

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201991357 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2019.12.30

(22) Дата подачи заявки
2018.01.02

(51) Int. Cl. *A61K 31/255* (2006.01)
A61K 31/421 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)
A61P 13/08 (2006.01)

(54) ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ ИЛ-8 В ЛЕЧЕНИИ НЕКОТОРЫХ УРОЛОГИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

(31) 17150176.0

(32) 2017.01.03

(33) EP

(86) PCT/EP2018/050009

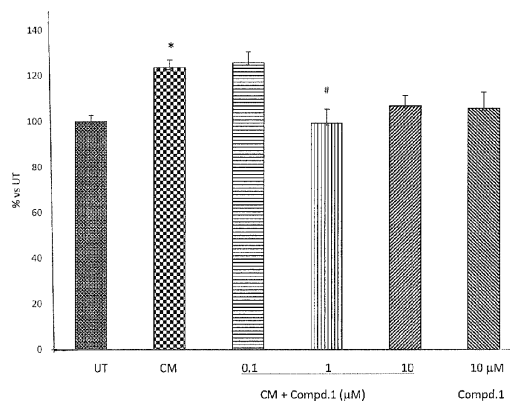
(87) WO 2018/127469 2018.07.12

(71) Заявитель:
ДОМПЕ ФАРМАЧЕУТИЧИ С.П.А.
(IT)

(72) Изобретатель:
Аллегретти Марчелло, Арамини
Андреа, Честа Мария Кандида,
Бьянчини Жанлука, Брандолини
Лаура (IT)

(74) Представитель:
Гончаров В.В. (BY)

(57) Заявленное изобретение относится к применению соединений, содержащих ингибиторы ИЛ-8, в лечении хронического простатита/синдрома хронической тазовой боли (ХП/СХТБ) и доброкачественной гиперплазии предстательной железы.



201991357

A1

A1

201991357

ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ ИЛ-8 В ЛЕЧЕНИИ НЕКОТОРЫХ УРОЛОГИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

Область техники

- 5 Заявленное изобретение относится к применению соединений, содержащих ингибиторы ИЛ-8, в лечении хронического простатита/синдрома хронической тазовой боли (ХП/СХТБ) и доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

Предпосылки изобретения

- 10 Простатит является воспалением предстательной железы, железы размером с грецкий орех, расположенной ниже мочевого пузыря у мужчин. Предстательная железа секретирует жидкость, наряду со спермой, формирующую сперму. Существуют различные типы простатита, одним из которых является хронический простатит/ синдром хронической тазовой боли (ХП/СХТБ). Это -
15 наиболее распространенный тип. ХП/СХТБ более вероятно встречается у молодых мужчин и мужчин средних лет, но это может произойти в любом возрасте. ХП/СХТБ может быть воспалительный или невоспалительный, на основе определения наличия или отсутствия лейкоцитов в секрете простаты, моче или сперме. В воспалительных случаях моча, сперма и жидкость,
20 секретированная простатой, содержат атакующие инфекцию клетки, но эти жидкости не содержат бактерии.

- Хронический простатит /синдром хронической тазовой боли (ХП/СХТБ) является наиболее распространенным урологическим расстройством у мужчин в возрасте ранних 50 лет, тем не менее, его причины остаются не до конца
25 выясненными и недостаточно хорошо изученными. Представляет собой очень распространенное расстройство у мужчин, вызывающее существенную высокую заболеваемость. Данное заболевание характеризуется генитальной или тазовой болью в отсутствие диагностируемых инфекций мочевого тракта, и связано с мочевыми симптомами и половой дисфункцией (Luzzi GA, J Eur Acad Dermatol Venereol 2002, 16: 253). ХП/СХТБ диагностируют у примерно
30 95% пациентов с синдромом простатита (Brunner H et al, J Infect Dis 1983; 147:807; Pontari MA et al J Urol 2004; 172: 839).

Продолжают поступать данные, подтверждающие участие провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в развитии данного расстройства.

Доброкачественная гипертрофия предстательной железы является общей возрастной пролиферативной патологией человеческой простаты.

5 Представляет собой хроническое воспалительное заболевание мочевых путей, влияющее на периуретральную область, вызывая образование железистых и стромальных узелков в переходной зоне, приводя к мочевой обструкции (Lee KL et al. J Urol 2004; 172: 1784).

10 Доброкачественная гипертрофия предстательной железы (ДГПЖ), как правило, оказывает значительное отрицательное воздействие на качество жизни пациента. Если болезнь оставляют невылеченной, она может прогрессировать в тяжелую степень, приводя к рецидивным инфекциям мочевого пузыря, конкрементам мочевого пузыря и острой задержке мочи (ОЗМ), требующих хирургического лечения. Приблизительно у 14% мужчин в возрасте 40 - 50 лет
15 есть ДГПЖ, и этот процент увеличивается до 43% у мужчин > 60 лет. ДГПЖ, как показали результаты исследований, был почти так же распространена, как артериальная гипертензия и диабет у пациентов, обратившихся за лечением эректильной дисфункции. Отрицательное влияние ДГПЖ на качество жизни включают отсутствие сна, ощущение беспокойства, ограниченную мобильность,
20 препятствия досуговой деятельности в свободное от работы время и обычным ежедневным действиям и нарушенное чувство благополучия. Три симптома связаны с повышенным риском ОЗМ у мужчин с ДГПЖ: сокращение силы мочевого потока, ощущения неполной секреции мочевого пузыря и подтверждение увеличения предстательной железы при пальцевом ректальном
25 исследовании (Kirby RS et al, Urology, 2000; 56:3).

Большое разнообразие фармакологических и нефармакологических методов лечения было изучено, но большинство обладает ограниченной эффективностью (Strauss AC et al, Nat Rev Urol, 2010; 7:127). Антибиотики
30 долговременного действия были основой лечения ХП/СХТБ, несмотря на общепринятый факт, что у менее, чем 10% симптоматических пациентов есть культивируемые бактерии в мочевых путях. Пациентам с локализованным воспалением простаты помогает противовоспалительная терапия на основе ингибиторов циклооксигеназы (ЦОГ), в то время, как при наличии аутоиммунных механизмов, использование кортикостероидной терапии представляется

правильным выбором, как например комбинация преднизона с левофлоксацином. В большинстве случаев наблюдалось ослабление симптомов ХП/СХТБ. Другие агенты, такие, как альфа-блокаторы и ингибиторы 5-альфа-редуктазы обычно используют при лечении пациентов с ДГПЖ, благодаря их способности ингибировать повышенную активацию гладкой мускулатуры мочевого пузыря и увеличивать диурез и, в недавнем времени замечены в блокировке пролиферации и стимулировании апоптоза простаты (Yun AJ et al, Med Hypotheses, 2006; 67:392; Anglin IE et al, Prostate Cancer Prostatic Dis, 2002; 5:88). Множество прочих методов лечения было изучено у пациентов с ХП/СХТБ и ДГПЖ, в большинстве случаев, с получением

вариабельных результатов. Хемокины составляют большое семейство хемотаксических цитокинов, которые проявляют свое действие через взаимодействие с семейством из семи Трансмембранных Рецепторов, Сопряженных с G-Белками (7TM-GPCRs). Система хемокинов крайне важна для регулирования и контроля основных функций лейкоцитов гомеостатического и противовоспалительного характера. Многие типы клеток, помимо кроветворных клеток, экспрессируют рецепторы хемокина; к ним относятся эндотелиальные, гладкомышечные клетки, стромальные клетки, нейроны и эпителиальные клетки.

В числе хемотаксических факторов, Интерлейкин 8 (ИЛ-8; CXCL8), считается главным посредником мобилизации ПМН, PMN (Полиморфнонуклеарные Нейтрофилы) и участвует в развитии некоторых патологий, включая псориаз, ревматоидный артрит, хроническое повреждение обструктивной болезни легких и реперфузии пересаженных органов (Griffin et al, Arch Dermatol 1988, 124: 216; Fincham et al, J Immunol 1988, 140: 4294; Takematsu et al, Arch Dermatol 1993, 129: 74; Liu et al, 1997, 100:1256; Jeffery, Thorax 1998, 53: 129; Pesci et al, Eur Respir J. 1998, 12: 380; Lafer et al, Br J Pharmacol. 1991, 103: 1153; Romson et al, Circulation 1993, 67: 1016; Welbourn et al, Br J Surg. 1991, 78: 651; Sekido et al, Nature 1993, 365, 654).

Биологическая активность Интерлейкина 8 опосредована взаимодействием с рецепторами CXCR1 и рецепторами CXCR2, принадлежащими семье 7TM-GPCR, которые экспрессированы на поверхности человеческого PMNs. Два человеческих рецептора являются высоко гомологичными (77%-я идентичность аминокислоты), и самое большое разнообразие сосредоточено в трех участках:

конец N (лиганд-связывающий домен), четвертая трансмембранная область и конец C [Lee et al, J Biol Chem 1992, 267: 16283].

Наряду с тем, что человеческий CXCR1 является достаточно селективным, связывая с высокой аффинностью только два хемокина, ИЛ-6 и ИЛ-8, и показывающий намного более высокую аффинность к ИЛ-8 [Wolf et al, Eur J Immunol 1998, 28: 164], человеческий CXCR2 является более разнородным рецептором, связывающим много различных цитокинов и хемокинов в дополнение к двум обозначенным выше, как, например, IL-1, IL-2, IL-3, IL-5 и IL-7 (Chapman et al., Pharmacology & Therapeutics 121 (2009) 55). Поэтому, CXCR2 опосредует активность многих различных медиаторов.

Для обоих рецепторов после активации ответы контролируются фосфорилированием в определенных остатках С-конца, что вызывает связь с гетеротримерным комплексом G-белка, который подразделяется на подъединицы, чтобы стимулировать эффекторные молекулы и, таким образом, вызывает активацию фосфолипазы C, приводя к появлению внутриклеточного мессенджера диацилглицерола и инозитол 1,4,5-трифосфата.

После активации CXCL8, CXCR1 и CXCR2 становятся невосприимчивыми и неактивными под воздействием интернализации рецептора (Richardson et al, J Biol Chem 1998; 273: 23830 Richardson et al, J Immunol. 2003, 170: 2904; Premont et al, Annu Rev Physiol 2007, 69: 511).

CXCR1 и CXCR2 фосфорилируются при помощи двух главных механизмов: протеинкиназа C-зависимого механизма и GRK (киназа GPCR) -зависимого механизма. Например, фосфорилирование хвоста С-конца CXCR1 требуется для процессов, таких как интернализация рецептора и хемотаксис. Было показано, что эти два рецептора, CXCR1 и CXCR2, соединены с различными внутриклеточными путями через взаимодействие с различными изоформами GRK. В частности, CXCR1 преимущественно соединяется с GRK2, тогда как CXCR2 взаимодействует с GRK6, чтобы отрицательно отрегулировать повышение чувствительности рецептора и передвижение, таким образом, оказывая воздействие на передачу клеточных сигналов и ангиогенез (Raghuwanshi et al, J Immunol 2012, 189: 2824). После активации ИЛ-8, CXCR1 постепенно интернализуется (45% по истечении 60 мин), но и быстро восстанавливается (100% по истечении 90 мин), в то время как CXCR2 интернализуется быстро (95% по истечении 10 мин), но восстанавливается

медленно (35% по истечении 90 мин) на поверхности клеток [Richardson et al, J Immunol 2003, 170: 2904; Chuntharapai et al, J Immunol 1995, 155: 2587]. Данное различие представляется очень важным в способности этих двух рецепторов активировать определенные ответы лейкоцита, включая дыхательный взрыв и постэндоцитируемые сигналы. Несмотря на доказательства, что эти два рецептора сигнализируют через подобные белки G, есть заметные различия в активации сигнального каскада между CXCR1 и CXCR2, что и определяет разнообразные функции. Например, ингибирование CXCR1, но не CXCR2, вызывает уменьшение в производстве аниона супероксида со стороны PMN, указывая на основную роль CXCR1 в окислительном взрыве [Jones et al, J Biol Chem 1997, 272: 16166; Jones et al, PNAS USA 1996, 93: 6682]. Кроме этого, CXCR1 активирует PLD1 (фосфолипаза D1), тогда как CXCR2 опосредует активацию PLD2 (фосфолипаза D2), которая катализирует гидролиз фосфатидилхолина на фосфатидную кислоту и холин [Palicz et al, J Biol Chem 2001, 276: 3090].

Множество исследований посвящено роли ИЛ-8 в развитии урологических патологий. WO2010/078403 раскрывает, что определенные цитокины, хемокины и факторы роста, включая ИЛ-8, содержатся в увеличенном количестве в моче пациентов с урологическими патологиями, и выдвигает гипотезу, что идентификация повышенных концентраций этих белков в моче может использоваться в качестве диагностического инструмента. Многократные белки идентифицированы в документе как потенциальные биомаркеры урологических патологий, и все они также являются известными посредниками воспаления.

Jiang и соавторы раскрывают увеличенное содержание провоспалительных цитокинов и хемокина, включая IL-1 β , IL-6, TNF- α , и ИЛ-8, а также сывороточного С-реактивного белка (CRP), фактора роста нервной ткани (NGF) у больных с ИЦ/СРМП по сравнению с контрольной группой (PlosOne 2013, 10: e76779). Вышеупомянутые источники свидетельствуют, что ИЦ/СРМП связаны с присутствием в моче или сыворотке пациентов многих посредников воспалительного процесса, включая ИЛ-8, но, вместе с тем, не обеспечивают методологию исследования определенной роли каждого из этих посредников в начале и развитии болезни. Кроме того, в документах наблюдается недостаток данных об эффекте ингибирования определенных потенциальных маркеров в начале и/или развитии урологических патологий.

Некоторые публикации раскрывают данные, которые предлагают, что ИЛ-8 и CXCR1 играют важную роль в поддержании здорового состояния мочевых путей.

5 Действительно, было продемонстрировано, что ИЛ-8 оказывает защитный эффект на уротелий и что пониженные уровни экспрессии ИЛ-8 в мочевом пузыре могут влиять на патофизиологию интерстициального цистита и других урологических патологий (Tseng-Rogenski et al, Am J Physiol Renal Physiol 2009, 297: F816–F821).

10 Что касается ИЛ-8, вышеупомянутые описанные документы предполагают, что упомянутый хемокин и, в частности, его активность через рецептор CXCR1, играет основную роль в поддержании жизнеспособности уротелиальных клеток, и что пониженный уровень экспрессии ИЛ-8 или CXCR1 в мочевом пузыре оказывает влияние на патофизиологические характеристики заболеваний мочевых путей.

15 **Краткое изложение сущности изобретения**

Заявителем было неожиданно обнаружено, что, в отличие от концепции предшествующего уровня техники, ингибиторы ИЛ-8, полезны в лечении и/или профилактике хронического простатита/синдрома хронической тазовой боли (ХП/СХТБ) и доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

20 Соответственно, первой целью данного изобретения является ингибитор ИЛ-8, предпочтительно антитело или малая молекула, для использования в лечении и/или профилактике хронического простатита/синдрома хронической тазовой боли (ХП/СХТБ) и доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

25 Второй целью данного изобретения является применение упомянутого ингибитора ИЛ-8, как определено выше, для приготовления лекарственного препарата для лечения и/или профилактики хронического простатита/синдрома хронической тазовой боли (ХП/СХТБ) и доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

30 Третьей целью данного изобретения является метод (способ) лечения и/или профилактики хронического простатита/синдрома хронической тазовой боли (ХП/СХТБ) и доброкачественной гиперплазии предстательной железы, включающий введение пациентам терапевтически эффективного количества упомянутого ингибитора ИЛ-8.

Четвертой целью данного изобретения является фармацевтическая композиция для использования в лечении и/или профилактике хронического простатита/синдрома хронической тазовой боли (ХП/СХТБ) и доброкачественной гиперплазии предстательной железы, содержащая (а) вышеупомянутый ингибитор ИЛ-8 и (b) одно или более дополнительных фармацевтически активных соединений.

Пятой целью данного изобретения является комплекс для использования в лечении и/или профилактике хронического простатита/синдрома хронической тазовой боли (ХП/СХТБ) и доброкачественной гиперплазии предстательной железы, содержащий вышеупомянутый ингибитор -8 и одно или более дополнительных фармацевтически активных соединений для одновременного, раздельного или последовательного введения.

Описание чертежей

Фиг.1 представляет измерение окислительного стресса в клетках RWPE-1, обработанных Соединением 1 в дозировке 0,1, 1 и 10 мкмоль, в течение 24 часов и затем напитами кондиционированной средой (КС), как описано в Примере 1. График представляет уровни общей выработки активных форм кислорода ROS и реактивных форм азота RNS при различных режимах обработки. Данные представлены как среднее арифметическое в процентном выражении в сравнении с необработанной группой (% в сравнении с UT) $\pm$ SEM. * $p < 0.05$ в сравнении с UT; # $p < 0.05$ в сравнении с CM (однофакторный дисперсионный анализ с ретроспективным анализом по Бонферрони).

Фиг.2 показывает эффект перорального введения носителя (А) и Соединения 1 (Соед.1, В), в дозировке 20 мг/кг, на механический порог на животе, выраженный в граммах, тестируемый, как описано в Примере 2. График представляет значения, измеренные в трех различных временных точках: значения предсенсibilизации (PRE); значения через 16 дней после сенсibilизации (D16); значения через 26 дней после сенсibilизации (D26). Данные выражены как средние величины $\pm$ SE. *** $p < 0.001$ в сравнении с PRE (непараметрический критерий Краскела-Уоллиса, с последующим апостериорным критерием множественного сравнения по Данну); # $p < 0.05$ в сравнении с Носителем (критерий Стьюдента для одной выборки с коррекцией по Уэлшу).

Фиг.3 показывает эффект перорального введения носителя и Соединения 1 (Соед.1), в дозировке 20 мг/кг, на механический порог на животе, выраженный в граммах усилия, через 16 дней после сенсibilизации (D16) и через 26 дней после сенсibilизации (D26), как описано в Примере 2. Для каждого животного, пороговые значения отдергивания в период постсенсibilизации D16 и D26 были вычтены из соответствующих базовых значений отдергиваний в период предсенсibilизации. Данные выражены как средние величины $\pm$ SE. * $p < 0.05$ в сравнении с Носителем (непарный t-критерий Стьюдента).

Фиг.4 показывает эффект перорального введения носителя и Соединения 1 (Соед.1), в дозировке 20 мг/кг, на объем остаточного содержания мочи (PVR), выраженный в мл, как описано в Примере 3. Данные представляют остаточное содержание мочи в группах, получавших контроль, носитель и Соед.1. Данные выражены как средние величины $\pm$ SD. * $p < 0.05$ в сравнении с Контролем (однофакторный дисперсионный анализ с критерием Тьюки).

Фиг.5 показывает эффект перорального введения носителя и Соединения 1 (Соед.1), в дозировке 20 мг/кг, на количественное определение детрузора в активности, измеренное как участок под кривой давление/время (AUC), выраженное в $\text{cmH}_2\text{O}/\text{сек}$, как описано в Примере 3. Данные представляют значения AUC групп с контролем, носителем и Соед.1. Данные выражены как средние величины $\pm$ SD. ** $p < 0.01$ в сравнении с Контролем (однофакторный дисперсионный анализ с критерием Тьюки).

Подробное описание изобретения

В соответствии с подробным представлением в экспериментальном разделе данного описания, малые молекулы, ингибирующие активность ИЛ-8, показывают терапевтическую эффективность на животных моделях хронического простатита и доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

Соответственно, первой целью данного изобретения является ингибитор ИЛ-8 для использования в лечении и/или профилактике хронического простатита/синдрома хронической тазовой боли (ХП/СХТБ) и доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

Второй целью данного изобретения является применение упомянутого ингибитора ИЛ-8, как определено выше, для приготовления лекарственного препарата для лечения и/или профилактики хронического простатита/синдрома

хронической тазовой боли (ХП/СХТБ) и доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

Третьей целью данного изобретения является метод (способ) лечения и/или профилактики хронического простатита/синдрома хронической тазовой боли (ХП/СХТБ) и доброкачественной гиперплазии предстательной железы, включающий введение пациентам терапевтически эффективного количества упомянутого ингибитора ИЛ-8.

Четвертой целью данного изобретения является фармацевтическая композиция для использования в лечении и/или профилактике хронического простатита/синдрома хронической тазовой боли (ХП/СХТБ) и доброкачественной гиперплазии предстательной железы, содержащая (а) вышеупомянутый ингибитор ИЛ-8 и (b) одно или более дополнительных фармацевтически активных соединений.

Пятой целью данного изобретения является комплекс для использования в лечении и/или профилактике хронического простатита/синдрома хронической тазовой боли (ХП/СХТБ) и доброкачественной гиперплазии предстательной железы, содержащий вышеупомянутый ингибитор ИЛ-8 и одно или более дополнительных фармацевтически активных соединений для одновременного, раздельного или последовательного введения.

Термин «ингибитор ИЛ-8», в соответствии с заявленным изобретением, относится к любому соединению, обладающему способностью ингибировать, полностью либо частично, биологическую активность ИЛ-8. Такое соединение может действовать путем понижения экспрессии или активности ИЛ-8 или путем ингибирования запуска межклеточных сигналов при помощи активации рецепторов ИЛ-8. Во втором случае, такое соединение предпочтительно является или аллостерическим ингибитором, или антагонистом рецептора CXCR1 или обоих рецепторов CXCR1 и CXCR2. Предпочтительно, упомянутый ингибитор ИЛ-8 обладает способностью ингибировать хемотаксис, вызванный ИЛ-8 в ПМНК с концентрацией в диапазоне низких микромолярных или наномолярных единиц.

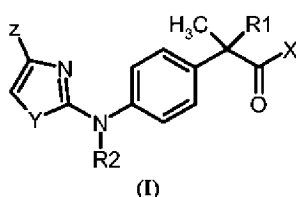
В соответствии с предпочтительными воплощениями данного изобретения, упомянутый ингибитор ИЛ-8 является ингибитором CXCR1, более предпочтительно, двойным CXCR1/CXCR2 –ингибитором.

В соответствии с дополнительными предпочтительными воплощениями данного изобретения, также, в сочетании с предшествующими вариантами воплощения, ингибитор ИЛ-8 является антителом, пептидом или малой молекулой.

К настоящему времени, раскрыты описания некоторых ингибиторов ИЛ-8, например, малые молекулы, пептиды и антитела, многие из которых сейчас проходят клинические испытания или уже используются на практике, например, SK&F 83589, SB225002 (Jie Jack, Expert Opinion Ther. Patents, 2001, 11(12), стр. 1905-1910), C(4)-alkyl substituted furanyl cyclobutenediones / C(4)-алкил замещенные фуранил циклобутендионы (Chao J. et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 17, 2007, стр. 3778-3783) и различные малые молекулы, выпускаемые компаниями GlaxoSmithKline, Astra Zeneca, Pfizer и Schering-Plough (Busch-Petersen J. Current Topics in Medicinal Chemistry, 2006, 6, стр. 1345-135 и Allegretti et al, Immunology Letters 2012, Vol. 145, стр. 68-78).

Из низкомолекулярных ингибиторов ИЛ-8, предпочтительными соединениями согласно заявленному изобретению являются производные 1,3-тиазол-2-иламинофенилпропановой кислоты, производные 2-фенил-пропионовой кислоты и их фармацевтически приемлемые соли.

Согласно предпочтительному варианту воплощения, упомянутые производные 2-фенил-пропановой кислоты представляют собой соединения с формулой (I)



в которой

R1 является водородом;

X - это OH;

R2 - это водород или линейный C₁-C₄ алкил;

Y - это гетероатом, выбираемый из S, O и N;

Z выбирают из линейного или разветвленного C₁-C₄ алкила, линейного или разветвленного C₁-C₄ алкокси, гало C₁-C₃ алкила и гало C₁-C₃ алкокси.

Предпочтительно, Z является CF₃.

Более предпочтительно, упомянутые соединения формулы (I) имеют хиральный углеродный атом фенилпропановой группы в конфигурации S.

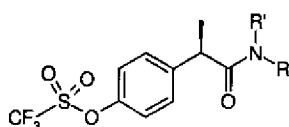
Особенно предпочтительные соединения формулы (I) согласно заявленному изобретению выбирают из (R,S)-2-(4-{[4-(трифторметил)-1,3-тиазол-2-ил]амино}фенил)пропановой кислоты или (2S)-2-(4-{[4-(трифторметил)-1,3-тиазол-2-ил]амино}фенил)пропановой кислоты и их фармацевтически приемлемых солей, предпочтительно натриевой соли. Наиболее предпочтительны согласно заявленному изобретению производные 2-арилпропановой кислоты, а именно натриевая соль (2S)-2-(4-{[4-(трифторметил)-1,3-тиазол-2-ил]амино}фенил)пропановой кислоты (далее по тексту обозначена как Соединение 1).

Соединения формулы (I) раскрыты в WO2010/031835, который также раскрывает метод их синтеза, их активность как ингибиторов ИЛ-8, а также их использование в лечении ИЛ-8-зависимых патологий, таких, как транзиторная ишемическая атака, буллезный пемфигиод, ревматоидный артрит, идиопатический фиброз, гломерулонефрит и нарушения, вызванные ишемией и реперфузией. Соединение 1 также подробно раскрыто в упомянутом описании и соответствует комплексу (3a) документа.

Авторы заявленного изобретения исследовали фармакокинетический профиль Соединения 1 и обнаружили, что его применение особенно эффективно при мочевых расстройствах, таких как хронический простатит/синдром хронической тазовой боли (ХП/СХТБ) и доброкачественная гиперплазия предстательной железы.

На самом деле, как будет показано в экспериментальном разделе описания, Соединение 1 обладает быстрой абсорбцией, достигает максимальной концентрации (C_{max}) в плазме.

В соответствии с другим вариантом предпочтительного воплощения, упомянутое производное 2-фенилпропановой кислоты представляет собой соединение формулы (II)



(II)

или ее фармацевтически приемлемые соли,
в которой

R' является водородом;

R является остатком с формулой SO₂Ra, в которой Ra - линейный или
5 разветвленный C₁-C₄ алкил или гало C₁-C₃ алкил.

Более предпочтительно, упомянутые соединения формулы (II) имеют
хиральный углеродный атом фенилпропановой группы в конфигурации R.

Еще более предпочтительно, упомянутое соединение формулы (II)
представляет собой R(-)-2-[(4'-трифторметансульфонилокси)фенил]-N-
10 метансульфонил пропионамид или его фармацевтически приемлемую соль,
предпочтительно, натриевую соль. Наиболее предпочтительно, упомянутое
соединение формулы (II) представляет собой натриевую соль R(-)-2-[(4'-
трифторметан сульфонилокси)фенил]-N-метансульфонил пропионамида
(далее по тексту обозначено как Соединение 2).

15 Производные 2-(R)-фенил-пропановой кислоты с формулой (II) раскрыты в
WO2005/090295; также там раскрыты метод их синтеза, их активность как
ингибиторов ИЛ-8, а также их использование в лечении патологий, таких как
псориаз, неспецифический язвенный колит, меланома, хронические
обструктивные болезни легких (ХОБЛ), буллезный пемфигиод, ревматоидный
20 артрит, идиопатический фиброз, гломерулонефрит и повреждения в результате
ишемии и реперфузии.

Соединение 2 также детально раскрыто в упомянутом описании и
соответствует соединению (1a) вышеуказанного документа. Соединение 2
является высокоэффективным избирательным двойного действия
25 CXCR1/CXCR2 неконкурентным аллостерическим ингибитором (Bertini R. et al,
Br J Pharmacol 2012, 165(2):436-54).

Второй целью данного изобретения является применение упомянутого
ингибитора ИЛ-8, как определено выше, для приготовления лекарственного
препарата для лечения и/или профилактики хронического простатита/синдрома
30 хронической тазовой боли (ХП/СХТБ) и доброкачественной гиперплазии
предстательной железы.

Третьей целью данного изобретения является метод (способ) лечения и/или
профилактики хронического простатита/синдрома хронической тазовой боли
(ХП/СХТБ) и доброкачественной гиперплазии предстательной железы,

включающий введение пациентам терапевтически эффективного количества упомянутого ингибитора ИЛ-8.

Согласно использованию, в данном описании, термин «терапевтически эффективное количество» относится к количеству, достаточному для достижения эффективного лечения или профилактики заболевания. Методика определения эффективных количеств достаточно хорошо известно специалистам в данной области техники, и основана на достижении желаемого эффекта. Эффективное количество зависит от некоторых факторов, включая, но не ограничиваясь, вес пациента и/или степень развития заболевания, от которого страдает пациент. Термины «лечение» и «профилактика», в том смысле, в котором оные используются в данном описании, относятся к уничтожению/улучшению или предотвращению/задержке в начальном развитии, соответственно, заболевания или симптомов, связанных с ним, несмотря на текущее состояние пациента с основной патологией.

Четвертой целью данного изобретения является фармацевтическая композиция для использования в лечении и/или профилактике хронического простатита/синдрома хронической тазовой боли (ХП/СХТБ) и доброкачественной гиперплазии предстательной железы, содержащая вышеупомянутый ингибитор ИЛ-8 в сочетании с фармацевтически приемлемыми эксципиентами.

Предпочтительно, упомянутая фармацевтическая композиция дополнительно содержит как минимум одно дополнительное фармацевтически активное соединение.

Пятой целью заявленного изобретения является продукт или набор, содержащий:

А) вышеопределенный ингибитор ИЛ-8 для использования в лечении и/или профилактике хронического простатита/синдрома хронической тазовой боли (ХП/СХТБ) и доброкачественной гиперплазии предстательной железы, или вышеопределенная фармацевтическая композиция, и

В) как минимум одно дополнительное фармацевтически активное соединение при этом А) и В) представляют собой две отдельные композиции для одновременного, раздельного или последовательного применения.

Согласно предпочтительному воплощению четвертой или пятой целей заявленного изобретения, упомянутое дополнительное фармацевтически

активное соединение упомянутой фармацевтической композиции или набора является активным соединением, применимым в лечении и профилактике хронического простатита/синдрома хронической тазовой боли (ХП/СХТБ) и доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

5 Предпочтительно, согласно данному варианту воплощения, упомянутое дополнительное фармацевтически активное соединение выбирают из антибиотиков, противовоспалительных препаратов, альфа-блокаторов и ингибиторов 5-альфа-редуктазы.

10 В предпочтительном воплощении, упомянутые антибиотики выбирают из ципрофлоксацина антибиотиков, миноциклина, леваквина, ломефлоксацина, эритромицина, азитромицина, кларитромицина, хинолона водн. макролидов, более предпочтительно миноциклина, ломефлоксацина, эритромицина и ципрофлоксацина, леваквина, ломефлоксацина.

15 В дополнительном предпочтительном воплощении, упомянутые противовоспалительные препараты выбирают из НПВП, таких, как кетопрофен, ибупрофен и нимесулид, или кортикостероидов, таких, как преднизолон, более предпочтительно, кетопрофен, нимесулид и преднизолон.

20 Предпочтительно, упомянутые альфа-блокаторы выбирают из доксазозина, terazоина, тамсулозина, и альфузозина, более предпочтительно доксазозина и terazоина.

Предпочтительно, упомянутый ингибитор 5 альфа-редуктазы представляет собой финастерид.

25 Согласно дополнительной цели, фармацевтическую композицию согласно заявленному изобретению для использования в лечении и/или профилактике хронического простатита/синдрома хронической тазовой боли (ХП/СХТБ) и доброкачественной гиперплазии предстательной железы ассоциируют с нефармакологическими видами лечения, выбираемыми из терапии миофасциальных триггерных точек и трансуретральной микроволновой термотерапии (Chery née King N, J Ass Chartered Physiotherapists Women's Health 2013, 112:41-4; Furuya R et al., Urology. 2007, 70:922-6.).

30 В целях данного изобретения, ингибиторы ИЛ-8 согласно заявленному изобретению приготавливают в фармацевтических составах подходящих для применения форм для перорального введения, например, таблетки, капсулы, сиропы, предпочтительно в форме составов с контролируемым

высвобождением, или для парентерального введения, предпочтительно в форме стерильных растворов, подходящих для внутривенного или внутримышечного введения. Фармацевтические составы могут быть
5 Remington, "The Science and Practice of Pharmacy", 21st ed. (Lippincott Williams and Wilkins).

Предпочтительно, количество Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли в каждой из вышеупомянутых форм введения будет эквивалентно тому, которое обеспечит поступление от 10 до 30 мг соединения
10 или соли на кг массы тела пациента, в то время как количество Соединения 2 или его фармацевтически приемлемой соли будет обеспечивать поступление от 200 до 300 мг соединения или соли на кг массы тела пациента. В любом случае, режим и количество лекарства для введения будут определены врачом согласно человеческой фармакокинетике.

15 Изобретение будет далее иллюстрировано максимально подробно в нижеследующем экспериментальном разделе.

Экспериментальный раздел

Пример 1

Исследование свойств Соединения 1 на лабораторной модели 20 воспалительного процесса, вызванного простатитом.

С целью исследования свойств Соединения 1 на лабораторной модели воспалительного процесса, вызванного простатитом, здоровые простатические клетки человека RWPE-1 (ATCC, номер партии 61840713) помещают в контакт с активированными макрофагами; создавая таким образом воспалительную
25 микросреду, которая способствует повышенной выработке активных форм кислорода и реактивных форм азота (Debelec-Butuner et al, Mol. Carcinogen. 2014, 53:85–97).

Моноциты человека U-937 (ATCC, номер партии 61795631), посеяли 50.000 клеток/мл, дифференцировали ацетатом форбола (16 ммоль) в течение 16 ч.
30 Для стимуляции выработки цитокинов, добавили липополисахарид (ЛПС) (10 нг/мл в течение 24 ч) и собрали кондиционированную среду (КС).

По истечении 24 ч в культуре, клетки RWPE-1 обработали Соединением 1 (0,1, 1 и 10 мкмоль) и затем экспонировали в КС из активированных U-937. Через 3 часа, активные формы кислорода (ROS) и реактивные формы азота (RNS)

количественно замерыли при помощи теста с использованием 2',7'-дихлордигидрофлуоресцеин диацетата (DCFH-DA). После диффузии в клетки, DCFH-DA деацетилировали клеточными эстеразами до нефлуоресцентного соединения (DCFH), которое затем окисляют воздействием ROS и RNS до 2', 7' –дихлорфлуоресцеина (ДХФ, DCF). DCF является высокофлуоресцентным соединением, которое можно обнаружить при помощи флуоресцентной спектроскопии с максимальным возбуждением и спектрами эмиссии 495 нм и 529 нм, соответственно (Gomes et al, J. Biochem. Biophys. Methods 2005, 65:45–80).

Результаты четко показали, что КС значительно индуцировала выработку ROS и RNS. При введении Соединения 1 в количестве 1 мкмоль полностью купировало эффект от воздействия КС; при концентрации 10 мкмоль, Соединение 1 показало более умеренный эффект, по сравнению с концентрацией 1 мкмоль, возможно, вследствие несколько неблагоприятного влияния самого соединения в данной дозировке (Фиг.1).

Пример 2

Эффект перорального введения Соединения 1 на экспериментальной модели аутоиммунного хронического простатита (ЭАХП, ЕАСР)

Экспериментальная модель аутоиммунного хронического простатита (ЕАСР) можно незатруднительно воссоздать на крысах путем специфической иммунизации изогенным крысиным простатическим гомогенатом. Как следствие острой воспалительной реакции, появляется тазовая боль, как уже описано ранее (Zhang et al, Scand J Immunol 2011, 73:546-553; Zhang et al, Prostate 2012, 72:90-99; Wang et al, Int Urol Nephrol 2015, 47:307-316; Rudick et al, Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2008, 294 :R1268-1275).

Мужские особи крыс Льюиса (250-270 г) общим количеством 36 шт., производства Charles River Italy, использовали для исследования, согласно правилам Комитета по контролю этических норм обращения с животными (IACUC n.631).

Крыс содержали в стандартных лабораторных условиях при 12:12 световом/ночном цикле, со свободным доступом к еде и воде.

Каждое животное изначально иммунизировали 2 мг изогенного простатического протеина, растворенного в солевом растворе, эмульгированного с полным адъювантом Фрейнда, содержащим 2 мг/мл H37a микобактерии (BD). Эмульсию

получили перемешиванием вихревым способом смеси в течение 15 мин либо до получения нужной вязкости. Общий объем 0,2 мл ввели путем инъекции под анестезией в двух местах дорсального отдела крестца. Бустер-иммунизацию затем повторили через 13 дней после первой инъекции.

5 Случайно выбранным крысам, принудительным образом через ротовую трубку, вводили (из расчета 1 мг/кг) Соединение 1 (20 мг/кг; n=12) или носитель (только солевой раствор; n=13) два раза в день, с перерывом 6 часов, итого 16 последовательных введений плюс 5 дополнительных введений после периода отмывки (с 1 по 16 день и с 22 по 26 дни).

10 Оценили эффект тазовой боли на 16 и 26 дни после иммунизации путем тестирования механической аллодинии при помощи теста фон Фрея. Нити фон Фрея различной жесткости использовали для определения пороговой чувствительности при отдергивании живота. Порог механического отдергивания определили, как минимальную жесткость нити фон Фрея, вызывающую
15 рефлекс отдергивания.

Количественное определение механической аллодинии подтверждает факт, что ЕАСР вызывает значительное снижение порога отдергивания таза на 16 и 26 дни, в сравнении с состоянием до пост-иммунизации (Фиг.2, А, носитель); в тех же точках, Соединение 1 частично снижает механическую
20 гиперчувствительность и аллодинию, с достижением статистической значимости на 26 день (Фиг.2, В), в сравнении с данными, полученными в группе, получавшей носитель.

В тесте фон Фрея, животные из группы, получавшей носитель, стимулировали усилием 19 г; крысам, получавшим Соединение 1, ответили на прилагаемое
25 усилие, которое в 2,8-раза превышало эффективный стимул в состоянии обычного восприятия (Фиг.3).

Пример 3

Эффект перорального введения Соединения 1 на уродинамические параметры у крыс с гипертрофией простаты, вызванной тестостероном (ТВРН)
30

Исследование было проведено с целью изучения эффектов постоянного перорального введения Соединения 1 у крыс с дисфункцией мочевого пузыря в экспериментальной модели ТВРН, включающей связанное с эстрогеном воспаление (Tatemichi et al, J Urol 2006, 176:1236-1241).

Мужские особи крыс Спрег-Доули (250-270 г) общим количеством 26 шт. использовали для исследования, согласно правилам Комитета по контролю этических норм обращения с животными (IACUC n.631). Крыс содержали в стандартных лабораторных условиях при 12:12 световом/ночном цикле, со свободным доступом к еде и воде.

ВРН вызвали путем введения животным, один раз в неделю в течение 4 недель, внутримышечных гормонов, соответствующих энантату тестостерона (Геймонат, 12,5 мг) + 17 β -эстрадиол-велерата (SIGMA, 0,125 мг) в кунжутном масле. Животные контрольной группы, ранее не использовавшиеся в опытах (n=6) получали только кунжутное масло в инъекциях.

После первого введения гормонов, крыс выбрали случайным образом для перорального введения (1 мл/кг) Соединения 1 (20 мг/кг; n=10) или носителя (n=9) принудительным образом через трубку, дважды в день, 5 дней в неделю.

Через четыре недели после первого введения, установили мочевого катетер, как описано ранее (Gratzke et al, Eur Urol 2010, 57:1093-1100; Streng et al, Eur Urol 2008, 53:391-399). Через два дня после установки катетера провели цистометрию.

Крысы в сознании были размещены в металлические клетки без ограничителей, мочевые катетеры соединили через трубки Т-формы с датчиком давления (P23 DC; Statham Instruments Inc., Oxnard, CA, USA) и микроинъекционным насосом (CMA 100; Carnegie Medicine AB, Solna, Sweden). Измерили объем мочеиспускания при помощи мочеприемника, соединённого с датчиком смещения усилий (FT 03 D, Grass Instrument Co., Quincy, MA, USA). Непрерывное вливание солевого раствора (комнатная температура) в мочевой пузырь проводили при скорости 10 мл/ч–1. Значения давления и объем мочеиспускания измеряли постоянно с использованием программного продукта Acq Knowledge 3.8.1 и системы сбора данных MP100 (Biopac Syst. Inc. Santa Barbara, CA), подключенных к осциллографу марки Grass (Model 7E, Grass Instrument Co).

Ведение тестостерона вызвало значительные изменения во всех значениях давления мочевого пузыря, объема мочеиспускания (не представлены) и остаточных объемов (Фиг.4). Соединение 1 показало числовую тенденцию снижения некоторых исследуемых параметров, включая объем остаточного содержания мочи (PVR) и квантификацию области под кривой

давления/времени (AUC, показывающая детрузор в активности) как возможный результат более низкого воздействия воспалительных стимулов локального характера. (Фиг.4 и Фиг.5, соответственно).

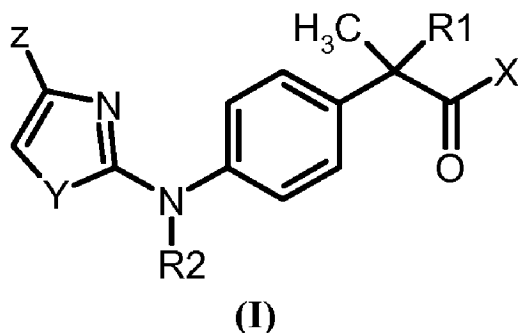
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение ингибитора ИЛ-8 в лечении и/или профилактике хронического простатита/синдрома хронической тазовой боли (ХП/СХТБ) и доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

2. Применение по п.1, в котором ингибитор ИЛ-8 представляет собой ингибитор CXCR1 или двойной ингибитор CXCR1 и CXCR2.

3. Применение по п.п.1 или 2, в котором ингибитор ИЛ-8 выбран из малой молекулы, антитела или пептида.

4. Применение по п.п.1-3, в котором ингибитор ИЛ-8 включает соединение формулы (I)



и его фармацевтически приемлемые соли,

где:

R1 является водородом;

X - это OH;

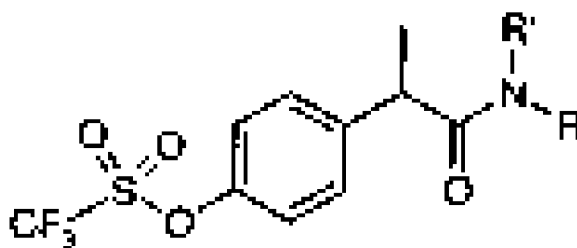
R2 - это водород или линейный C₁-C₄ алкил;

Y - это гетероатом, выбираемый из S, O и N;

Z выбран из линейного или разветвленного C₁-C₄ алкила, линейного или разветвленного C₁-C₄ алкокси, гало C₁-C₃ алкила и гало C₁-C₃ алкокси.

5. Применение по п.п.1-4, при котором ингибитор ИЛ-8 выбран из (R,S)-2-(4-{[4-(трифторметил)-1,3-тиазол-2-ил]амино}фенил)пропановой кислоты и (2S)-2-(4-{[4-(трифторметил)-1,3-тиазол-2-ил]амино}фенил)пропановой кислоты, предпочтительно, а виде натриевой соли.

6. Применение по п.п.1-3, в котором ингибитор ИЛ-8 включает соединение формулы (II)



(II)

и его фармацевтически приемлемые соли,

где

5 R' является водородом;

R является остатком с формулой SO_2Ra , в которой Ra – линейный или разветвленный C_1 - C_4 алкил или гало C_1 - C_3 алкил.

7. Применение по п.п.1-3 и 6, при котором упомянутый ингибитор ИЛ-8 представляет собой R(-)-2-[(4'-трифторметансульфонилокси)фенил]-N-метансульфонил пропионамид, предпочтительно, его натриевую соль.

8. Применение фармацевтической композиции, содержащей ингибитор ИЛ-8 по любому из предшествующих пунктов.

9. Применение по п.8, в котором фармацевтическая композиция дополнительно содержит как минимум одно фармацевтически активное соединение.

10. Препарат или набор для применения по любому из пунктов 1-7, содержащие:

А) ингибитор ИЛ-8 по любому из пунктов 1-7 или фармацевтическую композицию по п.8, и

20 В) как минимум одно дополнительное фармацевтически активное соединение при этом А) и В) представляют собой две отдельные композиции для одновременного, раздельного или последовательного введения.

11. Применение фармацевтической композиции по п.9 или набора по п.10, в которых упомянутое дополнительное фармацевтически активное соединение представляет собой активное соединение, эффективное в профилактике и лечении хронического простатита/синдрома хронической тазовой боли (ХП/СХТБ) и доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

12. Применение по п.11, в котором упомянутое дополнительное фармацевтически активное соединение выбрано из антибиотиков, противовоспалительных препаратов, альфа-блокаторов и ингибиторов 5-альфа-редуктазы.

FIGURE 1

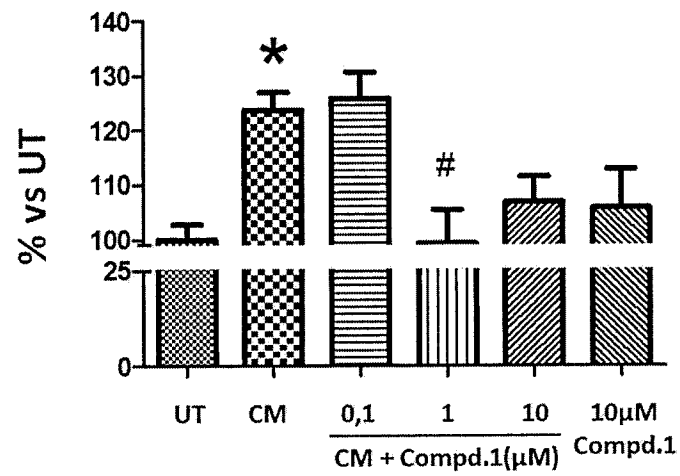


FIGURE 2 (A, B)

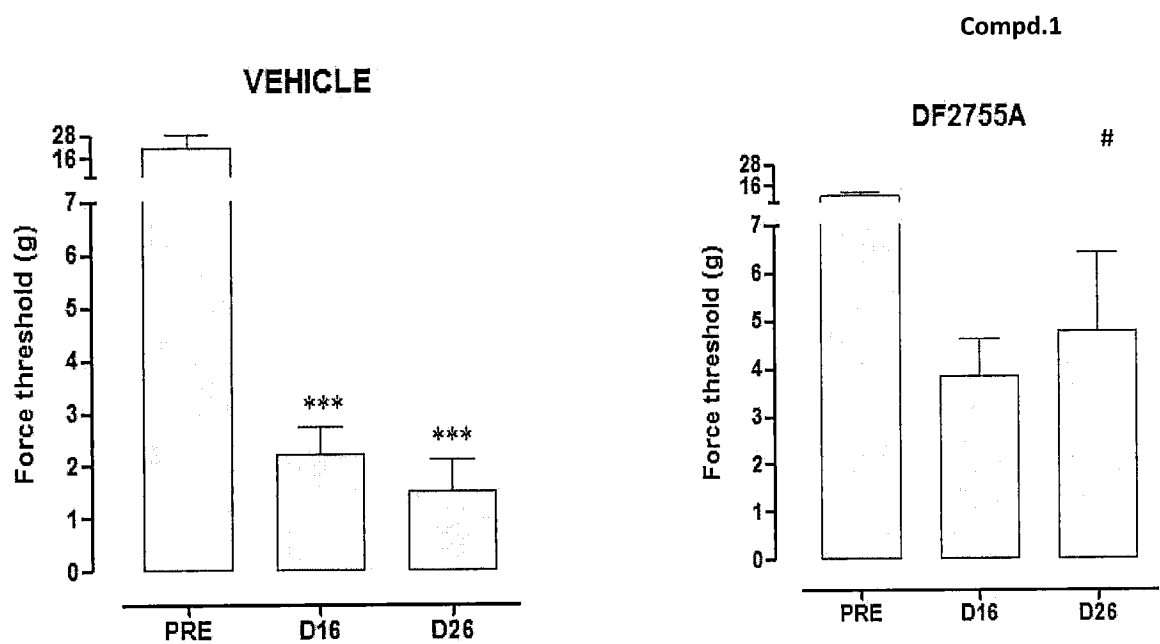


FIGURE 3

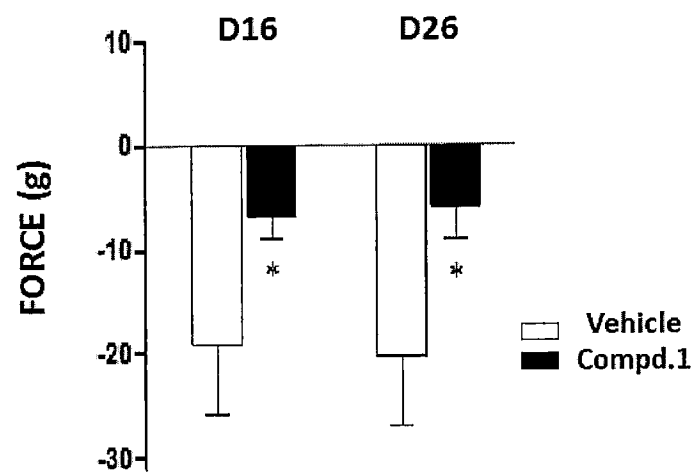
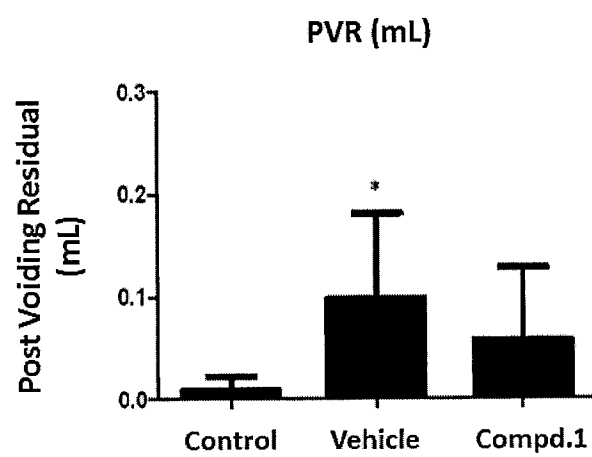


FIGURE 4



3/3

FIGURE 5

