



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 112973

(13) C2

(51) МПК

A61K 31/4174 (2006.01)

C07D 233/64 (2006.01)

A61P 27/06 (2006.01)

A61P 17/04 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

- (21) Номер заявки: **а 2013 04644**
- (22) Дата подання заявки: **16.09.2011**
- (24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **25.11.2016**
- (31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **61/383,370**
- (32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **16.09.2010**
- (33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **US**
- (41) Публікація відомостей про заявку: **27.05.2013, Бюл.№ 10**
- (46) Публікація відомостей про видачу патенту: **25.11.2016, Бюл.№ 22**
- (86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ **PCT/US2011/052004, 16.09.2011**
- (72) Винахідник(и):  
**Чоу Кен (US),  
Дібас Мохаммед І. (US),  
Донелло Джон Е. (US),  
Гарст Майкл Е. (US),  
Джіл Деніел В. (US),  
Ванг Лімінг (US)**
- (73) Власник(и):  
**АЛЛЕРГАН, ІНК.,  
2525 Dupont Drive, Irvine, California 92886,  
United States of America (US)**
- (74) Представник:  
**Тузюк Галина Олександрівна, реєстр.  
№394**

- (56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
- WO 2010/093930 A1, 19.08.2010  
WO 2009/089132 A1, 16.07.2009  
WO 2010/091209 A1, 12.08.2010  
WO 2006/036480 A1, 06.04.2006  
WO 2005/034998 A2, 21.04.2005  
WO 2005/115395 A2, 08.12.2005  
WO 95/14007 A1, 26.05.1995  
GENTILI FRANCESCO ET AL., "Agonists and antagonists targeting the different alpha(2)-adrenoceptor subtypes", CURRENT TOPICS IN MEDICINAL CHEMISTRY, BENTHAM SCIENCE PUBLISHERS LTD, NETHERLANDS (2007-01-01), vol. 7, no. 2, ISSN 1568-0266, PAGE 163-186, XP009153333 [Y] 1-12 p. 166-168  
WHEELER L. A. ET AL., "From the lab to the clinic: activation of an alpha-2 agonist pathway is neuroprotective in models of retinal and optic nerve injury", EUROPEAN JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY, MILAN, IT (1999-01-01), vol. 9, no. Suppl.1, ISSN 1120-6721, PAGE S17-S21  
MERIN SAUL ET AL., "A pilot study of topical treatment with an alpha(2)-agonist in patients with retinal dystrophies", JOURNAL OF OCULAR PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS (2008-02), vol. 24, no. 1, ISSN 1080-7683, PAGE 80-86  
STRASINGER C. L. ET AL., "Prodrugs and codrugs as strategies for improving percutaneous absorption", EXPERT REVIEW OF DERMATOLOGY, EXPERT REVIEWS LTD, GB, (2008-04-01), vol. 3, no. 2, PAGE 221-233  
LEE V. H. L. ET AL., "Prodrugs for improved ocular drug delivery", ADVANCED DRUG DELIVERY REVIEWS, ELSEVIER BV, AMSTERDAM, NL, vol. 3, no. 1, PAGE 1-38 (1989-01-01)  
TESTA B. ET AL., "DESIGN OF INTRAMOLECULARLY ACTIVATED PRODRUGS", DRUG METABOLISM REVIEWS, MARCEL DEKKER, NEW YORK, NY, US (1998-01-01), vol. 30, no. 4, ISSN 0360-2532, PAGE 787-807

UA 112973 C2

(54) СКЛАДНОЕФИРНІ ПРОЛІКИ [3-(1-(1Н-ІМІДАЗОЛ-4-ІЛ)ЕТИЛ)-2-МЕТИЛФЕНІЛ]МЕТАНОЛУ

---

**(57)** Реферат:

Даний винахід стосується нових сполук, складноефірних проліків [3-(1-(1H-імідазол-4-іл)етил)-2-метилфеніл]метанолу, способів їх отримання, фармацевтичних композицій, які їх містять, та їх застосування як фармацевтичних засобів при лікування станів, опосередкованих адренергічними рецепторами.

Даною заявкою заявлено пріоритет тимчасової патентної заявки США № 61/383370, поданої 16 вересня 2010 р., повне розкриття якої включене сюди шляхом цього посилання.

## РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

### 1. Галузь винаходу

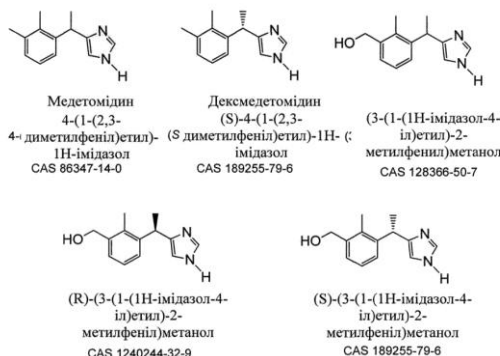
Винахід стосується галузі фармацевтичних сполук, зокрема складноефірних проліків [3-(1-(1H-імідазол-4-іл)етил)-2-метилфеніл]метанола та його енантіомерів. Крім того, винахід стосується способів одержання зазначених фармацевтичних сполук, композицій, що їх містять та їх застосування для лікування й попередження захворювання.

### 2. Короткий опис рівня техніки

Три альфа-1 і три альфа-2 адренергічних рецептора охарактеризовані молекулярними та фармакологічними методами. Активація зазначених альфа- рецепторів викликає фізіологічні відповіді з корисними терапевтичними ефектами.

Сполукою, 4-[1-(2,3-диметилфеніл)етил]-3H-імідазол, загалом відомою як медетомідин, є агоніст альфа-2 адренергічних рецепторів для застосування з метою седації у тварин. Сіль гідрохлорид (S) енантіомера медетомідину, загалом відома як дексмедетомідин, (S) 4-[1-(2,3-диметилфеніл)етил]-3H-імідазол, також показана для застосування як седативного або анальгетичного засобу у котів та собак.

Метаболітом дексмедетомідину є (S)-(3-(1-(1H-імідазол-4-іл)етил)-2-метилфеніл)метанол, і разом з його рацемічною сумішшю (3-(1-(1H-імідазол-4-іл)етил)-2-метилфеніл)метанолом, описані Hui, Y.-H. зі співавт. у літературі в Journal of Chromatography, (1997), 762(1+2), 281-291.



[3-(1-(1H-імідазол-4-іл)етил)-2-метилфеніл]метанол описаний Stoilov зі співавт. в "Synthesis of detomidine and medetomidine metabolites: 1,2,3-trisubstituted arenes with 4'(5')-imidazolylmethyl groups" в Journal of Heterocyclic Chemistry (1993), 30(6), (1645-1651).

Kavanagh зі співавт. описали [3-(1-(1H-імідазол-4-іл)етил)-2-метилфеніл]метанол в "Synthesis of Possible Metabolites of Medetomidine {1-(2,3-dimethylphenyl)-1-[imidazol-4(5)-yl]ethane" в Journal of Chemical Research, Synopses (1993), (4), 152-3.

[3-(1-(1H-імідазол-4-іл)етил)-2-метилфеніл]метанол описаний Salonen зі співавт. в "Biotransformation of Medetomidine in the Rat" в Xenobiotica (1990), 20(5), 471-80.

У міжнародній заявці PCT WO 2010093930 A1 розкритий [3-(1-(1H-імідазол-4-іл)етил)-2-метилфеніл]метанол і його (S) і (R) енантіомери.

### СУТНІСТЬ ВІНАХОДУ

У даному винаході пропонуються складноефірні проліки [3-(1-(1H-імідазол-4-іл)етил)-2-метилфеніл]метанола, способи їх одержання, фармацевтичні композиції, які їх містять та їх застосування для лікування та попередження захворювання. При гідролітичному і/або ферментному розщепленні складного ефіру вивільняються функціональні групи вихідної сполуки, [3-(1-(1H-імідазол-4-іл)етил)-2-метилфеніл]метанола, і діють як селективний модулятор альфа-2 адренергічних рецепторів.

В іншому аспекті даного винаходу пропонуються складноефірні проліки (S) [3-(1-(1H-імідазол-4-іл)етил)-2-метилфеніл]метанола, способи їх одержання, фармацевтичні композиції, які їх містять та їх застосування в якості фармацевтичних засобів. При гідролітичному і/або ферментному розщепленні складного ефіру вивільняються функціональні групи вихідної сполуки, активного метаболіту, (S) [3-(1-(1H-імідазол-4-іл)етил)-2-метилфеніл]метанола, і діють як селективний модулятор альфа-2 адренергічних рецепторів.

В іншому аспекті даного винаходу пропонуються складноефірні проліки (R) [3-(1-(1H-імідазол-4-іл)етил)-2-метилфеніл]метанола, способи їх одержання, фармацевтичні композиції, які їх містять та їх застосування в якості фармацевтичних засобів. При гідролітичному і/або ферментному розщепленні складного ефіру вивільняються функціональні групи вихідної

сполуки, активного метаболіту, (R) [3-(1-(1H-імідазол-4-іл)етил)-2-метилфеніл]метанола, і діють як селективний модулятор альфа-2 адренергічних рецепторів.

Зазначені нові сполуки придатні для лікування або профілактики у тварин, у тому числі в людини, ряду захворювань та станів, які полегшуються активацією альфа 2A, 2B, 2C, що включають, але не обмежуються цим: лікування або попередження глаукоми, підвищеного внутрішньочного тиску, ішемічної невропатії, невропатії зорового нерва, болю, вісцеральному болю, болю в роговиці, головному болю, мігрені, онкологічному болю, болю в спині, болю у результаті синдрому роздратованого кишечника, м'язовому болю та пов'язаної з діабетичною невропатією болю, лікування діабетичної ретинопатії, інших дегенеративних станів сітківки, інсульту, когнітивних дефіцитів, нейропсихіатричних станів, залежності та пристрасті до ліків, скасування симптомів, obsесивно-компульсивних розладів, ожиріння, інсулінорезистентності, зв'язаних зі стресом станів, діареї, діурезу, закладеності носу, спастичності, розладів з дефіцитом уваги, психозів, тривожності, депресії, аутоімунного захворювання, хвороби Крона, гастриту, хвороби Альцгеймера й хвороби Паркінсона, аміотрофного латерального склерозу, інших нейродегенеративних захворювань, станів шкіри, еритеми (почервоніння) шкіри й запалення, акне, вікової дегенерації жовтої плями, вологої дегенерації жовтої плями, сухої дегенерації жовтої плями, географічної атрофії, діабетичного набряку жовтої плями, пухлин, загоєння ран, запалення й оклюзії вени сітківки, поліпшення зору у хворих зі зниженням зору в результаті таких станів як глаукома, пігментний ретиніт і вторинний стосовно розсіяного склерозу неврит, рожеві вугри (розширення кровоносних судин безпосередньо під шкірою), сонячний опік, хронічне ушкодження під дією сонця, неяскраві еритеми, псоріаз, рожеві вугри, пов'язані з менопаузою приливи, приливи в результаті орхіектоміатопічного дерматиту, фотостаріння, себореї, дерматит, алергійний дерматит, почервоніння шкіри, телеангіектазію (розширення раніше існуючих маленьких кровоносних судин) на обличчі, рінофімію (гіпертрофію носа з розширенням фолікул), червоний грушоподібний ніс, акнеподібні ушкодження шкіри (можуть сочитися або покриватися кіркою), відчуття печіння або поколювання на обличчі, подразнені, налиті кров'ю й водянисті очі, шкірну еритему, гіперактивність шкіри з розширенням кровоносних судин шкіри, синдром Лайелла, синдром Стівенса-Джонсона, малу мультиформну еритему, велику мультиформну еритему й інші запальні захворювання шкіри.

#### ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Даний винахід стосується нових сполук, які є складноефірними проліками [3-(1-(1H-імідазол-4-іл)етил)-2-метилфеніл]метанола, (S) [3-(1-(1H-імідазол-4-іл)етил)-2-метилфеніл]метанола і (R) [3-(1-(1H-імідазол-4-іл)етил)-2-метилфеніл]метанола в якості корисних для терапевтичних цілей альфа-2 агоністів.

У кращому варіанті втілення даний винахід стосується складноефірних проліків (S)-[3-(1-(1H-імідазол-4-іл)етил)-2-метилфеніл]метанола в якості корисних для терапевтичних цілей альфа-2 агоністів. При гідролітичному або ферментному розщепленні складного ефіру функціональні групи вихідної сполуки, активного метаболіту, (S)-[3-(1-(1H-імідазол-4-іл)етил)-2-метилфеніл]метанола, вивільняються і діють як селективний модулятор альфа-2 адренергічних рецепторів.

В одному з аспектів винахід стосується фармацевтичної композиції, яка містить, переважно складається з або складається з терапевтично ефективної кількості складноефірних проліків [3-(1-(1H-імідазол-4-іл)етил)-2-метилфеніл]метанола або його енантіомерів, диастереомерів, гідратів, сольватів, кристалічних форм і окремих ізомерів, таутомерів або його фармацевтично прийнятних солей.

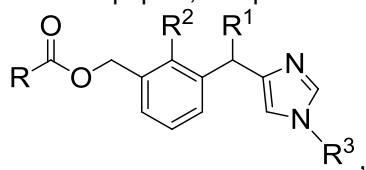
В іншому аспекті винахід стосується фармацевтичної композиції, яка містить, переважно складається з або складається з терапевтично ефективної кількості складноефірних проліків (S) [3-(1-(1H-імідазол-4-іл)етил)-2-метилфеніл]метанола або його енантіомерів, диастереомерів, гідратів, сольватів, кристалічних форм і окремих ізомерів, таутомерів або його фармацевтично прийнятних солей.

В іншому аспекті винахід стосується фармацевтичної композиції, яка містить, переважно складається з або складається з терапевтично ефективної кількості складноефірних проліків (R) [3-(1-(1H-імідазол-4-іл)етил)-2-метилфеніл]метанола або його енантіомерів, диастереомерів, гідратів, сольватів, кристалічних форм і окремих ізомерів, таутомерів або його фармацевтично прийнятних солей.

"Проліки" часто позначають терміном "похідні, які метаболічно розщеплюються", який означає форми сполук, що швидко перетворюються *in vivo* на вихідну сполуку згідно з винаходом, наприклад, гідролізом у крові. Таким чином, проліки являють собою сполуки, що несуть групи, які видаляються шляхом біоперетворення, до того, як проявити свою

фармакологічну дію. Такі групи включають фрагменти, які легко відщеплюються *in vivo* від сполук, які їх несуть, де сполука після розщеплення залишається або стає фармакологічно активною. Такі метаболічно відщеплювані групи являють собою клас, добре відомий фахівцям-практикам у даній галузі техніки. Вони включають, не обмежуючись цим, такі групи як алканоїл (тобто ацетил, пропіоніл, бутирил і т.п.), незаміщений і заміщений карбоциклічний ароїл (такий як бензоїл, заміщений бензоїл і 1- і 2-нафтоїл), алкоксикарбоніл (такий як етоксикарбоніл), триалкілсиліл (такий як триметил- і триетилсиліл), моноефіри, утворені з дикарбоновими кислотами (такі як сукциніл), фосфат, сульфат, сульфонат, сульфоніл, сульфініл і т.п. Сполуки, які несуть метаболічно відщеплювані групи, мають ту перевагу, що вони можуть проявляти поліпшену біодоступність як результат підвищеної розчинності і/або швидкості абсорбції, властивих вихідній сполуці, завдяки присутності метаболічно відщеплюваної групи. (T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery System", Vol. 14 A.C.S. Symposium Series; "Bioreversible Carriers in Drug Design", ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987).

В одному аспекті винаходу, таким чином, пропонується сполука, що має Формулу I, її окремі енантіомери, її окремі диастереоізомери, її окремі гідрати, її окремі сольвати, її окремі кристалічні форми, її окремі ізомери, її окремі таутомери або її фармацевтично прийнятну сіль,

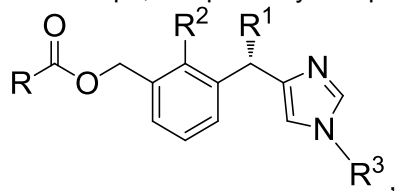


Формула I

де

 $R^1$  являє собою H або  $C_{1-3}$  алкіл; $R^2$  являє собою H або  $C_{1-3}$  алкіл; $R^3$  являє собою H,  $C_{1-10}$  алкіл, гетероцикл або арил; іR являє собою  $C_{1-10}$  алкіл, гетероцикл або арил.

У кращому аспекті винаходу пропонується сполука Формули II, її окремі енантіомери, її окремі диастереоізомери, її окремі гідрати, її окремі сольвати, її окремі кристалічні форми, її окремі ізомери, її окремі таутомери або її фармацевтично прийнятну сіль,

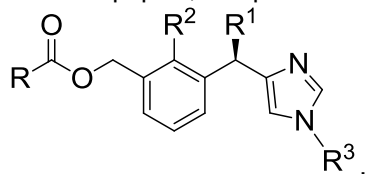


Формула II

де

 $R^1$  являє собою H або  $C_{1-3}$  алкіл; $R^2$  являє собою H або  $C_{1-3}$  алкіл; $R^3$  являє собою H,  $C_{1-10}$  алкіл, гетероцикл або арил; іR являє собою  $C_{1-10}$  алкіл, гетероцикл або арил.

В іншому аспекті винаходу, таким чином, пропонується сполука Формули III, її окремі енантіомери, її окремі диастереоізомери, її окремі гідрати, її окремі сольвати, її окремі кристалічні форми, її окремі ізомери, її окремі таутомери або її фармацевтично прийнятну сіль,



Формула III

де

 $R^1$  являє собою H або  $C_{1-3}$  алкіл; $R^2$  являє собою H або  $C_{1-3}$  алкіл; $R^3$  являє собою H,  $C_{1-10}$  алкіл, гетероцикл або арил; іR являє собою  $C_{1-10}$  алкіл, гетероцикл або арил...

У наступних абзацах наведені визначення різних хімічних фрагментів, з яких складаються сполуки згідно з винаходом, які призначені для єдиного застосування в описі і формулі винаходу, якщо явно не зазначене інше.

Термін "алкіл" при використанні тут визначений, як такий, який включає насичений одновалентний алкановий фрагмент, що має нерозгалужені або розгалужені алканові фрагменти або їх комбінації, і такий, який містить 1–10 атомів вуглецю, переважно - 1–8 атомів вуглецю, і, більш переважно, - 1–4 атома вуглецю. Алкільні фрагменти, необов'язково, можуть бути заміщені, не обмежуючись цим, аміногрупами, арильними групами, атомами галогену. Один метилен ( $-\text{CH}_2-$ ) може бути замінений карбонілом,  $-\text{NH}-$ , карбоксилем, амідом, сіркою або киснем. Приклади включають, не обмежуючись цим, метил, етил, пропил, бутіл, втор-бутіл, пентил, ізо-пентил, нео-пентил, гексил, ізо-гексил, 3-метил-бутіл, 2-аміно-N-ізобутилацетамід, ізо-бутіл, трет-бутіл, ізо-пропил, етилфеніл, метилфеніл, 2-аміно-3-метил-бутанамід-N-2-метил-1-пропил, 1-аміно-2-метил-проп-1-ил.

Термін "гетероцикл" при використанні тут визначений як ароматичне або неароматичне 5–10-членне моноциклічне або біциклічне кільце, яке містить щонайменше один гетероатом, вибраний із O або N, або S, або їх комбінацій, який перериває структуру карбоциклічного кільця. Гетероцикли, необов'язково, можуть бути заміщені, не обмежуючись цим,  $\text{C}_{1-6}$  алкілом, аміно, галогеном, групами  $-\text{O}(\text{C}_{1-6} \text{ алкіл})$ ,  $-\text{OC}(\text{O})(\text{C}_{1-6} \text{ алкіл})$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-6} \text{ алкіл})$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_{1-6} \text{ алкіл})$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-6} \text{ алкіл})$ ,  $-\text{S}(\text{C}_{1-6} \text{ алкіл})$ . Приклади включають, не обмежуючись цим, фурил, пірил, піридил, піримідил, тієніл, ізотіазоліл, імідазоліл, піразиніл, бензофураніл, хіноліл, ізохіноліл, бензотієніл, ізобензофурил, піразоліл, індоліл, ізоіндоліл, бензімідазоліл, пуриніл, карбазоліл, оксазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, 1,2,5-тіадиазоліл, 1,2,4-тіадиазоліл, ізооксазоліл, хіназолініл, піридазиніл, цинолініл, фталазиніл, хіноксалініл, ксантиніл, гіпоксантиніл, птеридиніл, 5-азацитидиніл, 5-азаурациліл, триазолопіридиніл, імідазолопіридиніл, піролопіримідиніл, піразолопіримідиніл, піролідиніл, піперидиніл і піперазиніл.

Термін "арил" при використанні тут визначений як такий, який включає органічний фрагмент, отриманий з ароматичного вуглеводню, який складається з моноциклічного або біциклічного кільця, яке містить 6-10 атомів вуглецю, шляхом видалення одного атома водню, наприклад, феніл або нафтил. Арильні групи, необов'язково, можуть бути заміщені, не обмежуючись цим,  $\text{C}_{1-6}$  алкілом, аміно, галогеном, групами  $-\text{O}(\text{C}_{1-6} \text{ алкіл})$ ,  $-\text{OC}(\text{O})(\text{C}_{1-6} \text{ алкіл})$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-6} \text{ алкіл})$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_{1-6} \text{ алкіл})$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-6} \text{ алкіл})$ ,  $-\text{S}(\text{C}_{1-6} \text{ алкіл})$ . Приклади включають, не обмежуючись цим, феніл, нафтил.

Термін "H" при використанні тут означає атом водню.

Термін "O" при використанні тут означає атом кисню.

Термін "S" при використанні тут означає атом сірки.

Термін "N" при використанні тут означає атом азоту.

Термін "аміно" при використанні тут означає групу формули  $-\text{NH}_2$ .

Термін "амід" при використанні тут означає групу формули  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$  або  $-\text{NHC}(\text{O})-$ .

Термін "галоген" при використанні тут означає атом хлору, бром, йод або фтор.

Термін "карбоніл" при використанні тут означає групу формули  $-\text{C}=\text{O}$ .

Термін "карбоксил" при використанні тут означає групу формули  $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$  або  $-\text{OC}(\text{O})-$ .

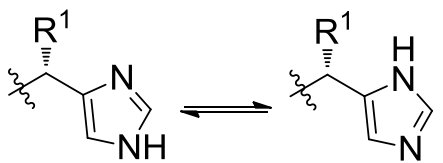
Загалом  $\text{R}^1$  являє собою H або  $\text{C}_{1-3}$  алкіл. Переважний  $\text{R}^1$  являє собою  $\text{C}_{1-3}$  алкіл. Найбільш переважний  $\text{R}^1$  являє собою метил.

Загалом  $\text{R}^2$  являє собою H або  $\text{C}_{1-3}$  алкіл. Переважний  $\text{R}^2$  являє собою  $\text{C}_{1-3}$  алкіл. Найбільш переважний  $\text{R}^2$  являє собою метил.

Загалом  $\text{R}^3$  являє собою H,  $\text{C}_{1-10}$  алкіл, гетероцикл або арил. Переважний  $\text{R}^3$  являє собою H, феніл або  $\text{C}_{1-10}$  алкіл. Найбільше переважно  $\text{R}^3$  являє собою H.

Загалом R являє собою  $\text{C}_{1-10}$  алкіл, гетероцикл або арил. Переважний R являє собою метил, ізо-бутіл, трет-бутіл, ізо-пропил, етилфеніл, феніл, 2-аміно-1-фенілетил, 2-(2-аміно-3-метил-бутириламіно)-2-метил-проп-1-ил, 1-аміно-2-метил-проп-1-ил, 2-(2-аміно-ацетиламіно)-2-метил-проп-1-ил. Найбільш переважні групи R являють собою трет-бутіл, ізо-пропил.

При використанні тут "таутомер" стосується міграції протонів між суміжними одинарними і подвійними зв'язками. Процес таутомеризації є оборотним. Сполуки, описані тут, можуть піддаватися будь-якій можливій таутомеризації, яка перебуває в межах фізичних характеристик сполуки. Нижче наведений приклад таутомеризації, яка може зустрічатися у сполуках, описаних тут:



Сполуки згідно з винаходом являють собою:

ізо-масляної кислоти 3-[(S)-1-(1H-імідазол-4-іл)-етил]-2-метил-бензиловий ефір;  
 2,2-диметил-пропіонової кислоти 3-[(S)-1-(1H-імідазол-4-іл)-етил]-2-метил-бензиловий ефір;  
 оцтової кислоти 3-[(S)-1-(1H-імідазол-4-іл)-етил]-2-метил-бензиловий ефір;  
 бензойної кислоти 3-[(S)-1-(1H-імідазол-4-іл)-етил]-2-метил-бензиловий ефір;  
 3-метил-масляної кислоти 3-[(S)-1-(1H-імідазол-4-іл)-етил]-2-метил-бензиловий ефір;  
 3-феніл-пропіонової кислоти 3-[(S)-1-(1H-імідазол-4-іл)-етил]-2-метил-бензиловий ефір;  
 2-аміно-3-метил-масляної кислоти 3-[(S)-1-(1H-імідазол-4-іл)-етил]-2-метил-бензиловий ефір;  
 2-(2-аміно-3-метил-бутириламіно)-3-метил-масляної кислоти 3-[(S)-1-(1H-імідазол-4-іл)-етил]-2-метил-бензиловий ефір;  
 2-(2-аміно-ацетиламіно)-3-метил-масляної кислоти 3-[(S)-1-(1H-імідазол-4-іл)-етил]-2-метил-бензиловий ефір;  
 2-аміно-3-феніл-пропіонової кислоти 3-[(S)-1-(1H-імідазол-4-іл)-етил]-2-метил-бензиловий ефір.

Проміжні сполуки згідно з винаходом являють собою:

ізо-масляної кислоти 3-[(S)-1-(1-ізо-бутирил-1H-імідазол-4-іл)-етил]-2-метил-бензиловий ефір;  
 2,2-диметил-пропіонової кислоти 3-[(S)-1-[1-(2,2-диметил-пропіоніл)-1H-імідазол-4-іл]-етил]-2-метил-бензиловий ефір;  
 оцтової кислоти 3-[(S)-1-(1-ацетил-1H-імідазол-4-іл)-етил]-2-метил-бензиловий ефір;  
 бензойної кислоти 3-[(S)-1-(1-бензоіл-1H-імідазол-4-іл)-етил]-2-метил-бензиловий ефір;  
 3-метил-масляної кислоти 2-метил-3-[(S)-1-[1-(3-метил-бутирил)-1H-імідазол-4-іл]-етил]-бензиловий ефір;  
 феніл-пропіонової кислоти 2-метил-3-[(S)-1-[1-(3-феніл-пропіоніл)-1H-імідазол-4-іл]-етил]-бензиловий ефір;  
 2-трет-бутоксикарбоніламіно-3-метил-масляної кислоти 3-[(S)-1-[1-(2-трет-бутоксикарбоніламіно-3-метил-бутирил)-1H-імідазол-4-іл]-етил]-2-метил-бензиловий ефір;  
 2-трет-бутоксикарбоніламіно-3-метил-масляної кислоти 3-[(S)-1-(1H-імідазол-4-іл)-етил]-2-метил-бензиловий ефір;  
 2-(2-трет-бутоксикарбоніламіно-3-метил-бутириламіно)-3-метил-масляної кислоти 3-[(S)-1-[1-(2-трет-бутоксикарбоніламіно-3-метил-бутирил)-1H-імідазол-4-іл]-етил]-2-метил-бензиловий ефір;  
 2-(2-трет-бутоксикарбоніламіно-3-метил-бутириламіно)-3-метил-масляної кислоти 3-[(S)-1-(1H-імідазол-4-іл)-етил]-2-метил-бензиловий ефір;  
 2-(2-трет-бутоксикарбоніламіно-ацетиламіно)-3-метил-масляної кислоти 3-[(S)-1-(1H-імідазол-4-іл)-етил]-2-метил-бензиловий ефір;  
 2-трет-бутоксикарбоніламіно-3-феніл-пропіонової кислоти 3-[(S)-1-(1H-імідазол-4-іл)-етил]-2-метил-бензиловий ефір.

Деякі сполуки Формули I, Формули II і Формули III і деякі з їх проміжних продуктів містять щонайменше один стереогенний центр у своїй структурі. Такий стереогенний центр може бути присутній в (R) або (S) конфігурації, де зазначені позначення (R) і (S) використовуються відповідно до правил, описаних в Pure Appl. Chem. (1976), 45, 11-13.

Сполуки згідно з даним винаходом можуть існувати в різних поліморфних формах. Хоча в наведеній вище формулі це не зазначене явно, такі форми вважаються включеними в об'єм даного винаходу.

Сполуки Формули I, Формули II або Формули III і їх солі можуть існувати у формі сольовату, який включений в об'єм даного винаходу. Такі сольовати включають, наприклад, гідрати, алкоголяти й т.п.

Термін "фармацевтично прийнятні солі" означає солі або комплекси, які зберігають бажану біологічну активність ідентифікованих вище сполук і проявляють мінімальні або не проявляють небажаних токсикологічних ефектів. "Фармацевтично прийнятні солі", відповідно до винаходу, включають терапевтично активні, нетоксичні форми солі основи або кислоти, які можуть утворювати сполуки Формули I, Формули II або Формули III.

Форма кислотно-адитивної солі сполуки Формули I, Формули II або Формули III, яка зустрічається у вільній формі як основа, може бути отримана обробкою вільної основи з використанням відповідної кислоти, такої як неорганічна кислота, наприклад, але не обмежуючись цим, хлористоводнева кислота, бромоводнева кислота, сірчана кислота, фосфорна кислота, азотна кислота і т.п.; або органічна кислота, така як, але не обмежуючись цим, лимонна кислота, оцтова кислота, щавлева кислота, винна кислота, бурштинова кислота, яблучна кислота, фумарова кислота, аскорбінова кислота, бензойна кислота, танінова кислота, пальмітинова кислота, альгінова кислота, поліглутамінова кислота, нафталінсульфонова кислота, нафталіндісульфонова і полігалактуринова кислота, а також основно-адитивні солі, наприклад, утворені лужними і лужноземельними металами, такими як натрій, калій і кальцій, і т.п. (Handbook of Pharmaceutical Salts, P.Heinrich Stahal & Camille G. Wermuth (Eds), Verlag Helvetica Chemica Acta-Zürich, 2002, 329-345).

Сполуки також можуть вводитися у вигляді фармацевтично прийнятних четвертинних солей, відомих фахівцям у даній галузі техніки, які конкретно включають, не обмежуючись цим, четвертинну сіль амонію формули  $-NY^+Z^-$ , де Y являє собою водень, алкіл або бензил, і Z являє собою протиіон, включаючи, але не обмежуючись цим, хлорид, бромід, йодид, -O-алкіл, толуолсульфонат, метилсульфонат, сульфонат, фосфат або карбоксилат (наприклад, фумарат, бензоат, сукцинат, ацетат, гліколят, малеат, малат, фумарат, цитрат, тартрат, аскорбат, бензоат, цинамат, манделат, бензилат і дифенілацетат).

В іншому варіанті втілення винаходу запропоновані фармацевтичні композиції, які містять щонайменше одну сполуку згідно з винаходом у фармацевтично прийнятному носії. Фраза "фармацевтично прийнятний" означає, що носій, розріджувач або допоміжна речовина повинні бути сумісними з іншими інгредієнтами композиції і не повинні наносити шкоди реципієнтові.

Фармацевтичні композиції, згідно з даним винаходом, можуть застосовуватися у формі твердої речовини, розчину, емульсії, суспензії, пластира, міцели, ліпосоми і т.п., де отримана композиція містить одну або більше сполук згідно з даним винаходом в якості активного інгредієнта, у суміші з органічним або неорганічним носієм або допоміжною речовиною, які підходять для ентерального або парентерального застосування. Сполуки згідно з винаходом можуть бути об'єднані, наприклад, зі звичайними нетоксичними, фармацевтично прийнятними носіями для таблеток, гранул, капсул, супозиторіїв, розчинів, емульсій, суспензій і будь-якої іншої форми, придатної для застосування. Носії, які можуть бути використані, включають, не обмежуючись цим, глюкозу, лактозу, акацієву камедь, желатин, маніт, крохмальну пасту, магнію трисилікат, тальк, кукурудзяний крохмаль, кератин, колоїдний кремнію діоксид, картопляний крохмаль, сечовину, середньоланцюгові тригліцериди, декстрини та інші носії, придатні для використання у виробництві препаратів у твердій, напівтвердій або рідкій формі. Крім того, можуть застосовуватися ад'юванти, стабілізатори, згущувачі, барвники та ароматизатори. Сполуки згідно з винаходом включені у фармацевтичну композицію в кількості, достатній для одержання бажаного ефекту при патологічному процесі або стані.

Фармацевтичні композиції, які містять сполуки згідно з винаходом, можуть набувати форми, яка підходить для перорального застосування, наприклад, таблетки, пастилки, льодяники, водні або масляні суспензії, порошки, які диспергуються, або гранули, емульсії, тверді або м'які капсули або сиропи, або еліксири. Композиції, призначені для перорального застосування, можуть бути отримані відповідно до будь-якого способу, відомого в даній галузі для виробництва фармацевтичних композицій, і такі композиції можуть містити один або більше агентів, вибраних із групи, яка складається із: підсолоджувача, такого як сахароза, лактоза або сахарин; ароматизаторів, таких як м'ята перцева, вітергрінове масло або вишня; барвників і консервантів для одержання витончених з фармацевтичної точки зору композицій із прийнятним смаком. Таблетки, які містять сполуки згідно з винаходом у суміші з нетоксичними, фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами, також можуть бути вироблені відомими способами. Використовувані допоміжні речовини можуть являти собою, наприклад, (1) інертні розріджувачі, такі як кальцію карбонат, лактоза, кальцію фосфат або натрію фосфат; (2) засоби для гранулювання і дезінтегранти, такі як кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль або альгінова кислота; (3) зв'язувальні речовини, такі як трагакантова камедь, кукурудзяний крохмаль, желатин або акацієва камедь; і (4) змащувальні речовини, такі як магнію стеарат, стеаринова кислота або тальк. Таблетки можуть бути без покриття, або на них може бути

нанесене покриття відомими методами з метою уповільнення розпаду та усмоктування в шлунково-кишковому тракті, і, таким чином, забезпечення безперервної дії протягом більш тривалого періоду. Наприклад, може використовуватися пролонгуючий матеріал, такий як гліцерилмоностеарат або гліцерилдистеарат. У деяких випадках композиції для перорального застосування можуть бути у формі твердих желатинових капсул, де сполуки згідно з винаходом змішані з інертним твердим розріджувачем, наприклад, кальцію карбонатом, кальцію фосфатом або каоліном. Вони також можуть бути у формі м'яких желатинових капсул, де сполуки згідно з винаходом змішують із водним або масляним середовищем, наприклад, арахісовим маслом, рідким парафіном або маслиновим маслом.

Фармацевтичні композиції можуть бути у формі стерильної ін'єкційної суспензії. Така суспензія може бути отримана відповідно до відомих способів з використанням підходящих диспергуючих або зволожуючих агентів і суспендуєчих агентів. Стерильний ін'єкційний препарат також може являти собою стерильний ін'єкційний розчин або суспензію в нетоксичному, прийнятному для перорального введення розріджувачі або розчиннику, наприклад, у вигляді розчину в 1,3-бутандіолі. Стерильні, нелеткі масла традиційно використовуються в якості розчинника або середовища для суспендування. З цією метою може використовуватися будь-яке прозоре нелетке масло, у тому числі синтетичні моно- або дигліцериди, жирні кислоти (у тому числі олеїнова кислота), природні рослинні олії, такі як кунжутне масло, кокосове масло, арахісове масло, бавовняне масло і т.д., або синтетичні жирні носії, такі як етилолеат і т.п. Буфери, консерванти, антиоксиданти і т.п. можуть бути включені за необхідності.

Даний винахід також стосується застосування сполуки Формули I, Формули II або Формули III, або їх фармацевтично прийнятної солі для виробництва лікарського засобу для терапевтичного застосування. Даний винахід також стосується способу виробництва медикаменту, призначеного для терапевтичного застосування, де використовується сполука, яка має загальну Формулу I, Формулу II або Формулу III, або її фармацевтично активне похідне, або сіль.

Оскільки в окремих суб'єктів може бути присутній широкий спектр симптомів, і кожен лікарський засіб має власні унікальні терапевтичні характеристики, точна схема введення і використовувані дози для кожного суб'єкта залишаються на розсуд фахівця-практика. Пацієнтові будуть вводити сполуку перорально в будь-якій прийнятній формі, такий як таблетка, рідина, капсула, порошок і т.п., або іншими способами, які можуть бути бажаними або необхідними, зокрема, якщо пацієнт страждає від нудоти. Такі інші способи можуть включати, без винятку, трансдермальний, парентеральний, підшкірний, інтраназальний, через імплантований стент, інтратекальний, у склоподібне тіло, місцево в око, за око, внутрішньом'язовий, внутрішньовенний і інтаректальний способи введення. Фактична кількість сполуки для введення в будь-якому конкретному випадку буде визначатися лікарем з урахуванням супутніх обставин, таких як важкість стану, вік і вага пацієнта, загальний фізичний стан пацієнта, причина стану і спосіб введення. Додатково композиції можуть бути розроблені для уповільнення вивільнення активної сполуки протягом даного періоду часу або для ретельного контролю кількості лікарського засобу, вивільненого в даний час у ході курсу лікування.

Складноефірні проліки [3-(1-(1H-імідазол-4-іл)етил)-2-метилфеніл]метанола, (S) [3-(1-(1H-імідазол-4-іл)етил)-2-метилфеніл]метанола або (R) [3-(1-(1H-імідазол-4-іл)етил)-2-метилфеніл]метанола і їх фармацевтично прийнятні солі можуть бути введені різними способами, які включають, але не обмежуються цим, місцеві очні краплі, пряма ін'єкція, введення за око або композиції, які можуть додатково підсилювати тривалість дії, такі як гранула вповільненого вивільнення, суспензія, гель або устаткування для безперервного введення, такі як будь-яка підходяща система доставки лікарських засобів (СДЛЗ), відома в даній галузі техніки. Хоча місцеве застосування є кращим, зазначена сполука також може застосовуватися у внутрішньочному імпланті, як описано в патенті США 7931909, який включений сюди шляхом посилання. Такі біосумісні внутрішньочні імпланти містять складноефірні пролекарства складноефірні проліки [3-(1-(1H-імідазол-4-іл)етил)-2-метилфеніл]метанола, (S) [3-(1-(1H-імідазол-4-іл)етил)-2-метилфеніл]метанола або (R) [3-(1-(1H-імідазол-4-іл)етил)-2-метилфеніл]метанола та полімер, зв'язаний зі складноефірними проліками [3-(1-(1H-імідазол-4-іл)етил)-2-метилфеніл]метанола, (S) [3-(1-(1H-імідазол-4-іл)етил)-2-метилфеніл]метанола або (R) [3-(1-(1H-імідазол-4-іл)етил)-2-метилфеніл]метанола, для полегшення їх вивільнення в оці протягом тривалого періоду часу.

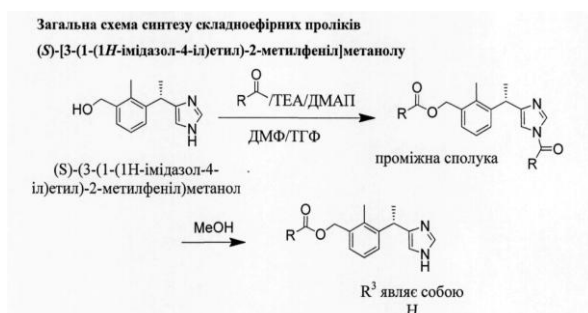
Очні препарати лікарських продуктів добре відомі в даній галузі техніки та описані, наприклад, у публікації Патентної заявки США № 20050059583, № 20050277584, патентах США

№ 7297679 і № 20070015691, а також патентах США під номерами 5474979 і 6582718, розкриття всіх з яких включено в даний опис шляхом посилання. Складноєфірні проліки [3-(1-(1H-імідазол-4-іл)етил)-2-метилфеніл]метанолю, (S) [3-(1-(1H-імідазол-4-іл)етил)-2-метилфеніл]метанолю або (R) [3-(1-(1H-імідазол-4-іл)етил)-2-метилфеніл]метанолю можуть бути введені в композицію з компонентами, які підвищують ефективність, як розкрито в патенті США номер 7491383 B2, який включений сюди шляхом посилання у всій повноті.

При посиланні на сполуку або сполуки даний винахід призначений включати таку сполуку у вигляді кожної з її можливих ізомерних форм і їх сумішей, якщо тільки немає спеціальної вказівки на конкретну ізомерну форму.

Даний винахід також стосується способу одержання сполук, які мають загальну Формулу I, Формулу II або Формулу III.

Схема синтезу, показана нижче, ілюструє, яким чином сполуки згідно з винаходом можуть бути отримані. Фахівці в даній області техніки зможуть шаблонно модифікувати і/або адаптувати наступну схему для синтезу будь-якої сполуки згідно з винаходом, охопленої Формулою I, Формулою II або Формулою III.



На першій стадії (S)-[3-(1-(1H-імідазол-4-іл)етил)-2-метилфеніл]метанол (CAS 189255-79-6) може реагувати з бажаним хлорангідридом у присутності N, N-диметилформаміду (ДМФА), тетрагідрофурану (ТГФ), триетиламіну (ТЕА) і 4-диметиламінопіридину (ДМАП). Після типової обробки екстракцією залишок може бути очищений рідинною хроматографією при середньому тиску (РХСТ) (від 0 % до 40 % етилацетату в гексані) з одержанням проміжної сполуки у вигляді твердої речовини.

На другій стадії проміжна сполука, отримана в першій реакції, може реагувати з метанолом (MeOH). Залишок може бути очищений РХСТ (50 % етилацетату в гексані, потім 5 % 7 н. аміаку/метанол/дихлорметан) з одержанням цільової сполуки у вигляді твердої речовини.

Слід розуміти, що попередній загальний опис і наступний докладний опис призначені тільки для прикладу і пояснення і не обмежують заявлений винахід. У даному описі використання однини включає множину, якщо конкретно не зазначене інше.

Даний винахід включає всі фармацевтично прийнятні, збагачені ізотопами сполуки. Будь-яка сполука згідно з винаходом може містити один або більше атомів, збагачених ізотопами або відмінних від природного співвідношення, таких як дейтерій <sup>2</sup>H (або D) замість протію <sup>1</sup>H (або H), або використання збагаченого <sup>13</sup>C матеріалу замість <sup>12</sup>C і т.п. Подібні заміни можуть використовуватися для N, O і S. Застосування ізоотопів може бути корисним для аналітичних, а також терапевтичних аспектів винаходу. Наприклад, використання дейтерію може збільшувати період напіввиведення in vivo шляхом зміни метаболізму (швидкості) сполуки згідно з винаходом. Зазначені сполуки можуть бути отримані відповідно до методів одержання, описаних для застосування збагачених ізотопами реагентів.

Наступні приклади наведені тільки з метою ілюстрації і не призначені, а також не повинні інтерпретуватися як такі, які обмежують винахід будь-яким чином. Фахівці в даній області техніки зрозуміють, що варіації і модифікації наступних прикладів можуть бути зроблені без відходу від духу і меж винаходу.

Назви за ІЮПАК сполук, зазначених у прикладах, були згенеровані за допомогою ACD, версія 8.

Якщо інше не зазначене в прикладах, сполуки охарактеризовані у відповідності з наступними методами:

Спектри ЯМР реєстрували на приладі Varian 300 Мгц при кімнатній температурі. Значення хімічних зсувів наведені в пропромиле з посиланням на внутрішній TMS або на сигнал залишкового розчинника.

Усі реагенти, розчинники, каталізатори, синтез яких не описаний, були придбані в хімічних постачальників, таких як Sigma Aldrich, Fluka, Lancaster, однак, деякі відомі проміжні сполуки в реакціях, для яких зазначений реєстраційний номер CAS, були отримані нами відповідно до відомих методик.

- 5 Як правило, сполуки згідно з винаходом очищали флеш-колонковою хроматографією. Наступні скорочення використовуються в прикладах:  
ДХМ дихлорметан  
MeOH метанол  
CD<sub>3</sub>OD дейтерований метанол
  - 10 NH<sub>3</sub> аміак  
Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> натрію сульфат  
ДМФА N, N-диметилформамід  
MgSO<sub>4</sub> магнезію сульфат  
EtOAc етилацетат
  - 15 i-PrOH ізо-пропанол  
CDCl<sub>3</sub> дейтерований хлороформ  
РХСТ рідинна хроматографія із середнім тиском  
ДМФА диметилформамід  
TEA триетиламін
  - 20 ТГФ тетрагідрофуран  
ДМАП 4-диметиламінопіридин  
RT кімнатна температура  
Woc-L-валін N-(трет-бутоксикарбоніл)-L-валін  
Woc-гліцин N-(трет-бутоксикарбоніл)гліцин
  - 25 Woc-L-фенілаланін N-(трет-бутоксикарбоніл)-L-фенілаланін  
HCl кислота хлористоводнева  
H<sub>2</sub>O вода  
ЕДКІ 1-етил-3-(3-диметиламінопропил)карбодіімід  
NaHCO<sub>3</sub> натрію бікарбонат
  - 30 Приклад 1  
Проміжна сполука 1  
ізо-Масляної кислоти 3-[(S)-1-(1-ізобутирил-1H-імідазол-4-іл)-етил]- 2-метил-бензиловий ефір
- До розчину (S)-[3-(1-(1H-імідазол-4-іл)етил)-2-метилфеніл]метанолу (1,34 г, 6,2 ммоль) у ДМФА (8 мл) і ТГФ (50 мл) додають ТЕА (3,5 мл, 24,8 ммоль), ДМАП (780 мг, 6,2 ммоль) та ізо-бутирилхлорид (2,18 г, 20,5 ммоль). Отриману суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 16 годин, гасять H<sub>2</sub>O та екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні фракції промивають сольовим розчином, сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і упарюють при зниженому тиску. Залишок очищають РХСТ (від 0 % до 40 % етилацетату в гексані) з одержанням Проміжної сполуки 1 у вигляді твердої речовини.
- 40 <sup>1</sup> H<sup>1</sup>ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, δ пропромиле): 1,15 (д, J=7,03 Гц, 6H), 1,26 (д, 6H, J=6,74 Гц), 1,56 (д, J=7,03 Гц, 3H), 2,34 (з, 3H), 2,58 (гепт, J=7,03 Гц, 1H), 3,34 (гепт, J=7,74 Гц, 1H), 4,42 (до, J=7,03 Гц, 1H), 5,15 (з, 2H), 7,07-7,10 (м, 2H), 7,12-7,15 (м, 1H), 7,31 (с, 1H), 8,35 (з, 1H).
  - 45 Проміжні сполуки 2–6 одержують аналогічно способу, описаному в Прикладі 1, починаючи з (S)-[3-(1-(1H-імідазол-4-іл)етил)-2-метилфеніл]метанолу.  
Хлорангідрид використовувався в кожному випадку, а результати наведені в табл. 1 нижче.

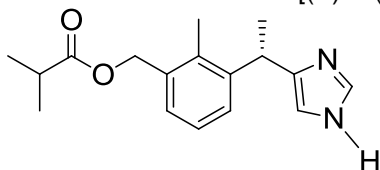
Таблиця 1

Номер проміжної сполуки	Назва за ІЮПАК	Хлорангідрид	<sup>1</sup> H ЯМР (розчинник; δ пропроміле)
2	2,2-Диметил-пропіонової кислоти 3-[(S)-1-[1-(2,2-диметил-пропіоніл)-1H-імідазол-4-іл]-етил]-2-метил-бензиловий ефір	Півалоїлхлорид	(CD <sub>3</sub> OD): 1,19 (с, 9H), 1,42 (с, 9H), 1,56 (д, J=7,03 Гц, 3H), 2,34 (с, 3H), 4,42(к, J=7,03 Гц, 1H), 5,15(с, 2H), 7,07-7,10 (м, 2H), 7,12-7,15 (м, 1H), 7,33 (с, 1H), 8,40 (с, 1H).
3	Оцтової кислоти 3-[(S)-1-(1-ацетил-1H-імідазол-4-іл)-етил]-2-метил-бензиловий ефір	Ацетилхлорид	(CD <sub>3</sub> OD): 1,55 (д, J=7,03 Гц, 3H), 2,05 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 2,58 (с, 3H), 4,39(к, J=7,03 Гц, 1H), 5,15(с, 2H), 7,07-7,10 (м, 2H), 7,12-7,15 (м, 1H), 7,30 (с, 1H), 8,29 (с, 1H).
4	Бензойної кислоти 3-[(S)-1-(1-бензоїл-1H-імідазол-4-іл)-етил]-2-метил-бензиловий ефір	Бензоїлхлорид	(CD <sub>3</sub> OD): 1,58 (д, J=7,03 Гц, 3H), 2,43 (с, 3H), 4,46(к, J=7,03 Гц, 1H), 5,41 (с, 2H), 7,11-7,18 (м, 2H), 7,27-7,35 (м, 2H), 7,42-7,50 (м, 2H), 7,50-7,63 (м, 3H), 7,65-7,71 (м, 1H), 7,79 (д, J=7,33 Гц, 2H), 8,00 (д, J=7,33 Гц, 2H), 8,09 (с, 1H).
5	3-Метил-масляної кислоти 2-метил-3-[(S)-1-[1-(3-метил-бутирил)-1H-імідазол-4-іл]-етил]-бензиловий ефір	Метилбутаноїлхлорид	(CD <sub>3</sub> OD): 0,91 (д, J=6,44 Гц, 6H), 1,01 (д, J=6,44 Гц, 6H), 1,54 (д, J=7,03 Гц, 3H), 2,05 (гепт, J=6,44 Гц, 1H), 2,15-2,25 (м, 3H), 2,33 (с, 3H), 2,81 (д, J=7,03 Гц, 3H), 4,42(к, J=7,03 Гц, 1H), 5,14(с, 2H), 7,07-7,19 (м, 3H), 7,28 (с, 1H), 8,32 (с, 1H).
6	3-Феніл-пропіонової кислоти 2-метил-3-[(S)-1-[1-(3-феніл-пропіоніл)-1H-імідазол-4-іл]-етил]-бензиловий ефір	Фенілпропаноїлхлорид	(CD <sub>3</sub> OD): 1,52 (д, J=7,03 Гц, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,64 (т, J=7,61 Гц, 2H), 2,90 (т, J=7,61 Гц, 2H), 3,04 (т, J=7,61 Гц, 2H), 3,24 (т, J=7,61 Гц, 2H), 4,34 (к, J=7,03 Гц, 1H), 5,13 (с, 2H), 7,08-7,248 (м, 14H), 8,25 (с, 1H).

Приклад 2

Сполука 1

5 ізо-Масляної кислоти 3-[(S)-1-(1H-імідазол-4-іл)-етил]-2-метил-бензиловий ефір

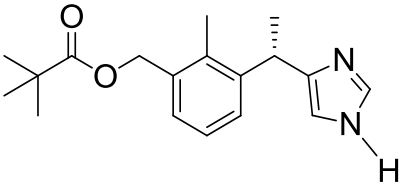
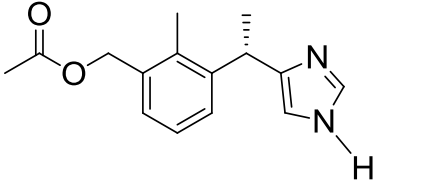
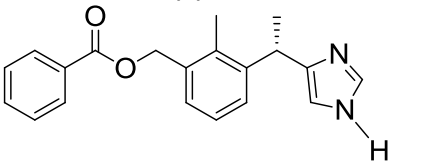
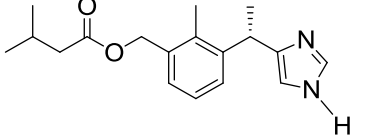
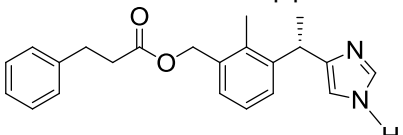


Проміжну сполуку 1 розчиняють в MeOH (50 мл) і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 24 годин, і потім упарюють при зниженому тиску. Залишок очищають РХСТ (50 % етилацетату в гексані, потім 5 % 7 н. NH<sub>3</sub>/MeOH/ДХМ) з одержанням Сполуки 1 у вигляді твердої речовини.

<sup>1</sup>Н ЯМР (CD<sub>3</sub>OD; δ пропроміле): 1,15 (д, J=7,03 Гц, 6H), 1,54 (д, J=7,03 Гц, 3H), 2,33 (з, 3H), 2,56 (гепт, J=7,03 Гц, 1H), 4,42 (до, J=7,03 Гц, 1H), 5,15(з, 2H), 6,70 (з, 1H), 7,07-7,10 (м, 2H), 7,12-7,15 (м, 1H), 7,55 (з, 1H).

Сполуки 2–6 були одержані відповідно до методики, описаної у Прикладі 2, реакцією відповідної проміжної сполуки з метанолом. Результати наведені в табл. 2 нижче.

Таблиця 2

Сполука №	Назва за ІЮПАК	Проміжна сполука №	<sup>1</sup> ЯМР (розчинник, δ пропроміле)
2	2,2-Диметил-пропіонової кислоти 3-[(S)-1-(1H-імідазол-4-іл)-етил]-2-метил-бензиловий ефір 	2	(CD <sub>3</sub> OD): 1,19 (с, 9H), 1,54 (д, J=7,03 Гц, 3H), 2,33 (с, 3H), 4,42 (к, J=7,03 Гц, 1H), 5,13 (с, 2H), 6,70 (с, 1H), 7,07-7,10 (м, 2H), 7,12-7,15 (м, 1H), 7,55 (с, 1H).
3	Оцтової кислоти 3-[(S)-1-(1H-імідазол-4-іл)-етил]-2-метил-бензиловий ефір 	3	(CD <sub>3</sub> OD): 1,54 (д, J=7,03 Гц, 3H), 2,04 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 4,42 (к, J=7,03 Гц, 1H), 5,13 (с, 2H), 6,70 (с, 1H), 7,07-7,10 (м, 2H), 7,12-7,15 (м, 1H), 7,55 (с, 1H).
4	Бензойної кислоти 3-[(S)-1-(1H-імідазол-4-іл)-етил]-2-метил-бензиловий ефір 	4	(CD <sub>3</sub> OD): 1,54 (д, J=7,03 Гц, 3H), 2,31 (с, 3H), 4,42(к, J=7,03 Гц, 1H), 5,13 (с, 2H), 6,70 (с, 1H), 7,07-7,15 (м, 2H), 7,25-7,28 (м, 1H), 7,54-7,47 (м, 2H), 7,55-7,60 (м, 2H), 8,0 (д, J=7,33 Гц, 2H).
5	3-Метил-масляної кислоти 3-[(S)-1-(1H-імідазол-4-іл)-етил]-2-метил-бензиловий ефір 	5	(CD <sub>3</sub> OD): 0,93 (д, J=7,03 Гц, 6H), 1,54 (д, J=7,03 Гц, 3H), 2,07 (гепт, J=7,03 Гц, 1H), 2,21 (д, J=7,03 Гц, 2H), 2,33 (с, 3H), 4,42(к, J=7,03 Гц, 1H), 5,15(с, 2H), 6,70 (с, 1H), 7,07-7,10 (м, 2H), 7,12-7,15 (м, 1H), 7,55 (с, 1H).
6	3-Феніл-пропіонової кислоти 3-[(S)-1-(1H-імідазол-4-іл)-етил]-2-метил-бензиловий ефір 	6	(CD <sub>3</sub> OD): 1,54 (д, J=7,03 Гц, 3H), 2,23 (с, 3H), 2,65 (т, J=7,61 Гц, 2H), 2,91 (т, J=7,61 Гц, 2H), 4,40 (к, J=7,03 Гц, 1H), 5,13 (с, 2H), 6,70 (с, 1H), 7,08-7,24 (м, 8H), 7,55 (с, 1H).

## Приклад 3

## Проміжна сполука 7

2-трет-Бутоксикарбоніламіно-3-метил-масляної кислоти 3-[(S)-1-[1-(2-трет-бутоксикарбоніламіно-3-метил-бутирил)-1H-імідазол-4-іл]-етил]-2-метил-бензиловий ефір

До розчину (S)-[3-(1-(1H-імідазол-4-іл)етил)-2-метилфеніл]метанолу (216 мг, 1,0 ммоль) у ДМФА (2 мл) і ТГФ (12 мл) додають ЕДКІ (671 мг, 3,5 ммоль), ДМАП (427 мг, 3,5 ммоль) і Вос-L-валін (651 мг, 3,0 ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 16 годин, гасять  $\text{H}_2\text{O}$  та екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні фракції промивають  $\text{H}_2\text{O}$ , сольовим розчином і сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , та упарюють при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією (30 % етилацетату в гексані) з одержанням Проміжної сполуки 7 у вигляді твердої речовини білого кольору.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ;  $\delta$  пропроміле): 0,85-1,01 (м, 12H), 1,20-1,48 (м, 18H), 1,56 (д,  $J=7,03$  Гц, 3H), 2,01-2,20 (м, 2H), 2,35 (з, 3H), 4,03 (м, 1H), 4,42 (до,  $J=7,03$  Гц, 1H), 4,60-4,65 (м, 1H), 5,15-5,29 (м, 2H), 7,10-7,20 (м, 2H), 7,20-7,25 (м, 1H), 7,33 (з, 1H), 8,44 (з, 1H).

## Приклад 4

## Проміжна сполука 8

2-трет-Бутоксикарбоніламіно-3-метил-масляної кислоти 3-[(S)-1-(1H-імідазол-4-іл)-етил]-2-метил-бензиловий ефір

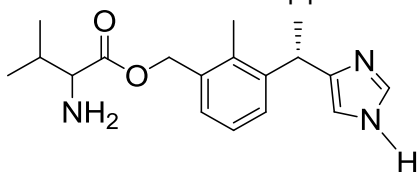
Названу в заголовку сполуку одержують із Проміжної сполуки 7 (600 мг, 0,98 ммоль) в 30 мл MeOH відповідно до методики, описаної в Прикладі 2.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ;  $\delta$  пропроміле): 0,85-0,95 (м, 6H), 1,42 (м, 9H), 1,54 (д,  $J=7,03$  Гц, 3H), 2,05 (м, 1H), 2,33 (з, 3H), 4,00 (д,  $J=6,15$  Гц, 1H), 4,40 (до,  $J=7,03$  Гц, 1H), 5,15-5,28 (м, 2H), 6,67 (з, 1H), 7,10-7,20 (м, 2H), 7,20-7,25 (м, 1H), 7,55 (з, 1H).

## Приклад 5

## Сполука 7

2-Аміно-3-метил-масляної кислоти 3-[(S)-1-(1H-імідазол-4-іл)-етил]-2-метил-бензиловий ефір



До Проміжної сполуки 8 (390 мг, 0,94 ммоль) додають 4 н. HCl у диоксані (8 мл). Отриманий розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 4 годин, потім гасять  $\text{H}_2\text{O}$ , нейтралізують насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  і екстрагують 25 % ізопропилового спирту в хлороформі. Об'єднані органічні фракції сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і упарюють при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією (5 % 7 н.  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$  у ДХМ) з одержанням Сполуки 7 у вигляді твердої речовини білого кольору.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ;  $\delta$  пропроміле): 0,85 (д,  $J=6,74$  Гц, 3H), 0,91 (д,  $J=6,74$  Гц, 3H), 1,54 (д,  $J=7,03$  Гц, 3H), 1,96 (гепт,  $J=6,74$  Гц, 1H), 2,33 (з, 3H), 3,28 (д,  $J=6,74$  Гц, 2H), 4,42 (до,  $J=7,03$  Гц, 1H), 5,20-5,25 (м, 2H), 6,67 (з, 1H), 7,10-7,12 (м, 2H), 7,13-7,20 (м, 1H), 7,55 (з, 1H).

## Приклад 6

## Проміжна сполука 9

2-(2-трет-Бутоксикарбоніламіно-3-метил-бутириламіно)-3-метил-масляної кислоти 3-[(S)-1-[1-(2-трет-бутоксикарбоніламіно-3-метил-бутирил)-1H-імідазол-4-іл]-етил]-2-метил-бензиловий ефір

Названу в заголовку сполуку одержують зі Сполуки 7 (490 мг, 1,55 ммоль), Вос-L-валіну (1,01 г, 4,67 ммоль), ЕДКІ (1,04 г, 5,42 ммоль) і ДМАП (671 мг, 5,5 ммоль) відповідно до методики, описаної в Прикладі 3.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ;  $\delta$  пропроміле): 0,85-0,92 (м, 12H), 1,43 (з, 9H), 1,55 (д,  $J=7,03$  Гц, 3H), 1,97 (м, 1H), 2,14 (гепт,  $J=6,60$  Гц, 1H), 2,35 (с, 3H), 3,88 (д,  $J=7,30$  Гц, 1H), 4,35 (д,  $J=6,90$  Гц, 1H), 4,42 (д,  $J=7,03$  Гц, 1H), 5,18-5,25 (м, 2H), 6,67 (з, 1H), 7,10-7,15 (м, 2H), 7,17-7,20 (м, 1H), 7,55 (з, 1H).

## Приклад 7

## Проміжна сполука 10

2-(2-трет-Бутоксикарбоніламіно-3-метил-бутириламіно)-3-метил-масляної кислоти 3-[(S)-1-(1H-імідазол-4-іл)-етил]-2-метил-бензиловий ефір

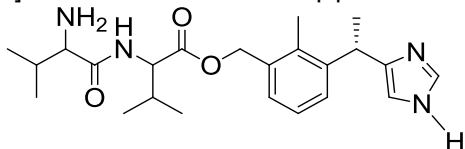
Названу в заголовку сполуку одержують із Проміжної сполуки 9 (750 мг, 1,05 ммоль) в 30 мл MeOH відповідно до методики, описаної в Прикладі 2.

<sup>1</sup> Н'ЯМР (CD<sub>3</sub>OD; δ пропроміле): 0,89 (д, д, J=7,03 Гц, 6H), 1,44 (з, 9H), 1,54 (д, J=7,33 Гц, 3H), 2,14 (гепт, J=6,74 Гц, 1H), 2,33 (з, 3H), 3,74 (з, 2H), 4,35-4,55 (м, 2H), 5,20 (з, 2H), 6,67 (з, 1H), 7,10-7,17 (м, 2H), 7,19-7,23 (м, 1H), 7,56 (з, 1H).

Приклад 8

5 Сполука 8

2-(2-Аміно-3-метил-бутириламіно)-3-метил-масляної кислоти 3-[(S)-1-(1H-імідазол-4-іл)-етил]-2-метил-бензиловий ефір



Названу в заголовку сполуку одержують із Проміжної сполуки 10 (450 мг, 0,87 ммоль) в 8 мл суміші 4 н. HCl/диоксан відповідно до методики, описаної в Прикладі 5.

<sup>1</sup> Н'ЯМР (CD<sub>3</sub>OD; δ пропроміле): 0,85 (д, J=7,03 Гц, 3H), 0,91 (д, J=6,74 Гц, 3H), 0,92 (д, J=7,3 Гц, 3H), 1,14 (д, J=6,2 Гц, 3H), 1,54 (д, J=7,03 Гц, 3H), 1,94 (гепт, J=5,2 Гц, 1H), 2,14 (гепт, J=6,2 Гц, 1H), 2,33 (з, 3H), 3,18 (д, J=5,2 Гц, 1H), 4,34 (д, J=6,2 Гц, 1H), 4,42 (до, J=7,03 Гц, 1H), 5,21-5,26 (м, 2H), 6,67 (з, 1H), 7,10-7,15 (м, 2H), 7,18-7,20 (м, 1H), 7,55 (з, 1H).

15 Приклад 9

Проміжна сполука 11

2-(2-трет-Бутоксикарбоніламіно-ацетиламіно)-3-метил-масляної кислоти 3-[(S)-1-(1H-імідазол-4-іл)-етил]-2-метил-бензиловий ефір

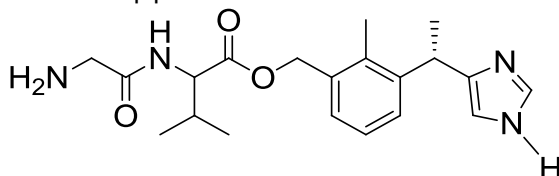
Названу в заголовку сполуку одержують зі Сполуки 8 (405 мг, 1,28 ммоль), Вос-гліцину (675 мг, 3,86 ммоль), ЕДКІ (859 мг, 4,48 ммоль) і ДМАП (547 мг, 4,48 ммоль) відповідно до методики, описаної в Прикладі 3. Названу в заголовку сполуку очищують колонковою хроматографією з використанням 5 % 7 н. NH<sub>3</sub>/MeOH у ДХМ.

<sup>1</sup> Н'ЯМР (CD<sub>3</sub>OD; δ пропроміле): 0,89 (д, J=6,74 Гц, 3H), 0,91 (д, J=6,74 Гц, 3H), 1,55 (д, J=7,30 Гц, 3H), 2,14 (гепт, J=6,74 Гц, 1H), 2,33 (з, 3H), 4,37 (д, J=5,90 Гц, 1H), 4,42 (до, J=7,03 Гц, 1H), 5,20-5,25 (м, 2H), 6,67 (з, 1H), 7,10-7,12 (м, 2H), 7,13-7,20 (м, 1H), 7,55 (з, 1H).

Приклад 10

Сполука 9

2-(2-Аміно-ацетиламіно)-3-метил-масляної кислоти 3-[(S)-1-(1H-імідазол-4-іл)-етил]-2-метил-бензиловий ефір



Названу в заголовку сполуку одержують із Проміжної сполуки 11 (320 мг, 0,68 ммоль) з використанням 10 мл 4 н. HCl/диоксану відповідно до методики, описаної в Прикладі 5.

<sup>1</sup> Н'ЯМР (CD<sub>3</sub>OD; δ пропроміле): 0,89 (д, J=6,74 Гц, 3H), 0,91 (д, J=6,74 Гц, 3H), 2,14 (гепт, J=6,74 Гц, 1H), 2,33 (з, 3H), 4,37 (д, J=5,90 Гц, 1H), 4,42 (до, J=7,03 Гц, 1H), 5,20-5,25 (м, 2H), 6,67 (з, 1H), 7,10-7,12 (м, 2H), 7,13-7,20 (м, 1H), 7,55 (з, 1H).

Приклад 11

Проміжна сполука 12

2-трет-Бутоксикарбоніламіно-3-феніл-пропіонової кислоти 3-[(S)-1-(1H-імідазол-4-іл)-етил]-2-метил-бензиловий ефір

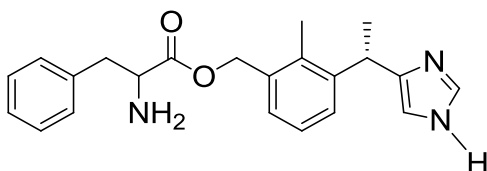
Названу в заголовку сполуку одержують із (S)-[3-(1-(1H-імідазол-4-іл)етил)-2-метилфеніл]метанолу (216 мг, 1,0 ммоль), Вос-L-фенілаланіну (795 мг, 3,0 ммоль), ЕДКІ (671 мг, 3,5 ммоль) і ДМАП (427 мг, 3,5 ммоль) відповідно до методики, описаної в Прикладі 3. Проміжну сполуку 12 очищують колонковою хроматографією з використанням 35–100 % етилацетату в гексані.

<sup>1</sup> Н'ЯМР (CD<sub>3</sub>OD; δ пропроміле): 1,36 (з, 9H), 1,55 (д, J=7,03 Гц, 3H), 2,28 (з, 3H), 2,85-2,95 (м, 1H), 3,05-3,11 (м, 1H), 4,38 (м, 1H), 4,40 (до, J=7,03 Гц, 1H), 5,17 (з, 2H), 6,69 (з, 1H), 7,08-7,24 (м, 8H), 7,55 (з, 1H).

Приклад 12

Сполука 10

2-Аміно-3-феніл-пропіонової кислоти 3-[(S)-1-(1H-імідазол-4-іл)-етил]-2-метил-бензиловий ефір



Названу в заголовку сполуку одержують із Проміжної сполуки 12 (240 мг, 0,52 ммоль) з використанням 8 мл 4 н. HCl/диоксан відповідно до методики, описаної в Прикладі 5.

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD; δ пропроміль): 1,54 (д, J=7,03 Гц, 3H), 2,26 (з, 3H), 2,90-3,00 (м, 2H), 3,73 (т, J=6,40 Гц, 1H), 4,40 (до, J=7,03 Гц, 1H), 5,13-5,18 (м, 2H), 6,68 (з, 1H), 7,08-7,12 (м, 5H), 7,13-7,22 (м, 3H), 7,55 (з, 1H).

Наступний аналіз був використаний для демонстрації активності й селективності сполук відповідно до винаходу.

Приклад 13

Аналіз припливу FLIPR Ca<sup>+2</sup>

Клітки HEK 293, телячий рецептор α<sub>1A</sub>, який стабільно експресує, альфа 2A рецептор людини та химерний протеїн G Gqі<sub>5</sub>, розміщували на покриті полі-d-лізином 384-ямкові планшети із щільністю 20 000–40 000 на лунку й культивували протягом ночі в модифікованому Дульбеко середовищі Голка з додаванням 10 % сироватки телячого ембріона. Для оцінки FLIPR (устаткування для читання флуориметричного зображення на планшетах) клітки двічі промивали буфером HBSS/HEPES (1X буферизований сольовий розчин Хенкса, 20 mM HEPES, pH 7,4) перед додаванням чутливого до кальцію барвника Fluo-4-Am (4 мкМ Fluo-4-Am, 0,04 % плуронової кислоти в буфері HBSS/HEPES). Клітини навантажували барвником на 40 хв. при температурі 37 °C, потім промивали 4 рази буфером HBSS/HEPES. Як для аналізу агоніста, так і антагоніста досліджувані сполуки вивчали в інтервалі 0,64 nM – 10 000 nM.

Для аналізу агоніста реакцію ініціювали додаванням відповідних розведень сполук і реєстрували тимчасовий сигнал кальцію. Висоту піку для кривої кальцію визначали й використовували для обчислення EC<sub>50</sub> та ефективності з використанням ActivityBase. Норепінефрин був стандартом повного агоніста, що застосовувався для оцінки активності рецепторів альфа-1 і альфа-2.

Для аналізу антагоніста додавання лікарського засобу не викликало тимчасового сигналу кальцію. Однак, антагоніст блокує тимчасовий сигнал кальцію стандартного агоніста норепінефрина дозозалежним чином. Висоту піку залишкового норепінефрина порівнювали з висотою піка норепінефрина під час відсутності антагоніста для визначення % антагонізму.

Таблиця 3

Фармакологія in vitro (S)-[3-(1-(1H-імідазол-4-іл)етил)-2-метилфеніл]метанолу та його проліків на підтипах адренергічних рецепторів

Номер	Номер сполуки	Аналіз FLIPR	
		α1A	α2A
1	Бримонідин	600-2400 (0,3)	5 (0,95)
2	(S)-[3-(1-(1H-імідазол-4-іл)етил)-2-метилфеніл]метанол	340-2400 (0,7)	25 (0,9)
3	Сполука 1	н/а	н/а
4	Сполука 2	н/а	н/а

EC<sub>50</sub> (еф) nM. н/а: не активно

#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

35

1. Сполука, вибрана з наступних сполук, або її фармацевтично прийнятна сіль: ізомасляної кислоти 3-[(S)-1-(1H-імідазол-4-іл)етил]-2-метилбензилового ефіру; 2,2-диметилпропіонової кислоти 3-[(S)-1-(1H-імідазол-4-іл)етил]-2-метилбензилового ефіру; оцтової кислоти 3-[(S)-1-(1H-імідазол-4-іл)етил]-2-метилбензилового ефіру; бензойної кислоти 3-[(S)-1-(1H-імідазол-4-іл)етил]-2-метилбензилового ефіру; 3-метилмасляної кислоти 3-[(S)-1-(1H-імідазол-4-іл)етил]-2-метилбензилового ефіру; 3-фенілпропіонової кислоти 3-[(S)-1-(1H-імідазол-4-іл)етил]-2-метилбензилового ефіру; 2-аміно-3-метилмасляної кислоти 3-[(S)-1-(1H-імідазол-4-іл)етил]-2-метилбензилового ефіру; 2-(2-аміно-3-метилбутириламіно)-3-метилмасляної кислоти 3-[(S)-1-(1H-імідазол-4-іл)етил]-2-метилбензилового ефіру; 2-(2-аміноацетиламіно)-3-метилмасляної

40

кислоти 3-[(S)-1-(1H-імідазол-4-іл)етил]-2-метилбензилового ефіру і 2-аміно-3-фенілпропіонової кислоти 3-[(S)-1-(1H-імідазол-4-іл)етил]-2-метилбензилового ефіру.

2. Сполука, вибрана з наступних сполук, або її фармацевтично прийнятна сіль: ізомасляної кислоти 3-[(S)-1-(1-ізобутирил-1H-імідазол-4-іл)етил]-2-метилбензилового ефіру; 2,2-диметилпропіонової кислоти 3-[(S)-1-[1-(2,2-диметилпропіоніл)-1H-імідазол-4-іл]етил]-2-метилбензилового ефіру; оцтової кислоти 3-[(S)-1-(1-ацетил-1H-імідазол-4-іл)етил]-2-метилбензилового ефіру; бензойної кислоти 3-[(S)-1-(1-бензоіл-1H-імідазол-4-іл)етил]-2-метилбензилового ефіру; 3-метилмасляної кислоти 2-метил-3-[(S)-1-[1-(3-метилбутирил)-1H-імідазол-4-іл]етил]бензилового ефіру; фенілпропіонової кислоти 2-метил-3-[(S)-1-[1-(3-фенілпропіоніл)-1H-імідазол-4-іл]етил]бензилового ефіру; 2-трет-бутоксикарбоніламіно-3-метилмасляної кислоти 3-[(S)-1-[1-(2-трет-бутоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-1H-імідазол-4-іл]етил]-2-метилбензилового ефіру; 2-трет-бутоксикарбоніламіно-3-метилмасляної кислоти 3-[(S)-1-(1H-імідазол-4-іл)етил]-2-метилбензилового ефіру; 2-(2-трет-бутоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-1H-імідазол-4-іл]етил]-2-метилбензилового ефіру; 2-(2-трет-бутоксикарбоніламіно-3-метилбутириламіно)-3-метилмасляної кислоти 3-[(S)-1-(1H-імідазол-4-іл)етил]-2-метилбензилового ефіру; 2-(2-трет-бутоксикарбоніламіноацетиламіно)-3-метилмасляної кислоти 3-[(S)-1-(1H-імідазол-4-іл)етил]-2-метилбензилового ефіру; і 2-трет-бутоксикарбоніламіно-3-фенілпропіонової кислоти 3-[(S)-1-(1H-імідазол-4-іл)етил]-2-метилбензилового ефіру.

3. Фармацевтична композиція, що містить сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль за п. 1.

4. Сполука або фармацевтично прийнятна сіль за п. 1 для застосування в способі лікування або попередження захворювань і станів, які полегшуються активацією альфа 2A, 2B, 2C, включаючи: глаукому, підвищений внутрішньоочний тиск, ішемічну невропатію, невропатію зорового нерва, біль, вісцеральний біль, біль у рогівці, головний біль, мігрень, онкологічний біль, біль у спині, біль у результаті синдрому подразненого кишечника, м'язовий біль і пов'язаний з діабетичною невропатією біль, лікування діабетичної ретинопатії, інших дегенеративних станів сітківки, інсульту, когнітивних дефіцитів, нейропсихіатричних станів, лікарської залежності і пристрасті, симптомів відміни, обсесивно-компульсивних розладів, ожиріння, інсулінорезистентності, пов'язаних зі стресом станів, діареї, діурезу, закладеності носа, спастичності, розладів з дефіцитом уваги, психозів, тривожності, депресії, аутоімунного захворювання, хвороби Крона, гастриту, хвороби Альцгеймера і хвороби Паркінсона, аміотрофічного латерального склерозу, інших нейродегенеративних захворювань, станів шкіри, еритеми (почервоніння) шкіри і запалення, акне, вікової дегенерації жовтої плями, вологої дегенерації жовтої плями, сухої дегенерації жовтої плями, географічної атрофії, діабетичного набряку жовтої плями, пухлин, загоєння ран, запалення і оклюзії вени сітківки, поліпшення зору у хворих зі зниженням зору в результаті таких станів як глаукома, пігментного ретиніту і вторинного по відношенню до розсіяного склерозу неврити, рожевих вугрів (розширення кровоносних судин безпосередньо під шкірою), сонячного опіку, хронічного пошкодження під дією сонця, неясних еритем, псоріазу, рожевих вугрів, пов'язаних з менопаузою припливів, припливів в результаті орхіектоміатопічного дерматиту, фотостаріння, себореїного дерматиту, алергічного дерматиту, почервоніння шкіри, телеангіектазії (розширення раніше існуючих маленьких кровоносних судин) на обличчі, ринофімі (гіпертрофії носа з розширенням фолікул), червоного грушовидного носа, акнеподібних ушкоджень шкіри, відчуття печіння або поколювання на обличчі, подразнених, налитих кров'ю і водянистих очей, шкірної еритеми, гіперактивності шкіри з розширенням кровоносних судин шкіри, синдрому Лайєлла, синдрому Стівенса-Джонсона, малої мультиформної еритеми, великої мультиформної еритеми і інших запальних захворювань шкіри.

5. Фармацевтична композиція за п. 3 для застосування в способі лікування або попередження стану або захворювання, вибраного із зазначених у п. 4.

6. Сполука або її сіль для застосування за п. 4 або фармацевтична композиція для застосування за п. 5, де біль вибраний з вісцерального болю, болю в рогівці, головного болю, мігрені, онкологічного болю, болю в спині, болю в результаті синдрому подразненого кишечника, м'язового болю і пов'язаного з діабетичною невропатією болю.

Комп'ютерна верстка І. Скворцова

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

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