанням того, що це джерело належить до техніки відомого рівня. Повний об'єм даного винаходу краще зрозумілий при зверненні до прикладеної формули винаходу.

ФОРМУЛА ВІНАХОДУ

1. Спосіб лікування, профілактики або супроводу туберкульозу, що включає введення суб'єкту терапевтично або профілактично ефективної кількості модулятора PDE4 або його фармацевтично прийнятної солі, сольовату або стереоізомера в комбінації з протитуберкульозним засобом.

2. Спосіб за п. 1, де протитуберкульозний засіб являє собою ізоніазид, рифампін, піразинамід, стрептоміцин, етамбутол, капреоміцин, етіонамід, циклосерин, левафлоксацин, ципрофлоксацин, амікацин, моксифлоксацин, п-аміносаліцилову кислоту, канаміцин, віоміцин, енвіоміцин, пропіонамід, рифабутин, кларитроміцин, лінезолід, тіоацетазон, аргінін, вітамін В або кортикостероїд.

3. Спосіб за п. 2, де протитуберкульозний засіб являє собою ізоніазид або рифампін.

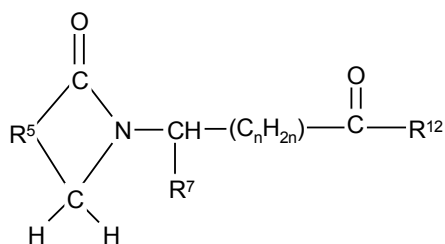
4. Спосіб за п. 1, де модулятор PDE4 являє собою (+)-2-[1-(3-етокси-4-метоксифеніл)-2-метилсульфонілетил]-4-ацетиламіноізоіндолін-1,3-діон.

5. Спосіб за п. 1, де модулятор PDE4 являє собою циклопропіл-N-{2-[(1S)-1-(3-етокси-4-метоксифеніл)-2-(метилсульфоніл)етил]-3-оксоізоіндолін-4-іл}карбоксамід.

6. Спосіб за п. 1, де модулятор PDE4 являє собою {2-[1-(3-етокси-4-метоксифеніл)-2-метансульфонілетил]-3-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-іл}амід циклопропанкарбонової кислоти.

7. Спосіб за п. 1, де модулятор PDE4 являє собою метиловий ефір 3-(3,4-диметоксифеніл)-3-(1-оксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)пропіонової кислоти.

8. Спосіб за п. 1, де модулятор PDE4 є сполукою формули (I):



(I)

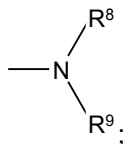
або її фармацевтично прийнятною сіллю, сольватом або стереоізомером, де:

n приймає значення 1, 2 або 3;

5 R^5 означає о-фенілен, незаміщений або заміщений 1-4 замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з групи, що складається з нітро, ціано, трифторметилу, карбетокси, карбометокси, карбопропокси, ацетилу, карбамоїлу, ацетокси, карбокси, гідрокси, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, ациламіно, алкілу, що містить 1-10 атомів вуглецю, алкоксигрупи, що містить 1-10 атомів вуглецю, і галогену;

10 R^7 означає (i) феніл або феніл, заміщений одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно від інших вибраний з групи, що складається з нітро, ціано, трифторметилу, карбетокси, карбометокси, карбопропокси, ацетилу, карбамоїлу, ацетокси, карбокси, гідрокси, аміно, алкілу, що містить 1-10 атомів вуглецю, алкоксигрупи, що містить 1-10 атомів вуглецю, і галогену; (ii) бензил, незаміщений або заміщений 1-3 замісниками, вибраними з групи, що складається з нітро, ціано, трифторметилу, карбетокси, карбометокси, карбопропокси, ацетилу, карбамоїлу, ацетокси, карбокси, гідрокси, аміно, алкілу, що містить 1-10 атомів вуглецю, алкоксигрупи, що містить 1-10 атомів вуглецю, і галогену; (iii) нафтил, і (iv) бензилокси;

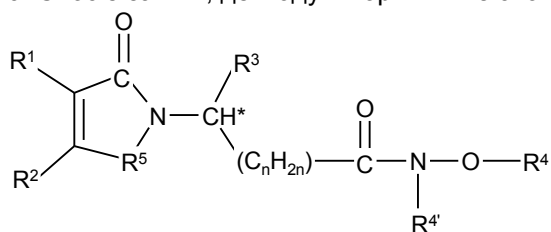
15 R^{12} означає -OH, алкоксигрупу, що містить 1-12 атомів вуглецю, або



20 R^8 означає водень або алкіл, що містить 1-10 атомів вуглецю; і

R^9 означає водень, алкіл, що містить 1-10 атомів вуглецю, -COR¹⁰ або -SO₂R¹⁰, де R¹⁰ означає водень, алкіл, що містить 1-10 атомів вуглецю, або феніл.

9. Спосіб за п. 1, де модулятор PDE4 є сполукою формули (II):



(II)

або її фармацевтично прийнятною сіллю, сольватом або стереоізомером, де:

25 кожний із замісників R¹ і R², незалежно від іншого, являє собою водень, нижчий алкіл, або ж R¹ і R² спільно із зображеними атомами вуглецю, з якими зв'язаний кожний з них, являють собою о-фенілен, о-нафтилен або циклогексен-1,2-дііл, незаміщений або заміщений 1-4 замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з групи, що складається з нітро, ціано, трифторметилу, карбетокси, карбометокси, карбопропокси, ацетилу, карбамоїлу, ацетокси, карбокси, гідрокси, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, ациламіно, алкілу, що містить 1-10 атомів вуглецю, алкоксигрупи, що містить 1-10 атомів вуглецю, і галогену;

30 R^3 означає феніл, заміщений одним-чотирма замісниками, вибраними з групи, що складається з нітро, ціано, трифторметилу, карбетокси, карбометокси, карбопропокси, ацетилу, карбамоїлу, ацетокси, карбокси, гідрокси, аміно, алкілу, що містить від 1-10 атомів вуглецю, алкоксигрупи, що містить 1-10 атомів вуглецю, алкілтіогрупи, що містить 1-10 атомів вуглецю, бензилокси, циклоалкоксигрупи, що містить 3-6 атомів вуглецю, C₄-C₆-циклоалкіліденметилу, C₃-C₁₀-алкіліденметилу, інданілокси і галогену;

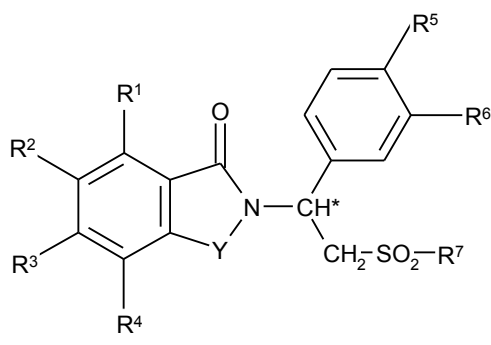
35 R^4 означає водень, алкіл, що містить 1-6 атомів вуглецю, феніл або бензил;

$R^{4'}$ означає водень або алкіл, що містить 1-6 атомів вуглецю;

40 R^5 означає -CH₂-, -CH₂-CO-, -SO₂-, -S- або -NHCO-; і

n приймає значення 0, 1 або 2.

10. Спосіб за п. 1, де модулятор PDE4 є сполукою формули (III):



(III)

або її фармацевтично прийнятною сіллю, сольватом або стереоізомером, де:

атом вуглецю, позначений символом *, є центром хіральності;

Y означає C=O, CH₂, SO₂ або CH₂C=O;

5 кожний з R¹, R², R³ і R⁴ незалежно від інших є воднем, галогеном, алкілом, що містить від 1 до 4 атомів вуглецю, алкоксигрупою, що містить від 1 до 4 атомів вуглецю, нітро, ціано, гідрокси або -NR⁸R⁹; або два будь-яких з R¹, R², R³ і R⁴, що знаходяться біля сусідніх атомів вуглецю, спільно із зображеним феніленовим циклом, являють собою нафтиліден;

10 кожний з R⁵ і R⁶ незалежно від іншого є воднем, алкілом, що містить 1-4 атоми вуглецю, алкоксигрупою, що містить 1-4 атоми вуглецю, ціано або циклоалкоксигрупою, що містить до 18 атомів вуглецю;

R⁷ означає гідрокси, алкіл, що містить 1-8 атомів вуглецю, феніл, бензил або NR⁸R⁹;

кожний з R⁸ і R⁹ незалежно від іншого є воднем, алкілом, що містить 1-8 атомів вуглецю, фенілом або бензилом, або один з R⁸ і R⁹ являє собою водень і інший є -COR¹⁰ або -SO₂R¹⁰, або

15 ж R⁸ і R⁹ спільно являють собою тетраметилен, пентаметилен, гексаметилен або -CH₂CH₂X¹CH₂CH₂-, де X¹ означає -O-, -S- або -NH-; і

кожний з R⁸ і R⁹ незалежно від іншого є воднем, алкілом, що містить 1-8 атомів вуглецю, фенілом або бензилом, або один з R⁸ і R⁹ являє собою водень і інший є COR¹⁰ або -SO₂R¹⁰, або ж R⁸ і R⁹ спільно являють собою тетраметилен, пентаметилен, гексаметилен або фрагмент -

20 CH₂CH₂X²CH₂CH₂-, де X² означає -O-, -S- або -NH-.

11. Спосіб за п. 1, де модулятор PDE4 або його фармацевтично прийнятну сіль, сольват або стереоізомер вводять до туберкульозної інфекції.

12. Спосіб за п. 1, де модулятор PDE4 або його фармацевтично прийнятну сіль, сольват або стереоізомер вводять після появи туберкульозної інфекції.

25 13. Спосіб за п. 1, де модулятор PDE4 або його фармацевтично прийнятну сіль, сольват або стереоізомер вводять до введення протитуберкульозного засобу.

14. Спосіб за п. 1, де модулятор PDE4 або його фармацевтично прийнятну сіль, сольват або стереоізомер вводять одночасно з протитуберкульозним засобом.

30 15. Спосіб за п. 1, де модулятор PDE4 або його фармацевтично прийнятну сіль, сольват або стереоізомер вводять після введення протитуберкульозного засобу.

16. Спосіб за п. 1, де модулятор PDE4 або його фармацевтично прийнятну сіль, сольват або стереоізомер і протитуберкульозний засіб вводять одним і тим самим шляхом.

17. Спосіб за п. 1, де модулятор PDE4 або його фармацевтично прийнятну сіль, сольват або стереоізомер і протитуберкульозний засіб вводять різними шляхами.

35