



УКРАЇНА

(19) UA (11) 94049 (13) C2

(51) МПК (2011.01)

A61K 31/192 (2006.01)

A61K 31/195 (2006.01)

A61K 31/196 (2006.01)

A61P 29/00

A61P 37/00

A61K 31/452

A61K 31/404 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ЗАСТОСУВАННЯ ІНГІБІТОРІВ GLEPP-1 ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АУТОІМУННИХ ТА/АБО ЗАПАЛЬНИХ РОЗЛАДІВ

1

(21) а200800236

(22) 14.07.2006

(24) 11.04.2011

(86) РСТ/ЕР2006/064288, 14.07.2006

(31) 05106547.2

(32) 15.07.2005

(33) EP

(31) 60/706,365

(32) 08.08.2005

(33) US

(46) 11.04.2011, Бюл.№ 7, 2011 р.

(72) БОМБРЕН АГНЕС, СН, ХОФТ ВАН ХЬОЙС-ДЬОЙНЕН РОБ, СН, ЖОРАН-ЛЕБРЕН КАТРИН, FR, ВІТ П'ЕР-АЛЕН, FR, ЖЕРБЕР ПАТРИК, СН

(73) ЛАБОРАТУАР СЕРОНО С.А., СН

(56) WO 96/33181 A

WO 2004/080377 A

WO 03/032999 A

WO 03/059871 A

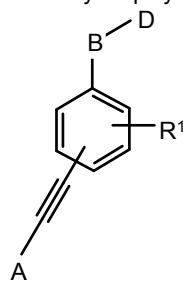
WO 2005/007616 A

WO 2005/097773 A

(57) 1. Застосування інгібітора Glepp-1 для виготовлення лікарського засобу для лікування аутоімунних та/або запальних розладів, вибраних з групи, в яку входять або яку складають запальне кишкове захворювання, хвороба Крона, виразковий коліт, колагенозний коліт, лімфоцитарний коліт, диверсивний коліт, синдром подразненої кишки, нейрозапалення, в тому числі розсіяний склероз; первинний полірадикулоневрит (синдром Барре-Гійєна), хронічна запальна поліневропатія (CIPN), легеневі захворювання, в тому числі синдром гострої дихальної недостатності; захворювання суглобів і кісток, в тому числі остеоартрит та ревматоїдний артрит; захворювання печінки, в тому числі фіброз печінки, цироз печінки та хронічне захворювання печінки; фіброзні захворювання, в тому числі вовчак, гломерулосклероз, генералізована склеродермія, фіброз шкіри, післяпромене-

2

вий фіброз та кістозний фіброз; судинні патології, в тому числі атеросклероз, кардіоміопатія та інфаркт міокарда; рестеноз; та дегенеративні захворювання центральної нервової системи, в тому числі бічний аміотрофічний склероз, або запальні розлади шкіри, в тому числі склеродерма та псоріаз; причому інгібітор Glepp-1 являє собою карбонову кислоту Формули (I):



A, (I)

а також геометричні ізомери, оптично активні форми, наприклад, енантіомери, діастереомери, та рацематні форми, а також фармацевтично прийнятні солі та фармацевтично активні похідні відповідних сполук, де

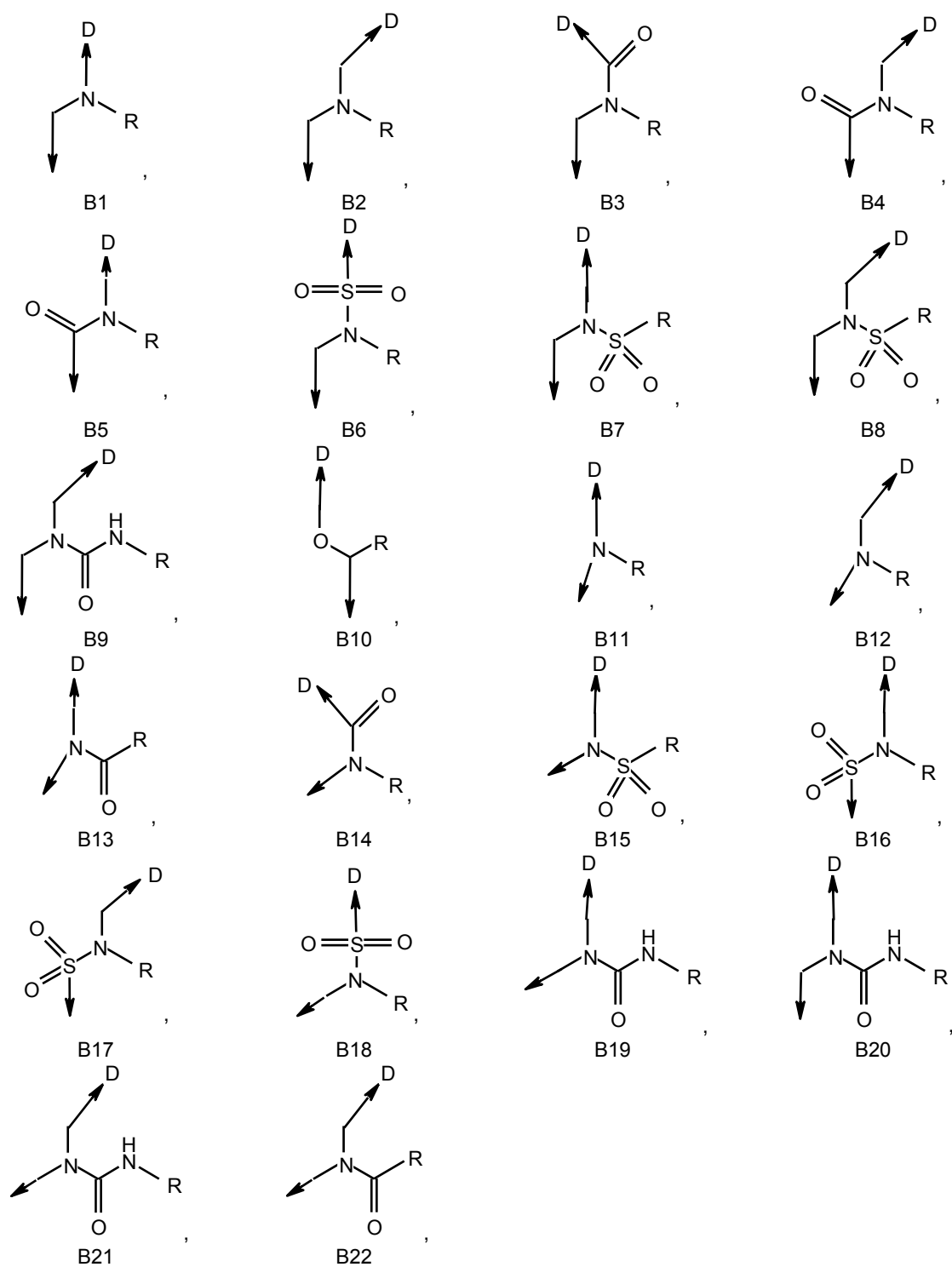
A вибраний з групи, яку складають C₁-C₁₂-алкіл або C₁-C₈-алкіл, C₂-C₆-алкеніл, C₂-C₆-алкініл, C₁-C₆-алкіламін, C₁-C₆-алкілалкоксигрупа, арил, гетероарил, насичений або ненасичений C₃-C₈-циклоалкіл, гетероциклоалкіл, C₁-C₆-алкіларил, C₁-C₆-алкілгетероарил, C₂-C₆-алкеніларил, C₂-C₆-алкенілгетероарил, C₂-C₆-алкініларил, C₂-C₆-алкінілгетероарил, C₁-C₆-алкілциклоалкіл, C₁-C₆-алкілгетероциклоалкіл, C₂-C₆-алкенілциклоалкіл, C₂-C₆-алкенілгетероциклоалкіл, C₂-C₆-алкінілциклоалкіл, C₂-C₆-алкінілгетероциклоалкіл; R¹ вибраний з групи, яку складають H, C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкоксигрупа, галоген;

B вибраний з групи, яку складають:

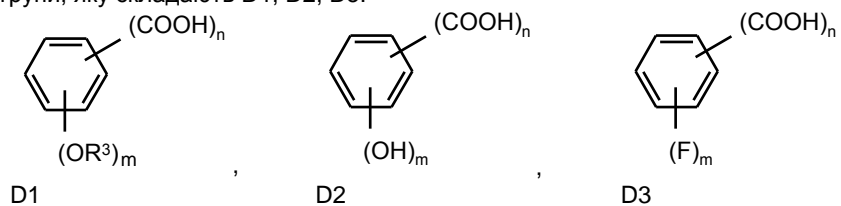
(13) C2

(11) 94049

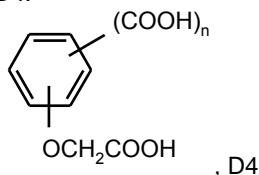
(19) UA



D вибраний з групи, яку складають D1, D2, D3:

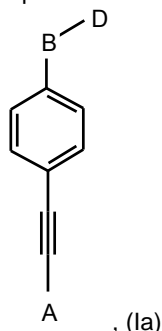


де m - ціле число, вибране з-посеред 0, 1 або 2, та
n - ціле число, вибране з-посеред 1 або 2; та
R³ - H або C₁-C₆-алкіл; або
D4:



де n - ціле число, вибране з-посеред 0 або 1;
R - вибраний з групи, яку складають C₁-C₁₂-алкіл
або C₁-C₈-алкіл, C₂-C₆-алкеніл, C₂-C₆-алкініл, C₁-
C₆-алкоксигрупа, C₁-C₆-алкіламін, C₁-C₆-
алкілалкоксигрупа, арил, гетероарил, насичений
або ненасичений C₃-C₈-циклоалкіл, гетероцикло-
алкіл, C₁-C₆-алкіларил, C₁-C₆-алкілгетероарил, C₂-
C₆-алкеніларил, C₂-C₆-алкенілгетероарил, C₂-C₆-
алкініларил, C₂-C₆-алкінілгетероарил, C₁-C₆-
алкілциклоалкіл, C₁-C₆-алкілгетероциклоалкіл, C₂-
C₆-алкенілциклоалкіл, C₂-C₆-
алкенілгетероциклоалкіл, C₂-C₆-алкінілциклоалкіл,
C₂-C₆-алкінілгетероциклоалкіл.

2. Застосування за п. 1, причому інгібітор Glepp-1 є
карбоною кислотою Формули (Ia):



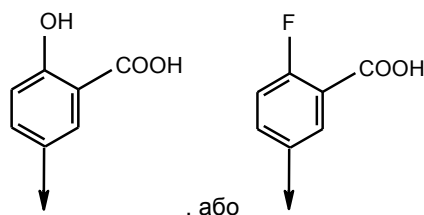
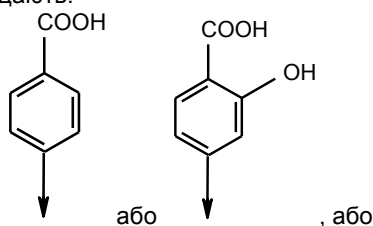
де A, B та D відповідають визначенню за п. 1.

3. Застосування за будь-яким із пп. 1, 2, причому A
- C₄-C₆-алкіларил, зокрема н-бутилфеніл.

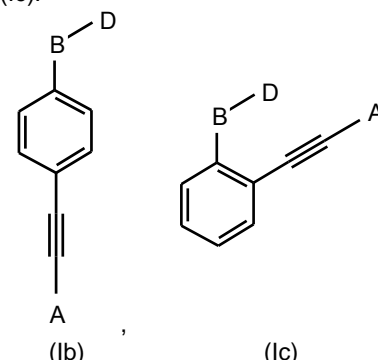
4. Застосування за будь-яким із пп. 1-3, причому B
- B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B12, B16,
B17, B20 або B22, зокрема B1, B2 або B3.

5. Застосування за будь-яким із пп. 1-4, причому R
- C₄-C₆-алкіл.

6. Застосування за будь-яким із пп. 1-5, причому A
- феніл, заміщений C₁-C₄-алкілом або галогеном; B
- будь-який з-посеред B1, B2, B3 або B12; R - C₄-
C₆-алкіл, C₃-C₈-циклоалкіл або C₁-C₆-
алкілциклоалкіл; та D вибраний з групи, яку скла-
дають:



7. Застосування за п. 1, причому інгібітор Glepp-1 є
карбоною кислотою Формули (Ib) або Формули
(Ic):



де A - C₁-C₆-алкіларил, тіазоліл; B - B1, B3, B4, B5,
B11, B14 або B18; та D відповідає визначенню за
п. 1.

8. Застосування за будь-яким із пп. 1-7, причому
інгібітор Glepp-1 вибраний з групи, яку складають:
5-[(4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](гексил)аміно]-
2-гідроксибензойна кислота;

5-[(4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](гексил)аміно]-
2-фторбензойна кислота;

4-[(4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил][2-(4-
хлорфеніл)етил]аміно]метилбензойна кислота;

5-[(4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](3-
фенілпропіл)аміно]-2-гідроксибензойна кислота;

5-[(4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](1-
нафтилметил)аміно]-2-гідроксибензойна кислота;

5-[(4-трет-бутилбензил){4-[(4-
бутилфеніл)етиніл]бензил}аміно]-2-
гідроксибензойна кислота;

4-[(4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](гексил)аміно]-
2-гідроксибензойна кислота;

2-фтор-5-[(гексил[4-
(фенілетиніл)бензил]аміно)бензойна кислота;

5-[(4-[(4-хлорфеніл)етиніл]бензил](гексил)аміно]-2-
гідроксибензойна кислота;

5-(гексил[4-[(4-метоксифеніл)етиніл]бензил]аміно)-
2-гідроксибензойна кислота;

5-[(гексил(4-[(4-
(трифторметил)феніл)етиніл]бензил)аміно]-2-
гідроксибензойна кислота;

5-[(4-[(4-
бутилфе-
ніл)етиніл]бензил](циклопентилметил)аміно]-2-
фторбензойна кислота;

5-[(4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](3,3-
диметилбутил)аміно]-2-фторбензойна кислота;

5-((циклопентилметил){4-[(4-
метоксифеніл)етиніл]бензил}аміно)-2-
гідроксибензойна кислота;

5-[(4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](етил)аміно]-2-
фторбензойна кислота;

5-(гексил{4-[(4-пропілфеніл)етиніл]бензил}аміно)-2-гідроксибензойна кислота;
 5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](пентил)аміно]-2-фторбензойна кислота;
 5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](метил)аміно]-2-фторбензойна кислота;
 5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](циклопропілметил)аміно]-2-фторбензойна кислота;
 5-{бутил[4-(фенілетиніл)бензил]аміно}-2-фторбензойна кислота;
 2-фтор-5-[[4-(фенілетиніл)бензил](пропіл)аміно]бензойна кислота;
 2-фтор-5-[[4-фторфеніл)етиніл]бензил](гексил)аміно]бензойна кислота;
 2-фтор-5-(гексил{4-[(4-пропілфеніл)етиніл]бензил}аміно)бензойна кислота;
 5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](2-карбоксициклопропіл)метил]аміно]-2-фторбензойна кислота;
 5-[[4-[(4-етилфеніл)етиніл]бензил](гексил)аміно]-2-фторбензойна кислота;
 5-[[4-[(4-трет-бутилфеніл)етиніл]бензил](гексил)аміно]-2-фторбензойна кислота;
 5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]феніл](гексил)аміно]метил]-2-фторбензойна кислота;
 5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](ізобутил)аміно]-2-фторбензойна кислота;
 5-[(1-{4-[(4-бутилфеніл)етиніл]феніл}пентил)окси]-2-гідроксибензойна кислота;
 5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](гексил)аміно]карбоніл]-2-гідроксибензойна кислота;
 5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензоїл](гексил)аміно]метил]-2-гідроксибензойна кислота;
 5-[[2-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](гексил)аміно]карбоніл]-2-гідроксибензойна кислота;
 4-((3-циклопентилпропіл){4-[(4-фторфеніл)етиніл]бензоїл}аміно)-2-гідроксибензойна кислота;
 4-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензоїл](3-циклопентилпропіл)аміно]-2-гідроксибензойна кислота;
 5-[[4-[(4-фторфеніл)етиніл]бензоїл](гексил)аміно]метил]-2-гідроксибензойна кислота;
 5-[[4-[(4-хлорфеніл)етиніл]бензоїл](гексил)аміно]метил]-2-гідроксибензойна кислота;
 5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](гексил)аміно]карбоніл]-2-фторбензойна кислота;
 5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензоїл](гексил)аміно]-2-фторбензойна кислота;

5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензоїл](гексил)аміно]метил]-2-фторбензойна кислота;
 4-[[4-[(4-хлорфеніл)етиніл]бензоїл](3-циклопентилпропіл)аміно]-2-гідроксибензойна кислота;
 9. Застосування за п. 1, причому інгібітор Glepp-1 вибраний з групи, яку складають:
 4-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](3-циклопентилпропаноїл)аміно]-2-гідроксибензойна кислота;
 5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](циклогексилкарбоніл)аміно]-2-гідроксибензойна кислота;
 5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](гексаноїл)аміно]-2-гідроксибензойна кислота;
 5-((4-трет-бутилбензоїл){4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}аміно)-2-гідроксибензойна кислота;
 5-((біфеніл-4-ілкарбоніл){4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}аміно)-2-гідроксибензойна кислота;
 5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](3,3-диметилбутаноїл)аміно]-2-гідроксибензойна кислота;
 5-((1,3-бензодіоксол-5-ілкарбоніл){4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}аміно)-2-гідроксибензойна кислота;
 5-(((бензилоксі)ацетил){4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}аміно)-2-гідроксибензойна кислота;
 5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](4-гексилбензоїл)аміно]-2-гідроксибензойна кислота;
 5-((1-бензотієн-2-ілкарбоніл){4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}аміно)-2-гідроксибензойна кислота;
 5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](гексаноїл)аміно]метил]-2-гідроксибензойна кислота;
 (4-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](гексаноїл)аміно]метил]феноксі)оцтова кислота;
 4-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](3-циклопентилпропаноїл)аміно]метил]бензойна кислота;
 5-[[4-[(4-хлорфеніл)етиніл]бензил](2-тієнілацетил)аміно]-2-гідроксибензойна кислота;
 5-[[4-[(4-хлорфеніл)етиніл]бензил](2-тієнілацетил)аміно]-2-гідроксибензойна кислота;
 5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](3-циклопентилпропаноїл)аміно]-2-фторбензойна кислота;
 5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](3,3-диметилбутаноїл)аміно]-2-фторбензойна кислота;
 4-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](циклогексилкарбоніл)аміно]-2-гідроксибензойна кислота;
 4-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](гексаноїл)аміно]-2-гідроксибензойна кислота;

4-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](3-циклопентилпропаноїл)аміно]-2-фторбензойна кислота;

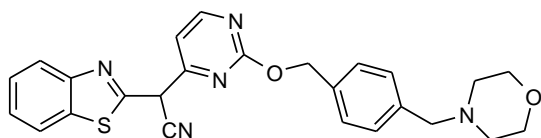
4-[[4-[(4-трет-бутилфеніл)етиніл]бензил](3-циклопентилпропаноїл)аміно]-2-гідроксibenзойна кислота;

4-((3-циклопентилпропаноїл){4-[(4-пропоксифеніл)етиніл]бензил}аміно)-2-гідроксibenзойна кислота;

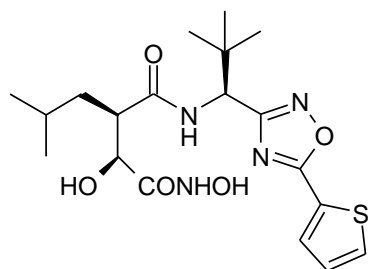
4-((3-циклопентилпропаноїл){4-[(4-пропілфеніл)етиніл]бензил}аміно)-2-гідроксibenзойна кислота;

5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](3-циклопентилпропаноїл)аміно]метил]-2-гідроксibenзойна кислота.

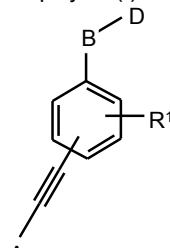
10. Застосування за будь-яким попереднім пунктом, причому інгібітор Glepp-1 вводиться в поєднанні з додатковим засобом, корисним для лікування аутоімунних та/або запальних розладів, вибраних з-посеред таких засобів: інтерферони, глатирамер, мітоксантрон, метотрексат, азатіоприн, циклофосамід, метилпреднізолон, преднізон, дексаметазон, АСТН, кладрибін, наталізумаб, терифлуномід, фінголімод, лакінімод, тензиролімус, ксаліпроден, дескар-пірфенідон, MLN3897, CDP323, симвастатин, фампридин, сполука формули



та сполука формули



11. Фармацевтична композиція, яка містить інгібітор Glepp-1, додатковий засіб, корисний для лікування аутоімунних та/або запальних розладів, та фармацевтично прийнятний наповнювач, причому інгібітор Glepp-1 являє собою карбонову кислоту Формули (I):

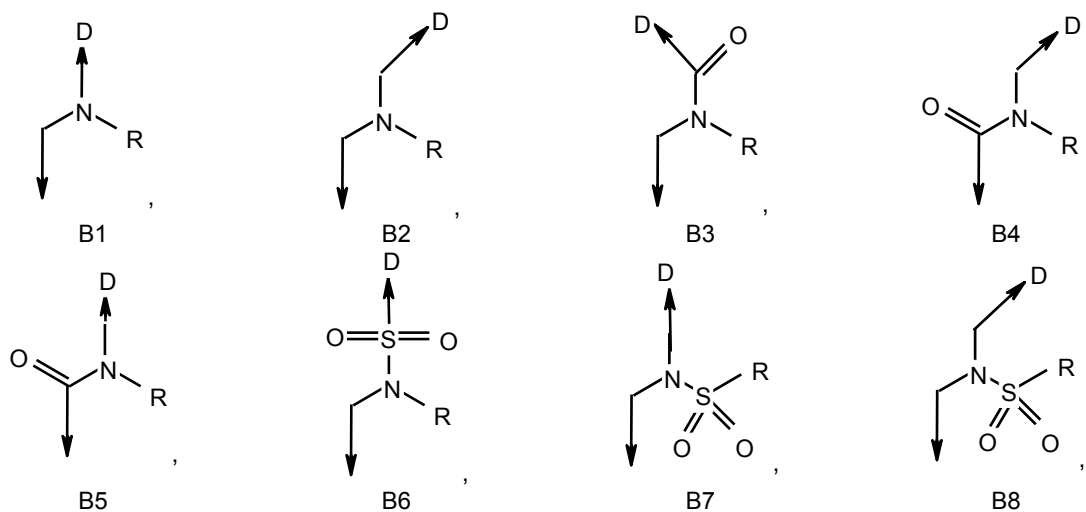


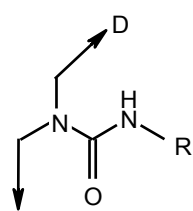
, (I)

а також геометричні ізомери, оптично активні форми, наприклад, енантіомери, діастереомери, та рацематні форми, а також фармацевтично прийнятні солі та фармацевтично активні похідні відповідних сполук, де

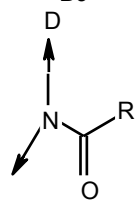
A вибраний з групи, яку складають C₁-C₁₂-алкіл або C₁-C₈-алкіл, C₂-C₆-алкеніл, C₂-C₆-алкініл, C₁-C₆-алкіламін, C₁-C₆-алкілалкоксигрупа, арил, гетероарил, насичений або ненасичений C₃-C₈-циклоалкіл, гетероциклоалкіл, C₁-C₆-алкіларил, C₁-C₆-алкілгетероарил, C₂-C₆-алкеніларил, C₂-C₆-алкенілгетероарил, C₂-C₆-алкініларил, C₂-C₆-алкінілгетероарил, C₁-C₆-алкілциклоалкіл, C₁-C₆-алкілгетероциклоалкіл, C₂-C₆-алкенілциклоалкіл, C₂-C₆-алкенілгетероциклоалкіл, C₂-C₆-алкінілциклоалкіл, C₂-C₆-алкінілгетероциклоалкіл; R¹ вибраний з групи, яку складають H, C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкоксигрупа, галоген;

B вибраний з групи, яку складають:

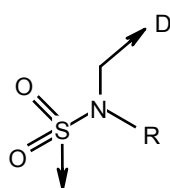




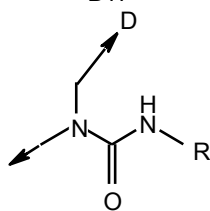
B9



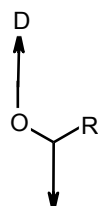
B13



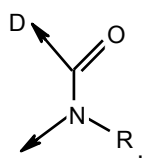
B17



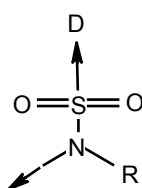
B21



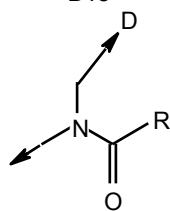
B10



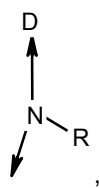
B14



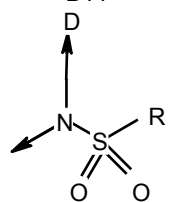
B18



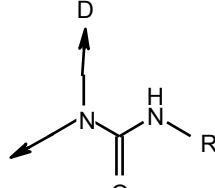
B22



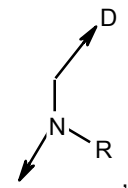
B11



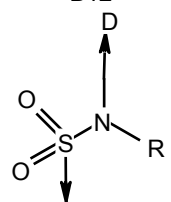
B15



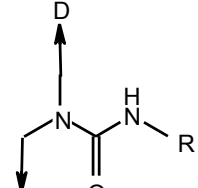
B19



B12

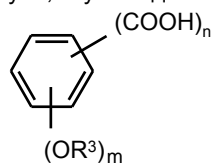


B16

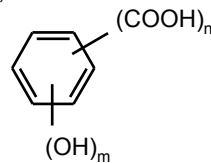


B20

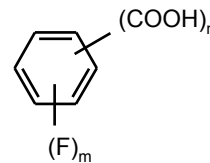
D вибраний з групи, яку складають D1, D2, D3:



D1



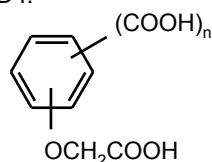
D2



D3

де m - ціле число, вибране з-поміж 0, 1 або 2, та n - ціле число, вибране з-поміж 1 або 2; та R³ - H або C₁-C₆-алкіл; або

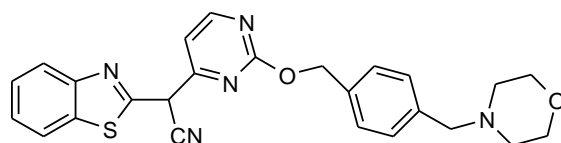
D4:



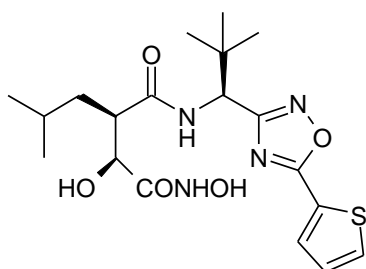
D4

де n - ціле число, вибране з-поміж 0 або 1; R вибраний з групи, яку складають C₁-C₁₂-алкіл або C₁-C₈-алкіл, C₂-C₆-алкеніл, C₂-C₆-алкініл, C₁-C₆-алкоксигрупа, C₁-C₆-алкіламін, C₁-C₆-алкілалкоксигрупа, арил, гетероарил, насичений або ненасичений C₃-C₈-циклоалкіл, гетероциклоалкіл, C₁-C₆-алкіларил, C₁-C₆-алкілгетероарил, C₂-C₆-алкеніларил, C₂-C₆-алкенілгетероарил, C₂-C₆-алкініларил, C₂-C₆-алкінілгетероарил, C₁-C₆-алкілциклоалкіл, C₁-C₆-алкілгетероциклоалкіл, C₂-

C₆-алкенілциклоалкіл, C₂-C₆-алкенілгетероциклоалкіл, C₂-C₆-алкінілциклоалкіл, C₂-C₆-алкінілгетероциклоалкіл; і згаданий додатковий засіб, корисний для лікування аутоімунних та/або запальних розладів, вибраний з-поміж таких засобів: інтерферони, глатирамер, мітоксантрон, метотрексат, азатіоприн, циклофосфамід, метилпреднізолон, преднізон, дексаметазон, АСТН, кладрибін, наталізумаб, терифлуномід, фінголімод, лакінімод, тензіролімус, ксаліпроден, дескар-пірфенідон, MLN3897, CDP323, симвастатин, фампридин, сполука формули



та сполука формули



12. Фармацевтична композиція за п. 11, яка **відрізняється** тим, що як додатковий засіб містить бета-інтерферон.

Галузь, якої стосується винахід

Цей винахід стосується застосування інгібіторів Glepp-1 для виготовлення лікарського засобу для лікування аутоімунних та/або запальних розладів.

Рівень техніки

Протеїн-тирозинфосфатази (PTP) відіграють важливу роль у регулюванні фосфорилювання протеїнів і являють собою чинники взаємодії з кіназами. Серед класичних PTP існують два типи: (i) нерцепторні або внутрішньоклітинні PTP та (ii) рцептороподібні PTP. Більшість внутрішньоклітинних PTP містять тільки один каталітичний домен, в той час як більшість рцептороподібних ферментів містять два домени. Каталітичний домен складається з приблизно 250 амінокислот (Нільс та ін., «Протеїн-тирозинфосфатази (PTP) як об'єкти дії лікарських засобів: Інгібітори PTP-1B для лікування діабету» - Niels Peter, Hundahl Moller et al. Protein tyrosine phosphatases (PTPs) as drug targets: Inhibitors of PTP-1B for the treatment of diabetes; Current Opinion in Drug Discovery & Development 3(5), 527-540 (2000)).

Показано, що протеїн-тирозинфосфатази сприяють розвитку різноманітних розладів. Наприклад, за загальною думкою, PTP1B розглядається як чинник, пов'язаний з інсуліновим шляхом передавання сигналів, і тому вважається, що цей фермент сприяє розвитку таких розладів, як цукровий діабет типу II.

Мастелін та ін. (Tomas Mustelin et al., Nature, Vol. 5, January 2005) підсумували наявну інформацію, що стосується протеїн-тирозинфосфатаз та імунних реакцій. У мишей, що мають мутацію в SHP1, виявлено перший приклад аутоімунного захворювання, викликаного дефектом у PTP. Те саме стосується мутантів CD45, а також PEP (мишей, ортологічних LYP).

GLEPP-1 (відомий також під назвами гломерулярного епітеліального протеїну-1, PTP-U2, PTPRO, PTP-oc, PTP-BK, PTP-F; GenBank Accession U20489) був виявлений як ген, експресія якого у лейкемічній лінії клітин U937 надмірно посилюється під впливом складного ефіру Форбол (Phorbol ester). Цей ген експресується у макрофагах, нирках, головному мозку (Сеймія та Цуруо - Seimiya and Tsuruo 1993) та В-клітинах (Агіяр, Якушиджин та ін. - Aguiar, Yakushijin et al. 1999).

Гломерулярний епітеліальний протеїн-1 (Glepp-1) є рцептором тирозинфосфатази, прису-

тнім на поверхні апікальних клітин гломерулярних подоцитів. Подоцит (вісцеральна клітина гломерулярного епітелію) є одним із головних типів клітин, відповідальних за збереження структури та функції гломерулярного фільтра. Вода, іони та молекули невеликого розміру легко проходять через цей фільтр, тоді як проходження протеїнів крові, що мають молекули більшого розміру (наприклад, альбуміну) зведене до мінімуму. Glepp-1 має лише один трансмембранний домен, один внутрішньоклітинний фосфатазний домен та великорозмірний позаклітинний домен, який містить повторні ланки, аналогічні фібронектину типу III.

Миші з мутацією Glepp-1 є здоровими та життєздатними. У цих тварин досліджено лише морфологія та функціональна діяльність нирок. Хоча спостерігалися незначні морфологічні зміни, функціональність нирок у мутантних мишей була нормальною (Уоррам, Гойял та ін. - Wharram, Goyal et al. 2000).

Дослідження макрофагів свідчить, що експресія Glepp-1 регулюється CSF-1 (колонієстимулювальним фактором). Glepp-1 дефосфорилує паксилін та є необхідним для клітинної рухливості (хемотаксису та транссудації; Пікслі, Лі та ін. - Pixley, Lee et al. 1995; Pixley, Lee et al. 2001).

Дослідження останнього часу свідчать, що ген Glepp-1 часто гіперметилується та переходить у латентний стан при раку легенів та товстої кишки (Морі, Йін та ін. - Mori, Yin et al. 2004; Мотівала, Кутай та ін. - Motiwala, Kutay et al. 2004). Однак про збільшення частоти виникнення пухлин у мишей з виключеним Glepp1 не згадується (Уоррам, Гойял та ін. - Wharram, Goyal et al. 2000).

Суть винаходу

Цей винахід стосується застосування інгібітора Glepp-1 для виготовлення лікарського засобу для лікування аутоімунних та/або запальних розладів.

Докладний опис винаходу

У нижченаведених абзацах подано визначення різноманітних хімічних груп, що утворюють сполуки за цим винаходом, призначені для вживання у всьому тексті опису та формулі винаходу, якщо інше подане в явній формі визначення не є більш широким.

Абревіатура "Glepp-1" означає гломерулярний епітеліальний протеїн-1 та має такі синоніми: PTP-oc (кролик), PTPRO, PTP-U2, PTP-U2L, PTP-U2S, PTP-phi.

Термін "C₁-C₆-алкіл" означає алкільні групи, що містять 1-6 атомів вуглецю. Цей термін охоплює такі групи, як наприклад, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, трет-бутил, н-пентил, н-гексил тощо.

Термін "C₁-C₈-алкіл" означає алкільні групи, що містять 1-8 атомів вуглецю. Цей термін охоплює такі групи, як наприклад, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, трет-бутил, н-пентил, н-гексил, н-гептил, н-октил, 2-етилгексил, 2-октил, 3-октил, ізookтил тощо.

Термін "C₁-C₁₂-алкіл" означає алкільні групи, що містять 1-12 атомів вуглецю. Цей термін охоплює такі групи, як наприклад, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, трет-бутил, н-пентил, н-гексил, н-гептил, н-октил, 2-етилгексил, 2-октил, 3-октил, ізookтил, н-ноніл, 2-ноніл, 3-ноніл, 4-ноніл, ізононіл, н-децил, ізодецил, 2-децил, 3-децил, н-ундецил, н-додецил тощо.

Термін "C₆-C₁₅-алкіл" означає алкільні групи, що містять 6-15 атомів вуглецю. Цей термін охоплює такі групи, як наприклад, н-гексил, 2-гексил, 3-гексил, н-гептил, н-октил, 2-етилгексил, 2-октил, 3-октил, ізookтил, н-ноніл, 2-ноніл, 3-ноніл, 4-ноніл, ізононіл, н-децил, ізодецил, 2-децил, 3-децил, н-ундецил, н-додецил тощо.

Термін "C₇-C₁₅-алкіл" означає алкільні групи, що містять 7-15 атомів вуглецю. Цей термін охоплює такі групи, як наприклад, н-гептил, н-октил, 2-етилгексил, 2-октил, 3-октил, ізookтил, н-ноніл, 2-ноніл, 3-ноніл, 4-ноніл, ізононіл, н-децил, ізодецил, 2-децил, 3-децил, н-ундецил, н-додецил тощо.

Термін "C₈-C₁₂-алкіл" означає алкільні групи, що містять 8-12 атомів вуглецю. Цей термін охоплює такі групи, як наприклад, н-октил, 2-етилгексил, 2-октил, 3-октил, ізookтил, н-ноніл, 2-ноніл, 3-ноніл, 4-ноніл, ізононіл, н-децил, ізодецил, 2-децил, 3-децил, н-додецил тощо.

Термін "арил" означає ненасичену ароматичну карбоциклічну групу з 6-14 атомів вуглецю, що містить один цикл (наприклад, феніл) або декілька конденсованих циклів (наприклад, нафтил). До арилів, яким віддається перевага, належать феніл, нафтил, фенантреніл тощо.

Термін "C₁-C₆-алкіларил" означає C₁-C₆-алкільні групи, що містять арильний замісник, в тому числі бензил, фенетил тощо.

Термін "гетероарил" означає моноциклічну гетероароматичну, або біциклічну чи трициклічну конденсовану гетероароматичну групу. До конкретних прикладів гетероароматичних груп належать факультативно заміщені піридил, піроліл, фурил, тієніл, імідазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, піразоліл, 1,2,3-триазоліл, 1,2,4-триазоліл, 1,2,3-оксадіазоліл, 1,2,4-оксадіазоліл, 1,2,5-оксадіазоліл, 1,3,4-оксадіазоліл, 1,3,4-триазиніл, 1,2,3-триазиніл, бензофурил, [2,3-дигідро]бензофурил, ізобензофурил, бензотієніл, бензотриазоліл, ізобензотієніл, індолил, ізоіндолил, 3Н-індолил, бензимидазоліл, імідазо[1,2-а]піридил, бензотіазоліл, бензоксазоліл, хінолізиніл, хіназолініл, фталазиніл, хіноксалініл, цинолініл, нафтиридиніл, піrido[3,4-б]піридил, піrido[3,2-б]піридил, піrido[4,3-б]піридил, хіноліл, ізохіноліл, тетразоліл, 5,6,7,8-тетрагідрохіноліл, 5,6,7,8-

тетрагідроізохіноліл, пуриніл, птеридиніл, карбазоліл, ксантеніл або бензохіноліл.

Термін "C₁-C₆-алкілгетероарил" означає C₁-C₆-алкільні групи, що містять гетероарильний замісник, в тому числі 2-фурилметил, 2-тієнілметил, 2-(1Н-індол-3-іл)етил тощо.

Термін "C₂-C₆-алкеніл" означає алкенільні групи, які відповідно до варіанта, якому віддається перевага, містять 2-6 атомів вуглецю та включають щонайменше 1 або 2 алкенільні ненасичені зв'язки. До алкенільних груп, яким віддається перевага, належать етеніл (-CH=CH₂), н-2-пропеніл (аліл, -CH₂CH=CH₂) тощо.

Термін "C₂-C₆-алкеніларил" означає C₂-C₆-алкенільні групи, що містять арильний замісник, в тому числі 2-фенілвініл тощо.

Термін "C₂-C₆-алкенілгетероарил" означає C₂-C₆-алкенільні групи, що містять гетероарильний замісник, в тому числі 2-(3-піридиніл)вініл тощо.

Термін "C₂-C₁₂-алкеніл" означає алкенільні групи, які відповідно до варіанта, якому віддається перевага, містять 2-12 атомів вуглецю та включають щонайменше 1 або 2 алкенільні ненасичені зв'язки. До алкенільних груп, яким віддається перевага, належать етеніл (-CH=CH₂), н-2-пропеніл (аліл, -CH₂CH=CH₂), низка ізомерів бутенілу, кро-тоніл, ізопентеніл тощо.

Термін "C₂-C₁₅-алкеніл" означає алкенільні групи, які відповідно до варіанта, якому віддається перевага, містять 2-15 атомів вуглецю та включають щонайменше 1 або 2 алкенільні ненасичені зв'язки. До алкенільних груп, яким віддається перевага, належать етеніл (-CH=CH₂), н-2-пропеніл (аліл, -CH₂CH=CH₂), низка ізомерів бутенілу, кро-тоніл, ізопентеніл тощо.

Термін "C₂-C₆-алкініл" означає алкінільні групи, які відповідно до варіанта, якому віддається перевага, містять 2-6 атомів вуглецю та включають щонайменше 1-2 алкінільні ненасичені зв'язки. До алкінільних груп, яким віддається перевага, належать етиніл (-C≡CH), пропаргіл (-CH₂C≡CH) тощо.

Термін "C₂-C₆-алкініларил" означає C₂-C₆-алкінільні групи, що містять арильний замісник, в тому числі фенілетиніл тощо.

Термін "C₂-C₆-алкінілгетероарил" означає C₂-C₆-алкінільні групи, що містять гетероарильний замісник, в тому числі 2-тієнілетиніл тощо.

Термін "C₂-C₁₂-алкініл" означає алкінільні групи, які відповідно до варіанта, якому віддається перевага, містять 2-12 атомів вуглецю та включають щонайменше 1-2 алкінільні ненасичені зв'язки. До алкінільних груп, яким віддається перевага, належать етиніл (-C≡CH), пропаргіл (-CH₂C≡CH), 6-гептиніл, 7-октиніл, 8-ноніл тощо.

Термін "C₂-C₁₅-алкініл" означає алкінільні групи, які відповідно до варіанта, якому віддається перевага, містять 2-15 атомів вуглецю та включають щонайменше 1-2 алкінільні ненасичені зв'язки. До алкінільних груп, яким віддається перевага, належать етиніл (-C≡CH), пропаргіл (-CH₂C≡CH), 6-гептиніл, 7-октиніл, 8-ноніл тощо.

Термін "C₃-C₈-циклоалкіл" означає насичену карбоциклічну групу з 3-8 атомів вуглецю, що містить один цикл (наприклад, циклогексил) або декілька конденсованих циклів (наприклад, норбор-

ніл). До циклоалкілів, яким віддається перевага, належать циклопентил, циклогексил, норборніл тощо.

Термін "C₁-C₆-алкілциклоалкіл" означає C₁-C₆-алкільні групи, що містять циклоалкільний замісник, в тому числі циклогексилметил, циклопентилпропіл тощо.

Термін "гетероциклоалкіл" означає C₃-C₈-циклоалкільну групу, яка відповідає наведеному вище визначенню, в якій від 1 до 3 атомів вуглецю замінені гетероатомами, вибраними з групи, яку складають O, S, NR, де R визначається як водень або C₁-C₆-алкіл. До гетероциклоалкілів, яким віддається перевага, належать піролідин, піперидин, піперазин, 1-метилпіперазин, морфолін тощо.

Термін "C₁-C₆-алкілгетероциклоалкіл" означає C₁-C₆-алкільні групи, що містять гетероциклоалкільний замісник, в тому числі 2-(1-піролідиніл)етил, 4-морфолінілметил, (1-метил-4-піперидиніл)метил тощо.

Терміни "карбонова кислота" або «карбоксил» означають групу -C(O)OH.

Термін "C₁-C₆-алкілкарбокси(група)" означає C₁-C₆-алкільні групи, заміщені карбоксигрупою, в тому числі 2-карбоксіетил тощо.

Термін "ацил" означає групу -C(O)R, де R охоплює H, "C₁-C₆-алкіл", "C₂-C₆-алкеніл", "C₂-C₆-алкініл", "C₃-C₈-циклоалкіл", "гетероциклоалкіл", "арил", "гетероарил", "C₁-C₆-алкіларил" або "C₁-C₆-алкілгетероарил", "C₂-C₆-алкеніларил", "C₂-C₆-алкенілгетероарил", "C₂-C₆-алкініларил", "C₂-C₆-алкінілгетероарил", "C₁-C₆-алкілциклоалкіл", "C₁-C₆-алкілгетероциклоалкіл".

Термін "C₁-C₆-алкілацил" означає C₁-C₆-алкільні групи, що містять ацильний замісник, в тому числі 2-ацетилетил тощо.

Термін "арилацил" означає арильні групи, що містять ацильний замісник, в тому числі 2-ацетилфеніл тощо.

Термін "гетероарилацил" означає гетероарильні групи, що містять ацильний замісник, в тому числі 2-ацетилпіридил тощо.

Термін "C₃-C₈-(гетеро)циклоалкілацил" означає 3-8-членні циклоалкільні або гетероциклоалкільні групи, що містять ацильний замісник.

Термін "ацилокси(група)" означає групу -OC(O)R, де R охоплює H, "C₁-C₆-алкіл", "C₂-C₆-алкеніл", "C₂-C₆-алкініл", "C₃-C₈-циклоалкіл", "гетероциклоалкіл", "арил", "гетероарил", "C₁-C₆-алкіларил" або "C₁-C₆-алкілгетероарил", "C₂-C₆-алкеніларил", "C₂-C₆-алкенілгетероарил", "C₂-C₆-алкініларил", "C₂-C₆-алкінілгетероарил", "C₁-C₆-алкілциклоалкіл", "C₁-C₆-алкілгетероциклоалкіл".

Термін "C₁-C₆-алкілацилокси(група)" означає C₁-C₆-алкільні групи, заміщені ацилоксигрупою, в тому числі 2-(ацетилокси)етил тощо.

Термін "алкокси(група)" означає групу -O-R, де R охоплює "C₁-C₆-алкіл", "C₂-C₆-алкеніл", "C₂-C₆-алкініл", "C₃-C₈-циклоалкіл", "гетероциклоалкіл", "арил", "гетероарил", "C₁-C₆-алкіларил" або "C₁-C₆-алкілгетероарил", "C₂-C₆-алкеніларил", "C₂-C₆-алкенілгетероарил", "C₂-C₆-алкініларил", "C₂-C₆-алкінілгетероарил", "C₁-C₆-алкілциклоалкіл", "C₁-C₆-алкілгетероциклоалкіл".

Термін "C₁-C₆-алкілалкокси(група)" означає C₁-C₆-алкільні групи, що містять як замісник алкоксигрупу, в тому числі 2-етоксіетил тощо.

Термін "алкоксикарбоніл" означає групу -C(O)OR, де R охоплює "C₁-C₆-алкіл", "C₂-C₆-алкеніл", "C₂-C₆-алкініл", "C₃-C₈-циклоалкіл", "гетероциклоалкіл", "арил", "гетероарил", "C₁-C₆-алкіларил" або "C₁-C₆-алкілгетероарил", "C₂-C₆-алкеніларил", "C₂-C₆-алкенілгетероарил", "C₂-C₆-алкініларил", "C₂-C₆-алкінілгетероарил", "C₁-C₆-алкілциклоалкіл", "C₁-C₆-алкілгетероциклоалкіл".

Термін "C₁-C₆-алкілалкоксикарбоніл" означає C₁-C₆-алкільні групи, що містять алкоксикарбонільний замісник, в тому числі 2-(бензилоксикарбоніл)етил тощо.

Термін "амінокарбоніл" означає групу -C(O)NRR', де кожний з R, R' незалежно від іншого означає водень, "C₁-C₆-алкіл", "C₂-C₆-алкеніл", "C₂-C₆-алкініл", "C₃-C₈-циклоалкіл", "гетероциклоалкіл", "арил", "гетероарил", "C₁-C₆-алкіларил" або "C₁-C₆-алкілгетероарил", "C₂-C₆-алкеніларил", "C₂-C₆-алкенілгетероарил", "C₂-C₆-алкініларил", "C₂-C₆-алкінілгетероарил", "C₁-C₆-алкілциклоалкіл", "C₁-C₆-алкілгетероциклоалкіл".

Термін "C₁-C₆-алкіламінокарбоніл" означає C₁-C₆-алкільні групи, що містять амінокарбонільний замісник, в тому числі 2-(диметиламінокарбоніл)етил тощо.

Термін "ациламіно(група)" означає групу -NRC(O)R', де кожний з R, R' незалежно від іншого є водень, "C₁-C₆-алкіл", "C₂-C₆-алкеніл", "C₂-C₆-алкініл", "C₃-C₈-циклоалкіл", "гетероциклоалкіл", "арил", "гетероарил", "C₁-C₆-алкіларил" або "C₁-C₆-алкілгетероарил", "C₂-C₆-алкеніларил", "C₂-C₆-алкенілгетероарил", "C₂-C₆-алкініларил", "C₂-C₆-алкінілгетероарил", "C₁-C₆-алкілциклоалкіл", "C₁-C₆-алкілгетероциклоалкіл".

Термін "C₁-C₆-алкілациламіно(група)" означає C₁-C₆-алкільні групи, що містять як замісник ациламіногрупу, в тому числі 2-(пропініламіно)етил тощо.

Термін "уреїдо(група)" означає групу -NRC(O)NR'R", де кожний з R, R', R" незалежно від інших є водень, "C₁-C₆-алкіл", "C₂-C₆-алкеніл", "C₂-C₆-алкініл", "C₃-C₈-циклоалкіл", "гетероциклоалкіл", "арил", "гетероарил", "C₁-C₆-алкіларил" або "C₁-C₆-алкілгетероарил", "C₂-C₆-алкеніларил", "C₂-C₆-алкенілгетероарил", "C₂-C₆-алкініларил", "C₂-C₆-алкінілгетероарил", "C₁-C₆-алкілциклоалкіл", "C₁-C₆-алкілгетероциклоалкіл", та де R' та R" спільно з атомом азоту, до якого вони приєднані, можуть факультативно утворювати 3-8-членний гетероциклоалкіл.

Термін "C₁-C₆-алкілуреїдо(група)" означає C₁-C₆-алкільні групи, що містять як замісник уреїдогрупу, в тому числі 2-(N'-метилуреїдо)етил тощо.

Термін "карбамат" означає групу -NRC(O)OR', де кожний з R, R' незалежно від іншого є водень, "C₁-C₆-алкіл", "C₂-C₆-алкеніл", "C₂-C₆-алкініл", "C₃-C₈-циклоалкіл", "гетероциклоалкіл", "арил", "гетероарил", "C₁-C₆-алкіларил" або "C₁-C₆-алкілгетероарил", "C₂-C₆-алкеніларил", "C₂-C₆-алкенілгетероарил", "C₂-C₆-алкініларил", "C₂-C₆-алкінілгетероарил", "C₁-C₆-алкілциклоалкіл", "C₁-C₆-алкілгетероциклоалкіл".

Термін "C₁-C₆-алкілкарбамат" означає C₁-C₆-алкільні групи, що містять карбаматний замісник.

Термін "аміно(група)" означає групу -NRR', де кожний з R, R' незалежно від іншого є водень, "C₁-C₆-алкіл", "C₂-C₆-алкеніл", "C₂-C₆-алкініл", "C₃-C₈-циклоалкіл", "гетероциклоалкіл", "арил", "гетероарил", "C₁-C₆-алкіларил" або "C₁-C₆-алкілгетероарил", "C₂-C₆-алкеніларил", "C₂-C₆-алкенілгетероарил", "C₂-C₆-алкініларил", "C₂-C₆-алкінілгетероарил", "C₁-C₆-алкілциклоалкіл", та де R та R' спільно з атомом азоту, до якого вони приєднані, можуть факультативно утворювати 3-8-членний гетероциклоалкіл.

Термін "C₁-C₆-алкіламіно(група)" означає C₁-C₆-алкільні групи, що містять як замісник аміногрупу, в тому числі 2-(1-піролідиніл)етил тощо.

Термін "амоній" означає позитивно заряджену групу -N⁺RR'R", де кожний із R, R', R" незалежно від інших є "C₁-C₆-алкіл", "C₂-C₆-алкеніл", "C₂-C₆-алкініл", "C₃-C₈-циклоалкіл", "гетероциклоалкіл", "C₁-C₆-алкіларил" або "C₁-C₆-алкілгетероарил", "C₂-C₆-алкеніларил", "C₂-C₆-алкенілгетероарил", "C₂-C₆-алкініларил", "C₂-C₆-алкінілгетероарил", "C₁-C₆-алкілциклоалкіл", "C₁-C₆-алкілгетероциклоалкіл", та де R та R' спільно з атомом азоту, до якого вони приєднані, можуть факультативно утворювати 3-8-членний гетероциклоалкіл.

Термін "C₁-C₆-алкіламоній" означає C₁-C₆-алкільні групи, що містять як замісник амоній, в тому числі 2-(1-піролідиніл)етил тощо.

Термін "галоген" означає атоми фтору, хлору, бромю та йоду.

Термін "сульфоніокси(група)" означає групу -OSO₂-R, де R вибраний з групи, яку складають H, "C₁-C₆-алкіл", "C₁-C₆-алкіл", заміщений галогенами, наприклад, група -OSO₂-CF₃, "C₂-C₆-алкеніл", "C₃-C₈-алкініл", "C₃-C₈-циклоалкіл", "гетероциклоалкіл", "арил", "гетероарил", "C₁-C₆-алкіларил" або "C₁-C₆-алкілгетероарил", "C₂-C₆-алкеніларил", "C₂-C₆-алкенілгетероарил", "C₂-C₆-алкініларил", "C₂-C₆-алкінілгетероарил", "C₁-C₆-алкілциклоалкіл", "C₁-C₆-алкілгетероциклоалкіл".

Термін "C₁-C₆-алкілсульфоніокси(група)" означає C₁-C₆-алкільні групи, що містять як замісник сульфонілоксигрупу, в тому числі 2-(метилсульфоніокси)етил тощо.

Термін "сульфоніл" означає групу "-SO₂-R", де R вибраний з групи, яку складають H, "арил", "гетероарил", "C₁-C₆-алкіл", "C₁-C₆-алкіл", заміщений галогенами, наприклад, група -SO₂-CF₃, "C₂-C₆-алкеніл", "C₂-C₆-алкініл", "C₃-C₈-циклоалкіл", "гетероциклоалкіл", "арил", "гетероарил", "C₁-C₆-алкіларил" або "C₁-C₆-алкілгетероарил", "C₂-C₆-алкеніларил", "C₂-C₆-алкенілгетероарил", "C₂-C₆-алкініларил", "C₂-C₆-алкінілгетероарил", "C₁-C₆-алкілциклоалкіл", "C₁-C₆-алкілгетероциклоалкіл".

Термін "C₁-C₆-алкілсульфоніл" означає C₁-C₆-алкільні групи, що містять сульфонільний замісник, в тому числі 2-(метилсульфоніл)етил тощо.

Термін "сульфініл" означає групу "-S(O)-R", де R вибраний з групи, яку складають H, "C₁-C₆-алкіл", "C₁-C₆-алкіл", заміщений галогенами, наприклад, група -SO-CF₃, "C₂-C₆-алкеніл", "C₂-C₆-

алкініл", "C₃-C₈-циклоалкіл", "гетероциклоалкіл", "арил", "гетероарил", "C₁-C₆-алкіларил" або "C₁-C₆-алкілгетероарил", "C₂-C₆-алкеніларил", "C₂-C₆-алкенілгетероарил", "C₂-C₆-алкініларил", "C₂-C₆-алкінілгетероарил", "C₁-C₆-алкілциклоалкіл", "C₁-C₆-алкілгетероциклоалкіл".

Термін "C₁-C₆-алкілсульфініл" означає C₁-C₆-алкільні групи, що містять сульфінільний замісник, в тому числі 2-(метилсульфініл)етил тощо.

Термін "сульфаніл" означає групи -S-R, де R охоплює H, "C₁-C₆-алкіл", "C₁-C₆-алкіл", факультативно заміщений галогенами, наприклад, групу -S-CF₃, "C₂-C₆-алкеніл", "C₂-C₆-алкініл", "C₃-C₈-циклоалкіл", "гетероциклоалкіл", "арил", "гетероарил", "C₁-C₆-алкіларил" або "C₁-C₆-алкілгетероарил", "C₂-C₆-алкеніларил", "C₂-C₆-алкенілгетероарил", "C₂-C₆-алкініларил", "C₂-C₆-алкінілгетероарил", "C₁-C₆-алкілциклоалкіл", "C₁-C₆-алкілгетероциклоалкіл". До сульфанільних груп, яким віддається перевага, належать метил сульфаніл, етилсульфаніл тощо.

Термін "C₁-C₆-алкілсульфаніл" означає C₁-C₆-алкільні групи, що містять сульфанільний замісник, в тому числі 2-(етилсульфаніл)етил тощо.

Термін "сульфоніламіно(група)" означає групу -NRSO₂-R', де кожний з R, R' незалежно від іншого охоплює водень, "C₁-C₆-алкіл", "C₂-C₆-алкеніл", "C₂-C₆-алкініл", "C₃-C₈-циклоалкіл", "гетероциклоалкіл", "арил", "гетероарил", "C₁-C₆-алкіларил" або "C₁-C₆-алкілгетероарил", "C₂-C₆-алкеніларил", "C₂-C₆-алкенілгетероарил", "C₂-C₆-алкініларил", "C₂-C₆-алкінілгетероарил", "C₁-C₆-алкілциклоалкіл", "C₁-C₆-алкілгетероциклоалкіл".

Термін "C₁-C₆-алкілсульфоніламіно(група)" означає C₁-C₆-алкільні групи, що містять сульфоніламіногрупу як замісник, в тому числі 2-(етилсульфоніламіно)етил тощо.

Термін "аміноссульфоніл" означає групу -SO₂-NRR', де кожний з R, R' незалежно від іншого охоплює водень, "C₁-C₆-алкіл", "C₂-C₆-алкеніл", "C₂-C₆-алкініл", "C₃-C₈-циклоалкіл", "гетероциклоалкіл", "арил", "гетероарил", "C₁-C₆-алкіларил" або "C₁-C₆-алкілгетероарил", "C₂-C₆-алкеніларил", "C₂-C₆-алкенілгетероарил", "C₂-C₆-алкініларил", "C₂-C₆-алкінілгетероарил", "C₁-C₆-алкілциклоалкіл", "C₁-C₆-алкілгетероциклоалкіл".

Термін "C₁-C₆-алкіламіноссульфоніл" означає C₁-C₆-алкільні групи, що містять аміноссульфонільний замісник, в тому числі 2-(циклогексиламіноссульфоніл)етил тощо.

Термін "заміщені або незаміщені": якщо значення терміну не обмежене інакше визначенням конкретного замісника, усі вищезазначені групи, наприклад, "алкіл", "алкеніл", "алкініл", "арил" та "гетероарил" тощо, можуть бути факультативно заміщені 1-5 замісниками, вибраними з групи, яку складають "C₁-C₆-алкіл", "C₂-C₆-алкеніл", "C₂-C₆-алкініл", "циклоалкіл", "гетероциклоалкіл", "C₁-C₆-алкіларил", "C₁-C₆-алкілгетероарил", "C₁-C₆-алкілциклоалкіл", "C₁-C₆-алкілгетероциклоалкіл", "аміногрупа", "амоній", "ацил", "ацилокси-", "ациламіногрупа", "амінокарбоніл", "алкоксикарбоніл", "уреїдогрупа", "карбамат", "арил", "гетероарил", "сульфініл", "сульфоніл", "алкоксигрупа", "сульфаніл", "галоген", "карбоксил", тригалогенметил, ціа-

ногрупа, гідроксил, меркапто-, нітрогрупа тощо. Відповідно до альтернативних варіантів, таке визначення може також охоплювати випадки, коли розташовані поблизу один одного замісники включені у замкнутий цикл, особливо коли таке замикання охоплює віцинальні функціональні замісники з утворенням, наприклад, лактамів, лактонів, циклічних ангідридів, але також ацеталів, тіоацеталів, аміналів тощо, при замиканні циклу, наприклад, в разі прагнення до одержання групи захисту.

Термін "фармацевтично прийнятні солі або комплекси" означає солі або комплекси перелічених нижче сполук Формули (I), Формули (II), Формули (III), Формули (IV), Формули (V), Формули (VI) та Формули (VII). Приклади таких солей охоплюють, однак без обмеження поданим нижче переліком, солі основ, утворені шляхом введення в реакцію сполук Формули (I), Формули (II), Формули (III), Формули (IV), Формули (V), Формули (VI) та Формули (VII) з органічними або неорганічними основами, наприклад, гідроксидом, карбонатом або бікарбонатом катіону металу, наприклад, вибраного з групи, яку складають лужні метали (натрій, калій або літій), лужноземельні метали (наприклад, кальцій або магній), амоній, або з органічними первинними, вторинними або третинними алкіламінами. Мається на увазі, що солі - похідні таких амінів, як метиламін, диметиламін, триметиламін, етиламін, діетиламін, триетиламін, морфолін, N-Ме-D-глюкамін, N,N'-біс(фенілметил)-1,2-етандіамін, трометамін, етаноламін, діетаноламін, етилендіамін, N-метилморфолін, прокаїн, піперидин, піперазин, аргінін, холін, лізин тощо охоплюються цим винаходом.

Цей термін охоплює також солі, утворені з неорганічними кислотами (наприклад, хлористоводневою кислотою, бромистоводневою кислотою, сірчаною кислотою, фосфорною кислотою, азотною кислотою тощо), а також солі, утворені з органічними кислотами, наприклад, оцтовою кислотою, щавлевою кислотою, винною кислотою, лимонною кислотою, бурштиною кислотою, яблучною кислотою, фумаровою кислотою, малеїною кислотою, аскорбіною кислотою, бензойною кислотою, дубильною кислотою, пальмітиною кислотою, альгіноювою кислотою, поліглутаміноювою кислотою, нафталінсульфоноювою кислотою, нафталіндисульфоноювою кислотою та полігалактуроноювою кислотою.

Вислів "фармацевтично активне похідне" означає будь-яку сполуку, яка при введенні в організм реципієнта здатна прямо або непрямо виявляти активність, розкрити у цьому описі. Термін "непрямо" також охоплює проліки, які можуть перетворюватися в активну форму лікарського засобу внаслідок впливу ендогенних ферментів або метаболізму. Згадані проліки складаються із самої активної лікарської сполуки та хімічної групи захисту. Такою групою захисту може бути група складного ефіру (наприклад, одержана шляхом захищення карбоксильної або гідроксильної групи сполук Формули (I)).

Термін "енантіомерний надлишок" (ee) стосується продуктів, одержаних шляхом асиметричного синтезу, тобто синтезу із застосуванням нера-

цемічних вихідних матеріалів та/або реагентів, або синтезу, що включає щонайменше одну енантіо-селективну стадію, в якому досягається надлишок одного енантіомеру порядку щонайменше 52%.

Термін "інтерферон" або "IFN", що вживається у цьому описі, означає будь-яку молекулу, що у літературі визначається як інтерферон, і включає, наприклад, інтерферони будь-яких типів, згадані у вищенаведеному розділі "Рівень техніки". Вищенаведене визначення включає, зокрема, α -IFN, β -IFN і γ -IFN. За цим винаходом перевага віддається β -IFN. Придатний за цим винаходом β -IFN є комерційно доступним, наприклад, у формах продуктів Rebif® (фірма Serono), Avonex® (фірма Biogen) або Betaferon® (фірма Schering).

Термін "бета-інтерферон (бета-IFN або β -IFN)", що вживається у цьому описі, означає фібробластовий інтерферон, зокрема, людського походження, який одержують шляхом виділення з біологічних рідин або за допомогою методів рекомбінантних ДНК із прокаріотних або еукаріотних клітин-хазяїв, а також його солі, функціональні похідні, варіанти, аналоги та активні фрагменти. Відповідно до варіанта, якому віддається перевага, бета-IFN означає рекомбінантний бета-1a-інтерферон.

Придатний за цим винаходом β -IFN є комерційно доступним, наприклад, як Rebif® (фірма Serono), Avonex® (фірма Biogen) або Betaferon® (фірма Schering). За цим винаходом також віддається перевага застосуванню інтерферонів людського походження. Термін інтерферон, що вживається у цьому описі, охоплює також його солі, функціональні похідні, варіанти, аналоги та активні фрагменти.

Сполуки, використовувані у даному прикладі, також охоплюють відповідні таутомери, геометричні ізомери, оптично активні форми, наприклад, енантіомери, діастереомери, та рацемічні форми, а також фармацевтично прийнятні солі та фармацевтично активні похідні відповідних сполук. До фармацевтично прийнятних солей сполук, використовуваних у даному винаході, яким віддається перевага, належать солі з основами, одержані шляхом проведення реакції сполук із фармацевтично прийнятними основами, наприклад, такими, як N-метил-D-глюкамін, трометамін, лізин, аргінін, холін, карбонати, бікарбонати або гідроксиди натрію, калію або кальцію.

Даний винахід стосується застосування інгібіторів Glepp-1 для лікування аутоімунних та/або запальних розладів окремо або в поєднанні з додатковим лікарським засобом, ефективним при лікуванні аутоімунних та/або запальних розладів.

Будь-який з аутоімунних та/або запальних розладів охоплюється даним винаходом. До конкретних розладів належать: запальне кишкове захворювання, хвороба Крона, виразковий коліт, колагенозний коліт, лімфоцитарний коліт, диверсивний коліт, синдром подразненої кишки, нейрозапалення, в тому числі розсіяний склероз; первинний полірадикулоневрит (синдром Барре-Пійєна), хронічна запальна поліневропатія (CIPN), легеневі захворювання, в тому числі синдром гострої дихальної недостатності; захворювання суг-

любів і кісток, в тому числі остеоартрит та ревматоїдний артрит; захворювання печінки, в тому числі фіброз печінки, цироз печінки та хронічне захворювання печінки; фіброзні захворювання, в тому числі, вочовк, гломерулосклероз, генералізована склеродермія, фіброз шкіри, післяпроменевий фіброз та кістозний фіброз; судинні патології, в тому числі атеросклероз, кардіоміопатія та інфаркт міокарда; рестеноз; та дегенеративні захворювання центральної нервової системи, в тому числі бічний аміотрофічний склероз або запальні розлади шкіри, в тому числі склеродерма та псоріаз.

За одним із варіантів здійснення, сполуки за цим винаходом можуть бути застосовані для лікування запальних та/або аутоімунних захворювань, наприклад, демієлінізуючих захворювань, наприклад, розсіяного склерозу, окремо або в поєднанні з додатковими засобами, корисними для лікування аутоімунних захворювань.

Придатні додаткові засоби для лікування демієлінізуючих захворювань, вибирають із групи, яку складають такі сполуки:

(а) Інтерферони, наприклад, пегільовані або неpegільовані інтерферони, що вводяться, наприклад, підшкірним, внутрішньом'язовим або пероральним шляхами, причому перевага віддається β-інтерферону;

(b) глатирамер, наприклад, у формі ацетату;

(с) імунодепресанти з факультативним антипроліферативним або протипухлинним ефектом, наприклад, мітоксантрон, метотрексат, азатіоприн, циклофосамід, або стероїди, наприклад, метилпреднізолон, преднізон або дексаметазон, або засоби, що сприяють секреції стероїдів, наприклад, АСТН;

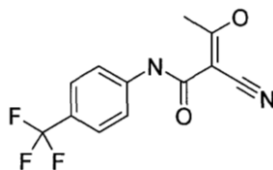
(d) інгібітори аденозин-деамінази, наприклад, кладрибін;

Інгібітори експресії VCAM-1 або антагоністи його ліганду, наприклад, антагоністи $\alpha 4/\beta 1$ -інтегрину VLA-4 та/або $\alpha 4$ - $\beta 7$ -інтегринів, наприклад, наталізумаб (ANTEGREN).

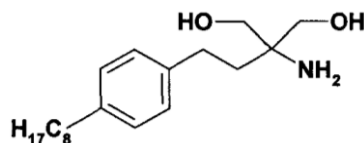
Rebif® (рекомбінантний β-інтерферон) є останньою розробкою в галузі інтерференової терапії розсіяного склерозу (MS) та забезпечує значний прогрес у такому лікуванні. Rebif® являє собою інтерферон β 1a (IFN), що виробляється з клітинних ліній ссавців. Було виявлено, що β-1a-інтерферон при підшкірному введенні тричі на тиждень є ефективним засобом лікування рецидивного розсіяного склерозу з періодичними ремісіями (RRMS). β-1a-інтерферон може давати позитивний ефект при довготривалому перебігу MS за рахунок зменшення кількості та тяжкості рецидивів та зниження тяжкості захворювання та активності захворювання, що характеризується показником MRI. Дозування β-IFN при лікуванні рецидивного MS за цим винаходом залежить від типу застосовуваного β-IFN.

Додаткові протизапальні засоби (зокрема, для лікування демієлінізуючих захворювань, наприклад, розсіяного склерозу) перелічені нижче:

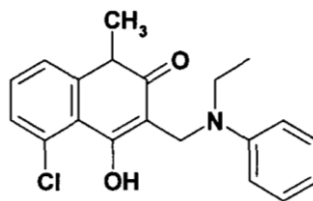
Додатковим протизапальним засобом є терифлуномід (Teriflunomide), розкритий у WO 02/080897.



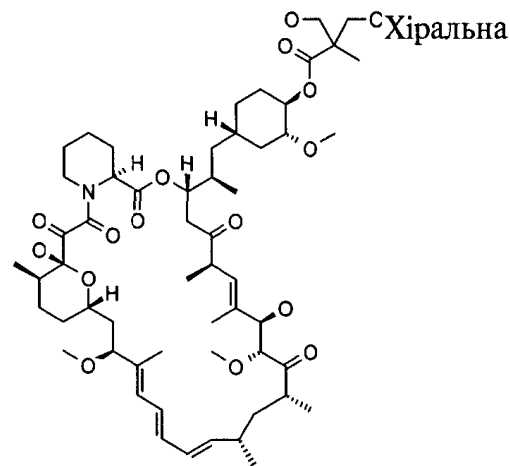
Ще одним додатковим протизапальним засобом є фінголімод (Fingolimod), розкритий у EP-727.406 та WO 2004/028251.



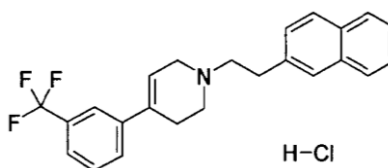
Ще одним додатковим протизапальним засобом є лакінімод (Laquinimod), розкритий у WO 99/55678.



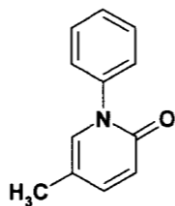
Ще одним додатковим протизапальним засобом є тензіролімус (Tensirolimus), розкритий у WO 02/28866.



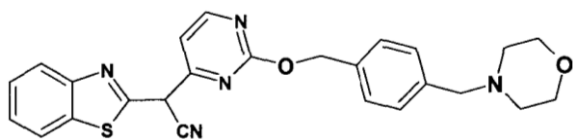
Ще одним додатковим протизапальним засобом є ксалипроден (Xaliprodone), розкритий у WO 98/48802.



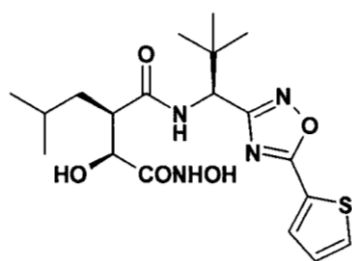
Ще одним додатковим протизапальним засобом є дескар-пірфенідон (Deskar Pirfenidone), розкритий у WO 03/068230.



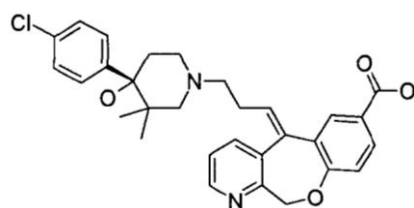
Ще одним додатковим протизапальним засобом є нижченаведене похідне бензотіазолу, розкрите у WO 01/47920.



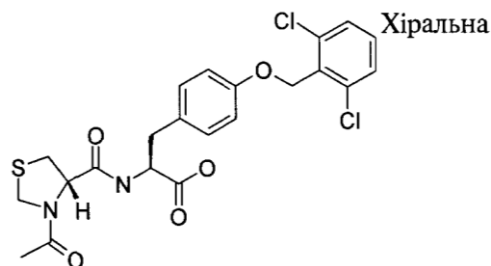
Ще одним додатковим протизапальним засобом є нижченаведене похідне гідроксамової кислоти, розкрите у WO 03/070711.



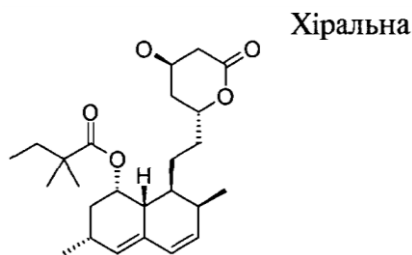
Ще одним додатковим протизапальним засобом є сполука MLN3897, розкрита у WO 2004/043965.



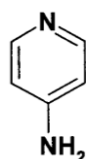
Ще одним додатковим протизапальним засобом є сполука CDP323, розкрита у WO 99/67230.



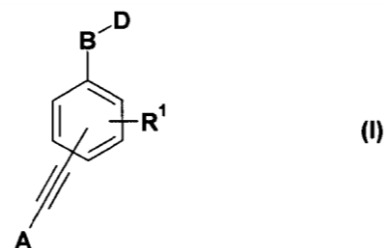
Ще одним додатковим протизапальним засобом є симвастатин (Simvastatin), розкритий у WO 01/45698.



Ще одним додатковим протизапальним засобом є фампридин (Fampridine), розкритий у US-5540938.



За першим варіантом здійснення інгібітор Glepp-1, який може бути застосований, являє собою карбонову кислоту Формули (I):



а також геометричні ізомери, оптично активні форми, наприклад, енантіомери, діастереомери, та рацематні форми, а також фармацевтично прийнятні солі та фармацевтично активні похідні відповідних сполук.

Сполуки, що відповідають Формулі (I), а також відповідні лікарські засоби описані у WO 2005/097773.

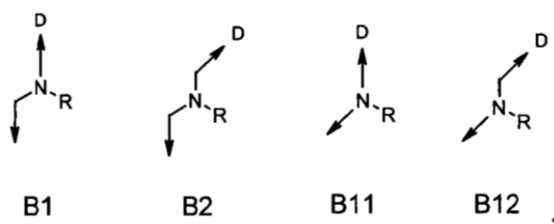
Замісники A, B, D та R¹ у Формулі (I) відповідають нижченаведеним визначенням:

A вибраний з групи, яку складають заміщений або незаміщений C₁-C₁₂-алкіл або C₁-C₈-алкіл, заміщений або незаміщений C₂-C₆-алкеніл, заміщений або незаміщений C₂-C₆-алкініл, заміщений або незаміщений C₂-C₆-алкіламін, заміщена або незаміщена C₁-C₆-алкілалкоксигрупа, заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений гетероарил, насичений або ненасичений заміщений або незаміщений C₃-C₈-циклоалкіл, заміщений або незаміщений гетероциклоалкіл, заміщений або незаміщений C₁-C₆-алкіларил, заміщений або незаміщений C₁-C₆-алкілгетероарил, заміщений або незаміщений C₂-C₆-алкеніларил, заміщений або незаміщений C₂-C₆-алкенілгетероарил, заміщений або незаміщений C₂-C₆-алкініларил, заміщений або незаміщений C₂-

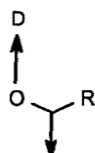
C₆-алкілгетероарил, заміщений або незаміщений C₁-C₆-алкілциклоалкіл, заміщений або незаміщений C₁-C₆-алкілгетероциклоалкіл, заміщений або незаміщений C₂-C₆-алкенілциклоалкіл, заміщений або незаміщений C₂-C₆-алкенілгетероциклоалкіл, заміщений або незаміщений C₂-C₆-алкілциклоалкіл, заміщений або незаміщений C₂-C₆-алкілгетероциклоалкіл. За варіантом здійснення, якому віддається перевага, А є C₄-C₆-алкіларил, зокрема, н-бутилфеніл.

R¹ вибраний з групи, яку складають Н, заміщений або незаміщений C₁-C₆-алкіл, заміщена або незаміщена C₁-C₆-алкоксигрупа, галоген. За конкретним варіантом здійснення, R¹ - Н.

В - будь-який з амінів, вибраних з групи, яку складають:

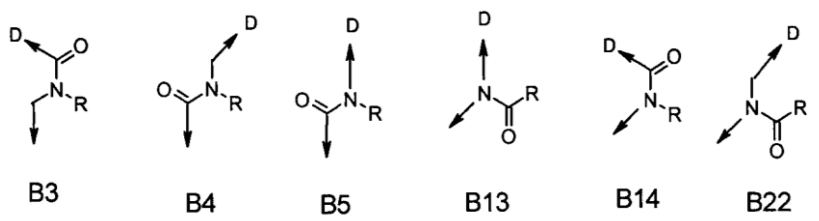


або простий ефір формули:

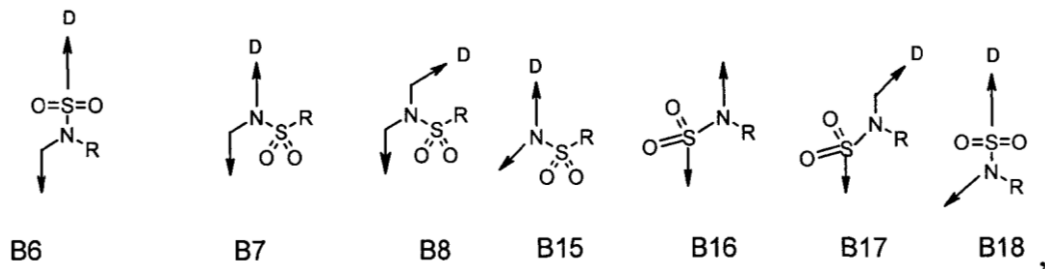


B10 ,

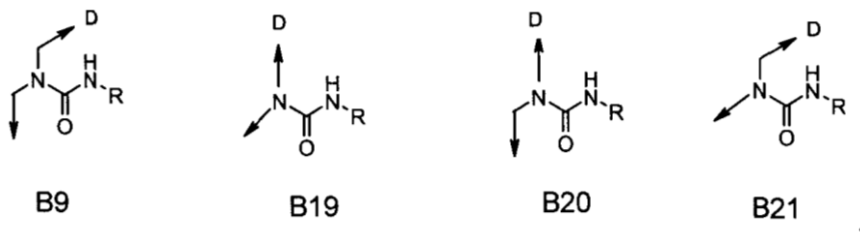
або карбоксамід, вибраний з групи, яку складають:



або сульфонамід, вибраний з групи, яку складають:

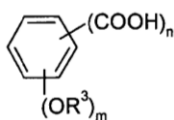


або сечовинна група, вибрана з групи, яку складають:



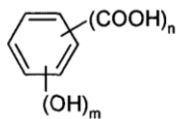
де D - будь-який із замісників, вибраних із нижченаведеної групи, яку складають D1, D2, D3,

29



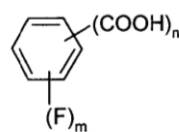
D1

94049



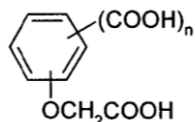
D2

30



D3

де m - ціле число, вибране з-посеред 0, 1 або 2, та n - ціле число, вибране з-посеред 1 або 2, та R^3 - H або C_1 - C_6 -алкіл; або D4



D4

де n - ціле число, вибране з-посеред 0 або 1, та

де R вибраний з групи, яку складають заміщений або незаміщений C_1 - C_{12} -алкіл або C_1 - C_8 -алкіл, заміщений або незаміщений C_2 - C_6 -алкеніл, заміщений або незаміщений C_2 - C_6 -алкініл, заміщена або незаміщена C_1 - C_6 -алкоксигрупа (в тому числі прості ефіри або прості поліефіри), заміщений або незаміщений C_1 - C_6 -алкіламін, заміщена або незаміщена C_1 - C_6 -алкілалкоксигрупа, заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений гетероарил, насичений або ненасичений заміщений або незаміщений C_3 - C_8 -циклоалкіл, заміщений або незаміщений гетероциклоалкіл, заміщений або незаміщений C_1 - C_6 -алкіларил (наприклад, бензил), заміщений або незаміщений C_1 - C_6 -алкілгетероарил, заміщений або незаміщений C_2 - C_6 -алкеніларил, заміщений або незаміщений C_2 - C_6 -алкенілгетероарил, заміщений або незаміщений C_2 - C_6 -алкініларил, заміщений або незаміщений C_2 - C_6 -алкінілгетероарил, заміщений або незаміщений C_1 - C_6 -алкілциклоалкіл, заміщений або незаміщений C_1 - C_6 -алкілгетероциклоалкіл, замі-

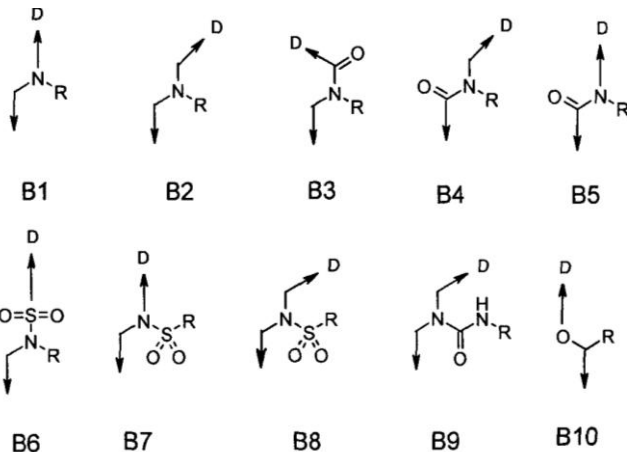
щений або незаміщений C_2 - C_6 -алкенілциклоалкіл, заміщений або незаміщений C_2 - C_6 -алкенілгетероциклоалкіл, заміщений або незаміщений C_2 - C_6 -алкінілциклоалкіл, заміщений або незаміщений C_2 - C_6 -алкінілгетероциклоалкіл.

Арильні або гетероарильні групи у R та A включають феніл, нафтил, фенантреніл, піроліл, фурил, тієніл, імідазоліл, піридил, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, піразоліл, 1,2,3-триазоліл, 1,2,4-триазоліл, 1,2,3-оксадіазоліл, бензо(1,2,5)оксадіазоліл, 1,2,4-оксадіазоліл, 1,2,5-оксадіазоліл, 1,3,4-оксадіазоліл, тетразоліл, 1,3,4-триазиніл, 1,2,3-триазиніл, бензопіримідиніл, бензодіоксоліл, бензофурил, [2,3-дигідро]бензофурил, ізобензофурил, бензотієніл, індазоліл, бензотриазоліл, ізобензотієніл, індоліл, ізоіндоліл, 3H-індоліл, бензімідазоліл, бензотіазоліл, бензоксазоліл, піридазиніл, піримідил, хінолізиніл, хіназолініл, фталазиніл, хіноксалініл, цинолініл, нафтиридиніл, хіноліл, ізохіноліл, тетразоліл, 5,6,7,8-тетрагідрохіноліл, 5,6,7,8-тетрагідроізохіноліл, пуриніл, птеридиніл, ксантеніл, бензохіноліл, оксоланіл, піролідиніл, піразолідиніл, 2H-бензо[d]1,3-діоксоленіл, інданіл, імідазолідиніл, 1,2,4-оксадіазолідиніл, 1,2,5-оксадіазолідиніл, 1,3,4-оксадіазолідиніл або ізоксазолідиніл.

За конкретним варіантом здійснення, арильними або гетероарильними групами є: феніл, піридил, піразоліл, бензодіоксоліл, бензофурил, бензотієніл, індазоліл.

Циклоалкільні групи у R та A включають, зокрема, циклопентан або циклогексил.

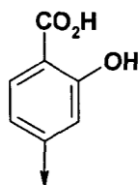
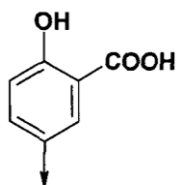
Додатковий конкретний варіант здійснення пропонує карбонову кислоту Формули (I), де B - будь-яка з груп



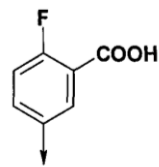
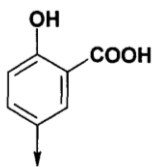
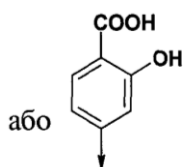
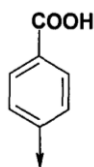
та за варіантом здійснення, якому віддається перевага, В - будь-який з-посеред В1 або В2 або В3.

За іншим конкретним варіантом здійснення, що відповідає Формулі (I), В - будь-яка з груп В12, В16, В17, В20 або В22.

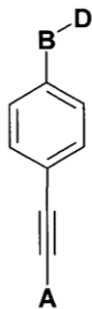
Додатковий конкретний варіант здійснення пропонує карбонову кислоту Формули (I), де D - будь-яка з груп:



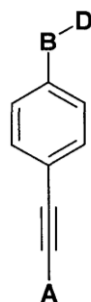
За додатковим конкретним варіантом здійснення D є



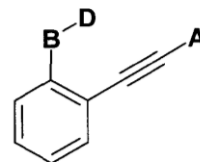
Додатковий конкретний варіант здійснення стосується сполуки Формули (Ia), де замісник етиніл-А знаходиться у пара-положенні, як показано нижче:



(Ia)



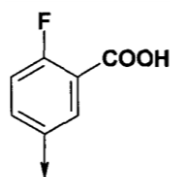
(Ib)



(Ic)

За конкретним варіантом здійснення запропонована карбонова кислота Формули (Ia), де А - арил, зокрема, заміщений або незаміщений феніл. Конкретний феніл може бути фенілом, заміщеним С₁-С₈-алкілом, за варіантом, якому віддається більша перевага, С₁-С₄-алкілом, галогеном або алкоксигрупою, наприклад, бутилом, трифторметилом або хлором.

Додатковий конкретний варіант здійснення стосується сполуки Формули (Ib) та Формули (Ic), де замісник етиніл-А знаходиться у пара-положенні або орто-положенні, як показано нижче



За ще одним додатковим конкретним варіантом здійснення R - С₄-С₆-алкіл, наприклад, гексил.

Перевага віддається тим сполукам Формули (I) за цим винаходом, де А - феніл, заміщений С₁-С₄-алкілом або галогеном; В - будь-який з-посеред В1, В2, В3, В12; R - заміщений або незаміщений С₄-С₆-алкіл, заміщений або незаміщений С₃-С₈-циклоалкіл, заміщений або незаміщений С₁-С₆-алкілциклоалкіл, наприклад, метил, заміщений С₃-С₈-циклоалкілом (наприклад, цикlopентильна або циклопропильна група); та D є

де А - С₁-С₆-алкіларил, тіазоліл; В - В1, В3, В4, В5, В11, В14, В18; R та D відповідають вищевизначеному визначенню.

Конкретні інгібітори Glepp-1, що відповідають Формулі (I), вибрані з групи, яку складають:

5-[(4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил)(гексил)аміно]-2-гідроксибензойна кислота;

5-[(4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил)(гексил)аміно]-2-фторбензойна кислота;

4-[(4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил)[2-(4-хлорфеніл)етил]аміно]метилбензойна кислота;

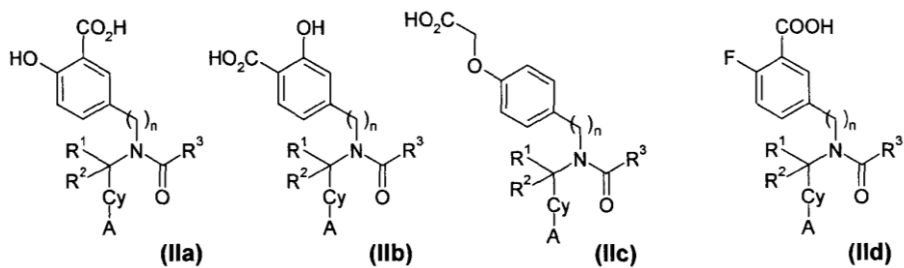
5-[(4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил)(3-фенілпропіл)аміно]-2-гідроксибензойна кислота;

5-[(4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил)(1-нафтилметил)аміно]-2-гідроксибензойна кислота;

5-((4-трет-бутилбензил){4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}аміно)-2-гідроксибензойна кислота;
 4-[(4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}(гексил)аміно]-2-гідроксибензойна кислота;
 2-фтор-5-{гексил[4-(фенілетиніл)бензил]аміно}бензойна кислота;
 5-[(4-[(4-хлорфеніл)етиніл]бензил}(гексил)аміно)-2-гідроксибензойна кислота;
 5-(гексил{4-[(4-метоксифеніл)етиніл]бензил}аміно)-2-гідроксибензойна кислота;
 5-[гексил(4-[(4-(трифторметил)феніл)етиніл]бензил)аміно]-2-гідроксибензойна кислота;
 5-[(4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}(циклопентилметил)аміно)-2-фторбензойна кислота;
 5-[(4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}(3,3-диметилбутил)аміно)-2-фторбензойна кислота;
 5-((циклопентилметил){4-[(4-метоксифеніл)етиніл]бензил}аміно)-2-гідроксибензойна кислота;
 5-[(4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}(етил)аміно)-2-фторбензойна кислота;
 5-(гексил{4-[(4-пропілфеніл)етиніл]бензил}аміно)-2-гідроксибензойна кислота;
 5-[(4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}(пентил)аміно)-2-фторбензойна кислота;
 5-[(4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}(метил)аміно)-2-фторбензойна кислота;
 5-[(4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}(циклопропілметил)аміно)-2-фторбензойна кислота;
 5-{бутил[4-(фенілетиніл)бензил]аміно}-2-фторбензойна кислота;
 2-фтор-5-[(4-(фенілетиніл)бензил)(пропіл)аміно]бензойна кислота;
 2-фтор-5-[(4-фторфеніл)етиніл]бензил}(гексил)аміно]бензойна кислота;
 2-фтор-5-(гексил{4-[(4-пропілфеніл)етиніл]бензил}аміно)бензойна кислота;
 5-[(4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил){(2-карбоксициклопропіл)метил}аміно]-2-фторбензойна кислота;

5-[(4-[(4-етилфеніл)етиніл]бензил}(гексил)аміно)-2-фторбензойна кислота;
 5-[(4-[(4-трет-бутилфеніл)етиніл]бензил}(гексил)аміно)-2-фторбензойна кислота;
 5-[(4-[(4-бутилфеніл)етиніл]феніл}(гексил)аміно)метил]-2-фторбензойна кислота;
 5-[(4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}(ізобутил)аміно)-2-фторбензойна кислота;
 5-[(1-[(4-бутилфеніл)етиніл]феніл)пентил]окси)-2-гідроксибензойна кислота;
 5-[(4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}(гексил)аміно]карбоніл)-2-гідроксибензойна кислота;
 5-[(4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензоїл}(гексил)аміно)метил]-2-гідроксибензойна кислота;
 5-[(2-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}(гексил)аміно]карбоніл)-2-гідроксибензойна кислота;
 4-((3-циклопентилпропіл){4-[(4-фторфеніл)етиніл]бензоїл}аміно)-2-гідроксибензойна кислота;
 4-[(4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензоїл}(3-циклопентилпропіл)аміно)-2-гідроксибензойна кислота;
 5-[(4-[(4-фторфеніл)етиніл]бензоїл}(гексил)аміно)метил]-2-гідроксибензойна кислота;
 5-[(4-[(4-хлорфеніл)етиніл]бензоїл}(гексил)аміно)метил]-2-гідроксибензойна кислота;
 5-[(4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}(гексил)аміно]карбоніл)-2-фторбензойна кислота;
 5-[(4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензоїл}(гексил)аміно)-2-фторбензойна кислота;
 5-[(4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензоїл}(гексил)аміно)метил]-2-фторбензойна кислота;
 4-[(4-[(4-хлорфеніл)етиніл]бензоїл}(3-циклопентилпропіл)аміно)-2-гідроксибензойна кислота.

За додатковим варіантом здійснення інгібітор Glepp-1 являє собою алкіларилкарбоксамід, що відповідає Формулі (II), вибраній з групи, яку складають Формула (IIa), Формула (IIb), Формула (IIc) та Формула (IId):



а також геометричні ізомери, оптично активні форми, наприклад, енантіомери, діастереомери, та рацематні форми, а також фармацевтично прийнятні солі та фармацевтично активні похідні відповідних сполук.

Сполуки, що відповідають Формулі (IIa), Формулі (IIb), Формулі (IIc) та Формулі (IId), а також відповідні лікарські засоби описані у WO 2005/012280.

У згаданих Формулах:

A - заміщений або незаміщений C₂-C₁₅-алкініл, заміщений або незаміщений C₂-C₆-алкініларил, заміщений або незаміщений C₂-C₆-алкінілгетероарил.

Sy - заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений гетероарил, заміщений або незаміщений C₃-C₈-циклоалкіл або заміщений або незаміщений гетероциклоалкіл.

Згадані арильні або гетероарильні групи у Sy включають феніл, нафтил, фенантреніл, піроліл, фурил, тієніл, імідазоліл, піридил, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, піразоліл, 1,2,3-триазоліл, 1,2,4-триазоліл, 1,2,3-оксадіазоліл, бензо(1,2,5)оксадіазоліл, 1,2,4-оксадіазоліл, 1,2,5-оксадіазоліл, 1,3,4-оксадіазоліл, тетразоліл, 1,3,4-триазиніл, 1,2,3-триазиніл, бензо-піримідиніл, бензофурил, [2,3-дигідро]бензофурил, ізобензофурил, бензотієніл, бензотриазоліл, ізобензотієніл, індоліл, ізоіндоліл, 3Н-індоліл, бензімідазоліл, бензотіазоліл, бензоксазоліл, піридазиніл, піримідил, хінолізиніл, хіназолініл, фталазиніл, хіноксалініл, цинолініл, нафтиридиніл, хіноліл, ізохіноліл, тетразоліл, 5,6,7,8-тетрагідрохіноліл, 5,6,7,8-тетрагідрізохіноліл, пуриніл, птеридиніл, ксантеніл, бензохіноліл, оксоланіл, піролідиніл, піразолідиніл, 2Н-бензо[d]1,3-діоксоленіл, інданіл, імідазолідиніл, 1,2,4-оксадіазолідиніл, 1,2,5-оксадіазолідиніл, 1,3,4-оксадіазолідиніл або ізоксазолідиніл.

За одним із варіантів здійснення, Sy - заміщений або незаміщений феніл. Також він охоплює такі групи, як діарил (наприклад, біфеніл), або дигетероарил, або арилгетероарил (наприклад, фенілтіазоліл або гетероариларил (наприклад, тіазолілфеніл).

n - 0 або 1.

кожний з R¹ та R² незалежно один від одного вибраний з групи, яку складають водень та заміщений або незаміщений C₁-C₆-алкіл. За одним із варіантів здійснення обидва R¹ та R² - водень.

R³ вибраний з групи, яку складають заміщений або незаміщений C₁-C₆-алкіл, заміщений або незаміщений C₂-C₆-алкеніл, заміщений або незамі-

щений C₂-C₆-алкініл, заміщена або незаміщена C₁-C₆-алкоксигрупа, заміщений або незаміщений C₁-C₆-алкіламін, заміщена або незаміщена C₁-C₆-алкілалкоксигрупа, заміщена або незаміщена C₁-C₆-алкілкарбоксигрупа, заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений гетероарил, заміщений або незаміщений насичений або ненасичений C₃-C₈-циклоалкіл, заміщений або незаміщений гетероциклоалкіл, ацильна група, заміщений або незаміщений C₁-C₆-алкіларил, заміщений або незаміщений C₁-C₆-алкілгетероарил, заміщений або незаміщений C₂-C₆-алкеніларил, заміщений або незаміщений C₂-C₆-алкенілгетероарил, заміщений або незаміщений C₂-C₆-алкініларил, заміщений або незаміщений C₂-C₆-алкінілгетероарил, заміщений або незаміщений C₁-C₆-алкілциклоалкіл, заміщений або незаміщений C₁-C₆-алкілгетероциклоалкіл, заміщений або незаміщений C₂-C₆-алкенілциклоалкіл, заміщений або незаміщений C₂-C₆-алкенілгетероциклоалкіл, заміщений або незаміщений C₂-C₆-алкінілциклоалкіл, заміщений або незаміщений C₂-C₆-алкінілгетероциклоалкіл.

За конкретним варіантом здійснення кожний із R¹ та R² - H, Sy - феніл, A - група формули -C≡C-R⁶, де R⁶ - феніл, C₁-C₁₂-алкілфеніл, C₂-C₆-алкенілфеніл, C₂-C₆-алкінілфеніл.

Конкретні інгібітори Glepp-1 вибирають із групи, яку складають:

4-[(4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил){3-циклопентилпропанол}аміно]-2-гідроксибензойна кислота;

5-[(4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил){циклогексилкарбоніл}аміно]-2-гідроксибензойна кислота;

5-[(4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил){гексанол}аміно]-2-гідроксибензойна кислота;

5-((4-трет-бутилбензоїл){4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}аміно)-2-гідроксибензойна кислота;

5-((біфеніл-4-ілкарбоніл){4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}аміно)-2-гідроксибензойна кислота;

5-[(4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил){3,3-диметилбутанол}аміно]-2-гідроксибензойна кислота;

5-((1,3-бензодіоксол-5-ілкарбоніл){4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}аміно)-2-гідроксибензойна кислота;

5-[(бензилокси)ацетил]{4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}аміно)-2-гідроксибензойна кислота;

5-[(4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил){4-гексилбензоїл}аміно]-2-гідроксибензойна кислота;

5-[(1-бензотієн-2-ілкарбоніл){4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}аміно)-2-гідроксибензойна кислота;

5-[(4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил){гексаноїл}аміно]метил}-2-гідроксибензойна кислота;

(4-[(4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил){гексаноїл}аміно]метил}-фенокси)оцтова кислота;

8-[(4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил){3-циклопентилпропаноїл}аміно]-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-карбонова кислота;

4-[(4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил){3-циклопентилпропаноїл}аміно]-метил}бензойна кислота;

5-[(4-[(4-хлорфеніл)етиніл]бензил){2-тієнілацетил}аміно]-2-гідроксибензойна кислота;

5-[(4-[(4-хлорфеніл)етиніл]бензил){2-тієнілацетил}аміно]-2-гідроксибензойна кислота;

5-[(4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил){3-циклопентилпропаноїл}аміно]-2-фторбензойна кислота;

5-[(4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил){3,3-диметилбутаноїл}аміно]-2-фторбензойна кислота;

4-[(4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил){циклогексилкарбоніл}аміно]-2-гідроксибензойна кислота;

4-[(4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил){гексаноїл}аміно]-2-гідроксибензойна кислота;

4-[(4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил){3-циклопентилпропаноїл}аміно]-2-фторбензойна кислота;

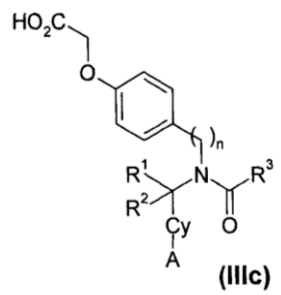
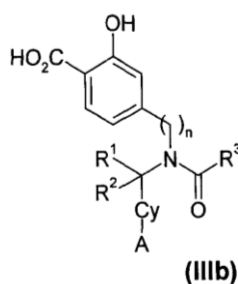
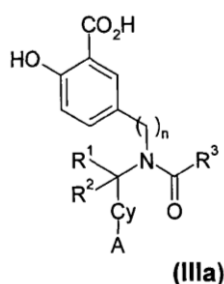
4-[(4-[(4-трет-бутилфеніл)етиніл]бензил){3-циклопентилпропаноїл}аміно]-2-гідроксибензойна кислота;

4-[(3-циклопентилпропаноїл){4-[(4-пропоксифеніл)етиніл]бензил}аміно]-2-гідроксибензойна кислота;

4-[(3-циклопентилпропаноїл){4-[(4-пропілфеніл)етиніл]бензил}аміно]-2-гідроксибензойна кислота;

5-[(4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил){3-циклопентилпропаноїл}аміно]метил}-2-гідроксибензойна кислота.

За додатковим варіантом здійснення інгібітор Glepp-1 являє собою арилдикарбоксамід, що відповідає Формулі (III), вибраній з групи, яку складають Формула (IIIa), Формула (IIIb) та Формула (IIIc):



а також геометричні ізомери, оптично активні форми, наприклад, енантіомери, діастереомери, та рацематні форми, а також фармацевтично прийнятні солі та фармацевтично активні похідні відповідних сполук.

Сполуки, що відповідають Формулі (IIIa), Формулі (IIIb) та Формулі (IIIc), а також відповідні лікарські засоби описані у WO 2005/011685.

У згаданих Формулах:

A - амінокарбоніл формули -CO-NHR⁶, де R⁶ — C₆-C₁₅-алкіл, C₂-C₁₅-алкеніл, C₂-C₁₅-алкініл, C₃-C₈-циклоалкіл, C₁-C₆-алкіл-C₃-C₈-циклоалкіл, феніл, C₁-C₁₂-алкілфеніл, C₂-C₆-алкенілфеніл, C₂-C₆-алкінілфеніл.

Su - заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений гетероарил, заміщений або незаміщений арилгетероарил, заміщений або незаміщений гетероариларил, заміщений або незаміщений ариларил, заміщений або незаміщений циклоалкіл чи заміщений або незаміщений гетероцикл.

Такі арили або гетероарили включають феніл, нафтил, фенантреніл, піроліл, фурил, тієніл, іміда-

золіл, піридил, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, піразоліл, 1,2,3-триазоліл, 1,2,4-триазоліл, 1,2,3-оксадіазоліл, бензо(1,2,5)оксадіазоліл, 1,2,4-оксадіазоліл, 1,2,5-оксадіазоліл, 1,3,4-оксадіазоліл, тетразоліл, 1,3,4-триазиніл, 1,2,3-триазиніл, бензопіримідиніл, бензофурил, [2,3-дигідро]бензофурил, ізобензофурил, бензотієніл, бензотриазоліл, ізобензотієніл, індоліл, ізоіндоліл, 3Н-індоліл, бензімідазоліл, бензотіазоліл, бензоксазоліл, піридазиніл, піримідил, хінолізиніл, хіназолініл, фталазиніл, хіноксалініл, цинолініл, нафтиридиніл, хіноліл, ізохіноліл, тетразоліл, 5,6,7,8-тетрагідрохіноліл, 5,6,7,8-тетрагідроізохіноліл, пуриніл, птеридиніл, ксантеїніл, бензохіноліл, оксоланіл, піролідиніл, піразолідиніл, 2Н-бензо[d]1,3-діоксоленіл, інданіл, імідазолідиніл, 1,2,4-оксадіазолідиніл, 1,2,5-оксадіазолідиніл, 1,3,4-оксадіазолідиніл або ізоксазолідиніл.

За одним із варіантів здійснення Su - заміщений або незаміщений феніл, заміщений або незаміщений тіазоліл, заміщений або незаміщений

фенілтіазоліл, заміщений або незаміщений тіазолілфеніл.

n - 0 або 1.

Кожний з R^1 та R^2 незалежно один від одного вибраний з групи, яку складають водень та заміщений або незаміщений C_1 - C_6 -алкіл. За одним із варіантів здійснення обидва R^1 та R^2 - водень.

R^3 вибраний з групи, яку складають заміщений або незаміщений C_1 - C_6 -алкіл, заміщений або незаміщений C_2 - C_6 -алкеніл, заміщений або незаміщений C_2 - C_6 -алкініл, заміщена або незаміщена C_1 - C_6 -алкоксигрупа, заміщений або незаміщений C_1 - C_6 -алкіламін, заміщена або незаміщена C_1 - C_6 -алкілалкоксигрупа, заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений гетероарил, заміщений або незаміщений насичений або ненасичений C_3 - C_8 -циклоалкіл, заміщений або незаміщений гетероциклоалкіл, ацильна група, заміщений або незаміщений C_1 - C_6 -алкіларил, заміщений або незаміщений C_1 - C_6 -алкілгетероарил, заміщений або незаміщений C_2 - C_6 -алкеніларил, заміщений або незаміщений C_2 - C_6 -алкенілгетероарил, заміщений або незаміщений C_2 - C_6 -алкініларил, заміщений або незаміщений C_2 - C_6 -алкінілгетероарил, заміщений або незаміщений C_1 - C_6 -алкілциклоалкіл, заміщений або незаміщений C_1 - C_6 -алкілгетероциклоалкіл, заміщений або незаміщений C_2 - C_6 -алкенілциклоалкіл, заміщений або незаміщений C_2 - C_6 -алкенілгетероциклоалкіл, заміщений або незаміщений C_2 - C_6 -алкінілциклоалкіл, заміщений або незаміщений C_2 - C_6 -алкінілгетероциклоалкіл.

За конкретним варіантом здійснення кожний з R^1 та R^2 - H, Cy вибраний з групи, яку складають феніл, тіазоліл, фенілтіазоліл, тіазолілфеніл, та R^6 вибраний з групи, яку складають C_8 - C_{12} -алкіл, C_1 - C_4 -алкілфеніл, який може бути заміщений C_1 - C_6 -алкілом або феноксигрупою.

Конкретні інгібітори Glepp-1 вибирають із групи, яку складають:

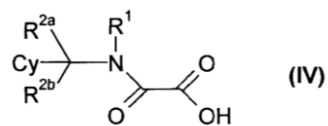
5-[(3-циклопентилпропаноїл)(4-[(4-феноксibenзил)аміно]карбоніл)-бензил)аміно]-2-гідроксибензойна кислота;

5-[(4-ціанобензоїл)[2-(4-[(4-пентилбензил)аміно]карбоніл)феніл]-1,3-тіазол-4-іл)метил)аміно]-2-гідроксибензойна кислота;

(4-[(2-(4-[(4-пентилбензил)аміно]карбоніл)феніл)-1,3-тіазол-4-іл)метил](3-фенілпропаноїл)аміно]метил}фенокси)оцтова кислота;

(4-[(2-(4-[(октиламіно)карбоніл)феніл]-1,3-тіазол-4-іл)метил](3-фенілпропаноїл)аміно]метил}фенокси)оцтова кислота.

За ще одним додатковим варіантом здійснення інгібітор Glepp-1 являє собою похідне метиленаміду Формули (IV):



а також геометричні ізомери, оптично активні форми, наприклад, енантіомери, діастереомери, та рацематні форми, а також фармацевтично прийнятні солі та фармацевтично активні похідні відповідних сполук.

Сполуки, що відповідають Формулі (IV), а також відповідні лікарські засоби описані у WO 03/064376.

У згаданій Формулі:

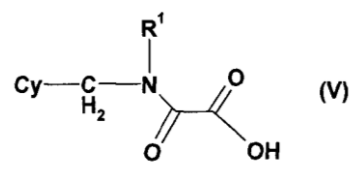
R^1 вибраний з групи, яку складають заміщений або незаміщений C_1 - C_{12} -алкіл, заміщений або незаміщений C_2 - C_{12} -алкеніл, заміщений або незаміщений C_1 - C_{12} -алкініл, заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений гетероарил, заміщений або незаміщений C_3 - C_8 -циклоалкіл або гетероциклоалкіл, заміщений або незаміщений C_1 - C_{12} -алкіларил чи заміщений або незаміщений C_1 - C_{12} -алкілгетероарил, заміщений або незаміщений C_2 - C_{12} -алкеніларил або -гетероарил, заміщений або незаміщений C_2 - C_{12} -алкініларил або -гетероарил.

Кожний з R^{2a} та R^{2b} незалежно від іншого вибраний з групи, в яку входять або яку складають H та заміщений або незаміщений C_1 - C_{12} -алкіл.

Cy - заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений гетероарил, заміщений або незаміщений циклоалкіл чи заміщений або незаміщений гетероцикл.

За конкретним варіантом здійснення кожний з R^{2a} та R^{2b} - H; R^1 - група - $CA_1A_2A_3$, де A_1 , A_2 , A_3 - водень, метил, етил, пропіл, феніл або тієніл, функціонально заміщений ціаногрупою, галоген, метоксигрупа, гідроксил, феноксигрупа, - NO_2 , трифторметил; та Cy - тієніл, феніл або біфеніл, заміщений групами - SO_2R^3 , - $CO-NR^3R^{3'}$, де $R^{3'}$ - H, та R^3 - C_7 - C_{15} -алкіл, зокрема, C_8 - C_{15} -алкіл, та більш конкретно додецил, який може бути заміщений галогеном, за умови, що щонайменше два з A_1 , A_2 , A_3 не є воднем або метилом, етилом, пропілом.

За додатковим конкретним варіантом здійснення інгібітор Glepp-1 являє собою сполуку Формули (V):



а також геометричні ізомери, оптично активні форми, наприклад, енантіомери, діастереомери, та рацематні форми, а також фармацевтично прийнятні солі та фармацевтично активні похідні відповідних сполук.

Сполуки, що відповідають Формулі (V), а також відповідні лікарські засоби описані у WO 03/064376.

У згаданій Формулі:

R^1 вибраний з групи, яку складають феніл, бензил, фенетил, 1-метилбензил, який може бути заміщений C_1 - C_6 -алкілом або циклоалкілом;

Cy - феніл або біфеніл, заміщений замісником, вибраним із групи, яку складають - $NH-CO-R^3$, - $CO-$

NH-R³, або оксадіазол, заміщений групою R³, де R³ - C₇-C₁₅-алкіл, зокрема, C₈-C₁₅-алкіл та більш конкретно додецил.

Конкретні інгібітори Glepp, що відповідають Формулі (IV) та Формулі (V), вибирають із групи, яку складають:

{{4-[(4-гексилфеніл)етиніл]бензил}[4-(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота;

(бензил{4-[(пентадециламіно)карбоніл]бензил}аміно)(оксо)оцтова кислота;
 {[1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-піперидиніл]метил}{4-[(додециламіно)карбоніл]бензил}аміно)(оксо)оцтова кислота;
 оксо{[4-[(9E)-9-тетрадеценіламіно]бензил}[4-(трифторметил)бензил]аміно}оцтова кислота;
 оксо{[4-(трифторметил)бензил][4-(3-ундецил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бензил]аміно}оцтова кислота;
 оксо{[4-(тетрадец-1-інілбензил)[4-(трифторметил)бензил]аміно}оцтова кислота;
 {(4-додец-1-інілбензил)[4-(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота;

оксо{[1-4-(трифторметил)феніл]етил}[4-(3-ундецил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бензил]аміно}оцтова кислота;

[(2-бутил-1-бензофуран-3-іл)метил]{4-[(додециламіно)карбоніл]бензил}аміно}(оксо)оцтова кислота;

{[4-[(4-октилфеніл)етиніл]карбоніл]бензил}[4-(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота;

{циклопентил[4-(трифторметил)феніл]метил}[4-(тридеканоїламіно)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота;

оксо{[4-(трифторметил)бензил][4-(3-ундецил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-1-нафтил]метил}аміно}оцтова кислота;

{циклопентил[4-(трифторметил)феніл]метил}[4-(3-ундецил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота;

[(2-(3-хлорфеніл)етил){4-[(1Z)-дец-1-еніл]бензил}аміно}(оксо)оцтова кислота;

{[2-(3-хлорфеніл)етил][4-(3-ундецил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота;

оксо{[(1R)-1-[4-(трифторметил)феніл]етил][4-(3-ундецил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бензил]аміно}оцтова кислота;

оксо{[4-(трифторметил)феніл][4-(3-ундецил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бензил]аміно}оцтова кислота;

оксо{[(1S)-1-[4-(трифторметил)феніл]етил][4-(3-ундецил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бензил]аміно}оцтова кислота;

((4-дец-1-інілбензил){1-4-(трифторметил)феніл]етил}аміно)(оксо)оцтова кислота;

{[1-метил-1-[4-(трифторметил)феніл]етил][4-(3-ундецил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота;

{{[4-(додецилокси)-1-нафтил]метил}[4-(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота;

((4-дец-1-інілбензил){1-метил-1-[4-(трифторметил)феніл]етил}аміно)(оксо)оцтова кислота;

{(4-дец-1-інілбензил)[4-(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота;

оксо{[4-(трифторметил)бензил][3-(3-ундецил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бензил]аміно}оцтова кислота;

{[4-(додецилбензил)[4-(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота;

{(3,5-дихлорбензил)[4-(тридеканоїламіно)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота;

{[4-[(4-октилфеніл)етиніл]бензил][4-(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота;

оксо{[4-(трифторметил)бензил][4-(5-ундецил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)бензил]аміно}оцтова кислота;

{[4-[2-(4-октилфеніл)етил]бензил][4-(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота;

{[4-[(4-гептилокси)феніл]етиніл]бензил}[4-(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота;

{[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил][4-(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота;

[[2-(3-хлорфеніл)етил][4-додец-1-інілбензил]аміно}(оксо)оцтова кислота;

{[4-[(4-бензилокси)феніл]етиніл]бензил}[4-(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота;

{[4-[2-(4-гексилфеніл)етил]бензил][4-(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота;

{[4-[2-(4-гексилфеніл)етил]бензил][4-(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота;

{[4-(11-гідроксіундецил)бензил][4-(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота;

{(4-додец-1-інілбензил)[4-(трифторметил)феніл]аміно}(оксо)оцтова кислота;

{[4-[(4-октилбензоїл)аміно]бензил][4-(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота;

{[(3-дец-1-ініл-1-бензофуран-5-іл)метил][4-(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота;

{[(3-додец-1-ініл-1-бензофуран-5-іл)метил][4-(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота;

оксо{[(3-[(4-пропілфеніл)етиніл]-1-бензофуран-5-іл)метил][4-(трифторметил)бензил]аміно}оцтова кислота;

[(4-додец-1-інілбензил)(4-фторбензил)аміно}(оксо)оцтова кислота;

[біс(4-окт-1-інілбензил)аміно}(оксо)оцтова кислота

{[(6-додец-1-інілпіридин-3-іл)метил][4-(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота;

{[(4-додец-1-ініл-1-нафтил)метил][4-(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота;

{[1-(3-хлорфеніл)-1-метилетил]{4-[(4-гексилфеніл)етиніл]бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота;

оксо{[4-(трифторметил)бензил] [4-(4-ундецил-1,3-тіазол-2-іл)бензил]аміно}оцтова кислота;

{4-[(4-гексилфеніл)етиніл]бензил]{1-метил-1-[4-(трифторметил)феніл]етил]аміно}-(оксо)оцтова кислота;

{[4-(5-циклогексилпент-1-ініл)бензил] [4-(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота;

{3-[(4-гексилфеніл)етиніл]бензил}[4-(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота;

{(4-дец-1-інілбензил)[4-(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота.

Додатковими інгібіторами Glepp-1, які неявно описані у WO 03/064376, є:

{(4-додец-1-ін-1-ілфеніл)[4-(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота;

{(3-хлорбензил)[4-[(4-гексилфеніл)етиніл]бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота;

{4-[(4-гексилфеніл)етиніл]бензил}[2-(трифторметил)бензил]аміно}-(оксо)оцтова кислота;

{(4-хлорбензил)[4-[(4-гексилфеніл)етиніл]бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота;

{2-[(4-гексилфеніл)етиніл]бензил}[4-(трифторметил)бензил]аміно}-(оксо)оцтова кислота;

{4-(11-фторундец-1-ін-1-іл)бензил}[4-(трифторметил)бензил]аміно}-(оксо)оцтова кислота;

{(4-нон-1-ін-1-ілбензил)[4-(трифторметил)бензил]аміно}(оксо)оцтова кислота;

{4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил]{1-метил-1-[4-(трифторметил)феніл]-етил]аміно}(оксо)оцтова кислота;

{4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}(дифенілметил)аміно}(оксо)оцтова кислота;

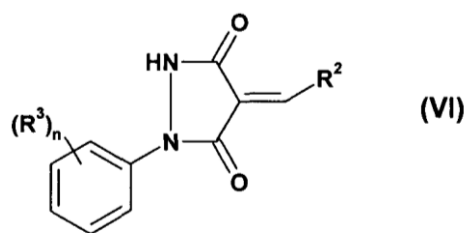
{4-[(4-гексилфеніл)етиніл]феніл}[4-(трифторметил)бензил]аміно}-(оксо)оцтова кислота;

оксо{4-[(4-пентилфеніл)етиніл]бензил}[4-(трифторметил)бензил]аміно}оцтова кислота;

{4-[(4-гептилфеніл)етиніл]бензил}[4-(трифторметил)бензил]аміно}-(оксо)оцтова кислота;

5-[(карбоксикарбоніл)(4-дец-1-ін-1-ілбензил)аміно]-2-гідроксibenзойна кислота.

Інші додаткові інгібітори Glepp-1 можуть бути вибрані з-посеред сполук Формули (VI)

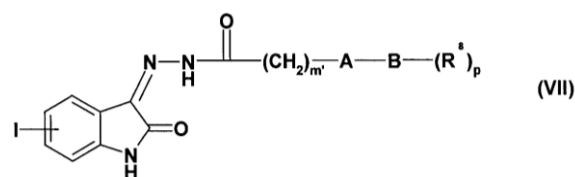


а також геометричних ізомерів, оптично активних форм, наприклад, енантіомерів, діастереомерів, та рацематних форм, а також фармацевтично прийнятних солей та фармацевтично активних похідних відповідних сполук.

Сполуки, що відповідають Формулі (VI), а також їх виготовлення описано у WO 02/102359.

У Формулі (VI), R² - незаміщений або заміщений феніл, конденсований з арилом або гетероарилом, або R² - незаміщений або заміщений тієніл або незаміщений або заміщений фураніл, R³ - йод чи незаміщений або заміщений феніл, n - ціле число 0-4, за варіантом, якому віддається перевага, - 1.

Інші додаткові інгібітори Glepp-1 можуть бути вибрані з-посеред сполук Формули (VII)



а також геометричних ізомерів, оптично активних форм, наприклад, енантіомерів, діастереомерів, та рацематних форм, а також фармацевтично прийнятних солей та фармацевтично активних похідних відповідних сполук.

Сполуки, що відповідають Формулі (VII), а також їх виготовлення описано у WO 03/037328.

У Формулі (VII), m' - 0, 1 або 2 та p - ціле число від 1 до 3.

A - O або зв'язок, B вибраний з групи, яку складають заміщений або незаміщений арилен, заміщений або незаміщений гетероарилен, заміщений або незаміщений гетероциклоалкілен чи заміщений або незаміщений циклоалкілен, крім того, B - заміщений або незаміщений феніл.

R⁸ вибраний з групи, в яку входять або яку складають H, галоген, гідроксил, ацил, аміногрупа, карбоксил, ціано-, нітрогрупа, незаміщений або заміщений C₁-C₆-алкіл, незаміщений або заміщений C₂-C₆-алкеніл, незаміщений або заміщений C₂-C₆-алкініл, незаміщений або заміщений C₁-C₆-алкілкарбоксигрупа, незаміщений або заміщений C₁-C₆-алкілацил, незаміщений або заміщений C₁-C₆-алкілалкоксикарбоніл, незаміщений або заміщений C₁-C₆-алкіламінокарбоніл, незаміщений або заміщений C₁-C₆-алкілацилоксигрупа, ациламіногрупа, незаміщений або заміщений C₁-C₆-алкілациламіногрупа, уреїдогрупа, незаміщений або заміщений C₁-C₆-алкілуреїдогрупа, незаміщений або заміщений C₁-C₆-алкілкарбамат, незаміщений

або заміщена C_1 - C_6 -алкіламіногрупа, C_1 - C_6 -алкоксигрупа, незаміщена або заміщена C_1 - C_6 -алкілалкоксигрупа, сульфаніл, незаміщений або заміщений C_1 - C_6 -алкілсульфаніл, сульфініл, незаміщений або заміщений C_1 - C_6 -алкілсульфініл, сульфоніл, сульфоніламіногрупа, незаміщений або заміщений C_1 - C_6 -алкілсульфоніл, незаміщений або заміщений C_1 - C_6 -алкілсульфоніламіноарил, заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений гетероарил, незаміщений або заміщений C_3 - C_8 -циклоалкіл або гетероциклоалкіл, незаміщений або заміщений C_1 - C_6 -алкіларил, незаміщений або заміщений C_1 - C_6 -алкілгетероарил, незаміщений або заміщений C_2 - C_6 -алкеніларил або -гетероарил, незаміщений або заміщений C_2 - C_6 -алкініларил або -гетероарил.

Додатковий аспект даного винаходу пропонує застосування інгібітора Glepp-1 для лікування аутоімунних та/або запальних розладів.

Ще один додатковий аспект даного винаходу пропонує інгібітори Glepp-1 для лікування аутоімунних та/або запальних розладів.

Інгібітори Glepp можна ідентифікувати методами випробувань, описаними нижче (випробування зв'язування Glepp-1 (проба *in vitro*)).

При застосуванні як лікарські засоби інгібітори Glepp-1 за даним винаходом як правило, вводяться в організм у формі фармацевтичних композицій. Таким чином, фармацевтичні композиції, які містять сполуку Формули (I), Формули (II), Формули (III), Формули (IV), Формули (V), Формули (VI) та Формули (VII) та фармацевтично прийнятний носій, розріджувач або наповнювач, також охоплюються цим винаходом. Фахівцям у галузі відоме усе різноманіття таких носіїв, розріджувачів або наповнювачів, придатних для виготовлення фармацевтичних композицій.

Такі фармацевтичні композиції можна виготовляти способами, добре відомими у фармацевтичній галузі, і містять щонайменше одну активну сполуку. Як правило, сполуки за цим винаходом застосовуються у фармацевтично активній кількості. Конкретну кількість сполуки, яку вводять в організм пацієнта, у типових випадках визначає лікар з урахуванням релевантних обставин, у тому числі патологічного стану, який підлягає лікуванню, обраного способу введення, конкретної застосовуваної сполуки, віку, маси тіла та реакції конкретного пацієнта, тяжкості симптомів захворювання тощо.

Сполуки за цим винаходом спільно зі звичайно застосовуваними допоміжними речовинами, носіями, розріджувачами або наповнювачами можуть бути перетворені у форми фармацевтичних композицій та їх дозованих одиниць, і в таких формах можуть застосовуватися у вигляді твердих препаратів, наприклад, таблеток або заповнених капсул, або рідин, наприклад, розчинів, суспензій, емульсій, еліксирів або капсул, заповнених такими рідинами (усі вищезгадані форми для перорального застосування), або у вигляді стерильних ін'єкційних розчинів для парентерального застосування (в тому числі для підшкірного введення). Такі фармацевтичні композиції та дозовані одиниці можуть містити інгредієнти у звичайних співвідношеннях, у комбінаціях із додатковими активними сполуками

або речовинами або без них, при цьому такі дозовані одиниці можуть містити будь-яку відповідну ефективну кількість активного інгредієнта, співмірну з призначеним для застосування діапазоном добових доз.

Фармацевтичні композиції за цим винаходом можна вводити в організм пацієнта різноманітними способами, в тому числі пероральним, ректальним, черезшкірним, підшкірним, внутрішньовенним, внутрішньом'язовим та назальним шляхами. Композиції для перорального застосування можуть мати форму недозованих рідких розчинів або суспензій або недозованих порошків. Проте частіше такі композиції постачаються у формі дозованих одиниць для полегшення точного дозування. Термін "дозовані одиниці" означає фізично дискретні одиниці, придатні як одиничні дози для людей та інших ссавців, причому кожна одиниця містить заздалегідь визначену кількість активної речовини, розраховану на досягнення бажаного терапевтичного ефекту, у поєднанні з придатним фармацевтичним наповнювачем. До типових дозованих одиниць належать попередньо заповнені відміряною кількістю рідини ампули або шприци та пілулі, таблетки, капсули тощо у випадку твердих композицій. У таких композиціях карбонова кислота за цим винаходом є, як правило, неосновним компонентом (від приблизно 0,1% (мас.) до приблизно 50% (мас), відповідно до варіанта, якому віддається перевага, - від приблизно 1% (мас.) до приблизно 40% (мас.)), а решту складають різноманітні носії та технологічні допоміжні речовини, що сприяють виготовленню бажаної лікарської форми.

Рідкі форми, придатні для перорального застосування, можуть включати придатний водний або неводний носій з буферними домішками, суспензаторами та диспергаторами, барвниками, ароматизаторами тощо. Тверді форми можуть включати, наприклад, будь-який з перелічених нижче інгредієнтів або сполук аналогічної природи: в'язуче, наприклад, мікрокристалічну целюлозу, трагантиву камедь або желатин; наповнювач, наприклад, крохмаль або лактозу; розпушувальну речовину, наприклад, альгінову кислоту, Primogel або кукурудзяний крохмаль; змашувальний агент, наприклад, стеарат магнію; ковзний агент, наприклад, колоїдний діоксид кремнію; підсолоджувач, наприклад, сахарозу або сахарин; або смакоароматичну домішку, наприклад, м'яту, метилсаліцилат або цитрусовий ароматизатор.

Композиції для ін'єкцій у типових випадках виготовляють на основі стерильного сольового розчину для ін'єкцій або сольового розчину з фосфатним буфером, або інших носіїв для ін'єкцій, відомих у галузі. Як вказано вище, сполуки Формули (I), Формули (II), Формули (III), Формули (IV), Формули (V), Формули (VI) та Формули (VII) у таких композиціях є, як правило, неосновним компонентом, вміст якого часто лежить у межах від 0,05% (мас.) до 10% (мас), а решту складає носій для ін'єкцій тощо.

Вищезгадані компоненти для композицій, призначених для перорального застосування або для ін'єкцій, є лише типовими прикладами. Додаткові

матеріали та способи виготовлення тощо можна знайти у монографії «Фармацевтичні науки» (Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition, 2000, Marck Publishing Company, Easton, Pennsylvania (наприклад, у Частині 5), яку включено до цього опису шляхом посилання.

Сполуки за цим винаходом можна застосовувати також у формах із модифікованим вивільненням або у системах постачання лікарських речовин із тривалим вивільненням. Опис типових матеріалів із модифікованим вивільненням також можна знайти у включених матеріалах у монографії «Фармацевтичні науки» (Remington's Pharmaceutical Sciences).

Приклад 1: Біологічні випробування

Нижче описано випробування, які уможливають ідентифікацію інгібіторів Glepp-1. Описано також приклади випробувань, які підтверджують протизапальний ефект інгібіторів Glepp-1.

Сполуки Формули (I), Формули (II), Формули (III), Формули (IV), Формули (V), Формули (VI) та Формули (VII) можна піддавати таким випробуванням:

- (1) випробування зв'язування Glepp-1 (in vitro):
- (2) випробування in vitro: функціональний ефект у клітинах. Вплив на індукований MCP-1 хемотаксис у клітинах THP-1;
- (3) рекрутмент лімфоцитів під впливом тіогліколяту (модель запалення in vivo):
- (4) колаген-індукований артрит (CIA) у мишей (модель запалення in vivo):
- (5) контактна гіперчутливість (CHS, що є моделлю запалення шкіри, опосередкованого Т-клітинами);
- (6) EAE (модель MS in vivo):
- (7) Виразковий коліт.
- (1) Випробування зв'язування Glepp-1 (проба in vitro)

Випробування для визначення активності досліджуваних сполук як інгібіторів РТР добре відомі фахівцям у галузі. Нижче описано приклад такого випробування:

Метою проби на фермент РТР є визначення ступеня інгібування Glepp-1 у присутності досліджуваної сполуки. Це інгібування характеризується значеннями IC_{50} , які позначають концентрацію досліджуваної сполуки, необхідну для досягнення інгібування 50% Glepp-1 при застосуванні вказаної нижче концентрації DiFMUP - субстрату Glepp-1:

30 мкМ DiFMUP для GLEPP-1.

а) клонування РТР

Клонування та експресування каталітичної ділянки, наприклад, Glepp-1, можна виконувати, як

описано Вехлі та ін. (S. Wachli et al.: J. Biol. Chem. 2000, 275(13), pp. 9792-9796.

б) Матеріали та способи

Випробування із застосуванням DiFMUP уможливорює спостереження опосередковане Glepp-1 дефосфорилування DiFMUP (6,8-дифтор-4-метилумбелліферилфосфату), який є субстратом Glepp-1, з утворенням стабільного продукту гідролізу, тобто DiFMU (6,8-дифтор-7-гідроксикумарину). Внаслідок його досить низького значення pK_a та високого квантового виходу, DiFMU забезпечує вимірювання активності як кислотної, так і лужної фосфатази з високою чутливістю.

Випробування виконували у форматі 96-лункового планшета, використовуючи каталітичний скелет людського рекомбінантного Glepp-1 як фермент

6,8-дифтор-4-метилумбелліферилфосфат (DiFMUP, продукт фірми Molecular Probes, D-6567) як субстрат. Сполуки, що підлягали дослідженню, розчиняли у 100% DMSO у концентрації 2 мМ. Послідовні розведення випробовуваних сполук (для одержання концентрацій 100 мкМ, 30 мкМ, 10 мкМ, 3 мкМ, 1 мкМ, 0,3 мкМ, 0,1 мкМ, 0,03 мкМ, 0,01 мкМ, 0,001 мкМ) виконували вручну із застосуванням 60% DMSO. У кожну лунку чорного 96-лункового планшета Costar вносили 8 мкл розведеної сполуки або носія (60% DMSO = контроль). До розведень сполуки або носія (розподілених по лунках чорного 96-лункового планшета Costar) додавали 42 мкл людського рекомбінантного фермента Glepp-1, розведеного у випробувальному буфері (20 мМ Tris-HCl, pH 7,5, 0,01% IGEPAL CA-630, 0,1 мМ етилендіамінтетраоцтова кислота, 1 мМ DL-дитіотреїтол), а потім 50 мкл DiFMUP, розведеного у випробувальному буфері. Реакцію продовжували 30 хв при кімнатній температурі, після чого вимірювали флуоресценцію (інтегральну характеристику або інтенсивність) на спектрофлуориметрі Victor 2 фірми Perkin-Elmer (збудження 6,8-дифтор-7-гідроксикумарину на довжині хвилі 355 нм, випромінювання на 460 нм тривалість 0,1 с). Ступінь інгібування у відсотках вимірювали відносно флуоресценції у відсутності випробовуваної сполуки (інгібітора РТР), тобто для проб, що містили тільки розчинник (5% DMSO). Значення IC_{50} інгібування визначали у трьох паралельних дослідках.

За варіантом, якому віддається перевага, досліджені сполуки, що відповідають Формулі (I), виявляють характеристику інгібування (що ілюструється значеннями IC_{50}) стосовно до Glepp-1 нижче від 20 мкМ, більша перевага віддається значенням нижче від 5 мкМ.

Таблиця 1

Значення IC₅₀ для досліджених сполук (інгібіторів Glepp-1)

Інгібітор Glepp-1 (досліджена сполука)	Інгібування (IC ₅₀)
(4E)-4-[(5-бром-2-фурил)метилен]-1-(4-йодфеніл)піразолідин-3,5-діон	<1 мкМ
4-ціано-N-(4-[[[(2Z)-2-(5-йод-2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)гідразино]карбоніл]феніл]бензамід	<1 мкМ
{{4-[(4-гексилфеніл)етиніл]бензил}[4-(трифторметил)бензил]аміно}-(оксо)оцтова кислота	<1 мкМ
5-[(4-дец-1-ілбензил){(2E)-3-[3-(трифторметил)феніл]проп-2-еноіл]аміно)-2-гідроксибензойна кислота	<1 мкМ
(4-[[[(2-{4-[(октиламіно)карбоніл]феніл]-1,3-тіазол-4-іл)метил](3-фенілпропаноіл)аміно]метил]фенокси)оцтова кислота	<1 мкМ
5-[(4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил)(гексил)аміно]-2-гідроксибензойна кислота	<1 мкМ
5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил)(гексил)аміно]карбоніл]-2-гідроксибензойна кислота	<1 мкМ

(2) Випробування *in vitro*: вплив на функцію клітин. Хемотаксис *in vitro*

Випробування виконували, як описано нижче. Після витримування клітин THP1 в умовах недостатнього живлення у безсироватковому середовищі протягом 3 год розводили культуру клітин до концентрації 10⁷ клітин/мл у середовищі, що містило 0,5% BSA та у вказаних випадках інгібітори. 100 мкл розведення клітин вносили у верхню камеру планшета (планшета із фільтрувальними лунками, розмір пор 5 мкм, фірма COSTAR, Нью-Йорк), а у нижню камеру вміщували 600 мкл середовища, що містило MCP-1/CCL2, за відсутності або у присутності випробовуваних сполук. Після інкубування при 37°C в атмосфері з 5% CO₂ протягом 3 год клітини, що пройшли через мембрану, збирали та підраховували із застосуванням приладу Beckman Coulter® AcT 5diffTM.

Випробувані сполуки {{{4-[(4-гексилфеніл)етиніл]бензил}[4-(трифтор-метил)бензил]аміно}-(оксо)оцтова кислота, 5-[(4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил)(гексил)аміно]-2-гідроксибензойна кислота, 5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил)(гексил)аміно]карбоніл]-2-гідроксибензойна кислота) блокують хемотаксис лімфоцитів при значеннях EC₅₀ в межах від 1 мкМ до 15 мкМ.

Хемотаксис *in vitro* із застосуванням людських моноцитів:

Випробування виконували, як описано нижче.

Матеріали:

- Середовище (RPMI 1640 без фенолового червоного), яке містить L-глутамін, 0,3% DMSO та 2% сироватки плоду корови.

- 96-лункові фільтрувальні планшети (фірма Neuro Probe Inc, ChemoTX #101-5) із розміром пор 5 мкм.

- 96-лункові планшети з лійками (фірма Neuro Probe Inc, FP1).

- Чорні 96-лункові сканувальні планшети (Costar # 3915).

- Хімокін (MCP-1, R&D systems), застосовується в концентрації 1 мкМ.

- Комплект для випробування проліферації клітин CyQUANT (фірма Molecular Probe Inc. # C7026).

- Світлі шари кров'яних згустків для одержання моноцитів методом сортування за MACS.

- Комплект для очищення autoMACS® (фірма Miltenyi Biotec # 130-091-153).

Методика:

- Одержують моноцити з одного світлого шару кров'яного згустку шляхом негативного збіднення, застосовуючи комплект autoMACS® для магнітного сортування клітин для одержання «незайманих» моноцитів.

- Інкують моноцити (1×10⁶ клітин/мл) із випробовуваними сполуками до вибраних кінцевих концентрацій протягом 20 хв при 37°C.

- Готують планшет для хемотаксису: додають хімокін у нижні камери комірок для хемотаксису (в цей час рекомендується встановити фільтр з одного боку всередині кришки планшета та уникати дотику до фільтра).

- Додають випробовувані сполуки у відповідних випадках у нижні камери комірок для хемотаксису з хімокіном (Увага! Таким чином, сполуки присутні під час хемотаксису як у верхній, так і в нижній камерах).

- Розподіляють моноцити (20,000 клітин на лунку в загальному об'ємі 20 мкл) по верхній поверхні фільтра планшета, уникаючи бульбашок повітря. Встановлюють на місце кришку планшета.

- Інкують при 37°C протягом 2 год.

- Обережно виймають планшет з інкубатора та знімають кришку. Промивають фільтр PBS для видалення клітин, які не мігрували. Цю операцію можна виконати, застосовуючи піпетку об'ємом 10 мл та нахилиючи планшет на 45°. Не торкаючись самого фільтра, дозволяють PBS стікати по фільтру, злегка постукуючи кінчиком піпетки по металевому бортику.

- Переносять клітини, що промігрували, з міграційного планшета на чорний сканувальний планшет за допомогою лійкової системи та центрифугування на швидкості 2000 об/хв протягом 2 хв.

- Встановлюють клейові кришки на планшети та залишають при -80°C протягом ночі.

- Наступного дня розморожують планшети та додають CyQUANT.

- Сканують планшети, застосовуючи флуоресцентний сканер Wallac Victor Fluorescent Counter

(збудження на довжині хвилі 480 нм, випромінювання на 520 нм).

(3) Рекрутмент лімфоцитів під впливом тіогліколяту (модель запалення *in vivo*)

Описане нижче випробування призначене для визначення протизапального ефекту інгібіторів Glepp-1 у моделі рекрутменту лімфоцитів при провокації тіогліколятом (тобто запальним агентом) у мишей, *in vivo*.

Випробування виконували, як описано нижче.

Застосовували мишей лінії 6 С*Н (січневий приплід, вік приблизно 8-9 тижнів; одержані від фірми IFFACREDO, Лярбрест, Франція). Були сформовані 2 групи, кожна з груп складалася з 6 тварин.

- Група 1: тваринам вводили (перорально) дозу 30 мг/кг дексаметазону (позитивний контроль).

- Група 2: тваринам вводили (перорально) дозу 30 мг/кг інгібітора Glepp-1, солюбілізованого в носії.

- Група 3: негативний контроль (носій).

- Група 4: симуляція та базовий рівень: тварини одержували носій GLEPP та фізіологічний розчин ("носій" тіогліколяту).

Методика експериментів:

Самок мишей лінії С3Н віком 8-9 тижнів втримували без годування протягом 18 год. За 15 хв до внутрішньоочеревинного впорскування тіогліколяту (1,5%, 40 мл/кг) мишам вводили перорально інгібітор Glepp-1. Миші з контрольної групи одержували суміш СМС/Tween як носій (10 мл/кг). Потім мишей умертвляли шляхом інгаляції CO₂, і очеревиному порожнину двічі промивали 5 мл охолодженого льодом PBS із додаванням 1 мМ EDTA. Промивання здійснювали через 4 год або через 48 год після провокації тіогліколятом для визначення рекрутменту відповідно нейтрофілів та макрофагів. Білокрівці (нейтрофіли, лімфоцити або макрофаги) підраховували, застосовуючи прилад Beckman Coulter® АСТ 5diff™. Як лікарський засіб для порівняння використовували дексаметазон.

Таблиця 2

Зниження нейтрофілів, лімфоцитів та макрофагів у крові мишей після оброблення інгібіторами Glepp-1

Випробовуваний інгібітор Glepp-1	Кількість тварин у групі	Зниження нейтрофілів у крові	±СКВ	Зниження лімфоцитів у крові	±СКВ	Зниження макрофагів у крові	± СКВ
{{4-[(4-гексилфеніл)-етиніл]бензил}{4-(трифторметил)-бензил}аміно)-(оксо)оцтова кислота	6	27	5	29	5	27	7
5-[[4-[(4-бутилфеніл)-етиніл]бензил)-(гексил)аміно]-2-гідроксибензойна кислота	6	44	4	47	4	50	6
5-[[4-[(4-бутилфеніл)-етиніл]бензил)-(гексил)аміно]карбоніл]-2-гідроксибензойна кислота	6	41	6	41	5	62	3
[[1-(3-хлорфеніл)-1-метилетил]{4-[(4-гексилфеніл)етиніл]-бензил}аміно)(оксо)-оцтова кислота	6	25	6	39	4	52	12
{[4-(11-фторундец-1-ін-1-іл)бензил][4-(трифторметил)-бензил]аміно)-(оксо)оцтова кислота	6	16	19	24	12	36	8
{{4-[(4-гексилфеніл)-етиніл]феніл}{4-(трифторметил)-бензил}аміно)-(оксо)оцтова кислота	6	15	7	21	9	32	6
4-[[4-[(4-бутилфеніл)-етиніл]бензил)-(гексил)аміно]-2-гідроксибензойна кислота	6	45	3	23	8	65	9
5-[[4-[(4-бутилфеніл)-етиніл]бензил)-(циклопентилметил)-аміно]-2-фторбензойна кислота	6	36	9	23	4	37	4
2-фтор-5-(гексил-{4-[(4-пропілфеніл)етиніл]-бензил}аміно)бензойна кислота	6	-6	9	4	6	26	7
5-[[4-[(4-трет-бутилфеніл)етиніл]-бензил](гексил)аміно]-2-фторбензойна кислота	6	36	7	13	12	42	9
5-[[4-[(4-бутилфеніл)-етиніл]феніл](гексил)-аміно]метил]-2-фторбензойна кислота	6	28	6	8	8	32	2

(СКВ = середньоквадратичне відхилення середнього значення)

(4) Колаген-індукований артрит (CIA) у мишей (модель запалення *in vivo*)

Описане нижче випробування призначене для визначення протизапального ефекту інгібіторів Glepp-1 у моделі колаген-індукованого артриту у мишей, *in vivo*.

Випробування виконували, як описано нижче.

У певних лініях гризунів можна спровокувати виникнення хронічного поліартриту шляхом двох впорскувань гетерологічного колагену типу II (колаген-індукований артрит, CIA), змішаного з допоміжною олією (1-3). Колаген-індукований артрит (CIA) вважається достовірною тваринною моделлю ревматоїдного артриту. У цій моделі хронічний периферичний артрит збуджується шляхом внутрішньошкірного впорскування пацюкам або мишам гомологічного або гетерологічного (бичачого, курячого) колагену типу II (CII) у допоміжній речовині. Показано, що сприйнятливість до CIA у гризунів регулюється, головним чином, генами МНС. Численні дослідження свідчать, що CIA залежить від активації Т-клітин, в тому числі від проліферативної реакції Т-клітин на мишачий CII у імунізованих мишей, успішного перенесення захворювання імунними клітинами селезінки та від стійкості атимічних безволосих мишей до збудження цього патологічного стану (1-2).

Тварини: миші лінії DBA/1j (Charles River, Calco, Italy); стать: самці; вік: 8-9 тижнів.

Акліматизація: щонайменше 5 діб у лабораторному віварії, де мають виконуватися експерименти.

Розміщення та годування: мишей слід тримати у стандартних лабораторних умовах (без спеціального непатогенного оточення) з вільним доступом до корму та води.

Індукування CIA:

Мишачий CIA типу II можна індукувати, як описано у літературних джерелах (4-5). Позитивні контрольні речовини, наприклад, дексаметазон та конкретні інгібітори TNF- α , мають однакову ефективність стосовно до артриту, індукованого курячим та бичачим колагеном типу II (CII). Курячий CII розчиняють у 0,01 М оцтовій кислоті в концентрації 2 мг/мл шляхом перемішування протягом ночі при 4°C. CFA готують шляхом додання *Mycobacterium tuberculosis* H37Ra (фірми Difco, Detroit, MI) у концентрації 5 мг/мл. Перед впорскуванням CII емульгують із рівним об'ємом CFA.

Для індукування CIA мишам впорскують внутрішньошкірно біля основи хвоста 100 мкл емульсії, що містять 100 мкг CII. На 21-й день виконують друге впорскування CII у CFA.

Лікувальне оброблення

Для терапевтичної частини дослідження сформовано 5 груп мишей, де тварини відповідали клінічній оцінці ≥ 1 , та одержували протягом 10 діб лікування за вказаними нижче схемами:

Група 1: випробовувана сполука, 15 мг/кг перорально двічі на добу;

Група 2: випробовувана сполука, 30 мг/кг перорально двічі на добу;

Група 3: випробовувана сполука, 45 мг/кг перорально двічі на добу;

Група 4: миші отримували носій (0,5% Methocel A4M/0,25% Tween-20 у воді);

Група 5: дексаметазон, 0,3 мг/кг як група позитивного контролю.

Кожна група складалася з 10 мишей. Після останнього дня випробування тварин умертвляли.

Клінічна оцінка CIA: прояви артриту у мишей оцінювали щоденно за макроскопічною системою оцінювання (3-4): 0 = відсутність ознак артриту; 1 = опухання та/або почервоніння кінцівки або 1 пальця; 2 = охоплення 2 суглобів; 3 = охоплення більше ніж 2 суглобів; та 4 = тяжкий артрит усієї кінцівки та пальців. Для кожної миші обчислювали індекс артриту шляхом сумування оцінок для окремих кінцівок.

Клінічну тяжкість визначали шляхом кількісного оцінювання змін об'єму кінцівки. Для кількісного визначення об'єму обох задніх кінцівок використовували плетизмометрію.

Оцінювання артритного ураження: Мишей умертвляли на 28-й день після імунізації. Збирали кров шляхом внутрішньосерцевої пункції, кінцівки та коліна видаляли та фіксували у 10% формаліні для гістологічного дослідження, причому спостерігачеві був невідомий режим лікування миші. Гістологічні зміни визначали шляхом мікроскопічного дослідження фіксованих формаліном кінцівок та колін. Кінцівки відрізали, вміщували у декальцинувальний розчин на 24 год, заливали парафіном, готували зрізи товщиною 5×10^{-5} м, забарвлювали гематоксиліном та еозином і досліджували із застосуванням оптичного мікроскопа (4-5).

Застосовували такі морфологічні критерії: 0 = відсутність ушкоджень; 1 = набряк; 2 = присутність запальних клітин; та 3 = резорбція кісток (4-5).

Гістологічне оцінювання ерозії суглобового хряща виконували з використанням забарвлення гематоксиліном та еозином, застосовуючи такі самі критерії, як при забарвленні сафраніном, як вказано нижче.

Ерозія суглобового хряща: Оцінка базувалася на числових показниках, які зростають зі збільшенням тяжкості та обсягу ураження. Ці показники стосуються загальної оцінки всього зрізу:

0 = відсутність ерозії, суглобовий хрящ непошкоджений;

1-2 = локалізована ерозія суглобового хряща;

3 = більш поширені ділянки ерозії суглобового хряща;

4 = дифузне та масивне руйнування суглобового хряща.

Гістологічні параметри вимірювалися для всіх груп профілактично оброблених мишей.

Відбирання проб крові

У випадках виявлення позитивних явищ на протязі клінічних спостережень, у кожній тварини з дослідних груп через 2 год після останнього лікувального оброблення (перед умертвленням) відбирали проби крові.

(5) Контактна гіперчутливість (CHS; опосередкована Т-клітинами модель запалення шкіри)

Описане нижче випробування призначене для визначення протизапального ефекту інгібіторів Glepp-1 у моделі запалення шкіри у мишей, *in vivo*.

Випробування виконували, як описано нижче.

Матеріали та обладнання:

Самки мишей лінії Balb/C у віці від 8 до 12 тижнів.

- Розчинник: суміш ацетону з оливковою олією (4:1).

- Гаптен (неповний антиген): DNFB (динітрофторбензол, Sigma #D1529).

- Сенсibilізаційний розчин: 0,5% DNFB у розчиннику, свіжовиготовлений.

- Провокувальний розчин: 0,2% DNFB у розчиннику, свіжовиготовлений.

- Кронциркуль (фірма Mitutoyo, Урдорф, Швейцарія).

- Ізофлуран.

Методика

День 0: сенсibilізація CHS

Для індукування CHS груп тварин, які включали 72 миші, наносили на поголену спину один раз 35 мкл 0,5% розчину DNFB у суміші ацетону з оливковою олією (4:1). 6 мишей використовували як негативний контроль (несенсibilізовані тварини).

День 5: провокування CHS:

Сенсibilізованих та несенсibilізованих тварин провокували (CH) на 5 день шляхом нанесення 10 мкл 0,2% розчину DNFB у суміші ацетону з оливковою олією (4:1) на кожний бік правого вуха. Для контролю на ліве вухо наносили таку саму кількість носія гаптену.

Тварин дослідних груп піддавали таким профілактичним заходам:

Група 1 (n=12) - введення 0,5% Methocel A4M/0,25% Tween-20 у дистильованій воді (dH₂O) перорально за 1 год до CH;

Група 2 (n=12) - введення 1 мг/кг випробовуваної сполуки перорально за 1 год до CH;

Група 3 (n=12) - введення 3 мг/кг випробовуваної сполуки перорально за 1 год до CH;

Група 4 (n=12) - введення 10 мг/кг випробовуваної сполуки перорально за 1 год до CH;

Група 5 (n=12) - введення 30 мг/кг випробовуваної сполуки перорально за 1 год до CH;

Група 6 (n=12) - введення 1 мг/кг метотрексату підшкірно за 1 год до CH.

Праві вуха тварин частково видаляли та фіксували у формаліні, а частково фіксували у рідкому азоті (для визначення цитокінів).

День 6: оцінка набрякання вух (базовий відлік)

Вимірювали товщину обох вух, кожного з трьох точках, і обчислювали показник набрякання вух за поданою нижче формулою:

$[(T_n - T_5), \text{праве вухо}] - [(T_n - T_5), \text{ліве вухо}]$,

де T_n та T_5 - значення середньої товщини вух відповідно у день n дослідження та за 5 днів до провокації.

(6) EAE (модель MS in vivo)

Описане нижче випробування призначене для визначення протизапального ефекту інгібіторів Glepp-1 у моделі EAE, in vivo.

Випробування виконували, як описано нижче.

Вплив профілактичного оброблення інгібітором GLEPP на хронічний EAE (експериментальний аутоімунний енцефаломієліт) у мишей.

Матеріали

Миші: колонія лінії C57 BL/6N, одержано від Charles River Italia (Calco, Lecco, Italy).

Акліматизація: щонайменше 5 днів перед початком дослідження. У цей період тварин щоденно спостерігали для оцінювання їхньої придатності для дослідження.

Вік: приблизно 8 тижнів, маса тіла 18-22 г.

Утримання:

- по 10 тварин у клітці у приміщенні з кондиціонуванням повітря;

- температура: $(22 \pm 2)^\circ\text{C}$;

- відносна вологість: $(55 \pm 10)\%$;

- повітрообмін: приблизно 15-20/год, фільтрування на HEPA 99,99%;

- світловий режим: 12 год цикл (7.00-19.00).

Клітки: клітки Makrolon[®], 42,5×26,6×15 (останнє число - висота); кожна клітка обладнана годівницею з покриттям з нержавіючої сталі. На дно клітки покладено решітку. Відходи, що проходять через решітку, періодично видалялися.

Схема дослідження

Для дослідження використовували 5 груп по 13 тварин у кожній. Усі групи обробляли за поданою нижче схемою:

Група	Випробовувана речовина	Доза	Об'єм введення	Спосіб введення	Період оброблення	Частота оброблення
1	Methocel 4C/Tween (0,25%) у воді	-	10 мл/кг	перорально	21 доба	Двічі на добу
2	Випробовувана сполука	3 мг/кг	10 мл/кг	перорально	21 доба	Двічі на добу
3	Випробовувана сполука	10 мг/кг	10 мл/кг	перорально	21 доба	Двічі на добу
4	Випробовувана сполука	30 мг/кг	10 мл/кг	перорально	доба	Двічі на добу

Носій: для розведення випробовуваних сполук (інгібіторів Glepp) до відповідної концентрації застосовували розчин Methocel 4C/Tween (0,25%) у воді.

Спосіб введення: випробовувані сполуки (інгібітори Glepp) у дозах 3 мг/кг, 10 мг/кг та 30 мг/кг вводили перорально в об'ємі 10 мл/кг. Тваринам

групи 1 вводили перорально носій (Methocel 4C/Tween (0,25%) у воді) в об'ємі 10 мл/кг.

Лікування починали у 7 день після імунізації та продовжували протягом 21 доби.

Клінічні спостереження:

Починаючи з 7-го дня після імунізації, тварин поодиноко досліджували на наявність паралічу із застосуванням поданої нижче клінічної шкали:

- 0 - відсутність ознак захворювання;
- 0,5 - частковий параліч хвоста;
- 1 - параліч хвоста;
- 1,5 - параліч хвоста + частковий односторонній параліч задньої кінцівки;
- 2 - параліч хвоста + двостороння слабкість або частковий параліч задніх кінцівок;
- 2,5 - параліч хвоста + частковий параліч задніх кінцівок (опущений таз);
- 3 - параліч хвоста + повний параліч задніх кінцівок;
- 3,5 - параліч хвоста + параліч задніх кінцівок + нетримання сечі;
- 4 - параліч хвоста + параліч задніх кінцівок + слабкість або частковий параліч передніх кінцівок;
- 5 - тварина помирає або вмерла.

(7) Виразковий коліт у мишей, індукований декстрансульфатом натрію

Випробування виконували, як описано нижче.

Виразковий коліт (UC) індукували у самок мишей (лінія Balb/c, маса тіла 20-22 г, січневий приплід) дією декстрансульфату натрію (DSS, 4%), який вводили з питною водою. Миші мали вільний доступ до DSS протягом 7 діб. Щоденно визначали масу тіла. Тяжкість UC визначали за клінічною оцінкою (в діапазоні від 0 до 4), спостерігаючи консистенцію випорожнення (0 = щільне, 1 = рихле, 2 = діарея) та присутність крові (0 = відсутність крові, 1 = прихована кров, 2 = масивна ректальна кровотеча). Через 7 діб після індукування захворювання тварин умертвляли. Визначали довжину та масу товстої кишки та обчислювали співвідношення маса/довжина/100 г маси тіла. Визначали також масу селезінки.

Сполуки за цим винаходом (10 мг/кг, 30 мг/кг та 100 мг/кг, перорально введення) суспендували у суміші 0,5% Methocel/0,25% Tween 20 та вводили двічі на добу на 3 день, 4 день, 5 день та 6 день після індукування UC. Як сполуку порівняння застосовували сульфазалазин (200 мг/кг, перорально).

Результати

5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](гексил)аміно]-2-гідроксибензойна кислота (10 мг/кг, 30 мг/кг та 100 мг/кг, перорально) значною мірою попереджувала редукцію товстої кишки, оцінювану за відношенням маса/довжина (відповідно -22%*, -28%** та -35%***).

Спленомегалія значно зменшувалася (-31%* та -65%***) та клінічна оцінка поліпшувалася (від -29% до -54% та від -21% до -54%) при застосуванні 5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](гексил)аміно]-2-гідроксибензойної кислоти у дозах відповідно 30 мг/кг та 100 мг/кг, перорально.

Втрата маси тіла також попереджувалася під впливом 5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](гексил)аміно]-2-гідроксибензойної кислоти (10 мг/кг, 30 мг/кг та 100 мг/кг, перорально).

5-[[2-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](гексил)аміно]карбоніл]-

2-гідроксибензойна кислота (10 мг/кг та 30 мг/кг, перорально) значною мірою попереджувала редукцію товстої кишки, оцінювану за відношенням маса/довжина (відповідно 47%*** та -50%***).

Спленомегалія значно зменшувалася (-25%* та -45%***) та клінічна оцінка поліпшувалася (від -9% до -29% та від -14% до -29%) при застосуванні 5-[[2-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](гексил)аміно]карбоніл]-2-гідроксибензойної кислоти у дозах відповідно 10 мг/кг та 30 мг/кг, перорально.

Втрата маси тіла також попереджувалася під впливом 5-[[2-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](гексил)аміно]карбоніл]-2-гідроксибензойної кислоти (10 мг/кг та 30 мг/кг, перорально).

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ (у групах, оброблених лікарським засобом, у порівнянні з групою, обробленою носієм).

Посилання

1. Aguiar R.C., Y. Yakushijin, S. Kharbanda, S. Tiwari, G.J. Freeman and M.A. Shipp (1999). "PTPRO: an alternatively spliced and developmentally regulated B-lymphoid phosphatase that promotes G0/G1 arrest". *Blood* 94(7): 2403-13.
2. Boissier M.C. et al. Biphasic effect of interferon-gamma in murine collagen-induced arthritis. *Eur. J. Immunol.*, 25: 1184-1190, 1995.
3. Cuzzocrea S. et al. Reduction in the evolution of murine type II collagen-induced arthritis by treatment with rosiglitazone, a ligand of the peroxisome proliferator-activated receptor γ . *Arthr. And Rheum.*, 48: 3544-3556, 2003.
4. Harris E.D. Jr. Rheumatoid arthritis: pathophysiology and implications for therapy. *N. Engl. J. Med.*, 322: 1277-1289, 1990.
5. Horn J.T. et al. Interleukin-1 mediated acceleration of type II collagen-induced arthritis: effects of anti-inflammatory or anti-arthritis drugs. *Agents Action*, 33: 300-309, 1991.
6. Mori Y., J. Yin, F. Sato, A. Sterian, L.A. Simms, F.M. Selaru, K. Schulmann, Y. Xu, A. Olaru, S. Wang, E. Deacu, J.M. Abraham, J. Young, B.A. Leggett and S.J. Meltzer (2004). "Identification of genes uniquely involved in frequent microsatellite instability colon carcinogenesis by expression profiling combined with epigenetic scanning". *Cancer Res.* 64(7): 2434-2438.
7. Motiwala T., H. Kutay, K. Ghoshal, S. Bai, H. Seimiya, T. Tsuruo, S. Suster, C. Morrison and S.T. Jacob (2004). "Protein tyrosine phosphatase receptor-type O (PTPRO) exhibits characteristics of a candidate tumor suppressor in human lung cancer". *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 101(38): 13844-13849.
8. Niels Peter Hundahl Moller et al. *Current Opinion in Drug Discovery & Development* 3(5), 527-540 (2000).
9. Pixley F.J., P.S. Lee, J.S. Condeelis and E.R. Stanley (2001). "Protein tyrosine phosphatase phi regulates paxillin tyrosine phosphorylation and mediates colony-stimulating factor 1-induced morphological changes in macrophages". *Mol. Cell. Biol.* 21(5): 1795-1809.
10. Pixley F.J., P.S. Lee, M.G. Dominguez, D.B. Einstein and E.R. Stanley (1995). "A heteromorph protein-tyrosine phosphatase, PTP phi, is regulated

by CSF-1 in macrophages". J. Biol. Chem. 270(45): 27339-27347.

10. S. Wächli et al.: J. Biol. Chem. 2000, 275(13), pp. 9792-9796.

11. Seimiya H. and T. Tsuruo (1993). "Differential expression of protein tyrosine phosphatase genes during phorbol ester-induced differentiation of human leukemia U937 cells". Cell Growth Differ. 4(12): 1033-1039.

12. Stuart J.M. et al., Collagen autoimmune arthritis. Annu. Rev. Immunol., 2: 199-218, 1984.

13. Tomas Mustelin et al, Nature, Vol. 5, page 43, January 2005.

14. Wharram B.L., M. Goyal, P.J. Gillespie, J.E. Wiggins, D.B. Kershaw, L.B. Holzman, R.C. Dysko, T.L. Saunders, L.C. Samuelson and R.C. Wiggins (2000). "Altered podocyte structure in GLEPP1 (Ptp^{ro})-deficient mice associated with hypertension and low glomerularfiltration rate". J. Clin. Invest. 106(10): 1281-1290.

15. WO 02/102359.

16. WO 03/037328.

17. WO 2005/011685.

18. WO 2005/012280.

19. WO 2005/09773.

20. WO03/064376.