



(51) МПК
C07D 237/04 (2006.01)
A61K 31/50 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
 ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2004117171/04, 10.10.2002

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 10.10.2002

(30) Конвенционный приоритет:
 05.11.2001 (пп.1-14) EP 01125455.4

(43) Дата публикации заявки: 10.01.2006

(45) Опубликовано: 10.07.2007 Бюл. № 19

(56) Список документов, цитированных в отчете о
 поиске: WO 9806704 A, 19.02.1998. WO 9965880
 A, 23.12.1999. WO 0026201 A, 11.05.2000. WO
 0104099 A, 18.01.2001. SU 1396963 A3,
 15.05.1988.

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
 07.06.2004

(86) Заявка РСТ:
 EP 02/11351 (10.10.2002)

(87) Публикация РСТ:
 WO 03/039548 (15.05.2003)

Адрес для переписки:
 101000, Москва, М.Златоустинский пер., 10,
 кв.15, "ЕВРОМАРКПАТ", пат.пов.
 И.А.Веселицкой, рег. № 11

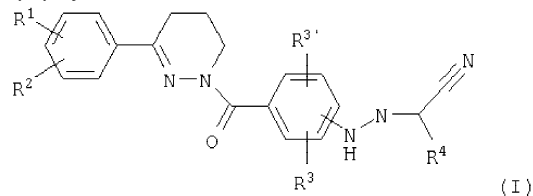
(72) Автор(ы):
 ЭГГЕНВАЙЛЕР Ханс-Михаэль (DE),
 ВОЛЬФ Михаэль (DE),
 БАЙЕР Норберт (DE),
 ШЕЛЛИНГ Пьер (DE),
 ЭРИНГ Томас (DE)

(73) Патентообладатель(и):
 МЕРК ПАТЕНТ ГМБХ (DE)

(54) ГИДРАЗОНО-МАЛОНИТРИЛЫ

(57) Реферат:

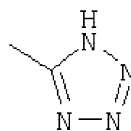
Изобретение относится к новым соединениям
 формулы I:



в которой:

R^1 , R^2 в каждом случае независимо друг от
 друга представляют собой H, OH, OR^5 или Hal;

R^3 , R^3' в каждом случае независимо один от
 другого представляют собой H, Hal;



R^4 представляет собой CN или

R^5 представляет собой A или циклоалкил,
 имеющий от 3 до 6 C-атомов, которые могут быть
 замещены от 1 до 5 атомами F и/или Cl,
 или $-(CH_2)_n-Ar$; A представляет собой алкил,
 имеющий от 1 до 10 C-атомов, который может быть
 замещен от 1 до 5 атомами F и/или Cl; Ar
 представляет собой фенил; n равно 0, 1 или 2; Hal
 представляет собой F, Cl, Br или I и их
 фармацевтически приемлемые производные,
 сольваты и стереоизомеры, включая их смеси во
 всех соотношениях. Изобретение также относится к

способу получения соединений формулы I, лекарственному средству с ингибирующей активностью в отношении PDE IV, применению и промежуточным соединениям формулы I-I. Технический результат - получение новых

биологически активных соединений и лекарственных средств на их основе, обладающих действием ингибитора фосфодиэстеразы IV. 6 н. и 8 з.п. ф-лы, 4 табл.

RU 2302412 C2

RU 2302412 C2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

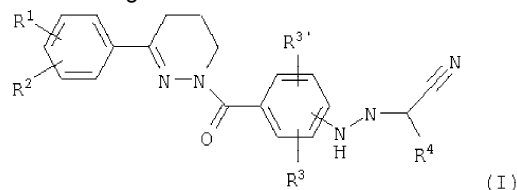
C07D 237/04 (2006.01)*A61K 31/50* (2006.01)*A61P 9/10* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2004117171/04, 10.10.2002**(24) Effective date for property rights: **10.10.2002**(30) Priority:
05.11.2001 (cl.1-14) EP 01125455.4(43) Application published: **10.01.2006**(45) Date of publication: **10.07.2007 Bull. 19**(85) Commencement of national phase: **07.06.2004**(86) PCT application:
EP 02/11351 (10.10.2002)(87) PCT publication:
WO 03/039548 (15.05.2003)Mail address:
**101000, Moskva, M.Zlatoustinskij per., 10,
kv.15, "EVROMARKPAT", pat.pov.
I.A.Veselitskoj, reg. № 11**(72) Inventor(s):
**EhGGENVAJLER Khans-Mikhaehl' (DE),
VOL'F Mikhaehl' (DE),
BAJER Norbert (DE),
ShELLING P'er (DE),
EhRING Tomas (DE)**(73) Proprietor(s):
MERK PATENT GMBKh (DE)(54) **HYDRAZONO-MALONITRILES**

(57) Abstract:

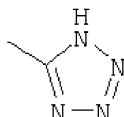
FIELD: synthesis of biologically active compounds.

SUBSTANCE: invention provides novel compounds

of general formula I:



(I), in which R^1 , R^2 , independently from each other, represent H, OH, OR⁵, or Hal; R^3 , R^3' , independently from each other, represent H or Hal; R^4 represents CN or group

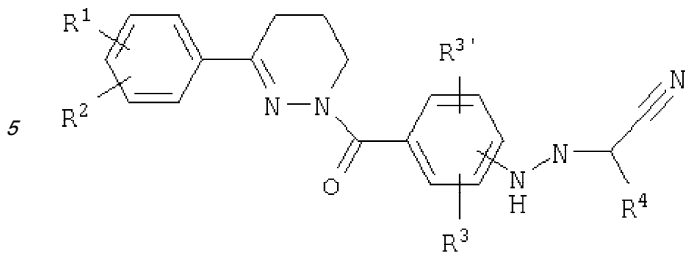
; R^5 is A or cycloalkyl

having 3 to 6 carbon atoms optionally substituted by 1-5 F and/or Cl atoms, or $-(CH_2)-Ar$ group; A represents C_1-C_{10} -alkyl optionally substituted by 1-5 F and/or Cl atoms; Ar is phenyl; $n = 0, 1$ or 2 ; Hal is F, Cl, Br, or I; and pharmaceutically acceptable derivatives thereof, solvates, and stereoisomers, including their mixtures in any proportions. Invention also relates to a method of preparing compounds I, pharmaceutical agent manifesting inhibitory activity relative to phosphodiesterase IV, application areas, and intermediate compounds of formula I-I.

EFFECT: expanded synthetic possibilities in novel biologically active compounds areas.

14 cl, 4 tbl, 19 ex

Изобретение относится к соединениям формулы I

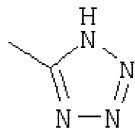


10 в которой

R^1 , R^2 в каждом случае независимо друг от друга представляют собой H, OH, OR^5 , $-SR^5$, $-SOR^5$, $-SO_2R^5$ или Hal,

R^1 и R^2 вместе также представляют собой $-OCH_2O-$ или $-OCH_2CH_2O-$,

15 R^3 , $R^{3'}$ в каждом случае независимо друг от друга представляют собой H, R^5 , OH, OR^5 , NH_2 , NHR^5 , NAA' , $NHCOR^5$, $NHCOOR^5$, Hal, COOH, $COOR^5$, $CONH_2$, $CONHR^5$ или $CONR^5A'$,



20 R^4 представляет собой CN или

R^5 представляет собой A или циклоалкил, имеющий от 3 до 6 C-атомов, которые могут быть замещены от 1 до 5 атомами F и/или Cl или $-(CH_2)_n-Ag$,

25 A, A' в каждом случае независимо один от другого представляют собой алкил, имеющий от 1 до 10 C-атомов или представляют собой алкенил, имеющий от 2 до 8 C-атомов, которые могут быть замещены от 1 до 5 атомами F и/или Cl,

A и A' вместе представляют собой также циклоалкил или циклоалкилен, имеющий от 3 до 7 C-атомов, где одна группа CH_2 может быть заменена на O, NH, NA, NCOA или NCOOA, Ag представляет собой фенил,

n равно 0, 1 или 2,

30 Hal представляет собой F, Cl, Br или I, а также их фармацевтически приемлемые производные, сольваты и стереоизомеры, включая их смеси во всех соотношениях.

1-бензоилтетрагидропиридазины были описаны как лиганды прогестероновых рецепторов, например, в J. Med. Chem. 38,4878 (1995). Другие арилалканоилпиридазины описаны, например, в EP 0922036, EP 1124809 или WO 01/04099.

35 Изобретение основывается на факте обнаружения новых соединений, которые имеют ценные свойства, в частности, тех, которые могут использоваться для производства лекарственных средств.

Было обнаружено, что соединения формулы I, их соли и сольваты имеют очень ценные фармакологические свойства и обладают хорошей переносимостью.

40 Соединения формулы I демонстрируют селективное ингибирование фосфодиэстеразы IV, которая ассоциируется с внутриклеточным увеличением уровня cAMP (N.Sommer и др., Nature Medicine, 1, 244-248 (1995)). Ингибирование PDE IV может быть продемонстрировано, например, аналогично C.W.Davis в Biochim. Biophys. Acta 797,354-362 (1984). Сродство соединений в соответствии с изобретением с фосфодиэстеразой IV 45 измеряется путем определения их значений IC_{50} (концентрация ингибитора, необходимая для достижения 50% ингибирования ферментативной активности).

Соединения в соответствии с изобретением могут использоваться для лечения астматических расстройств. Антиастматическое влияние ингибиторов PDE IV описано, например, T.J.Torphy и др. в Thorax, 46, 512-523 (1991), оно может быть определено, 50 например, с помощью метода T.Olsson, Acta allergologica 26, 438-447 (1971).

Поскольку cAMP ингибирует остеокластные клетки и стимулирует остеогенные клетки (S.Kasugai и др., M 681 и K.Miyamoto, M 682, в Abstracts of the American Society for Bone and Mineral Research 18th Annual Meeting, 1996), соединения в соответствии с

изобретением могут использоваться для лечения остеопороза.

Соединения, кроме того, демонстрируют антагонистическое влияние на продукцию TNF (фактора некроза опухоли) и, таким образом, являются приемлемыми для лечения аллергических, воспалительных заболеваний и аутоиммунных заболеваний, таких как,

5 например, ревматоидный артрит, рассеянный склероз, болезнь Крона, сахарный диабет или язвенный колит, реакции отторжения трансплантата, кахексия и сепсис.

Противовоспалительное влияние веществ в соответствии с изобретением и их эффективность для лечения, например, аутоиммунных заболеваний, таких как рассеянный склероз или ревматоидный артрит, может быть определена аналогично способам

10 N.Sommer и др., *Nature Medicine* 1,244-248 (1995) или L.Sekut и др., *Clin. Exp. Immunol.* 100, 126-132 (1995).

Соединения могут использоваться для лечения кахексии. Антикахектическое влияние может быть определено на моделях кахексии, зависящих от TNF (P.Costelli и др., *J.Clin. Invest.* 95,236ff. (1995); J.M.Argiles и др., *Med.Res.Rev.* 17,477ff (1997)).

15 Ингибиторы PDE IV также могут ингибировать рост опухолевых клеток и, таким образом, являются приемлемыми для терапии опухолей (D. Marko и др., *Cell Biochem. Biophys.* 28,75ff. (1998)). Действие ингибиторов PDE IV при лечении опухолей описано, например, в WO 9535281, WO 9517399 или WO 9600215.

Ингибиторы PDE IV могут предотвращать смерть на моделях сепсиса и, таким образом,

20 являются приемлемыми для терапии сепсиса (W.Fischer и др., *Biochem. Pharmacol.* 45,2399ff. (1993)).

Они могут также использоваться для лечения расстройств памяти, атеросклероза, атопического дерматита и СПИДа.

Действие ингибиторов PDE IV при лечении астмы, воспалительных заболеваний,

25 сахарного диабета, атопического дерматита, псориаза, СПИДа, кахексии, опухолевого роста или опухолевых метастазов описывается, например, в EP 779291.

Соединения формулы I могут использоваться в качестве фармацевтически активных соединений при лечении человека в медицине, а также в ветеринарии. Они также могут использоваться в качестве промежуточных соединений для получения других

30 фармацевтически активных соединений.

Кроме того, изобретение относится к использованию ингибиторов фосфодиэстеразы типа 4 (PDE IV ингибиторы) формулы I для лечения заболеваний и также касается комбинаций соединений формулы I с другими лекарственными средствами.

Может быть сделана ссылка на WO 01/57025, в котором раскрываются отдельные

35 пиримидиновые производные в качестве ингибиторов PDE IV, их использование для лечения заболеваний и их комбинации с другими лекарственными средствами.

В соответствии с этим, изобретение, в частности, относится к применению соединений формулы I и их физиологически приемлемых солей и сольватов для приготовления лекарственного средства для лечения пациента, страдающего от заболевания или

40 состояния, которое опосредуется изоферментом PDE4 в своей роли регуляции активации и дегрануляции эозинофилов человека.

В WO 01/57025 раскрываются различные анализы *in vitro* и эксперименты на животных моделях, которые способны обеспечить получение данных, достаточных для определения и демонстрации терапевтического использования соединений формулы I.

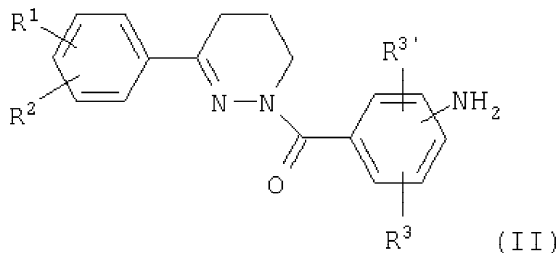
45 Соединения формулы I ингибируют изофермент PDE4 и, таким образом, имеют широкий спектр терапевтических применений, благодаря той основной роли, которую семейство изоферментов PDE4 играет в физиологии млекопитающих. Ферментативная роль, которую выполняют изоферменты PDE4, заключается во внутриклеточном гидролизе аденозин-3',5'-монофосфата (сAMP) в провоспалительных лейкоцитах. сAMP, в свою очередь, отвечает

50 за опосредование влияния многочисленных гормонов организма, и как следствие, ингибирование PDE4 играет существенную роль в разнообразных физиологических процессах. Существуют многочисленные литературные источники в области техники, которые описывают влияние ингибиторов PDE на разнообразные ответы воспалительных

клеток, что в дополнение к повышению сАМР, включает также ингибирование продукции супероксида, дегрануляцию, хемотаксис и высвобождение фактора некроза опухоли (TNF) из эозинофилов, нейтрофилов и моноцитов.

Таким образом, изобретение относится к соединениям формулы I и к способу получения соединений формулы I, в которой R⁴ представляет собой циано, их солей и сольватов, который характеризуется тем, что

а) соединение формулы II,



в которой R¹, R², R³, R^{3'} имеют такие значения, как указано в пункте 1 формулы, подвергают реакции с малодинитрилом, или

б) в соединении формулы I, радикал R⁴ превращают в другой радикал R⁴ путем превращения цианогруппы в группу тетразола и/или так, что основное соединение формулы I превращают в одну из его солей путем обработки кислотой.

Изобретение также относится к оптически активным формам (стереоизомерам), энантиомерам, рацематам, диастереомерам, гидратам и сольватам этих соединений. Термин «сольваты соединений» предназначен для обозначения присоединения инертных молекул растворителя к соединениям, этот процесс происходит благодаря их взаимной силе притяжения. Сольваты представляют собой, например, моногидраты или дигидраты, или алкоголяты.

Термин «фармацевтически приемлемые производные» предназначен для обозначения, например, солей соединения в соответствии с изобретением, а также, так называемых, пролекарственных соединений.

Термин «пролекарственная производная» предназначен для обозначения, например, соединений формулы I, которые были модифицированы, например, с помощью алкильных или ацильных групп, сахаров или олигопептидов, и которые легко отщепляются в организме, обеспечивая эффективные соединения в соответствии с изобретением.

Такие соединения также включают биорасщепляемые полимерные производные соединений в соответствии с изобретением, как описано, например, в Int. J.Pharm. 115, 61-67 (1995).

Для всех радикалов, которые встречаются более, чем один раз, их значения являются независимыми друг от друга.

Выше и ниже радикалы R¹, R², R³, R^{3'}, R⁴, R⁵, A, A' и L имеют значения, приведенные в формулах I, I-I, II, III, IV, если не указано другое.

A предпочтительно является алкилом, а также алкилом предпочтительно замещенным от 1 до 5 атомами фтора и/или хлора, кроме того, предпочтительно алкенилом. В приведенной выше формуле алкил предпочтительно является неразветвленным и имеет 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 атомов С, предпочтительно 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов С, и предпочтительно представляет собой метил, этил, трифторметил, пентафторэтил или пропил, кроме того, предпочтительно изопропил, бутил, изобутил, втор.бутил или трет.бутил, а также н-пентил, неопентил, изопентил или н-гексил. Метил, этил, трифторметил, пропил, изопропил, бутил, н-пентил, н-гексил или н-децил являются особенно предпочтительными.

Циклоалкил предпочтительно имеет 3-7 атомов С и предпочтительно представляет собой циклопропил или циклобутил, а также предпочтительно циклопентил или циклогексил, а также циклогептил; циклопентил является особенно предпочтительным.

Алкенил представляет собой предпочтительно аллил, 2- или 3-бутенил, изобутенил, втор.бутенил; 4-пентенил, изопентенил или 5-гексенил являются более предпочтительным.

Алкилен является предпочтительно неразветвленным и предпочтительно представляет собой метилен или этилен, а также предпочтительно является пропиленом или бутиленом.

A' предпочтительно представляет собой метил, этил, пропил или бутил.

Hal предпочтительно представляет собой F, Cl или Br, а также I.

5 Радикалы R¹ и R² могут быть одинаковыми или различными и предпочтительно находятся в 3-м или 4-м положении фенильного кольца. Они представляют собой, например, независимо друг от друга H, гидроксил, -S-CH₃, -SO-CH₃, -SO₂-CH₃, F, Cl, Br или I или вместе являются метилendiокси. Предпочтительно однако, когда каждый из них представляет собой метил, этил, пропил, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бензилокси, или также фтор-, дифтор- или трифторметокси, или 1-фтор-, 2-фтор-, 1,2-дифтор-, 2,2-дифтор-, 1,2,2-трифтор- или 2,2,2-трифторэтокси.

R¹ особенно предпочтительно представляет собой этокси, бензилокси, F, пропокси, или изопропокси, а также, дифторметокси; или циклоалкокси, например, циклопентокси.

15 R² особенно предпочтительно представляет собой метокси, этокси, F или этил, а также, дифторметокси; или циклоалкокси, например, циклопентокси.

R³ особенно предпочтительно представляет собой H, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, трет.бутил, изобутил, пентил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, трифторметил, гидроксил, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, циклопентилокси, amino, N-метиламино, N,N-диметиламино, N-этиламино, формиламино, ацетамино, метоксикарбониламино, этоксикарбониламино, F, Cl, Br, карбокси, метоксикарбонил, этоксикарбонил, аминокарбонил, метиламинокарбонил, пирролидино или пиперидино.

20 R³, R^{3'} независимо друг от друга особенно предпочтительно представляют собой H, Hal или OA, например, метокси или этокси.

25 Таким образом, изобретение относится, в частности, к таким соединениям формулы I, в которой, по крайней мере, один из упомянутых радикалов имеет одно из предпочтительных значений, указанных выше. Некоторые предпочтительные группы соединений могут быть представлены следующими подформулами от Ia до If, которые соответствуют формуле I, и где радикалы, не указанные более подробно, имеют значения, приведенные для формулы I, но где

30 для Ia R¹, R² в каждом случае независимо друг от друга представляют собой OA, A, OAr или Hal;

35 для Ib R¹, R² в каждом случае независимо друг от друга представляют собой OA, A, OAr или Hal,

R³ представляет собой H, Hal или OA;

для Ic R¹, R² в каждом случае независимо друг от друга представляют собой OA, A, OAr или Hal,

R³ представляет собой H, Hal или OA,

40 R⁵ представляет собой A;

для Id R¹, R² в каждом случае независимо друг от друга представляют собой OA, A, OAr или Hal,

R³ представляет собой H, Hal или OA,

R⁵ представляет собой A,

45 A представляет собой алкил, имеющий от 1 до 6 атомов C;

для Ie R¹, R² в каждом случае независимо друг от друга представляют собой OA, A, OAr или Hal,

R³, R^{3'} в каждом случае независимо друг от друга представляют собой H,

50 Hal или OA,

R⁵ представляет собой A,

A представляет собой алкил, имеющий от 1 до 6 атомов C,

Ar представляет собой фенил;

для If R^1 , R^2 в каждом случае независимо друг от друга представляют собой ОА, А, ОАг или Hal,

R^3 , $R^{3'}$ в каждом случае независимо друг от друга представляют собой H, Hal или ОА,

5 R^5 представляет собой А,

А представляет собой алкил, имеющий от 1 до 6 атомов С, которые могут быть замещены от 1 до 5 атомами F и/или Cl,

Ar представляет собой фенил;

10 и их фармацевтически приемлемые производные, сольваты и стереоизомеры, включая их смеси во всех соотношениях.

Соединения формулы I, а также исходные вещества для их получения, иными путями получают способами, которые известны сами по себе, как например, те, что описаны в литературе (например, в общеизвестных работах, таких, как Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), а

15 именно в условиях реакции, которые являются известными и приемлемыми для упомянутых реакций. В этом случае можно также использовать варианты, которые известны сами по себе, но не упомянуты в данной заявке более подробно.

Предпочтительно, когда соединения формулы I синтезируют, например, в соответствии со следующей схемой реакции:

20

25

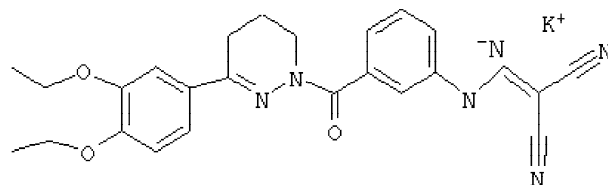
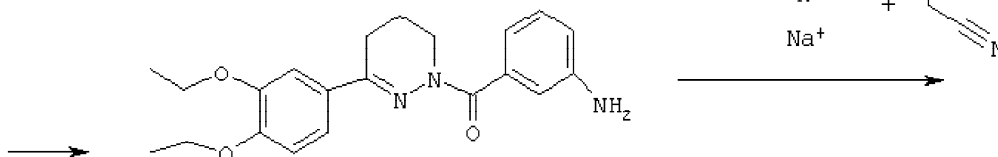
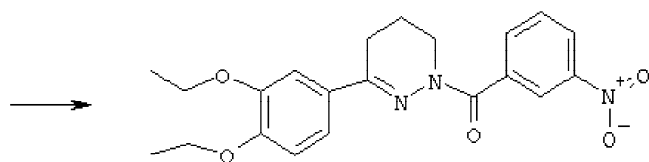
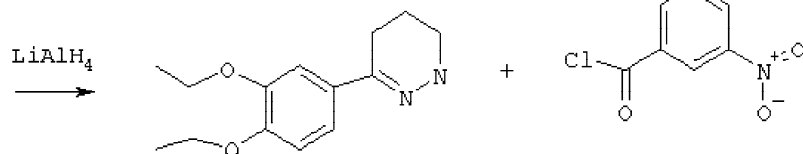
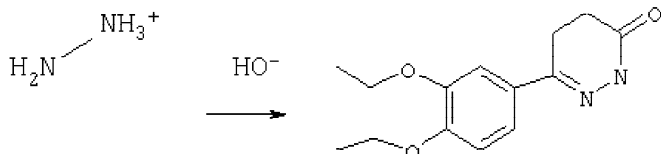
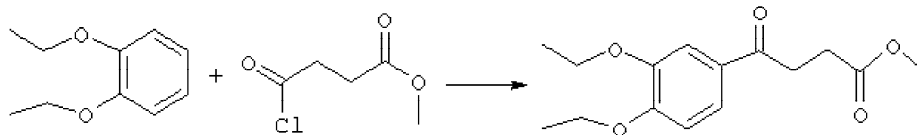
30

35

40

45

50



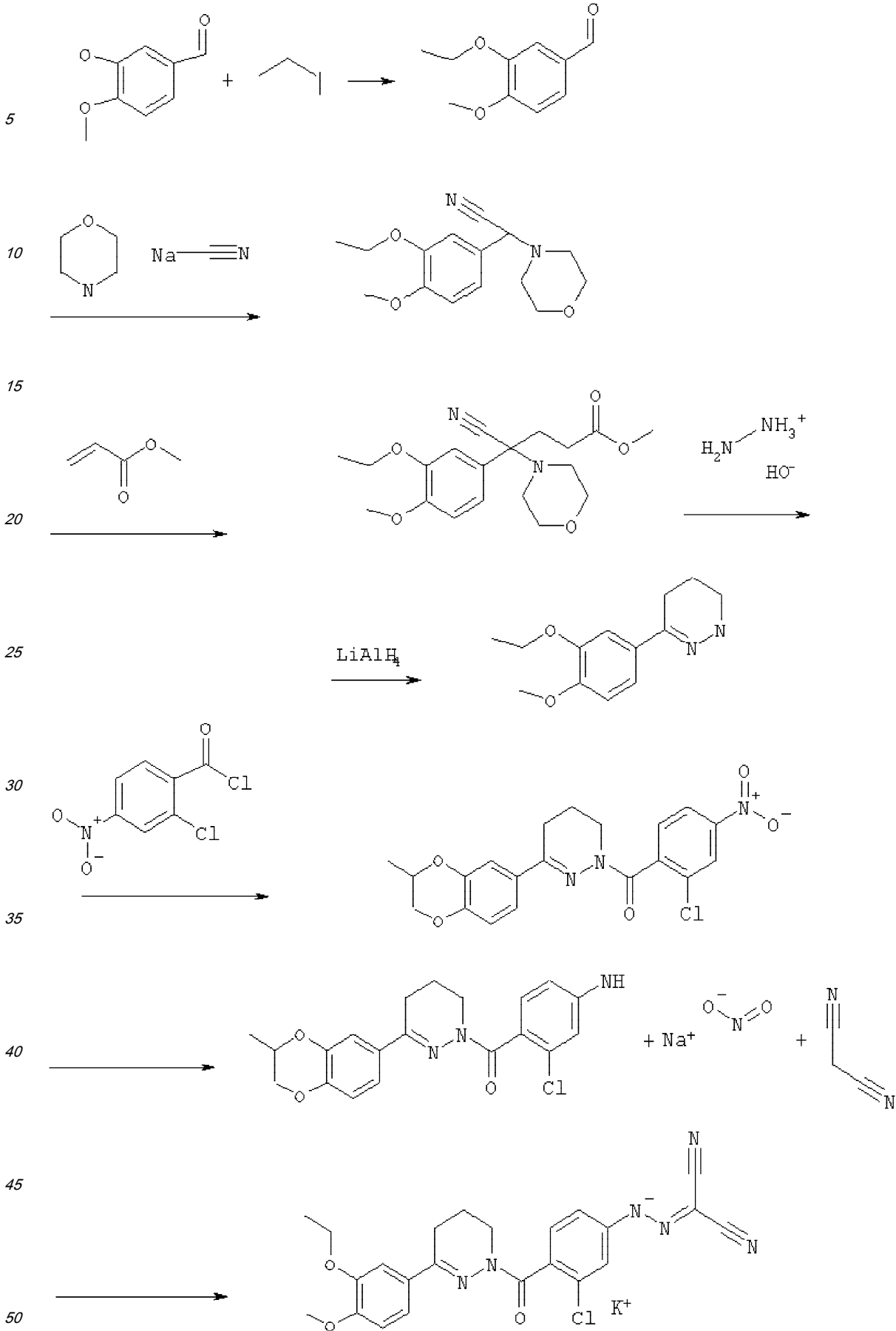
35

Альтернативно, соединения формулы I синтезируют, например, в соответствии со следующей схемой реакции:

40

45

50

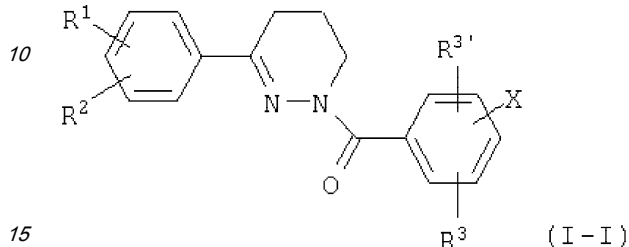


Соединения формулы I, в которой R⁴ представляет собой CN, могут быть предпочтительно получены путем реакции соединений формулы II с малодинитрилом в соответствии со способами, известными специалисту в данной области.

Некоторые исходные материалы формулы II являются известными. Если они не известны, то они могут быть получены при помощи способов, которые известны сами по себе. Предпочтительно, соединения формулы II получают путем восстановления соответствующих нитросоединений в соответствии со способами, известными специалисту в данной области.

Нитрогруппы подвергают превращению, например, путем гидрирования на никеле Ренея или Pd-углероде в инертном растворителе, таком как метанол или этанол, в аминогруппы.

Кроме того, изобретение относится к промежуточным соединениям формулы I-I



в которой

R¹, R² в каждом случае независимо друг от друга представляют собой H, OH, OR⁵, -SR⁵, -SOR⁵, -SO₂R⁵ или Hal,

20 R¹ и R² вместе также представляют собой -OCH₂O- или -OCH₂CH₂O-,

R³, R^{3'} в каждом случае независимо друг от друга представляют собой R⁵, OH,

OR⁵, NH₂, NHR⁵, NAA', NHCOR⁵, NHCOOR⁵, Hal, COOH, COOR⁵, CONH₂, CONHR⁵ или CONR⁵A',

25 R⁵ представляет собой A или циклоалкил, имеющий от 3 до 6 атомов C, которые могут быть замещены от 1 до 5 атомами F и/или Cl, или -(CH₂)_n-Ar,

X представляет собой NO₂ или NH₂,

A, A' в каждом случае независимо друг от друга представляют собой алкил, имеющий от 1 до 10 атомов C или представляет собой алкенил, имеющий от 2 до 8 атомов C, которые могут быть замещены от раз 1 до 5 атомами F и/или Cl,

30 A и A' вместе представляют собой циклоалкил или циклоалкилен, имеющий от 3 до 7 атомов C, где одна CH₂-группа может быть заменена O, NH, NA, NCOA или NCOOA,

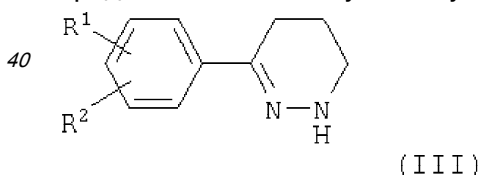
Ar представляет собой фенил,

n равен 0, 1 или 2,

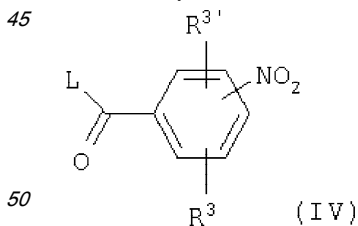
Hal представляет собой F, Cl, Br или I и их соли.

35 Предпочтительные значения заместителей являются такими, как это указано для соединений формулы I.

Соединения формулы I-I, в которой X представляет собой нитро, могут быть предпочтительно получены путем реакции соединения формулы III



45 в которой R¹ и R² имеют значения, приведенные в пункте 1, с соединением формулы IV



в которой R³ и R^{3'} имеют значения, приведенные в пункте 1 и

L представляет собой Cl, Br, OH или реактивную эстерифицированную группу OH.

Если L представляет собой реактивную эстерифицированную группу OH,

предпочтительной является алкилсульфонилокси, имеющий 1-6 атомов С (предпочтительно метилсульфонилокси), или арилсульфонилокси, имеющий 6-10 атомов С (предпочтительно фенил- п-толилсульфонилокси, а также 2-нафталенсульфонилокси).

5 Более подробно, реакцию соединений формулы II с соединениями формулы III проводят в присутствии или при отсутствии инертного растворителя при температурах от приблизительно -20°C до приблизительно 150°C, предпочтительно от 20°C до 100°C.

10 Примерами приемлемых инертных растворителей являются углеводороды, такие как гексан, петролейный эфир, бензол, толуол или ксилен; хлорированные углеводороды, такие как трихлорэтилен, 1, 2-дихлорэтан, тетрахлористый углерод, хлороформ или дихлорметан; спирты, такие, как метанол, этанол, изопропанол, н-пропанол, н-бутанол или трет.бутанол; простые эфиры, такие, как диэтиловый эфир, диизопропил эфир, тетрагидрофуран (ТГФ) или диоксан; гликолевые эфиры, такие как монометиловый эфир этиленгликоля, моноэтиловый эфир этиленгликоля (метилгликоль или этилгликоль), диметиловый эфир этиленгликоля (диглим); кетоны, такие как ацетон или бутанон; амиды, 15 такие как ацетамид, диметилацетамид или диметилформамид (ДМФ); нитрилы, такие как ацетонитрил; сульфоксиды, такие как диметилсульфоксид (ДМСО); дисульфид углерода; карбоновые кислоты, такие как муравьиная кислота или уксусная кислота; нитросоединения, такие как нитрометан или нитробензол; сложные эфиры, такие как этилацетат, или смеси указанных растворителей.

20 Фармацевтические соли и другие формы

Описанные выше соединения в соответствии с данным изобретением могут использоваться в своей заключительной, несолевой форме. С другой стороны, в объем данного изобретения также включены соединения в форме их фармацевтически приемлемых солей, которые получают с помощью разнообразных органических и 25 неорганических кислот и оснований в соответствии со способами, хорошо известными в данной области техники. Фармацевтически приемлемые формы солей соединений формулы I готовят, главным образом, при использовании традиционных способов. В случае, если соединение формулы I содержит группу карбоновой кислоты, его приемлемая соль может быть образована с помощью реакции соединения с приемлемым 30 основанием для получения соответствующей соли присоединения основания. Примеры таких оснований представляют собой гидроксиды щелочных металлов, включая гидроксид калия, гидроксид натрия и гидроксид лития; гидроксиды щелочно-земельных металлов, такие как гидроксид бария и гидроксид кальция; алкоксиды щелочных металлов, например, этанолят калия и пропанолят натрия; а также различные органические основания, такие как, 35 пиперидин, диэтаноламин, и N-метилглутамин. Сюда также включены соли алюминия соединения формулы I. Для некоторых соединений формулы I алюминиевые соли присоединения кислоты могут быть образованы путем обработки указанных соединений фармацевтически приемлемыми органическими и неорганическими кислотами, например, гидрогалитами, такими как гидрохлорид, гидробромид, гидройодид; другими минеральными 40 кислотами, при этом образуются их соответствующие соли, такие как, сульфат, нитрат, фосфат, и др.; и алкил- и моноарилсульфонатами, такими как этансульфонат, толуолсульфонат, и бензолсульфонат; и другими органическими кислотами, при этом образуются их соответствующие соли, такие как ацетат, тартрат, малеат, сукцинат, цитрат, бензоат, салицилат, аскорбат и др.

45 Таким образом, фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты соединений формулы I включают, но не ограничены: ацетат, адипат, альгинат, аргинат, аспартат, бензоат, бензолсульфонат (безилат), бисульфат, бисульфит, бромид, бутират, камфорат, камфорсульфонат, каприлат, хлорид, хлорбензоат, цитрат, циклопентапропионат, диглюконат, дигидрофосфат, динитробензоат, додецилсульфат, 50 этансульфонат, фумарат, галактерат (из муциновой кислоты), галактуронат, глюкогептаноат, глюконат, глутамат, глицерофосфат, гемисукцинат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гиппурат, гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, 2-гидроксиэтансульфонат, йодид, изотионат, изобутират, лактат, лактобионат, малат,

малеат, малонат, манделат, метафосфат, метансульфонат, метилбензоат, моногидрофосфат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, оксалат, олеат, памоат, пектинат, персульфат, фенилацетат, 3-фенилпропионат, фосфат, фосфонат, фталат.

Кроме того, основные соли соединений в соответствии с настоящим изобретением
5 включают, но не ограничены, соли алюминия, аммония, кальция, меди, железа (III), железа (II), лития, магния, марганца (III), марганца (II), калия, натрия и цинка. Предпочтительными среди перечисленных выше солей являются аммонийные; соли щелочных металлов натрия и калия; и соли щелочноземельных металлов кальция и магния. Соли соединений формулы I, которые имеют происхождение от фармацевтически
10 приемлемых органических нетоксических основ, включают, но не ограничены, соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, включая природные замещенные амины, циклические амины и основные ионо-обменные смолы, например, аргинин, бетаин, каффеин, хлорпрокаин, холин, N,N'-дибензилэтилендиамин (бензатин), дициклогексиламин, диэтаноламин, диэтиламин, 2-диэтиламиноэтанол, 2-
15 диметиламиноэтанол, этаноламин, этилендиамин, N-этилморфолин, N-этилпиперидин, глюкамин, глюкозамин, гистидин, гидрабагин, изопропиламин, лидокаин, лизин, меглумин, N-метил-D-глюкамин, морфолин, пиперазин, пиперидин, полиаминные смолы, прокаин, пурины, теобромин, триэтаноламин, триэтиламин, триметиламин, трипропиламин, и трис-(гидроксиметил)-метиламин (трометамин).

Соединения в соответствии с данным изобретением, которые включают основные азотсодержащие группы, могут быть кватернизированы с помощью таких агентов, как (C₁-C₄)алкилгалиды, например, метил-, этил-, изопропил- и трет.бутилхлориды, бромиды и йодиды; ди(C₁-C₄)алкил сульфат, например, диметил-, диэтил- и диамилсульфаты; (C₁₀-C₁₈)алкилгалиды, например, децил-, додецил-, лаурил-, миристил- и стеарилхлориды,
25 бромиды и йодиды; и арил-(C₁-C₄)алкилгалиды, например, бензилхлорид и фенэтилбромид. Указанные соли позволяют получать как растворимые в воде, так и растворимые в масле соединения в соответствии с настоящим изобретением.

Среди указанных выше солей те, которые являются предпочтительными, включают, но не ограничены, ацетат, безилат, цитрат, фумарат, глюконат, гемисукцинат, гиппурат,
30 гидрохлорид, гидробромид, изотионат, манделат, меглумин, нитрат, олеат, фосфонат, пивалат, фосфат натрия, стеарат, сульфат, сульфосалицилат, тартрат, гломалат, тозилат и трометамин.

Кислотно-аддитивные соли основных соединений формулы I получают путем приведения в контакт формы свободных оснований с достаточным количеством желаемой
35 кислоты для получения соли традиционным способом. Свободное основание можно регенерировать путем приведения в контакт формы соли с основанием и изоляции свободного основания традиционным способом. Формы свободного основания отличаются от своих соответствующих форм солей в некоторой степени своими определенными физическими свойствами, такими, как растворимость в полярных растворителях, однако во
40 всем остальном соли являются эквивалентными своим соответствующим формам свободных оснований для целей настоящего изобретения.

Как было указано фармацевтически приемлемые соли присоединения основания соединений формулы I образуются с металлами или аминами, такими как щелочные металлы и щелочно-земельные металлы и органические амины. Предпочтительные
45 металлы представляют собой натрий, калий, магний и кальций. Предпочтительные органические амины представляют собой N, N'-дибензилэтилендиамин, хлорпрокаин, холин, диэтаноламин, этилендиамин, N-метил-D-глюкамин и прокаин.

Соли присоединения основания кислых соединений в соответствии с настоящим изобретением получают путем приведения в контакт формы свободной кислоты с
50 достаточным количеством желаемого основания для получения соли традиционным способом. Форма свободной кислоты может быть регенерирована путем приведения в контакт формы соли с кислотой и изоляции формы свободной кислоты известным способом. Формы свободной кислоты в некоторой степени отличаются от своих

соответствующих форм солей определенными физическими свойствами, такими как растворимость в полярных растворителях, однако во всем остальном соли являются эквивалентными своим соответствующим формам свободных кислот для целей настоящего изобретения.

5 Многочисленные формы солей включены в объем настоящего изобретения, при этом соединения в соответствии с настоящим изобретением содержат более чем одну группу, способную к образованию таких фармацевтически приемлемых солей. Примеры многочисленных типичных форм солей включают, но не ограничены, битартрат, диацетат, дифумарат, димеглумин, дифосфат, динатрий и тригидрохлорид.

10 В свете описанного выше можно увидеть, что выражение «фармацевтически приемлемая соль», как такое, которое используется в контексте данной заявки, предназначено для обозначения активного ингредиента, который включает соединение формулы I в форме своей соли, особенно в том случае, если указанная форма соли
15 обеспечивает указанному активному ингредиенту улучшенные фармакокинетические свойства по сравнению с свободной формой указанного активного ингредиента, который использовался ранее. Фармацевтически приемлемая форма соли упомянутого активного ингредиента может также изначально сообщать желаемое фармакокинетическое свойство
20 указанному активному ингредиенту, которым он ранее не обладал, а также может даже позитивно влиять на фармакодинамику указанного активного ингредиента в отношении его терапевтической активности в организме.

Фармакокинетические свойства упомянутого активного ингредиента могут подвергаться благоприятному влиянию, например, способом, при котором указанный активный
ингредиент транспортируется через клеточные мембраны, что, в свою очередь, может непосредственно и позитивно влиять на поглощение, распределение, биотрансформацию и
25 выделение указанного активного ингредиента. Поскольку важным является способ введения фармацевтической композиции, а разнообразные анатомические, физиологические и патологические факторы могут иметь решающее влияние на биодоступность, то растворимость указанного активного ингредиента обычно зависит от характера его конкретной формы соли, которая используется. Кроме того, как может быть
30 понятно среднему специалисту в данной области, водный раствор упомянутого активного ингредиента будет обеспечивать более быстрое поглощение указанного активного ингредиента в организме пациента, которого подвергают лечению, в то время, как липидные растворы и суспензии, так и твердые дозированные формы будут приводить к менее быстрому поглощению упомянутого активного ингредиента.

35 Пероральный путь введения активного ингредиента формулы I представляет собой наиболее предпочтительный путь введения по причине безопасности, доступности и экономии, однако поглощение такой пероральной дозированной формы может подвергаться вредному влиянию таких физических характеристик, как полярность, рвота, вызванная раздражимостью слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, разрушение
40 пищеварительными ферментами и низкое значение pH, нерегулярное поглощение или продвижение в присутствии пищи или других лекарственных средств и переваривание ферментами слизистой оболочки, флора желудочно-кишечного тракта или печени. Определенная препаративная форма упомянутого активного ингредиента в различных фармацевтически приемлемых формах солей может быть эффективной в преодолении или
45 устранении одной или более упомянутых выше проблем, связанных с поглощением пероральных дозированных форм.

Соединение формулы I, полученное в соответствии со способами, описанными в данной заявке, может быть отделено от реакционной смеси, в которой оно получено, любым из
известных способов, известных химикам, имеющему опыт получения органических
50 соединений. Выделенное указанное соединение может быть очищено любыми известными способами. Могут использоваться разнообразные способы и методики для отделения и очистки, они включают, например, дистилляцию; перекристаллизацию; колоночную хроматографию; ионо-обменную хроматографию; хроматографию в геле; аффинную

хроматографию; препаративную тонкослойную хроматографию и экстракцию растворителем.

Сtereoизомеры

Соединение в соответствии с формулой I может быть таким, что составляющие его атомы способны ориентироваться в пространстве двумя или более различными способами, несмотря на то, что они обладают идентичными связями. Как следствие этого, указанное соединение существует в форме стереоизомеров. Цис-транс изомеризм не является единственным типом стереоизомеризма. В случае, если стереоизомеры не представляют собой зеркального отражения друг друга, они представляют собой энантиомеры, которые обладают хиральностью вследствие наличия в их структуре одного или более ассиметричных атомов углерода. Энантиомеры являются оптически активными и, таким образом, различаются между собой по причине того, что они вращают плоскость поляризации света в равной степени, но в противоположных направлениях.

В случае, когда в соединении формулы I присутствуют два или более ассиметричных атомов углерода, существуют две возможные конфигурации для каждого упомянутого атома углерода. В случае, когда присутствуют два ассиметричных атома углерода, например, существует четыре возможных стереоизомера. Кроме того, эти возможные стереоизомеры могут быть распределены по шесть возможных пар стереоизомеров, которые отличаются друг от друга. Для того чтобы пары молекул, имеющих более чем один ассиметричный углерод, были энантиомерами, они должны иметь различные конфигурации у каждого ассиметричного атома углерода. Те пары, которые не относятся к энантиомерам, имеют различное стереохимическое взаимоотношение, которое называется диастереомерным взаимоотношением. Стереоизомеры, которые не являются энантиомерами, называются диастереоизомерами, они известны под более общим названием диастереомеры.

Все из этих хорошо известных аспектов стереохимии соединений формулы I рассматриваются как часть настоящего изобретения. В рамки настоящего изобретения, таким образом, включаются соединения формулы I, которые представляют собой стереоизомеры, а также тогда, когда они являются энантиомерами, индивидуальными энантиомерами, рацемическими смесями указанных энантиомеров, искусственными, то есть искусственно полученными смесями, имеющими определенные соотношения указанных энантиомеров, которые отличны от соотношений указанных энантиомеров, обнаруженных в рацемической смеси. В случае, если соединение формулы I включает стереоизомеры, которые представляют собой диастереомеры, в рамки указанного соединения включаются как индивидуальные диастереомеры, так и смеси любых двух или более указанных диастереомеров в любой их пропорции.

Например, в том случае, если присутствует единственный ассиметричный атом углерода в соединении формулы I, что приводит к образованию (-)(R) и (+)(S) энантиомеров соединения, объем притязаний указанного соединения включает все образуемые фармацевтически приемлемые соли указанного соединения, пролекарственные формы и метаболиты соединения, которые являются терапевтически активными и полезными для лечения или предотвращения заболеваний и состояний, описанных в данной заявке ниже. В случае, если соединение формулы I существует в виде (-)(R) и (+)(S) энантиомеров, то в объем указанного соединения также включается отдельно (+)(S) энантиомер, или отдельно (-)(R) энантиомер, когда вся, существенно вся или преимущественная часть терапевтической активности принадлежит только одному из указанных энантиомеров и/или нежелательные побочные эффекты принадлежат только одному из указанных энантиомеров. В случае, если нет существенного различия между биологическими активностями обоих энантиомеров, в объем указанного соединения формулы I также включаются (+)(S) энантиомер и (-)(R) энантиомер, которые вместе присутствуют в виде рацемической смеси или в виде нерацемической смеси при их любом количественном соотношении.

Например, особые биологические активности и/или физические и химические свойства

пары или группы энантиомеров соединения формулы I, если таковые существуют, могут проявляться при использовании указанных энантиомеров в определенных соотношениях для создания конечного терапевтического продукта. Например, в случае, когда существует пара энантиомеров, они могут использоваться в соотношениях, таких как 90% (R) -10% (S); 80% (R) -20% (S); 70% (R) -30% (S); 60% (R) -40% (S); 50% (R) -50% (S); 40% (R)- 60% (S); 30% (R) -70% (S); 20% (R) -80% (S); и 10% (R) -90% (S). После оценки свойств различных энантиомеров соединения формулы I, если такие существуют, количественное значение одного или более указанных энантиомеров с определенными желаемыми свойствами, которые будут составлять конечный терапевтический продукт, может быть определено непосредственным способом.

Изотопы

Далее в объеме соединения формулы I также рассматриваются его изотопно-меченные формы. Изотопно-меченная форма соединения формулы I является идентичной указанному соединению, за исключением того факта, что один или более атомов указанного соединения были замещены атомом или атомами, которые имеют атомную массу или атомное число, отличное от атомной массы или атомного числа упомянутого атома, которое обычно существует в природе. Примеры изотопов, которые являются легко доступными коммерчески и которые могут быть введены в соединение формулы I в соответствии с хорошо известными способами, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, например, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F и ^{36}Cl , соответственно. Соединение формулы I, его пролекарственная форма или фармацевтически приемлемая соль, которые содержат один или более указанных выше изотопов и/или другие изотопы других атомов, также входят в объем настоящего изобретения. Изотопно-меченное соединение формулы I может использоваться в ряде способов. Например, меченное изотопами соединение формулы I, например, в которое введен радиоактивный изотоп, такой, как ^3H или ^{14}C , будут полезными в анализах по исследованию лекарственного средства и/или по распределению субстрата в ткани. Такие радиоактивные изотопы, например, тритий, ^3H и углерод-14, ^{14}C , являются особенно предпочтительными для облегчения процесса приготовления и высокой способности к выявлению. Введение более тяжелых изотопов, например, дейтерия, ^2H , в соединение формулы I, будет обеспечивать терапевтические преимущества, основывающиеся на большей метаболической стабильности указанного соединения, меченного изотопами. Большая метаболическая стабильность проявляется непосредственно в повышении времени полужизни *in vivo* или уменьшении требуемой дозы, что при большинстве условий будет составлять предпочтительное воплощение указанного изобретения. Меченное изотопами соединение формулы I обычно получают путем осуществления процедур, раскрытых в схемах синтеза и в описании, связанном с ними, примерах и способах их получения, описанных в данной заявке, путем замещения немеченого изотопами реагента его соответствующим легко доступным реагентом, меченным изотопом.

Дейтерий, ^2H , также может быть введен в соединение формулы I с целью изменения окислительного метаболизма указанного соединения путем первичного кинетического изотопного эффекта. Первичный кинетический изотопный эффект представляет собой изменение скорости химической реакции, которое происходит по причине замещения изотопного ядра, что, в свою очередь, вызывается изменением энергий основного состояния, что необходимо для образования ковалентной связи после указанного изотопного замещения. Замещение тяжелым изотопом будет обычно приводить к снижению энергии основного состояния для химической связи, вызывая, таким образом, уменьшение скорости скорость-лимитирующего этапа разрушения связи. Когда происходит разрушение связи в или поблизости участка седлообразной конфигурации во время координации реакции образования нескольких продуктов, скорости распределения продукта могут существенно изменяться. Например, в случае, если дейтерий связывается с атомом углерода в положении, в котором не происходит обмен, различия

скорости $k_M/k_D=2-7$ являются типичными. Такое отличие в скорости, которое успешно применяется к соединению формулы I, чувствительному к окислению, может в значительной степени влиять на профиль указанного соединения *in vivo* и приводит к улучшению фармакокинетических свойств.

5 В процессе обнаружения и развития терапевтических агентов средний специалист ищет пути оптимизации фармакокинетических параметров до тех пор, пока не получит желательные *in vitro* свойства. Является рациональным предположение, что многие соединения со слабыми фармакокинетическими профилями страдают неустойчивостью к окислительному метаболизму.

10 Анализы *in vitro* микросом печени, которые сейчас являются доступными, обеспечивают ценную информацию о процессе окислительного метаболизма, что, в свою очередь, позволяет получить рациональную модель меченных дейтерием соединений формулы I с улучшенной стабильностью вплоть до резистентности к такому окислительному метаболизму. Таким образом, получают значительное улучшение фармакокинетических

15 профилей соединений формулы I, что может быть количественно выражено в величинах увеличения периода полужизни *in vivo* ($t/2$), в концентрации при максимальном терапевтическом эффекте (C_{max}), площадью под кривой ответа на определенную дозу (AUC) и F; в величинах уменьшения клиренса, дозе и в издержках.

С целью иллюстрации сказанного выше, соединения формулы I, которые имеют

20 многочисленные потенциальные сайты для окислительного метаболизма, например, атомы водорода бензила и атомы водорода, соединенные с атомом азота, готовят как серии аналогов, в которых различные комбинации атомов водорода заменяются атомами дейтерия так, что некоторые, большинство или все указанные атомы водорода заменяются на атомы дейтерия. Определение периода полужизни обеспечивает подходящее и точное

25 определение степени улучшения резистентности к окислительному метаболизму. Таким образом определяют, что период полужизни исходного соединения может быть продлен на 100% как результат такого замещения водорода дейтерием.

Замещение водорода дейтерием в соединении формулы I может также использоваться для достижения благоприятного изменения в профиле метаболита исходного соединения

30 как пути уменьшения или устранения нежелательных токсических метаболитов. Например, когда токсический метаболит возникает при окислительном расщеплении углерод-водородной связи, связи C-H, то с достаточной вероятностью предполагается, что меченый дейтерием аналог значительно уменьшит или устранит продукцию нежелательного метаболита, даже в случае, когда отдельное окисление не является

35 скоростью-лимитирующим этапом. Кроме того, информация, относящаяся к уровню техники в отношении замещения водорода дейтерием, может быть найдена у Hanzlik и др., J.Org. Chem. 55, 3992-3997, 1990; Reider и др., J.Org. Chem. 52,3326-3334, 1987; Foster, Adv. Drug Res. 14,1-40, 1985; Gillette и др., Biochemistry 33 (10) 2927-2937, 1994; и Jarman и др. Carcinogenesis 16 (4), 683-688, 1993.

40 Терапевтическое применение

Кроме того, изобретение относится к соединениям формулы I для лечения заболеваний миокарда. Заболевание коронарной артерии наиболее часто вызывает смерть в западных странах. При наличии критически суженной коронарной артерии уменьшение потока крови может приводить к миокардиальной ишемии. Инициация реперфузии приводит, в

45 зависимости от тяжести предшествующего ишемического периода, к обратимому или необратимому повреждению миокарда, что характеризуется длительной депрессией или необратимой потерей сократительной функции. В зависимости от размера пораженного участка миокарда может развиваться острая или хроническая сердечная недостаточность.

Особой клинической проблемой упомянутого выше сценария является развитие

50 рестеноза после первично успешного реперфузионного вмешательства путем РТСА, даже после имплантации стента, тромболиза или шунтирования коронарной артерии с помощью пересадки.

При исследовании экспериментальных животных и при клинических исследованиях

обнаружено, что при различных, указанных выше сердечных заболеваниях, например, при самостоятельных заболеваниях коронарной артерии, обратимых или необратимых повреждениях при миокардиальной ишемии/реперфузии, острая или хроническая сердечная недостаточность и рестеноз, включая рестеноз с помощью введения стента и рестеноз стент-в-стент, воспалительные процессы могут играть роль причины. Эти воспалительные процессы вовлекают резидентные и проникающие макрофаги, а также нейтрофилы и TH₁- и TH₂- хелперные клетки. Этот лейкоцитарный ответ дает характерную цитокиновую модель, вовлекая TNF- α , IL-1 β , IL-2 и IL-6, а также IL-10 и IL-13 (Pulkki KJ: Cytokines and cardiomyocyte death. *Ann.Med.* 1997, 29: 339-343, Birks EJ, Yacoub MH: The role of nitric oxide and cytokines in heart failure. *Coron.Artery.Dis.* 1997, 8:389-402).

Образование этих веществ было продемонстрировано на пациентах с миокардиальной ишемией. Животные модели показали, что продукция цитокинов коррелирует с инвазией периферических макрофагов и нейтрофилов, которые могут распространять повреждение в еще неповрежденном миокарде.

Однако основная роль в цитокиновом ответе принадлежит TNF- α , который интегрирует воспалительную и проапоптотическую реакцию и дополнительно имеет непосредственное негативное ионотропное влияние на миоциты сердца (Ceconi C., Curello S., Bachetti T., Corti A., Ferrari R.: Tumor necrosis factor in congestive heart failure: a mechanism of disease for new millennium? *Prog. Cardiovasc. Dis.* 1998, 41:25-30, Mann DL.: The effect of tumor necrosis factor-alpha on cardiac structure and function: a tale of two cytokines. *J.Card.Fail.* 1996, 2: S165-S172, Squadrito F., Altavilla D. Zingarelli B., и др.: Tumor necrosis factor involvement in myocardial ischemia-reperfusion injury. *Eur.J.Pharmacol.* 1993, 237: 223-230).

На животных моделях инфаркта миокарда было показано, что TNF- α быстро высвобождается во время фазы реперфузии (Herskowitz A., Choi S., Ansari AA., Wesselingh S.: Cytokine mRNA expression in postischemic/reperfused myocardium. *Am.J.Pathol.* 1995 146:419-428), а также было показано, что протективные воздействия таких соединений, как дексаметазон (Arras M., Strasser R., Mohri M., и др. Tumor necrosis factor-alpha is expressed by monocytes/macrophages following cardiac microembolization and is antagonized by cyclosporine. *Basic Res.Cardiol.* 1998, 93:97-107), циклоспорин А (Arras M., Strasser R., Mohri M., и др. Tumor necrosis factor-alpha is expressed by monocytes/macrophages following cardiac microembolization and is antagonized by cyclosporine. *Basic Res.Cardiol.* 1998, 93:97-107, Squadrito F., Altavilla D., Squadrito G., и др.: Cyclosporin-A reduces leukocyte accumulation and protects against myocardial ischemia reperfusion injury in rats. *Eur.J.Pharmacol.* 1999, 364:159-168) или клорихромен (Squadrito F., Altavilla D, Zingarelli B. и др.: The effect of clorichromene, a coumarine derivative, on leukocyte accumulation, myocardial necrosis and TNF-alpha production in myocardial ischaemia-reperfusion injury. *Life Sci.* 1993, 53: 341-355), соответствуют уменьшению циркулирующего TNF- α .

Ингибиторы PDE IV формулы I являются потенциальными антагонистами продукции макрофагов и цитокина Т-клеток. Они также ингибируют пролиферацию Т-клеток. Таким образом, ингибирование PDE4 может иметь благоприятное влияние на те заболевания миокарда, которые причинно связаны с продукцией цитокинов и воспалительными процессами.

По сравнению с ингибиторами PDE3 и ранним ингибитором PDE4 ролипрамом, предпочтительные ингибиторы PDE4 лишены гемодинамических побочных эффектов, которые могут быть лимитирующими для дозы при лечении большинства сердечно-сосудистых расстройств.

Изобретение основывается на открытии новых возможных использовании соединений, которые имеют ценные свойства, в особенности тех, которые могут использоваться для приготовления лекарственных средств.

Было показано, что соединения формулы I и их соли сочетают очень ценные фармакологические свойства с хорошей переносимостью для лечения миокардиальных

заболеваний.

Предпочтительно, изобретение обеспечивается применением соединений формулы I для приготовления лекарственного средства для лечения миокардиальных заболеваний, при этом миокардиальные заболевания демонстрируют воспалительные и

5 иммунологические характеристики.

Более предпочтительно, изобретение обеспечивается применением соединений формулы I для приготовления лекарственного средства для лечения заболевания коронарной артерии, обратимой или необратимой миокардиальной ишемии/реперфузионного повреждения, острой или хронической сердечной

10 недостаточности и рестеноза, включая рестеноз и рестеноз стент-в-стент.

Предпочтительно, изобретение обеспечивает применение соединений формулы I для приготовления лекарственного средства, используемого при лечении или предотвращении одного или более заболеваний, выбранных из группы заболеваний, расстройств и симптомов, которая состоит из:

15 астмы любого типа, этиологии или патогенеза; или астмы, которая выбирается из группы, состоящей из атопической астмы; неатопической астмы; аллергической астмы; атопической, бронхиальной астмы, опосредованной IgE; бронхиальной астмы; эссенциальной астмы; собственно астмы; эндогенной астмы, вызванной патофизиологическими нарушениями; экзогенной астмы, вызванной факторами

20 окружающей среды; эссенциальной астмы неизвестной или неясной этиологии; неатопической астмы; бронхиальной астмы; эмфизематозной астмы; астмы, индуцированной тренировками; профессиональной астмы; инфекционной астмы, вызванной бактериальной, грибковой, протозойной или вирусной инфекцией; неаллергической астмы; начальной астмы; астматического синдрома новорожденных;

25 хронического или острого сужения бронхов; хронического бронхита, незначительной обструкции воздушных путей; и эмфиземы; обструктивных или воспалительных заболеваний воздушных путей любого типа, этиологии, или патогенеза; обструктивного или воспалительного заболевания воздушных путей, которое выбирают из группы, состоящей из астмы; пневмокониоза; хронической

30 зозинофильной пневмонии; хронического обструктивного легочного заболевания (COPD); COPD, которое включает хронический бронхит, легочную эмфизему или одышку, которая с ними ассоциируется; COPD, которое характеризуется необратимой, прогрессивной обструкцией воздушных путей; респираторного дистресс-синдрома взрослых (ARDS); обострения гиперреактивности, являющейся результатом другой лекарственной терапии;

35 пневмокониоза любого типа, этиологии или патогенеза, или пневмокониоза, который выбран из группы, которая состоит из алюминоза или заболевания рабочих алюминиевой промышленности; антракоза или астмы шахтеров; асбестоза или астмы вследствие вдыхания асбеста; халикоза или заболевания, связанного с вдыханием кремния; птилоза, вызванного вдыханием пыли перьев страусов; сидероза, вызванного вдыханием частиц

40 железа; силикоза или заболевания шлифовщиков; биссиноза или астмы на основе вдыхания хлопковой пыли; и стеатитового пневмокониоза; бронхита любого типа, этиологии или патогенеза; или бронхита, выбранного из группы, которая состоит из острого бронхита; острого ларинготрахеального бронхита; арахидного бронхита; катарального бронхита; крупозного бронхита; сухого бронхита; инфекционного

45 астматического бронхита; продуктивного бронхита; бронхита стафилококковой и стрептококковой этиологии; и везикулярного бронхита; бронхоэктаза любого типа, этиологии или патогенеза; или бронхоэктаза, выбранного из группы, состоящей из цилиндрического бронхоэктаза; осумкованого бронхоэктаза; веретенообразного бронхоэктаза; капиллярного бронхоэктаза; пузырного бронхоэктаза;

50 сухого бронхоэктаза; и фолликулярного бронхоэктаза; сезонного аллергического ринита; или ринита, длящегося круглый год; или синуситов любого типа, этиологии, или патогенеза; или синусита, выбираемого из группы, состоящей из гнойного или негнойного синусита; острого или хронического синусита;

- этмоидаального, фронтального, максиллярного, или сфеноидного синусита;
ревматоидного артрита различного типа, этиологии, или патогенеза; или ревматоидного артрита, выбираемого из группы, состоящей из острого артрита;
острого подагрического артрита; хронического воспалительного артрита;
- 5 дегенеративного артрита; инфекционного артрита; артрита Лайма; пролиферативного артрита; псориазического артрита; и вертебрального артрита;
подагры, лихорадки и боли, ассоциированных с воспалением;
расстройств, связанных с эозинофилами, различного типа, этиологии или патогенеза; или расстройств, связанных с эозинофилами, которое выбирают из группы, которая
- 10 состоит из эозинофилии; легочной инфильтрационной эозинофилии; синдрома Лоффиера; хронической эозинофильной пневмонии; тропической легочной эозинофилии; бронхопневмического аспергиллеза; аспергиллемы; эозинофильной гранулемы; аллергического гранулематозного ангиита или синдрома Чарг-Страусса; нодозного полиартрита (PAN); и системного некротизирующего васкулита;
- 15 атопического дерматита; или аллергического дерматита; аллергической или атопической экземы;
крапивницы любого типа, этиологии, или патогенеза; или крапивницы, выбранной из группы, состоящей из иммуно-опосредованной крапивницы; комплемент-опосредованной крапивницы; крапивницы, индуцированной уртикарогенным материалом; крапивницы,
- 20 индуцированной физическим агентом; стресс-индуцированной крапивницы; идиопатической крапивницы; острой крапивницы; хронической крапивницы; ангиоэдемы; холинергической крапивницы; холодовой крапивницы в аутосомальной доминантной форме или в приобретенной форме; контактной крапивницы; гигантской крапивницы; папулезной детской крапивницы;
- 25 конъюнктивита любой этиологии, или патогенеза; или конъюнктивита, выбранного из группы, состоящей из актинического конъюнктивита; острого катарального конъюнктивита; острого контактного конъюнктивита, аллергического конъюнктивита; атопического конъюнктивита; хронического катарального конъюнктивита; гнойного конъюнктивита; весеннего конъюнктивита;
- 30 увеита любого типа, этиологии, или патогенеза; или увеита, выбранного из группы, состоящей из воспаления всего или части увеального тракта; переднего увеита; воспаления радужной оболочки глаза; циклита; иридоциклита; гранулематозного увеита; негранулематозного увеита; факоантигенного увеита; заднего увеита; хориоидита; и хориоретинита;
- 35 псориаза;
рассеянного склероза различного типа, этиологии, или патогенеза; или рассеянного склероза, выбранного из группы, состоящей из первичного прогрессивного рассеянного склероза; и рецидивирующего ремитирующего рассеянного склероза;
- 40 аутоиммунных/воспалительных заболеваний различного типа, этиологии, или патогенеза; или аутоиммунного/воспалительного заболевания, выбранного из группы, состоящей из аутоиммунных гематологических расстройств; гемолитической анемии; апластической анемии; анемии, связанной с эритропенией; идиопатической тромбоцитопенической багрянцы; системной эритематозной волчанки; полихондрита; склеродермы; гранулематоза Вегенера; дерматомиозита; хронического активного гепатита;
- 45 тяжелой псевдопаралитической миастении; синдрома Стивенса-Джонсона; идиопатического спру; аутоиммунных воспалительных заболеваний кишечника; язвенного колита; болезни Крона; эндокринной офтальмопатии; заболевания Грейва; саркоидоза; альвеолита; хронического гиперсенситивного пневмонита; первичного биллиарного цирроза; ювенильного диабета или сахарного диабета типа 1; переднего увеита;
- 50 гранулематозного или заднего увеита; сухого кератоконъюнктивита; эпидемического кератоконъюнктивита; диффузного интерстициального легочного фиброза или интерстициального легочного фиброза; идиопатического легочного фиброза; фиброза желчного или мочевого пузыря; псориазического артрита; гломерулонефрита с

нефротическим синдромом или без нефротического синдрома; острого гломерулонефрита; идиопатического нефротического синдрома; нефропатии с минимальными изменениями; воспалительных/гиперпролиферативных заболеваний кожи; псориаза; атопического дерматита; контактного дерматита; аллергического контактного дерматита;

5 доброкачественной семейной пузырчатки; эритематозной пузырчатки; листовидной пузырчатки; и простой пузырчатки;

предотвращения отторжения аллогенного трансплантата после трансплантации органов; воспалительного заболевания кишечника (IBD) различного типа, этиологии, или патогенеза; или воспалительного заболевания кишечника, выбранного из группы, которая
10 включает язвенный колит (UC); коллагеновый колит; полипозный колит; трансмуральный колит; болезнь Крона (CD);

септического шока различной этиологии, или патогенеза; или септического шока, выбранного из группы, которая состоит из почечной недостаточности; острой почечной недостаточности; кахексии; малярийной кахексии; гипофизарной кахексии; уремической
15 кахексии; сердечной кахексии; кахексии надпочечников или болезни Аддисона; раковой кахексии; кахексии как следствия инфекции вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ); повреждения печени;

легочной гипертензии; легочной гипертензии, индуцированной гипоксией; заболеваний, связанных с потерей костной ткани; первичного остеопороза, вторичного
20 остеопороза;

расстройств центральной нервной системы различного типа, этиологии или патогенеза; или расстройства центральной нервной системы, выбираемых из группы, включающей депрессию, болезнь Паркинсона; нарушения обучения и памяти; поздней дискинезии; фармзависимости; артериосклеротической деменции; деменции, которая сопровождается
25 хорею Хантингтона, заболевание Вилсона, паралич стариков и травматические атрофии;

инфекций, в частности, инфекций вирусами, где указанные вирусы увеличивают продукцию TNF- α в своем хозяине, или где указанные вирусы являются чувствительными к
30 повышению уровня TNF- α в своем хозяине, так, что их репликация или другие жизненные функции подвергаются губительному воздействию, включая вирус, который выбран из группы, состоящей из ВИЧ-1, ВИЧ-2 и ВИЧ-3; цитомегаловируса, CMV; вируса гриппа; аденовирусов; вируса герпеса, включая вирус ветряной оспы и вирус обычного герпеса;

дрожжевых и грибковых инфекций, где указанные дрожжи и грибки являются чувствительными к повышению продукции TNF- α или к инициации продукции TNF- α в
35 своих хозяевах, например, грибковых менингитов; в частности, когда вводятся в

соединении с другими лекарственными средствами, выбираемыми для лечения системных дрожжевых и грибковых инфекций, включая, но не ограничиваясь, полимиксины, например, полимиксин В; имидазолы, например, клотримазол, эконазол, миконазол и кетоназол; триазолы, например, флуконазол и итраназол; и амфотерицины, например, амфотерицин В и липосомальный амфотерицин В;

40 ишемическо-реперфузионных повреждений; аутоиммунного диабета; ретинального аутоиммунитета; заболеваний почек и уретры; урогенитальных и гастроинтестинальных заболеваний; заболеваний простаты.

В частности, соединения формулы I являются полезными в лечении (1) воспалительных заболеваний и симптомов, включающих: воспаление суставов, ревматоидный артрит,
45 ревматоидный спондилит, остеоартрит, воспалительное заболевание кишечника, язвенный колит, хронический гломерулонефрит, дерматит и болезнь Крона; (2) респираторных заболеваний и симптомов, включающих: астму, острый респираторный дистресс-синдром, хроническое легочное воспалительное заболевание, бронхит, хроническое обструктивное заболевание воздушных путей и силикоз; (3) инфекционных заболеваний и симптомов,
50 включающих: сепсис, септический шок, эндотоксический шок, сепсис, вызванный грам-негативными микроорганизмами, токсический шоковый синдром, лихорадку и миалгию, вызванные бактериальной, вирусной или грибковой инфекции, и грипп; (4) иммунных заболеваний и симптомов, включающих: аутоиммунный диабет, системную эритематозную

волчанку, реакцию «трансплантат против хозяина», отторжение аллотрансплантата, рассеянный склероз, псориаз и аллергический ринит; и (5) других заболеваний и симптомов, включающих: заболевания, сопровождающиеся резорбцией костей; реперфузионные повреждения; кахексию, вторичную по отношению к инфекции или злокачественной опухоли; кахексию, вторичную по отношению к синдрому приобретенного иммунодефицита человека (СПИДа), инфекции вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), или СПИД-ассоциированному комплексу (ARC); образование келоидной ткани; сахарный диабет типа 1; лейкемию.

Данное изобретение также относится к комбинации соединения формулы I с одним или более членами, выбранными из группы, включающей: (а) ингибиторы биосинтеза лейкотриена: ингибиторы 5-липоксигеназы (5-LO) и антагонисты белка, активирующего 5-липоксигеназу (FLAP), выбранные из группы, состоящей из zileйтона; ABT-761; фенлейтона; тепоксалина; Абботт-79175; Абботт-85761; N-(5-замещенных)тиофен-2-алкилсульфонамидов; 2,6-ди-трет-бутилфенолгидразонов; класса метокситетрагидропиранов, который включают Зенека ZD-2138; соединение SB-210661 и класс, к которому оно принадлежит; класса пиридинил-замещенных 2-цианоафтафеновых соединений, к которым принадлежит L 739,010; класса 2-цианохинолиновых соединений, к которому принадлежит L-746,530; классов индоловых и хинолиновых соединений, к которым принадлежат МК-591, МК-886 и BAY x 1005; (b) антагонисты рецепторов лейкотриенов LTB₄, LTC₄, LTD₄ и LTE₄, выбранные из группы, состоящей из класса соединений фенотиазин-3-она, к которому принадлежит L-651,392, класса амидиновых соединений, к которому принадлежит CGS-25019c; класса бензоксаоламинов, к которому принадлежит онтазоласт; класса бензолкарбоксимидамидов, к которому принадлежит BIII 284/260; классов соединений, к которым принадлежат зафирлукаст, аблукаст, монтелукаст, пранлукаст, верлукаст (МК-679), RG-12525, Ro-245913, иралукаст (CGP 4571A) и BAY x 7195; (c) ингибиторы PDE 4; (d) ингибиторы 5-липоксигеназы (5-1-0); или антагонисты белка, активирующего 5-липоксигеназу (FLAP); (e) двойственные ингибиторы 5-липоксигеназы (5-LO) и антагонисты фактора активации тромбоцитов (PAF); (f) лейкотриеновые антагонисты (LTRA), включая антагонисты LTB₄, LTC₄, LTD₄ и LTE₄; (g) антагонисты антигистаминовых H рецепторов, включая цетиризин, лоратидин, дезиоратадин, фексофенадин, астемизол, азеластин и хлорфенирамин; (h) антагонисты гастропротективного рецептора H₂; (i) симпатомиметические агенты вазоконстрикторных агонистов α_1 - и α_2 -адренорецепторов, которые назначаются перорально или местно для использования против отеков, включая пропилгекседрин, фенилэфрин, фенилпропаноламин, псевдоэфедрин, нафазолин гидрохлорид, оксиметазолин гидрохлорид, тетрагидрозолин гидрохлорид, ксилометазолин гидрохлорид та этилнорепинефрин гидрохлорид; (j) агонисты адренорецепторов α_1 - и α_2 - в комбинации с ингибиторами 5-липоксигеназы (5-LO); (k) антихолинергические агенты, включая ипратропиум бромид; тиотропиум бромид; окситропиум бромид; пирензепин и телензепин; (1) агонисты адренорецепторов β_1 - β_4 , включая этапротеренол, изопротеренол, изопреналин, альбутерол, сальбутамол, формотерол, сальметерол, тербуталин, орципреналин, битолтерол мезилат и пирбутерол; (m) метилксантанины, включая теофиллин и аминофиллин; (n) хромогликат натрия; (o) антагонисты мускаринового рецептора (M1, M2 и M3); (p) ингибиторы COX-1 (NSAID); селективные ингибиторы COX-2, включая рофекоксиб; оксид азота (NSAID); (q) миметики инсулинподобного фактора роста типа 1 (IGF-1); (r) циклезонид; (s) вдыхаемые глюкокортикоиды с уменьшенными системными побочными эффектами, включая преднизон, преднизолон, флунизолид, триамцинолон, ацетонид, беклометазон, дипропионат, будезонид, флутиказон пропионат и мометазон фураат; (t) ингибиторы триптазы; (u) антагонисты фактора активации тромбоцитов (PAF); (v) моноклональные антитела, активные против эндогенных воспалительных агентов; (w) IPL 576; (x) агенты фактора некроза опухоли (TNF β), включая этанерцепт, инфликсимаб и D2E7; (y) DMARD, включая лефлуномид; (z) TCR пептиды; (aa) ингибиторы ферментов превращения интерлейкина (ICE); (bb) ингибиторы

IMPDH; (cc) ингибиторы адгезионных молекул, включая VLA-4 антагонисты; (dd) катепсины; (ee) ингибиторы MAP киназы; (ff) ингибиторы глюкоза-6-фосфатдегидрогеназы; (hh) золото в форме аурутиогруппы вместе с различными гидрофильными группами; (ii) иммуносупрессивные агенты, например, циклоспорин, азатиоприн и метотрексат; (jj) антиподагрические агенты, например колхицин; (kk) ингибиторы ксантиноксидазы, например, аллопуринол; (ll) агенты, имеющие урикозурическое действие, например, пробенецид, сульфинпиразон и бензбромарон; (mm) антинеопластические агенты, в частности, антимиотические лекарственные средства, включая алакалоиды барвинка, такие, как винбластин и винкристин; (nn) средства, стимулирующие секрецию гормона роста; (oo) ингибиторы матриксных металлопротеаз (ММР), то есть стромелизины, коллагеназы, желатиназы, агреканызы, в частности, коллагеназа-1 (ММР-1), коллагеназа-2 (ММР-8), коллагеназа-3 (ММР-13), стромелизин-1 (ММР-3), стромелизин-2 (ММР-10) и стромелизин-3 (ММР-11); (pp) трансформирующий ростовой фактор (TGFP); (qq) тромбоцитарный фактор роста (PDGF); (rr) фактор роста фибробластов, например, основной фактор роста фибробластов (bFGF); (ss) колониестимулирующий фактор гранулоцитов и макрофагов (GM-CSF); (tt) капсаицин; (uu) антагонисты ташикининовых рецепторов NK₁ и NK₃, выбранные из группы, состоящей из NKP-608C; SB233412 (талнетант); и D-4418; и (vv) ингибиторы эластазы, выбранные из группы, состоящей из UT-77 и ZD-0892.

Данное изобретение также относится к комбинации соединения формулы I с одним или более дополнительных терапевтических агентов, которые совместно вводятся пациенту для получения некоторого особо желательного терапевтического результата. Второй такой терапевтический агент может также быть одним или более соединением, как описано выше, или одним или более ингибиторов PDE IV, известных в области техники и описанных подробно в данной заявке. Более типично, второй терапевтический агент может выбираться из различных классов терапевтических агентов. Такой выбор описан более подробно ниже.

Как такой, который используется в контексте данной заявки, термины «совместное введение», «в комбинации с» относится к желательным соединениям, как указано выше, а также к одному или более терапевтическому агенту, предназначенному для введения, и включает следующее:

(a) совместное введение такой комбинации соединения(ий) и терапевтического(их) агента(ов) пациенту, который нуждается в лечении, когда такие компоненты соединены вместе в одной дозированной форме, которая высвобождает указанные компоненты существенно в одно и то же время указанному пациенту;

(b) существенно одновременное введение такой комбинации соединения(ий) и терапевтического(их) агента(ов) пациенту, который нуждается в лечении, когда такие компоненты содержатся отдельно один от другого в отдельных дозированных формах, которые вводятся существенно в одно и то же время в указанном пациенте;

(c) последовательное введение такой комбинации соединения(ий) и терапевтического(их) агента(ов) пациенту, который нуждается в лечении, когда такие компоненты отделены друг от друга в различных дозированных формах, которые вводятся последовательно пациенту со значительным временным интервалом между каждым введением, в результате чего указанные компоненты высвобождаются в существенно различное время в указанном пациенте; и

(d) последовательное введение такой комбинации соединения(ий) и терапевтического(их) агента(ов) пациенту, который нуждается в лечении, когда такие компоненты соединены вместе в одной дозированной форме, которая высвобождает указанные компоненты контролируемым образом, вследствие чего они одновременно, последовательно и/или перекрываемо проглатываются в одно и то же и/или различное время указанным пациентом.

Комбинации с ингибиторами биосинтеза лейкотриена: ингибиторами 5-липоксигеназы (5-LO) и антагонистами белка, активирующего 5-липоксигеназу

Одно или более соединений формулы I используется в комбинации с ингибиторами биосинтеза лейкотриенов, то есть ингибиторами 5-липоксигеназы и/или антагонистами белка, активирующего 5-липоксигеназу, что образует воплощения настоящего изобретения. 5-Липоксигеназа (5-LO) представляет собой один из двух групп ферментов, которые

5 метаболизируют арахидоновую кислоту, другая группа представляет собой циклооксигеназы, COX-1 и COX-2.

Белок, активирующий 5-липоксигеназу, представляет собой мембранно-связывающий, арахидонат-связывающий белок с молекулярной массой 18 кДа, который стимулирует превращение клеточной арахидоновой кислоты 5-липоксигеназой. Арахидоновая кислота

10 превращается в 5-гидропероксиэйкозатетраеновую кислоту (5-HPETE), и этот путь метаболизма в итоге приводит к образованию воспалительных лейкотриенов; исходя из этого, блокирование белка, активирующего 5-липоксигеназу или фермента 5-липоксигеназу, само по себе обеспечивает желаемую мишень для успешного

15 вмешательства в этот путь метаболизма. Один такой ингибитор 5-липоксигеназы представляет собой зилейтон.

Среди классов ингибиторов синтеза лейкотриенов, которые являются пригодными для образования терапевтических композиций с соединениями формулы I, можно назвать следующие:

(а) активные окислительно-восстановительные вещества, которые включают N-гидроксимочевины; N-алкилгидроксиамидные кислоты; селениты; гидроксibenзофураны; гидроксилламины; и катехолы; см. Ford-Hutchinson и др., "5-Lipoxygenase," Ann. Rev. Biochem. 63, 383-417, 1994; Weitzel и Wendel, "Selenoenzymes regulate the activity of leukocyte 5-lipoxygenase via the peroxide tone," J. Biol. Chem. 268, 6288-92, 1993; Björnstedt и др. "Selenite incubated with NADPH and mammalian thioredoxin reductase yields

20 selenide, which inhibits lipoxygenase and changes the electron spin resonance spectrum of the active site iron," Biochemistry 35, 8511-6, 1996; и Stewart и др., "Structure-activity relationships of N-hydroxyurea 5-lipoxygenase inhibitors," J. Med. Chem. 40, 1955-68, 1997;

(b) было обнаружено, что алкилирующие вещества и соединения, которые реагируют с SH-группами, ингибируют синтез лейкотриенов in vitro; см. Larsson и др., "Effects of 1-chloro-2,4,6-trinitrobenzene on 5-lipoxygenase activity and cellular leukotriene synthesis," Biochem. Pharmacol. 55, 863-71, 1998; и

30

(c) конкурентные ингибиторы 5-липоксигеназы, основанные на тиопираноиндольных и метоксиалкилтиазольных структурах, которые могут действовать как неокислительно-восстановительные ингибиторы 5-липоксигеназы; см. Ford-Hutchinson и др., там же.; и Hamel и др., "Substituted (pyridylmethoxy)naphthalenes as potent and orally active 5-lipoxygenase inhibitors -synthesis, biological profile, and pharmacokinetics of L-739,01 0," J. Med. Chem. 40, 2866-75, 1997.

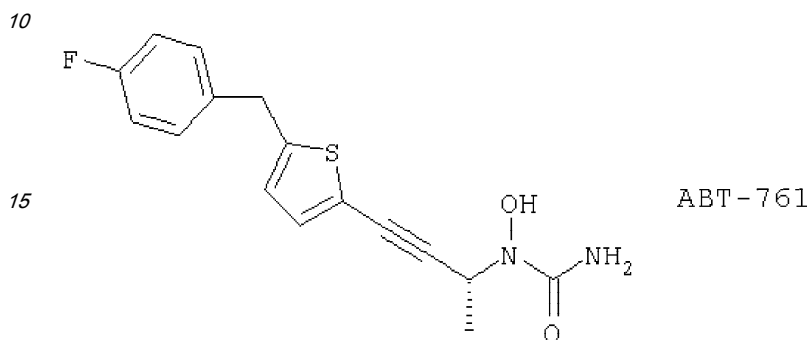
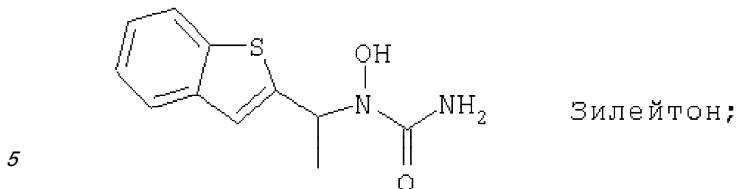
35

Наблюдения за арахидоноил-гидроксиаматными ингибиторами 5-липоксигеназы привели к открытию клинически полезных селективных ингибиторов 5-липоксигеназы, таких как производных N-гидроксимочевины зилейтон и АВТ-761, представленных ниже:

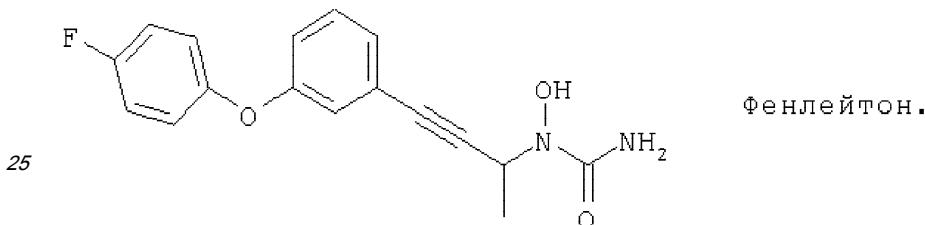
40

45

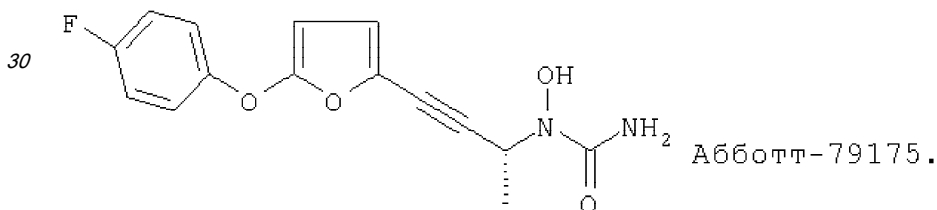
50



20 Другим соединением N-гидроксимочевины является фенлейтон (Абботт-76745):

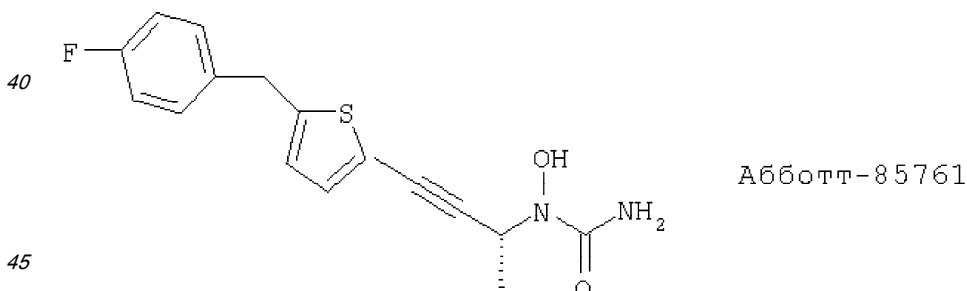


30 Другим соединением N-гидроксимочевины является Абботт-79175



Абботт-79175 имеет большую длительность действия по сравнению с зилейтоном; Brooks и др., J.Pharm.Ехр. Therapeut 272724, 1995.

Еще одним соединением N-гидроксимочевины является Абботт-85761:

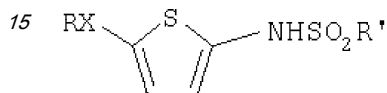


Абботт-85761 доставляется к легким при помощи введения аэрозоля гомогенной, физически стабильной и практически монодисперсной композиции; Gupta и др., "Pulmonary delivery of the 5-lipoxygenase inhibitor, Abbott-85761, in beagle dogs,"

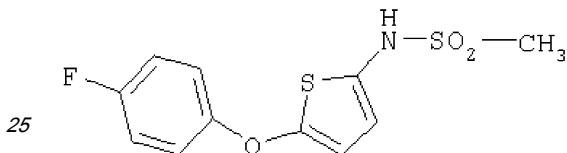
International Journal of Pharmaceutics 147, 207-218, 1997.

Вариантом осуществления настоящего изобретения является также комбинация фенлейтона, Абботта-79175, Абботта-85761 или любых из вышеописанных их производных или тепоксалина, с предпочтительными соединениями по изобретению, описанными выше.

Со времени выявления биосинтетического 5-LO метаболического пути продолжают дебаты, какой из двух ингибирующих путей является более полезным: ингибирование фермента 5-липоксигеназы или использование пептидных или непептидных антагонистов лейкотриеновых рецепторов. Полагают, что ингибиторы 5-липоксигеназы являются более предпочтительными по сравнению с антагонистами LT-рецепторов, так как ингибиторы 5-липоксигеназы блокируют действие всего спектра 5-LO продуктов, тогда как LT-антагонисты имеют ограниченное влияние. Тем не менее, варианты осуществления настоящего изобретения включают комбинации предпочтительных соединений с LT-антагонистами, а также с S-LO-ингибиторами, как описано далее. Другим вариантом осуществления настоящего изобретения является применение ингибиторов 5-липоксигеназы, имеющих химическую структуру, отличающуюся от классов N-гидроксимочевин и гидроксамовых кислот, описанных выше, в комбинации с соединением формулы I в соответствии с изобретением. Примером такого другого класса являются N-(5-замещенные)тиофен-2-алкилсульфонамиды следующей формулы

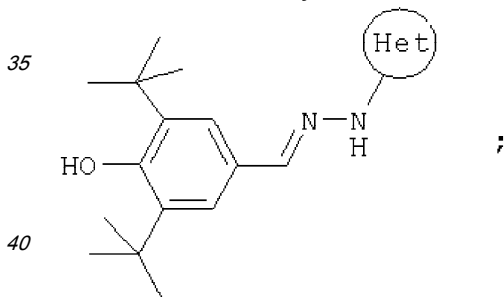


где X представляет собой O или S; R' представляет собой метил, изо-пропил, н-бутил, н-октил или фенил; и R представляет собой н-пентил, циклогексил, фенил, тетрагидро-1-нафтил, 1- или 2-нафтил или фенил, моно- или дизамещенный Cl, F, Br, CH₃, OCH₃, SCH₃, SO₂CH₃, CF₃, или изо-пропил. Предпочтительное соединение представляет собой



Дальнейшее описание этих соединений можно найти в Beers и др., "N-(5-substituted) thiophene-2-alkylsulfonamides as potent inhibitors of 5-lipoxygenase," *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 5(4), 779-786, 1997.

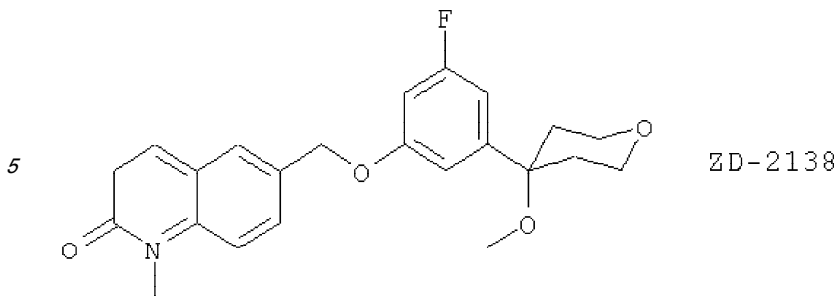
30 Другой отличающийся класс ингибиторов 5-липоксигеназы представляет собой 2,6-ди-трет-бутилфенолгидразоны, описанные в Cuadro и др., "Synthesis and biological evaluation of 2,6-di-tert.-butylphenol hydrazones as 5-lipoxygenase inhibitors," *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 6, 173-180, 1998. Соединения этого типа представлены формулой



где "Het" представляет собой бензоксазол-2-ил; бензотиазол-2-ил; пиридин-2-ил; пиразин-2-ил; пиримидин-2-ил; 4-фенилпиримидин-2-ил; 4,6-дифенилпиримидин-2-ил; 4-метилпиримидин-2-ил; 4,6-диметилпиримидин-2-ил; 4-бутилпиримидин-2-ил; 4,6-дибутилпиримидин-2-ил; и 4-метил-6-фенилпиримидин-2-ил.

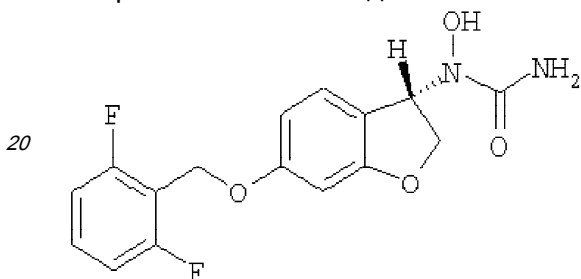
Также вариантом осуществления настоящего изобретения является комбинация N-(5-замещенных)-тиофен-2-алкилсульфонамидов или 2,6-ди-трет-бутилфенолгидразонов или любых вышеописанных их производных с предпочтительными соединениями по изобретению, упомянутыми выше.

50 Другим отличающимся классом ингибиторов 5-липоксигеназы являются метокситетрагидропираны, к которым относится Зенека ZD-2138

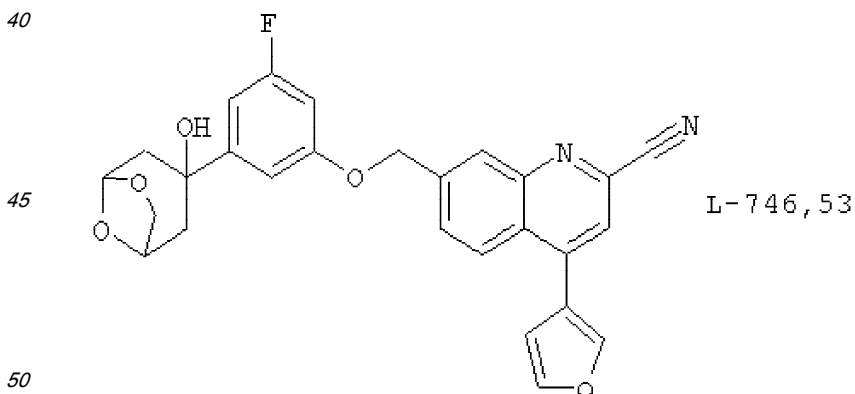
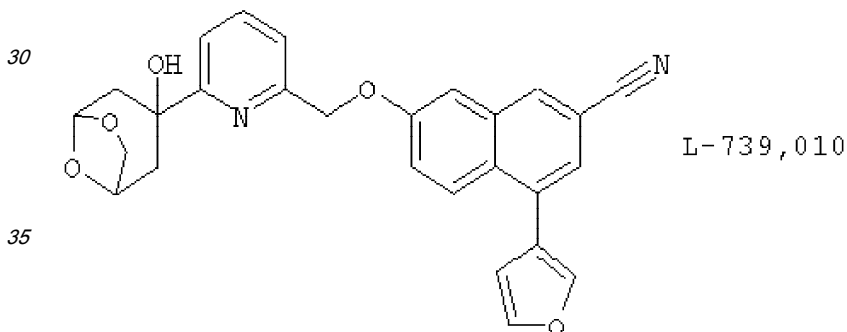


10 ZD-2138 представляет собой многочисленную группу высокоселективных и высокоактивных пероральных соединений и применяется путем перорального введения при лечении астмы и ревматоидных артритов. Более подробное описание касательно ZD-2138 и его производных приведено в Crawley и др., J.Med.Chem., 35, 2600, 1992; и Crawley и др., J.Med.Chem. 36, 295, 1993.

15 Другим отличающимся классом ингибиторов 5-липоксигеназы являются соединения, к которым относятся соединения СмитКлайн Бичам SB-210661



25 Два других особых и родственных класса ингибиторов 5-липоксигеназы включают группу пиридинил-замещенных 2-цианоафталиновых соединений и группу 2-цианохинолиновых соединений, открытых Merck Frosst. Примерами этих двух классов ингибиторов 5-липоксигеназы являются L-739,010 и L-746,530, соответственно:



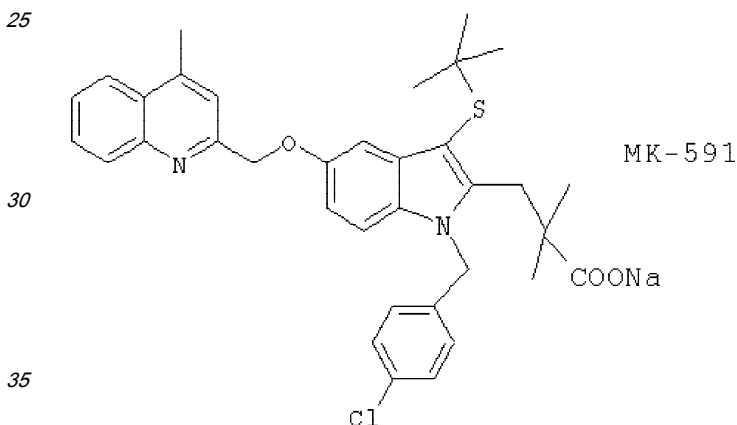
45 Более подробное описание L-739,010 и L-746,530 приведено в Dubé и др., "Quinolines as potent 5-lipoxygenase inhibitors: synthesis and biological profile of L-746,530," Bioorganic & Medicinal Chemistry 8, 1255-1260, 1998; в WO 95/03309 (Friesen и др.).

Класс метокситетрагидропиранов, включая Зенека ZD-2138; или указанное соединение SB-210661 и класс, к которому оно относится; или группа пиридинил-замещенных 2-цианофталиновых соединений, к которым относится L 739,010, или группа 2-цианохинолиновых соединений, к которым относится L-746,530; или любое из
 5 вышеописанных производных любого вышеупомянутого класса в сочетании с соединениями формулы I представляют собой варианты осуществления настоящего изобретения.

В дополнение к ферменту 5-липоксигеназе, другое эндогенное вещество, которое играет важную роль в биосинтезе лейкотриенов, представляет собой белок, активирующий 5-
 10 липоксигеназу (FLAP). Он осуществляет косвенное действие, в отличие от прямого действия фермента 5-липоксигеназы. Тем не менее, варианты осуществления настоящего изобретения включают применение антагонистов белка, активирующего 5-липоксигеназу для ингибирования синтеза лейкотриенов в клетках, а также применение их в комбинации с предпочтительными соединениями по изобретению, указанными выше.

Соединения, которые связывают белок, активирующий 5-липоксигеназу, и, таким образом, блокируют использование эндогенного пула арахидоновой кислоты, представляют собой соединения, синтезированные из индольных и хинолиновых структур; см. Ford-Hutchinson и др., там же.; Rouzer и др. "WK-886, a potent and specific
 15 leukotriene biosynthesis inhibitor blocks and reverses the membrane association of 5-lipoxygenase in ionophore-challenged leukocytes," J.Biol.Chem. 265, 1436-42, 1990; и Gorenne и др., "{(R)-2-quinolin-2-yl-methoxy}phenyl)-2-cyclopentyl acetic acid" (BAY x 1005), a potent leukotriene synthesis inhibitor: effects on anti-IgE challenge in human airways," J. Pharmacol. Exp. Ther. 268, 868-72, 1994.
 20

МК-591, который обозначенный как куфлипон натрия, представлен ниже

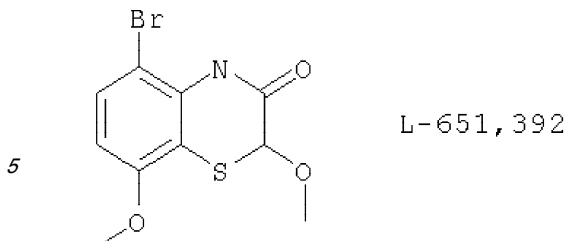


Вышеприведенные индольные и хинолиновые классы соединений и конкретные соединения МК-591, IVIK-886, и BAY x 1005, которые к ним относятся, или любые
 40 вышеупомянутые производные любых вышеописанных классов в комбинации с предпочтительными соединениями по изобретению, представляют собой варианты осуществления настоящего изобретения.

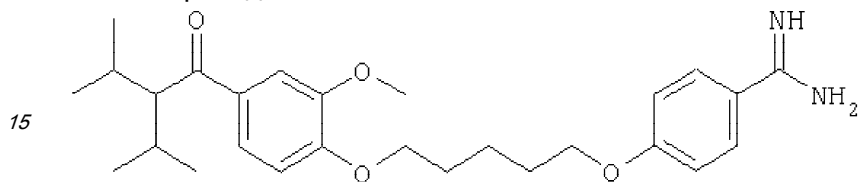
Комбинации с антагонистами рецепторов лейкотриенов LTB_4 , LTC_4 , LTD_4 и LTE_4

Одно или несколько соединений формулы также могут применяться в комбинации с антагонистами рецепторов лейкотриенов LTB_4 , LTC_4 , LTD_4 и LTE_4 . Наиболее значимыми из
 45 этих лейкотриенов для опосредования воспалительного ответа являются LTB_4 и LTD_4 . Классы антагонистов для рецепторов этих лейкотриенов описаны в следующих абзацах.

4-Бром-2,7-диметокси-3Н-фенолтиазин-3-оны, включая L-651,392, представляют собой эффективные антагонисты рецепторов для LTB_4 , что описано в патентах US 4,939,145 (Guindon и др.) и US 4,845,083 (Lau и др.)
 50

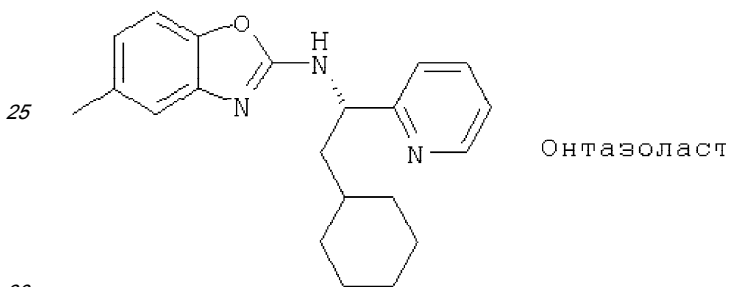


10 Класс амидиновых соединений, который включает CGS-25019с, описан в патентах US 5,451,700 (Morrissey и Suh); US 5,488,160 (Morrissey); и US 5,639,768 (Morrissey и Suh). Типичным представителем этих антагонистов рецепторов для LTB₄ является CGS-25019с, приведенный ниже:

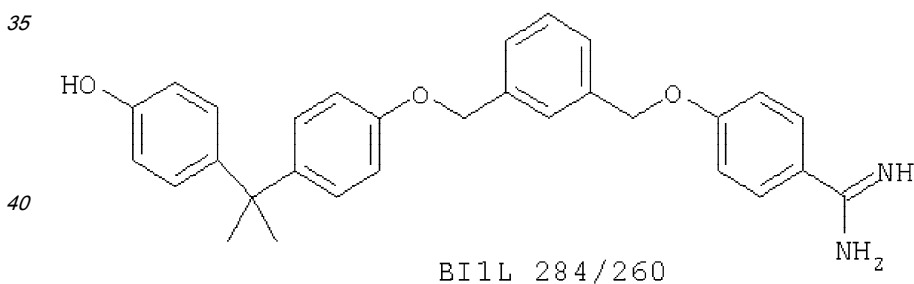


CGS-25019с

20 Онтазоласт, представитель класса бензоксаоламинов, которые являются антагонистами рецепторов для LTB₄, описан в EP 535521 (Anderskewitz et A):

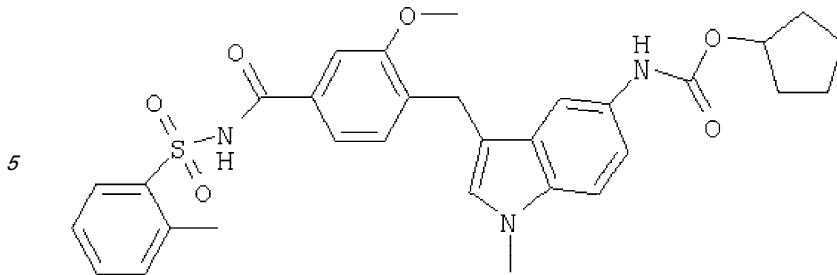


30 Некоторыми группами исследователей также был открыт класс бензолкарбоксимидамидов, которые являются антагонистами рецепторов для LTB₄, описанных в WO 97/21670 (Anderskewitz и др.); и WO 98/11119 (Anderskewitz et I.); и типическим представителем которых является B11L 284/260:



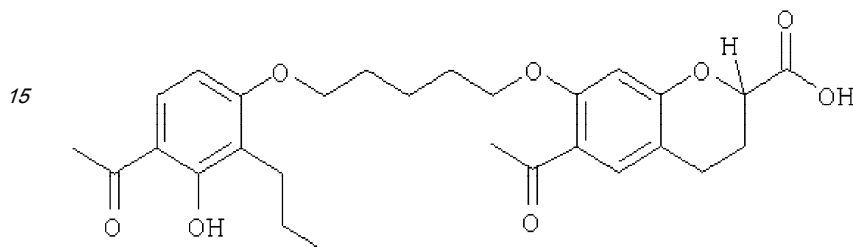
45 Зафирлукаст представляет собой антагонист рецепторов для LTC₄, LTD₄ и LTE₄, который продается под коммерческим наименованием Accolate®. Он относится к классу производных гетероциклических амидов, описанных в патентах US 4,859,692 (Bernstein и др.); US 5,319,097 (Holohan и Edwards); US 5,294,636 (Edwards и Sherwood); US 5,482,963; US 5,583,152 (Bernstein и др.); и US 5,612,367 (Timko и др.):

50



Зафирлукаст

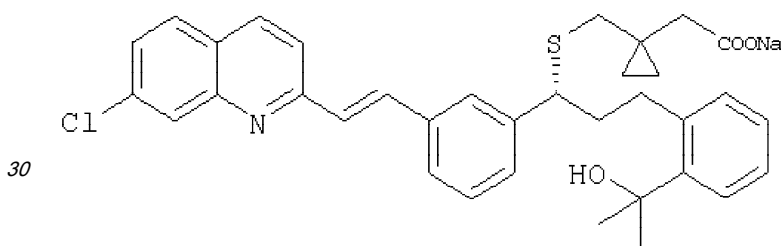
10 Аблукаст представляет собой антагонист рецептора для LTD₄, который обозначен как Ro 23-3544/001:



20

Аблукаст

25 Монтелукаст представляет собой антагонист рецептора для LTD₄, который продается под коммерческим наименованием Singulair® и описан в патенте US 5,565,473:



Монтелукаст

35 Другие антагонисты рецепторов для LTD₄ включают пранлукаст, верлукаст (МК-679), RG-12525, Ro-245913, иралукаст (CGP 45715A), и BAYx7195.

40 Вышеупомянутый класс соединений фенотиазин-3-она, включая L- 651,392; класс амидиновых соединений, который включает CGS-25019с; класс бензоксаоламинов, который включает Онтозоласт; класс бензолкарбоксимидамидов, типичным представителем которых является BIII 284/260; производные гетероциклических амидов, включая Зафирлукаст, Аблукаст и Монтелукаст и классы соединений, к которым они относятся; или любые вышеописанные производные любых вышеупомянутых классов, в комбинации с соединениями формулы I представляют варианты осуществления настоящего изобретения.

45 Комбинации с другими терапевтическими агентами

50 Одно или более соединений формулы I могут использоваться как с другими терапевтическими агентами, так и с нетерапевтическими агентами для образования комбинаций, которые представляют собой дальнейшие воплощения данного изобретения и которые являются полезными в лечении большого числа различных заболеваний, расстройств и симптомов, описанных в данной заявке. Указанные воплощения включают одно или более предпочтительных соединений вместе с одним или более соединений, описанных ниже:

(а) ингибиторы PDE IV;

(b) ингибиторы 5-липоксигеназы (5-LO); или антагонисты белка, активирующего 5-липоксигеназу (FLAP);

(c) двойственные ингибиторы 5-липоксигеназы (5-LO) и антагонисты фактора активации тромбоцитов (PAF);

5 (d) антагонисты лейкотриена (LTRA), включая антагонисты LTB₄, LTC₄, LTD₄ и LTE₄;

(e) антагонисты антигистаминового рецептора H₁, включая цетиризин, лоратидин, дезоратадин, фексофенадин, астемизол, азеластин и хлорфенирамин;

(f) антагонисты гастропротективного рецептора H₂;

10 (g) симпатомиметические агенты вазоконстрикторного агониста адренорецепторов α_1 - и α_2 -, которые назначаются перорально или местно для использования против отеков, включая пропилгекседрин, фенилеприн, фенилпропаноламин, псевдоэфедрин, нафазолин гидрохлорид, оксиметазолин гидрохлорид, тетрагидрозолин гидрохлорид, ксилометазолин гидрохлорид та этилнорепинефрин гидрохлорид;

15 (h) агонисты адренорецепторов α_1 и α_2 в комбинации с ингибиторами 5-липоксигеназы (5-LO);

(i) антихолинергические агенты, включая ипратропиум бромид; тиотропиум бромид; окситропиум бромид; пирензепин и телензипин;

20 (j) агонисты адренорецепторов β_1 - β_4 , включая этапротеренол, изопротеренол, изопреналин, альбутерол, сальбутамол, формотерол, сальметерол, тербуталин, орципреналин, битолтерол мезилат и пирбутерол;

(k) теофиллин и аминофиллин;

(l) хромогликат натрия;

(m) антагонисты мускаринового рецептора (M1, M2 и M3);

25 (n) ингибиторы COX-1 (NSAID); селективные ингибиторы COX-2, включая рофекоксиб; и NSAID оксида азота;

(o) миметики инсулинподобного фактора роста типа 1 (IGF-1);

(p) циклезонид;

30 (q) вдыхаемые глюкокортикоиды с уменьшенными побочными эффектами, включая преднизон, преднизолон, флунизолид, триамцинолон ацетонид, беклометазон дипропионат, будезонид, флутиказон пропионат и мометазон фуроат;

(r) ингибиторы триптазы;

(s) антагонисты фактора активации тромбоцитов (PAF);

(t) моноклональные антитела, активные против эндогенных воспалительных агентов;

(u) IPL 576;

35 (v) агенты, направленные против фактора некроза опухоли (TNF α), включая этанерцепт, инфликсимаб и D2E7;

(w) DMARD, включая лефлуноמיד;

(x) TCR пептиды;

(y) ингибиторы ферментов превращения интерлейкина (ICE);

40 (z) ингибиторы IMPDH;

(aa) антагонисты адгезионных молекул, включая VLA-4 антагонисты;

(bb) катепсины;

(cc) ингибиторы MAP-киназы;

(dd) ингибиторы глюкоза-6-фосфатдегидрогеназы;

45 (ee) антагонисты кининовых рецепторов B₁ и B₂;

(ff) золото в форме аурутиогруппы вместе с различными гидрофильными группами;

(gg) иммуносупрессивные агенты, например циклоспорин, азатиоприн и метотрексат;

(hh) антиподагрические агенты, например колхицин;

(ii) ингибиторы ксантиноксидазы, например, аллопуринол;

50 (jj) агенты, имеющие урикозурическое действие, например, пробенецид, сульфинпиразон и бензбромарон;

(kk) антинеопластические агенты, в частности, антимитотические лекарственные средства, включая алакалоиды барвинка, такие, как винбластин и винкристин;

(ll) средства, стимулирующие секрецию гормона роста;

(mm) ингибиторы матриксных металлопротеаз (MMP), то есть стромелизины, коллагеназы желатиназы, агреканызы, в частности, коллагеназа-1 (MMP-1), коллагеназа-2 (MMP-8), коллагеназа-3 (MMP-13), стромелизин-1 (MMP-3), стромелизин-2 (MMP-10) и стромелизин-3 (MMP-11);

(nn) трансформирующий ростовой фактор (TGFP);

(oo) тромбоцитарный фактор роста (PDGF);

(pp) фактор роста фибробластов, например, основной фактор роста фибробластов (bFGF);

(qq) колониестимулирующий фактор гранулоцитов и макрофагов (GM-CSF);

(rr) капсаицин;

(ss) антагонисты ташикининовых рецепторов NK₁ и NK₃, выбранные из группы, состоящей из NKP-608C; SB233412 (талнетант); и D-4418;

(tt) ингибиторы эластазы, выбранные из группы, состоящей из UT-77 и ZD-0892; и

(uu) агонисты аденозинового рецептора A_{2a}.

Фармацевтические композиции и составы

Описание, которое приводится далее, относится к способу, с помощью которого соединения формулы I объединяют с другими терапевтическими агентами или нетерапевтическими агентами, в случае, если это является желательным, для которых большинство традиционных фармацевтически приемлемых носителей дозированных форм являются приемлемыми при различных путях введения, которые используются для любого данного пациента, а также это является приемлемым для заболевания, расстройства или состояния, от которого любого данного пациента подвергают лечению.

Фармацевтические композиции в соответствии с настоящим изобретением включают любое одно или более описанных выше ингибиторных соединений в соответствии с настоящим изобретением, или его фармацевтически приемлемую соль, что также было описано выше, вместе с фармацевтически приемлемым носителем в соответствии со свойствами и ожидаемым поведением таких носителей, которые хорошо известны в данной области.

Количество активного ингредиента, который может быть объединен с материалом носителя, для получения однократной формы будет варьировать в зависимости от хозяина, которого подвергают лечению, частного способа введения. Однако понятно, что специфическая доза и режим лечения для любого частного пациента будут зависеть от разнообразия факторов, включая активность специфического соединения, которое используется, возраста, веса тела, общего состояния здоровья, пола, диеты, времени введения, скорости выведения, комбинации лекарственных средств и заключения лечащего врача, а также тяжести частного заболевания, которое подвергают лечению. Количество активного ингредиента может также зависеть от терапевтического или профилактического агента, с которым совместно вводится ингредиент.

Соединения формулы I могут использоваться в форме кислот, сложных эфиров, или других классов химических соединений, к которым принадлежат описанные соединения. В объем данного изобретения также входит применение этих соединений в форме фармацевтически приемлемых солей, которые имеют происхождение от различных органических и неорганических кислот и оснований. Активный ингредиент, включающий предпочтительное соединение, часто используется в форме его соли, особенно когда указанная форма соли придает указанному активному ингредиенту улучшенные фармакокинетические свойства по сравнению со свободной формой указанного активного ингредиента или некоторыми другими формами солей указанного активного ингредиента, который использовался до этого. Фармацевтически приемлемая форма соли указанного активного ингредиента может также изначально придавать желаемое фармакокинетическое свойство указанному активному ингредиенту, которым оно перед этим не обладало, и может даже благоприятно влиять на фармакодинамику указанного активного ингредиента в отношении его терапевтической активности в организме.

Фармакокинетические свойства указанного активного ингредиента, на которые можно влиять благоприятным образом, включают, например, способ, с помощью которого активный ингредиент транспортируется через клеточные мембраны, что, в свою очередь, может непосредственно и благоприятно влиять на поглощение, распределение, биотрансформацию и выделение указанного активного ингредиента. Хотя способ введения фармацевтической композиции является важным, различные анатомические, физиологические и патологические факторы могут значительным образом изменять биодоступность, при этом растворимость указанного активного ингредиента обычно зависит от характера его частной формы соли, в которой он используется. Кроме того, как понятно специалисту в данной области, водный раствор указанного активного ингредиента будет обеспечивать наиболее быстрое поглощение указанного активного ингредиента в организме пациента, которого подвергают лечению, в то время, как липидные растворы и суспензии, также, как и твердые дозированные формы, будут приводить к менее быстрому поглощению указанного активного ингредиента. Пероральное введение указанного активного ингредиента является наиболее предпочтительным способом введения из соображений безопасности, удобства и экономии, однако поглощение такой пероральной дозированной формы может вредно влиять на его физические характеристики, такие, как полярность, вызывать рвоту, причиной которой является раздражение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, разрушаться пищеварительными ферментами и низким значением pH, обладать неправильным поглощением или продвижением в присутствии пищи или других лекарственных средств, метаболизироваться ферментами слизистой оболочки, кишечной флорой или печенью. Композиции указанного активного ингредиента в различных фармацевтически приемлемых формах соли могут быть эффективными в преодолении или ослаблении одной или более указанных выше проблем, с которыми приходится сталкиваться при поглощении пероральных дозированных форм.

Среди фармацевтических солей, указанных выше, такие, которые являются предпочтительными, включают, но не ограничиваются: ацетат, цитрат, фумарат, глюконат, гемисукцинат, гиппурат, гидрохлорид, гидробромид, изотионат, манделат, меглумин, нитрат, олеат, фосфонат, пивалат, фосфат натрия, стеарат, сульфат, сульфосалицилат, тартрат, тиомалат, тозилат и трометамин.

Многочисленные формы соли включены в объем данного изобретения, где предпочтительное соединение по данному изобретению содержит более чем одну группу, способную к образованию таких фармацевтически приемлемых солей. Примеры типичных многочисленных солевых форм включают, но не ограничены, битартрат, диацетат, дифумарат, димеглумин, дифосфат, динатрий и тригидрохлорид.

Фармацевтические композиции в соответствии с данным изобретением включают какое-либо одно или более описанных выше ингибиторных соединений или их фармацевтически приемлемые соли, как описано выше, вместе с фармацевтически приемлемым носителем в соответствии со свойствами и ожидаемым поведением таких носителей, которые хорошо известны в данной отрасли.

Термин «носитель», как такой, что используется в контексте данной заявке, включает разбавители, наполнители, адъюванты, носители, солюбилизующие добавки, модификаторы вязкости, консерванты и другие агенты, хорошо известные специалисту в данной области для обеспечения желаемых свойств конечной фармацевтической композиции. Для иллюстрации таких носителей приводится краткий обзор фармацевтически приемлемых носителей, которые могут использоваться в фармацевтических композициях в соответствии с данным изобретением, и после этого более подробное описание различных типов ингредиентов. Типичные носители включают, но не ограничиваются, ионно-обменные композиции; алюминий; стеарат алюминия; лецитин; сывороточные белки, например, человеческий сывороточный альбумин; фосфаты; глицин; сорбиновую кислоту; сорбат калия; частичные глицеридные смеси насыщенных растительных жирных кислот; гидрогенизованные пальмовые масла; воду;

соли или электролиты, например, сульфат проламина, гидрофосфата натрия, хлорид натрия и соли цинка; коллоидный кремний; трисиликат магния; поливинилпирролидон; вещества на основе целлюлозы; например, карбоксиметилцеллюлоза натрия; полиэтиленгликоль; полиакрилаты; воски; блок-сополимеров полиэтилена и

5 полиоксипропилена; ланолин.

Закисляющие и защелачивающие агенты добавляют для получения желаемого и предварительно определенного значения pH, при этом закисляющие агенты включают, например, уксусную кислоту, ледяную уксусную кислоту, яблочную кислоту и пропионовую кислоту. Более сильные кислоты, такие, как соляная кислота, азотная кислота и серная

10 кислота, могут использоваться, но являются менее желательными.

Защелачивающие агенты включают, например эдетол, карбонат калия, гидроксид калия, борат натрия, карбонат натрия и гидроксид натрия. Также могут использоваться защелачивающие агенты, которые содержат активные аминогруппы, такие как диэтаноламин и троламин.

15 Аэрозольные газы-вытеснители являются необходимыми, если фармацевтическая композиция применяется как аэрозоль под значительным давлением. Такие газы-вытеснители включают, например, приемлемые фторхлоруглеводороды, такие как дихлордифторметан, дихлортetraфторэтан и трихлормонофторметан; азот; или летучие углеводы, такие как бутан, пропан, изобутан или их смесь.

20 Антимикробные агенты, включающие антибактериальные, антигрибковые и антипротозойные агенты, добавляются в том случае, когда фармацевтическая композиция местно применяется к участкам кожи, которые, вероятно, имеют симптомы повреждения или подверглись ссадинам или порезам, что подвергает кожу инфекции со стороны бактерий, грибов или простозоа. Антимикробные агенты включают такие соединения, как

25 бензиловый спирт, хлорбутанол, фенилэтиловый спирт, фенилацетат ртути, сорбат калия и сорбиновая кислота. Антигрибковые агенты включают такие соединения, как бензойная кислота, бутилпарабен, этилпарабен, метилпарабен, пропилпарабен и бензоат натрия.

Антимикробные консерванты добавляют к фармацевтическим композициям в соответствии с данным изобретением для того, чтобы защитить их от роста потенциально

30 вредных микроорганизмов, которые обычно проникают в жидкую фазу, но в некоторых случаях могут также расти в масляной фазе композиции. Таким образом, консерванты, которые имеют как водную, так и липидную растворимость, являются предпочтительными. Приемлемые антимикробные консерванты включают, например, алкиловые сложные эфиры п-гидроксибензойной кислоты, пропионатные соли, феноксиэтанол, метилпарабен

35 натрия, пропилпарабен натрия, дегидроацетат натрия, хлорид бензалкония, хлорид бензетония, бензиловый спирт, производные гидантоина, четвертичные аммониевые соединения и катионные полимеры, имидазолидинил мочевины, диазолидинил мочевины и этилендиамин тринатрий тетраацетат (ЭДТА). Консерванты предпочтительно используют в количествах, которые колеблются от приблизительно 0,01 мас.% до приблизительно 2,0

40 мас.% от общей массы композиции.

Антиоксиданты добавляют для защиты всех ингредиентов фармацевтической композиции от повреждения или разложения окисляющими агентами, которые присутствуют в композиции сами по себе или при использовании в окружающей среде, например, аноксомер, аскорбилпальмитат, бутилированный гидрокситолуол,

45 гипофосфорная кислота, метабисульфит калия, пропилоктил и додецил галлат, метабисульфит натрия, диоксид серы и токоферолы.

Буферирующие агенты используются для поддержания желательных, заранее установленных значений pH композиции и их защиты от влияния внешних агентов и от непостоянства равновесия компонентов композиции. Буферирующие агенты могут быть

50 выбраны из тех, которые хорошо знакомы специалисту в данной области для приготовления фармацевтических композиций, например, ацетата кальция, метафосфата калия, моноосновного фосфата калия и винной кислоты.

Хелатирующие агенты используются для поддержания ионной силы фармацевтической

композиции и связывания с вредными соединениями и металлами, а также их эффективного удаления, и включают, например, эдетат дикалия, эдетат динатрия, эдетановую кислоту.

5 Дерматологически активные агенты добавляют к фармацевтическим композициям в соответствии с данным изобретением в том случае, если они применяются местно, и включают, например, ранозаживляющие агенты, такие как производные пептидов, дрожжи, пантенол, гексилрезорцинол, фенол, гидрохлорид тетрациклина, ламин и кинетин; ретиноиды для лечения рака кожи, например, ретинол, третиноин, изотретиноин, этретинат, ацитретин и аратиноид; мягкие антибактериальные агенты для лечения кожных
10 инфекций, например, резорцинол, салициловая кислота, бензоил пероксид, эритромицин-бензоил пероксид, эритромицин и клиндамицин; антигрибковые агенты для лечения эпидермофитии стоп, кандидоза и отрубевидного лишая, например, гризеофульвин, азолы, такие как миконазол, эконазол, итраконазол, флуконазол, и кетоконазол, и аллиламины, такие как нафтифин и терфинафин; противовирусные агенты для лечения обычного кожного
15 герпеса, ветряной оспы, оспенной инфекции цыплят, например, ацикловир, фамцикловир и валацикловир; антигистамины для лечения чесотки, атопического и контактного дерматита, например, дифенгидрамин, терфенадин, астернизол, лоратадин, цетиризин, акривастин, и темеластин; местные анестетики для снятия боли, раздражения и зуда, например, бензокаин, лидокаин, дибукаин и прамоксин гидрохлорид; местные анальгетики
20 для снятия боли и воспаления, например, метил салицилат, камфара, ментол и резорцинол; местные антисептики для предотвращения инфекции, например, хлорид бензалкония и йод-повидон; витамины и их производные, такие как токоферол, токоферол ацетат, ретиноевая кислота и ретинол.

Диспергирующие и суспендирующие агенты используются как вспомогательные
25 вещества для приготовления стабильных композиций и включают, например, полигеенан, повидон и диоксид кремния.

Умягчители представляют собой агенты, предпочтительно растворимые в воде и нерастворимые в масле, которые смягчают и успокаивают кожу, особенно кожу, которая стала сухой вследствие избыточной потери воды. Такие агенты используются в
30 фармацевтических композициях в соответствии с настоящим изобретением, предназначенных для местного использования, и включают, например, углеводородные масла и воски, сложные эфиры триглицеридов, ацетилованные моноглицериды, метиловый и другие алкиловые сложные эфиры C₁₀-C₂₀ жирных кислот, C₁₀-C₂₀ жирные кислоты, C₁₀-C₂₀ жирные спирты, ланолин и его производные, эфиры многоатомного
35 спирта, такие как полиэтиленгликоль (200-600), полиоксиэтиленовые сложные эфиры жирных кислот, парафиновые сложные эфиры, фосфолипиды и стеролы; эмульгирующие агенты, которые используются для приготовления эмульсий масло-в-воде; наполнители, например, лаурокапрам и монометиловый эфир полиэтиленгликоля; увлажнители, например, сорбитол, глицерин и гиалуроновая кислота; основы для мази, например,
40 вазелин, полиэтиленгликоль, ланолин, и полоксамер; вещества, улучшающие пенетрацию, например, диметил изосорбид, моноэтиловый эфир диэтилгликоля, 1-додецилазациклогептан-2-он и диметилсульфоксид (ДМСО); консерванты, например, хлорид бензалкония, хлорид бензетония, алкиловые сложные эфиры гидроксibenзойной кислоты, гидантоиновые производные, хлорид цетилпиримидина, пропилпарабен,
45 четвертичные аммониевые соединения, такие как бензоат калия и тимеросал; связывающие агенты, включающие циклодекстрины; растворители, например, ацетон, спирт, гидрат амилена, бутиловый спирт, кукурузное масло, хлопковое масло, этилацетат, глицерин, гексиленгликоль, изопропиловый спирт, изостеариловый спирт, метиловый спирт, метилхлорид, минеральное масло, арахисовое масло, фосфорная
50 кислота, полиэтиленгликоль, стеариловый эфир полиоксипропилена 15, пропиленгликоль, диацетат пропиленгликоля, сезамовое масло и очищенная вода; стабилизаторы, например, сахарат кальция и тимол; сурфактанты, например, лапириум хлорид; лаурет 4, то есть, α -додецил- ω -гидрокси-поли(окси-1,2-этанедиил) или монододециловый эфир

полиэтиленгликоля.

Эмульгирующие агенты, включая эмульгаторы, загустители и эмульгирующие добавки, используются для приготовления эмульсий масло-вводе, когда они образуют основу для фармацевтических композиций в соответствии с настоящим изобретением. Такие

5 эмульгаторы включают, например, неионные эмульгаторы, такие, как C₁₀-C₂₀ жирные спирты и указанные жирные спирты, конденсированные с 2-20 молями этиленоксида или пропиленоксида, (C₆-C₁₂)алкилфенолы, конденсированные с 2-20 молями этиленоксида, сложные эфиры моно- и ди- C₁₀-C₂₀ жирных кислот этиленгликоля, моноглицериды C₁₀-C₂₀ жирных кислот, диэтиленгликоль, полиэтиленгликоли MW 200-6000, полипропиленгликоли
 10 MW 200-3000, в частности, сорбит, сорбитан, полиоксиэтиленсорбит, полиоксиэтиленсорбитан, гидрофильные сложные эфиры парафина, цетостеариловый спирт, олеиловый спирт, ланолиновый спирт, холестерин, моно- и ди-глицериды, моностеарат глицерина, моностеарат полиэтиленгликоля, смешанные моно- и
 15 дистерические сложные эфиры этиленгликоля и полиоксиэтиленгликоля, моностеарат пропиленгликоля и гидроксипропилцеллюлоза. Эмульгирующие агенты, которые содержат активные аминные группы, могут также использоваться и традиционно включают анионные эмульгаторы, такие как мыла жирных кислот, то есть, натриевые, калиевые и триэтаноламиновые мыла C₁₀-C₂₀ жирных кислот; щелочные металлы, аммоний или замещенный аммоний (C₁₀-C₃₀)алкил сульфаты, (C₁₀-C₃₀)алкилсульфонаты, и сложные
 20 (C₁₀-C₅₀)алкилэтоксифирированные эфиры сульфонов. Другие приемлемые эмульгирующие агенты включают касторовое масло и гидрогенизированное касторовое масло; лецитин; полимеры 2-пропеновой кислоты вместе с полимерами акриловой кислоты, оба соединения поперечно связаны с аллиловыми эфирами сахарозы и/или пентаэритритола, которые имеют различные вязкости и идентифицируются обозначениями продуктов
 25 карбомер 910, 934, 934P, 940, 941 и 1342. Могут также использоваться катионные эмульгаторы, имеющие активные аминогруппы, включая те, которые основываются на соединениях четвертичного аммония, морфолина и пиридина. Подобно этому, также могут использоваться амфотерные эмульгаторы, которые имеют активные аминогруппы, такие как кокобетаины, оксид лаурилдиметиламина и кокоилимидазолин. Полезные эмульгаторы
 30 и загустители также включают цетиловый спирт и стеарат натрия; эмульсионные добавки, такие как олеиновая кислота, стеариновая кислота и стеариловый спирт.

Наполнители включают, например, лаурокапрам и монометилловый эфир полиэтиленгликоля.

35 Когда фармацевтическая композиция в соответствии с изобретением применяется местно, могут использоваться усилители пенетрации, которые включают, например, диметилизосорбид, диэтилглицольмоноэтиловый эфир, 1-додецилазациклогептан-2-он и диметилсульфоксид (ДМСО). Такие композиции будут также типично включать мазевые основы, например, вазелин, полиэтиленгликоль, ланолин, полаксамер, который является блок-сополимером полиоксиэтилена и полиоксипропилена, которые также могут служить
 40 как сурфактанты или эмульгирующие агенты.

Консерванты используются для защиты фармацевтической композиции в соответствии с настоящим изобретением от разрушающего действия микроорганизмов окружающей среды и включают, например, хлорид бензалкония, хлорид бензетония, алкиловые сложные эфиры п-гидроксibenзойной кислоты, производные гидантоина, хлорид цетилпиридина,
 45 мотиоглицерин, фенол, феноксиэтанол, метилпарабен, имидазолидинил мочевины, дегидроацетат натрия, пропилпарабен, четвертичные аммониевые соединения, в частности, полимеры, такие, как хлорид поликсетония, бензоат калия, формальдегидсульфоксилат натрия, пропионат натрия и тимеросал.

Связывающие агенты используются для улучшения стабильности фармацевтических
 50 композиций в соответствии с настоящим изобретением и включают, например, циклодекстрины, которые представляют собой семейство природных циклических олигосахаридов, способных к образованию комплексов включения с различными материалами, а также имеют различные размеры кольца, те, которые имеют 6, 7 и 8

остатков глюкозы в кольце, относятся к α -циклодектринам, β -циклодекстринам и γ -циклодектринам, соответственно. Приемлемые циклодекстрины включают, например, α -циклодекстрин, β -циклодекстрин и γ -циклодекстрин, δ -циклодекстрин и катионизированные циклодекстрины.

5 Растворители, которые могут использоваться при приготовлении фармацевтических композиций в соответствии с настоящим изобретением, включают, например, ацетон, спирт, гидрат амилена, бутиловый спирт, кукурузное масло, хлопковое масло, этилацетат, глицерин, гексиленгликоль, изопропиловый спирт, изостеариловый спирт, метиловый спирт, метиленхлорид, минеральные масла, арахисовое масло, фосфорную кислоту, полиэтиленгликоль, стеариловый эфир полиоксипропилена 15, пропиленгликоль, диацетат пропиленгликоля, масло сезама и очищенную воду.

Стабилизаторы, которые являются приемлемыми для использования, включают, например, сахарат кальция и тимол.

15 Загустители обычно используются в композициях для местного применения для того, чтобы обеспечить желаемую вязкость и характеристики удобства пользования и включают, например, воск цетиловых сложных эфиров, миристиловый спирт, парафин, синтетический парафин, эмульгирующий воск, микрокристаллический воск, белый воск и желтый воск.

Сахара часто используются для придания разнообразных желательных характеристик фармацевтическим композициям в соответствии с данным изобретением и для того, чтобы улучшить полученные результаты, и включают, например, моносахариды, дисахариды и полисахариды, такие как глюкоза, ксилоза, фруктоза, реоза, рибоза, пентоза, арабиноза, аллоза, таллоза, альтроза, манноза, галактоза, лактоза, сахароза, эритроза, глицеральдегид и их любая комбинация.

25 Сурфактанты используются для обеспечения стабильности многокомпонентных фармацевтических композиций в соответствии с настоящим изобретением, улучшения существующих свойств этих композиций, для придания новых желательных характеристик указанным композициям. Сурфактанты используются как смачивающие агенты, для уменьшения поверхностного натяжения воды, как эмульгаторы, диспергирующие агенты и пенетранты, и включают, например, лапиринум хлорид; лаурет 4, то

30 есть, α -додецил- ω -гидрокси-поли(окси-1,2-этандиол) или монододециловый эфир этиленгликоля; лаурет 9, то есть смесь монододециловых сложных эфиров полиэтиленгликоля, имеющих в среднем приблизительно 9 этиленоксидных групп на молекулу; моноэтаноламин; ноноксинол 4, 9 и 10, то есть, моно(п-нонилфенил) эфир полиэтиленгликоля; ноноксинол 15, то есть, α -(п-нонилфенил)- ω -гидроксипента-дека(оксиэтилен); нонксинол 30, то есть, α -(п-нонилфенил)- ω -гидрокситриаконта(оксиэтилен); полоксамен, то есть неионный полимер типа полиэтиленполипропиленгликоля, MW = приблизительно 3000; полоксамер, упомянутый в обсуждении основ для мазей выше; полиоксил 8, 40, 50 и стеараты, то есть поли(окси-1,2-этандиол), α -гидро- ω -гидрокси-октадеканат]; олеиловый эфир полиоксила 10; то есть поли(окси-1,2-этандиол), α -[(Z)-9октадеценил- ω -гидрокси-; полисорбат 20, то есть сорбитан, монододеканоат, поли(окси-1,2-этандиол); полисорбат 40, то есть сорбитан, моногексадеканат, поли(окси-1,2-этандиол); полисорбат 60, то есть сорбитан, монооктадеканат, поли(окси-1,2-этандиол); полисорбат 65, то есть сорбитан, триоктадеканат, поли(окси-1,2-этандиол); полисорбат 80, то есть сорбитан, моно-9-монодеценоат, поли(окси-1,2-этандиол); полисорбат 85, то есть, сорбитан, три-9-октадеценоат, поли(окси-1,2-этандиол); лаурилсульфат натрия; монолаурат сорбита; моноолеат сорбита; моностеарат сорбита; сесквиолеат сорбита; триолеат сорбита; тристеарат сорбита.

50 Фармацевтические композиции в соответствии с настоящим изобретением можно готовить при использовании непосредственной методологии, которая хорошо понятна среднему специалисту в данной области. Когда фармацевтические композиции в соответствии с данным изобретением представляют собой простые водные и/или иные

растворы с растворителями, различные компоненты полной композиции соединяются вместе в любом порядке, который диктуется, в основном, удобством. Эти компоненты, имеющие уменьшенную растворимость в воде, но достаточную растворимость в том же соразтворителе с водой, могут все быть растворены в указанном соразтворителе, после чего раствор соразтворителя добавляют к водной порции носителя, а после этого растворенное вещество становится растворенным в воде. Для улучшения процесса диспергирования/растворения могут использоваться сурфактанты.

Если фармацевтические композиции в соответствии с настоящим изобретением находятся в форме эмульсии, то компоненты фармацевтической композиции берутся вместе в соответствии с приведенными ниже общими процедурами. Непрерывная водная фаза сначала подогревается до температуры в пределах от приблизительно 60°C до приблизительно 95°C, предпочтительно от приблизительно 70°C до приблизительно 85°C, выбор используемой температуры зависит от физических и химических свойств компонентов, которые составляют эмульсию масло-в-воде. Когда непрерывная водная фаза достигнет выбранной температуры, компоненты заключительной композиции, прибавляемые на этой стадии, смешиваются с водой и диспергируются в ней в условиях высокоскоростного перемешивания. Далее температура воды сохраняется приблизительно на исходном уровне, после чего компоненты композиции перемешиваются в условиях умеренного перемешивания, и перемешивание длится на протяжении от примерно 5 до примерно 60 минут, предпочтительно от приблизительно 10 до приблизительно 30 минут, в зависимости от компонентов первых двух стадий. После этого, композиционная смесь пассивно или активно охлаждается от приблизительно 20°C до приблизительно 55°C для прибавления любых компонентов оставшихся стадий, после чего вода добавляется в достаточном количестве для достижения исходной предварительно определенной концентрации в композиции.

В соответствии с настоящим изобретением фармацевтические композиции могут быть в форме стерильного препарата для инъекции, например, стерильной водной или масляной суспензии для инъекции. Эта суспензия может быть составлена при использовании приемлемых диспергирующих, смачивающих агентов и суспендирующих агентов в соответствии со способами, известными в области техники. Стерильные препараты для инъекции могут также быть в виде стерильного раствора для инъекции или суспензии в нетоксическом, парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, как раствор в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых носителей и растворителей, которые могут использоваться, можно назвать воду, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, стерильные нелетучие масла традиционно используются в качестве растворителя или суспендирующего раствора. С этой целью может использоваться любое мягкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или ди-глицериды. Жирные кислоты, такие как олеиновая кислота и ее глицеридные производные, являются полезными в препаратах для инъекций, например, фармацевтически приемлемые масла, такие как оливковое масло или касторовое масло, в частности, их полиэтилированные варианты. Эти масляные растворы или суспензии могут также содержать длинноцепочечный спиртовой разбавитель или диспергирующий агент, такой как Rh, HCIX или подобный спирт.

Фармацевтические композиции в соответствии с настоящим изобретением могут вводиться перорально или в любой перорально приемлемой дозированной форме, включая, но не ограничиваясь, капсулы, таблетки, водные суспензии или растворы. В случае таблеток для перорального использования, носители, которые обычно используются, включают лактозу и кукурузный крахмал. Традиционно также добавляются смазывающие агенты, такие как стеарат магния. Для перорального применения в форме капсул полезные разбавители включают лактозу и сухой кукурузный крахмал. Когда для перорального использования необходимы водные суспензии, активный ингредиент объединяют с эмульгирующим и суспендирующим агентами. Если это является желательным, также добавляют определенные подслащивающие, вкусовые агенты,

красители. Альтернативно, фармацевтические композиции в соответствии с данным изобретением могут вводиться в форме суппозитория для ректального использования. Они могут быть приготовлены путем смешивания агента с приемлемым наполнителем, не вызывающим раздражения, который является твердым при комнатной температуре, но жидким при ректальной температуре и, таким образом, будет плавиться в прямой кишке при высвобождении лекарственного средства. Такие материалы включают масло какао, пчелиный воск и полиэтиленгликоли.

Фармацевтические композиции в соответствии с настоящим изобретением могут также применяться местно, в частности, когда мишень для лечения включает участки или органы, легко доступные для местного применения, включая заболевания глаз, кожи, нижних участков кишечного тракта. Приемлемые композиции для местного применения легко готовят для этих участков или органов.

Местное применение для нижних участков кишечного тракта может быть осуществлено в виде композиций для ректального использования, как описано выше, или в виде приемлемых композиций для клизмы. Могут также использоваться местно активные трансдермальные пластыри.

Для местного использования фармацевтические композиции могут быть изготовлены в виде приемлемой мази, содержащей активный компонент, суспендированный или растворенный в одном или более носителях. Носители для местного применения соединений в соответствии с настоящим изобретением включают, но не ограничены, минеральное масло, жидкий вазелин, белый вазелин, пропиленгликоль, полиоксиэтиленовое, полиоксипропиленовое соединения, эмульгирующий воск и воду. Альтернативно, фармацевтические композиции могут быть изготовлены в виде приемлемой примочки или крема, который содержит активные компоненты, суспендированные или растворенные в одном или более фармацевтически приемлемых носителях. Приемлемые носители включают, но не ограничены, минеральное масло, моностеарат сорбита, полисорбат, воски цетиловых сложных эфиров, цетеариловый спирт, 2-октилдеканол, бензиловый спирт и воду.

Фармацевтические композиции, которые входят в объем настоящего изобретения, включают такие, в которых терапевтически эффективное количество активного ингредиента, включающего соединение формулы I, необходимого для лечения или профилактики заболеваний, расстройств или симптомов, опосредованных или ассоциированных с модуляцией активности PDE IV, как описано в данной заявке, обеспечивается с помощью дозированной формы, приемлемой для системного введения. Такая фармацевтическая композиция будет содержать указанный активный ингредиент в приемлемой жидкой форме для доставки с помощью: (1) инъекции или инфузии, которая является внутриартериальной, внутри- или транс-дермальной, подкожной, внутримышечной, интраспинальной, интратекальной или внутривенной, где активный ингредиент: (а) содержится в растворе как растворенное вещество; (б) содержится в прерывной фазе эмульсии, или прерывной фазе инверсной эмульсии, которая преобразуется при инъекции или инфузии, указанные эмульсии содержат приемлемые эмульгирующие агенты; или (с) содержится в суспензии как суспендированное твердое вещество в форме коллоида или микрочастиц, при этом указанная суспензия содержит приемлемые суспендирующие агенты; (2) инъекции или инфузии в приемлемые ткани организма или полости как хранилища, где указанная композиция обеспечивает запасание указанного активного ингредиента и после этого отсроченное, длительное, и/или контролируемое высвобождение указанного активного ингредиента для системного распределения; (3) инстилляция, ингаляция или вдухание в приемлемые ткани или полости организма указанной фармацевтической композиции в приемлемой твердой форме, где указанный активный ингредиент: (а) содержится в твердой композиции для имплантации, которая обеспечивает отсроченное, длительное и/или контролируемое высвобождение указанного активного ингредиента; (б) содержится в сыпучей композиции, которая вдвухается в легкие; или (с) содержится в сыпучей композиции, которая вводится в

приемлемые ткани или полости организма, где указанная композиция необязательно обеспечивает отсроченное, длительное и/или контролируемое высвобождение указанного активного ингредиента; или (4) поглощения указанной фармацевтической композиции в приемлемой твердой или жидкой форме для пероральной доставки

5 указанного активного ингредиента, где указанный активный ингредиент содержится в твердой дозированной форме; или (b) содержится в жидкой дозированной форме.

Частные дозированные формы описанных выше фармацевтических композиций включают (1) суппозитории как специальный тип имплантата, которые содержат основы, которые являются твердыми при комнатной температуре, но плавятся при температуре
10 тела, медленно высвобождая активный ингредиент, вместе с которым они импрегнированы в окружающие ткани тела, где активный ингредиент поглощается и транспортируется для осуществления системного введения; (2) твердые пероральные дозированные формы, выбранные из группы, которая состоит из (a) пероральных таблеток для отсроченного высвобождения, капсул, каплеток, таблеток овальной формы и мультичастиц; (b)
15 таблеток, покрытых оболочкой, или капсул, которые предотвращают высвобождение и поглощение в желудке, для улучшения доставки в дистальные части желудка пациента, который подвергается лечению; (c) пероральных таблеток длительного высвобождения, капсул и микрочастиц, которые обеспечивают системную доставку активного ингредиента контролируемым образом на протяжении до 24-часового периода; (d)
20 быстрорастворяющихся таблеток; (e) растворов, защищенных от внешних воздействий; (f) пероральных паст; (g) гранул, которые являются частью целого или введены в пищу пациента, которого подвергают лечению; и (h) жидких пероральных дозированных форм, выбранных из группы, которая состоит из растворов, суспензий, эмульсий, инверсных эмульсий, эликсиров, экстрактов, микстур и концентратов.

25 Фармацевтические композиции, подпадающие под объем данного изобретения, включают те, в которых терапевтически эффективное количество активного ингредиента, содержащего соединение в соответствии с настоящим изобретением, необходимого для лечения или профилактики заболеваний, расстройств и симптомов, опосредованных или ассоциированных с модуляцией активности PDE 4, как описано в данной заявке,
30 обеспечивается дозированной формой, приемлемой для местного применения пациенту, которого подвергают лечению, при этом указанная фармацевтическая композиция содержит указанный активный ингредиент в приемлемой жидкой форме для доставки указанного активного ингредиента путем: (1) инъекции или инфузии в локальный сайт, которая является внутриартериальной, внутрисуставной, внутривенной,
35 внутривенной, внутривенной, внутри- и транс- дермальной, интрафасциальной, внутрисвязочной, интрамедулярной, внутримышечной, интраназальной, интраневральной, интраокулярной, например, для офтальмического введения, внутрикостной, интрапельвикальной, интраперикардальной, интраспинальной, интрастеральной, интрасиновиальной, интраторсальной или интратекальной; включающие компоненты,
40 обеспечивающие отсроченное высвобождение, контролируемое высвобождение и/или замедленное высвобождение указанного активного ингредиента в указанном локальном сайте; где указанный активный ингредиент содержится: (a) в растворе как растворенное вещество; (b) в прерывной фазе эмульсии или прерывной фазе инверсной эмульсии, которая превращается при инъекции и инфузии, при этом указанные эмульсии содержат
45 приемлемый эмульгирующий агент; или (c) в суспензии как суспендированное твердое вещество в коллоидной форме или в форме микрочастиц, при этом указанные суспензии содержат приемлемые суспендирующие агенты; или (2) инъекции или диффузии как депо для доставки указанного активного ингредиента к указанному локальному сайту; при этом указанная композиция обеспечивает хранение указанного активного ингредиента, и после
50 этого отсроченное, длительное и/или контролируемое высвобождение указанного активного ингредиента в указанном локальном сайте, и где указанная композиция также включает компоненты, которые обеспечивают тот факт, что указанный активный ингредиент имеет преимущественно локальную активность, с незначительным системным

переносом активности; или где указанная фармацевтическая композиция также включает указанный ингредиент в приемлемой твердой форме для доставки указанного ингибитора путем: (3) инстилляции, ингаляции или инсуффляции в указанном локальном сайте, где указанный активный ингредиент содержится: (а) в твердой композиции для имплантации, 5 которая вводится в указанный локальный сайт, указанная композиция необязательно обеспечивает отсроченное, длительное и/или контролируемое высвобождение указанного активного ингредиента в локальном сайте; (b) в сыпучей композиции, которая вводится в локальный сайт путем вдыхания, включая легкие; или (с) в сыпучей композиции, которая вдувается в локальный сайт, где указанная композиция включает 10 компоненты, которые будут обеспечивать тот факт, что указанный активный ингредиент имеет преимущественно локальную активность при незначительном системном переносе активности, и необязательно обеспечивает отсроченное, длительное и/или контролируемое высвобождение указанного активного ингредиента в указанном локальном сайте. Для офтальмологического использования фармацевтическая композиция 15 может быть изготовлена как тонкоизмельченная суспензия в изотоническом, рН-доведенном, стерильном физиологическом растворе, или, предпочтительно, как раствор в изотоническом, рН-доведенном, стерильном физиологическом растворе с добавлением или без добавления консервантов, таких, как хлорид бензалкония. Альтернативно, для офтальмологического использования фармацевтические композиции могут быть 20 изготовлены в мазе, такой как вазелин.

Фармацевтические композиции в соответствии с данным изобретением могут также вводиться как назальные аэрозоли или путем ингаляции при использовании распылителя и ингалятора сухого порошка или дозированной ингаляции. Такие композиции готовят в соответствии со способами, хорошо известными в области приготовления 25 фармацевтических композиций, они могут быть приготовлены как растворы на основе физиологического раствора при использовании бензилового спирта или других приемлемых консервантов, при использовании промоторов поглощения для усиления биодоступности, фторуглерода и/или других обычных солюбилизующих или диспергирующих агентов.

Как уже упоминалось, соединения формулы I в соответствии с настоящим изобретением могут вводиться системно пациенту, которого подвергают лечению, как фармацевтические композиции в приемлемой жидкой форме путем инъекции или инфузии. Существует множество сайтов и систем органов в организме пациента, которые будут позволять 30 инъекционной или введенной путем инфузии композиции, составленной должным образом, распространяться по всему организму и во все системы органов пациента, которого подвергают лечению. Инъекция представляет собой одну дозу композиции, которая обычно вводится шприцом в вовлеченные ткани. Наиболее общий тип инъекции представляют собой внутримышечную, внутривенную и подкожную. В противовес этому, инфузия представляет собой постепенное введение фармацевтической композиции в 35 вовлеченные ткани. Наиболее общим типом инфузии является внутривенная. Другие типы инъекции или инфузии включают внутриартериальную, интра- или транс- дермальную (включая подкожную), или интраспинальную, в частности, интратекальную. В этих жидких фармацевтических композициях активный ингредиент может содержаться в растворе как растворенное вещество. Это наиболее общий и наиболее предпочтительный тип такой 40 композиции, но он требует активного ингредиента в форме соли, который имеет умеренно хорошую водорастворимость. Вода (или физиологический раствор) является намного более предпочтительным растворителем для таких композиций. Иногда могут использоваться пересыщенные растворы, но в данном случае возникают проблемы стабильности, которые делают их непрактичными для каждодневного использования.

Если невозможно получить форму частного предпочтительного соединения, которое имеет необходимую степень водорастворимости, как может иногда случаться, то средний специалист в данной области может приготовить эмульсию, которая представляет собой дисперсию мелких капель в одной жидкости, прерывную или внутреннюю фазу, которая 50

проходит через вторую жидкость, непрерывную или внешнюю фазу, с которой она не смешивается. Две жидкости поддерживаются в эмульгированном состоянии при использовании эмульгаторов, которые являются фармацевтически приемлемыми. Таким образом, если активный ингредиент является водорастворимым маслом, он может

5 вводиться в виде эмульсии, в которой он является прерывной фазой. Когда активный ингредиент является нерастворимым в воде, но может быть растворен в растворителе, который не смешивается с водой, то может использоваться эмульсия. В то время, как активный ингредиент будет наиболее часто использоваться как прерывная или внутренняя фаза, которая представляет собой эмульсию масло-в-воде, он может также использоваться

10 как прерывная или внутренняя фаза инверсной эмульсии, которая обычно относится к эмульсиям вода-в-масле. Здесь активный ингредиент является растворимым в воде и может вводиться как простой водный раствор. Однако инверсные эмульсии превращаются при инъекции или инфузии в водной среде, такой, как кровь, и дают, таким образом, преимущество в обеспечении более быстрой и эффективной дисперсии активного

15 ингредиента в жидкой среде, по сравнению с тем, что может быть получено при использовании жидкой среды. Инверсные эмульсии готовят при использовании подходящих фармацевтически приемлемых эмульгирующих агентов, которые хорошо известны в данной области. Если активный ингредиент имеет ограниченную водорастворимость, он может также вводиться как суспендированное твердое вещество в

20 коллоидной форме или в форме микрочастиц в суспензии, приготовленной при использовании подходящих фармацевтически приемлемых суспендирующих агентов. Суспендированные твердые вещества, содержащие активный ингредиент, могут также быть изготовлены как композиции с отсроченным, длительным и/или контролируемым высвобождением.

25 Несмотря на то, что системное введение будет наиболее часто выполняться путем инъекции или инфузии жидкости, существует много ситуаций, в которых выгодно или даже необходимо доставлять активный ингредиент как твердое вещество. Системное введение твердых веществ выполняют путем инстилляций, ингаляций или инсуффляций фармацевтической композиции в приемлемой твердой форме, которая содержит активный

30 ингредиент. Инстилляции активного ингредиента могут вызывать введение твердой композиции для имплантации в приемлемые ткани организма или полости. Имплантат может включать матрицу из биосовместимых и биоразрушающихся материалов, в которых частички твердого активного ингредиента диспергированы, или в которых, возможно, частицы или изолированные клетки жидкого активного ингредиента являются

35 захваченными. Предпочтительно, чтобы матрикс был полностью разрушен и полностью абсорбирован организмом. Композиция матрикса предпочтительно выбирается для обеспечения контролируемого, длительного и/или отсроченного высвобождения активного ингредиента на протяжении длительного периода времени, даже такого продолжительного, как несколько месяцев.

40 Термин «имплантат» наиболее часто обозначает твердую фармацевтическую композицию, содержащую активный ингредиент, в то время, как термин «депо» обычно подразумевает жидкую фармацевтическую композицию, содержащую активный ингредиент, который запасается в любых приемлемых тканях или полостях для образования резервуара или фонда, который медленно мигрирует в окружающие ткани и органы и со

45 временем становится системно распределенным. Однако этих определений не всегда строго придерживаются в области техники, и следовательно, это предполагает, что в объем притязаний по данному изобретению включаются жидкие имплантаты и твердые депо, а также смешанные твердые и жидкие формы каждого. Суппозитории могут рассматриваться как тип имплантата, поскольку они включают основы, которые являются

50 твердыми при комнатной температуре, но плавятся при температуре тела пациента, медленно высвобождая активный ингредиент, с которым они введены в окружающую ткань тела пациента, где активный ингредиент поглощается и транспортируется для осуществления системного введения.

Системное введение можно также осуществлять путем ингаляции или инсуффляции порошка, то есть состоящей из частиц композиции, которая содержит активный ингредиент. Например, активный ингредиент в форме порошка можно вводить путем ингаляции в легкие при использовании обыкновенных устройств для образования

5 аэрозолей частиц композиции. Активный ингредиент как композиция частиц может также вводиться путем инсуффляции, то есть развешанного или другим способом диспергированного препарата в подходящие ткани организма или полости путем простого разбрасывания или использования обычных устройств для образования аэрозолей частиц композиции. Такие композиции, состоящие из частиц, могут также изготавливаться для

10 обеспечения отсроченного, длительного контролируемого высвобождения активного ингредиента в соответствии с известными принципами и известными материалами.

Другие средства для системного введения, которые могут использовать активные ингредиенты данного изобретения или в жидкой или в твердой форме, включают трансдермальный, интраназальный и офтальмологический способы введения. В частности,

15 трансдермальный пластырь, приготовленный в соответствии с хорошо известной технологией доставки лекарственного средства, может быть приготовлен и использован для кожи пациента, которого подвергают лечению, после чего активный агент вследствие своих определенных характеристик растворимости мигрирует через эпидермис и в дермальные слои пациента, обеспечивая, в конечном счете, системное распределение

20 активного ингредиента в течение желаемого протяженного периода времени. Сюда включаются также имплантаты, которые размещают ниже эпидермального слоя кожи, например, между эпидермисом и дермисом кожи пациента, которого подвергают лечению. Такой имплантат может быть изготовлен в соответствии с известными принципами и при использовании материалов, которые обычно используются в этой технологии доставки, а

25 может быть изготовлен таким образом, чтобы обеспечивать контролируемое, продолжительное и/или отсроченное высвобождение активного ингредиента в системную циркуляцию пациента. Такие субэпидермальные (подкожные) имплантаты обеспечивают такую же возможность введения и эффективность доставки, что и трансдермальные пластыри, но без ограничения способности подвергаться деградации, повреждению или

30 случайному удалению в результате размещения в верхнем слое кожи пациента.

В приведенном выше описании фармацевтических композиций, содержащих предпочтительное соединение, эквивалентные выражения «введение», «введение чего-либо», «назначение» и «назначение чего-либо», используются в отношении фармацевтических композиций. Таким образом, как используется в контексте данной

35 заявки, эти выражения предназначены для обозначения обеспечения пациента, нуждающегося в лечении, фармацевтической композицией в соответствии с настоящим изобретением любым способом введения, который описан в данной заявке, где активный ингредиент представляет собой предпочтительное соединение или пролекарственное средство, производную, или его метаболит, который является полезным при лечении

40 заболевания, расстройства или симптома, опосредованного или ассоциированного с модуляцией активности PDE 4 у указанного пациента. В соответствии с этим объем данного изобретения включает любое другое соединение, которое при введении пациенту способно прямо или опосредованно обеспечивать предпочтительное соединение. Такие соединения считаются пролекарственными средствами, доступно большое количество

45 приемлемых процедур для приготовления таких пролекарственных форм предпочтительных соединений.

Дозировка и величина дозы соединений, эффективных для лечения или предотвращения заболевания, расстройства или симптома, опосредованного или ассоциированного с модуляцией активности PDE 4, будет зависеть от разнообразия

50 факторов, таких как, природа ингибитора, вес пациента, цель лечения, природа патологии, которая подвергается лечению, используемая специфическая композиция, наблюдения и заключения лечащего врача.

Например, если дозированная форма является пероральной, то есть таблеткой или

капсулой, приемлемые уровни дозировки соединения формулы I составляют от приблизительно 0,1 мкг/кг до приблизительно 50,0 мг/кг веса тела в день, предпочтительно от приблизительно 5,0 мкг/кг до приблизительно 5,0 мг/кг веса тела в день, более предпочтительно от приблизительно 10,0 мкг/кг до приблизительно 1,0 мг/кг веса тела в день, и наиболее предпочтительно от приблизительно 20,0 мкг/кг до приблизительно 0,5 мг/кг веса тела в день активного ингредиента.

Если дозированная форма применяется местно к бронхам и легким, например, с помощью порошкового ингалятора или распылителя, приемлемые уровни дозировки соединений составляют от приблизительно 0,001 мкг/кг до приблизительно 10,0 мг/кг веса тела в день, предпочтительно от приблизительно 0,5 мкг/кг до приблизительно 0,5 мг/кг веса тела в день, и более предпочтительно от приблизительно 1,0 мкг/кг до приблизительно 0,1 мг/кг веса тела в день, и наиболее предпочтительно от приблизительно 2,0 мкг/кг до приблизительно 0,05 мг/кг веса тела в день активного ингредиента.

При использовании типичных масс тела от 10 кг и 100 кг, для того, чтобы проиллюстрировать интервал дневных пероральных доз, которые используются так, как описано выше, приемлемые уровни доз предпочтительных соединений будут находиться в пределах от приблизительно 1,0-10,0 мкг до 500,0-5000,0 мг в день, предпочтительно от приблизительно 50,0-500,0 мкг до 50,0-500,0 мг в день, более предпочтительно от приблизительно 100,0-1000,0 мкг до 10,0-100,0 мг в день, и наиболее предпочтительно от приблизительно 200,0-2000,0 мкг до приблизительно 5,0-50,0 мг в день активного ингредиента, включающего предпочтительное соединение. Эти интервалы доз представляют собой дозировки активного ингредиента в день для данного пациента. Количество введений в день будет зависеть от таких фармакологических и фармакокинетических факторов, как период полужизни активного ингредиента, который отражает скорость его катаболизма и клиренса, а также минимальный и оптимальный уровни в плазме крови или других жидкостях тела указанного ингредиента, которые достигаются у пациента, которые необходимы для терапевтической эффективности.

Многочисленные другие факторы также должны учитываться при окончательном определении дозы в день и количества активного ингредиента на дозу, которое будет вводиться. Не менее важным среди других факторов является индивидуальный ответ пациента, которого подвергают лечению. Таким образом, например, когда активный ингредиент используется для лечения и профилактики астмы и вводится местно посредством аэрозольной ингаляции в легкие при использовании от одной до четырех доз, введенных в распределительное устройство, то есть «дым» ингалятора будет вводиться каждый день, при этом каждая доза будет состоять из от приблизительно 50,0 мкг до приблизительно 10, мг активного ингредиента.

Изобретение также относится к лекарственному средству, которое включает, по крайней мере, одно соединение формулы I и/или его фармацевтически используемые производные, сольваты и стереоизомеры, включая их смеси во всех соотношениях, и необязательно наполнители и/или вспомогательные средства.

Изобретение также относится к набору (комплекту), состоящему из отдельных пакетов

(а) эффективного количества соединения формулы I и/или его фармацевтически используемых производных, сольватов и стереоизомеров, включая их смеси во всех соотношениях, и

(b) эффективного количества другого активного ингредиента лекарственного средства.

Набор включает приемлемые контейнеры, такие как коробки, индивидуальные бутылки, пакеты или ампулы. Набор может, например, включать отдельные ампулы, каждая из которых содержит эффективное количество соединения формулы I и/или фармацевтически используемые производные, сольваты и стереоизомеры, включая их смеси во всех соотношениях, и эффективное количество другого активного ингредиента лекарственного средства в растворенном или лиофилизированном виде.

Все температуры, указанные выше и ниже, приведены в градусах С. В следующих далее примерах выражение «обработку осуществляют, как обычно» означает, что, если это является необходимым, добавляют воду; если это необходимо, то рН доводят до значения от 2 до 10, в зависимости от состава конечного продукта; смесь экстрагируют с помощью этиацетата или дихлорметана и разделяют; органическую фазу высушивают над сульфатом натрия и выпаривают; остаток очищают с помощью хроматографии на силикагеле и/или путем кристаллизации.

Масс-спектрометрия (MS): EI (ионизация электронным ударом) M^+
FAB (бомбардировка быстрыми атомами) $(M+H)^+$

Пример 1

1.1 Раствор 70 мл метилового эфира 3-хлоркарбонилпропионовой кислоты в 100 мл дихлорметана добавляли к суспензии 80,0 г $AlCl_3$ в 300 мл дихлорметана при температуре 20-25°C. При температуре 0°C прибавляли раствор 85,0 г 1,2-диэтоксibenзола в 100 мл дихлорметана. Раствор перемешивали в течение 14 часов при комнатной температуре.

Обработку осуществляли как обычно, получая 122,2 г метилового эфира 4-(3,4-диэтоксифенил)-4-оксо-масляной кислоты («АА»), точка плавления 84-85°C.

1.2 Смесь 122,2 г «АА» и 40 мл гидроксида гидразина в 500 мл уксусной кислоты подвергали кипячению с обратным холодильником в течение 3 часов. Обработку осуществляли, как обычно, получая 105,9 г 6-(3,4-диэтоксифенил)-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он («АВ»), точка плавления 142-143°C.

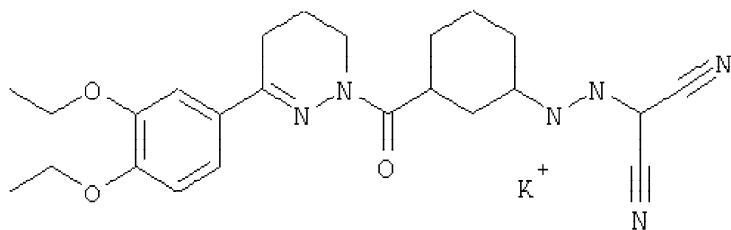
1.3 7,0 г $LiAlH_4$ в 200 мл ТГФ прибавляли к суспензии 45,0 г «АВ» в 300 мл ТГФ при температуре 0-5°C в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Обработку осуществляли, как обычно, получая 42,3 г 3-(3,4-диэтоксифенил)-1,4,5,6-тетрагидропиридазина («АС»), точка плавления 77-78°C.

1.4 11,0 г в 100 мл метиленхлорида прибавляли к раствору 14,1 г «АС» и 5 мл пиридина в 200 мл метиленхлорида при температуре 0°C. Раствор перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Обработку осуществляли, как обычно, получая 17,1 г [3-(3,4-диэтоксифенил)-5,6-дигидро-4Н-пиридазин-1-ил]-(3-нитрофенил)метанола («АД»), точка плавления 119-120°C.

1.5 17,0 г «АД» подвергали гидрогенизации традиционным способом. Обработку проводили как обычно, получая 14,1 г [3-(3,4-диэтоксифенил)-5,6-дигидро-4Н-пиридазин-1-ил]-(3-аминофенил)-метанола («АЕ»), точка плавления 162-163°C.

1.6 147 мг нитрита натрия в 5 мл воды прибавляли к суспензии 1,5 мл HCl (25%) и 709 мг «АЕ» в 30 мл воды при температуре от -2 до 0° и смесь перемешивали в течение 1 часа. 128 мг малодинитрила в 5 мл воды прибавляли и смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. рН довели с помощью раствора ацетата натрия в воде до значения 5. Преципитат собирали, промывали с помощью воды и небольшого количества этанола и высушивали при 50° в течение 16 часов. Прибавляли один эквивалент 0,5 М KOH /метанола. Соль натрия кристаллизовали путем прибавления изопропанола.

Выход: 300 мг натриевой соли 2-[(3-{1-[3-(3,4-диэтоксифенил)-5,6-дигидро-4Н-пиридазин-1-ил]-метаноил}-фенил)-гидразоно]-малонитрила, точка плавления 192°C.



Аналогично, путем реакции малодинитрила с [3-(3-этокси-4-метоксифенил)-5,6-дигидро-4Н-пиридазин-1-ил]-(4-амино-2-хлорфенил)метанолом,

[3-(3-этокси-4-метоксифенил)-5,6-дигидро-4Н-пиридазин-1-ил]-(4-аминофенил)метаноном,

[3-(3-этокси-4-метоксифенил)-5,6-дигидро-4Н-пиридазин-1-ил]-(4-амино-2-фторфенил)метаноном,

5 [3-(3-бензилокси-4-метоксифенил)-5,6-дигидро-4Н-пиридазин-1-ил]-(4-аминофенил)метаноном,

калиевой солью [3-(3,4-дифторфенил)-5,6-дигидро-4Н-пиридазин-1-ил]-(4-аминофенил)метанола,

[3-(4-этилфенил)-5,6-дигидро-4Н-пиридазин-1-ил]-(4-аминофенил)метаноном,

10 [3-(3-пропокси-4-метоксифенил)-5,6-дигидро-4Н-пиридазин-1-ил]-(4-аминофенил)метаноном,

[3-(3-изопропокси-4-метоксифенил)-5,6-дигидро-4Н-пиридазин-1-ил]-(4-аминофенил)метаноном,

были получены следующие соединения:

15 калиевая соль 2-[(3-хлор-4-{1-[3-(3-этокси-4-метоксифенил)-5,6-дигидро-4Н-пиридазин-1-ил]метаноил}фенил)гидразоно]малонитрила; $m/z=465.9$ $[M+H^+]$;

калиевая соль 2-[(4-{1-[3-(3-этокси-4-метоксифенил)-5,6-дигидро-4Н-пиридазин-1-ил]метаноил}фенил)гидразоно]малонитрила; точка плавления 266° ; $m/z=431$ $[M+H^+]$;

20 калиевая соль 2-[(3-фтор-4-{1-[3-(3-этокси-4-метоксифенил)-5,6-дигидро-4Н-пиридазин-1-ил]метаноил}фенил)гидразоно]малонитрила; $m/z=449$ $[M+H^+]$;

калиевая соль 2-[(4-{1-[3-(3-бензилокси-4-метоксифенил)-5,6-дигидро-4Н-пиридазин-1-ил]метаноил}фенил)гидразоно]малонитрила; $m/z=496$ $[M+H^+]$;

25 калиевая соль 2-[(4-{1-[3-(3,4-дифторфенил)-5,6-дигидро-4Н-пиридазин-1-ил]метаноил}фенил)гидразоно]малонитрила; $m/z=393$ $[M+H^+]$;

калиевая соль 2-[(4-{1-[3-(4-этилфенил)-5,6-дигидро-4Н-пиридазин-1-ил]метаноил}фенил)гидразоно]малонитрила; $m/z=385$ $[M+H^+]$;

калиевая соль 2-[(4-{1-[3-(3-пропокси-4-метоксифенил)-5,6-дигидро-4Н-пиридазин-1-ил]метаноил}фенил)гидразоно]малонитрила; точка плавления 273° ;

30 калиевая соль 2-[(4-{1-[3-(3-изопропокси-4-метоксифенил)-5,6-дигидро-4Н-пиридазин-1-ил]метаноил}фенил)гидразоно]малонитрила; точка плавления 231° ;

Пример 2

2.1 Изованилин подвергали реакции с иодометаном в ацетонитриле и карбонатом калия. Обработку осуществляли как обычно, получая 3-этокси-4-метокси-бензальдегид ("ВА").

35 2.2 "ВА" подвергали реакции с морфолином, цианидом натрия и п-толилсульфоновой кислотой в тетрагидрофуране (ТГФ) для получения (3-этокси-4-метоксифенил)-морфолин-4-ил-ацетонитрилом ("ВВ").

2.3 "ВВ" подвергали реакции с метилметакрилатом в метаноляте натрия для получения метилового эфира 4-циано-4-(3-этокси-4-метоксифенил)-4-морфолин-4-ил-масляной кислоты ("ВС").

40 2.4 "ВС" подвергали реакции с гидроксидом гидразина в этаноле для получения 6-(3-этокси-4-метоксифенил)-4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3оона ("ВД").

2.5 Аналогично примеру 1.3 "ВС" превращали до 3-(3-этокси-4-метоксифенил)-1,4,5,6-тетрагидропиридазина ("ВЕ").

45 2.6 Аналогично примеру 1.4 "ВЕ" подвергали реакции с 2-хлор-4-нитро-бензоилхлоридом для получения [3-(3-этокси-4-метоксифенил)-5,6-дигидро-4Н-пиридазин-1-ил]-(2-хлор-4-нитрофенил)метанола ("ВФ").

2.7 "ВФ" превращали до [3-(3-этокси-4-метоксифенил)-5,6-дигидро-4Н-пиридазин-1-ил]-(2-хлор-4-аминофенил)метанола ("ВГ") путем гидрирования с никелем Ренея в ТГФ.

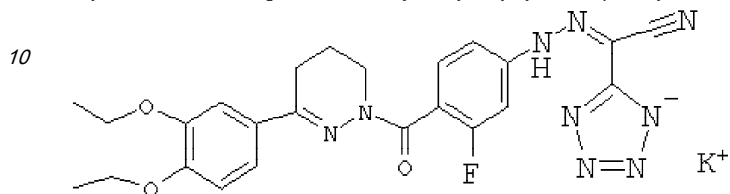
50 2.8 Аналогично примеру 1.6 "ВФ" подвергали реакции с малодинитрилом для получения натриевой соли 2-[(3-хлор-4-{1-[3-(3,4-диэтоксифенил)-5,6-дигидро-4Н-пиридазин-1-ил]метаноил}фенил)гидразоно]малонитрила.

Пример 3

Раствор 500 мг 2-[(3-фтор-4-{1-[3-(3-этокси-4-метоксифенил)-5,6-дигидро-4Н-пиридазин-1-ил]метаноил}фенил)гидразоно]малонитрила, 66 мг хлорида аммония, 81 мг

5 кристаллы повторно растворяли в метаноле. Прибавляли эквивалентное количество КОН в метаноле. Растворитель удаляли и прибавляли этилацетат/диэтиловый эфир к остатку.

Выход: 460 мг калиевой соли [(4-{1-[3-(3-этокси-4-метоксифенил)-5,6-дигидро-4Н-пиридазин-1-ил]метаноил}-3-фторфенил)гидразоно]-2-(1Н-тетразол-5-ил)ацетонитрила.



15 Аналогично получали следующие соединения:

[(3-{1-[3-(3,4-диэтоксифенил)-5,6-дигидро-4Н-пиридазин-1-ил]метаноил}фенил)гидразоно]-2-(1Н-тетразол-5-ил)ацетонитрил,

[(3-хлор-4-{1-[3-(3-этокси-4-метоксифенил)-5,6-дигидро-4Н-пиридазин-1-ил]метаноил}фенил)гидразоно]-2-(1Н-тетразол-5-ил)ацетонитрил,

20 [(4-{1-[3-(3-этокси-4-метоксифенил)-5,6-дигидро-4Н-пиридазин-1-ил]-метаноил}фенил)гидразоно]-2-(1Н-тетразол-5-ил)ацетонитрил,

[(4-1-[3-(3-бензилокси-4-метоксифенил)-5,6-дигидро-4Н-пиридазин-1-ил]-метаноил}фенил)гидразоно]-2-(1Н-тетразол-5-ил)ацетонитрил,

25 [(4-{1-[3-(3,4-дифторфенил)-5,6-дигидро-4Н-пиридазин-1-ил]-метаноил}фенил)гидразоно]-2-(1Н-тетразол-5-ил)ацетонитрил,

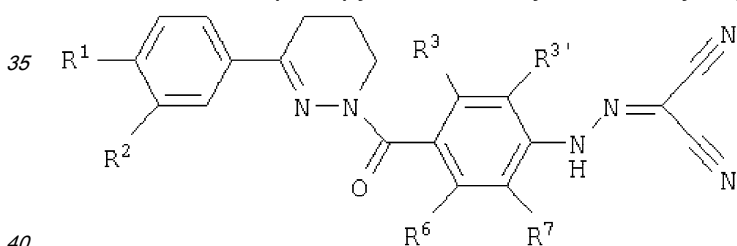
[(4-{1-[3-(4-этилфенил)-5,6-дигидро-4Н-пиридазин-1-ил]метаноил}фенил)гидразоно]-2-(1Н-тетразол-5-ил)ацетонитрил,

[(4-{1[3-(3-пропокси-4-метоксифенил)-5,6-дигидро-4Н-пиридазин-1-ил]метаноил}-фенил)гидразоно]-2-(1Н-тетразол-5-ил)ацетонитрил,

30 [(4-{1-[3-(3-изопропокси-4-метоксифенил)-5,6-дигидро-4Н-пиридазин-1-ил]метаноил}фенил)гидразоно]-2-(1Н-тетразол-5-ил)ацетонитрил.

Пример 4

Аналогично примеру 1 или 2 получали следующее соединение формулы I-A (Таблица I)



I - A

Таблица I

№	R ¹	R ²	R ³	R ^{3'}	R ⁶	R ⁷	Примечание
I-A-1	OMe	OMe	F	H	H	H	
I-A-2	OMe	OMe	Cl	H	H	H	
I-A-3	OMe	OMe	H	H	H	H	
I-A-4	OMe	OMe	H	F	H	H	

45

№	R ¹	R ²	R ³	R ^{3'}	R ⁶	R ⁷	Примечание
I-A-5	OMe	OMe	H	Cl	H	Cl	
I-A-6	OMe	OEt	F	H	H	H	
I-A-7	OMe	OEt	Cl	H	H	H	
I-A-8	OMe	OEt	H	H	H	H	
I-A-9	OMe	OEt	H	F	H	H	

50

I-A-10	OMe	OEt	H	Cl	H	Cl	
I-A-11	OMe	OCp	F	H	H	H	
I-A-12	OMe	OCp	Cl	H	H	H	
I-A-13	OMe	OCp	H	H	H	H	точка плавления 234°
I-A-14	OMe	OCp	H	F	H	H	
I-A-15	OMe	OCp	H	Cl	H	Cl	
I-A-16	OMe	OCF ₂	F	H	H	H	
I-A-17	OMe	OCF ₂	Cl	H	H	H	m/z=487.6 [M+H ⁺]
I-A-18	OMe	OCF ₂	H	H	H	H	
I-A-19	OMe	OCF ₂	H	F	H	H	
I-A-20	OMe	OCF ₂	H	Cl	H	Cl	

OMe = метокси; OEt = этокси; OCp = циклопентокси

Пример 5

Аналогично примеру 1 или 2 получали следующие соединения формулы I-B (Таблица II)

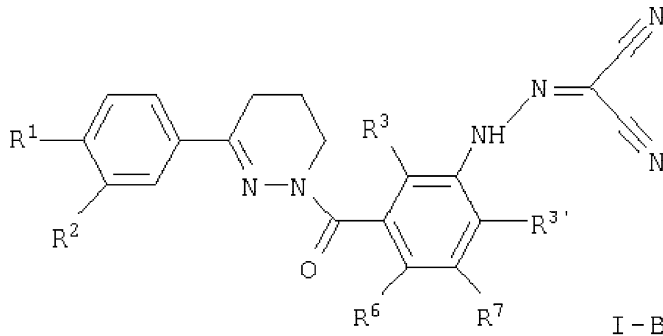


Таблица II

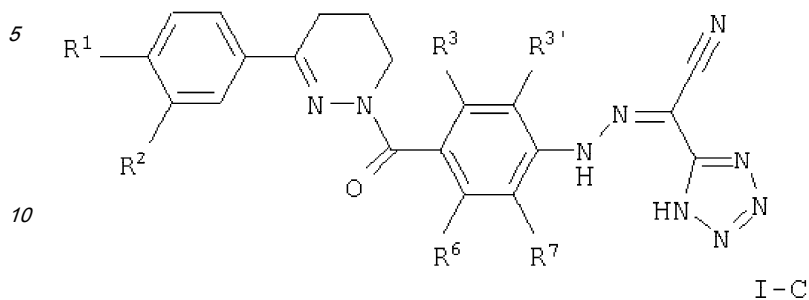
№	R ¹	R ²	R ³	R ^{3'}	R ⁶	R ⁷	Примечание
I-B-1	OMe	OMe	H	H	H	H	
I-B-2	OMe	OMe	Cl	H	H	H	
I-B-3	OMe	OMe	H	H	F	H	
I-B-4	OMe	OMe	H	H	Cl	H	
I-B-5	OMe	OMe	H	F	H	H	
I-B-6	OMe	OMe	H	Cl	H	H	
I-B-7	OMe	OMe	H	OMe	H	H	
I-B-8	OMe	OEt	H	H	H	H	
I-B-9	OMe	OEt	Cl	H	H	H	
I-B-10	OMe	OEt	H	H	F	H	
I-B-11	OMe	OEt	H	H	Cl	H	
I-B-12	OMe	OEt	H	F	H	H	
I-B-13	OMe	OEt	H	Cl	H	H	
I-B-14	OMe	OEt	H	OMe	H	H	
I-B-15	OMe	OCp	H	H	H	H	
I-B-16	OMe	OCp	Cl	H	H	H	
I-B-17	OMe	OCp	H	H	F	H	
I-B-18	OMe	OCp	H	H	Cl	H	
I-B-19	OMe	OCp	H	F	H	H	
I-B-20	OMe	OCp	H	Cl	H	H	
I-B-21	OMe	OCp	H	OMe	H	H	
I-B-22	OMe	OCF ₂	H	H	H	H	

№	R ¹	R ²	R ³	R ^{3'}	R ⁶	R ⁷	Примечание
I-B-23	OMe	OCP ₂	Cl	H	H	H	
I-B-24	OMe	OCF ₂	H	H	F	H	
I-B-25	OMe	OCF ₂	H	H	Cl	H	
I-B-26	OMe	OCF ₂	H	F	H	H	
I-B-27	OMe	OCF ₂	H	Cl	H	H	
I-B-28	OMe	OCF ₂	H	OMe	H	H	

OMe = метокси; OEt = этокси; OCp = циклопентокси

Пример 6

Аналогично примеру 3 получали следующие соединения формулы I-C (Таблица III)

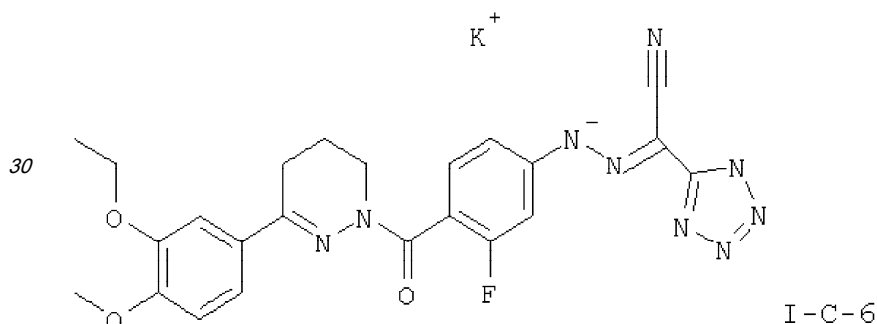


15

20

25

Таблица III							
№	R ¹	R ²	R ³	R ^{3'}	R ⁶	R ⁷	Примечание
I-C-1	OMe	OMe	F	H	H	H	
I-C-2	OMe	OMe	Cl	H	H	H	
I-C-3	OMe	OMe	H	H	H	H	
I-C-4	OMe	OMe	H	F	H	H	
I-C-5	OMe	OMe	H	Cl	H	Cl	
I-C-6	OMe	OEt	F	H	H	H	¹ H-ЯМР
I-C-7	OMe	OEt	Cl	H	H	H	
I-C-8	OMe	OEt	H	H	H	H	
I-C-9	OMe	OEt	H	F	H	H	
I-C-10	OMe	OEt	H	Cl	H	Cl	
I-C-11	OMe	OCp	F	H	H	H	



¹H-ЯМР (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 14.99 (s, широкий, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.13 (dd, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.90 (d, 1H), 3.89 (t, 2H), 3.74 (m, 5H), 2.67 (t, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.21 (m, 3H)

40

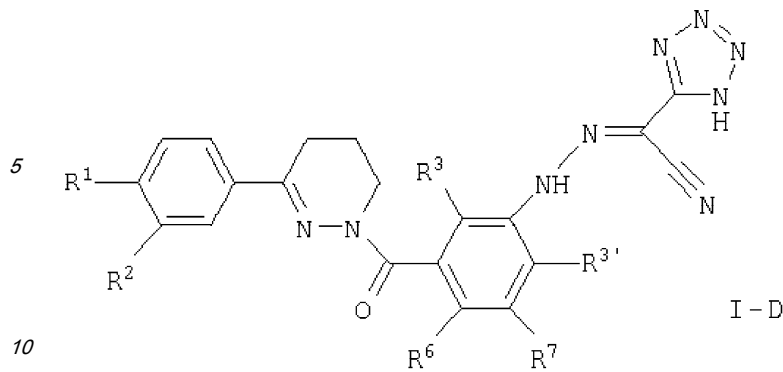
45

№	R ¹	R ²	R ³	R ^{3'}	R ⁶	R ⁷	Примечание
I-C-12	OMe	OCp	Cl	H	H	H	
I-C-13	OMe	OCp	H	H	H	H	
I-C-14	OMe	OCp	H	F	H	H	
I-C-15	OMe	OCp	H	Cl	H	Cl	
I-C-16	OMe	OCF ₂	F	H	H	H	
I-C-17	OMe	OCF ₂	Cl	H	H	H	
I-C-18	OMe	OCF ₂	H	H	H	H	
I-C-19	OMe	OCF ₂	H	F	H	H	
I-C-20	OMe	OCF ₂	H	Cl	H	Cl	

OMe = метокси; OEt = этокси; OCp = циклопентокси

Пример 7

Аналогично примеру 3 получали следующие соединения формулы I-D (Таблица IV)



15

Таблица IV

№	R ¹	R ²	R ³	R ^{3'}	R ⁶	R ⁷	Примечание
I-D-1	OMe	OMe	H	H	H	H	
I-D-2	OMe	OMe	Cl	H	H	H	
I-D-3	OMe	OMe	H	H	F	H	
I-D-4	OMe	OMe	H	H	Cl	H	
I-D-5	OMe	OMe	H	F	H	H	
I-D-6	OMe	OMe	H	Cl	H	H	

20

25

30

35

40

№	R ¹	R ²	R ³	R ^{3'}	R ⁶	R ⁷	Примечание
I-D-7	OMe	OMe	H	OMe	H	H	
I-D-8	OMe	OEt	H	H	H	H	
I-D-9	OMe	OEt	Cl	H	H	H	
I-D-10	OMe	OEt	H	H	F	H	
I-D-11	OMe	OEt	H	H	Cl	H	
I-D-12	OMe	OEt	H	F	H	H	
I-D-13	OMe	OEt	H	Cl	H	H	
I-D-14	OMe	OEt	H	OMe	H	H	
I-D-15	OMe	OCp	H	H	H	H	
I-D-16	OMe	OCp	Cl	H	H	H	
I-D-17	OMe	OCp	H	H	F	H	
I-D-18	OMe	OCp	H	H	Cl	H	
I-D-19	OMe	OCp	H	F	H	H	
I-D-20	OMe	OCp	H	Cl	H	H	
I-D-21	OMe	OCp	H	OMe	H	H	
I-D-22	OMe	OCF ₂	H	H	H	H	
I-D-23	OMe	OCF ₂	Cl	H	H	H	
I-D-24	OMe	OCF ₂	H	H	F	H	
I-D-25	OMe	OCF ₂	H	H	Cl	H	
I-D-26	OMe	OCF ₂	H	F	H	H	
I-D-27	OMe	OCF ₂	H	Cl	H	H	
I-D-28	OMe	OCF ₂	H	OMe	H	H	

OMe = метокси; OEt = этокси; OCp = циклопентокси

Пример I: Влияние соединений формулы I на пролиферацию Т-клеток

Периферические мононуклеарные клетки крови (PBMC) изолировали из крови здоровых
 45 доноров с помощью градиентного способа Lymphoprep. 200000 PBMC/ячейка
 культивировали в RPMI1640 культуральной среде, содержащей 5% инактивированную
 нагреванием человеческую сыворотку (AB пул) на протяжении 5 дней при температуре
 37°C и 10% CO₂ на дне микротитровальных планшетов на 96 ячеек. Т-клетки в препаратах
 PBMC селективно стимулировали с помощью моноклонального антитела к CD3. Культуры
 50 готовили в трех повторностях, включая контрольную группу, которую не подвергали
 лечению.

Соединения формулы I растворяли в ДМСО в концентрации 10⁻² М и разводили культуральной средой. Контрольные культуры обрабатывали количеством ДМСО,

эквивалентным концентрации ингибитора. За 18 часов до окончания анализа к культурам прибавляли ^3H -тимидин. Встраивание радиоактивно-меченного вещества в клетки потом измеряли на бета-счетчике.

5 Данные, по крайней мере, трех независимых экспериментов подсчитывали как процент ингибирования контроля (значение \pm средняя ошибка) без ингибитора. Из этих данных определяли значения IC_{50} .

Результаты:

Соединения формулы I давали значительное уменьшение пролиферации Т-клеток.

10 Пример II: Влияние соединений формулы I на продукцию цитокинов клетками моноцитов периферической крови человека

Мононуклеарные клетки периферической крови (PBMC) изолировали из крови здоровых доноров с помощью градиентного способа Lymphoprep. 200000 PBMC/ячейка культивировали в RPMI1640 культуральной среде, содержащей 5% инактивированную нагреванием человеческую сыворотку (AB пул), на протяжении 5 дней при 37°C и 10% CO_2 на дне микротитровальных планшетов на 96 ячеек. Т-клетки в препаратах PBMC селективно стимулировали с помощью моноклонального антитела к CD3. Культуры готовили в трех повторностях, включая контрольную группу, которую не подвергали лечению. Соединения формулы I растворяли в ДМСО в концентрации 10^{-2} М и разводили культуральной средой. Контрольные культуры обрабатывали количеством ДМСО, эквивалентным концентрации ингибитора. Культуральные супернатанты трех независимых экспериментов объединяли и измеряли цитокиновую активность супернатанта с помощью коммерчески доступного тестового набора ELISA.

25 Данные подсчитывали как процент ингибирования/стимуляции от контроля без соединения и из этих данных определяли значение IC_{50} или значение EC_{50} в случае стимуляции.

Результат

Соединения формулы I давали значительное уменьшение высвобождения IL-2, IFN- γ , TNF- α и IL-12. Однако при этом стимулировался иммуносупрессантный цитокин IL-10.

30 Пример III: Влияние соединений формулы I на экспериментальный инфаркт миокарда у крыс

Соединения формулы I, введенное интраперитонеально в дозе 1, 3 и 10 мг/кг, за 1 час до обратимой окклюзии левой коронарной артерии у крыс вызывает значительное уменьшение размера инфаркта, которое зависит от дозы. В соответствии с защитой наблюдали уменьшение уровней TNF- α в плазме, указанные значения определяли с помощью ELISA.

Пример IV: Влияние соединений формулы I на экспериментальный инфаркт миокарда у кроликов

40 Существует кардиопротекторный эффект путем ингибирования PDE 4 у анестезированных кроликов, подвергшихся 30-минутной окклюзии коронарной артерии (боковая ветка огибающей ветви левой коронарной артерии), с последующей реперфузией в течение 120 минут. Соединения формулы I, введенные перед коронарной окклюзией, уменьшали размеры инфаркта по сравнению с плацебо-опытом. Значения риска сопоставимы между изучаемыми группами и плацебо-группами. Кардиопротекторный эффект не может быть приписан благоприятным гемодинамическим эффектам, поскольку частота сердечных сокращений и значение аортального давления остаются постоянными на протяжении всего эксперимента.

Нижеприведенные примеры относятся к фармацевтическим композициям:

Пример А: Флаконы для инъекций

50 рН раствора 100 г активного компонента формулы I и 5 г гидрофосфата динатрия в 3 л бидистиллированной воды устанавливали на 6,5, используя 2N соляную кислоту, стерилизовали фильтрацией, переносили во флаконы для инъекций, лиофилизировали в стерильных условиях и запечатывали в стерильных условиях. Каждый флакон для инъекций содержал 5 мг активного компонента.

Пример В: Суппозитории

Смесь 20 г активного компонента формулы I расплавляли с 100 г соевого лецитина и 1400 г масла какао, разливали в пресс-формы и охлаждали. Каждый суппозиторий содержал 20 мг активного компонента.

5 Пример С: Раствор

Раствор готовили из 1 г активного компонента формулы I, 9,38 г $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 г $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ и 0,1 г хлорида бензалкония в 940 мл бидистиллированной воды. pH раствора устанавливали на 6,8, а объем раствора доводили до 1 л и стерилизовали путем облучения. Этот раствор может использоваться в форме глазных капель.

10 Пример D: Мазь

500 мг активного компонента формулы I смешивали с 99,5 г вазелина в асептических условиях.

Пример E: Таблетки

15 Смесь 1 кг активного компонента формулы I, 4 кг лактозы, 1,2 кг картофельного крахмала, 0,2 кг талька и 0,1 кг стеарата магния спрессовывали для получения таблеток обычным способом таким образом, чтобы каждая таблетка содержала 10 мг активного компонента.

Пример F: Таблетки с покрытием

20 Таблетки спрессовывали аналогично к Примеру E и затем покрывали обычным способом покрытием из сахарозы, картофельного крахмала, талька, трагаканта и красителя.

Пример G: Капсулы

2 кг активного компонента формулы I помещали в твердые желатиновые капсулы обычным способом таким образом, что каждая капсула содержала 20 мг активного компонента.

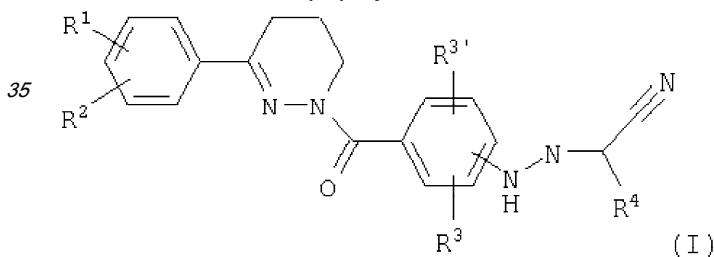
25 Пример H: Ампулы

Раствор 1 кг активного компонента формулы I в 60 л бидистиллированной воды стерилизовали фильтрацией, переносили в ампулы, лиофилизировали в стерильных условиях и запечатывали в стерильных условиях. Каждая ампула содержит 10 мг активного компонента.

30

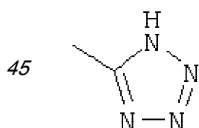
Формула изобретения

1. Соединения формулы I



40 в которой R^1 , R^2 в каждом случае независимо друг от друга представляют собой H, OH, OR^5 или Hal,

R^3 , $R^{3'}$ в каждом случае независимо один от другого представляют собой H, Hal,



R^4 представляет собой CN или

50 R^5 представляет собой A или циклоалкил, имеющий от 3 до 6 C-атомов, которые могут быть замещены от 1 до 5 атомами F и/или Cl, или- $(\text{CH}_2)_n\text{-Ar}$,

A представляет собой алкил, имеющий от 1 до 10 C-атомов, который может быть замещен от 1 до 5 атомами F и/или Cl,

Ar представляет собой фенил,

n равно 0, 1 или 2,

Hal представляет собой F, Cl, Br или I и

их фармацевтически приемлемые производные, сольваты и стереоизомеры, включая их смеси во всех соотношениях.

5 2. Соединения формулы I в соответствии с п.1, выбранные из группы:

2-[(3-хлор-4-{1-[3-(3-этокси-4-метоксифенил)-5,6-дигидро-4Н-пиридазин-1-ил]метаноил} фенил)гидразоно]малонитрил;

2-[(4-{1-[3-(3-этокси-4-метоксифенил)-5,6-дигидро-4Н-пиридазин-1-ил]метаноил} фенил)гидразоно]малонитрил;

10 2-[(3-фтор-4-{1-[3-(3-этокси-4-метоксифенил)-5,6-дигидро-4Н-пиридазин-1-ил]метаноил} фенил)гидразоно]малонитрил;

2-[(4-{1-[3-(3-бензилокси-4-метоксифенил)-5,6-дигидро-4Н-пиридазин-1-ил]метаноил} фенил)гидразоно]малонитрил;

15 2-[(4-{1-[3-(3,4-дифторфенил)-5,6-дигидро-4Н-пиридазин-1-ил]метаноил} фенил)гидразоно]малонитрил;

[(4-{1-[3-(3-этокси-4-метоксифенил)-5,6-дигидро-4Н-пиридазин-1-ил]метаноил}-3-фторфенил)гидразоно]-2-(1Н-тетразол-5-ил)ацетонитрил;

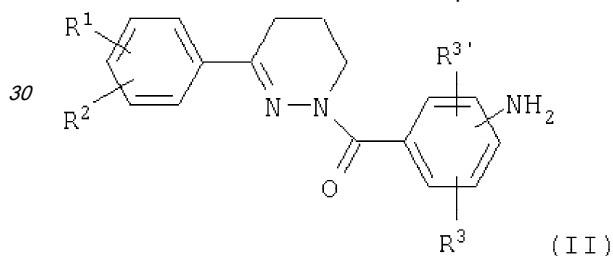
2-[(4-{1-[3-(3-пропокси-4-метоксифенил)-5,6-дигидро-4Н-пиридазин-1-ил]метаноил} фенил)гидразоно]малонитрил;

20 2-[(4-{1-[3-(3-изопропокси-4-метоксифенил)-5,6-дигидро-4Н-пиридазин-1-ил]метаноил} фенил)гидразоно]малонитрила;

их фармацевтически приемлемые производные, сольваты и стереоизомеры, включая их смеси во всех соотношениях.

25 3. Соединения формулы I в соответствии с одним или более пп.1 и 2 в качестве ингибиторов фосфодиэстеразы IV.

4. Способ получения соединений формулы I, где R⁴ представляет собой циано, их солей и сольватов, отличающийся тем, что соединение формулы II



в которой R¹ R², R³, R^{3'} имеют такие значения, как указано в п.1 формулы, подвергают реакции с малодинитрилом, и/или основное соединение формулы I превращают в одну из его солей путем обработки кислотой.

40 5. Лекарственное средство, с ингибирующей активностью в отношении PDE IV, содержащее, по крайней мере, одно соединение формулы I в соответствии с одним или более пп.1 и 2 и/или фармацевтически приемлемые производные, сольваты и стереоизомеры, включая их смеси во всех соотношениях, и необязательно наполнители и/или вспомогательные вещества.

45 6. Применение соединений формулы I в соответствии с одним или более пп.1 и 2 и/или физиологически приемлемых солей или сольватов для приготовления лекарственного средства для лечения пациента, страдающего от заболевания или состояния, опосредованного изоферментом PDE4 в его роли регулятора активации и дегрануляции эозинофилов человека.

50 7. Применение в соответствии с п.6 соединений формулы I в соответствии с одним или более пп.1 и 2 и/или физиологически приемлемых солей или сольватов для приготовления лекарственного средства для лечения аллергических заболеваний, астмы, хронического бронхита, атопического дерматита, псориаза и других кожных заболеваний, воспалительных заболеваний, аутоиммунных расстройств, таких, как, например, ревматоидный артрит, рассеянный склероз, болезнь Крона, сахарный диабет или язвенный

колит, остеопороз, реакции отторжения трансплантата, кахексия, рост опухолей или опухолевые метастазы, сепсис, расстройства памяти, атеросклероз и СПИД.

8. Применение в соответствии с п.6 соединений формулы I, как определено в одном или более пп.1 и 2, для приготовления лекарственного средства для лечения или

5 предотвращения одного или более заболеваний, выбранных из группы заболеваний, расстройств или состояний, включающей

астмы любого типа, этиологии или патогенеза; или астмы, которая выбирается из группы, состоящей из атопической астмы; неатопической астмы; аллергической астмы; атопической, бронхиальной астмы, опосредованной IgE; бронхиальной астмы;

10 эссенциальной астмы; собственно астмы; эндогенной астмы, вызванной патофизиологическими нарушениями; экзогенной астмы, вызванной факторами окружающей среды; эссенциальной астмы неизвестной или неясной этиологии; неатопической астмы; бронхиальной астмы; эмфизематозной астмы; астмы,

15 индуцированной тренировками; профессиональной астмы; инфекционной астмы, вызванной бактериальной, грибковой, протозойной или вирусной инфекцией; неаллергической астмы; начальной астмы; астматического синдрома новорожденных; хронического или острого сужения бронхов; хронического бронхита, незначительной обструкции воздушных путей; и эмфиземы;

20 обструктивных или воспалительных заболеваний воздушных путей любого типа, этиологии или патогенеза; обструктивного или воспалительного заболевания воздушных путей, которое выбирают из группы, состоящей из астмы; пневмокониоза; хронической эозинофильной пневмонии; хронического обструктивного легочного заболевания (COPD); COPD, которое включает хронический бронхит, легочную эмфизему или одышку, которая с ними ассоциируется; COPD, которое характеризуется необратимой, прогрессивной

25 обструкцией воздушных путей; респираторного дистресс-синдрома взрослых (ARDS); обострения гиперреактивности, являющейся результатом другой лекарственной терапии; пневмокониоза любого типа, этиологии или патогенеза, или пневмокониоза, который выбран из группы, которая состоит из алюминоза или заболевания рабочих алюминиевой промышленности; антракоза или астмы шахтеров; асбестоза или астмы вследствие

30 вдыхания асбеста; халикоза или заболевания, связанного с вдыханием кремния; птилоза, вызванного вдыханием пыли перьев страусов; сидероза, вызванного вдыханием частиц железа; силикоза или заболевания шлифовщиков; биссиноза или астмы на основе вдыхания хлопковой пыли; и стеатитового пневмокониоза;

35 бронхита любого типа, этиологии или патогенеза; или бронхита, выбранного из группы, которая состоит из острого бронхита; острого ларинготрахеального бронхита; арахидного бронхита; катарального бронхита; крупозного бронхита; сухого бронхита; инфекционного астматического бронхита; продуктивного бронхита; бронхита стафилококковой и стрептококковой этиологии; и везикулярного бронхита;

40 бронхоэктаза любого типа, этиологии или патогенеза; или бронхоэктаза, выбранного из группы, состоящей из цилиндрического бронхоэктаза; осумкованого бронхоэктаза; веретенообразного бронхоэктаза; капиллярного бронхоэктаза; пузырьного бронхоэктаза; сухого бронхоэктаза; и фолликулярного бронхоэктаза;

45 сезонного аллергического ринита; или ринита, длящегося круглый год; или синуситов любого типа, этиологии, или патогенеза; или синусита, выбираемого из группы, состоящей из гнойного или негнойного синусита; острого или хронического синусита; этмоидального, фронтального, максиллярного, или сфеноидного синусита;

50 ревматоидного артрита различного типа, этиологии, или патогенеза; или ревматоидного артрита, выбираемого из группы, состоящей из острого артрита; острого подагрического артрита; хронического воспалительного артрита; дегенеративного артрита; инфекционного артрита; артрита Лайма; пролиферативного артрита; псориатического артрита; и вертебрального артрита;

подагры, лихорадки и боли, ассоциированные с воспалением;

расстройств, связанных с эозинофилами, различного типа, этиологии или патогенеза;

- или расстройств, связанных с эозинофилами, которое выбирают из группы, которая состоит из эозинофилии; легочной инфильтрационной эозинофилии; синдрома Лоффиера; хронической эозинофильной пневмонии; тропической легочной эозинофилии; бронхопневмонического аспергиллеза; аспергиллемы; эозинофильной гранулемы;
- 5 аллергического гранулематозного ангиита или синдрома Чарг-Страусса; нодозного полиартрита (PAN); и системного некротизирующего васкулита;
- атонического дерматита; или аллергического дерматита; аллергической или атонической экземы; крапивницы любого типа, этиологии или патогенеза; или крапивницы, выбранной из группы, состоящей из иммуно-опосредованной крапивницы; комплемент-
- 10 опосредованной крапивницы; крапивницы, индуцированной уртикарогенным материалом; крапивницы, индуцированной физическим агентом; стресс-индуцированной крапивницы; идиопатической крапивницы; острой крапивницы; хронической крапивницы; ангиоэдемы; холинергической крапивницы; холодной крапивницы в аутосомальной доминантной форме или в приобретенной форме; контактной крапивницы; гигантской крапивницы;
- 15 папулезной детской крапивницы; конъюнктивита любой этиологии, или патогенеза; или конъюнктивита, выбранного из группы, состоящей из актинического конъюнктивита; острого катарального конъюнктивита; острого контактного конъюнктивита, аллергического конъюнктивита; атопического конъюнктивита; хронического катарального конъюнктивита; гнойного конъюнктивита; весеннего конъюнктивита;
- 20 увеита любого типа, этиологии или патогенеза; или увеита, выбранного из группы, состоящей из воспаления всего или части увеального тракта; переднего увеита; воспаления радужной оболочки глаза; циклита; иридоциклита; гранулематозного увеита; негранулематозного увеита; факоантигенного увеита; заднего увеита; хориоидита; и хориоретинита;
- 25 псориаза;
- рассеянного склероза различного типа, этиологии или патогенеза; или рассеянного склероза, выбранного из группы, состоящей из первичного прогрессивного рассеянного склероза; и рецидивирующего ремитирующего рассеянного склероза;
- аутоиммунных/воспалительных заболеваний различного типа, этиологии или патогенеза;
- 30 или аутоиммунного/воспалительного заболевания, выбранного из группы, состоящей из аутоиммунных гематологических расстройств; гемолитической анемии; апластической анемии; анемии, связанной с эритропенией; идиопатической тромбоцитопенической багрянницы; системной эритематозной волчанки; полихондрита; склеродермы; гранулематоза Вегенера; дерматомиозита; хронического активного гепатита; тяжелой
- 35 псевдопаралитической миастении; синдрома Стивенса-Джонсона; идиопатического спру; аутоиммунных воспалительных заболеваний кишечника; язвенного колита; болезни Крона; эндокринной офтальмопатии; заболевания Грейва; саркоидоза; альвеолита; хронического гиперсенситивного пневмонита; первичного биллиарного цирроза; ювенильного диабета или сахарного диабета типа 1; переднего увеита; гранулематозного или заднего увеита;
- 40 сухого кератоконъюнктивита; эпидемического керато конъюнктивита; диффузного интерстициального легочного фиброза или интерстициального легочного фиброза; идиопатического легочного фиброза; фиброза желчного или мочевого пузыря; псориатического артрита; гломерулонефрита с нефротическим синдромом или без нефротического синдрома; острого гломерулонефрита; идиопатического нефротического
- 45 синдрома; нефропатии с минимальными изменениями;
- воспалительных/гиперпролиферативных заболеваний кожи; псориаза; атонического дерматита; контактного дерматита; аллергического контактного дерматита; доброкачественной семейной пузырчатки; эритематозной пузырчатки; листовидной пузырчатки и простой пузырчатки;
- 50 предотвращения отторжения аллогенного трансплантата после трансплантации органов; воспалительного заболевания кишечника (IBD) различного типа, этиологии или патогенеза; или воспалительного заболевания кишечника, выбранного из группы, которая включает язвенный колит (UC); коллагеновый колит; полипозный колит; трансмуральный

колит; болезнь Крона (CD);

септического шока различной этиологии или патогенеза; или септического шока, выбранного из группы, которая состоит из почечной недостаточности; острой почечной недостаточности; кахексии; малярийной кахексии; гипофизарной кахексии; уремической кахексии; сердечной кахексии; кахексии надпочечников или болезни Аддисона; раковой кахексии; кахексии как следствия инфекции вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ); повреждения печени;

легочной гипертензии; легочной гипертензии, индуцированной гипоксией;

заболеваний, связанных с потерей костной ткани; первичного остеопороза, вторичного остеопороза;

расстройств центральной нервной системы различного типа, этиологии или патогенеза; или расстройств центральной нервной системы, выбираемых из группы, включающей депрессию, болезнь Паркинсона; нарушения обучения и памяти; поздней дискинезии;

фармзависимости; артериосклеротической деменции; деменции, которая сопровождается хорею Хантингтона, заболевание Вилсона, паралич стариков и травматические атрофии;

инфекций, в частности, инфекций вирусами, где указанные вирусы увеличивают продукцию TNF- α в своем хозяине, или где указанные вирусы являются чувствительными к повышению уровня TNF- α в своем хозяине, так что их репликация или другие жизненные функции подвергаются губительному воздействию, включая вирус, который выбран из группы, состоящей из ВИЧ-1, ВИЧ-2 и ВИЧ-3; цитомегаловируса, CMV; вируса гриппа;

аденовирусов; вируса герпеса, включая вирус ветряной оспы и вирус обычного герпеса;

дрожжевых и грибковых инфекций, где указанные дрожжи и грибки являются чувствительными к повышению продукции TNF- α или к инициации продукции TNF- α в своих хозяевах, например, грибковых менингитов; в частности, когда вводятся в

соединении с другими лекарственными средствами, выбираемыми для лечения системных дрожжевых и грибковых инфекций, включая, но не ограничиваясь, полимиксины, например, полимиксин В; имидазолы, например, клотримазол, эконазол, миконазол и кетоназол; триазолы, например, флуконазол и итраназол; и амфотерицины, например, амфотерицин В и липосомальный амфотерицин В;

ишемическо-реперфузионных повреждений; аутоиммунного диабета; ретинального аутоиммунитета; заболеваний почек и уретры; урогенитальных и гастроинтестинальных заболеваний; заболеваний простаты.

9. Применение в соответствии с пп.6, 7 или 8 соединения формулы I, как определено в пп.1 и 2, для приготовления лекарственного средства для лечения (1) воспалительных заболеваний и состояний, включающих общее воспаление, ревматоидный артрит, ревматоидный спондилит, остеоартрит, воспалительное заболевание кишечника, язвенный колит, хронический гломерулонефрит, дерматит и болезнь Крона; (2) респираторных заболеваний и состояний, включающих астму, острый респираторный дистресс синдром, хроническое воспалительное заболевание легких, бронхит, хроническое обструктивное заболевание дыхательных путей и силикоз; (3) инфекционных заболеваний и состояний, включающих сепсис, септический шок, эндотоксический шок, сепсис, вызванный грамм-негативными микроорганизмами, токсический шоковый синдром, лихорадку и миалгию, вызванную бактериальной, вирусной или грибковой инфекцией, грипп; (4) иммунных заболеваний и состояний, включающих аутоиммунный диабет, системную эритематозную волчанку, реакцию «трансплантат против хозяина», отторжение трансплантата, рассеянный склероз, псориаз и аллергический ринит; и (5) других заболеваний и состояний, включающих заболевания рассасывания костей; реперфузионные повреждения; кахексию, вторичную по отношению к инфекции или злокачественным образованиям; кахексию, вторичную по отношению к синдрому приобретенного иммунодефицита человека (СПИД), инфекцию вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) или СПИД-ассоциированный комплекс (ARC); образование келоидов; образование рубцовой ткани; сахарный диабет типа 1; лейкемию.

10. Применение по п.6 соединения формулы I, как определено в пп.1 и 2, для

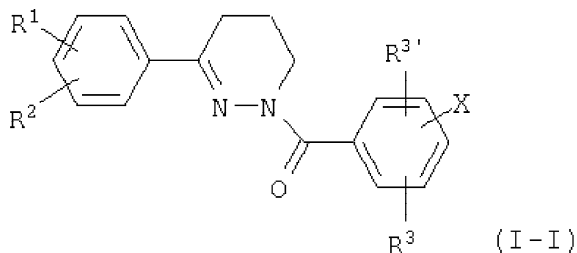
приготовления лекарственного средства для лечения заболеваний миокарда.

11. Применение в соответствии с п.10 соединения формулы I, как определено в пп.1 и 2, для приготовления лекарственного средства для лечения заболеваний миокарда, где указанные заболевания миокарда демонстрируют воспалительные и иммунологические характеристики.

12. Применение в соответствии с п.10 соединения формулы I, как определено в пп.1 и 2, для приготовления лекарственного средства для лечения заболевания коронарной артерии, обратимой или необратимой миокардиальной ишемии/реперфузионного повреждения, острой или хронической сердечной недостаточности и рестеноза, включая рестеноз «в стент» и рестеноз «стент-в-стент».

13. Лекарственное средство с ингибирующей активностью в отношении PDE IV, содержащее, по крайней мере, одно соединение формулы I в соответствии с одним или более пп.1 и 2 и/или его фармацевтически приемлемые производные, сольваты и стереоизомеры, включая их смеси во всех соотношениях, и, по крайней мере, один другой активный лекарственный ингредиент.

14. Промежуточные соединения формулы I-I



в которой R¹, R² в каждом случае независимо друг от друга представляют собой H, OH, OR⁵ или Hal,

R³, R^{3'} в каждом случае независимо друг от друга представляют собой Hal,

R⁵ представляет собой A или циклоалкил, имеющий от 3 до 6 атомов C, которые могут быть замещены от 1 до 5 атомами F и/или Cl, или -(CH₂)_n-Ar,

X представляет собой NO₂ или NH₂,

A представляет собой алкил, имеющий от 1 до 10 атомов C, которые могут быть замещены от 1 до 5 атомами F и/или Cl,

Ar представляет собой фенил,

n равен 0, 1 или 2,

Hal представляет собой F, Cl, Br или I, и их соли.