



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **109525** (13) **C2**

(51) МПК (2015.01)

A61P 17/00**A61K 31/167** (2006.01)**A61P 3/00****A61P 35/00****A61P 29/00**ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

(21) Номер заявки:	а 2011 11055	(72) Винахідник(и):	Бароні Серджо (ІТ), Беллінвія Сальваторе (ІТ), Віті Франческа (ІТ)
(22) Дата подання заявки:	16.02.2010	(73) Власник(и):	НОГРА ФАРМА ЛІМІТЕД, 33 Sir John Rogerson's Quay, Dublin 2, Ireland (ІЕ)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	10.09.2015	(74) Представник:	Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	09425056.0, 61/179,062, 61/287,461	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2007/010516 A2 (GIULIANI INTERNAT LTD [ІЕ]; NACCARI GIANCARLO [ІТ]; BARONI SERGIO [ІТ]), 25.01.2007 GB 767788 A (SCHERING CORP), 06.02.1957 DATABASE chemcats CHEMICAL ABSTRACTC SERWISE, COLUMBUS, OHIO, US, ON: 20061, 06.02.2008 EP 1285908 A1 (KYORIN SEIYAKU KK [JP]), 26.02.2003 EP 1348698 A1 (KYORIN SEIYAKU KK [JP]), 01.10.2003 US 2003/229083 A1 (DEBNATH BHUNIYA [ІН] ET AL), 11.12.2003 WO 2005/084658 A1 (ARAKIS LTD [GB]; BAXTER ANDREW DOUGLAS [GB]), 15.09.2005
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	16.02.2009, 18.05.2009, 17.12.2009		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	EP, US, US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	12.12.2011, Бюл.№ 23		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	10.09.2015, Бюл.№ 17		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/EP2010/000935, 16.02.2010		

(54) АЛКІЛАМІДНА СПОЛУКА І ЇЇ ЗАСТОСУВАННЯ**(57) Реферат:**

В даному винаході описані сполуки формули (I), які можуть бути специфічними відносно PPAR-і/або EGF-рецепторів, і способи їх отримання і застосування, в яких X являє собою C₁-C₃алкілен, необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, вибраними з галогену або гідроксилу; R₁ вибирають з групи, що складається з C₁-C₆алкілу, C₃-C₆циклоалкілу, C₂-C₆алкенілу і C₂-C₆алкінілу; R₂ вибирають з групи, що складається з водню і C₁-C₆алкілу; R₃ незалежно вибирають для кожного випадку з групи, що складається з водню, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆алкілу, ціано, C₃-C₆циклоалкілу, галогену, гідроксилу і нітро; R₄ вибирають з групи, що складається з водню і C₁-C₆алкілу; R₅ являє собою водень і C₁-C₆алкіл; або їх фармацевтично прийнятні солі або N-оксиди.

UA 109525 C2

Дана заявка заявляє пріоритет відносно EP09425056.0, внесеного в реєстр 16 лютого 2009; U.S.S.N. 61/179062, внесений в реєстр 18 травня 2009 і U.S.S.N. 61/287461, внесений в реєстр 17 грудня 2009, кожний з яких вводиться в даний винахід повністю за допомогою посилання.

РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Рецептори, що активуються проліфератором пероксисом (PPAR), є членами суперсімейства ядерних гормональних рецепторів, які являють собою фактори транскрипції, які активуються лігандами, що регулюють генну експресію. Певні PPAR беруть участь в регуляції клітинної проліферації, розвитку і метаболізмі вищих організмів.

Виявлено три типи PPAR: альфа, що експресується в печінці, нирках, серці і інших тканинах і органах, бета/дельта, що експресується, наприклад, в мозку, і гамма, що експресується в трьох формах: гамма1, гамма2, і гамма3. PPAR γ рецептори пов'язані з рядом захворювань, включаючи дисліпідемію, гіперліпідемію, гіперхолестеринемію, атеросклероз, атерогенез, гіпертригліцеридемію, серцеву недостатність, інфаркт міокарда, судинні захворювання, серцевосудинні захворювання, гіпертензію, ожиріння, запалення, артрит, рак, хворобу Альцгеймера, шкірні захворювання, респіраторні захворювання, захворювання очей, IBD (запальне захворювання кишечника), виразковий коліт і хвороба Крона.

Далі, обробка пухлинних клітин лігандами PPAR γ рецепторів може спричиняти ослаблення клітинної проліферації, клітинної диференціації і апоптоз і, отже, може бути придатною для запобігання канцерогенезу. Інтестинальна протизапальна активність може залежати від зв'язування і подальшої активації PPAR γ рецепторів.

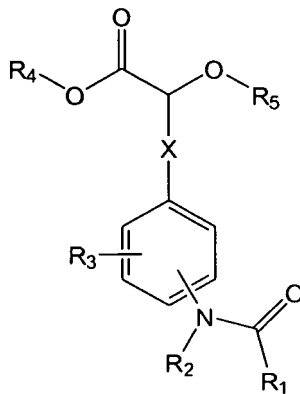
Крім того, в багатьох дослідженнях виявлено, що інгібітори EGF рецептора можуть контролювати проліферацію і метастазування пухлин.

Відповідно, молекули, які модулюють активність PPAR і/або EGF рецепторів, є придатними як терапевтичні агенти для лікування даних захворювань.

СУТЬ ВІНАХОДУ

Загалом даний опис стосується сполук, які можуть бути специфічними відносно PPAR рецепторам і/або EGF рецепторам, і їх застосуванню як, наприклад, лікарських засобів. Також даний винахід стосується фармацевтичних композицій, що містять щонайменше одну описану сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль або N-оксид, і фармацевтично прийнятний носій.

Один варіант здійснення забезпечує сполуками, представленими формулою I, і композиціями, що містять дані сполуки:



I

В якій X являє собою C₁-C₃алкілен, необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, вибраними з галогену або гідроксилу;

R₁ вибирають з групи, що складається з C₁-C₆алкілу, C₃-C₆циклоалкілу, C₂-C₆алкенілу і C₂-C₆алкінілу;

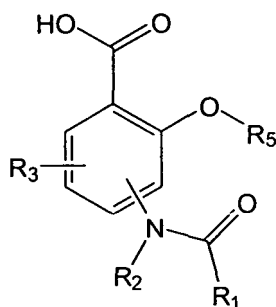
R₂ вибирають з групи, що складається з водню і C₁-C₆алкілу;

R₃ незалежно вибирають для кожного випадку з групи, що складається з водню, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆алкілу, ціано, C₃-C₆циклоалкілу, галогену, гідроксилу і нітро;

R₄ вибирають з групи, що складається з водню і C₁-C₆алкілу;

R₅ являє собою водень або C₁-C₆алкіл; або їх фармацевтично прийнятні солі або N-оксиди.

Інший варіант здійснення забезпечує сполуками, представленими формулою II, і композиціями, що містять дані сполуки:



II

В якій R_1 вибирають з групи, що складається з C_1 - C_6 алкілу, C_3 - C_6 циклоалкілу, C_2 - C_6 алкенілу і C_2 - C_6 алкінілу;

R_2 вибирають з групи, що складається з водню і C_1 - C_6 алкілу;

5 R_3 незалежно вибирають для кожного випадку з групи, що складається з водню,

C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкілу, ціано, C_3 - C_6 циклоалкілу, галогену, гідроксилу і нітро;

R_5 являє собою C_1 - C_6 алкіл;

або їх фармацевтично прийнятні солі або N-оксиди.

10 Даний винахід також стосується способів лікування раку (наприклад, колоректального раку), такого як пухлини, що експресують PPAR рецептори і/або EGF рецептори, що включає введення суб'єкту, що потребує лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки формули I або II, або її фармацевтично прийнятної солі або N-оксидів. Також даний винахід стосується композицій, які містять сполуку, представлену формулою I або II, і, наприклад, фармацевтично прийнятна допоміжна речовина.

15 Даний винахід також стосується сполук, представлених формулами I і II, для застосування в терапії і/або для отримання лікарського засобу для лікування раку, такого як колоректальний рак.

КОРОТКИЙ ОПИС ФІГУР

20 Фігура 1 зображує % смертності мишей, що одержують TNBS (тринітробензолсульфокислоту), в порівнянні з мишами, які одержують TNBS і N-ацетил E2, в мишачій моделі коліту.

Фігура 2 зображує ступінь пошкоджень товстої кишки, що спостерігається у мишей, які одержують TNBS, в порівнянні з мишами, які одержують TNBS і N-ацетил E2, в мишачій моделі коліту.

25 Фігура 3 зображує рівень MPO активності, що спостерігається у мишей, які одержують TNBS, в порівнянні з мишами, які одержують TNBS і N-ацетил E2, в мишачій моделі коліту.

Фігура 4 зображує ступінь запалення товстої кишки, що спостерігається у мишей, які одержують TNBS, в порівнянні з мишами, які одержують TNBS і N-ацетил E2, в мишачій моделі коліту.

30 Фігура 5 зображує ефекти описаної сполуки на людські кератиноцити.

Фігура 6 зображує інгібування TNF альфа H_2O_2 і описаною сполукою.

Фігура 7 зображує інгібування мРНК експресії IL-6, викликаній присутністю IFN-гамма.

Фігура 8 зображує інгібування описаною сполукою активації NF- κ B.

35 Фігура 9 зображує інгібування описаною сполукою експресії білка IL-6, викликаній присутністю LPS.

Фігура 10 зображує ефект описаної сполуки на людські себоцити.

Фігура 11 зображує здатність описаної сполуки інгібувати себогенез, викликаний стимулом ліпідного типу.

40 Фігура 12 зображує результати аналізу на жирні кислоти (A) і аналізу на сквален (B) інгібування себогенезу.

Фігура 13 зображує обробку ліноленовою кислотою і тестостероном з ліпідогенним стимулом.

ДОКЛАДНИЙ ОПИС

45 У даний час характерні риси і інші особливості даного винаходу будуть описані більш детально. Перед подальшим описом даного винаходу тут зібрані певні терміни, що застосовуються в даному описі, прикладах і прикладеній формулі винаходу. Дані визначення потрібно читати з урахуванням частини опису, що залишилася, і вони повинні бути очевидні фахівцеві в даній галузі техніки. Якщо не вказано інше, всі технічні і наукові терміни, що

застосовуються в даному винаході, мають значення, аналогічні значенням, звичайно відомим фахівцеві в даній галузі техніки.

Визначення

"Лікування" включає будь-який ефект, наприклад, пониження, зменшення, модулювання або усунення, яке приводить в результаті до поліпшення стану, захворювання, розладу і подібних.

Термін "алкеніл", як застосовують в даному винаході, стосується ненасиченого нормального або розгалуженого вуглеводню, що містить щонайменше один подвійний зв'язок вуглець-вуглець, такого як нормальна або розгалужена група 2-12, 2-10 або 2-6 атомів вуглецю, що називається в даному винаході C_2-C_{12} алкеніл, C_2-C_{10} алкеніл і C_2-C_6 алкеніл, відповідно. Приклади алкенільних груп включають, але не обмежуються, вініл, аліл, бутеніл, пентеніл, гексеніл, бутадієніл, пентадієніл, гексадієніл, 2-етилгексеніл, 2-пропіл-2-бутеніл, 4-(2-метил-3-бутен)пентеніл і т. д.

Термін "алкокси", як застосовують в даному винаході, стосується алкільної групи, з'єднаної з киснем (-О-алкіл-). Приклади алкокси груп включають, але не обмежуються, групи з алкільною, алкенільною або алкінільною групою 1-12, 1-8 або 1-6 атомів вуглецю, що називаються в даному винаході C_1-C_{12} алкокси, C_1-C_8 алкокси і C_1-C_6 алкокси, відповідно. Приклади алкокси груп включають, але не обмежуються метокси, етокси і т. д. Аналогічно, приклади "алкенокси" груп включають, але не обмежуються вінілокси, алілокси, бутенокси і т. д.

Термін "алкіл", як застосовують в даному винаході, стосується насиченого нормального або розгалуженого вуглеводню, такого як нормальна або розгалужена група 1-12, 1-10 або 1-6 атомів вуглецю, що називається в даному винаході C_1-C_{12} алкіл, C_1-C_{10} алкіл і C_1-C_6 алкіл, відповідно. Приклади алкільних груп включають, але не обмежуються, метил, етил, пропіл, ізопропіл, 2-метил-1-пропіл, 2-метил-2-пропіл, 2-метил-1-бутил, 3-метил-1-бутил, 2-метил-3-бутил, 2,2-диметил-1-пропіл, 2-метил-1-пентил, 3-метил-1-пентил, 4-метил-1-пентил, 2-метил-2-пентил, 3-метил-2-пентил, 4-метил-2-пентил, 2,2-диметил-1-бутил, 3,3-диметил-1-бутил, 2-етил-1-бутил, бутил, ізобутил, трет-бутил, пентил, ізопентил, неопентил, гексил, гептил, октил і т. д. В певних варіантах здійснення алкіл стосується C_1-C_6 алкілу. У певних варіантах здійснення циклоалкіл стосується C_3-C_6 циклоалкілу.

Алкільна, алкенільна і алкінільна групи можна, в деяких варіантах здійснення, необов'язково замінити або переривати щонайменше однією групою, вибраною з алканойлу, алкокси, алкілу, алкенілу, алкінілу, амідю, амідіно, аміно, арилу, арилалкілу, азидо, карбамату, карбонату, карбокси, ціано, циклоалкілу, ефіру, простого ефіру, формілу, галогену, галогеналкілу, гетероарилу, гетероциклілу, гідроксилу, іміно, кетону, нітро, фосфату, фосфонату, фосфіна, сульфату, сульфідю, сульфонамідю, сульфонілу і тіокарбонілу.

Термін "алкініл", як застосовують в даному винаході, стосується ненасиченого нормального або розгалуженого вуглеводню, що містить щонайменше один потрійний зв'язок вуглець-вуглець, такого як нормальна або розгалужена група 2-12, 2-8 або 2-6 атомів вуглецю, що називається в даному винаході C_2-C_{12} алкініл, C_2-C_8 алкініл і C_2-C_6 алкініл, відповідно. Приклади алкінільних груп включають, але не обмежуються, етиніл, пропініл, бутиніл, пентиніл, гексиніл, метилпропініл, 4-метил-1-бутиніл, 4-пропіл-2-пентиніл і 4-бутил-2-гексиніл і т. д.

Термін "амід" або "амідю", як застосовують в даному винаході, стосується радикала вигляду $-RaC(O)N(R_b)R_c-$, $-R_3C(O)N(R_b)R_c-$ або $-C(O)NR_bR_c$, в якому кожний R_a , R_b і R_c незалежно вибирають з алкокси, алкілу, алкенілу, алкінілу, амідю, аміно, арилу, арилалкілу, карбамату, циклоалкілу, ефіру, простого ефіру, формілу, галогену, галогеналкілу, гетероарилу, гетероциклілу, водню, гідроксилу, кетону і нітро. Амід можна з'єднувати з іншою групою через атом вуглецю, атом азоту, R_b , R_c або R_a . Амід також може бути циклічним, наприклад, R_b і R_c , R_a і R_b , або R_a і R_c можна з'єднувати для того, щоб утворити 3-12-членне кільце, таке як 3-10-членне кільце або 5-6-членне кільце. Термін "карбоксамідю" стосується структури $-C(O)NR_bR_c$.

Термін "амідіно", як застосовують в даному винаході, стосується радикала вигляду $-C(=NR)NR'R''$, в якому кожний R , R' і R'' можна незалежно вибирати з алкілу, алкенілу, алкінілу, амідю, арилу, арилалкілу, ціано, циклоалкілу, галогеналкілу, гетероарилу, гетероциклілу, гідроксилу, кетону і нітро.

Термін "амін" або "аміно", як застосовують в даному винаході, стосується радикала вигляду $-NR_dR_e-$, $-N(R_d)R_e-$ або $-R_eN(R_d)R_f$, в яких R_d , R_e і R_f незалежно вибирають з алкокси, алкілу, алкенілу, алкінілу, амідю, аміно, арилу, арилалкілу, карбамату, циклоалкілу, ефіру, простого ефіру, формілу, галогену, галогеналкілу, гетероарилу, гетероциклілу, водню, гідроксилу, кетону і нітро. Аміно можна приєднувати до основної молекулярної групи через атом азоту, R_d , R_e або R_f . Аміно також може бути циклічним, наприклад, будь-які два з R_d , R_e або R_f можна з'єднувати разом або з N для того, щоб утворити 3-12-членне кільце, наприклад, морфоліно або піперидиніл. Термін аміно також включає відповідну четвертинну сіль амонію будь-якої

аміногрупи, наприклад, $-(N(R_d)(R_e)(R_f))^+$. Приклади аміногруп включають аміноалкільні групи, в яких щонайменше один з R_d , R_e або R_f являє собою алкільну групу.

Термін "арил", як застосовують в даному винаході, стосується моно-, бі- або іншої мульти-карбоциклічної, ароматичної кільцевої системи. У певних варіантах здійснення арил стосується моноциклічного і/або біциклічного, 5-6 членного кільця. Ароматичне кільце можна замінити по одному або більше положеннях в кільці замісниками, вибраними з алканойлу, алкокси, алкілу, алкенілу, алкінілу, амідю, амідіно, аміно, арилу, арилалкілу, азидо, карбамату, карбонату, карбокси, ціано, циклоалкілу, ефіру, простого ефіру, формілу, галогену, галогеналкілу, гетероарилу, гетероциклілу, гідроксилу, іміно, кетону, нітро, фосфату, фосфонату, фосфіна, сульфату, сульфідю, сульфонамідю, сульфонілу і тіокарбонілу. Термін "арил" також включає поліциклічні кільцеві системи, що містять два або більше циклічних кільця, в яких два або більше атомів вуглецю є загальними для двох сусідніх кілець (кільця являють собою "конденсовані кільця"), в яких щонайменше одне з кілець є ароматичним, наприклад, інші циклічні кільця можуть являти собою циклоалкіли, циклоалкеніли, циклоалкініли і/або арили. Приклади арильних груп включають, але не обмежуються, феніл, толіл, антраценіл, флуореніл, інденіл, азуленіл і нафтил, а також бензо-конденсовані карбоциклічні угруповання, такі як 5,6,7,8-тетрагідронафтил.

Термін "арилалкіл", як застосовують в даному винаході, стосується арильної групи, що містить щонайменше один алкільний замісник, наприклад, -арил-алкіл-. Приклади арилалкільних груп включають, але не обмежуються, арилалкіли, що містять моноциклічну ароматичну кільцеву систему, в якій кільце містить 6 атомів вуглецю. Наприклад, "фенілакіл" включає феніл C_4 алкіл, бензил, 1-фенілетил, 2-фенілетил і т. д.

Термін "карбоніл", як застосовують в даному винаході, стосується радикала $-C(O)-$.

Термін "карбоксамідю", як застосовують в даному винаході, стосується радикала $-C(O)NRR'$, в якому R і R' можуть бути однаковими або різними. R і R' можна вибирати, наприклад, з алкілу, арилу, арилалкілу, циклоалкілу, формілу, галогеналкілу, гетероарилу і гетероциклілу.

Термін "карбокси", як застосовують в даному винаході, стосується радикала $-COOH$ або його відповідних солей, наприклад, $-COONa$ і т. д.

Термін "ціано", як застосовують в даному винаході, стосується радикала $-CN$.

Термін "циклоалкокси", як застосовують в даному винаході, стосується циклоалкільної групи, з'єднаної з атомом кисню.

Термін "циклоалкіл", як застосовують в даному винаході, стосується моновалентної насиченої або ненасиченої циклічної, біциклічної або з'єднаної місточковим зв'язком біциклічної вуглеводневої групи 3-12, 3-8, 4-8 або 4-6 атомів вуглецю, що називається в даному винаході, наприклад, " C_{4-8} циклоалкіл", отриманої з циклоалкану. Приклади циклоалкільних груп включають, але не обмежуються, циклогексани, циклогексени, циклопентани, циклопентени, циклобутани і циклопропани. Циклоалкільні групи можна замінити алканойлом, алкокси, алкілом, алкенілом, алкінілом, амідю, амідіно, аміно, арилом, арилалкілом, азидо, карбаматом, карбонатом, карбокси, ціано, циклоалкілом, ефіром, простим ефіром, формілом, галогеном, галогеналкілом, гетероарилом, гетероциклілом, гідроксилом, іміно, кетоном, нітро, фосфатом, фосфонатом, фосфінатом, сульфатом, сульфідом, сульфонамідю, сульфонілом і тіокарбонілом. Циклоалкільні групи можна конденсувати з іншими циклоалкільними, арильними або гетероциклільними групами. У певних варіантах здійснення циклоалкіл стосується C_3 - C_6 алкілу.

Терміни "гало" або "галоген" або "Hal", як застосовують в даному винаході, стосуються F, Cl, Br або I.

Термін "галогеналкіл", як застосовують в даному винаході, стосується алкільної групи, заміщеної одним або більше атомами галогену.

Термін "нітро", як застосовують в даному винаході, стосується радикала $-NO_2$.

Термін "феніл", як застосовують в даному винаході, стосується 6-членного карбоциклічного ароматичного кільця. Фенільну групу також можна конденсувати з циклогексановим або циклопентановим кільцем. Феніл можна замінити одним або більше замісниками, що включають алканойл, алкокси, алкіл, алкеніл, алкініл, амідю, амідіно, аміно, арил, арилалкіл, азидо, карбамат, карбонат, карбокси, ціано, циклоалкіл, ефір, простий ефір, форміл, галоген, галогеналкіл, гетероарил, гетероцикліл, гідроксил, іміно, кетон, нітро, фосфат, фосфонато, фосфінато, сульфат, сульфід, сульфонамідю, сульфоніл і тіокарбоніл.

Термін "фосфат", як застосовують в даному винаході, стосується радикала $-OP(O)(OR_{aa})_2$ або його аніонів. Термін "фосфанат" стосується радикала $-P(O)(OR_{aa})_2$ або його аніонів. Термін "фосфінат" стосується радикала $-PR_{aa}(O)(OR_{aa})$ або його аніонів, в яких кожний R_{aa} можна вибрати з, наприклад, алкілу, алкенілу, алкінілу, арилу, арилалкілу, циклоалкілу, водню, галогеналкілу, гетероарилу і гетероциклілу.

Термін "фармацевтично прийнятний носій" або "фармацевтично прийнятна допоміжна речовина", як застосовують в даному винаході, стосується будь-якого і всіх розчинників, дисперсних середовищ, покриттів, ізотонічних і уповільнюючих поглинання агентів і подібних, які є сумісними з фармацевтичним введенням. Застосування даних середовищ і агентів для

фармацевтично активних речовин є добре відомим в даній галузі техніки. Композиції можуть також містити інші активні сполуки, що надають допоміжних, додаткових або посиленних терапевтичних функцій.

Термін "фармацевтична композиція", як застосовують в даному винаході, стосується композиції, що містить щонайменше одну сполуку, як описано в даному винаході,

формульовану разом з одним або більше фармацевтично прийнятними носіями.

"Індивід", "пацієнт" або "суб'єкт" застосовують взаємозамінно, і вони включають будь-яку тварину, включаючи ссавців, переважно мишей, щурів, інших гризунів, кроликів, собак, кішок, свиней, велику рогату худобу, овець, коней або приматів, і найбільш переважно людей. Сполуки даного винаходу можна вводити ссавцеві, такому як людина, але він також може бути іншим ссавцем, таким як тварина, що потребує ветеринарного лікування, наприклад, домашніми тваринами (наприклад, собаками, кішками і подібними), сільськогосподарськими тваринами (наприклад, коровами, вівцями, свинями, кіньми і подібними) і лабораторними тваринами (наприклад, щурами, мишами, морськими свинками і подібними). Ссавець, що піддається лікуванню способами даного винаходу, бажано являє собою ссавця, у якого бажано модулювати PPAR і/або EGF рецептори. "Модулювання" включає антагонізм (наприклад, інгібування), агонізм, частковий антагонізм і/або частковий агонізм.

У даному описі термін "терапевтично ефективна кількість" стосується кількості сполуки даного винаходу, яка буде викликати біологічну або терапевтичну реакцію у відповідь тканини, системи, тварини або людини, яка потрібна досліднику, ветеринарному лікареві, лікареві, що лікує, або іншим практикуючим лікарям. Сполуки даного винаходу вводять в терапевтично ефективних кількостях для лікування захворювання. Альтернативно, терапевтично ефективна кількість сполуки являє собою кількість, необхідну для досягнення необхідного терапевтичного і/або профілактичного ефекту, таку як кількість, яка приводить в результаті до запобігання або ослаблення симптомів, пов'язаних із захворюванням, пов'язаним з PPAR і/або EGF рецепторами.

Термін "фармацевтично прийнятна сіль (солі)", як застосовують в даному винаході, стосується солей кислотних або основних груп, які можуть бути присутнім в сполуках, що застосовуються в даних композиціях. Сполуки, що містяться в даних композиціях, які є основними по властивостях, здатні утворювати широкий набір солей з різними неорганічними і органічними кислотами. Кислотами, які можна застосовувати для отримання фармацевтично прийнятних солей приєднання кислоти даних основних сполук, є кислоти, які утворюють нетоксичні солі приєднання кислоти, тобто, солі, що містять фармакологічно прийнятні аніони, включаючи, але не обмежуючись, малатні, оксалатні, хлоридні, бромідні, йодидні, нітратні, сульфатні, бісульфатні, фосфатні, кислі фосфатні, ізонікотинатні, ацетатні, лактатні, саліцилатні, цитратні, тартратні, олеатні, танатні, пантотенатні, бітартратні, аскорбатні, сукцинатні, малеатні, гентизинатні, фумаратні, глюконатні, глюкуронатні, сахаратні, формиатні, бензоатні, глютаматні, метансульфонатні, етансульфонатні, бензолсульфонатні, п-толуолсульфонатні і памоатні (тобто, 1,1'-метиленбіс-(2-гідрокси-3-нафтоатні)) солі. Сполуки, що містяться в даних композиціях, які містять аміногрупу, можуть утворювати фармацевтично прийнятні солі з різними амінокислотами, на додаток до кислот, згаданих вище. Сполуки, що містяться в даних композиціях, які є кислотними по своїх властивостях, здатні утворювати солі приєднання основи з різними фармакологічно прийнятними катіонами. Приклади даних солей включають солі лужних і лужноземельних металів і, зокрема, солі кальцію, магнію, натрію, літію, цинку, калію і заліза.

Сполуки даного винаходу можуть містити один або більше хіральних центрів і/або подвійних зв'язків і, отже, існувати у вигляді стереоізомерів, таких як геометричні ізомери, енантіомери або діастереомери. Термін "стереоізомери" при застосуванні в даному винаході включає всі геометричні ізомери, енантіомери або діастереомери. Дані сполуки можна визначити символами "R" або "S" залежно від конфігурації замісників навколо стереоцентрального атома вуглецю. Даний винахід включає різні стереоізомери даних сполук і їх суміші. Стереоізомери включають енантіомери і діастереомери. Суміші енантіомерів або діастереомерів можна визначити "(±)" по номенклатурі, але фахівцям в даній галузі техніки зрозуміло, що в структурі хіральний центр може бути показаний в неявній формі.

Окремі стереоізомери сполук даного винаходу можна отримати синтетично з вихідних сполук, що є в продажу, які містять асиметричні або стереоцентри, або отриманням

рацемічних сумішей, з подальшими способами розділення, добре відомими фахівцям в даній галузі техніки. Прикладами даних способів розділення є (1) додавання суміші енантіомерів до хіральної допоміжної речовини, розділення отриманої в результаті суміші діастереомерів перекристалізацією або хроматографією і звільнення оптично чистого продукту від допоміжної речовини, (2) утворення солі, застосовуючи оптично активний розділяючий агент, або (3) пряме розділення суміші оптичних енантіомерів на хіральних хроматографічних колонках. Стереοізомерні суміші можна також розділити на складові їх стереοізомери добре відомими способами, такими як газова хроматографія з хіральною фазою, високоефективна рідинна хроматографія з хіральною фазою, кристалізація сполуки у вигляді хірального сольового комплексу або кристалізація сполуки в хіральному розчиннику. Стереοізомери можна також отримати з стереοмерно чистих проміжних сполук, реагентів і каталізаторів добре відомими асиметричними синтетичними способами.

Геометричні ізомери можуть також існувати в сполуках даного винаходу. Символ \equiv означає зв'язок, який може являти собою одинарний, подвійний або потрійний зв'язок, як описаний в даному винаході. Даний винахід включає різні геометричні ізомери і їх суміші, що є результатом розташування замісників навколо вуглець-вуглецевого подвійного зв'язку або розташування замісників навколо карбоциклічного кільця. Замісники навколо вуглець-вуглецевого подвійного зв'язку означають як "Z" або "E" конфігурація, в якій терміни "Z" і "E" застосовують згідно з ІЮПАК стандартом. Якщо не указано особливо, структури, що зображають подвійні зв'язки, включають і "E" і "Z" ізомери.

Замісники навколо подвійного зв'язку вуглець-вуглець альтернативно можна називати "цис" або "транс", де "цис" представляє замісники по одну сторону від подвійного зв'язку і "транс" представляє замісники на протилежних сторонах від подвійного зв'язку. Розташування замісників навколо карбоциклічного кільця означають як "цис" або "транс". Термін "цис" представляє замісники на одній стороні відносно площини кільця, і термін "транс" представляє замісники на протилежних сторонах відносно площини кільця. Суміші сполук, в яких замісники розташовані і на одній і на протилежних сторонах відносно площини кільця, означають "цис/транс".

Сполуки, описані в даному винаході, можуть існувати в сольватованих, а також несольватованих формах з фармацевтично прийнятними розчинниками, такими як вода, етанол і подібними, і передбачається, що даний винахід включає і сольватовані і несольватовані форми. У одному варіанті здійснення сполуки є аморфним. У одному варіанті здійснення сполука являє собою поліморф. У іншому варіанті здійснення сполука знаходиться в кристалічній формі.

Даний винахід також включає ізотопно-мічені сполуки даного винаходу, які є ідентичними сполукам, перерахованим в даному винаході, за винятком того, що один або більше атомів заміняють атомом, що має атомну масу або масове число, відмінне від атомної маси або масового числа, що звичайно виявляється в природі. Приклади ізотопів, які можна вводити в сполуки даного винаходу включають ізотопи водню, вуглецю, азоту, кисню, фосфору, фтору і хлору, такого як, ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F і ^{36}Cl , відповідно.

Певні ізотопно-мічені описані сполуки (наприклад, сполуки, мічені ^3H і ^{14}C) є придатними в аналізах розподілу сполуки і/або субстрату в тканинах. Тритієві (тобто, ^3H) і вуглець-14 (тобто, ^{14}C) ізотопи є особливо переважними, завдяки легкості їх отримання і виявлення. Крім того, заміщення більш важкими ізотопами, такими як дейтерій (тобто, ^2H) може давати певні терапевтичні переваги, що є результатом більшої метаболічної стабільності (наприклад, підвищеного *in vivo* часу напіввиведення або зниженої необхідної дози) і, отже, може бути переважним в деяких обставинах. Загалом ізотопно-мічені сполуки даного винаходу можна отримати наступними способами, аналогічними способам, описаним, наприклад, в прикладах даного винаходу, заміщенням ізотопно неміченого реагенту ізотопно-міченим реагентом.

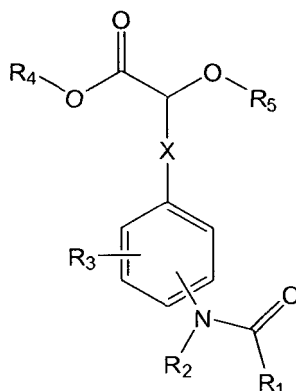
Термін "проліки" стосується сполук, які перетворюються *in vivo*, даючи описану сполуку або фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват сполуки. Перетворення може здійснюватися різними механізмами, такими як за допомогою гідролізу в крові, наприклад, якщо сполука даного винаходу або фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват сполуки містять карбоксильну функціональну групу, проліки можуть містити ефір, утворений заміщенням атома водню кислотної групи групою, такою як ($\text{C}_1\text{-C}_8$)алкіл, ($\text{C}_2\text{-C}_{12}$)алканойлоксиметил, 1-(алканойлоксі)етил, що містить 4-9 атомів вуглецю, 1-метил-1-(алканойлоксі)етил, що містить 5-10 атомів вуглецю, алкоксикарбонілоксиметил, що містить 3-6 атомів вуглецю, 1-(алкоксикарбонілоксі)етил, що містить 4-7 атомів вуглецю, 1-метил-1-(алкоксикарбонілоксі)етил, що містить 5-8 атомів вуглецю, N-(алкоксикарбоніл)амінометил, що містить 3-9 атомів вуглецю, 1-(N-(алкоксикарбоніл)аміно)етил, що містить 4-10 атомів вуглецю, 3-фталідил, 4-кротонолактоніл,

гамма-бутиролактон-4-іл, ді-N,N-(C₁-C₂)алкіламіно(C₂-C₃)алкіл (такий як β-диметиламіноетил), карбамоїл-(C₁-C₂)алкіл, N,N-ди(C₁-C₂)алкілкарбамоїл-(C₁-C₂)алкіл і піперидино-, піролідино- або морфоліно(C₂-C₃)алкіл.

Аналогічно, якщо сполука даного винаходу містить спиртову функціональну групу, проліки можна отримати заміщенням атома водню спиртової групи групою, такою як (C₁-C₆)алканоліоксиметил, 1-((C₁-C₆)алканоліоксі)етил, 1-метил-1-((C₁-C₆)алканоліоксі)етил, (C₁-C₆)алкоксикарбонілоксиметил, N-(C₁-C₆)алкоксикарбоніламінометил, сукциноїл, (C₁-C₆)алканолі, α-аміно(C₁-C₄)алканолі, арилуцил і α-аміноацил, або α-аміноацил-α-аміноацил, в яких кожна α-аміноацильну групу незалежно вибирають з L-амінокислот, що зустрічаються в природі, R(O)(OH)₂, -P(O)(O(C₁-C₆)алкілу)₂ або глікозилу (радикала, отриманого в результаті видалення гідроксильної групи геміацетальної форми вуглеводу).

Якщо сполука даного винаходу містить аміно функціональну групу, проліки можна отримати заміщенням атома водню в аміногрупі групою, такою як R-карбоніл, RO-карбоніл, NRR'-карбоніл, в яких кожний R і R' незалежно являють собою (C₁-C₁₀)алкіл, (C₃-C₇)циклоалкіл, бензил, або R-карбоніл являє собою природний α-аміноацил або природний α-аміноацил-природний α-аміноацил, -C(OH)C(O)OY¹, в якому Y¹ являє собою H, (C₁-C₆)алкіл або бензил, -C(OY²)Y³, в якому Y² являє собою (C₁-C₄)алкіл, і Y³ являє собою (C₁-C₆)алкіл, карбокси(C₁-C₆)алкіл, аміно(C₁-C₄)алкіл або моно-N- або ді-N,N-(C₁-C₆)алкіламіноалкіл, -C(Y⁴)Y⁵, в якому Y⁴ являє собою H або метил, і Y⁵ являє собою моно-N- або ді-N,N-(C₁-C₆)алкіламіно, морфоліно, піперидин-1-іл або піролідин-1-іл.

Даний винахід забезпечує щонайменше частково, сполуками, представленими формулою I, як зображено нижче. Також в даному винаході передбачені композиції, які містять сполуку, представлену формулою I, і, наприклад, фармацевтично прийнятний носій.



I

в якій X являє собою C₁-C₃алкілен, необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, вибраними з галогену або гідроксилу;

R₁ вибирають з групи, що складається з C₁-C₆алкілу, C₃-C₆циклоалкілу, C₂-C₆алкенілу і C₂-C₆алкінілу;

R₂ вибирають з групи, що складається з водню і C₁-C₆алкілу;

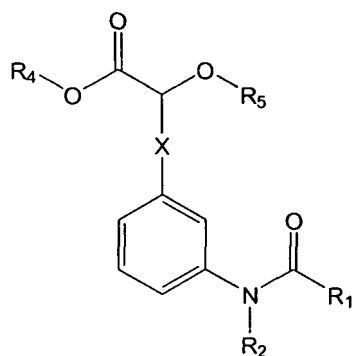
R₃ незалежно вибирають для кожного випадку з групи, що складається з водню, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆алкілу, ціано, C₃-C₆циклоалкілу, галогену, гідроксилу і нітро;

R₄ вибирають з групи, що складається з водню і C₁-C₆алкілу;

R₅ являє собою C₁-C₆алкіл; або його фармацевтично прийнятні солі, або N-оксиди.

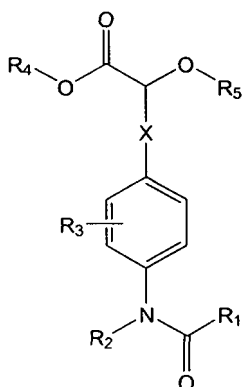
У одному варіанті здійснення R₁ може являти собою C₁-C₆алкіл, такий як метил. У одному варіанті здійснення R₂ може являти собою водень. У іншому варіанті здійснення R₃ можна вибирати з групи, що складається з водню, C₁-C₆алкілу, галогену і гідроксилу. У наступному варіанті здійснення, R₃ може являти собою водень. У одному варіанті здійснення кожний R₄ і R₅ може являти собою C₁-C₆алкіл. У іншому варіанті здійснення R₄ може являти собою водень, і R₅ може являти собою метил. У одному варіанті здійснення X може являти собою (CH₂)_n, в якому n дорівнює 1 або 2, такому як 1.

У іншому варіанті здійснення -NR₂-COR₁ може знаходитися в мета-положенні відносно X, як показано в формулі III.



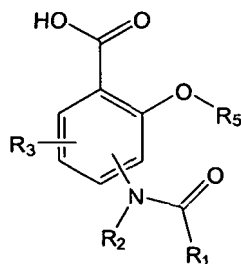
III

в іншому варіанті здійснення -NR₂-COR₁ може знаходитися в пара-положенні відносно X, як показано в формулі IV.



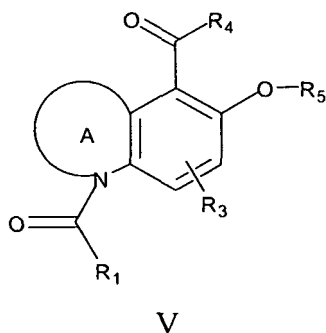
IV

- 5 Даний винахід забезпечує, щонайменше частково, сполуками, представленими формулою II, як зображено нижче. Також в даному винаході передбачені композиції, які містять сполуку, представлену формулою II, і, наприклад, фармацевтично прийнятний носій.



II

- в якій R₁ вибирають з групи, що складається з C₁-C₆алкілу, C₃-C₆циклоалкілу, C₂-C₆алкенілу і C₂-C₆алкінілу;
 10 R₂ вибирають з групи, що складається з водню і C₁-C₆алкілу;
 R₃ незалежно вибирають для кожного випадку з групи, що складається з водню, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆алкілу, ціано, C₃-C₆циклоалкілу, галогену, гідроксилу і нітро;
 R₅ являє собою водень або C₁-C₆алкіл; або їх фармацевтично прийнятні солі, або N-оксиди.
 15 Також передбачені сполуки формули V, як показано нижче, а також композиції, які містять сполуку, представлену формулою V, і, наприклад, фармацевтично прийнятний носій.



в якій R_1 вибирають з групи, що складається з C_1 - C_6 алкілу, C_3 - C_6 циклоалкілу, C_2 - C_6 алкенілу і C_2 - C_6 алкінілу;

R_3 незалежно вибирають для кожного випадку з групи, що складається з водню, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкілу, ціано, C_3 - C_6 циклоалкілу, галогену, гідроксилу і нітро;

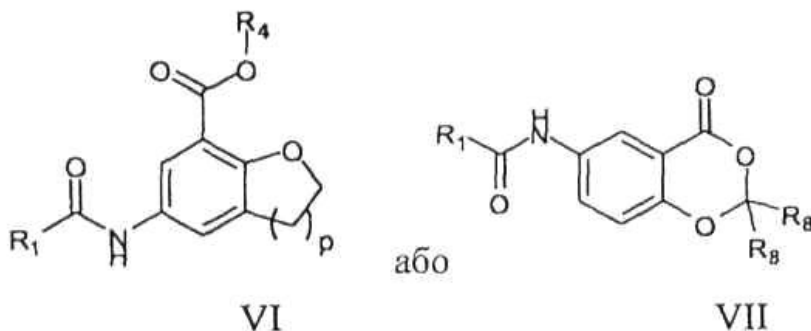
R_4 вибирають з групи, що складається з водню і C_1 - C_6 алкілу;

R_5 являє собою водень або C_1 - C_6 алкіл; і

A являє собою конденсований п'яти або шести-членний гетероцикл; або його фармацевтично прийнятні солі, або N-оксиди.

У одному варіанті здійснення R_1 може являти собою C_1 - C_6 алкіл, такий як метил. У іншому варіанті здійснення кожний R_1 і R_3 може являти собою C_1 - C_6 алкіл, такий як метил. У одному варіанті здійснення R_2 може являти собою водень.

У деяких варіантах здійснення сполука може бути представлена або

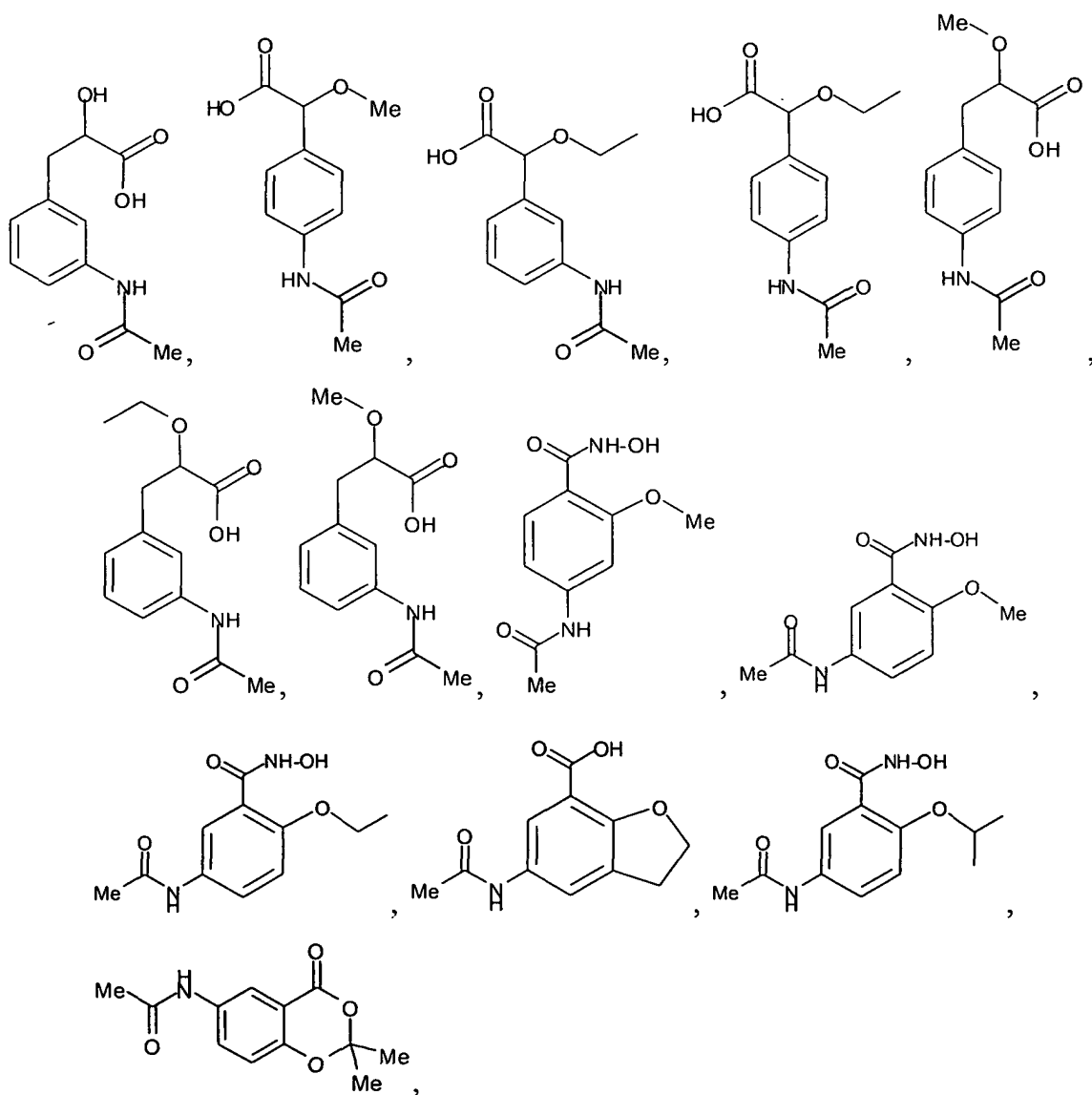


в якій p дорівнює 1 або 2;

R_1 вибирають з групи, що складається з C_1 - C_6 алкілу, C_3 - C_6 циклоалкілу, C_2 - C_6 алкенілу і C_2 - C_6 алкінілу;

Кожний R_4 і R_8 незалежно вибирають з групи, що складається з водню і C_1 - C_6 алкілу; або їх фармацевтично прийнятних солей, або N-оксидів.

Передбачені сполуки і фармацевтичні композиції, що містять щонайменше одну сполуку, можна вибрати з групи, що складається з: N-ацетил-(R)-(-)-3-(4-амінофеніл)-2-метоксипропіонової кислоти (Сполука А), N-ацетил-(S)-(-)-3-(4-амінофеніл)-2-метоксипропіонової кислоти (Сполука В), рацемічної N-ацетил-(S)-(-)-3-(4-амінофеніл)-2-метоксипропіонової кислоти (сполука АВ);



4-ацетаміно-N-гідрокси-2-метоксибензаміду; 1-ацетил-6-метокси-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-5-
 5 карбонової кислоти, 5-ацетамідо-2-гідроксибензойної кислоти (наприклад, ацетильованої 5-аміносаліцилової кислоти) або їх фармацевтично прийнятних солей або N-оксидів.

Даний винахід також забезпечує фармацевтичними композиціями, що містять сполуки, як описано в даному винаході, формульовані разом з одним або більше фармацевтично прийнятними носіями. Дані рецептури включають рецептури, придатні для перорального, ректального, зовнішнього, букального і парентерального (наприклад, підшкірного, внутрішньом'язового, внутрішньошкірного або внутрішньовенного) введення, хоча сама придатна форма для введення в будь-якому вказаному випадку буде залежати від ступеня тяжкості стану, що лікується, і властивостей конкретної застосовуваної сполуки.

Терапевтичні застосування

Крім того, даний винахід забезпечує, в деяких варіантах здійснення, способами модулювання активності одного або більше PPAR і/або EGF рецепторів, що включають вплив на вказану рецептор сполукою даного винаходу. Наприклад, даний винахід стосується способів лікування захворювання, пов'язаного з експресією або активністю одного або більше PPAR і/або EGF рецепторів у пацієнта, що включає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки даного винаходу.

Один варіант здійснення даного винаходу забезпечує способом лікування пухлин стравоходу, шлунка, підшлункової залоза, товстої кишки, простати, грудей, матки, нирок і легенів, що включає введення суб'єкту, що потребує лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки даного винаходу. Даний винахід також стосується способу затримки клінічного вияву колоректальної пухлини або солідної пухлини (наприклад, грудей, простати, легенів або

злюкисної гепатоми) у пацієнта, наприклад, пацієнта з ризиком колоректального раку, що включає введення пацієнту ефективної кількості сполуки, описаної в даному винаході. Введення даної сполуки можна здійснювати, наприклад, щонайменше один раз на день. Наприклад, затримка клінічного вияву колоректальної пухлини у пацієнта, як наслідок введення сполуки, описаної в даному винаході, може складати щонайменше, наприклад, 6 місяців, 1 рік, 18 місяців або навіть 2 роки або більше, в порівнянні з пацієнтом, якому не вводять сполуку, таку як сполука, описана в даному винаході.

Інший варіант здійснення даного винаходу забезпечує способом лікування або полегшення хронічного запалення, такого як хвороба Крона або виразковий коліт, що включає введення суб'єкту, що потребує лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки даного винаходу.

Також забезпечують способами лікування дерматологічних станів, такими як лікування щонайменше одного з: звичайних вугрів, комедонів, поліморфних прищів, рожевих вугрів, вузликів-кістозних вугрів, конглобатних вугрів, старечих вугрів, вторинних вугрів, сонячних вугрів, медикаментозних вугрів або "професійних" вугрів, іхтіозу, хвороби Дар'є, кератозу долонь і підшов, шкірного, нігтьового псоріазу і псоріазу слизових оболонок, захворювань шкіри в результаті впливу УФ випромінювання, старіння шкіри, фотоініційованої або хронологічної або актинічної пігментації і кератозу, гіперсебореї вугрів, простий себореї або себореїного дерматиту, розладів загоєння ран або розтяжок. Також передбачені способи лікування атопічного дерматиту. Композиції можна вводити перорально або місцево.

Наприклад, можна збільшити безперервне вироблення шкірного жиру у пацієнтів з вуграми; і застосування інгібітору вироблення шкірного жиру, такого як описаний в даному винаході, може бути придатне для лікування вугрів, себореї або алопеції. У іншому прикладі, хронічне запалення волосяних фолікул (кератиноцитів) може бути ознакою, наприклад, андрогенної алопеції. Інгібітор даного запалення, такий як описаний в даному винаході, може бути придатний, наприклад, для лікування втрати волосся.

Даний винахід також стосується способів лікування мімічних зморшок, зморшок або поверхневих дефектів шкіри, або захисту від і/або полегшення пошкодження шкіри при впливі вільних радикалів, що включає місцеве введення ефективної кількості композиції, що містить сполуку даного винаходу.

У деяких варіантах здійснення забезпечують способом лікування втрати волосся у пацієнтів, страждаючих на небажану втрату волосся, що включає введення ефективної кількості композиції, що містить описану сполуку. Також передбачаються способи лікування осередкової алопеції, андрогенної алопеції і/або телоген ефлувіуму.

Даний винахід також стосується способів лікування вікового захворювання, вибраного з групи, що складається з: діабету, катаракти, хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона, дистрофії жовтої плями, ретинальних виразок або ретинального васкуліту, що включає введення ефективної кількості композиції, що містить описану сполуку. Даний винахід також стосується способів лікування судинних і серцевих захворювань, що включають виявлення пацієнта, який страждає на або схильний до ризику розвитку згаданого захворювання і введення згаданому пацієнту ефективної кількості описаної сполуки, як визначено вище. Наприклад, серцеве захворювання, яке піддається лікуванню, можна вибрати з хронічної коронарної ішемії, артеріосклерозу, застійної серцевої недостатності, пошкодження, пов'язаного з ішемією або реперфузією, стенокардії, атеросклерозу, інфаркту міокарда, інсульту і гіпертрофії міокарда. У іншому варіанті здійснення забезпечують способом лікування аутоімунного захворювання, в якому аутоімунне захворювання можна вибрати з, наприклад, хвороби Аддісона, хронічного тиреоїдиту, дерматоміозиту, базедової хвороби, множинного склерозу, системного червоного вовчака, псоріазу або ревматоїдного артриту. (У даному винаході передбачається внутрішньосуглобне введення описаних сполук і/або композицій, в деяких варіантах здійснення, у випадку, наприклад, артриту або будь-якого іншого передбаченого симптому). Інше передбачене показання включає захворювання слизових оболонок, такі як афти (виразки рота) і/або гінгівіт. У іншому варіанті здійснення також передбачається лікування захворювань очей, таких як діабетична ретинопатія або вікова макулярна дистрофія.

Сполуки даного винаходу можна вводити пацієнтам, які потребують даного лікування (тваринам і людям), в дозах, що будуть забезпечувати оптимальну фармацевтичну ефективність. Зрозуміло, що доза, необхідна для будь-якого конкретного застосування, буде змінюватися від пацієнта до пацієнта, не тільки при виборі конкретної сполуки або композиції, але також буде залежати від шляху введення, особливостей стану, який піддають лікуванню, віку і стану пацієнта, лікарського засобу, що вводиться одночасно, або індивідуальної дієти, якій слідує пацієнт, і інших факторів, відомих фахівцеві в даній галузі техніки, причому відповідна

доза, зрештою, буде визначатися на розсуд лікуючого лікаря. Для лікування клінічних станів і захворювань, приведених вище, сполуки даного винаходу можна вводити перорально, місцево, парентерально, за допомогою спрею для інгаляції або ректально в одиничних лікарських формах, що містять загальноприйняті нетоксичні фармацевтично прийнятні носії, допоміжні речовини і середовища. Термін парентерально, як застосовують в даному винаході, включає підшкірні ін'єкції, внутрішньовенну, внутрішньом'язову, інтрастернальну ін'єкцію або способи вливання.

Загалом, терапевтично ефективна кількість активного компонента буде знаходитися в діапазоні від приблизно 0,1 мг/кг до приблизно 100 мг/кг, необов'язково від приблизно 1 мг/кг до приблизно 100 мг/кг, необов'язково від приблизно 1 мг/кг до 10 мг/кг. Кількість, що вводиться, буде залежати від змінних, таких як тип і ступінь захворювання або симптому, який треба лікувати, загального стану здоров'я конкретного пацієнта, відносної біологічної ефективності сполук, рецептури сполуки, наявності і типів допоміжних речовин в рецептурі і шляху введення. Первинну дозу, що вводиться можна збільшити зверху верхньої межі для того, щоб швидко досягнути необхідної концентрації в крові або тканині, або первинна доза може бути меншою, ніж оптимальна, і денну дозу можна поступово збільшувати в процесі лікування залежно від конкретної ситуації. Людську дозу можна оптимізувати, наприклад, в загальноприйнятому дослідженні фази I із збільшенням дози, пристосованої для прогону від 0,5 мг/кг до 20 мг/кг. Частота дозування може змінюватися залежно від факторів, таких як шлях введення, кількості дози, і стану захворювання, що лікується. Прикладами частот доз є один раз на день, один раз на тиждень і один раз кожні два тижні.

Передбачені рецептури або композиції містять описану сполуку і звичайно містять сполуки і фармацевтично прийнятного носія.

Передбачені композиції можна вводити різними способами залежно від їх передбачуваного застосування, як це добре відоме, в даній галузі техніки. Наприклад, якщо композиції даного винаходу мається намір вводити перорально, їх можна формулювати у вигляді таблеток, капсул, гранул, порошків або сиропів. Альтернативно, рецептури даного винаходу можна вводити парентерально у вигляді ін'єкцій (внутрішньовенних, внутрішньом'язових або підшкірних), препаратів для краплинного вливання або клізми або супозиторіїв. Для застосування шляхом нанесення на слизову оболонку ока композиції даного винаходу можна формулювати у вигляді очних крапель або очних мазей. Дані рецептури можна отримати загальноприйнятими способами, і, за бажанням, композиції можна змішувати з будь-якою загальноприйнятною добавкою, такою як допоміжна речовина, зв'язувальна, розпушувач, змашувальна речовина, коригуюча речовина, солубілізуючий агент, агент, що сприяє утворенню суспензії, емульгатор або покривна речовина.

У рецептурах даного винаходу, змочувальні агенти, емульгатори і змашувальні речовини, такі як лаурилсульфат натрію і стеарат магнію, а також барвники, агенти, контролюючі вивільнення, покривні речовини, підсолоджувачі, ароматизатори і ароматизуючі добавки, консерванти і антиоксиданти можуть бути присутнім в агентах, що формулюються.

Композиції даного винаходу можуть бути придатними для перорального, назального, місцевого (включаючи букальний і сублінгвальний), ректального, вагінального, аерозольного і/або парентерального введення. Зручно, коли рецептури можуть бути представлені стандартною лікарською формою, і її можна отримати будь-яким способом, добре відомим в галузі фармацевтики. Кількість композиції, яку можна комбінувати з носієм для отримання одиничної дози, змінюється залежно від суб'єкта, що піддається лікуванню, і конкретного способу введення.

Способи отримання даних рецептур включають стадію змішення композиції даного винаходу з носієм і, необов'язково, одним або більше допоміжними інгредієнтами. Загалом, рецептури отримують однорідним і рівномірним змішуванням агентів з рідкими носіями або дрібноподрібненими твердими носіями, або обома, і, потім, у разі необхідності, формуванням продукту.

Рецептури, придатні для перорального введення, можуть бути у вигляді капсул, крохмальних капсул, пілюль, таблеток, пастилок (застосовуючи ароматизовану основу, звичайно сахарозу і камедь або трагакант), порошків, гранул, або у вигляді розчину або суспензії у водній або неводній рідині, або у вигляді рідкої емульсії масло у воді або вода в маслі, або у вигляді еліксиру або сиропу, або у вигляді пастилок (застосовуючи інертну основу, таку як желатин і гліцерин, або сахарозу і камедь), причому кожна містить попередньо визначену кількість композиції даного винаходу як їх активного інгредієнта. Композиції даного винаходу можна також вводити у вигляді болюсу, електуарію або пасти.

У твердих лікарських формах для перорального введення (капсули, таблетки, пілюлі, таблетки з плівковим покриттям, таблетки, покриті цукром, порошки, гранули і подібні) композицію даного винаходу змішують з одним або більше фармацевтично прийнятними носіями, такими як цитрат натрію або фосфат дикальцію, і/або будь-яким з наступних: (1) наповнювачами або сухими розріджувачами, такими як крохмаль, лактоза, сахароза, глюкоза, манітол і/або кремнієва кислота; (2) зв'язуючими, такими як, наприклад, карбоксиметилцелюлоза, альгінати, желатин, полівінілпіролідон, сахароза і/або камедь; (3) зволожуючими речовинами, такими як гліцерин; (4) розпушувачами, такими як агар-агар, карбонат кальцію, картопляний або маніоковий крохмаль, альгінова кислота, визначені силікати і карбонат натрію; (5) агентами, що сповільнюють розчинення, такими як парафін; (6) прискорювачами абсорбції, такими як сполуки четвертинного амонію; (7) змочувальними агентами, такими як, наприклад, ацетиловий спирт і моностеарат гліцерину; (8) абсорбентами, такими як каолін і бентонітова глина; (9) змащувальними агентами, такими як тальк, стеарат кальцію, стеарат магнію, тверді поліетиленгліколі, лаурилсульфат натрію і їх суміші; і (10) барвниками. У випадку капсул, таблеток і пілюль, композиції можуть також містити буферні речовини. Тверді композиції аналогічного типу можна також застосовувати як наповнювачі в м'яких і твердих желатинових капсулах, застосовуючи такі допоміжні речовини, як лактоза або молочний цукор, а також високомолекулярні поліетиленгліколі і подібні.

Рецептури і композиції можуть містити мікроподрібнені кристали сполуки даного винаходу. Мікроподрібнення можна здійснювати тільки з кристалами сполуки, або зі сумішшю кристалів і частиною або всією кількістю фармацевтичних допоміжних речовин або носіїв. Середній розмір частинок мікроподрібнених кристалів сполуки даного винаходу може складати, наприклад, від приблизно 5 до приблизно 200 мікрон, або від приблизно 10 до приблизно 110 мікрон.

Таблетку можна отримати пресуванням або формуванням, необов'язково з одним або більше допоміжними інгредієнтами. Пресовані таблетки можна отримати, застосовуючи зв'язувальну (наприклад, желатин або гідроксипропілметилцелюлозу), змащувальну речовину, інертний розріджувач, консервант, розпушувач (наприклад, крахмалгліколят натрію або поперечно-зшити карбоксиметилцелюлозу натрію), поверхнево-активний або диспергуючий агент. Формовані таблетки можна отримати формуванням у прийнятній машині суміші композиції даного винаходу, змоченій інертним рідким розріджувачем. На таблетки і інші тверді лікарські форми, такі як таблетки, покриті плівкою, або таблетки, покриті цукром, капсули, пілюлі і гранул, можна необов'язково наносити риси, або їх можна отримати з покриттям і оболонкою, такою як ентєросолубільне покриття таблетки і іншим покриттям, добре відомим в галузі отримання фармацевтичних рецептур.

Рідкі лікарські форми для перорального введення включають фармацевтично прийнятні емульсії, мікроемульсії, розчини, суспензії, сиропи і еліксири. На додачу до композиції даного винаходу, рідкі лікарські форми можуть містити інертні розріджувачі, що звичайно застосовуються в даній галузі техніки, такі як, наприклад, вода або інші розчинники, солюбілізуючі агенти і емульгатори, такі як етиловий спирт, ізопропіловий спирт, етилкарбонат, етилацетат, бензиловий спирт, бензилбензоат, пропіленгліколь, 1,3-бутиленгліколь, олії (зокрема, бавовняна, арахісова, кукурудзяна, олія зародків пшениці, оливкова, рицинова і кунжутна олії), гліцерин, тетрагідрофуриловий спирт, поліетиленгліколі і ефіри жирних кислот сорбітану, циклодекстрини і їх суміші.

Суспензії, на додаток до композиції даного винаходу, можуть містити суспендуєчі агенти, такі як, наприклад, етоксильовані ізостеарилові спирти, поліоксєтиленсорбітол і ефіри сорбітану, мікрокристалічну целюлозу, метагідроксид алюмінію, бентоніт, агар-агар і трагакант, і їх суміші.

Рецептури для ректального або вагінального введення можуть бути представлені у вигляді супозиторію, який можна отримати змішенням композиції даного винаходу з одним або більше прийнятними не подразнюючими допоміжними речовинами або носіями, включаючи, наприклад, масло какао, поліетиленгліколь, віск для супозиторію або саліцилат, і що є твердим при кімнатній температурі, але рідким при температурі тіла і, отже, буде плавитися в порожнині тіла і вивільняти активний агент. Рецептури, які є придатними для вагінального введення, також включають рецептури у вигляді песарій, тампонів, кремів, гелів, паст, пін або спреїв, що містять такі носії, про які відомо в даній галузі техніки, що вони є прийнятними.

Лікарські форми для трансдермального або місцевого введення композиції даного винаходу включають порошки, спреї, мазі, пасти, крему, лосьйони, гелі, розчини, пластирі і лікарські форми для інгаляції. Активний компонент можна змішувати в стерильних умовах з фармацевтично прийнятним носієм, і з будь-якими консервантами, буферами або пропелентами, які можуть бути потрібними.

Мазі, пасти, креми і гелі можуть містити на додаток до композиції даного винаходу, допоміжні речовини, таке як тварини і рослинні жири, масла, воски, парафіни, крохмаль, трагакант, похідна целюлоза, поліетиленгліколи, силікони, бентоніти, кремнієву кислоту, тальк і оксид цинку, або їх суміші.

5 Порошки і спреї можуть містити на додаток до композиції даного винаходу, допоміжні речовини, таке як лактоза, тальк, кремнієва кислота, гідроксид алюмінію, силікати кальцію і поліамідний порошок, або суміші даних речовин. Спреї можуть додатково містити стандартні пропеленти, такі як хлорфторвуглеводні і леткі незаміщені вуглеводні, такі як бутан і пропан.

10 Композиції і сполуки даного винаходу можна альтернативно вводити аерозолем. Це досягається отриманням водного аерозолю, ліпосомального препарату або твердих частинок, що містять сполуку. Можна застосовувати неводну (наприклад, фторвуглеводневий пропелент) суспензію. Можна застосовувати ультразвукові розпилювачі, оскільки вони доводять до мінімуму схильність агента зсуву, який може приводити в результаті до руйнування сполук, що містяться в композиціях даного винаходу.

15 Як правило, водний аерозоль отримують змішуванням водного розчину або суспензії композиції даного винаходу разом із загальноприйнятими фармацевтично прийнятними носіями і стабілізаторами для отримання рецептури. Носії і стабілізатори змінюються залежно від вимог конкретної композиції даного винаходу, але звичайно включають неіонні поверхнево-активні речовини (твіни, плуроніки або поліетиленгліколь), нетоксичні білки, подібні сироватковому альбуміну, ефіри сорбітану, олеїнову кислоту, лецитин, амінокислоти, такі як гліцин, буфери, солі, цукри або цукрові спирти. Аерозолі звичайно отримують з ізотонічних розчинів.

20 Фармацевтичні композиції даного винаходу, прийнятні для парентерального введення, включають композицію даного винаходу в комбінації з одним або більше фармацевтично прийнятними стерильними ізотонічними водними або неводними розчинами, дисперсіями, суспензіями або емульсіями, або стерильними порошками, які можна ресуспендувати в стерильних розчинах або дисперсіях для ін'єкції безпосередньо перед застосуванням, які можуть містити антиоксиданти, буфери, бактеріостатичні агенти, розчинені речовини, які роблять рецептуру ізотонічної крові передбачуваного одержувача, або суспендуючі або загущувальні агенти.

30 Приклади прийнятних водних і неводних носіїв, які можна застосовувати в фармацевтичних композиціях даного винаходу, включають воду, етанол, поліоли (такі як гліцерин, пропіленгліколь, поліетиленгліколь і подібні) і їх прийнятні суміші, рослинні олії, такі як оливкова олія, і ін'єктовані органічні ефіри, таке як етилолеат і циклодекстрини. Можна підтримувати прийнятну текучість, наприклад, застосуванням речовини для нанесення покриття, такого як лецитин, забезпеченням необхідного розміру частинок у випадку дисперсії, і застосуванням поверхнево-активних речовин. Ефективність лікування композиціями даного винаходу можна визначити рядом способів, відомих фахівцям в даній галузі техніки.

35 У всьому описі, коли композиції описують як такі, що містять конкретні компоненти, передбачається, що композиції також в основному складаються з перерахованих компонентів. Аналогічно, коли спосіб описують як такий, що включає конкретні стадії способу, спосіб також в основному складається з перерахованих стадій способу. Крім тих випадків, коли вказане інше, порядок стадій або порядок проведення певних дій є неістотним, доки даний винахід залишається працездатний. Більше того, якщо не указано особливо, дві або більше стадій або дії можна провести одночасно.

45 ПРИКЛАДИ

Сполуки даного винаходу можна отримати рядом способів, добре відомих фахівцям в сфері органічного синтезу. Більш конкретно, сполуки даного винаходу можна отримати, застосовуючи реакції і методики, описані в даному винаході. У описі синтетичних способів, описаних нижче, повинно бути зрозуміло, що всі запропоновані умови реакцій, включаючи вибір розчинника, реакційної атмосфери, температури реакції, тривалості експерименту і способів обробки, можна вибирати так, щоб вони були стандартними для даної реакції, якщо не указано особливо. Фахівцям в сфері органічного синтезу зрозуміло, що реакційні угруповання, присутні в різних положеннях молекули повинні бути сумісні із запропонованими реагентами і реакціями. Замісники, несумісні з умовами реакцій, будуть очевидні фахівцям в даній галузі техніки і, отже, будуть потрібні альтернативні способи. Вихідні речовини для прикладів або є в продажу або їх легко отримати стандартними способами з відомих речовин.

Приклад 1 Отримання N-ацетил-(R)-(-)-3-(4-амінофеніл)-2-метоксипропіонової кислоти (N-Ацетил E2); Сполука А

60 До (R)-(-)-3-(4-амінофеніл)-2-метоксипропіонової кислоті (40 г) в 0,5 л скляній колбі додавали етилацетат (80 г) і ангідрид оцтової кислоти (62,8 г). Суміш перемішували при 90 °C протягом 1

години. Після охолодження розчинник видаляли упарюванням у вакуумі, отримуючи маслянистий залишок. До даного залишку додавали воду (120 г) і етилацетат (120 г). Після перемішування протягом 10 хвилин при 35 °С, шари розділяли, і водний шар видаляли. Розчинник органічного шару видаляли упарюванням у вакуумі. Потім, додавали ацетон (120 г), і отриману в результаті суміш нагрівали до завершення розчинення. Розчин охолоджували до 0 °С, і осаджений продукт збирали фільтрацією. Твердий залишок промивали ацетоном (20 г) і сушили при 65 °С для отримання 26 г заявленої в заголовку сполуки.

Приклад 2 Докінг-дослідження

Оцінювали зв'язування сполук А, В і їх неацетильованих похідних, (а також 5-аміносаліцилової кислоти (5-ASA) і 5-ацетамідогідроксibenзойної кислоти) з PPAR γ і PPAR γ рецепторами.

Тоді як 5-ASA показує хорошу спорідненість до PPAR γ , N-ацетильовані 5-ASA приводить до жорсткої лінійної структури, яка не займає активний центр оптимальним способом. Відбувається втрата водневого зв'язку між H449 і фенольною групою сполуки, яка пояснює відсутність активності NAc-5-ASA. Зв'язування сполуки В і її неацетильованого аналога з PPAR γ показує, що дані сполуки можуть активувати рецептор на основі структурних умов для зв'язування рецептора. Накладання сполук показує, що вони зв'язуються з різними частинами активного центра.

Зв'язування сполуки А і її неацетильованого аналога (3-(4-амінофеніл)-2-метоксипропанової кислоти) з PPAR γ показало, що дані сполуки можуть також активувати рецептор. На протизагу сполуці В, накладання вільного аміну сполуки А і N-ацетильного похідного показує, що вони займають однакове положення активного центра, вказуючи на можливу аналогічність активності.

Приклад 3 антимишача модель коліту

Коліт у C57b16 мишей викликали введенням TNBS (150 мг/кг) пероральним штучним живленням в день -3. Проби калу відбирали через 8 годин після введення. На день 0-5 вводили пероральним штучним живленням N-ацетильований E2 (30 мМ). На 5 день мишей досліджували для отримання макроскопічної оцінки смертності (Wallace, Gastroenterology 96: 29-36, 1989).

Як показано на фігурі 1, смертність була порівнянна між мишами, яким давали TNBS, і мишами, яким давали TNBS і N-ацетил E2. Однак, як показано на фігурі 2, ступінь пошкодження товстої кишки був значно меншим у мишей, яким давали TNBS і N-ацетил E2, в порівнянні з мишами, яким давали тільки TNBS. Фігура 3 показує, як знижувалося MPO (мієлопероксидаза) при введенні N-ацетил E2 з TNBS. На фігурі 4 оцінка (Ameho) (Gut 41: 487-493, 1997) показала, що запалення товстої кишки зменшується при введенні N-ацетил E2 з TNBS.

Приклад 4 Кератиноцити

Для оцінки можливого токсичного або цитостатичного ефекту речовин, що досліджуються, проводили спектрофотометричний аналіз (MTT). Первинні людські кератиноцити, виділені з біопсії шкіри, наносили в ямки 24-ямкового планшета у прийнятному середовищі з додаванням антибіотиків, кальцію і специфічних факторів росту. При приблизно 70 % конfluентності клітини піддавали обробці сполукою А при різних концентраціях (0,1-1-2 мМ) протягом 24 і 48 годин у прийнятному середовищі з додаванням антибіотиків, кальцію, але без факторів росту. Дану умову культивування виконували для всіх подальших експериментів. У кінці обробки здійснювали MTT аналіз. Результати показані на фігурі 5. Сполука А при всіх концентраціях, що застосовуються, не здійснювала ніякого ефекту на життєздатність клітин.

Приклад 5 TNF альфа

Аналіз інгібування сполукою А мРНК індукції прозапального цитокіну TNF-альфа H₂O₂ здійснювали ПЛР із зворотною транскрипцією в реальному часі. Кератиноцити наносили в чашки 6 см/Ø. При 80 % конfluентності клітини обробляли H₂O₂ (300 мкМ) в присутності сполуки А при трьох концентраціях (0,01-0,1-0,5 мМ) протягом 6 годин. У кінці обробки клітини лізували в лізуючому буфері і піддавали виділенню і подальшій зворотній транскрипції РНК. Виявилося, що сполука А здатна інгібувати експресію мРНК TNF- α , викликану H₂O₂, при двох великих дозах (0,1 мМ; 0,5 мМ). Велика доза проводить повне інгібування прозапального цитокіну з ефектом, аналогічним троглітазону (Tg) (фігура 6).

Приклад 6 Інгібування мРНК експресії IL-6, викликаній присутністю IFN- γ

Аналіз інгібування сполукою А мРНК індукції прозапального цитокіну IL-6 IFN- γ здійснювали за допомогою ПЛР із зворотною транскрипцією в реальному часі. Кератиноцити наносили в чашки 6 см/Ø. При 80 % конfluентності клітини обробляли IFN- γ (30 нг/мл) в присутності сполуки А (N-ацетильоване) при трьох концентраціях (0,01-0,1-0,5 мМ) протягом 6 годин. У кінці обробки клітини лізували в лізуючому буфері і піддавали виділенню і подальшій зворотній транскрипції РНК. Результати (як показано на фігурі 7) показують здатність сполуки А інгібувати

експресію запального цитокіну, викликану присутністю IFN- γ , яка, мабуть, не є залежною від дози.

Приклад 7 Здатність інгібувати активацію ядерного фактора NF- κ B, викликану присутністю H_2O_2

5 Оцінку інгібування сполукою А активації ядерного транскрипційного фактора NF- κ B, викликаной присутністю H_2O_2 , здійснювали аналізом за допомогою цитофлуориметрії.

Кератиноцити наносили в ямки 12-ямкового планшета. При 80 % конфлуентності клітини обробляли H_2O_2 (300 мкМ) в присутності сполуки А при трьох концентраціях (0,01-0,1-0,5 мМ) протягом 1 години. У кінці обробки клітини фіксували в параформальдегіді, пермеабілізували в метанолі і, потім, витримували в присутності специфічного антитіла субодиниці p65. Сполука А виявляла інгібуючу дію на активацію і подальшу транслокацію NF- κ B способом, що залежить від дози (фігура 8).

Приклад 8 Інгібування експресії білка IL-6, викликаной присутністю LPS

15 Аналіз інгібування сполукою А білкової індукції IL-6 LPS (ліпополісахарид) здійснювали за допомогою ELISA набору. Кератиноцити наносили в ямки 24-ямкового планшета. При 80 % конфлуентності клітини обробляли LPS (10 мкг/мл) в присутності сполуки А при трьох концентраціях (0,01-0,1-0,5 мМ) протягом 24 годин. У кінці обробки надосадову рідину декантували, центрифугували так, щоб видалити весь клітинний детрит і зберігали при -80 °C до початку аналізу. Кількість IL-6, присутня в надосадовій рідині, нормалізували до концентрації білка самого зразка. Результати (фігура 9) показали здатність сполуки А інгібувати способом, що залежить від дози експресію білка запального цитокіну, що досліджується.

Приклад 9 Себоцити людини

25 Для оцінки можливого токсичного або цитостатичного ефекту досліджуваних речовин здійснювали спектрофотометричний аналіз (MTT). Себоцити наносили в ямки 24-ямкового планшета у прийнятному середовищі з додаванням антибіотиків, кальцію і EGF. При приблизно 70 % конфлуентності клітини обробляли сполукою А при різних концентраціях (0,1-0,5-1-2 мМ) протягом 24 і 48 годин. У кінці обробки проводили MTT аналіз. Сполука А при всіх концентраціях, що застосовуються, не здійснювала впливу на життєздатність клітин (фігура 10).

30 Приклад 10 Оцінка здатності сполуки інгібувати себогенез, викликаний стимулами ліпідного типу (ліноленова кислота, тестостерон)

Аналіз інгібування (сполукою А) себогенезу, викликаного обробкою ліноленовою кислотою (LA) і тестостероном (TST), здійснювали спектрофлуориметрією, застосовуючи нільський червоний, як селективний маркер внутрішньоклітинних ліпідів (аналіз із застосуванням нільського червоного). Себоцити наносили в ямки 24-ямкового планшета. На наступний день їх збіднювали сироваткою (2 %) і через 24 години їх стимулювали протягом наступних 24 годин LA (10-4М), TST (20 нМ) в присутності або відсутності А (1 мМ). У кінці обробки себоцити забарвлювали нільським червоним. Кількісний аналіз здійснювали за допомогою спектрофлуориметрії, яка дозволяє розрізняти нейтральні ліпіди і полярні ліпіди на основі різної довжини хвилі збудження і випромінювання. Отримані дані показали, що обробка LA може викликати синтез ліпідів і що комбінована LA+TST обробка додатково посилює даний ефект. Виявилось, що присутність сполуки А здатна ослаблювати ліпідогенний стимул (фігура 11).

Приклад 11 Оцінка здатності інгібувати себогенез, викликаний стимулами ліпідного типу (ліноленова кислота, тестостерон): оцінка складу жирних кислот і кількості сквалену

45 Для того, щоб оцінити більш всебічно інгібування сполукою А себогенезу, викликаного LA і TST, аналізи проводили на ліпідному екстракті себоцитів, застосовуючи газову хроматографію в поєднанні з мас-спектрометрією (GC-MS). Себоцити обробляли по схемі, описаній для аналізу із застосуванням нільського червоного. У кінці обробки клітини видалляли і, потім, здійснювали екстракцію ліпідів, застосовуючи органічні розчинники. Одну частину екстракту застосовували для аналізу складу жирних кислот, в той час як іншу частину застосовували для визначення кількості сквалену, ліпідної характеристики шкірного сала. Аналіз на жирні кислоти показав, що ліпідогенний стимул, викликаний обробкою LA і LA+TST, ослаблявся в присутності А (фігура 12A). Дані результати підтверджуються аналізом на сквален (фігура 12B).

50 Приклад 12 Оцінка здатності інгібувати себогенез, викликаний стимулами ліпідного типу (ліноленова кислота, тестостерон)

Аналіз інгібування сполукою А себогенезу, викликаного обробкою ліноленовою кислотою (LA) і тестостероном (TST), здійснювали спектрофлуориметрією, застосовуючи нільський червоний, як селективний маркер внутрішньоклітинних ліпідів (аналіз із застосуванням нільського червоного). Себоцити наносили в ямки 24-ямкового планшета. На наступний день їх збіднювали сироваткою (2 %), і через 24 години їх стимулювали протягом наступних 24 годин

LA (10-4M), TST (20 nM) в присутності або відсутності A (1 mM). У кінці обробки себоцити забарвлювали нільським червоним. Кількісний аналіз здійснювали за допомогою спектрофлуорометрії, яка дозволяє розрізняти нейтральні ліпіди і полярні ліпіди на основі різної довжини хвилі збудження і випромінювання. Отримані дані (Фігура 13) показували, що обробка LA здатна стимулювати ліпідний синтез і що комбінована LA+TST обробка додатково посилює даний ефект. Виявилось, що присутність сполуки A здатна ослаблювати ліпідогенний стимул. Не спостерігали відмінності відносно тривалості обробки A.

Посилання

Всі публікації і патенти, що згадуються в даному винаході, включаючи ті об'єкти, які перераховані нижче, вводяться в даний винахід повністю за допомогою посилання, як якщо б кожна окрема публікація або патент спеціально і окремо вводилися за допомогою посилання. У випадку конфлікту, дана заявка, включаючи будь-які визначення в даному винаході, буде визначальною.

Еквіваленти

Коли обговорювалися конкретні варіанти здійснення даного винаходу, опис вище є ілюстративним і необмежувальним. Багато варіантів даного винаходу будуть очевидні фахівцям в даній галузі техніки при розгляді даного опису. Повний об'єм даного винаходу повинен визначатися на основі формули винаходу разом з їх повним об'ємом еквівалентів, і опису разом з даними варіантами.

Якщо не указано особливо, всі числа, що виражають кількості інгредієнтів, умови реакцій і так далі, що застосовуються в даному винаході і формулі винаходу, потрібно розуміти як модифіковані у всіх випадках терміном "приблизно". Відповідно, якщо не вказане протилежне, числові параметри, описані в даному описі і прикладеній формулі винаходу, є наближеними величинами, які можуть змінюватися залежно від необхідних властивостей, які прагнуть отримати за допомогою даного винаходу.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука N-ацетил-(R)-(-)-3-(4-амінофеніл)-2-метоксипропіонова кислота.

2. Фармацевтична композиція, що містить N-ацетил-(R)-(-)-3-(4-амінофеніл)-2-метоксипропіонову кислоту або її фармацевтично прийнятну сіль і фармацевтично прийнятний носій.

3. Спосіб лікування хронічного запалення у пацієнта, який потребує цього, що включає введення фармацевтично ефективної кількості N-ацетил-(R)-(-)-3-(4-амінофеніл)-2-метоксипропіонової кислоти.

4. Спосіб лікування хвороби Крона або виразкового коліту у пацієнта, що потребує цього, що включає введення фармацевтично ефективної кількості N-ацетил-(R)-(-)-3-(4-амінофеніл)-2-метоксипропіонової кислоти.

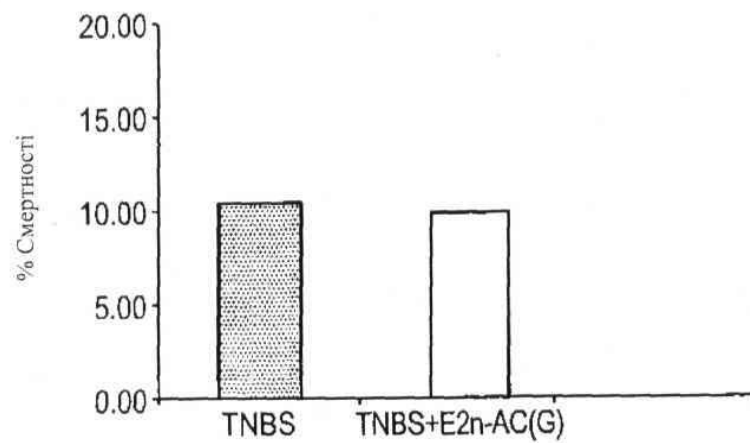
5. Спосіб лікування псоріазу у пацієнта, що потребує цього, що включає введення фармацевтично ефективної кількості N-ацетил-(R)-(-)-3-(4-амінофеніл)-2-метоксипропіонової кислоти.

6. Спосіб лікування дерматологічного стану у пацієнта, що потребує цього, що включає введення фармацевтично ефективної кількості N-ацетил-(R)-(-)-3-(4-амінофеніл)-2-метоксипропіонової кислоти.

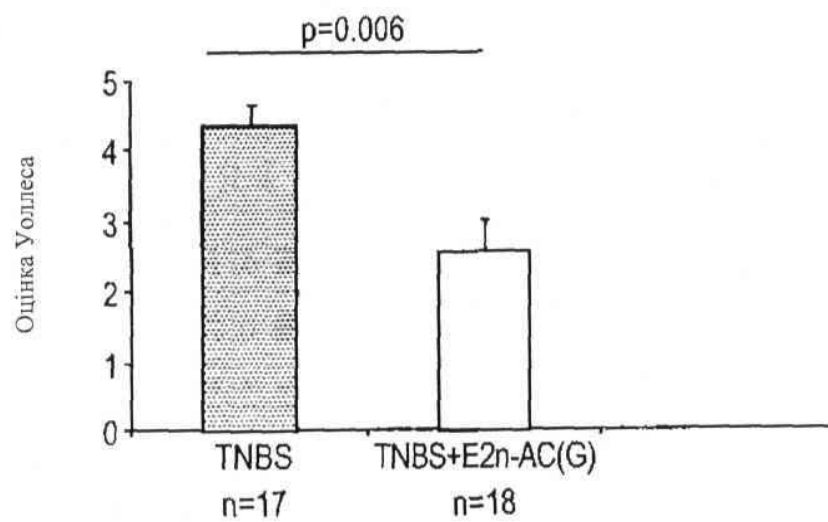
7. Спосіб за п. 6, в якому дерматологічний стан являє собою щонайменше одне зі: звичайних вугрів, комедонів, поліморфних прищів, рожевих вугрів, вузликово-кістозних вугрів, конглобатних вугрів, старечих вугрів, вторинних вугрів, сонячних вугрів, медикаментозних вугрів або "професійних" вугрів, іхтіозу, хвороби Дар'є, кератозу долонь і підошов, шкірного, нігтьового псоріазу і псоріазу слизових оболонок, захворювань шкіри в результаті впливу УФ-випромінювання, старіння шкіри, фотоініційованої або хронологічної або актинічної пігментації і кератозу, гіперсебореїних вугрів, простої себореї або себореїного дерматиту, розладів загоєння ран або розтяжок.

8. Спосіб за будь-яким з пп. 3-7, в якому N-ацетил-(R)-(-)-3-(4-амінофеніл)-2-метоксипропіонову кислоту вводять перорально або місцево.

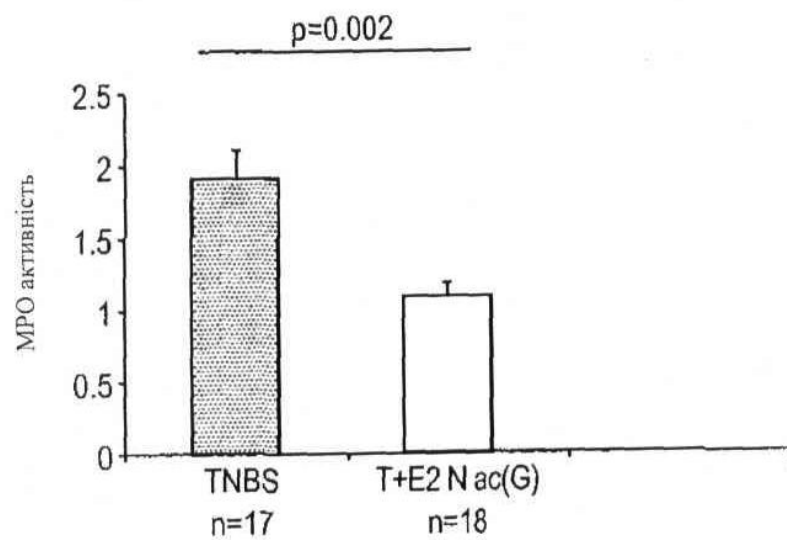
9. Спосіб лікування мімічних зморщок, зморщок або поверхневих дефектів шкіри або захисту від і/або полегшення пошкодження шкіри при впливі вільних радикалів, що включає місцеве введення ефективної кількості композиції N-ацетил-(R)-(-)-3-(4-амінофеніл)-2-метоксипропіонової кислоти.



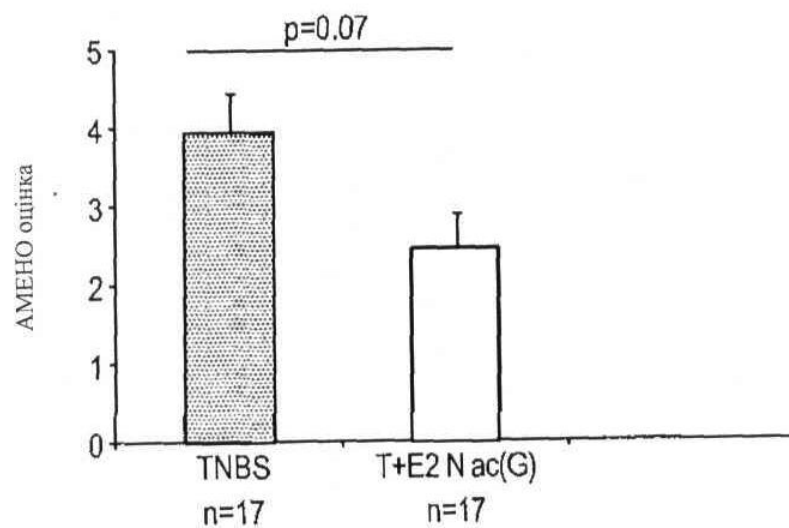
Фіг. 1



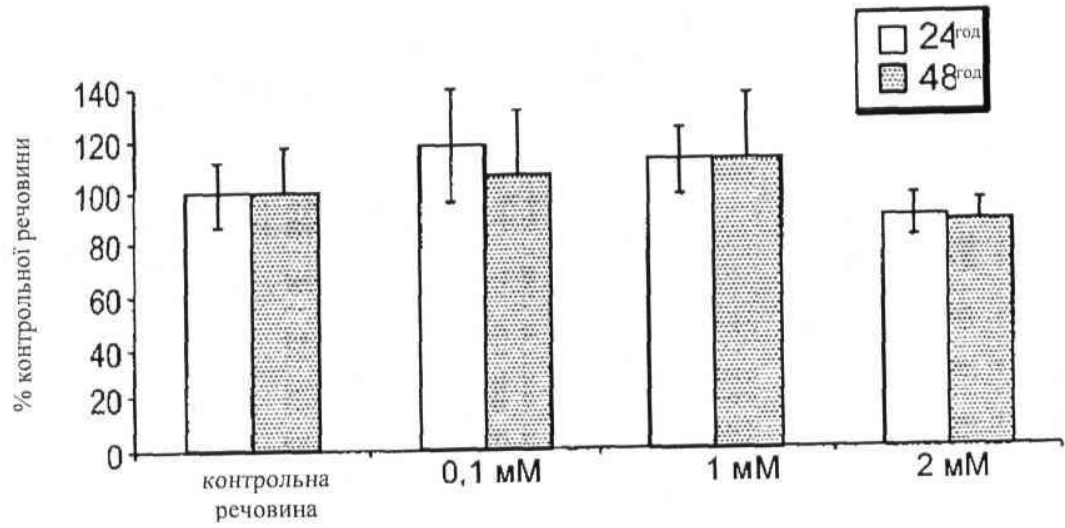
Фіг. 2



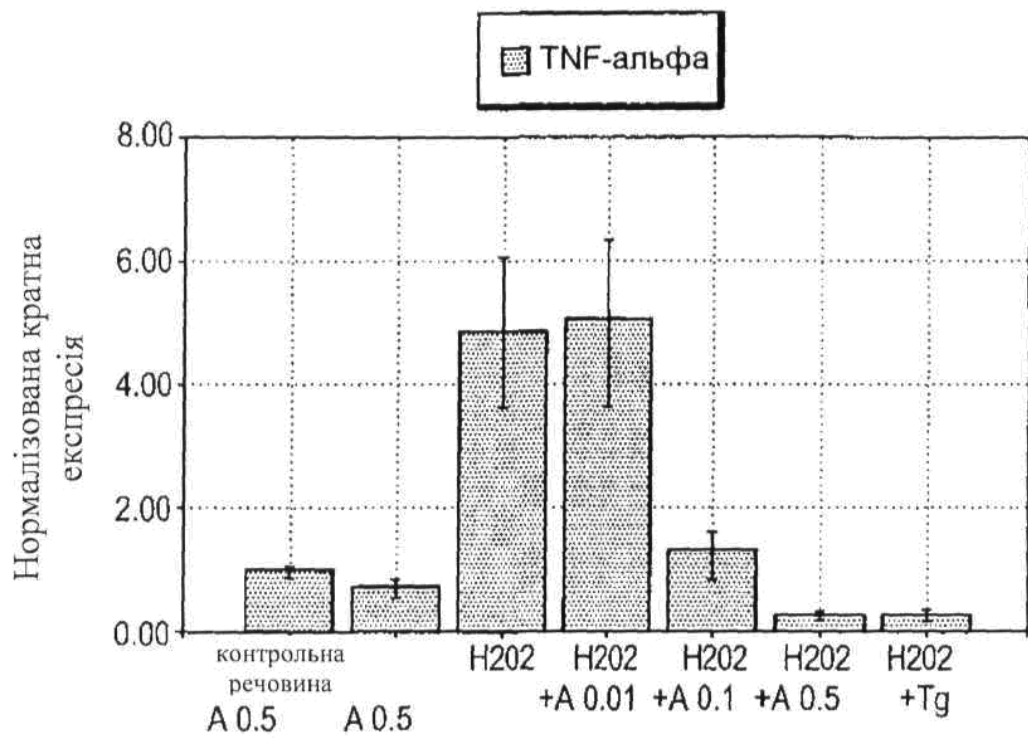
Фиг. 3



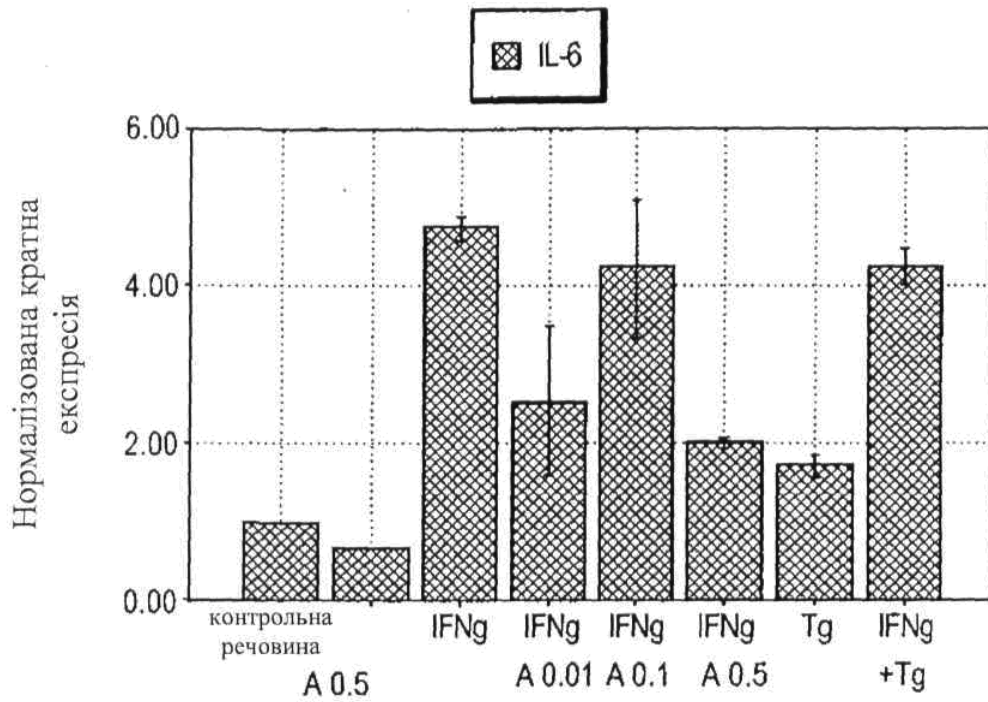
Фиг. 4



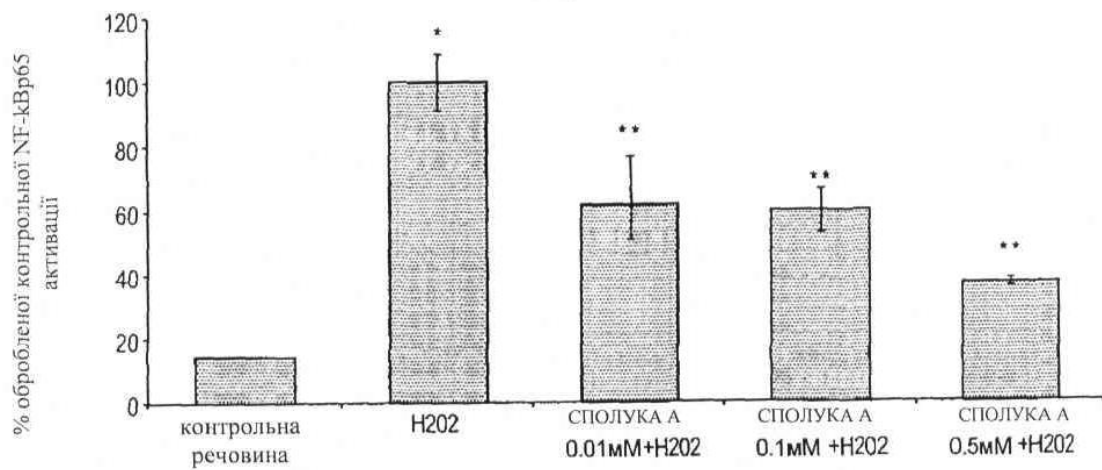
Фиг. 5



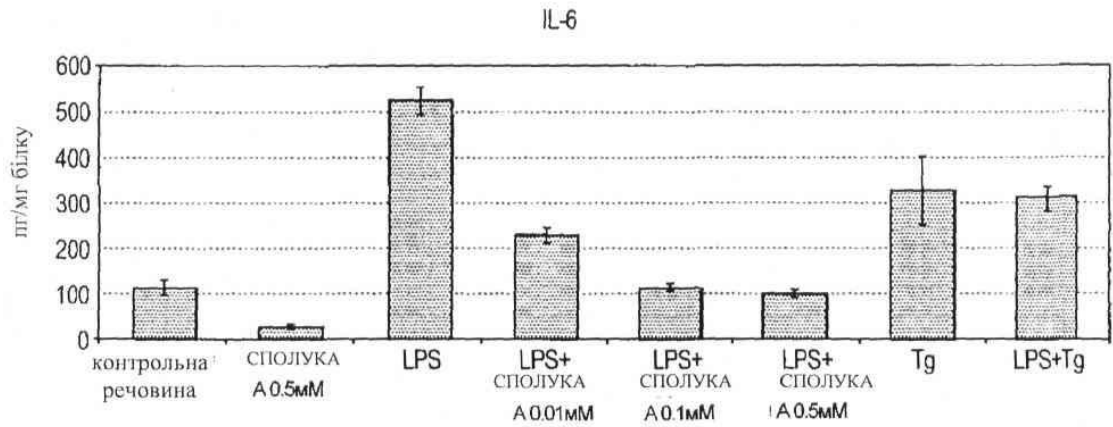
Фиг. 6



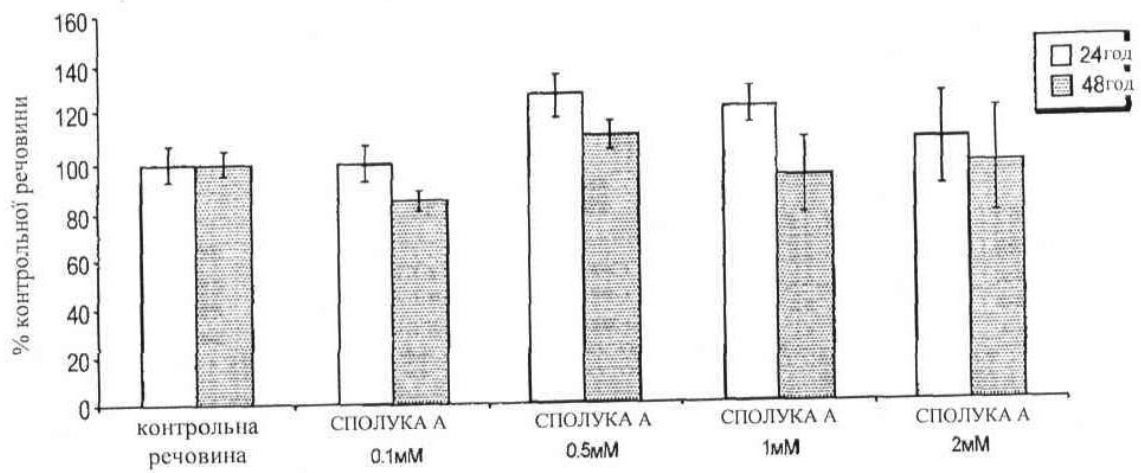
Фіг. 7



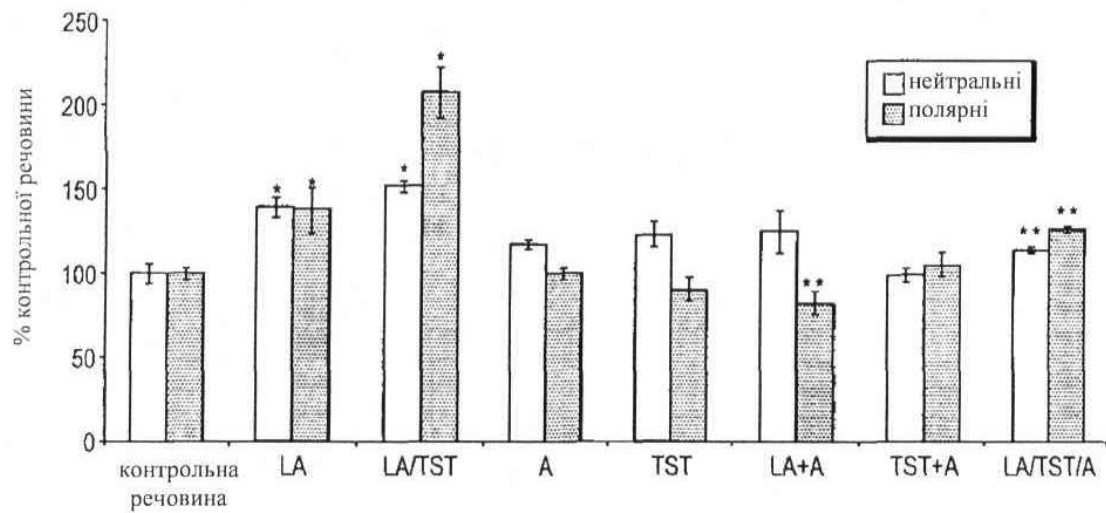
Фіг. 8



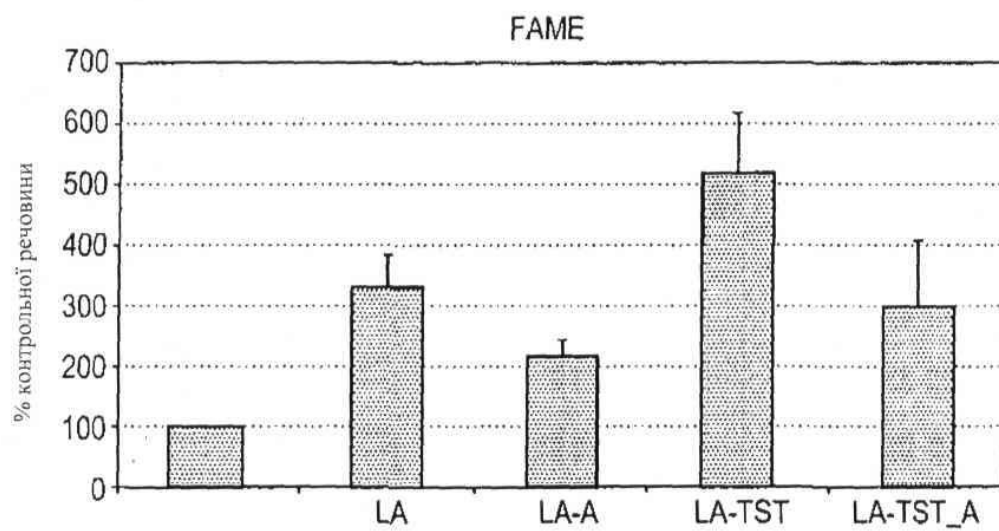
Фіг. 9



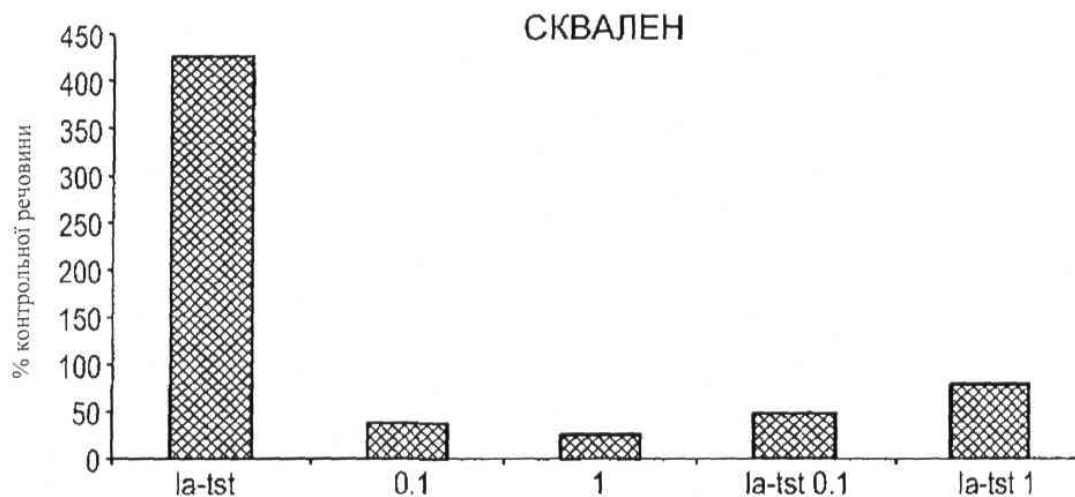
Фіг. 10



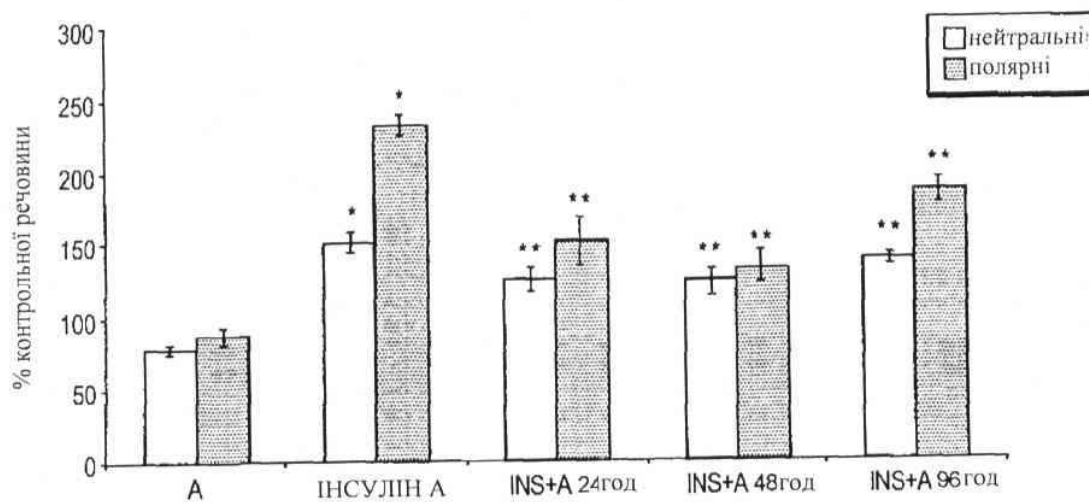
Фіг. 11



Фіг. 12A



Фіг. 12В



Фіг. 13

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

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