

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202190510** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.05.20

(22) Дата подачи заявки
2019.08.09

(51) Int. Cl. *A61K 31/497* (2006.01)
A01N 43/90 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)

(54) НОВОЕ ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ КИШЕЧНИКА

(31) **2018-152424**

(32) **2018.08.13**

(33) **JP**

(86) **PST/JP2019/031753**

(87) **WO 2020/036154 2020.02.20**

(71) Заявитель:
**ОЦУКА ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО.,
ЛТД. (JP)**

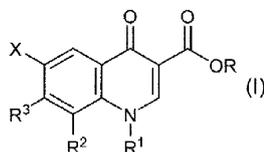
(72) Изобретатель:

**Сибуя Исао, Ока Даисукэ, Фудзин
Кадзуюки, Такаги Хироко, Сато
Масайоси, Накасима Такако (JP),
Ивата Фусако (умер), Мацумото
Мамото (JP)**

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к лекарственному средству для лечения и/или предупреждения воспалительной болезни кишечника, включающему хинолон приведенной ниже формулы в качестве активного ингредиента.



A1

202190510

202190510

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-566768EA/20

НОВОЕ ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ КИШЕЧНИКА

Область техники, к которой относится изобретение
[0001]

Настоящее изобретение относится к лекарственному средству для лечения и/или предупреждения воспалительной болезни кишечника, точнее, к лекарственному средству для лечения и/или предупреждения воспалительной болезни кишечника, включающему хинолон в качестве активного ингредиента.

Уровень техники
[0002]

Воспалительная болезнь кишечника является общим названием хронических заболеваний, вызывающих воспаление, преимущественно в желудочно-кишечном тракте, включая болезнь Крона и язвенный колит, которые оба отмечают, как неизлечимое заболевание. Болезнь Крона представляет собой воспалительное заболевание, которое вызывает воспаление или язву в любых отделах всего желудочно-кишечного тракта, от полости рта до ануса. В частности, болезнь Крона вызывает хроническое воспаление или язву слизистой оболочки толстой кишки и тонкой кишки. Язвенный колит представляет собой воспалительное заболевание, которое происходит только в толстой кишке, что отличает его от болезни Крона. Симптомы, вызываемые этими заболеваниями, включают боль в животе, диарею, кровавый стул и потерю массы, и патогенез заболевания является сложным, что считают обусловленным разными факторами, такими как пищевые привычки, наследственность, энтеробактерии и стресс.

[0003]

Современное лечение этих воспалительных болезней кишечника проводят преимущественно противовоспалительными средствами или иммуносупрессорными средствами (непатентная литература 1 и 2), но лечение сопряжено с затруднениями, т. е. недостаточным эффектом, тяжелым побочным эффектом, ослаблением эффекта, опасностью инфекции и т. п. Если указанные выше средства приводят к слабым терапевтическим результатам, можно попытаться использовать другой подход с использованием антибиотиков, но использование антибиотиков ограничено, поскольку антибиотики могут привести к побочным эффектам и их действие часто является недостаточным. Антибиотики для лечения болезни Крона, которые разработаны в настоящее время, включают рифаксимин и смешанное лекарственное средство, RHB-104. Механизмом действия рифаксимины является уменьшение количества энтеробактерий, которые связаны с развитием колита (непатентная литература 3). Механизм действия RHB-104 основан на антибактериальном воздействии на подвид *Mycobacterium avium* паратуберкулеза, которые описаны, как патогенные бактерии болезни Крона (непатентная литература 4).

[0004]

В патентной литературе 1 раскрыты особые хинолоновые бактерицидные агенты, которые обладают антибактериальной активностью по отношению к *Clostridium difficile*, которая находится в кишечнике.

Литература

Патентная литература

[0005]

[PL 1] WO2013/029548

Непатентная литература

[0006]

[NPL 1] Journal of Autoimmunity 85 (2017) 103-116

[NPL 2] Gut June 2012 Vol 61, 918-932

[NPL 3] World J Gastroenterol 2011 November 14; 17(42): 4643-4646

[NPL 4] Alcedo et al. Gut Pathog (2016) 8:32

Сущность изобретения

Техническая задача

[0007]

Как отмечено выше, хотя воспалительная болезнь кишечника, такая как болезнь Крона, вызывает сильное воспаление в желудочно-кишечном тракте, но настоящего времени отсутствуют какие-либо эффективные средства лечения для обеспечения поддерживающей ремиссии терапии. Таким образом, желательна разработка нового эффективного лекарственного средства, в частности, нового лекарственного средства, обладающего не таким механизмом действия, как уже имеющиеся лекарственные средства.

Решение задачи

[0008]

Авторы настоящего изобретения установили, что хинолон, для которого известно, что он обладает антибактериальной активностью по отношению к *Clostridium difficile* (ниже в настоящем изобретении, также называющийся, как "соединение, предлагаемое в настоящем изобретении", включая его фармацевтически приемлемую соль), неожиданно может оказывать активное воздействие для лечения и предупреждения воспалительной болезни кишечника. Авторы настоящего изобретения провели дополнительное исследование и затем установили, что соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, обладает высокой антибактериальной активностью по отношению к бактериям, которые связаны с воспалительной болезнью кишечника, и дополнительно оказывает активное противовоспалительное, ингибирующее воздействие на выработку воспалительных цитокинов (таких как TNF- α) и ингибирующее воздействие на активацию Т-клеток. На основании этих новых данных настоящее изобретение было завершено.

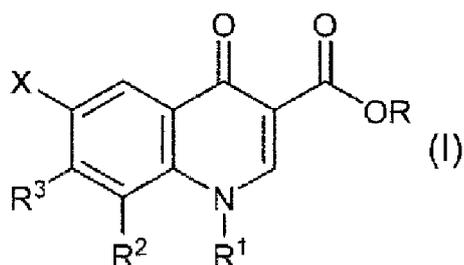
[0009]

Настоящее изобретение включает следующие варианты осуществления.

Параграф 1

Лекарственное средство, включающее хинолон формулы (I):

[Хим. 1]



или его фармацевтически приемлемую соль,

где

X означает атом водорода или атом фтора;

R означает атом водорода или алкил;

R¹ означает (1) циклопропил, который необязательно может быть замещен с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных атомов галогенов, или (2) фенил, который необязательно может быть замещен с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных атомов галогенов;

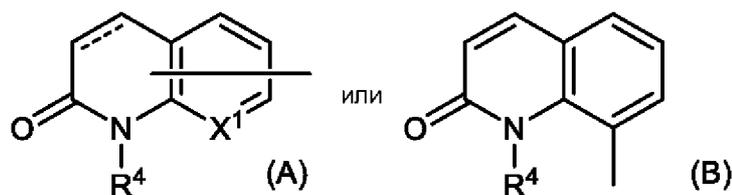
R² означает атом водорода; алкил, который необязательно может быть замещен с помощью 1 или 2 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из атома галогена и гидроксигруппы; алкокси; галогеналкокси; атом галогена; циано; циклопропил; нитро; амино; формил; алкенил; или алкинил; или

R¹ и R² вместе образуют 5- или 6-членное кольцо, которое необязательно может быть замещено алкилом;

R³ означает

(1) конденсированную гетероциклическую группу формулы:

[Хим. 2]



где

[Хим. 3]

 означает одинарную связь или двойную связь,

X¹ означает C(R⁵) или N,

R⁴ означает атом водорода или алкил,

R⁵ означает

(a) атом водорода,

(b) атом галогена,

(c) циано,

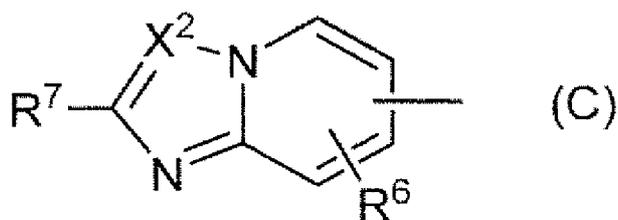
- (d) нитро,
- (e) гидрокси,
- (f) алкил, который необязательно может быть замещен с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных атомов галогенов,
- (g) алкенил или алкинил,
- (h) арил или
- (i) алкокси, которая необязательно может быть замещена с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных атомов галогенов,

если X^1 означает $C(R^5)$, R^4 и R^5 вместе могут образовать 5- или 6-членное кольцо, которое необязательно может быть замещено оксо,

указанная конденсированная гетероциклическая группа необязательно может быть замещена с помощью 1 или 2 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из атома галогена, циано, нитро, гидрокси и алкила,

(2) группу формулы:

[Хим. 4]



где

X^2 означает $C(R^8)$ или N, и

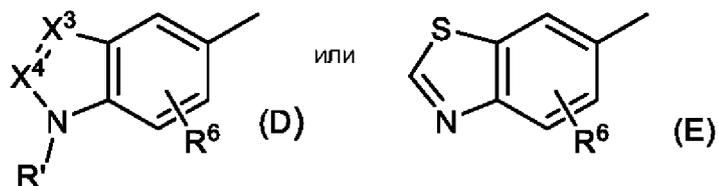
R^6 , R^7 и R^8 каждый независимо означают,

- (a) атом водорода,
- (b) атом галогена,
- (c) циано,
- (d) нитро,
- (e) амино,
- (f) алкил, который необязательно может быть замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из атомов галогена, алкокси и амино,
- (g) алкенил,
- (h) алкинил,
- (i) арил,
- (j) формил или $CH=N-OH$,
- (k) карбокси,
- (l) карбамоил,
- (m) 5-10-членную ароматическую гетероциклическую группу, которая необязательно может быть замещена алкилом, или

(п) алкенилокси,

(3) группу формулы:

[Хим. 5]



где

X³ и X⁴ означают N, или

X³ означает N и X⁴ означает CR^{''}, где R^{''} означает атом водорода; amino; гидроксид; алкил, который необязательно может быть замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из алкокси и диметиламино; или меркапто, или

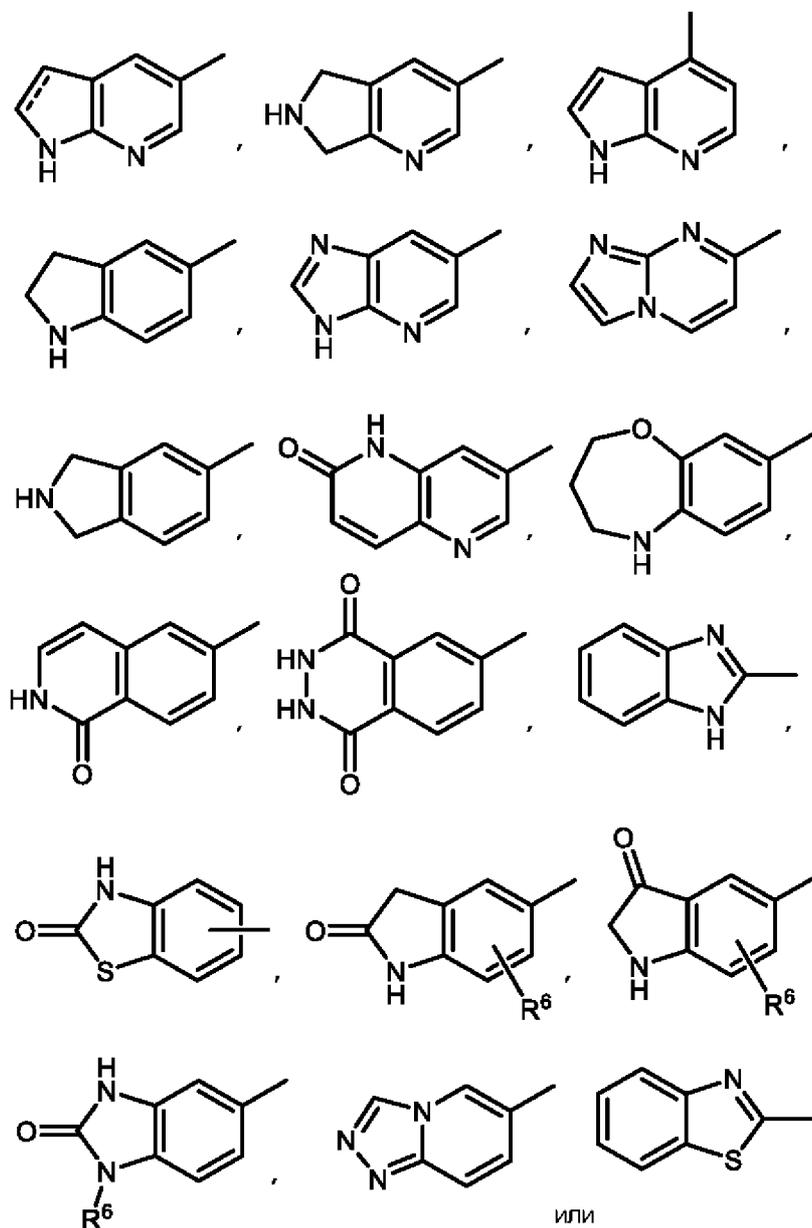
X³ означает СН и X⁴ означает N,

R' означает атом водорода или алкил, который необязательно может быть замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из замещенной гидроксид и amino, и

R⁶ является таким, как определено выше,

(4) группу формулы:

[Хим. 6]



где

[Хим. 7]

означает одинарную связь или двойную связь и R^6 является таким, как определено выше,

(5) 3-пиридил, который необязательно может быть замещен с помощью 1 или 2 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: (a) - (q):

- (a) атом галогена,
- (b) циано,
- (c) нитро,
- (d) гидрокси,
- (e) амино,

(f) алкил, который необязательно может быть замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из атома галогена, алкиламино, диалкиламино и гидроксид,

(g) алкенил или алкинил,

(h) арил,

(i) циклоалкил,

(j) алкокси,

(k) алкиламино,

(l) диалкиламино,

(m) фениламино, которая необязательно может быть замещена с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных атомов галогенов,

(n) циклическую аминогруппу, которая необязательно может быть замещена алкоксикарбонилем,

(o) формил,

(p) карбамоил, который необязательно может быть замещен алкилом, необязательно замещенным гидроксидом, и

(q) 5-10-членную ароматическую гетероциклическую группу, которая необязательно может быть замещена алкилом,

(6) 4-пиридил, который необязательно может быть замещен атомом галогена,

(7) 5-пиримидинил, который необязательно может быть замещен с помощью 1 или 2 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из амина, алкиламино, диалкиламино и карбокси,

(8) 2-индолил, 3-индолил, 5-индолил, 6-индолил, бензофуранил, бензотиофенил, бензоксазолил или бензотиазолил, каждый из которых необязательно может быть замещен с помощью 1 или 2 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: (a) - (j):

(a) атом галогена,

(b) циано,

(c) нитро,

(d) гидроксид,

(e) алкил, который необязательно может быть замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из амина, алкоксикарбониламино, алкиламино и диалкиламино,

(f) алкокси,

(g) формил,

(h) карбокси, и

(j) амина, которая необязательно может быть замещена с помощью 1 или 2 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: (i) - (x):

(i) алкоксикарбонил,

(ii) алкилкарбонил, который необязательно может быть замещен заместителем, выбранным из группы, состоящей из следующих: (A) - (E):

(A) циклоалкилокси, которая необязательно может быть замещена с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных алкилов,

(B) алкиламино,

(C) диалкиламино,

(D) циклическая аминогруппа, которая необязательно может быть замещена алкоксикарбонилем, и

(E) атом галогена,

(iii) фенилкарбонил, который необязательно может быть замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из алкила и алкокси,

(iv) циклоалкилкарбонил,

(v) 5-10-членная ароматическая гетероциклилкарбонильная группа, которая необязательно может быть замещена алкилом, необязательно замещенным с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных атомов галогена,

(vi) бензилкарбонил, который может быть замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из атома галогена и алкокси,

(vii) арилсульфонил, который необязательно может быть замещен алкокси,

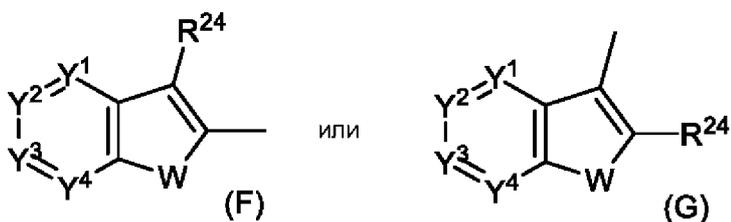
(viii) циклоалкилалкилсульфонил, который необязательно может быть замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из алкила и оксо,

(ix) 5-10-членную ароматическую гетероциклилсульфонильную группу, которая необязательно может быть замещена с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных алкилов, и

(x) $-C(=N-CN)-SR^9$, где R^9 означает алкил,

(9) группу формулы:

[Хим. 8]



где

один из Y^1 , Y^2 , Y^3 и Y^4 означает N или $N^+(-O^-)$, и остальные три означают любые разные из $C(R^{25})$, $C(R^{26})$ и $C(R^{27})$,

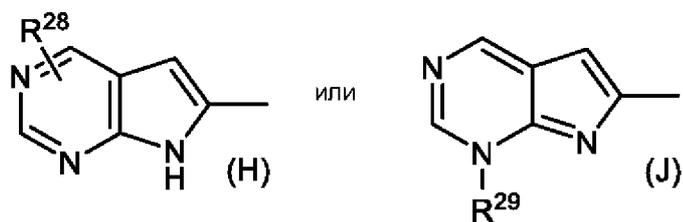
W означает O, S или $N(R^{23})$,

R^{23} означает атом водорода или алкил, и

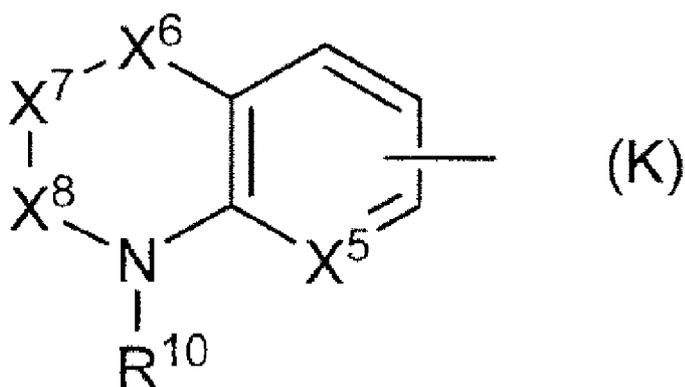
R^{24} , R^{25} , R^{26} и R^{27} каждый независимо означают

(a) атом водорода,

- (b) циано или
 (c) нитро,
 (10) группу формулы:
 [Хим. 9]



- где
 R^{28} означает атом водорода или гидроксильной, и
 R^{29} означает атом водорода или алкил,
 (11) группу формулы:
 [Хим. 10]

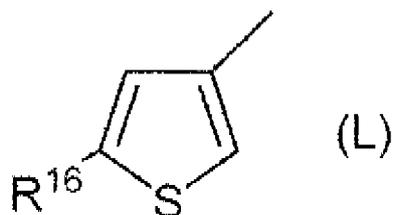


- где
 X^5 означает $C(R^{11})$ или N,
 X^6 означает CH_2 , $C(=O)$, O, S, SO_2 или $N(R^{12})$,
 X^7 означает $CH(R^{13})$, $C(=O)$ или $N(R^{14})$,
 X^8 означает $CH(R^{15})$ или $C(=O)$,
 R^{10} , R^{12} и R^{14} каждый независимо означают
 (a) атом водорода или
 (b) алкил,
 R^{11} , R^{13} и R^{15} каждый независимо означают
 (a) атом водорода,
 (b) атом галогена,
 (c) циано,
 (d) нитро,
 (e) амино,
 (f) алкиламино,
 (g) диалкиламино,

(h) алкил, который необязательно может быть замещен гидроксигруппой, или
 (i) алкенил,
 если X^5 означает $C(R^{11})$, R^{10} и R^{11} вместе могут образовать 5- или 6-членное кольцо,
 которое необязательно может быть замещено алкилом или оксо-, и
 если X^6 означает $N(R^{12})$ и X^7 означает $CH(R^{13})$, R^{12} и R^{13} вместе могут образовать 5-
 или 6-членное кольцо,

(12) группу формулы:

[Хим. 11]

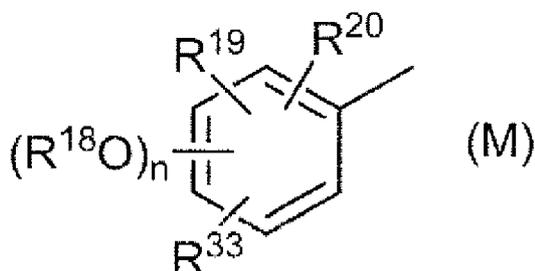


где R^{16} означает

- (a) атом водорода,
- (b) алкил, который необязательно может быть замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из циано, алкиламино и диалкиламино,
- (c) алкенил, который необязательно может быть замещен карбокси-,
- (d) формил,
- (e) карбокси,
- (f) карбамоил,
- (g) $-C(R^{17})=N-OH$, где R^{17} означает атом водорода, циано или гидроксигруппу,
- (h) 5-10-членную ароматическую гетероциклическую группу, которая необязательно может быть замещена алкилом, алкоксикарбонилем, карбокси или фенилом, или
- (i) циано,

(13) группу формулы:

[Хим. 12]



где

R^{18} означает атом водорода или алкил, который необязательно может быть замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из атомов галогена и фенила,

n равно 0 или 1,

R^{19} , R^{20} и R^{33} каждый независимо означают,

(a) атом водорода,

(b) атом галогена,

(c) циано,

(d) алкил, который необязательно может быть замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: (i) - (vii):

(i) атом галогена,

(ii) циано,

(iii) гидроксид,

(iv) амина,

(v) алкиламина,

(vi) диалкиламина, и

(vii) циклическая амина, которая необязательно может быть замещена алкилом,

(e) алкокси,

(f) амина, которая необязательно может быть замещена с помощью 1 или 2 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: (i) - (v):

(i) алкилкарбонил, который необязательно может быть замещен циклической аминогруппой,

(ii) алкилсульфонил,

(iii) карбамоил,

(iv) алкил, циклоалкил или циклоалкилалкил, и

(v) 5-10-членный насыщенный гетероцикл,

(g) карбокси,

(h) алкоксикарбонил,

(i) карбамоил, который необязательно может быть замещен алкилом, необязательно замещенным амина, алкиламина, диалкиламина или алкоксикарбониламина,

(j) формил,

(k) 5-10-членную ароматическую гетероциклическую группу, которая необязательно может быть замещена алкилом,

(l) $-CH=N-OR^{21}$, где R^{21} означает атом водорода или алкил, который может быть замещен алкиламина или диалкиламина,

(m) нитро,

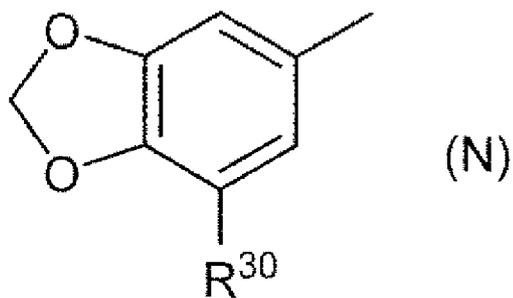
(n) 5-10-членный насыщенный гетероцикл, который необязательно может быть замещен амина,

(o) фенил или

(p) $-NHC(SMe)=CHCN$,

(14) группу формулы:

[Хим. 13]

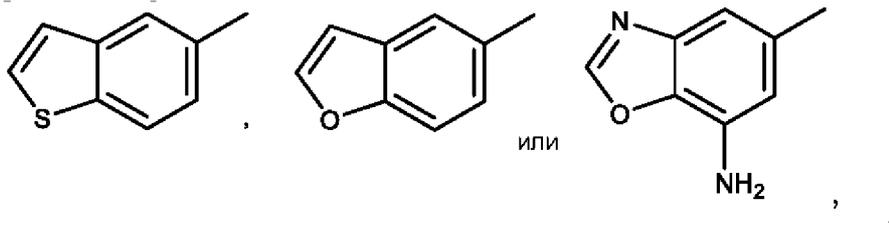


где

R^{30} означает

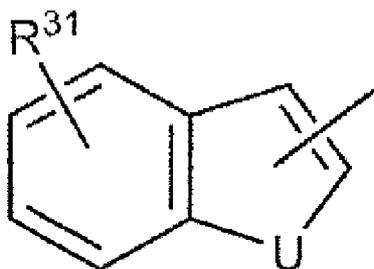
- (a) атом водорода,
- (b) атом галогена,
- (c) циано,
- (d) алкил, который необязательно может быть замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из атома галогена и гидрокси,
- (e) алкенил,
- (f) алкинил,
- (g) алкокси,
- (h) формил,
- (i) $-CH=N-OH$, или
- (j) карбамоил,
- (15) нафтил или изохроменил,
- (16) хинолил или изохинолил или его оксидная форма,
- (17) группу формулы:

[Хим. 14]



(18) группу формулы:

[Хим. 15]



где

U означает O или S, и

R^{31} означает

(a) атом водорода,

(b) атом галогена,

(c) алкил, который необязательно может быть замещен с помощью от 1 до 3

одинаковых или разных атомов галогенов,

(d) карбокси,

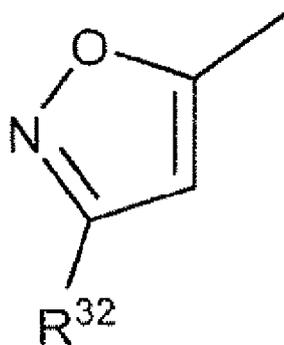
(e) нитро,

(f) циано или

(g) амино,

(19) группу формулы:

[Хим. 16]



где

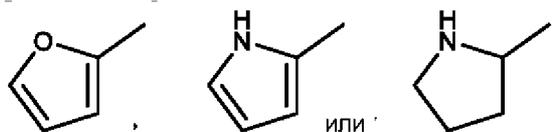
R^{32} означает

(a) атом галогена,

(b) фенил или

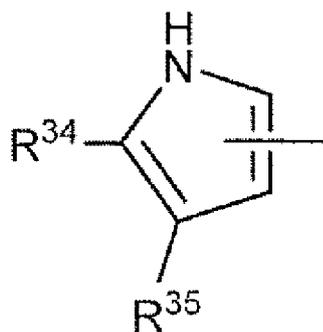
(c) группу формулы:

[Хим. 17]



(20) группу формулы:

[Хим. 18]



где

R^{34} и R^{35} каждый независимо означают

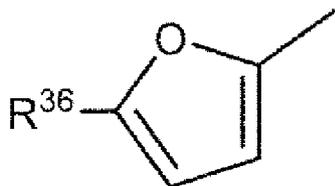
(a) атом водорода, или

(b) аминоалкил или

R^{34} и R^{35} вместе образуют 6-членное кольцо, которое необязательно может быть замещено amino или оксо,

(21) группу формулы:

[Хим. 19]



где R^{36} означает

(a) атом водорода,

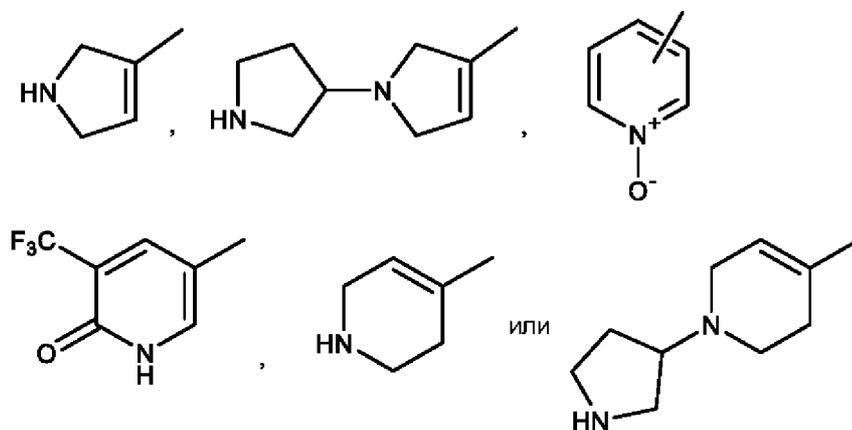
(b) атом галогена,

(c) нитро или

(d) тиенил или

(22) группу формулы:

[Хим. 20]



для лечения и/или предупреждения заболевания, связанного с изменением энтеробактерий, или заболевания, включающего воспаление.

[0010]

Параграф 1'

Лекарственное средство по параграфу 1, где лечение и/или предупреждение обеспечивается антибактериальной активностью хинолона или его фармацевтически приемлемой соли по отношению к энтеробактериям и его противовоспалительной активностью.

[0011]

Параграф 2

Лекарственное средство по параграфу 1, где заболеванием, связанным с изменением энтеробактерий, или заболеванием, включающим воспаление, является воспалительная болезнь кишечника.

[0012]

Параграф 3

Лекарственное средство по параграфу 2, где воспалительной болезнью кишечника является болезнь Крона или язвенный колит.

[0013]

Параграф 4

Лекарственное средство по параграфу 2, где воспалительной болезнью кишечника является болезнь Крона.

[0014]

Параграф 5

Лекарственное средство по любому из параграфов 1-4, которое является пероральным препаратом.

[0015]

Параграф 6

Лекарственное средство по любому из параграфов 1-5, где суточная доза равна 0,5 мг - 6000 мг.

[0016]

Параграф 7

Способ лечения и/или предупреждения воспалительной болезни кишечника, включающий введение нуждающемуся в нем пациенту терапевтически эффективного количества хинолона, определенного в параграфе 1, или его фармацевтически приемлемой соли.

[0017]

Параграф 8

Применение хинолона, определенного в параграфе 1, или его фармацевтически приемлемой соли для приготовления лекарственного средства для лечения и/или предупреждения воспалительной болезни кишечника.

[0018]

Параграф 9

Хинолон, определенный в параграфе 1, или его фармацевтически приемлемая соль для применения для лечения и/или предупреждения воспалительной болезни кишечника.

[0019]

Параграф 10

Лекарственное средство, включающее хинолон, определенный в параграфе 1, или его фармацевтически приемлемую соль, которая обладает антибактериальной активностью по отношению к бактериям, участвующим в воспалительной болезни кишечника, ингибирующим воздействием на продуцирование воспалительных цитокинов и ингибирующим воздействием на активацию Т-клеток.

[0020]

Параграф 11

Лекарственное средство по любому из параграфов 1-6, где X означает атом фтора.

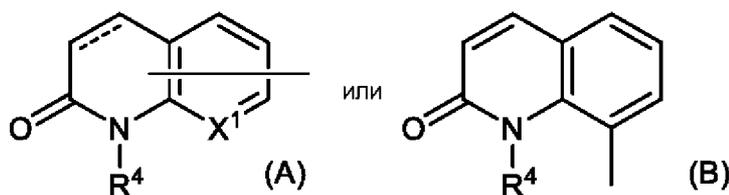
[0021]

Параграф 12

Лекарственное средство по любому из параграфов 1-6, где

R³ означает конденсированную гетероциклическую группу формулы:

[Хим. 21]



где

[Хим. 22]



X¹ и R⁴ являются такими, как определено в параграфе 1, и указанная конденсированная гетероциклическая группа необязательно может быть замещена с помощью 1 или 2 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из атома галогена, циано, нитро, гидроксид и алкила.

[0022]

Параграф 13

Лекарственное средство по любому из параграфов 1-6, где

R³ означает группу формулы:

[Хим. 23]



где X^2 , R^6 и R^7 являются такими, как определено в параграфе 1.

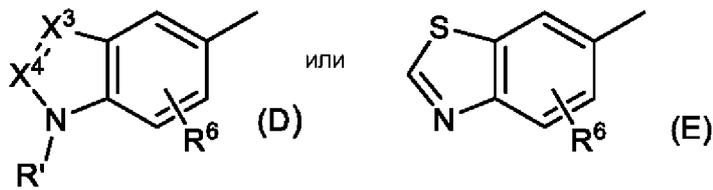
[0023]

Параграф 14

Лекарственное средство по любому из параграфов 1-6, где

R^3 означает группу формулы:

[Хим. 24]



где X^3 , X^4 , R^6 и R' являются такими, как определено в параграфе 1.

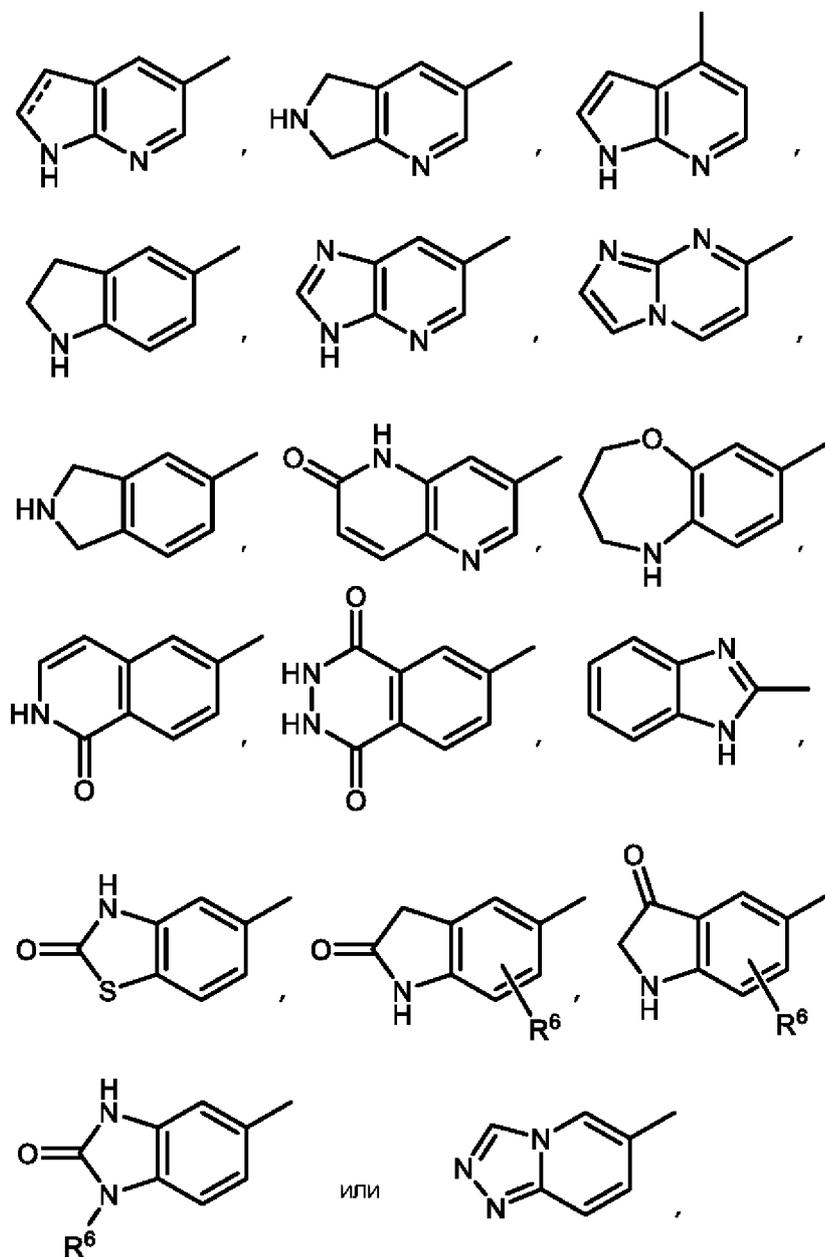
[0024]

Параграф 15

Лекарственное средство по любому из параграфов 1-6, где

R^3 означает группу формулы:

[Хим. 25]



где

[Хим. 26]

.....

и R^6 являются такими, как определено в параграфе 1.

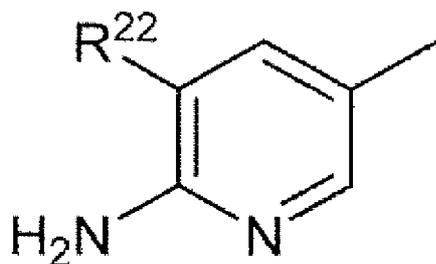
[0025]

Параграф 16

Лекарственное средство по любому из параграфов 1-6, где

R^3 означает группу формулы:

[Хим. 27]



где R^{22} означает

(a) атом галогена,

(b) циано,

(c) нитро,

(d) алкил, который необязательно может быть замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из атома галогена, алкиламино, диалкиламино и гидроксид,

(e) алкенил или алкинил,

(f) арил,

(g) циклоалкил,

(h) алкокси,

(i) формил или

(j) карбамоил, который необязательно может быть замещен алкилом, необязательно замещенным гидроксидом.

[0026]

Параграф 17

Лекарственное средство по любому из параграфов 1-6, где R^3 означает 5-пиримидинил, замещенный с помощью 1 или 2 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из амина, алкиламино, диалкиламино и карбокси.

[0027]

Параграф 18

Лекарственное средство по любому из параграфов 1-6, где R^3 означает 2-индолил, который необязательно может быть замещен с помощью 1 или 2 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: (a) - (j):

(a) атом галогена,

(b) циано,

(c) нитро,

(d) гидроксид,

(e) алкил, который необязательно может быть замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из амина, алкоксикарбониламино, алкиламино и диалкиламино,

(f) алкокси,

(g) формил,

(h) карбокси, и

(j) амина, которая необязательно может быть замещена с помощью 1 или 2 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: (i) - (x):

(i) алкоксикарбонил,

(ii) алкилкарбонил, который необязательно может быть замещен заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из следующих: (A) - (E):

(A) циклоалкилокси, которая может быть замещена с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных алкилов,

(B) алкиламино,

(C) диалкиламино,

(D) циклическая аминогруппа, которая необязательно может быть замещена алкоксикарбонилем, и

(E) атом галогена,

(iii) фенилкарбонил, который необязательно может быть замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из алкила и алкокси,

(iv) циклоалкилкарбонил,

(v) 5-10-членная ароматическая гетероциклилкарбонильная группа, которая необязательно может быть замещена алкилом, необязательно замещенным с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных атомов галогена,

(vi) бензилкарбонил, который необязательно может быть замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из атома галогена и алкокси,

(vii) арилсульфонил, который необязательно может быть замещен алкокси,

(viii) циклоалкилалкилсульфонил, который необязательно может быть замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из алкила и оксо,

(ix) 5-10-членная ароматическая гетероциклилсульфонильная группа, которая необязательно может быть замещена с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных алкилов, и

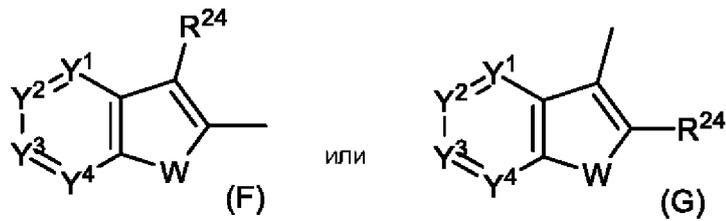
(x) $-C(=N-CN)-SR^9$, где R^9 означает алкил.

[0028]

Параграф 19

Лекарственное средство по любому из параграфов 1-6, где R^3 означает группу формулы:

[Хим. 28]



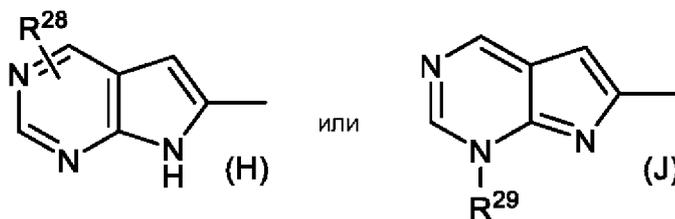
где Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 , W и R^{24} являются такими, как определено в параграфе 1.

[0029]

Параграф 20

Лекарственное средство по любому из параграфов 1-6, где R^3 означает группу формулы:

[Хим. 29]



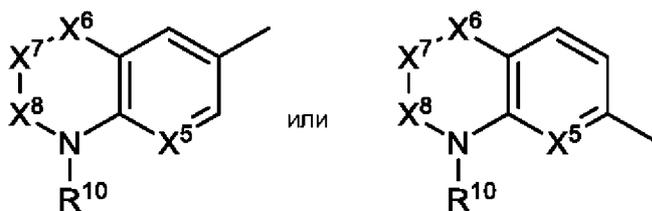
где R^{28} и R^{29} являются такими, как определено в параграфе 1.

[0030]

Параграф 21

Лекарственное средство по любому из параграфов 1-6, где R^3 означает группу формулы:

[Хим. 30]



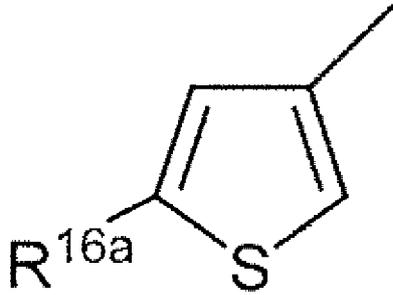
где X^5 , X^6 , X^7 , X^8 и R^{10} являются такими, как определено в параграфе 1.

[0031]

Параграф 22

Лекарственное средство по любому из параграфов 1-6, где R^3 означает группу формулы:

[Хим. 31]



где R^{16a} означает

(a) алкил, который необязательно может быть замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из циано, алкиламино и диалкиламино,

(b) алкенил, который необязательно может быть замещен карбокси,

(c) формил,

(d) карбокси,

(e) карбамоил,

(f) $-C(R^{17})=N-OH$, где R^{17} означает атом водорода, циано или гидроксильный,

(g) 5-10-членную ароматическую гетероциклическую группу, которая необязательно может быть замещена алкилом, алкоксикарбонилем, карбокси или фенилом, или

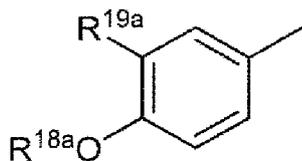
(h) циано.

[0032]

Параграф 23

Лекарственное средство по любому из параграфов 1-6, где R^3 означает группу формулы:

[Хим. 32]



где

R^{18a} означает алкил,

R^{19a} означает

(a) атом галогена,

(b) циано,

(c) алкил, который необязательно может быть замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: (i) - (vii):

(i) атом галогена,

(ii) циано,

(iii) гидроксильный,

(iv) аминный,

(v) алкиламино,
 (vi) диалкиламино, и
 (vii) циклическая амина, которая необязательно может быть замещена алкилом,
 (d) алкокси,
 (e) амино, которая необязательно может быть замещена с помощью 1 или 2 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: (i) - (iv):

(i) алкилкарбонил, который необязательно может быть замещен циклической аминогруппой,

(ii) алкилсульфонил,

(iii) карбамоил, и

(iv) алкил или циклоалкил,

(f) карбокси,

(g) алкоксикарбонил,

(h) карбамоил, который необязательно может быть замещен алкилом, необязательно замещенным амино, алкиламино, диалкиламино или алкоксикарбониламино,

(i) формил,

(j) 5-10-членную ароматическую гетероциклическую группу, которая необязательно может быть замещена алкилом,

(k) $-\text{CH}=\text{N}-\text{OR}^{21}$, где R^{21} означает атом водорода или алкил, который необязательно может быть замещен алкиламино или диалкиламино, или

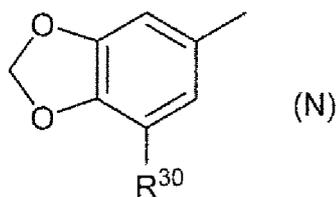
(l) нитро.

[0033]

Параграф 24

Лекарственное средство по любому из параграфов 1-6, где R^3 означает группу формулы:

[Хим. 33]



где R^{30} является таким, как определено в параграфе 1.

[0034]

Параграф 25

Лекарственное средство по любому из параграфов 1-6, где R^3 означает нафтил или изохроменил.

[0035]

Параграф 26

Лекарственное средство по любому из параграфов 1-6, где R^3 означает хинолил или изохинолил.

[0036]

Параграф 27

Лекарственное средство по любому из параграфов 1-6, где R означает атом водорода.

[0037]

Параграф 28

Лекарственное средство по любому из параграфов 1-6, где R¹ означает циклопропил, 2-фторциклопропил или 2,4-дифторфенил.

[0038]

Параграф 29

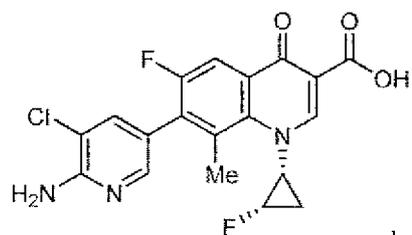
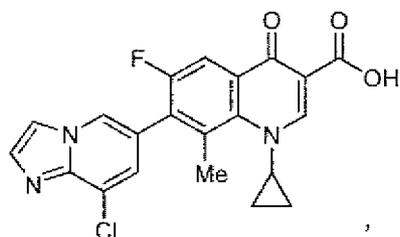
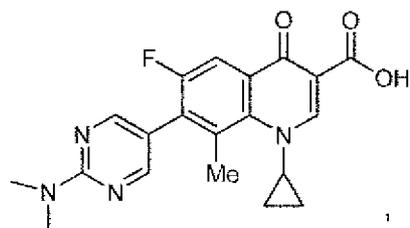
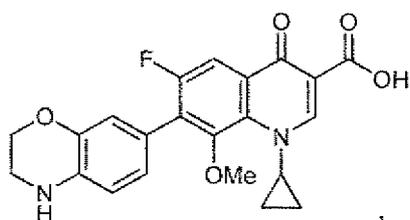
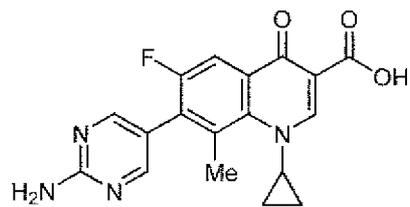
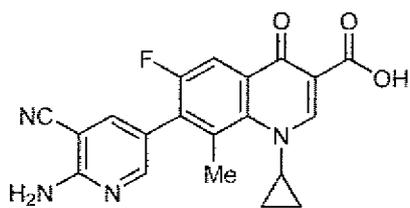
Лекарственное средство по любому из параграфов 1-6, где R² означает метил, метокси или атом хлора.

[0039]

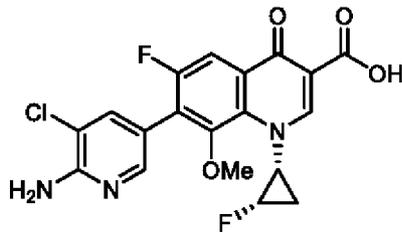
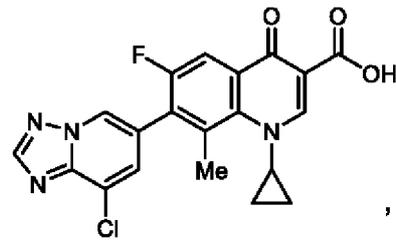
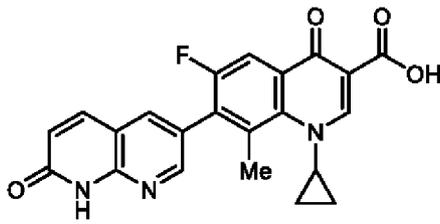
Параграф 30

Лекарственное средство по параграфу 1, где хинолон выбран из группы, состоящей из следующих формул:

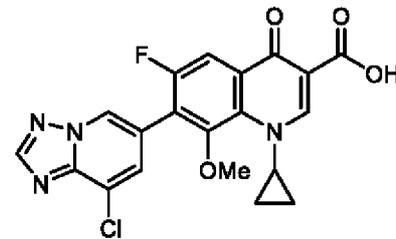
[Хим. 34]



[Хим. 35]



и



или его соль.

[0040]

Лекарственное средство по параграфу 1, где хинолон выбран из числа следующих соединений или их соли:

7-(6-амино-5-цианопиридин-3-ил)-1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-8-метил-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота,

7-(2-аминопириимидин-5-ил)-1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-8-метил-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота,

7-(3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-7-ил)-1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-8-метокси-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота,

7-(2-диметиламинопиримидин-5-ил)-1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-8-метил-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота,

7-(8-хлоримидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-8-метил-4-оксохинолин-3-карбоновая кислота,

7-(6-амино-5-хлорпиридин-3-ил)-1-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-6-фтор-1,4-дигидро-8-метил-4-оксохинолин-3-карбоновая кислота,

7-(7-оксо-7,8-дигидро-1,8-нафтиридин-3-ил)-1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-8-метил-4-оксохинолин-3-карбоновая кислота,

7-(8-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-8-метил-4-оксохинолин-3-карбоновая кислота,

7-(6-амино-5-хлорпиридин-3-ил)-1-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-6-фтор-1,4-дигидро-8-метокси-4-оксохинолин-3-карбоновая кислота, и

7-(8-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-8-метокси-4-оксохинолин-3-карбоновая кислота.

Эффект изобретения

[0041]

В контексте настоящего изобретения полагают, что соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, оказывает воздействие для лечения и/или предупреждения заболевания, связанного с изменением энтеробактерий, или заболевания, включающего воспаление, посредством своей антибактериальной активности по отношению к энтеробактериям и своей противовоспалительной активности. Например, указанное заболевание включает воспалительную болезнь кишечника, более предпочтительно болезнь Крона и язвенный колит. В частности, соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, характеризуется высокой степенью заживления слизистой оболочки и демонстрирует улучшение показателей стула и т. п. при кратковременном введении в желудочно-кишечный тракт в модели воспалительной болезни кишечника на животном. Таким образом, предполагается, что соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, является превосходным лекарственным средством для лечения воспалительной болезни кишечника, которое может быстро улучшить симптом (т. е. быстро вызвать ремиссию) и может полностью излечить язву (т. е. обеспечить полное излечение). Кроме того, соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, оказывает ингибирующее воздействие на выработку воспалительных цитокинов (таких как TNF- α) и ингибирующее воздействие на активацию Т-клеток и обладает антибактериальной активностью по отношению к бактериям, которые связаны с воспалительной болезнью кишечника, и его воздействие является таким же или более сильным, чем воздействие антибиотиков, которые были в настоящее время разработаны для лечения болезни Крона. Таким образом, предполагается, что соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, является превосходным лекарственным средством для лечения воспалительной болезни кишечника, которое обладает новым механизмом воздействия, т. е. обладает противовоспалительным воздействием и антибактериальной активностью по отношению к воспалительной болезни кишечника. Кроме того, соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, является плохо всасываемым лекарственным средством и поэтому распределяется в высокой концентрации в кишечнике, когда его вводят перорально, но плохо перемещается кровью. Таким образом, соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, также обладает ценностью, т. е. низкой опасностью проявления побочных эффектов, что является затруднением для имеющихся хинолоновых бактерицидных средств.

Краткое описание чертежей

[0042]

На фиг. 1 приведены результаты определения гистологических показателей для теста 1 в примере 1.

На фиг. 2 приведены результаты определения гистологических показателей для теста 2 в примере 1.

На фиг. 3 приведены результаты определения гистологических показателей для теста 3 в примере 1.

На фиг. 4 приведены результаты примера 2.

На фиг. 5 приведены результаты примера 3.

На фиг. 6 приведены данные о количестве активированные Т-клеток в примере 4.

На фиг. 7 приведены данные о выработке цитокинов в примере 4.

На фиг. 8 приведены данные о количестве пролиферируемых Т-клеток в примере 4.

На фиг. 9 приведены результаты для показателя консистенции стула в примере 8. Показатель консистенции стула, когда соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, в дозе, равной 1, 3, 10 мг/кг, или SASP в дозе, равной 100 мг/кг, перорально вводили два раза в сутки при вызванном DSS колите (среднее значение \pm стандартная погрешность).

На фиг. 10 приведены результаты для показателя кровянистости стула в примере 8. Показатель кровянистости стула, когда соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, в дозе, равной 1, 3, 10 мг/кг, или SASP в дозе, равной 100 мг/кг, перорально вводили два раза в сутки при вызванном DSS колите (среднее значение \pm стандартная погрешность).

На фиг. 11 приведены результаты для полного показателя стула в примере 8. Полный показатель стула, когда соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, в дозе, равной 1,3,10 мг/кг, или SASP в дозе, равной 100 мг/кг, перорально вводили два раза в сутки при вызванном DSS колите (среднее значение \pm стандартная погрешность).

Описание вариантов осуществления]

[0043]

Конкретные примеры каждой группы в соединении формулы (I) могут быть следующими.

[0044]

"Атом галогена" включает атом фтора, атом хлора, атом брома и атом йода.

[0045]

"Алкил" и "алкильный" фрагмент в "алкиламино", "диалкиламино", "алкилкарбониле", "циклоалкилалкилсульфониле", "циклоалкилалкиле", "аминоалкиле" и "алкилсульфониле" включает линейный или разветвленный C₁₋₆ алкил, такой как метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, 1-этилпропил, изопентил, неопентил, трет-пентил, гексил, 1,2,2-триметилпропил, 3,3-диметилбутил, 2-этилбутил и изогексил, 3-метилпентил.

[0046]

"Алкенил" включает линейный или разветвленный C₂₋₆ алкенил, такой как винил, 1-пропенил, 2-пропенил, 1-бутенил, 2-бутенил, 3-бутенил, 1-метил-2-пропенил, 2-пентенил и 2-гексенил.

[0047]

"Алкинил" включает линейный или разветвленный C₂₋₆ алкинил, такой как этинил, 2-пропинил, 2-бутинил, 3-бутинил, 1-метил-2-пропинил, 2-пентинил и 2-гексинил.

[0048]

"Алкокси" и "алкоксильный" фрагмент в "галогеналкокси", "алкоксикарбониле" и "алкоксикарбониламино" включает линейную или разветвленную C₁₋₆ алкокси, такую как

метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, изобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, пентилокси, изопентилокси, неопентилокси, трет-пентилокси, гексилокси, изогексилокси и 3-метилпентилокси.

[0049]

"Галогеналкокси" включает линейную или разветвленную C_{1-6} алкокси, замещенную с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных атомов галогенов, которая включает, например, фторметокси, дифторметокси, трифторметокси, хлорметокси, дихлорметокси, трихлорметокси, бромметокси, дибромметокси, дихлорфторметокси, 2,2,2-трифторэтокси, 2-хлорэтокси, 3,3,3-трифторпропокси, 2-хлорпропокси, 3-хлорпропокси, 3-бромпропокси, 4,4,4-трифторбутокси, 2-хлорбутокси, 4-хлорбутокси, 4-бромбутокси, 5,5,5-трифторпентилокси, 5-хлорпентилокси, 6,6,6-трифторгексилокси и 6-хлоргексилокси; предпочтительно дифторметокси.

[0050]

"Алкенилокси" включает линейную или разветвленную C_{2-6} алкенилокси, такую как винилокси, 1-пропенилокси, 2-пропенилокси, 1-бутенилокси, 2-бутенилокси, 3-бутенилокси, 1-метил-2-пропенилокси, 2-пентенилокси и 2-гексенилокси.

[0051]

"Арил" и "арильный" фрагмент в "арилсульфониле" включает C_{6-14} (предпочтительно C_{6-10}) арил, такой как фенил и нафтил (например, 1-нафтил, 2-нафтил). Предпочтительно, если он включает фенил.

[0052]

"5-10-членная ароматическая гетероциклическая группа" и "5-10-членный ароматический гетероциклический" фрагмент в "5-10-членной ароматической гетероциклической карбонильной группе" и "5-10-членной ароматической гетероциклической сульфонильной группе" включает 5-10-членную (предпочтительно 5- или 6-членную) ароматическую гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 4 (предпочтительно от 1 до 3; более предпочтительно 1 или 2) гетероатомов, независимо выбранных из группы, включающей атом азота, атом кислорода и атом серы. Она включает, например, фурил, тиенил, пирролил, пиразолил, имидазолил, триазолил (например, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил), тетразолил, изоксазолил, оксазолил, фуразанил, изотиазолил, тиазолил, пиридил (например, 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил), пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, бензофуранил, изобензофуранил, бензо[b]тиофенил, бензо[c]тиофенил, индолил, изоиндолил, индолизинил, индазолил, бензимидазолил, бензотриазолил, бензоксазолил, 1,2-бензизоксазолил, бензотиазолил, 1,2-бензизотиазолил, пуринил, хинолил, изохинолил, хинолизинил, циннолинил, хиназолинил, хиноксалинил, фталазинил, нафтиридинил и птеридинил; предпочтительно пирролил, имидазолил, оксазолил, триазолил (например, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил), тетразолил, пиридил (например, 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил) и бензимидазолил.

[0053]

"Алкиламино" включает C_{1-6} алкиламино, такую как метиламино, этиламино, пропиламино, изопропиламино, бутиламино, изобутиламино, втор-бутиламино, трет-бутиламино, пентиламино, изопентиламино, неопентиламино, трет-пентиламино и гексиламино.

[0054]

"Диалкиламино" включает ди(C_{1-6} алкил)аминоу, такую как диметиламино, диэтиламино, дипропиламино, диизопропиламино, дибутиламино, диизобутиламино, ди(втор-бутил)амино, ди(трет-бутил)амино, дипентиламино, ди(трет-пентил)амино, дигексиламино и этилметиламино.

[0055]

"Аминоалкил" включает амино- C_{1-6} алкил, такой как аминометил, 2-аминоэтил, 3-аминопропил, 4-аминобутил, 5-аминопентил и 6-аминогексил.

[0056]

"Циклоалкил" и "циклоалкильный" фрагмент в "циклоалкилокси", "циклоалкилкарбониле", "циклоалкилалкиле" и "циклоалкилалкилсульфониле" включает C_{3-8} циклоалкил, такой как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил и норборнанил (например, 2-норборнанил).

[0057]

"Циклоалкилалкил" включает C_{3-8} циклоалкил- C_{1-6} алкил, такой как циклопропилметил, циклобутилметил, циклопентилметил, циклогексилметил, циклогептилметил, циклооктилметил и норборнанилметил (например, норборнан-2-илметил).

[0058]

"Циклическая аминогруппа" включает 4-7-членную (предпочтительно 5- или 6-членную) циклическую аминогруппу, содержащую один атом азота и необязательно дополнительно содержащую один гетероатом, независимо выбранный из группы, включающей атом азота, атом кислорода и атом серы. Она включает, например, 1-азетидинил, 1-пирролидинил, 1-имидазолидинил, 1-пиразолидинил, пиперидино, 1-пиперазинил, морфолино, тиоморфолино, 1-азепанил и 1,4-оксазепан-4-ил; предпочтительно 1-пирролидинил, пиперидино, 1-пиперазинил, морфолино и тиоморфолино.

[0059]

"Алкоксикарбонил" включает C_{1-6} алкоксикарбонил, где алкоксильный фрагмент означает C_{1-6} алкокси, которая включает, например, метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропоксикарбонил, изопропоксикарбонил, бутоксикарбонил, изобутоксикарбонил, втор-бутоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, пентилоксикарбонил и гексилоксикарбонил.

[0060]

"Алкоксикарбониламино" включает C_{1-6} алкоксикарбониламино, где алкоксильный фрагмент означает C_{1-6} алкокси, которая включает, например, метоксикарбониламино, этоксикарбониламино, пропоксикарбониламино, изопропоксикарбониламино,

бутоксикарбониламино, изобутоксикарбониламино, втор-бутоксикарбониламино, трет-бутоксикарбониламино, пентилоксикарбониламино и гексилоксикарбониламино.

[0061]

"Алкилкарбонил" включает C_{1-6} алкилкарбонил, где алкильный фрагмент означает C_{1-6} алкил, который включает, например, ацетил, этилкарбонил, пропилкарбонил, изопропилкарбонил, бутилкарбонил, изобутилкарбонил, втор-бутилкарбонил, трет-бутилкарбонил, пентилкарбонил и гексилкарбонил.

[0062]

"Циклоалкилокси" включает C_{3-8} циклоалкилокси, такую как циклопропилокси, циклобутилокси, циклопентилокси, циклогексилокси, циклогептилокси и циклооктилокси.

[0063]

"Циклоалкилкарбонил" включает C_{3-8} циклоалкилкарбонил, такой как циклопропилкарбонил, циклобутилкарбонил, циклопентилкарбонил, циклогексилкарбонил, циклогептилкарбонил и циклооктилкарбонил.

[0064]

"5-10-членная ароматическая гетероциклкарбонильная группа" включает 5-10-членную (предпочтительно 5- или 6-членную) ароматическую гетероциклкарбонильную группу, где гетероциклильный фрагмент содержит от 1 до 4 (предпочтительно от 1 до 3, более предпочтительно 1 или 2) гетероатомов, независимо выбранных из группы, включающей атом азота, атом кислорода и атом серы. Примеры гетероциклильного фрагмента являются такими же, как примеры 5-10-членной ароматической гетероциклильной группы, указанной выше. Предпочтительные примеры "5-10-членной ароматической гетероциклкарбонильной группы" включают пиридилкарбонил (например, 2-пиридилкарбонил, 3-пиридилкарбонил, 4-пиридилкарбонил).

[0065]

"Арилсульфонил" включает C_{6-14} (предпочтительно C_{6-10}) арилсульфонил, такой как фенилсульфонил и нафтилсульфонил (например, 1-нафтилсульфонил, 2-нафтилсульфонил). Его предпочтительный пример включает фенилсульфонил.

[0066]

"Циклоалкилалкилсульфонил" включает C_{3-8} циклоалкил- C_{1-6} алкилсульфонил, такой как циклопропилметилсульфонил, циклобутилметилсульфонил, циклопентилметилсульфонил, циклогексилметилсульфонил, циклогептилметилсульфонил, циклооктилметилсульфонил и норборнилметилсульфонил (например, норборнан-2-илметилсульфонил).

[0067]

"5-10-членная ароматическая гетероциклсульфонильная группа" включает 5-10-членную (предпочтительно 5- или 6-членную) ароматическую гетероциклсульфонильную группу, где гетероциклильный фрагмент содержит от 1 до 4 (предпочтительно от 1 до 3, более предпочтительно 1 или 2) гетероатомов, независимо выбранных из группы, включающей атом азота, атом кислорода и атом серы. Примеры

гетероциклического фрагмента являются такими же, как примеры 5-10-членной ароматической гетероциклической группы, указанной выше. Предпочтительные примеры "5-10-членной ароматической гетероциклической группы" включают имидазолсульфонил.

[0068]

"Алкилсульфонил" включает C_{1-6} алкилсульфонил, где алкильный фрагмент означает C_{1-6} алкил. Его примеры включают метилсульфонил, этилсульфонил, пропилсульфонил, изопропилсульфонил, бутилсульфонил, изобутилсульфонил, втор-бутилсульфонил, трет-бутилсульфонил, пентилсульфонил и гексилсульфонил.

[0069]

"Циклопропил, который необязательно может быть замещен с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных атомов галогенов" включает циклопропил, необязательно замещенный одним атомом фтора, такой как циклопропил и 2-фторциклопропил.

[0070]

"Фенил, который необязательно может быть замещен с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных атомов галогенов" включает фенил, замещенный двумя атомами фтора, такой как 2,4-дифторфенил.

[0071]

"5-10-членный насыщенный гетероциклический" включает 5-10-членный (предпочтительно 5- или 6-членный) насыщенный гетероциклический, содержащий от 1 до 4 (предпочтительно от 1 до 3, более предпочтительно 1 или 2) гетероатомов, независимо выбранных из группы, включающей атом азота, атом кислорода и атом серы. Его примеры включают пирролидинил, пиперидил, пиперазинил, морфолинил и тиоморфолинил.

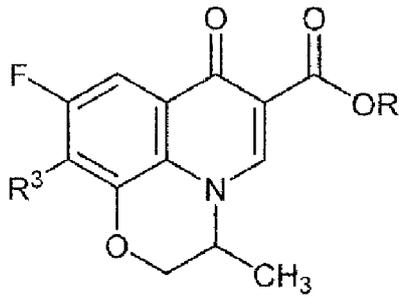
[0072]

"6-членное кольцо, которое необязательно может быть замещено амино или оксо", образованное с помощью R^{34} и R^{35} , включает 6-членное кольцо, необязательно содержащее один атом азота, указанное кольцо необязательно замещено амино или оксо. Его примеры включают циклогексен и дигидропиридин, который необязательно может быть замещен амино или оксо.

[0073]

"5- или 6-членное кольцо, которое необязательно может быть замещено алкилом", образованное с помощью R^1 и R^2 включает 5- или 6-членное (предпочтительно 6-членное) кольцо, содержащее один атом азота и необязательно дополнительно содержащее один атом кислорода, и указанное кольцо необязательно замещено алкилом. Предпочтительно, если R^1 и R^2 вместе необязательно могут образовать $-O-CH_2-CH(CH_3)-$, где атом кислорода связан с фенильным кольцом хинолонового кольца, как показано ниже.

[Хим. 36]

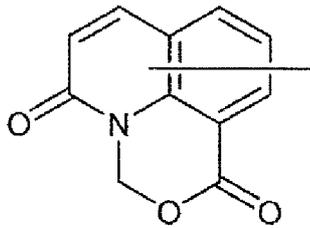


где R^3 является таким, как определено выше.

[0074]

"5- или 6-членное кольцо, которое необязательно может быть замещено оксо", образованное с помощью R^4 и R^5 , включает 5- или 6-членное (предпочтительно 6-членное) кольцо, содержащее один атом азота и необязательно дополнительно содержащее один атом кислорода, указанное кольцо необязательно замещено оксо. Предпочтительно, если R^4 и R^5 вместе необязательно могут образовать $-CH_2-O-(C=O)-$, где карбонил связан с фенильным кольцом хинолонового кольца, как показано ниже.

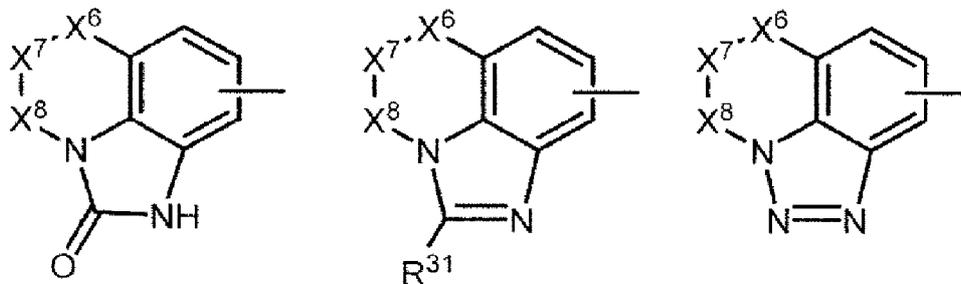
[Хим. 37]



[0075]

"5- или 6-членное кольцо, которое необязательно может быть замещено алкилом или оксо", образованное с помощью R^{10} и R^{11} , включает 5- или 6-членное (предпочтительно 5-членное) кольцо, содержащее 2 или 3 атома азота, указанное кольцо необязательно замещено алкилом или оксо. Предпочтительно, если R^{10} и R^{11} вместе необязательно могут образовать $-(C=O)-NH-$, $-C(R^{31})=N-$, или $-N=N-$, где R^{31} означает атом водорода или алкил и атом азота связан с фенильным кольцом в конденсированном кольце, как показано ниже.

[Хим. 38]

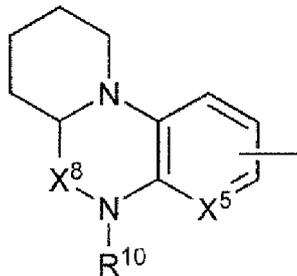


где X^6 , X^7 , X^8 и R^{31} являются такими, как определено выше.

[0076]

"5- или 6-членное кольцо", образованное с помощью R^{12} и R^{13} включает 5- или 6-членное (предпочтительно 6-членное) кольцо, содержащее один атом азота. Предпочтительно, если R^{12} и R^{13} вместе необязательно могут образовать $-(CH_2)_4-$, как показано ниже.

[Хим. 39]

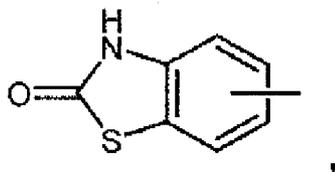


где X^5 , X^8 и R^{10} являются такими, как определено выше.

[0077]

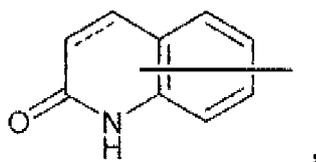
Например, как показано в формуле:

[Хим. 40]



в случае, когда связь проведена через бензольное кольцо, это означает, что связь соединена с любым замещаемым атомом углерода, который образует бензольное кольцо. Как показано в формуле:

[Хим. 41]



в случае, когда связь проведена через оба кольца конденсированного кольца, это означает, что связь соединена с любым замещаемым атомом углерода или азота, который образует оба кольца.

[0078]

X означает атом водорода или атом фтора, предпочтительно атом фтора.

[0079]

R означает атом водорода или алкил, предпочтительно атом водорода.

[0080]

R^1 означает (1) циклопропил, который необязательно может быть замещен с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных атомов галогенов, или (2) фенил, который

необязательно может быть замещен с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных атомов галогенов; предпочтительно циклопропил, 2-фторциклопропил или 2,4-дифторфенил.

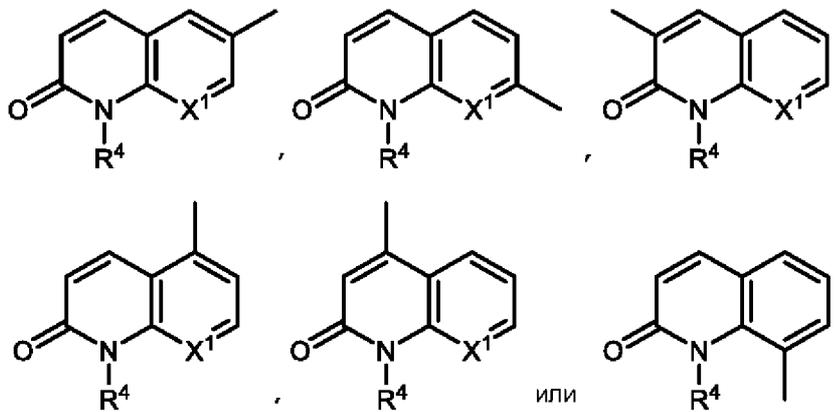
[0081]

R^2 означает атом водорода; алкил, который необязательно может быть замещен с помощью 1 или 2 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из атома галогена и гидроксигруппы; алкокси; галогеналкокси; атом галогена; циано; циклопропил; нитро; амино; формил; алкенил; или алкинил, предпочтительно алкил, алкокси, галогеналкокси, атом хлора или циано, более предпочтительно C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкокси, замещенная с помощью от 1 до 3 атомов галогена, атом хлора или циано, еще более предпочтительно метил, метокси или атом хлора.

[0082]

Конденсированная гетероциклическая группа формулы (A) или (B) включает конденсированную гетероциклическую группу формулы:

[Хим. 42]

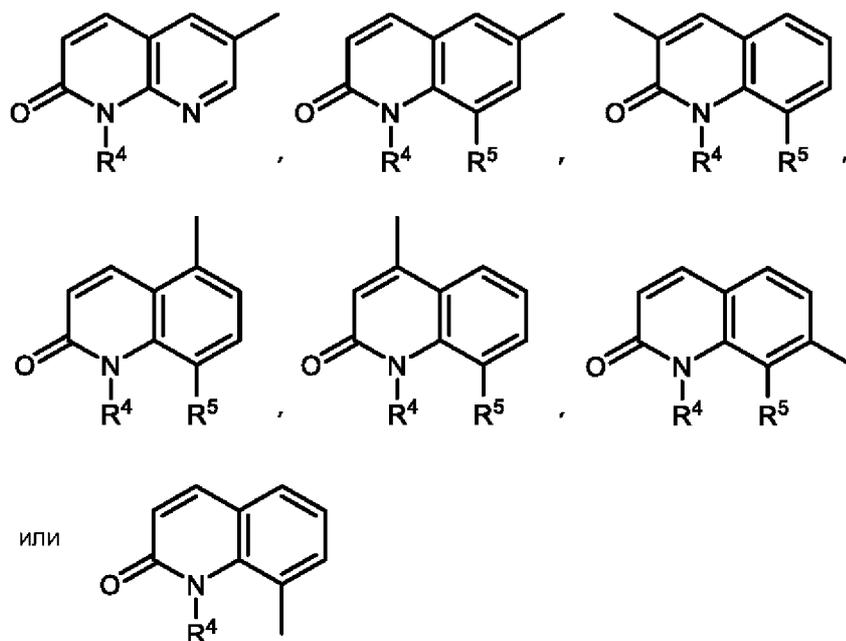


где X^1 и R^4 являются такими, как определено выше, и указанная конденсированная гетероциклическая группа необязательно может быть замещена с помощью 1 или 2 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из атома галогена, циано, нитро, гидроксигруппы и алкила.

[0083]

Предпочтительные примеры конденсированной гетероциклической группы формулы (A) или (B) включают конденсированную гетероциклическую группу формулы:

[Хим. 43]

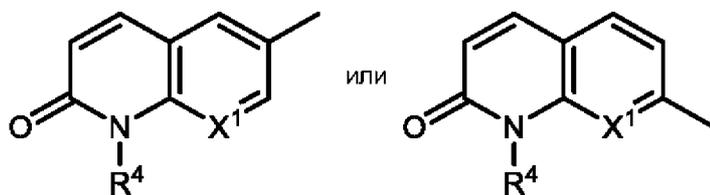


где R⁴ и R⁵ являются такими, как определено выше, и указанная конденсированная гетероциклическая группа обязательно может быть замещена с помощью 1 или 2 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из атома галогена, циано, нитро, гидроксид и алкил.

[0084]

Другие предпочтительные примеры конденсированной гетероциклической группы формулы (A) или (B) включают конденсированную гетероциклическую группу формулы:

[Хим. 44]

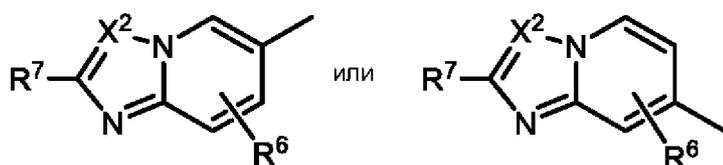


где X¹ и R⁴ являются такими, как определено выше, и указанная конденсированная гетероциклическая группа обязательно может быть замещена с помощью 1 или 2 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из атома галогена, циано, нитро, гидроксид и алкил.

[0085]

Группа формулы (C) включает группу формулы:

[Хим. 45]

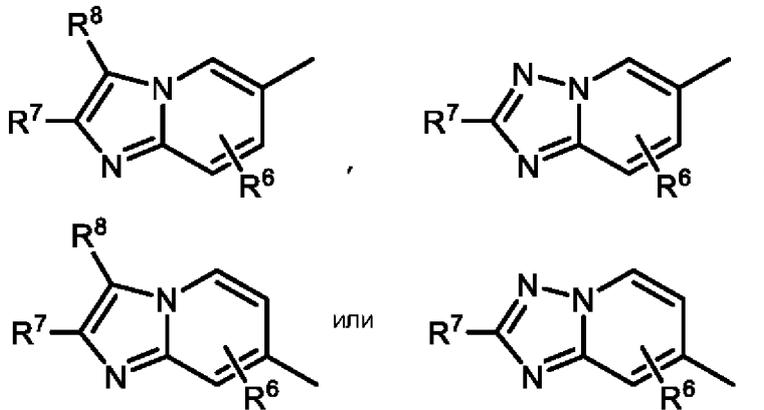


где X^2 , R^6 и R^7 являются такими, как определено выше.

[0086]

Предпочтительные примеры группы формулы (C) включают группу формулы:

[Хим. 46]



где R^6 , R^7 и R^8 являются такими, как определено выше.

[0087]

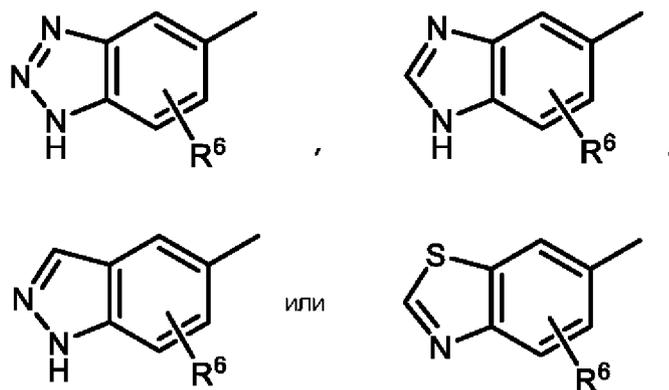
В приведенной выше формуле, R^6 , R^7 и R^8 независимо означают,

- (a) атом водорода,
- (b) атом галогена,
- (c) циано,
- (d) нитро,
- (e) амино,
- (f) алкил, который необязательно может быть замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из атома галогена и амина,
- (g) алкенил,
- (h) алкинил,
- (i) арил,
- (j) формил,
- (k) карбокси,
- (l) карбамоил или
- (m) 5-10-членную ароматическую гетероциклическую группу (например, пиридил, триазолил), которая необязательно может быть замещена алкилом.

[0088]

Группа формулы (D) или (E) включает группу формулы:

[Хим. 47]



где R^6 является таким, как определено выше. R^6 предпочтительно означает атом водорода, атом галогена, нитро или амино.

[0089]

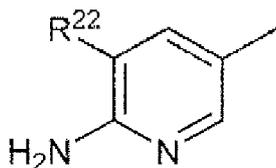
Предпочтительно, если R^3 означает 3-пиридил, который необязательно может быть замещен с помощью 1 или 2 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: (a) - (q):

- (a) атом галогена,
- (b) циано,
- (c) нитро,
- (d) гидроксид,
- (e) амино,
- (f) алкил, который необязательно может быть замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из атома галогена, алкиламино, диалкиламино и гидроксид,
- (g) алкенил,
- (h) арил,
- (i) циклоалкил,
- (j) алкокси,
- (k) алкиламино,
- (l) диалкиламино,
- (m) фениламино, которая необязательно может быть замещена с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных атомов галогенов,
- (n) циклическая аминогруппа (например, 1-пиперазинил, морфолино), которая необязательно может быть замещена алкоксикарбонилем,
- (o) формил,
- (p) карбамоил, и
- (q) 5-10-членная ароматическая гетероциклическая группа (например, триазолил), которая необязательно может быть замещена алкилом.

[0090]

Более предпочтительно, если R^3 означает группу формулы:

[Хим. 48]



где R^{22} означает

- (a) атом галогена,
- (b) циано,
- (c) нитро,

(d) алкил, который необязательно может быть замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из атома галогена, алкиламино, диалкиламино и гидроксид,

- (e) алкенил,
- (f) арил,
- (g) циклоалкил,
- (h) алкокси,
- (i) формил или
- (j) карбамоил.

[0091]

Предпочтительно, если R^{22} означает

- (a) циано,
- (b) нитро,
- (c) арил,
- (d) формил или
- (e) карбамоил.

[0092]

Предпочтительно, если R^3 означает 5-пиримидинил, замещенный с помощью 1 или 2 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из амина, алкиламино и диалкиламино.

[0093]

Предпочтительно, если R^3 означает 2-индолил, 3-индолил, 5-индолил или 6-индолил, который необязательно может быть замещен с помощью 1 или 2 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: (a) - (j),

- (a) атом галогена,
- (b) циано,
- (c) нитро,
- (d) гидроксид,

(e) алкил, который необязательно может быть замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из амина, алкоксикарбониламино, алкиламино и диалкиламино,

(f) алкокси,

(g) формил,

(h) карбокси, и

(j) амина, которая необязательно может быть замещена с помощью 1 или 2 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: (i) - (x):

(i) алкоксикарбонил,

(ii) алкилкарбонил, который необязательно может быть замещен заместителем, выбранным из группы, состоящей из следующих: (A) - (E):

(A) циклоалкилокси, которая необязательно может быть замещена с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных алкилов,

(B) алкиламино,

(C) диалкиламино,

(D) циклическую аминогруппу (например, морфолино, 1-пиперазинил), которая необязательно может быть замещена алкоксикарбонилем, и

(E) атом галогена,

(iii) фенилкарбонил, который необязательно может быть замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из алкила и алкокси,

(iv) циклоалкилкарбонил,

(v) 5-10-членную ароматическую гетероциклкарбонильную группу (например, пиридилкарбонил), которая необязательно может быть замещена алкилом, необязательно замещенным с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных атомов галогена,

(vi) бензилкарбонил, который может быть замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из атома галогена и алкокси,

(vii) арилсульфонил, который необязательно может быть замещен алкокси,

(viii) циклоалкилалкилсульфонил (например, камфорсульфонил), который необязательно может быть замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из алкила и оксо,

(ix) 5-10-членную ароматическую гетероциклсульфонильную группу (например, имидазолсульфонил), которая необязательно может быть замещена с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных алкилов, и

(x) $-C(=N-CN)-SR^9$, где R^9 означает алкил.

[0094]

Более предпочтительно, если R^3 означает 2-индолил, который необязательно может быть замещен с помощью 1 или 2 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: (a) - (j),

(a) атом галогена,

(b) циано,

(с) нитро,

(d) гидрокси,

(е) алкил, который необязательно может быть замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из амино, алкоксикарбониламино, алкиламино и диалкиламино,

(f) алкокси,

(g) формил,

(h) карбокси, и

(j) амино, которая необязательно может быть замещена с помощью 1 или 2 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: (i) - (x):

(i) алкоксикарбонил,

(ii) алкилкарбонил, который необязательно может быть замещен заместителем, выбранным из группы, состоящей из следующих: (A) - (E):

(A) циклоалкилокси, которая необязательно может быть замещена с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных алкилов,

(B) алкиламино,

(C) диалкиламино,

(D) циклическая аминогруппа (например, морфолино, 1-пиперазинил), которая необязательно может быть замещена алкоксикарбонилем, и

(E) атом галогена,

(iii) фенилкарбонил, который необязательно может быть замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из алкила и алкокси,

(iv) циклоалкилкарбонил,

(v) 5-10-членная ароматическая гетероциклкарбонильная группа (например, пиридилкарбонил), которая может быть замещена алкилом, необязательно замещенным с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных атомов галогена,

(vi) бензилкарбонил, который необязательно может быть замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из атомов галогена и алкокси,

(vii) арилсульфонил, который необязательно может быть замещен алкокси,

(viii) циклоалкилалкилсульфонил (например, камфорсульфонил), который необязательно может быть замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из алкила и оксо,

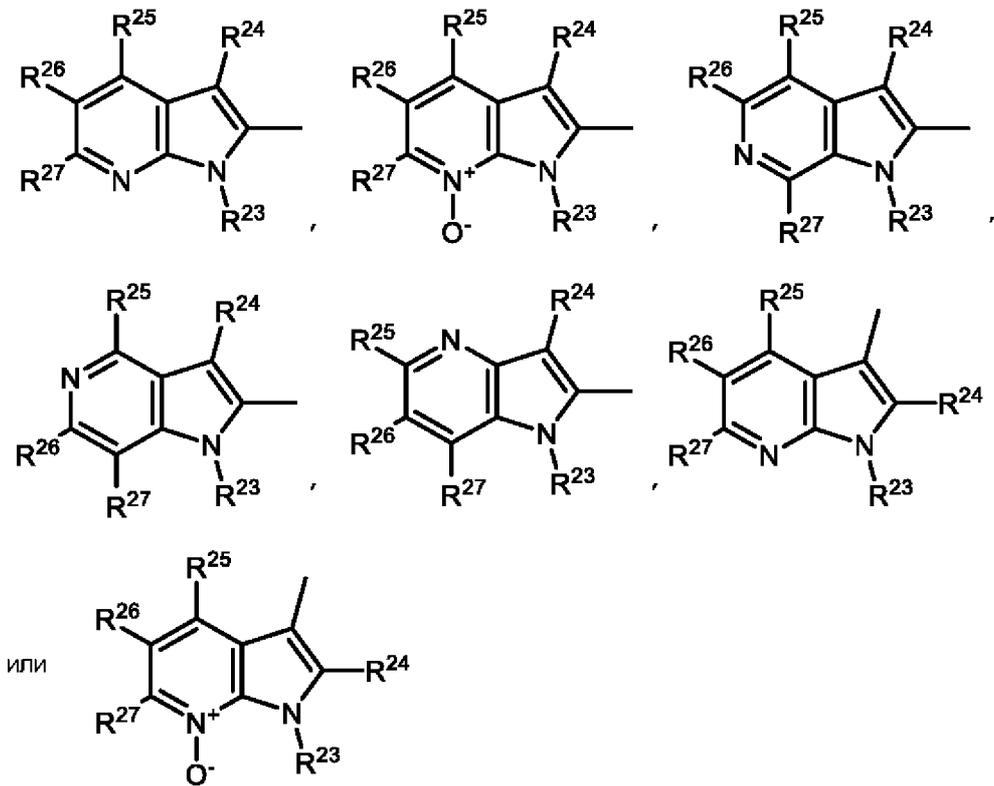
(ix) 5-10-членная ароматическая гетероциклсульфонильная группа (например, имидазолсульфонил), которая необязательно может быть замещена с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных алкилов, и

(x) $-C(=N-CN)-SR^9$, где R^9 означает алкил.

[0095]

Группа формулы (F) или (G) включает группу формулы:

[Хим. 49]



где

R^{23} означает атом водорода или алкил,

R^{24} , R^{25} , R^{26} и R^{27} каждый независимо означают

(а) атом водорода,

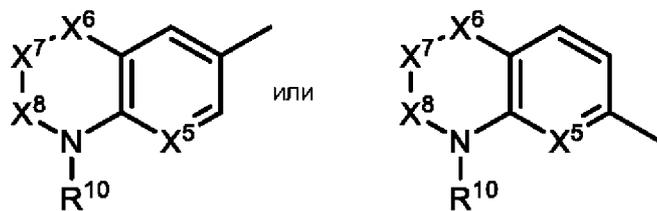
(b) циано или

(с) нитро.

[0096]

Группа формулы (К) включает группу формулы:

[Хим. 50]

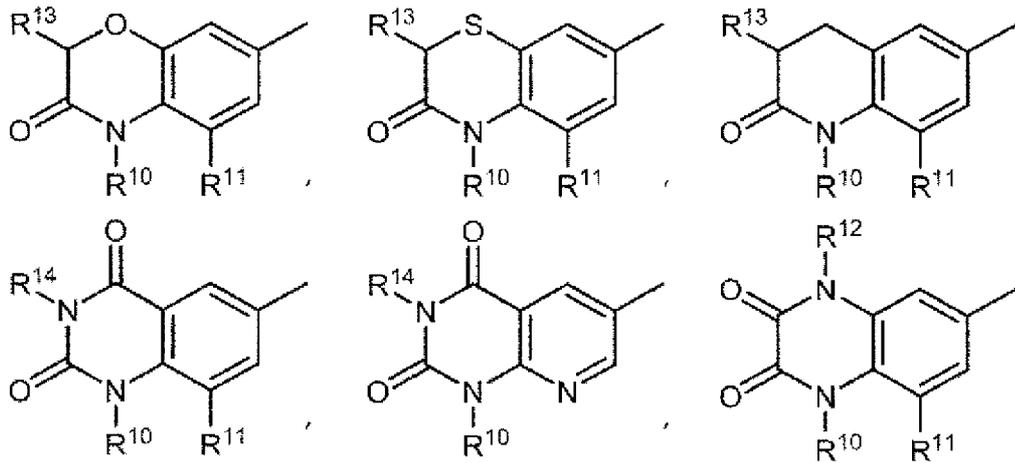


где X^5 , X^6 , X^7 , X^8 и R^{10} являются такими, как определено выше.

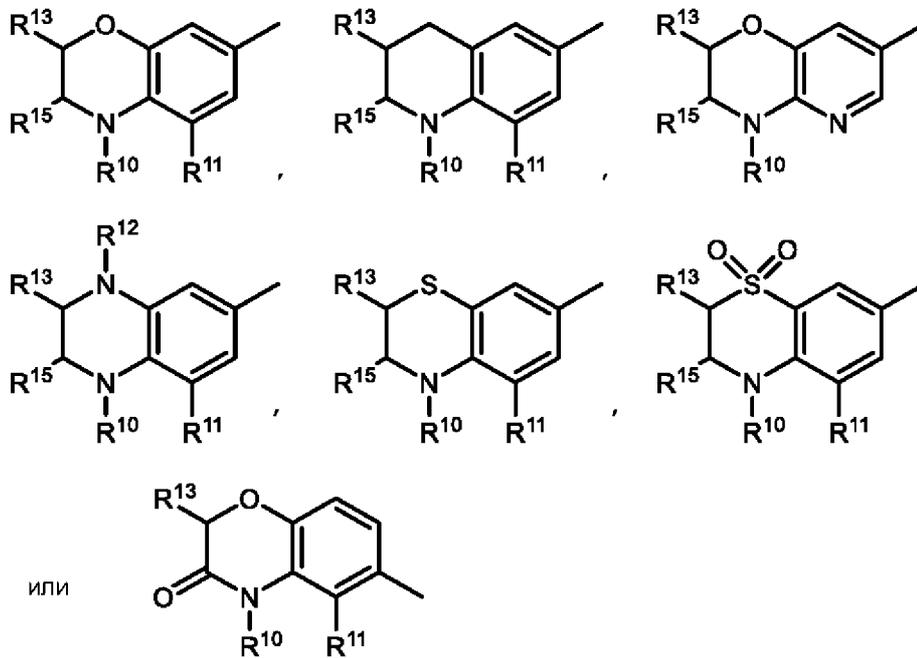
[0097]

Группа формулы (К) включает группу формулы:

[Хим. 51]



[Хим. 52]

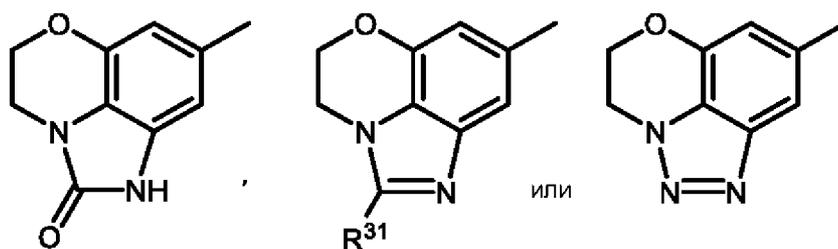


где R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴ и R¹⁵ являются такими, как определено выше.

[0098]

Если R¹⁰ и R¹¹ вместе образуют 5- или 6-членное кольцо, которое необязательно может быть замещено алкилом или оксо, предпочтительные примеры группы формулы (К) включают группу формулы:

[Хим. 53]

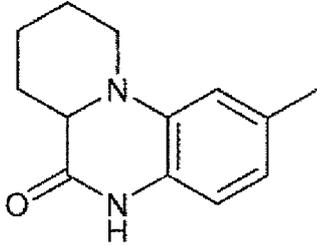


где R^{31} означает атом водорода или алкил.

[0099]

Если R^{12} и R^{13} вместе образуют 5- или 6-членное кольцо, предпочтительные примеры группы формулы (К) включают группу формулы:

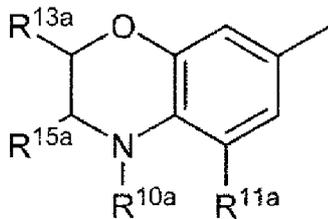
[Хим. 54]



[0100]

Более предпочтительные примеры группы формулы (К) включают группу формулы:

[Хим. 55]



где R^{10a} означает

(a) атом водорода, или

(b) алкил,

R^{11a} , R^{13a} и R^{15a} каждый независимо означают,

(a) атом водорода,

(b) атом галогена,

(c) циано,

(d) нитро,

(e) амино,

(f) алкиламино,

(g) диалкиламино,

(h) алкил, который необязательно может быть замещен гидроксигруппой, или

(i) алкенил,

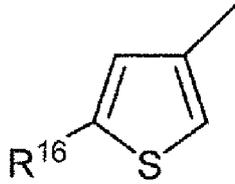
R^{10a} и R^{11a} вместе могут образовать 5- или 6-членное кольцо, которое необязательно может быть замещено алкилом или оксо,

при условии, что не все из R^{10a} , R^{11a} , R^{13a} и R^{15a} означают атом водорода.

[0101]

Предпочтительно, если R^3 означает группу формулы:

[Хим. 56]



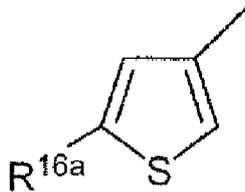
где R^{16} означает

- (a) атом водорода,
- (b) алкил, который необязательно может быть замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из циано, алкиламино и диалкиламино,
- (c) алкенил, который необязательно может быть замещен карбоксы,
- (d) формил,
- (e) карбоксы,
- (f) карбамоил,
- (g) $-C(R^{17})=N-OH$, где R^{17} означает атом водорода, циано или гидроксильный или
- (h) 5-10-членную ароматическую гетероциклическую группу (например, тетразолил, пирролил, оксазолил, бензимидазолил, триазолил), которая необязательно может быть замещена алкилом, алкоксикарбонилем, карбоксы или фенилом.

[0102]

Более предпочтительно, если R^3 означает группу формулы:

[Хим. 57]



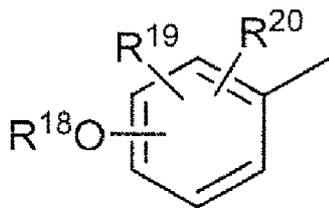
где R^{16a} означает

- (a) алкил, который необязательно может быть замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из циано, алкиламино и диалкиламино,
- (b) алкенил, который необязательно может быть замещен карбоксы,
- (c) формил,
- (d) карбоксы,
- (e) карбамоил,
- (f) $-C(R^{17})=N-OH$, где R^{17} означает атом водорода, циано или гидроксильный или
- (g) 5-10-членную ароматическую гетероциклическую группу (например, тетразолил, пирролил, оксазолил, бензимидазолил, триазолил), которая необязательно может быть замещена алкилом, алкоксикарбонилем, карбоксы или фенилом.

[0103]

Предпочтительно, если R^3 означает группу формулы:

[Хим. 58]



где

R^{18} означает алкил, который необязательно может быть замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из атома галогена и фенила,

R^{19} и R^{20} каждый независимо означают,

(a) атом водорода,

(b) атом галогена,

(c) циано,

(d) алкил, который необязательно может быть замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: (i) - (vii):

(i) атом галогена,

(ii) циано,

(iii) гидрокси,

(iv) амино,

(v) алкиламино,

(vi) диалкиламино, и

(vii) циклическая аминогруппа (например, 1-пиперазинил), которая необязательно может быть замещена алкилом,

(e) алкокси,

(f) амино, которая необязательно может быть замещена с помощью 1 или 2 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: (i) - (iii):

(i) алкилкарбонил, который необязательно может быть замещен циклической аминогруппой (например, морфолино),

(ii) алкилсульфонил, и

(iii) карбамоил,

(g) карбокси,

(h) алкоксикарбонил,

(i) карбамоил, который необязательно может быть замещен алкилом, необязательно замещенным амино, алкиламино, диалкиламино или алкоксикарбониламино,

(j) формил,

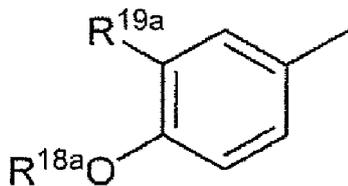
(k) 5-10-членную ароматическую гетероциклическую группу (например, оксазолил, бензимидазолил), или

(l) $-CH=N-OR^{21}$, где R^{21} означает атом водорода или алкил, который необязательно может быть замещен алкиламино или диалкиламино.

[0104]

Более предпочтительно, если R³ означает группу формулы:

[Хим. 59]



где

R^{18a} означает алкил, и

R^{19a} означает

(a) атом галогена,

(b) циано,

(c) алкил, который необязательно может быть замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: (i) - (vii):

(i) атом галогена,

(ii) циано,

(iii) гидроксид,

(iv) амина,

(v) алкиламина,

(vi) диалкиламина, и

(vii) циклическая аминогруппа (например, 1-пиперазинил), которая может быть замещена алкилом,

(d) алкокси,

(e) амина, которая необязательно может быть замещена с помощью 1 или 2 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: (i) - (iii):

(i) алкилкарбонил, который необязательно может быть замещен циклической аминогруппой (например, морфолино),

(ii) алкилсульфонил, и

(iii) карбамоил,

(f) карбокси,

(g) алкоксикарбонил,

(h) карбамоил, который необязательно может быть замещен алкилом, необязательно замещенным амина, алкиламина, диалкиламина или алкоксикарбониламина,

(i) формил,

(j) 5-10-членную ароматическую гетероциклическую группу (например, оксазолил, бензимидазолил), или

(k) -CH=N-OR²¹, где R²¹ означает атом водорода или алкил, который необязательно может быть замещен алкиламина или диалкиламина.

[0105]

Предпочтительные примеры соединения (I) являются такими, как описано ниже.

Соединение I-1

Соединение формулы (I) или его соль, где

R означает атом водорода;

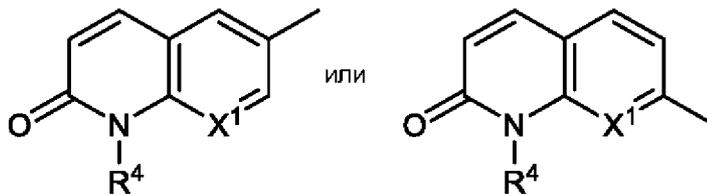
R¹ означает циклопропил, 2-фторциклопропил или 2,4-дифторфенил;

R² означает C₁₋₆ алкил (например, метил), C₁₋₆ алкокси (например, метокси), или атом хлора; или

R¹ и R² вместе необязательно могут образовывать -O-CH₂-CH(CH₃)-, где атом кислорода связан с фенильным кольцом хинолонового кольца;

R³ означает конденсированную гетероциклическую группу формулы:

[Хим. 60]



где

X¹ означает C(R⁵) или N,

R⁴ означает атом водорода или C₁₋₆ алкил, и

R⁵ означает

(a) атом водорода,

(b) атом галогена,

(c) циано,

(d) нитро,

(e) гидрокси,

(f) C₁₋₆ алкил, который необязательно может быть замещен с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных атомов галогенов,

(g) C₂₋₆ алкинил,

(h) C₆₋₁₄ арил или

(i) C₁₋₆ алкокси, которая необязательно может быть замещена с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных атомов галогенов,

если X¹ означает C(R⁵), R⁴ и R⁵ вместе могут образовывать -CH₂-O-(C=O)-, где карбонил связан с фенильным кольцом хинолонового кольца,

указанная конденсированная гетероциклическая группа необязательно может быть замещена с помощью 1 или 2 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из атома галогена, циано, нитро, гидрокси и C₁₋₆ алкила.

[0106]

Соединение I-2

Соединение формулы (I) или его соль, где

R означает атом водорода;

R¹ означает циклопропил, 2-фторциклопропил или 2,4-дифторфенил;

R^2 означает C_{1-6} алкил (например, метил), C_{1-6} алкокси (например, метокси), или атом хлора; или

R^1 и R^2 вместе необязательно могут образовывать $-O-CH_2-CH(CH_3)-$, где атом кислорода связан с фенильным кольцом хинолонового кольца; и

R^3 означает группу формулы:

[Хим. 61]



где

X^2 означает $C(R^8)$ или N , и

R^6 , R^7 и R^8 каждый независимо означают,

- (a) атом водорода,
- (b) атом галогена,
- (c) циано,
- (d) нитро,
- (e) amino,
- (f) C_{1-6} алкил, который необязательно может быть замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из атома галогена и amino,
- (g) C_{2-6} алкенил,
- (h) C_{2-6} алкинил,
- (i) C_{6-14} арил,
- (j) формил,
- (k) карбокси,
- (l) карбамоил или
- (m) 5-10-членную ароматическую гетероциклическую группу (например, пиридил, триазолил), который необязательно может быть замещен C_{1-6} алкилом.

[0107]

Соединение I-3

Соединение формулы (I) или его соль, где

R означает атом водорода;

R^1 означает циклопропил, 2-фторциклопропил или 2,4-дифторфенил;

R^2 означает C_{1-6} алкил (например, метил), C_{1-6} алкокси (например, метокси), или атом хлора;

R^3 означает группу формулы:

[Хим. 62]



где

X^3 и X^4 означают N, или

X^3 означает N и X^4 означает CH, или

X^3 означает CH, и X^4 означает N, и

R^6 означает атом водорода, атом галогена, нитро или амино.

[0108]

Соединение I-4

Соединение формулы (I) или его соль, где

R означает атом водорода;

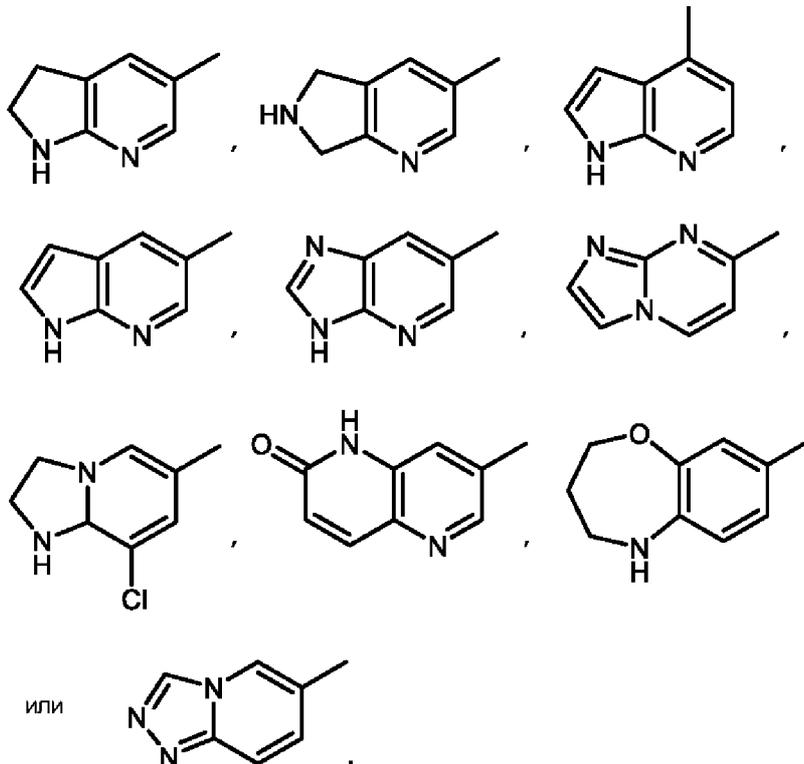
R^1 означает циклопропил, 2-фторциклопропил или 2,4-дифторфенил;

R^2 означает C_{1-6} алкил (например, метил), C_{1-6} алкокси (например, метокси), или атом

хлора; и

R^3 означает группу формулы:

[Хим. 63]



[0109]

Соединение I-5

Соединение формулы (I) или его соль, где

R означает атом водорода;

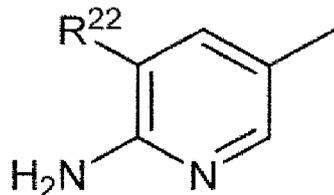
R^1 означает циклопропил, 2-фторциклопропил или 2,4-дифторфенил;

R^2 означает C_{1-6} алкил (например, метил), C_{1-6} алкокси (например, метокси), или атом хлора; или

R^1 и R^2 вместе необязательно могут образовывать $-O-CH_2-CH(CH_3)-$, где атом кислорода связан с фенильным кольцом хинолонового кольца; и

R^3 означает группу формулы:

[Хим. 64]



где R^{22} означает

(a) атом галогена,

(b) циано,

(c) нитро,

(d) C_{1-6} алкил, который необязательно может быть замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из атома галогена, C_{1-6} алкиламино, ди(C_{1-6} алкил)амино и гидроксид,

(e) C_{2-6} алкенил,

(f) C_{6-14} арил,

(g) C_{3-8} циклоалкил,

(h) C_{1-6} алкокси,

(i) формил или

(j) карбамоил.

[0110]

Соединение I-6

Соединение формулы (I) или его соль, где

R означает атом водорода;

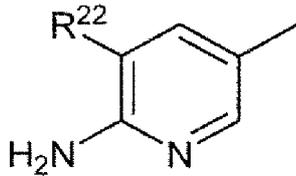
R^1 означает циклопропил, 2-фторциклопропил или 2,4-дифторфенил;

R^2 означает C_{1-6} алкил (например, метил), C_{1-6} алкокси (например, метокси), или атом хлора; или

R^1 и R^2 вместе необязательно могут образовывать $-O-CH_2-CH(CH_3)-$, где атом кислорода связан с фенильным кольцом хинолонового кольца;

R^3 означает группу формулы:

[Хим. 65]



где R^{22} означает

- (a) циано,
- (b) нитро,
- (c) арил,
- (d) формил или
- (e) карбамоил.

[0111]

Соединение I-7

Соединение формулы (I) или его соль, где

R означает атом водорода;

R^1 означает циклопропил, 2-фторциклопропил или 2,4-дифторфенил;

R^2 означает C_{1-6} алкил (например, метил), C_{1-6} алкокси (например, метокси), или атом хлора;

R^3 означает 5-пиримидинил, замещенный с помощью 1 или 2 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из амина, C_{1-6} алкиламина и ди(C_{1-6} алкил)амино.

[0112]

Соединение I-8

Соединение формулы (I) или его соль, где

R означает атом водорода;

R^1 означает циклопропил, 2-фторциклопропил или 2,4-дифторфенил;

R^2 означает C_{1-6} алкил (например, метил), C_{1-6} алкокси (например, метокси), или атом хлора;

R^3 означает 2-индолил, который необязательно может быть замещен с помощью 1 или 2 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: (a) - (j):

- (a) атом галогена,
- (b) циано,
- (c) нитро,
- (d) гидрокси,

(e) C_{1-6} алкил, который необязательно может быть замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из амина, C_{1-6} алкоксикарбониламина, C_{1-6} алкиламина и ди(C_{1-6} алкил)амино,

- (f) C_{1-6} алкокси,
- (g) формил,
- (h) карбокси, и

(j) amino, которая необязательно может быть замещена с помощью 1 или 2 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: (i) - (x):

(i) C₁₋₆ алкоксикарбонил,

(ii) C₁₋₆ алкилкарбонил, который необязательно может быть замещен заместителем, выбранным из группы, состоящей из следующих: (A) - (E):

(A) C₃₋₈ циклоалкилокси, которая необязательно может быть замещена с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных C₁₋₆ алкилов,

(B) C₁₋₆ алкиламино,

(C) ди(C₁₋₆ алкил)амино,

(D) циклическая amino (например, морфолино, 1-пиперазинил), которая необязательно может быть замещена C₁₋₆ алкоксикарбонилем, и

(E) атом галогена,

(iii) фенилкарбонил, который необязательно может быть замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ алкокси,

(iv) C₃₋₈ циклоалкилкарбонил,

(v) 5-10-членная ароматическая гетероциклкарбонильная группа (например, пиридилкарбонил), которая необязательно может быть замещена C₁₋₆ алкилом, необязательно замещенным с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных атомов галогена,

(vi) бензилкарбонил, который необязательно может быть замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из атома галогена и C₁₋₆ алкокси,

(vii) C₆₋₁₄ арилсульфонил, который может быть замещен C₁₋₆ алкокси,

(viii) C₃₋₈ циклоалкил-C₁₋₆ алкилсульфонил (например, камфорсульфонил), который необязательно может быть замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из C₁₋₆ алкила и оксо,

(ix) 5-10-членная ароматическая гетероциклсульфонильная группа (например, имидазолсульфонил), которая необязательно может быть замещена с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных C₁₋₆ алкилов, и

(x) -C(=N-CN)-SR⁹, где R⁹ означает алкил.

[0113]

Соединение I-9

Соединение формулы (I) или его соль, где

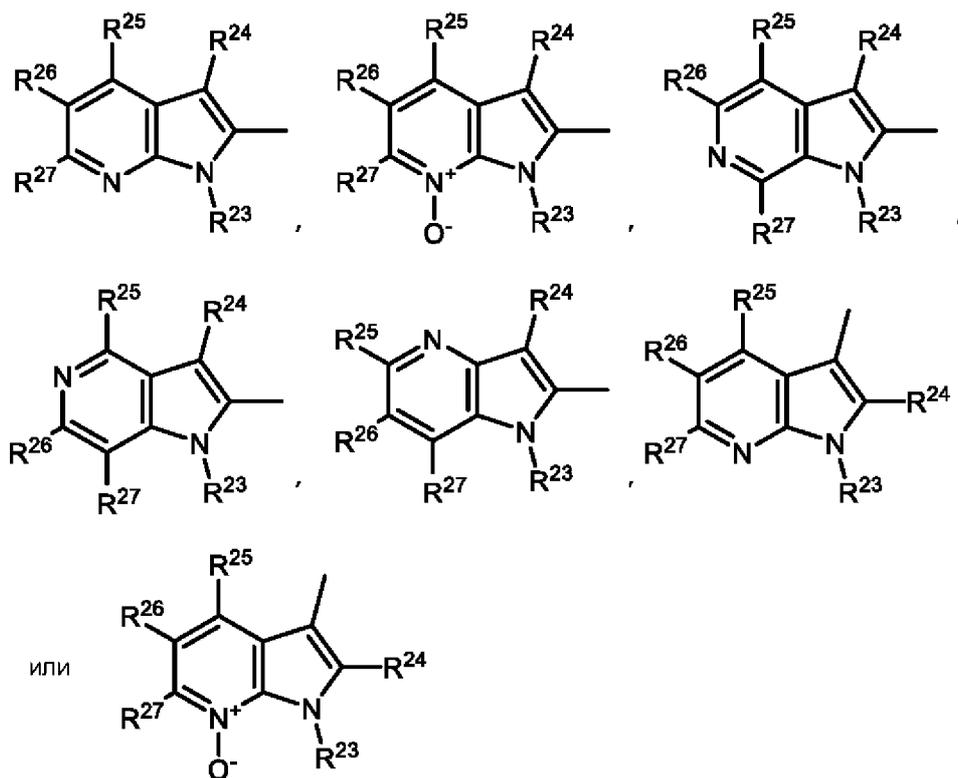
R означает атом водорода;

R¹ означает циклопропил, 2-фторциклопропил или 2,4-дифторфенил;

R² означает C₁₋₆ алкил (например, метил), C₁₋₆ алкокси (например, метокси), или атом хлора;

R³ означает группу формулы:

[Хим. 66]



где

R^{23} означает атом водорода или C_{1-6} алкил,

R^{24} , R^{25} , R^{26} и R^{27} каждый независимо означают,

(a) атом водорода,

(b) циано или

(c) нитро.

[0114]

Соединение I-10

Соединение формулы (I) или его соль, где

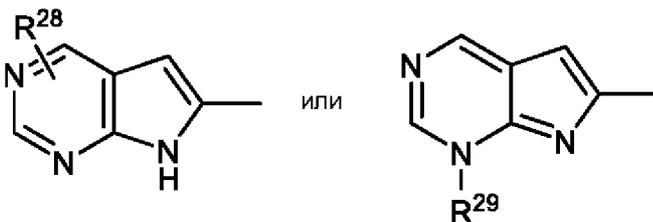
R означает атом водорода;

R^1 означает циклопропил, 2-фторциклопропил или 2,4-дифторфенил;

R^2 означает C_{1-6} алкил (например, метил), C_{1-6} алкокси (например, метокси), или атом хлора; и

R^3 означает группу формулы:

[Хим. 67]



где

R^{28} означает атом водорода или гидроксильный, и

R^{29} означает атом водорода или C_{1-6} алкил.

[0115]

Соединение I-11

Соединение формулы (I) или его соль, где

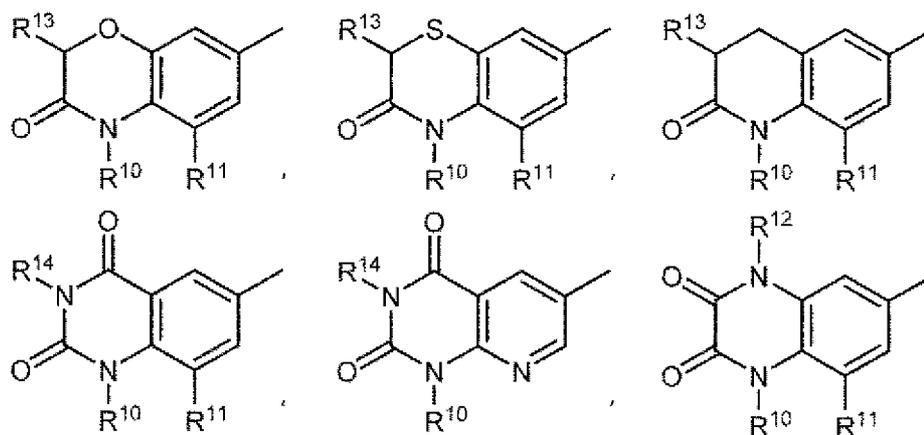
R означает атом водорода;

R^1 означает циклопропил, 2-фторциклопропил или 2,4-дифторфенил;

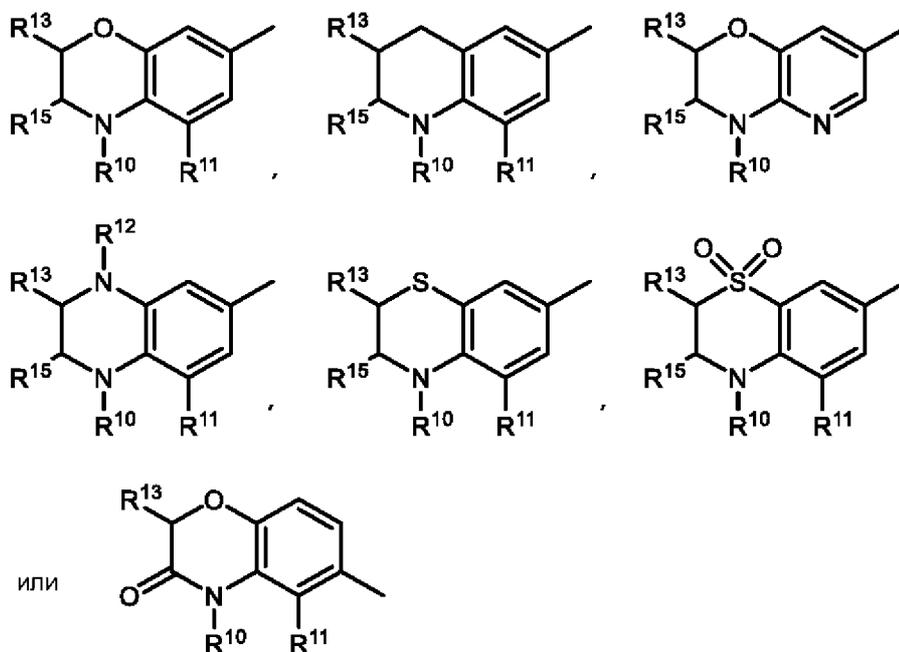
R^2 означает C_{1-6} алкил (например, метил), C_{1-6} алкокси (например, метокси), или атом хлора;

R^3 означает группу формулы:

[Хим. 68]



[Хим. 69]



где

R^{10} , R^{12} и R^{14} каждый независимо означают,

(a) атом водорода, или

(b) C_{1-6} алкил,

R^{11} , R^{13} и R^{15} каждый независимо означают,

- (a) атом водорода,
- (b) атом галогена,
- (c) циано,
- (d) нитро,
- (e) амино,
- (f) C_{1-6} алкиламино,
- (g) ди(C_{1-6} алкил)амино,
- (h) C_{1-6} алкил, который необязательно может быть замещен гидроксигруппой, или
- (i) C_{2-6} алкенил или

R^{10} и R^{11} вместе необязательно могут образовывать $-(C=O)-NH-$, $-C(R^{31})=N-$, или $-N=N-$, где R^{31} означает атом водорода или C_{1-6} алкил и атом азота связан с фенильным кольцом в конденсированном кольце, или

R^{12} и R^{13} вместе необязательно могут образовывать $-(CH_2)_4-$.

[0116]

Соединение I-12

Соединение формулы (I) или его соль, где

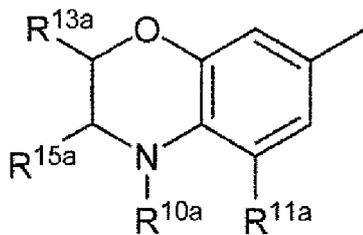
R означает атом водорода;

R^1 означает циклопропил, 2-фторциклопропил или 2,4-дифторфенил;

R^2 означает C_{1-6} алкил (например, метил), C_{1-6} алкокси (например, метокси), или атом хлора;

R^3 означает группу формулы:

[Хим. 70]



где R^{10a} означает

- (a) атом водорода, или
- (b) C_{1-6} алкил, и

R^{11a} , R^{13a} и R^{15a} каждый независимо означают,

- (a) атом водорода,
- (b) атом галогена,
- (c) циано,
- (d) нитро,
- (e) амино,
- (f) C_{1-6} алкиламино,
- (g) ди(C_{1-6} алкил)амино,

(h) C₁₋₆ алкил, который необязательно может быть замещен гидроксигруппой, или

(i) C₂₋₆ алкенил,

при условии, что не все из R^{10a}, R^{11a}, R^{13a} и R^{15a} означают атом водорода.

[0117]

Соединение I-13

Соединение формулы (I) или его соль, где

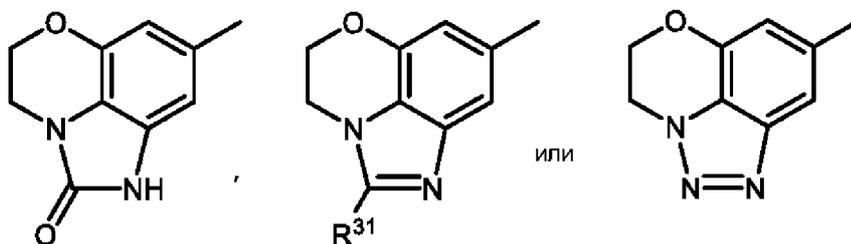
R означает атом водорода;

R¹ означает циклопропил, 2-фторциклопропил или 2,4-дифторфенил;

R² означает C₁₋₆ алкил (например, метил), C₁₋₆ алкокси (например, метокси), или атом хлора;

R³ означает группу формулы:

[Хим. 71]



где R³¹ означает атом водорода или C₁₋₆ алкил.

[0118]

Соединение I-14

Соединение формулы (I) или его соль, где

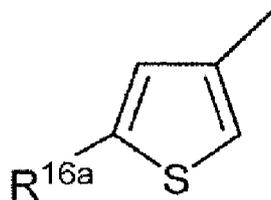
R означает атом водорода;

R¹ означает циклопропил, 2-фторциклопропил или 2,4-дифторфенил;

R² означает C₁₋₆ алкил (например, метил), C₁₋₆ алкокси (например, метокси), или атом хлора;

R³ означает группу формулы:

[Хим. 72]



где R^{16a} означает

(a) C₁₋₆ алкил, который необязательно может быть замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из циано, C₁₋₆ алкиламино и ди(C₁₋₆ алкил)амино,

(b) C₂₋₆ алкенил, который необязательно может быть замещен карбоксигруппой,

(c) формил,

- (d) карбокси,
- (e) карбамоил,
- (f) $-C(R^{17})=N-OH$, где R^{17} означает атом водорода, циано или гидроксильный или
- (g) 5-10-членную ароматическую гетероциклическую группу (например, тетразолил, пирролил, оксазолил, бензимидазолил, триазолил), которая необязательно может быть замещена C_{1-6} алкилом, C_{1-6} алкоксикарбонилем, карбокси или фенилом.

[0119]

Соединение I-15

Соединение формулы (I) или его соль, где

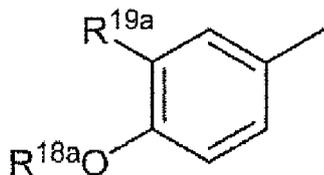
R означает атом водорода;

R^1 означает циклопропил, 2-фторциклопропил или 2,4-дифторфенил;

R^2 означает C_{1-6} алкил (например, метил), C_{1-6} алкокси (например, метокси), или атом хлора;

R^3 означает группу формулы:

[Хим. 73]



где

R^{18a} означает C_{1-6} алкил, и

R^{19a} означает

- (a) атом галогена,
- (b) циано,
- (c) C_{1-6} алкил, который необязательно может быть замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: (i) - (vii):

(i) атом галогена,

(ii) циано,

(iii) гидроксильный,

(iv) амина,

(v) C_{1-6} алкиламина,

(vi) ди(C_{1-6} алкил)амино, и

(vii) C_{1-6} циклическая аминогруппа (например, 1-пиперазинил), которая необязательно может быть замещена алкилом,

(d) C_{1-6} алкокси,

(e) амина, которая необязательно может быть замещена с помощью 1 или 2 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: (i) - (iii):

(i) C_{1-6} алкилкарбонил, который необязательно может быть замещен циклической аминогруппой (например, морфолино),

- (ii) C₁₋₆ алкилсульфонил, и
- (iii) карбамоил,
- (f) карбокси,
- (g) C₁₋₆ алкоксикарбонил,
- (h) карбамоил, который необязательно может быть замещен C₁₋₆ алкилом, необязательно замещенным амино, C₁₋₆ алкиламино, ди(C₁₋₆ алкил)амино или C₁₋₆ алкоксикарбониламино,
- (i) формил,
- (j) 5-10-членную ароматическую гетероциклическую группу (например, оксазолил, бензимидазолил), или
- (k) -CH=N-OR²¹, где R²¹ означает атом водорода, или C₁₋₆ алкил, который необязательно может быть замещен C₁₋₆ алкиламино или ди(C₁₋₆ алкил)амино.

[0120]

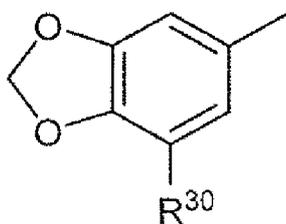
Соединение I-16

Соединение формулы (I) или его соль, где

R означает атом водорода;

R¹ означает циклопропил, 2-фторциклопропил или 2,4-дифторфенил;R² означает C₁₋₆ алкил (например, метил), C₁₋₆ алкокси (например, метокси), или атом хлора;R³ означает группу формулы:

[Хим. 74]

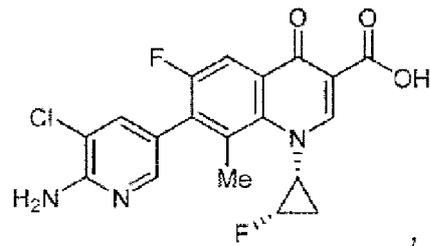
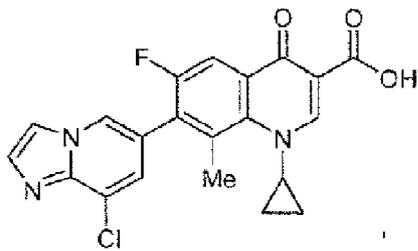
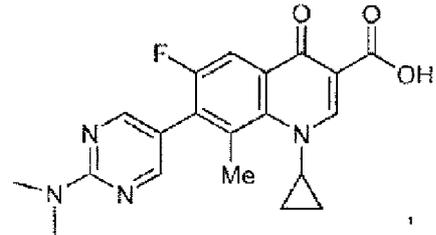
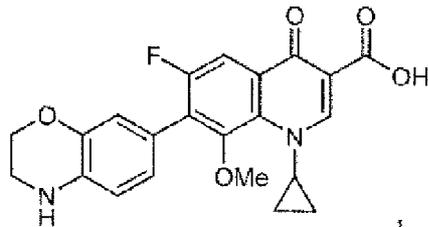
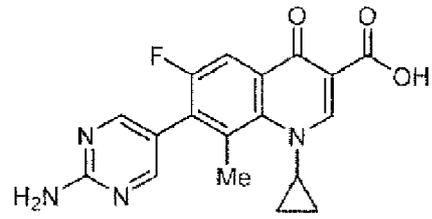
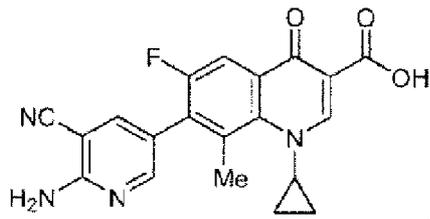
где R³⁰ означает

- (a) атом водорода,
- (b) атом галогена,
- (c) циано,
- (d) C₁₋₆ алкил, который необязательно может быть замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома галогена и гидрокси,
- (e) C₂₋₆ алкенил,
- (f) C₂₋₆ алкинил,
- (g) C₁₋₆ алкокси,
- (h) формил или
- (i) -CH=N-OH.

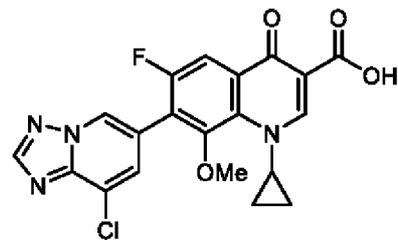
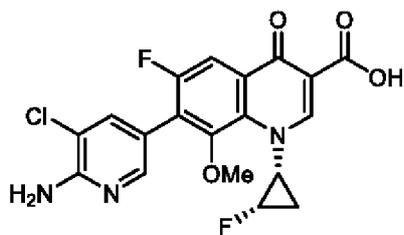
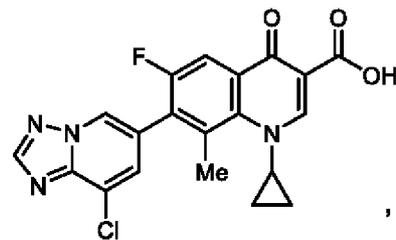
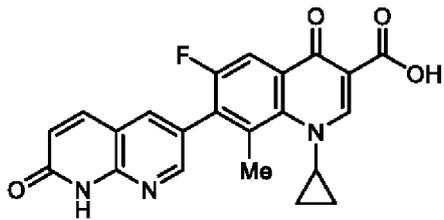
[0121]

Соединение, выбранное из группы, состоящей из следующих формул:

[Хим. 75]



[Хим. 76]



или его соль.

[0122]

Хинолоны, предлагаемые в настоящем изобретении, раскрыты в патентной литературе 1, посвященной способам их получения и антибактериальной активности по отношению к *Clostridium difficile*.

[0123]

Соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, может находиться в форме гидрата и/или сольвата, таким образом, соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, также включает его гидрат и его сольват.

Кроме того, соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, в котором один или большее количество атомов ^1H заменены атомами $^2\text{H(D)}$ входит в объем настоящего изобретения.

Если соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемую соль получают в виде кристалла, кристалл может включать кристаллический полиморф. Таким образом, настоящее изобретение также включает такой кристаллический полиморф.

[0124]

"Фармацевтически приемлемая соль" включает в качестве соли присоединения с кислотой соль с неорганической кислотой, такую как гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, сульфат, перхлорат и фосфат; соль с органической кислотой, такую как оксалат, малонат, малеат, фумарат, лактат, малат, цитрат, тартрат, бензоат, трифторацетат, ацетат, метансульфонат, п-толуолсульфонат и трифторметансульфонат; и соль с аминокислотой, такую как глутамат и аспартат; и в качестве соли с основанием, соль щелочного металла, такую как соль натрия и соль калия; соль щелочноземельного металла, такую как соль кальция; и соль аммония.

[0125]

"Воспалительная болезнь кишечника" при использовании в настоящем изобретении, является общим названием хронических заболеваний, вызывающих воспаление, преимущественно в желудочно-кишечном тракте, включая болезнь Крона, язвенный колит, илеит, дивертикулит, синдром раздраженной толстой кишки и диарея путешественников; в особенности болезнь Крона и язвенный колит.

"Болезнь Крона" является заболеванием неизвестной этиологии, которое может протекать в любом отделе пищеварительного тракта от полости рта до ануса. Она вызывает появление несплошного отека или язвы преимущественно в тонкой кишке/толстой кишке, и затем приводит к характерной патологии, такой как стеноз кишечника и фистула. Конкретный симптом включает разные симптомы, такие как боль в животе, диарея, кровавый стул, лихорадка и потеря массы, а также разные осложнения, такие как боль и отечность вокруг ануса.

"Язвенный колит" является хроническим воспалительным заболеванием неизвестной этиологии, которое протекает в толстой кишке, что вызывает язву и эрозию слизистой оболочки толстой кишки. Область поражения в основном начинается в прямой кишке и иногда распространяется по всей толстой кишке. Симптом включает кровавый

стул, слизистый стул, диарею и боль в животе. Он является хроническим заболеванием с повторяющейся ремиссией и рецидивом.

[0126]

Соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, можно вводить любым путем, выбранным из группы, включающей пероральное введение, парентеральное введение и ректальное введение. Пероральное введение и ректальное введение являются предпочтительными. Суточная доза зависит от соединения, пути введения, состояния пациента, возраста пациента и т. п. В случае перорального введения, например, его обычно можно вводить в дозе, равной примерно 0,01 мг - примерно 100 мг, предпочтительно примерно 0,1 мг - примерно 50 мг, более предпочтительно примерно 2,5 мг - примерно 20 мг, еще более предпочтительно примерно 5 мг - примерно 10 мг на 1 кг массы тела человека или животного, в виде одной или нескольких порций. Например, суточная доза для человека составляет примерно 0,5 мг - примерно 6000 мг, предпочтительно примерно 30 мг - примерно 3000 мг, более предпочтительно примерно 150 мг - примерно 1200 мг, еще более предпочтительно примерно 300 мг - примерно 600 мг.

[0127]

Дозированная форма включает таблетку, капсулу, гранулу, порошок, суспензию, препарат для инъекции, суппозиторий, глазные капли, мазь, чрескожную жидкую мазь, пластырь, препарат для ингаляции и клизму. Эти дозированные формы можно приготовить обычным образом. Жидкий препарат можно растворить или суспендировать в воде, если используется подходящий водный раствор или подходящий растворитель. На таблетку или гранулу можно хорошо известным образом нанести покрытие. Дозированную форму можно приготовить известным образом с фармацевтически приемлемыми добавками.

Добавки, используемые в настоящем изобретении в зависимости от назначения включают инертные наполнители, разрыхляющие агенты, связующие, флюидизатор, смазывающие вещества, агенты для нанесения покрытия, окрашивающие вещества, солюбилизаторы, солюбилизующие агенты, загустители, диспергирующие средства, стабилизирующие агенты, подсластители и вкусовые добавки. Например, в их число входят лактоза, маннит, гидрофосфат кальция, микрокристаллическая целлюлоза, гидроксипропилцеллюлоза низкой степени замещения, кукурузный крахмал, предварительно частично желатинизированный крахмал, кальциевая соль кармеллозы, натриевая соль кроскармеллозы, кросповидон, натриевая соль гликолята крахмала, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, поливиниловый спирт, легкая безводная кремниевая кислота, стеарат магния, стеарат кальция, стеарилфумарат натрия, полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, оксид титана, тальк, сесквиоксид железа и желтый оксид железа.

[0128]

Если соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, приготовлено в виде разовой дозированной формы, то соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, может содержаться в количестве, составляющем, например, 0,1-85 мас.% в пересчете на

всю композицию, содержащуюся в дозированной форме. Предпочтительно, если соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, содержится в количестве, составляющем 10-70 мас.% в пересчете на всю композицию, содержащуюся в дозированной форме.

[0129]

Кроме того, соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, можно использовать в комбинации с другим лекарственным средством для усиления воздействия и/или смягчения побочных эффектов. Другое лекарственное средство, которое можно использовать в комбинации, включает, например, 5-аминосалициловую кислоту (5-ASA) и будесонид.

Примеры

[0130]

Настоящее изобретение подробнее разъяснено ниже со ссылкой на примеры, однако объем настоящего изобретения не ограничивается только ими.

В приведенных ниже примерах 1-8 7-(6-амино-5-цианопиридин-3-ил)-1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-8-метил-4-оксо-3-хинолинкарбоновую кислоту использовали, как соединение, предлагаемое в настоящем изобретении.

[0131]

Пример 1. Влияние в модели болезни Крона на мышах

С использованием модели переноса наивных Т-клеток для колита, которую использовали, как модель болезни Крона, исследовали предупредительный эффект (тест 1) или терапевтический эффект (тест 2) соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, и также проводили исследование по сравнению с бактерицидными средствами (ципрофлоксацин (CPFX), рифаксимин (RFX)) и антитела к TNF- α (тест 3).

[0132]

Методика

Из селезенки мышей Balb/c наивные Т-клетки (CD4+CD62L+CD44-) выделяли с помощью покрытых антителами магнитных сфер. Выделенные наивные Т-клетки (5×10^5 клеток/мышь) трансплантировали в брюшную мышью SCID, которые являлись животными с тяжелым комбинированным иммунодефицитом.

Соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, перорально вводили мышам один раз в сутки в каждой дозе, указанной ниже в таблице 1, от первого дня трансплантации для теста 1 или от 2-й недели после трансплантации для теста 2, до 5 недель после трансплантации.

[Таблица 1]

	Группа подопытных животных	Доза	N
1	Нормальные (группа без трансплантации)	-	10
2	Разбавитель (контрольная группа, получавшая растворитель)	0 мг/кг	10

3	Соединение, предлагаемое в настоящем изобретении (2,5)	2,5 мг/кг	10
4	Соединение, предлагаемое в настоящем изобретении (5)	5 мг/кг	10
5	Соединение, предлагаемое в настоящем изобретении (10)	10 мг/кг	10
6	Соединение, предлагаемое в настоящем изобретении (20)	20 мг/кг	10

Как для теста 3, соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, CPFX и RFX перорально вводили мышам один раз в сутки в каждой дозе, указанной ниже в таблице 2, от 2-й недели после трансплантации в течение 2 недель. Антитела к TNF- α внутривенно вводили мышам два раза в неделю в каждой дозе, указанной ниже в таблице 2, от 2-й недели после трансплантации в течение 2 недель.

[Таблица 2]

	Группа подопытных животных	Доза	N
1	Нормальные	-	10
2	Разбавитель	0 мг/кг	10
3	антитела к TNF- α (25)	25 мг/кг	10
4	Соединение, предлагаемое в настоящем изобретении (10)	10 мг/кг	10
5	CPF α X (10)	10 мг/кг	10
6	RFX (10)	10 мг/кг	10

На 5-ю неделю для тестов 1 и 2 и на 4-ю неделю для теста 3 отделяли толстую кишку и измеряли длину толстой кишки. Кроме того, толстую кишку фиксировали формалином для проведения патологического анализа.

[0133]

Определение гистологических показателей

Из отделенной толстой кишки отрезали примерно 0,5 см отдела ануса, центрального отдела и слепкишечного отдела и каждую часть фиксировали формалином. Готовили их парафиновые блоки, нарезали и окрашивали с помощью H&E. Окрашенные с помощью H&E срезы исследовали под микроскопом для проведения гистологической оценки. Определение гистологических показателей проводили путем оценки инфильтрата воспалительных клеток, потери бокаловидных клеток и гиперплазии эпителия слизистой оболочки на основании стандарта (0-4), определенного ниже в таблице 3.

[Таблица 3]

	Показатель	Описание поражений
Инфильтрат	0	Отсутствует

воспалительных клеток	1	Минимальное: Фокальный инфильтрат в слизистой оболочке
	2	Слабое: Диффузный и большой инфильтрат в слизистой оболочке
	3	Умеренное: Инфильтрат в слизистой оболочке и подслизистой оболочке
	4	Сильное: Трансмуральный инфильтрат
Гиперплазия эпителия слизистой оболочки	0	Отсутствует: $0 < \text{отношение} < 1$
	1	Минимальное: $1 < \text{отношение} \leq 1,5$ -кратное
	2	Слабое: $1,5 < \text{отношение} \leq 2$ -кратное
	3	Умеренное: $2 < \text{отношение} \leq 3$ -кратное
	4	Сильное: отношение > 3 -кратное
Потеря бокаловидных клеток	0	Отсутствует: почти такая же, как нормальная
	1	Минимальное: примерно менее 25% от нормальной
	2	Слабое: примерно менее 50% от нормальной
	3	Умеренное: примерно менее 75% от нормальной
4	Сильное: примерно более 75% от нормальной	

[0134]

Результат теста 1

Результат приведен на фиг. 1. Гистологический показатель для контрольной группы, получавшей растворитель (разбавитель), который определяли через 5 недель после трансплантации наивных Т-клеток, значительно увеличился по сравнению с показателем для группы без трансплантации (нормальная). Во всех группах, получавших соединение, предлагаемое в настоящем изобретении (2,5 мг/кг или более), подавлялось увеличение гистологического показателя, по сравнению с контрольной группой, получавшей растворитель. Таким образом, было установлено, что предупредительное лечение соединением, предлагаемым в настоящем изобретении (2,5 мг/кг или более), может значительно подавлять воспаление в желудочно-кишечном тракте в модели на мышах, страдающих от болезни Крона, которое находится на таком же уровне, как в нормальной группе.

[0135]

Результат теста 2

Результат приведен на фиг. 2. Гистологический показатель для контрольной группы, получавшей растворитель (разбавитель), который определяли через 5 недель после трансплантации наивных Т-клеток, значительно увеличился по сравнению с показателем для группы без трансплантации (нормальная). Было установлено, что в группах,

получавших соединение, предлагаемое в настоящем изобретении (5 мг/кг или более) значительно подавлялось увеличение гистологического показателя, по сравнению с контрольной группой, получавшей растворитель. Таким образом, было установлено, что предупредительное лечение соединением, предлагаемым в настоящем изобретении (5 мг/кг или более), может значительно подавлять воспаление в желудочно-кишечном тракте в модели на мышах, страдающих от болезни Крона, которое находится на таком же уровне, как в нормальной группе.

[0136]

Результат теста 3

Результат приведен на фиг. 3. В толстой кишке, в которую наивные Т-клетки трансплантировали 4 недели тому назад, наблюдался явный симптом воспаления, такой как инвазия воспалительных клеток и гиперплазия эпителия слизистой оболочки и происходило значительное увеличение гистологического показателя. Для этого колита только соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, приводило к значительному эффекту подавления увеличения гистологического показателя и другие лекарственные средства не оказывали такое подавляющее воздействие. Таким образом, для воспаления в желудочно-кишечном тракте в модели на мышах, страдающих от болезни Крона, терапевтическое введение бактерицидных средств (CPFX, RFX) и антител к TNF- α приводило к небольшому эффекту подавления или не приводило к нему, тогда как терапевтическое введение соединения, предлагаемого в настоящем изобретении (10 мг/кг), приводило к значительному эффекту подавления на таком же уровне, как в нормальной группе.

[0137]

Пример 2. Влияние в модели вызванного посредством TNBS энтерита

Модель на животных для энтерита, вызванного 2,4,6-тринитробензолсульфоновой кислотой (TNBS), широко используют в качестве модели болезни Крона, поскольку данные о воспалении патологически сходны с данными для болезни Крона у человека. Кроме того, модель энтерита использовали в неклиническом исследовании месалазина, который является лекарственным средством для лечения болезни Крона. Таким образом, эту модель энтерита использовали в качестве модели болезни Крона для оценки соединения, предлагаемого в настоящем изобретении.

[0138]

Методика

Для крыс, которые голодали в течение 24 или 48 ч, определяли массу тела. Крысам проводили лапаротомию при анестезии изофлураном и 50% этанол (0,25 мл), содержащий 60 мг/мл 2,4,6-тринитробензолсульфоновой кислоты (TNBS) путем инъекции вводили в толстую кишку со стороны слепой кишки по направлению к анальной стороне для нанесения поражения. В каждую группу включали 12 крыс и им в течение 7 дней от первого дня после инъекции TNBS вводили разбавитель, соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, или салазосульфацилпирин (SASP), который является уже имеющимся

лекарственным средством для лечения воспалительной болезни кишечника. На 8-й день каждой крысе проводили лапаротомию при анестезии и их умерщвляли путем обескровливания. Толстую кишку удаляли от ануса до слепой кишки, толстую кишку разрезали в продольном направлении и разрезанную толстую кишку промывали холодным физиологическим раствором. Пораженный участок толстой кишки фотографировали цифровой фотокамерой. Площадь участка поражения на фотографии толстой кишки измеряли с помощью программного обеспечения для анализа изображений.

[0139]

Результат

Каждое соединение перорально вводили в дозе, равной 100 мг/кг, два раза в сутки от дня после образования энтерита посредством TNBS. На 8-й день сопоставляли площади всех участков поражения. Результаты приведены на фиг. 4. Наблюдали значительные различия результатов для контрольной группы, получавшей разбавитель, группы, получавшей SASP и группы, получавшей соединение, предлагаемое в настоящем изобретении ($P < 0,01$, t -критерий). В контрольной группе или группе, получавшей SASP, во время лечения погибли одна или две крысы соответственно. Соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, уменьшало количество погибших животных по сравнению с SASP и значительно уменьшало площадь поражения по сравнению с контрольной группы, получавшей разбавитель.

[0140]

Пример 3. Ингибирование выработки TNF- α

С использованием соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, ципрофлоксацина (CPFX), рифаксимины (RFX) и 5-аминосалициловой кислоты (5-ASA) исследовали ингибирующее воздействие на выработку TNF- α клетками периферической крови человека.

[0141]

Методика исследования

Каждый исследуемый образец и контрольный образец готовили, как указано ниже в таблице 4.

[Таблица 4]

	Исследуемое соединение	Концентрация	N
1	соединение, предлагаемое в настоящем изобретении	1-100 мкмоль/л	3
2	CPFX	3-кратное серийное разведение	
3	RFX		
4	5-ASA		
5	преднизолон	0,3 мкмоль/л	

Раствор LPS, концентрация которого установлена равной 2 мкг/мл с помощью среды RPMI 1640, добавляли в 48-луночный планшет в количестве, равном 250 мкл/луночка.

Каждый разведенный раствор каждого исследуемого соединения и разведенный контрольный раствор растворителя добавляли в 3 лунки при каждой концентрации в количестве, равном 50 мкл/лунка, 4-кратно разведенный раствор периферической крови человека добавляли в каждую лунку (200 мкл/лунка) и лунки инкубировали при 37°C в 5% CO₂ в течение 24 ч. В качестве LPS (-) контроля таким же образом готовили среду RPMI 1640 без добавления LPS. Конечные концентрации каждого исследуемого образца устанавливали равными 0, 1, 3, 10, 30 и 100 мкМ и конечную концентрацию преднизолона устанавливали равной 0,3 мкМ. После инкубации в течение 24 ч каждую надосадочную жидкость собирали и хранили при -80°C до измерения концентрации TNF-α.

[0142]

Измерение концентрации TNF-α

Концентрацию TNF-α измеряли с помощью ELISA с набором TNF-альфа человека Quantikine ELISA (R & D Systems). Каждый образец размораживали при комнатной температуре и в 10 раз разводили с помощью набора Calibrator Diluent RD6-35 (1×). 10-кратно разведенную надосадочную жидкость и стандартный раствор TNF-α добавляли в микропланшет для TNF-α и реакцию проводили в соответствии с руководством по использованию набора. После окрашивания поглощение при длине волны, равной 450 нм измеряли с помощью считывающего устройства для микропланшета (Multiskan FC; Thermo Fisher SCIENTIFIC) и калибровочную кривую получали с помощью программного обеспечения для анализа (SkanIt Software 3.1.0.4 RE for Multiskan FC (ja)) и определяли концентрации TNF-α в каждом образце. Использовали калибровочную кривую в виде 4-параметрической логистической кривой.

[0143]

Методика статистического анализа

Степени ингибирования приведены, как среднее значение ± стандартное отклонение с использованием Microsoft Excel 2010. Для каждого донора крови количество выработанного TNF-α при каждой концентрации соединения рассчитывали, принимая концентрацию TNF-α в надосадочной жидкости для группы, получавшей растворитель, за 100%.

[0144]

Результат

Степени ингибирования выработки TNF-α при использовании соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, и сравнительных соединений приведены на фиг. 5. Результаты являются средними значениями измерений, полученных для периферической крови человека, взятой у трех добровольцев.

Соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, ингибировало выработку TNF-альфа зависимым от дозы образом и 100 мкМ соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, полностью ингибировали выработку. С другой стороны, RFX и 5-ASA не обладали ингибирующей активностью при всех концентрациях. CPFХ обладало зависимым от дозы ингибирующим воздействием при концентрации, равной 30 мкМ или более, но

даже при 100 мкМ ингибирующее воздействие составляло менее 50%. Согласно полученным результатам IC_{50} соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, найдено равным 6,25 мкМ. Все IC_{50} сравнительных соединений рассчитать было невозможно, поскольку ингибирующее воздействие было слишком слабым. Таким образом, из исследуемых соединений только соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, обладало высокой ингибирующей активностью по отношению к выработке TNF- α .

[0145]

Пример 4. Ингибирование активации Т-клеток

Влияние на ответ Т-клеток, которые считаются значительно участвующими в воспалительной болезни кишечника исследовали с помощью одноядерных клеток периферической крови человека.

[0146]

Приготовление PBMC

Периферическую кровь (30 мл), взятую у здорового взрослого, наслаивали в пробирку для лимфоцитов LeucosepTM, содержащую Lymphoprep (15 мл), и пробирку центрифугировали при комнатной температуре при 2000 об/мин в течение 20 мин. После центрифугирования верхние 5 мл плазмы аспиратором удаляли из слоя одноядерных клеток периферической крови человека (PBMC) и оставшийся раствор, содержащий слой PBMC, собирали в другую пробирку объемом 50 мл. К собранному раствору добавляли такое же количество сбалансированного солевого раствора Хэнкса (HBSS) для разведения суспензии клеток. Разведенный раствор центрифугировали при 4°C при 1800 об/мин в течение 5 мин. После центрифугирования надосадочную жидкость отбрасывали, остаток суспендировали в 10 мл AIM-V. Суспензию центрифугировали при 4°C при 1500 об/мин в течение 5 мин и надосадочную жидкость отбрасывали. Такую же методику промывки повторяли еще один раз. После центрифугирования надосадочную жидкость отбрасывали и полученные клетки суспендировали в 5% содержащей AIM-V FBS для использования в последующих тестах.

[0147]

Исследование активации Т-клеток и исследование выработки цитокинов

В 96-луночный круглодонный планшет добавляли 100 мкл среды, содержащей соединение, 100 мкл ($0,5 \times 10^5$ сфер) сфер с нанесенной суспензией антител к CD3/CD28/CD2 (Miltenyi) и 100 мкл (1×10^5 клеток) суспензии PBMC. Смесь инкубировали при 37°C в 5% CO₂ в течение 3 дней. После центрифугирования надосадочную жидкость культуры собирали и концентрации всех цитокинов (IFN- γ , TNF- α) в надосадочной жидкости культуры измеряли с помощью ELISA. И планшет, который выдерживали после сбора надосадочной жидкости культуры центрифугировали для удаления надосадочной жидкости и полученные клетки окрашивали мечеными PE антителами к CD25 человека, мечеными BV421 антителами к CD8 α человека, мечеными BV510 антителами к CD4 человека. Окрашенные антителами клетки анализировали в проточном цитометре (BD FACSVerser) для определения количества активированных Т-клеток (CD25⁺клетки). Исследовали по 3 лунки с PBMC для каждого условия.

[0148]

Исследование пролиферации Т-клеток

В 24-луночный планшет добавляли 1 мл AIM-V, содержащего 5% FBS, 0,5 мл (1×10^6 сфер) сфер с нанесенной суспензией антител к-CD3/CD28/CD2 (Miltenyi) и 0,5 мл (2×10^6 клеток) суспензии PBMC. Смесь инкубировали при 37°C в 5% CO₂ в течение 3 дней. Через 3 дня клетки собирали, дважды промывали с помощью 10 мл PBS(-) и окрашивали с помощью CFSE. В 96-луночный круглодонный планшет добавляли 100 мкл среды, содержащей соединение, 100 мкл ($0,25 \times 10^5$ сфер) сфер с нанесенной суспензией антител к CD3/CD28/CD2 (Miltenyi) и 100 мкл ($0,5 \times 10^5$ клеток) окрашенной с помощью CFSE суспензии PBMC. Смесь инкубировали при 37°C в 5% CO₂ в течение 2 дней. Через 2 дня планшет с инкубированными клетками центрифугировали для удаления надосадочной жидкости и полученные клетки окрашивали мечеными BV421 антителами к CD8 α человека и мечеными BV510 антителами к CD4 человека. Окрашенные антителами клетки анализировали в проточном цитометре (BD FACSVerser) для определения интенсивности флуоресценции CFSE (MFI (CFSE)). Исследовали по 3 лунки с PBMC для каждого условия.

[0149]

Результат

- Количество активированных Т-клеток

Влияние соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, на активацию Т-клеток исследовали с использованием PBMC, взятых у 6 людей. Содержание активированных Т-клеток в CD4-позитивных Т-клетках и CD8-позитивных Т-клетках рассчитывали с помощью следующей формулы и получали степени ингибирования и результаты приведены на фиг. 6. Исследование проводили с помощью двустороннего критерия Даннетта с использованием группы, получавшей DMSO, в качестве контроля.

Степень ингибирования (%) = $100 - \left(\frac{\text{"количество каждого активированных Т-клеток"} - \text{"среднее количество активированных Т-клеток без стимула/соединения"}}{\text{"среднее количество активированных Т-клеток без соединения"} - \text{"среднее количество активированных Т-клеток без стимула/соединения"}} \right) \times 100$

И для CD4-позитивных Т-клеток, и для CD8-позитивных Т-клеток количество активированных Т-клеток для группы, получавшей соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, уменьшалось и это показывает, что соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, оказывает ингибирующее воздействие на активацию Т-клеток. Кроме того, соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, обладает более высокой ингибирующей активностью, чем каждое сравнительное лекарственное средство, 5-аминосалициловая кислота (5-ASA), рифаксимин (RFX), ципрофлоксацин (CPFX) или азатиоприн, и в частности, 30 мкМ соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, обладают более высокой ингибирующей активностью, чем преднизолон и в CD4-позитивных Т-клетках, и в CD8-позитивных Т-клетках.

[0150]

- Выработка цитокинов

Содержания IFN- γ и TNF- α , которые вырабатываются при активации Т-клеток, определяли с помощью ELISA, степени их ингибирования рассчитывали с помощью следующей формулы и результаты приведены на фиг. 7. Исследование проводили с помощью двустороннего критерия Даннетта с использованием группы, получавшей DMSO, в качестве контроля.

Степень ингибирования (%) = $100 - ((\text{"каждое измеренное значение"} - \text{"среднее значение измеренных значений без стимула/соединения"}) / (\text{"среднее значение измеренных значений без соединения"} - \text{"среднее значение измеренных значений без стимула/соединения"})) \times 100$

Выработка цитокинов (IFN- γ , TNF- α) для группы, получавшей соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, уменьшалась и это показывает, что соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, оказывает ингибирующее воздействие на выработку цитокинов для Т-клеток. Кроме того, соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, обладает более высокой активностью при ингибировании выработки цитокинов, чем 5-аминосалициловая кислота (5-ASA), рифаксимин (RFX) или ципрофлоксацин (CPFX).

[0151]

- Степень пролиферации Т-клеток

Известно, что Т-клетки пролиферируют при активации клеток. Степени ингибирования пролиферации для каждого исследуемого соединения приведены на фиг. 8, они получены на основании интенсивности флуоресценции CFSE в качестве индикатора. Степень ингибирования рассчитывали с помощью следующей формулы и исследование проводили с помощью двустороннего критерия Даннетта с использованием группы, получавшей DMSO, в качестве контроля.

Степень ингибирования (%) = $100 - ((\text{"каждое значение MFI (CFSE)"} - \text{"среднее значение MFI (CFSE) без стимула/соединения"}) / (\text{"среднее значение MFI (CFSE) без соединения"} - \text{"среднее значение MFI (CFSE) без стимула/соединения"})) \times 100$

И для CD4-позитивных Т-клеток, и для CD8-позитивных Т-клеток результаты показывают, что для группы, получавшей соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, соединение влияет на ингибирование роста клеток. Кроме того, соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, более активно, чем все сравнительные соединений.

[0152]

Пример 5. Антибактериальная активность по отношению к *Fusobacterium* spp.

Имеется множество сообщений о взаимосвязи между кишечными бактериями и воспалительной болезнью кишечника и предполагается, что *Fusobacterium* spp., одна из кишечных бактерий, является патогенной бактерией, вызывающей воспалительную болезнь кишечника. Таким образом, антибактериальную активность по отношению к 17 штаммам *Fusobacterium* spp. исследовали с использованием соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, и ципрофлоксацина (CPFX), рифаксимины (RFX) и метронидазола (MTZ), которые являются сравнительными лекарственными средствами.

[0153]

Методика

Антибактериальную активность (минимальная ингибирующая концентрация (MIC)) исследовали по методике разведения в чашке с агаром, которая основана на данных Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI). Средой, используемой в настоящем изобретении, являлась среда для выращивания бруцелл с овечьей кровью. Бактериальные клетки соскребали со среды для предварительного выращивания и готовили с равной 0,5 мутностью по стандарту Мак-Фарланда с использованием бульона для выращивания бруцелл, содержащего 5 мкг/мл гемина и 1 мкг/мл витамина К1. Бактериальную суспензию инокулировали на агар для выращивания бруцелл с овечьей кровью, который содержал соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, или любое из сравнительных лекарственных средств и инкубировали при 37°C в анаэробных условиях.

[0154]

Результат

MICs соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, CPFX, RFX и MTZ для 17 штаммов *Fusobacterium* spp. составляли 0,25-1,0, 2,0-8,0, 32->128 и 0,03-0,5 мкг/мл соответственно. Соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, обладало антибактериальной активностью по отношению к *Fusobacterium* spp., которая была такой же или большей, чем активность CPFX или RFX.

[0155]

Пример 6. Антибактериальная активность по отношению к подвиду *Mycobacterium avium* паратуберкулеза

Хронический энтероколит у жвачных животных, который вызван подвидом *Mycobacterium avium* паратуберкулеза (MAP) сходен с болезнью Крона. При изучении одноклеточных клеток периферической крови, взятых у пациентов, страдающих от болезни Крона, установлено, что 50-100% пациентов инфицированы посредством MAP, но здоровые люди инфицированы не так часто. Следовательно, предполагается, что MAP является возможной причиной болезни Крона. Таким образом, исследовали антибактериальную активность соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, по отношению к MAP. Сравнительными лекарственными средствами для соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, являлись рифаксимин (RFX), ципрофлоксацин (CPFX), метронидазол (MTZ), кларитромицин (CAM), рифабутин (RBT) и клофазимин (CFZ).

[0156]

Методика

Антибактериальную активность (минимальная ингибирующая концентрацию (MIC)) исследовали по методике микроразведения бульоном, которая основана на данных Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI).

5 Штаммов MAP инокулировали в агар Middlebrook 7H9, содержащий 10% комплекс альбумин-олеиновая кислота по Дюбо (OADC), Tween 80 (0,5 г/л), микобактин J (2 мг/л) и 1,5% агар и предварительно выращивали при 37°C в аэробных условиях в течение 14 дней.

После предварительного выращивания бактериальные клетки соскребали с агара и готовили с равной 0,5 мутностью по стандарту Мак-Фарланда с использованием бульона Middlebrook 7H9, содержащего 10% комплекс альбумин-олеиновая кислота по Дюбо (OADC), Tween 80 (0,5 г/л) и микобактин J (2 мг/л)]. 10-Кратно разведенный раствор бактериальной суспензии инокулировали в бульон Middlebrook 7H9 в 96-луночном планшете, который содержал соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, или любое из сравнительных лекарственных средств и инкубировали при 37°C в аэробных условиях в течение 14 дней.

После инкубации визуально оценивали рост бактерий в каждой лунке 96-луночного планшета. Минимальную концентрацию, при которой не наблюдался рост бактерий, сопоставляли с результатом для лунки, не содержащей ни соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, ни сравнительное лекарственное средство, и определяли, как MIC соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или каждого сравнительного лекарственного средства по отношению к каждой исследуемой бактерии.

[0157]

Результат

MICs соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, CPFX, RFX, MTZ, CAM, RBT, CFZ и RNB-104 для штамма MAP5 составляли 0,06-0,5, 0,25-0,5, 1-2, >128, 0,12-0,25, 0,25-1, 0,12-0,5 и 0,12-0,25 мкг/мл соответственно. MICs соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, по отношению к каждой исследуемой бактерии находились в том же диапазоне, что значения для CPFX, CAM, RBT, RBT и RNB-104. MICs соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, были меньше, чем значения для RFX по отношению к каждой исследуемой бактерии. MTZ не обладал антибактериальной активностью по отношению к каждой исследуемой бактерии в этом тесте. В заключение следует отметить, что соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, обладает такой же или большей антибактериальной активностью по отношению к MAP, чем сравнительные лекарственные средства.

[0158]

Пример 7. Антибактериальная активность по отношению к кишечным бактериям

Исследовали антибактериальную активность соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, по отношению к *Bacteroides* spp и *Streptococcus* spp, которые являются кишечными бактериями. Соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, обладало сильной антибактериальной активностью.

[0159]

Методика

Антибактериальную активность (минимальная ингибирующая концентрацию (MIC)) исследовали по методике разведения в чашке с агаром или методике

микроразведения бульоном, которая основана на данных Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI). Точнее, эксперимент проводили следующим образом. Соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, или контрольное вещество готовили путем 2-кратного серийного разведения соответственно и исследуемые штаммы инокулировали в среду, подходящую для каждого исследуемого штамма. После инокуляции с последующей инкубацией при 37°C в аэробных или анаэробных условиях минимальную концентрацию, при которой не наблюдалось образование колоний по методике разведения в чашке с агаром, или минимальную концентрацию без помутнения культуральной среды (рост бактерий не наблюдался) по методике микроразведения бульоном, определяли, как MIC.

[0160]

Пример 8. Воздействие в модели вызванного DSS колита

Модель вызванного натриевой солью сульфата декстрана (DSS) колита широко используется в качестве экспериментальной модели язвенного колита, сходного с язвенным колитом человека по снижению массы тела, симптомам колита, таким как кровянистый стул и диарея и образованию поражения в толстой кишке. Исследовали воздействие соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, в модели язвенного колита и проведено сопоставление с салазосульфамирином (SASP), клинически используемого в качестве терапевтического средства для язвенного колита.

[0161]

Методика

Симптомы колита вызывали путем предоставления крысам неограниченной возможности пить 3% раствор натриевой соли сульфата декстрана (DSS) в течение 10 дней. В каждой группе симптомы для фекалий изучали в течение 11 дней с первого дня неограниченного питья 3% раствора DSS и их оценивали с помощью указанных ниже показателей в качестве симптомов колита. Для оценки симптомов стула состояние стула оценивали, как показатель твердости стула (показатель консистенции стула: 0, 1, 2, 3) и кровянистости стула (показатель кровянистости стула: 0, 1, 2, 3). Сумму показателя консистенции стула и показателя кровянистости стула использовали в качестве полного показателя стула. Каждая группа состояла из 8 животных. Салазосульфамирин (SASP), который является уже имеющимся лекарственным средством для лечения воспалительной болезни кишечника, соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, или разбавитель вводили в течение 10 дней от начала исследования путем неограниченного питья 3% раствора DSS.

[0162]

Результат

Соединение, предлагаемое в настоящем изобретении (1, 3, 10 мг/кг) или SASP (100 мг/кг) перорально вводили два раза в сутки с первого дня введения 3% DSS при неограниченном доступе к воде и ежедневно изучали состояние фекалий. Результаты приведены на фиг. 9, 10 и 11. Для контрольной группы, получавшей разбавитель,

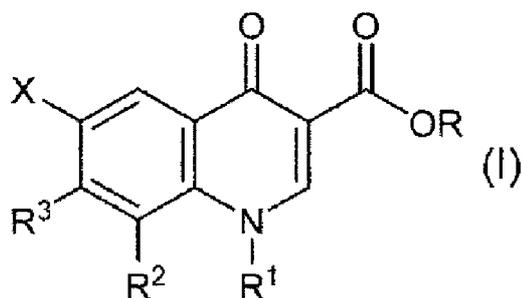
показатель стула постепенно ухудшался, начиная от третьего дня, и достигал максимального значения на 11-й день и наблюдалась гибель 3 животных. Для группы, получавшей SASP, подавление ухудшения показателя стула наблюдалось начиная от 9-го дня, но наблюдалась гибель 2 животных. На 11-й день наблюдались значительные различия ($P < 0,05$) показателя твердости стула и полного показателя стула для контрольной группы, получавшей разбавитель, и группы, получавшей SASP, но показатель кровянистости стула был незначительным (критерий Даннетта). Для групп, получавших соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, наблюдался эффект подавления ухудшения показателя стула, начиная от 6-го дня, и показателя твердости стула, начиная от 9-го дня, и заметный эффект ухудшения подавления показателя кровянистости стула наблюдался при 10 мг/кг. Для группы, получавшей 1 мг/кг, наблюдалась гибель одного животного, но гибель не наблюдалась для группы, получавшей 3, 10 мг/кг. Между контрольной группы, получавшей разбавитель, и группами, получавшими соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, наблюдали значительные различия показателя твердости стула, кровянистости стула и полного показателя на 11-й день (показателя твердости стула при 1 мг/кг $P < 0,05$, других показателей $P < 0,01$) (критерий Даннетта).

Согласно этим результатам соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, приводило к уменьшению количества погибших животных по сравнению с контрольной группой, получавшей разбавитель, и группой, получавшей SASP, и значительно подавлялось ухудшение симптомов стула, особенно примечательно, что подавлялось ухудшение показателя кровянистости стула.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Лекарственное средство, включающее хинолон формулы (I):

[Хим. 1]



или его фармацевтически приемлемую соль,

где

X означает атом водорода или атом фтора;

R означает атом водорода или алкил;

R¹ означает (1) циклопропил, который необязательно может быть замещен с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных атомов галогенов, или (2) фенил, который необязательно может быть замещен с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных атомов галогенов;

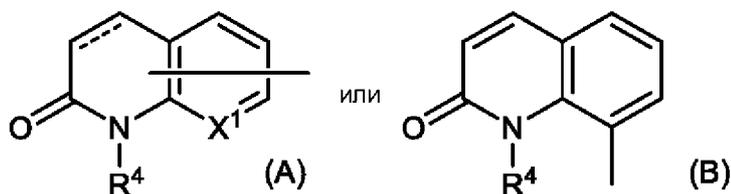
R² означает атом водорода; алкил, который необязательно может быть замещен с помощью 1 или 2 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из атома галогена и гидроксигруппы; алкокси; галогеналкокси; атом галогена; циано; циклопропил; нитро; амина; формил; алкенил; или алкинил; или

R¹ и R² вместе образуют 5- или 6-членное кольцо, которое необязательно может быть замещено алкилом;

R³ означает

(1) конденсированную гетероциклическую группу формулы:

[Хим. 2]



где

[Хим. 3]



означает одинарную связь или двойную связь,

X¹ означает C(R⁵) или N,

R⁴ означает атом водорода или алкил,

R⁵ означает

(a) атом водорода,
 (b) атом галогена,
 (c) циано,
 (d) нитро,
 (e) гидроксид,
 (f) алкил, который необязательно может быть замещен с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных атомов галогенов,

(g) алкенил или алкинил,

(h) арил или

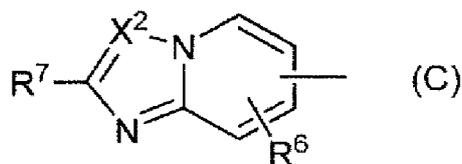
(i) алкокси, которая необязательно может быть замещена с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных атомов галогенов,

если X^1 означает $C(R^5)$, R^4 и R^5 вместе могут образовать 5- или 6-членное кольцо, которое необязательно может быть замещено оксо,

указанная конденсированная гетероциклическая группа необязательно может быть замещена с помощью 1 или 2 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из атома галогена, циано, нитро, гидроксид и алкила,

(2) группу формулы:

[Хим. 4]



где

X^2 означает $C(R^8)$ или N, и

R^6 , R^7 и R^8 каждый независимо означают,

(a) атом водорода,

(b) атом галогена,

(c) циано,

(d) нитро,

(e) амина,

(f) алкил, который необязательно может быть замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из атомов галогена, алкокси и амина,

(g) алкенил,

(h) алкинил,

(i) арил,

(j) формил или $CH=N-OH$,

(k) карбокси,

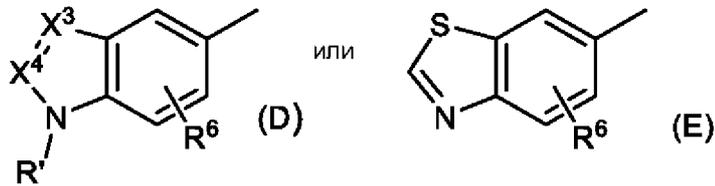
(l) карбамоил,

(m) 5-10-членную ароматическую гетероциклическую группу, которая необязательно может быть замещена алкилом, или

(n) алкенилокси,

(3) группу формулы:

[Хим.5]



где

X³ и X⁴ означают N, или

X³ означает N и X⁴ означает CR^{''}, где R^{''} означает атом водорода; амина; гидрокси; алкил, который необязательно может быть замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из алкокси и диметиламино; или меркапто, или

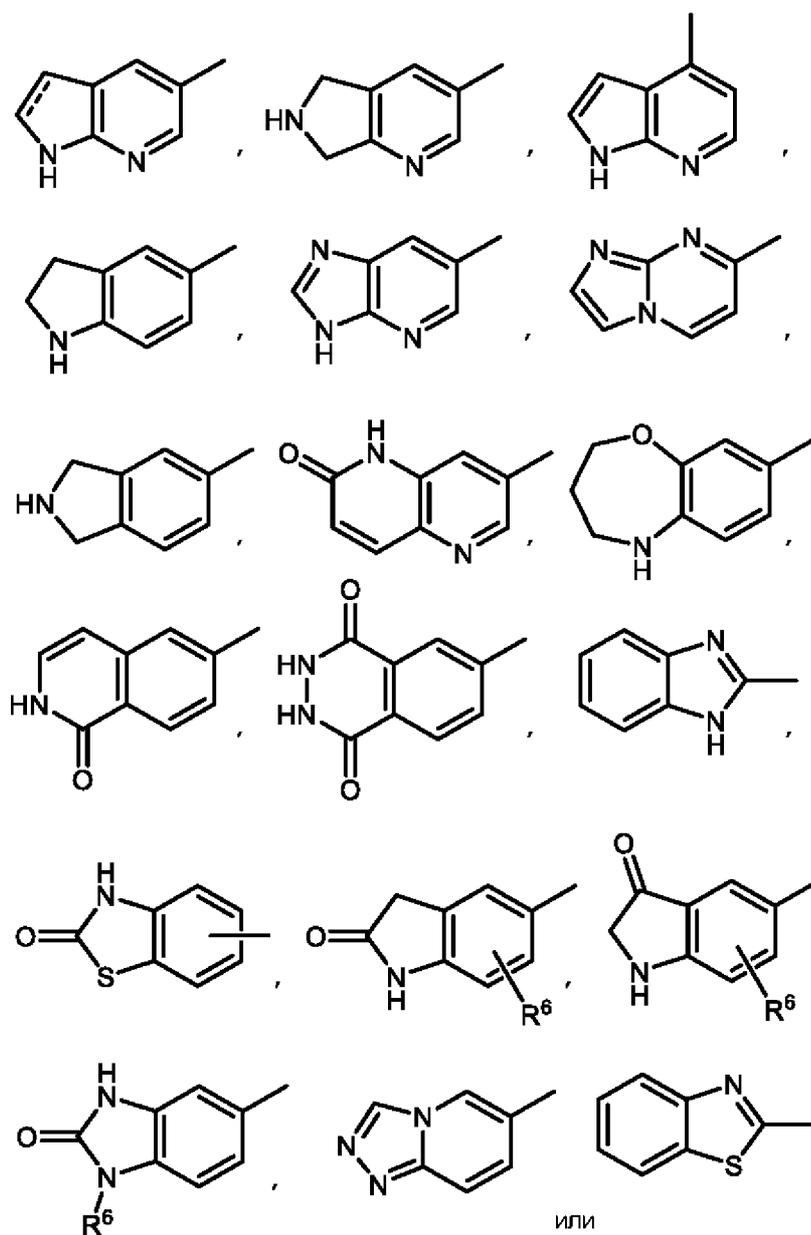
X³ означает CH и X⁴ означает N,

R¹ означает атом водорода или алкил, который необязательно может быть замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из замещенной гидрокси и амина, и

R⁶ является таким, как определено выше,

(4) группу формулы:

[Хим. 6]



где

[Хим. 7]



означает одинарную связь или двойную связь и R^6 является таким, как определено выше,

(5) 3-пиридил, который необязательно может быть замещен с помощью 1 или 2 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: (а) - (q):

- (а) атом галогена,
- (b) циано,
- (с) нитро,
- (d) гидрокси,
- (е) амино,

(f) алкил, который необязательно может быть замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из атома галогена, алкиламино, диалкиламино и гидроксид,

(g) алкенил или алкинил,

(h) арил,

(i) циклоалкил,

(j) алкокси,

(k) алкиламино,

(l) диалкиламино,

(m) фениламино, которая необязательно может быть замещена с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных атомов галогенов,

(n) циклическая аминогруппа, которая необязательно может быть замещена алкоксикарбонилем,

(o) формил,

(p) карбамоил, который необязательно может быть замещен алкилом, необязательно замещенным гидроксидом, и

(q) 5-10-членная ароматическая гетероциклическая группа, которая необязательно может быть замещена алкилом,

(6) 4-пиридил, который необязательно может быть замещен атомом галогена,

(7) 5-пиримидинил, который необязательно может быть замещен с помощью 1 или 2 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из амина, алкиламино, диалкиламино и карбокси,

(8) 2-индолил, 3-индолил, 5-индолил, 6-индолил, бензофуранил, бензотиофенил, бензоксазолил или бензотиазолил, каждый из которых необязательно может быть замещен с помощью 1 или 2 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: (a) - (j):

(a) атом галогена,

(b) циано,

(c) нитро,

(d) гидроксид,

(e) алкил, который необязательно может быть замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из амина, алкоксикарбониламино, алкиламино и диалкиламино,

(f) алкокси,

(g) формил,

(h) карбокси, и

(j) амина, которая необязательно может быть замещена с помощью 1 или 2 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: (i) - (x):

(i) алкоксикарбонил,

(ii) алкилкарбонил, который необязательно может быть замещен заместителем, выбранным из группы, состоящей из следующих: (A) - (E):

(A) циклоалкилокси, которая необязательно может быть замещена с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных алкилов,

(B) алкиламино,

(C) диалкиламино,

(D) циклическая аминогруппа, которая необязательно может быть замещена алкоксикарбонилем, и

(E) атом галогена,

(iii) фенилкарбонил, который необязательно может быть замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из алкила и алкокси,

(iv) циклоалкилкарбонил,

(v) 5-10-членную ароматическую гетероциклическую карбонильную группу, которая необязательно может быть замещена алкилом, необязательно замещенным с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных атомов галогена,

(vi) бензилкарбонил, который может быть замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из атома галогена и алкокси,

(vii) арилсульфонил, который необязательно может быть замещен алкокси,

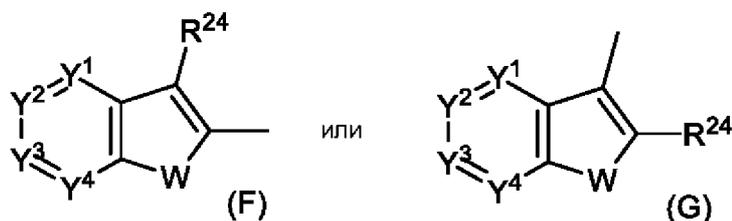
(viii) циклоалкилалкилсульфонил, который необязательно может быть замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из алкила и оксо,

(ix) 5-10-членная ароматическая гетероциклическая сульфонильная группа, которая необязательно может быть замещена с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных алкилов, и

(x) $-C(=N-CN)-SR^9$, где R^9 означает алкил,

(9) группу формулы:

[Хим. 8]



где

один из Y^1 , Y^2 , Y^3 и Y^4 означает N или $N^+(-O^-)$, и остальные три означают любые разные из $C(R^{25})$, $C(R^{26})$ и $C(R^{27})$,

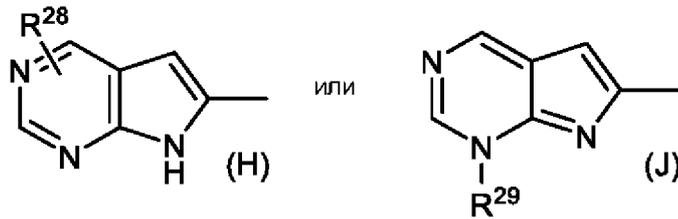
W означает O, S или $N(R^{23})$,

R^{23} означает атом водорода или алкил, и

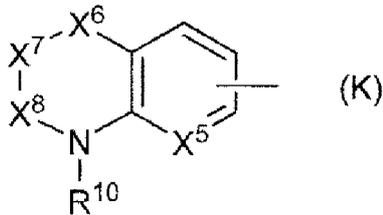
R^{24} , R^{25} , R^{26} и R^{27} каждый независимо означают

(a) атом водорода,

- (b) циано или
 (c) нитро,
 (10) группу формулы:
 [Хим. 9]



- где
 R^{28} означает атом водорода или гидроксильной группы, и
 R^{29} означает атом водорода или алкил,
 (11) группу формулы:
 [Хим. 10]



- где
 X^5 означает $C(R^{11})$ или N ,
 X^6 означает CH_2 , $C(=O)$, O , S , SO_2 или $N(R^{12})$,
 X^7 означает $CH(R^{13})$, $C(=O)$ или $N(R^{14})$,
 X^8 означает $CH(R^{15})$ или $C(=O)$,
 R^{10} , R^{12} и R^{14} каждый независимо означают

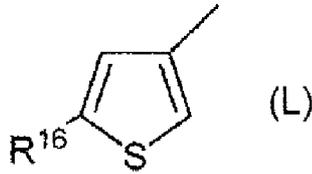
- (a) атом водорода или
 (b) алкил,
 R^{11} , R^{13} и R^{15} каждый независимо означают
 (a) атом водорода,
 (b) атом галогена,
 (c) циано,
 (d) нитро,
 (e) амино,
 (f) алкиламино,
 (g) диалкиламино,
 (h) алкил, который необязательно может быть замещен гидроксильной группой, или
 (i) алкенил,

если X^5 означает $C(R^{11})$, R^{10} и R^{11} вместе могут образовать 5- или 6-членное кольцо, которое необязательно может быть замещено алкилом или оксо-, и

если X^6 означает $N(R^{12})$ и X^7 означает $CH(R^{13})$, R^{12} и R^{13} вместе могут образовать 5- или 6-членное кольцо,

(12) группу формулы:

[Хим. 11]



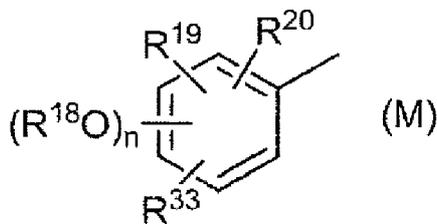
где R^{16} означает

- (a) атом водорода,
- (b) алкил, который необязательно может быть замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из циано, алкиламино и диалкиламино,
- (c) алкенил, который необязательно может быть замещен карбокси,
- (d) формил,
- (e) карбокси,
- (f) карбамоил,
- (g) $-C(R^{17})=N-OH$, где R^{17} означает атом водорода, циано или гидроксиль,
- (h) 5-10-членную ароматическую гетероциклическую группу, которая необязательно может быть замещена алкилом, алкоксикарбонилем, карбокси или фенилом, или

(i) циано,

(13) группу формулы:

[Хим. 12]



где

R^{18} означает атом водорода или алкил, который необязательно может быть замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из атомов галогена и фенила,

n равно 0 или 1,

R^{19} , R^{20} и R^{33} каждый независимо означают,

- (a) атом водорода,
- (b) атом галогена,
- (c) циано,
- (d) алкил, который необязательно может быть замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: (i) - (vii):

(i) атом галогена,
 (ii) циано,
 (iii) гидроксигруппа,
 (iv) амина,
 (v) алкиламина,
 (vi) диалкиламина, и
 (vii) циклическая аминогруппа, которая необязательно может быть замещена алкилом,

(e) алкокси,

(f) амина, которая необязательно может быть замещена с помощью 1 или 2 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: (i) - (v):

(i) алкилкарбонил, который необязательно может быть замещен циклической аминогруппой,

(ii) алкилсульфонил,

(iii) карбамоил,

(iv) алкил, циклоалкил или циклоалкилалкил, и

(v) 5-10-членный насыщенный гетероцикл,

(g) карбокси,

(h) алкоксикарбонил,

(i) карбамоил, который необязательно может быть замещен алкилом, необязательно замещенным амина, алкиламина, диалкиламина или алкоксикарбониламина,

(j) формил,

(k) 5-10-членную ароматическую гетероциклическую группу, которая необязательно может быть замещена алкилом,

(l) $-\text{CH}=\text{N}-\text{OR}^{21}$, где R^{21} означает атом водорода или алкил, который может быть замещен алкиламина или диалкиламина,

(m) нитро,

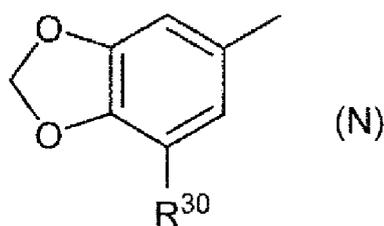
(n) 5-10-членный насыщенный гетероцикл, который необязательно может быть замещен амина,

(o) фенил или

(p) $-\text{NHC}(\text{SMe})=\text{CHCN}$,

(14) группу формулы:

[Хим. 13]

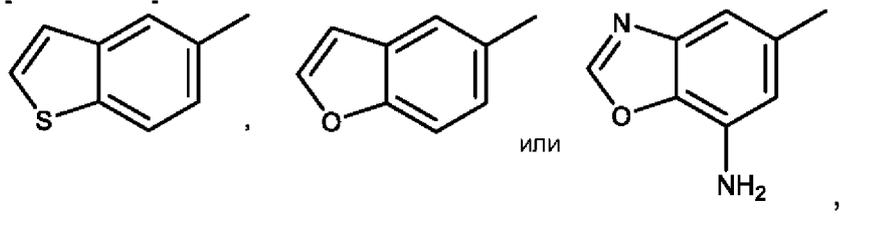


где

R^{30} означает

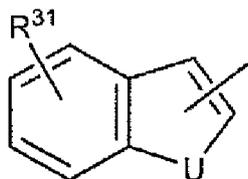
- (a) атом водорода,
- (b) атом галогена,
- (c) циано,
- (d) алкил, который необязательно может быть замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из атома галогена и гидроксигруппы,
- (e) алкенил,
- (f) алкинил,
- (g) алкокси,
- (h) формил,
- (i) $-CH=N-OH$, или
- (j) карбамоил,
- (15) нафтил или изохроменил,
- (16) хинолил или изохинолил или его оксидная форма,
- (17) группу формулы:

[Хим. 14]



(18) группу формулы:

[Хим. 15]



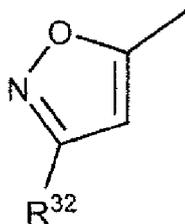
где

U означает O или S, и

R^{31} означает

- (a) атом водорода,
- (b) атом галогена,
- (c) алкил, который необязательно может быть замещен с помощью от 1 до 3 одинаковых или разных атомов галогенов,
- (d) карбокси,
- (e) нитро,
- (f) циано или
- (g) амина,
- (19) группу формулы:

[Хим. 16]



где

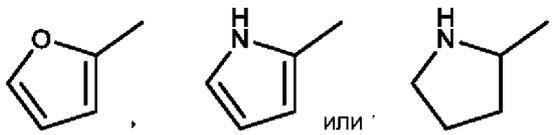
 R^{32} означает

(a) атом галогена,

(b) фенил или

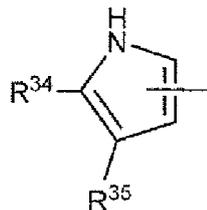
(c) группу формулы:

[Хим. 17]



(20) группу формулы:

[Хим. 18]



где

 R^{34} и R^{35} каждый независимо означают

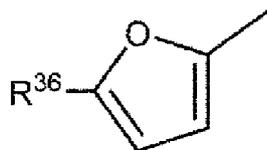
(a) атом водорода, или

(b) аминоалкил или

R^{34} и R^{35} вместе образуют 6-членное кольцо, которое необязательно может быть замещено аминами или оксо,

(21) группу формулы:

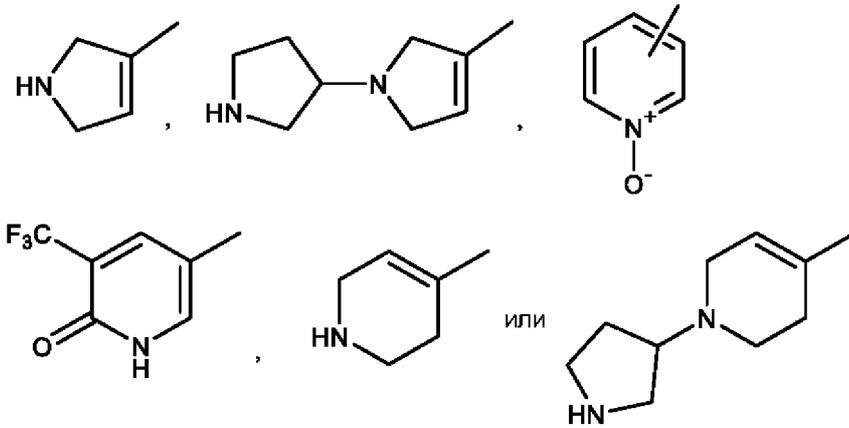
[Хим. 19]

где R^{36} означает

(a) атом водорода,

(b) атом галогена,

- (с) нитро или
 (d) тиенил или
 (22) группу формулы:
 [Хим. 20]



для лечения и/или предупреждения заболевания, связанного с изменением энтеробактерий, или заболевания, включающего воспаление.

2. Лекарственное средство по п. 1, где заболеванием, связанным с изменением энтеробактерий, или заболеванием, включающим воспаление, является воспалительная болезнь кишечника.

3. Лекарственное средство по п. 2, где воспалительной болезнью кишечника является болезнь Крона или язвенный колит.

4. Лекарственное средство по п. 2, где воспалительной болезнью кишечника является болезнь Крона.

5. Лекарственное средство по любому из п.п. 1-4, которое является пероральным препаратом.

6. Лекарственное средство по любому из п.п. 1-5, где суточная доза равна 0,5 мг - 6000 мг.

7. Способ лечения и/или предупреждения воспалительной болезни кишечника, включающий введение нуждающемуся в нем пациенту терапевтически эффективного количества хинолона, определенного в п. 1, или его фармацевтически приемлемой соли.

8. Применение хинолона, определенного в п. 1, или его фармацевтически приемлемой соли для приготовления лекарственного средства для лечения и/или предупреждения воспалительной болезни кишечника.

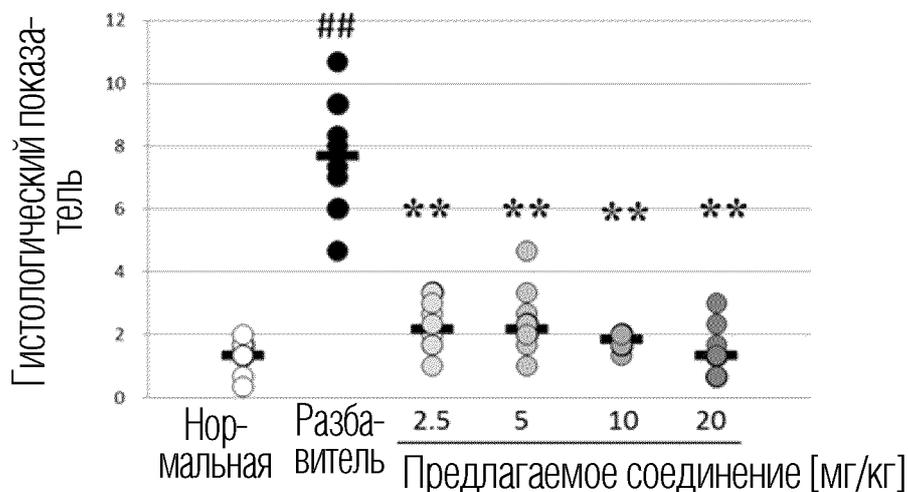
9. Хинолон, определенный в п. 1, или его фармацевтически приемлемая соль для применения для лечения и/или предупреждения воспалительной болезни кишечника.

10. Лекарственное средство, включающее хинолон, определенный в п. 1, или его фармацевтически приемлемую соль, которая обладает антибактериальной активностью по отношению к бактериям, участвующим в воспалительной болезни кишечника, ингибирующим воздействием на продуцирование воспалительных цитокинов и ингибирующим воздействием на активацию Т-клеток.

11. Лекарственное средство по любому из п.п. 1-4, которое является пероральным препаратом, где лекарственное средство обладает низкой биодоступностью, составляющей 5% или менее.

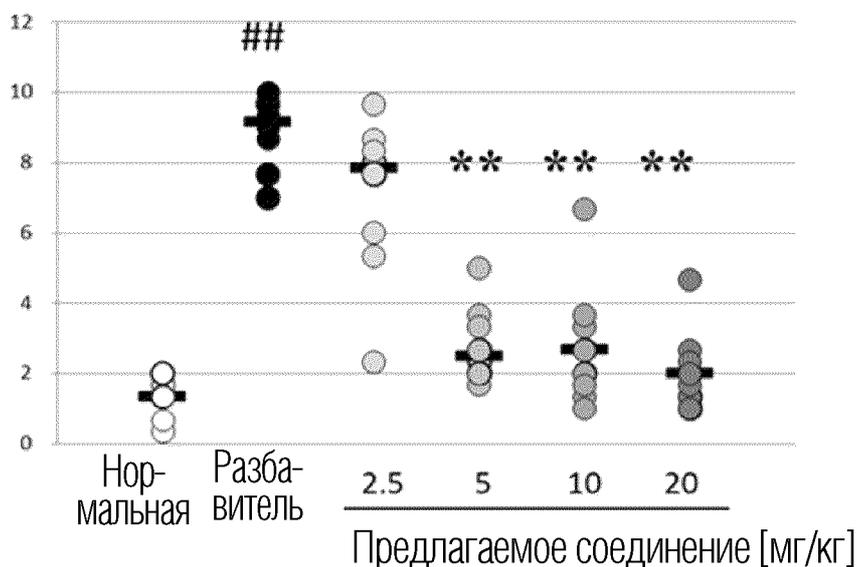
По доверенности

ФИГ. 1



Каждый кружок показывает среднее значение гистологических показателей для 10 мышей. Горизонтальная линия показывает промежуточное значение.
 ##: $P < 0,01$, знаковый ранговый критерий Уилкоксона (сопоставление нормальной и получавшей разбавитель группы)
 **: $P < 0,01$, критерий Ширли Уильямс (сопоставление получавшей разбавитель и получавшей соединение группы)

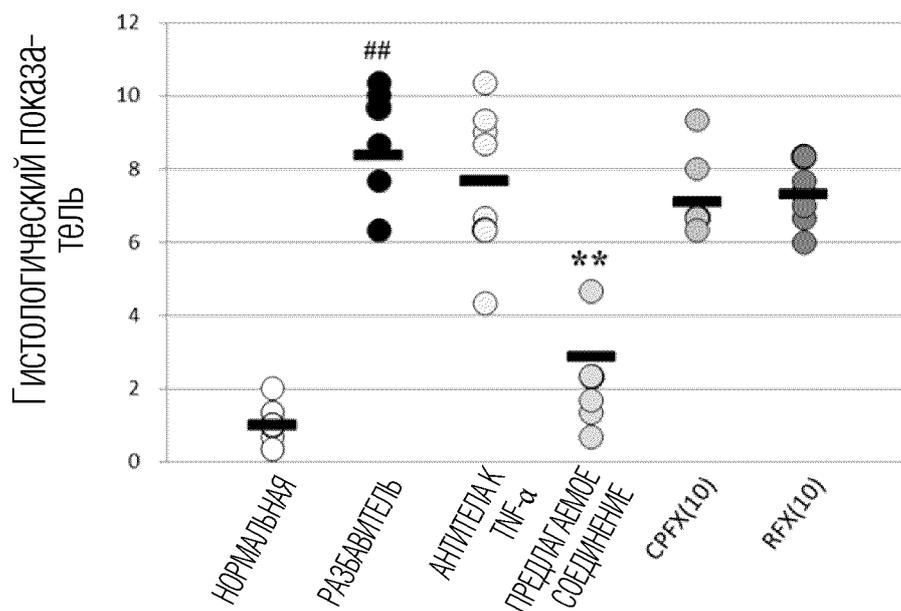
ФИГ. 2



Каждый кружок показывает среднее значение гистологических показателей для 10 мышей. Горизонтальная линия показывает промежуточное значение.
 ##: $P < 0,01$, знаковый ранговый критерий Уилкоксона (сопоставление нормальной и получавшей разбавитель группы)
 **: $P < 0,01$, критерий Ширли Уильямс (сопоставление получавшей разбавитель и получавшей соединение группы)

ФИГ. 3

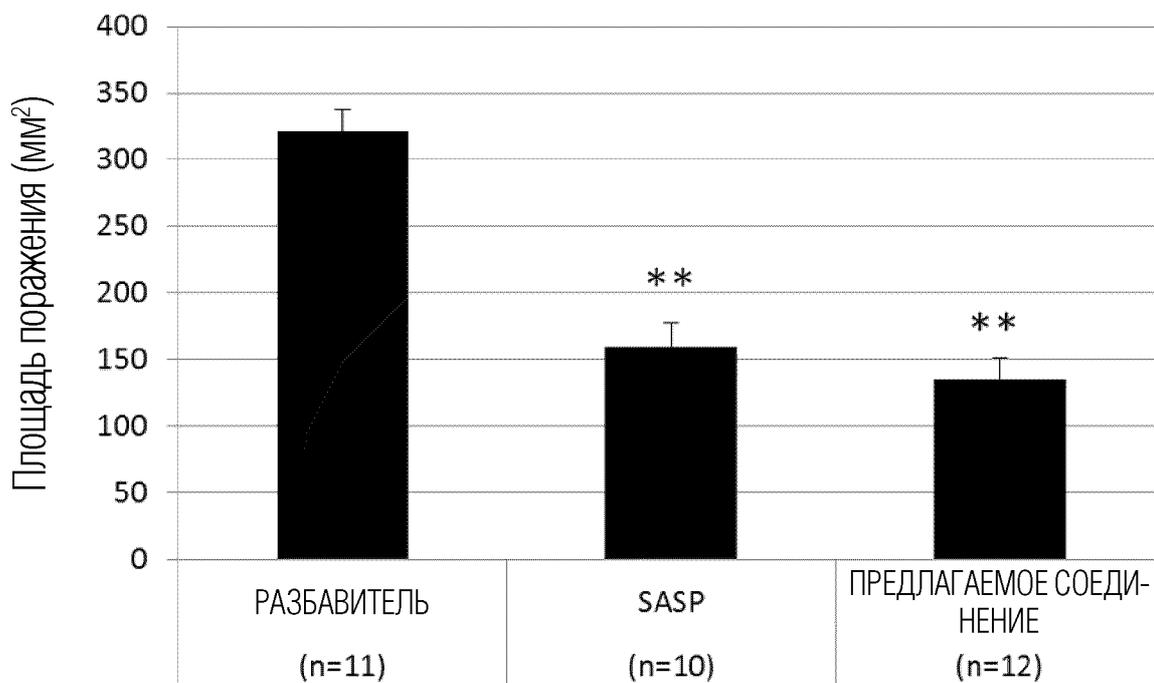
2/5



Каждый кружок показывает среднее значение гистологических показателей для 10 мышей. Горизонтальная линия показывает промежуточное значение.
 ##: $P < 0,01$, знаковый ранговый критерий Уилкоксона (сопоставление нормальной и получавшей разбавитель группы)

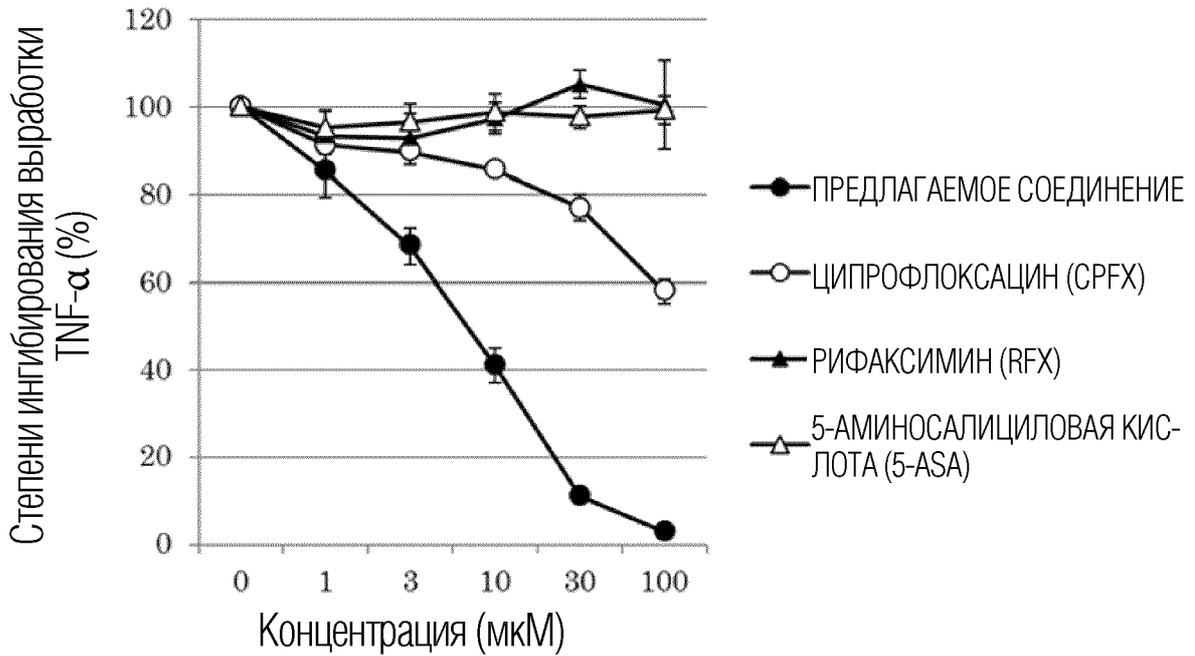
** : $P < 0,01$, критерий Ширли Уильямс (сопоставление получавшей разбавитель и получавшей соединение группы)

ФИГ. 4

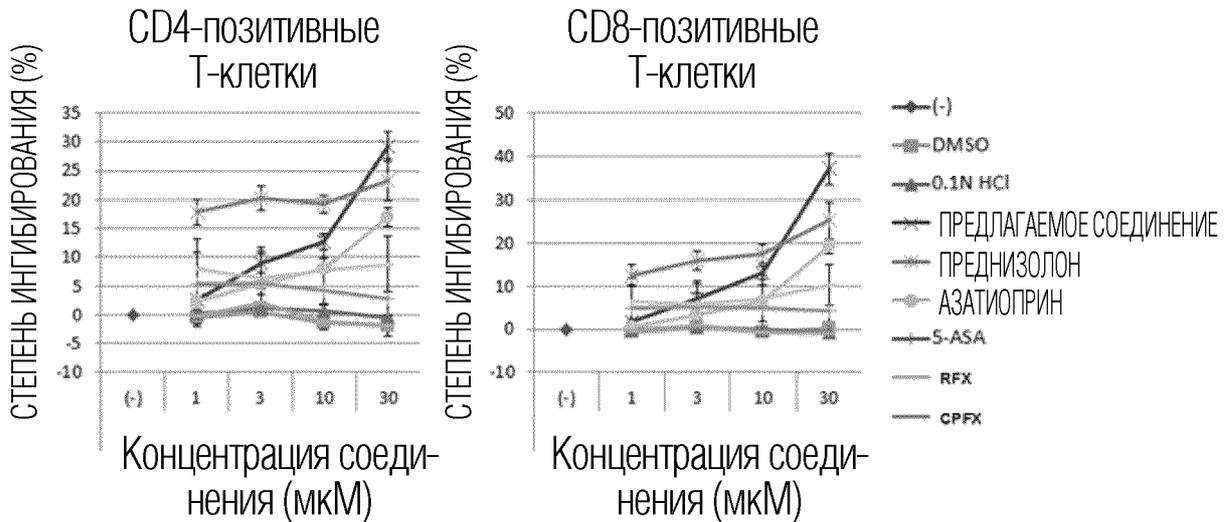


** : $P < 0.01$

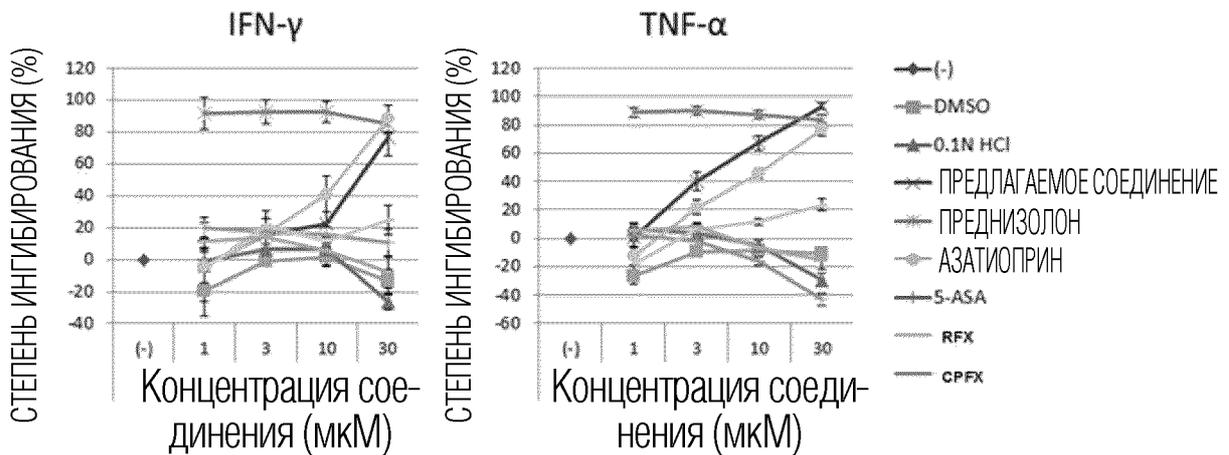
ФИГ. 5



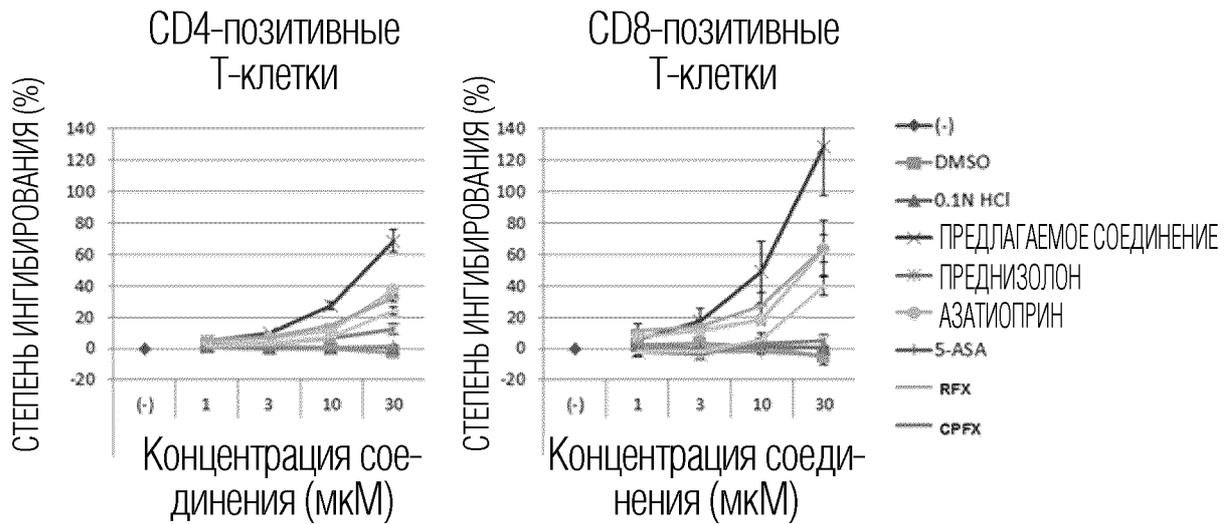
ФИГ. 6



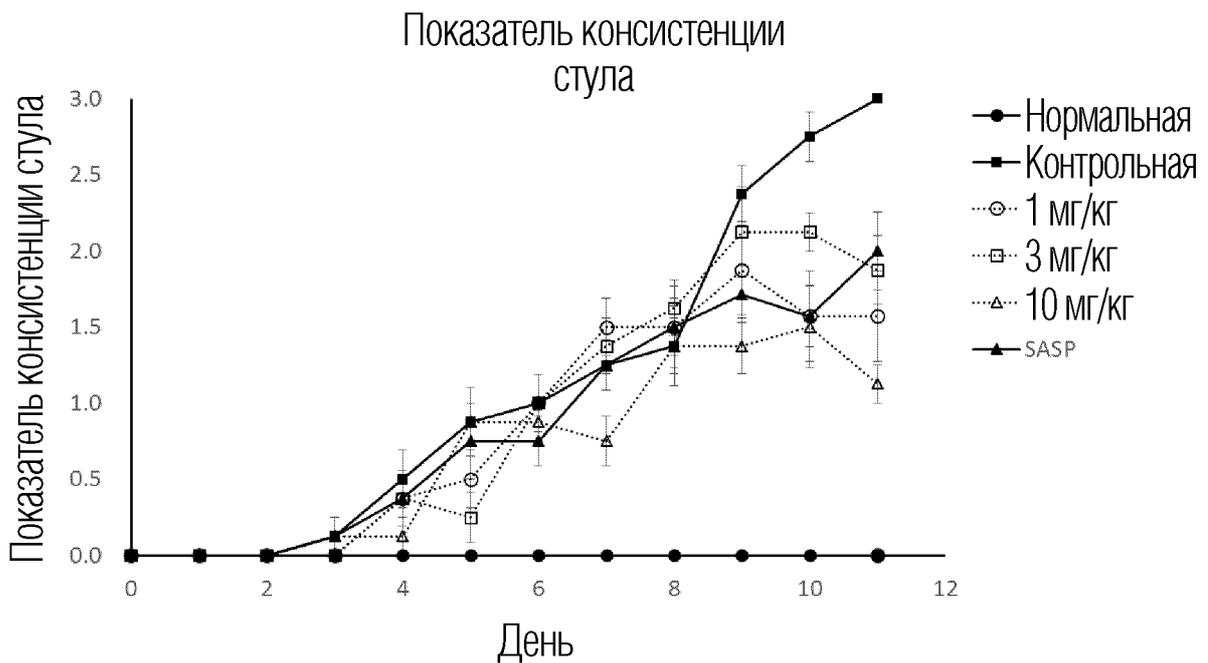
ФИГ. 7



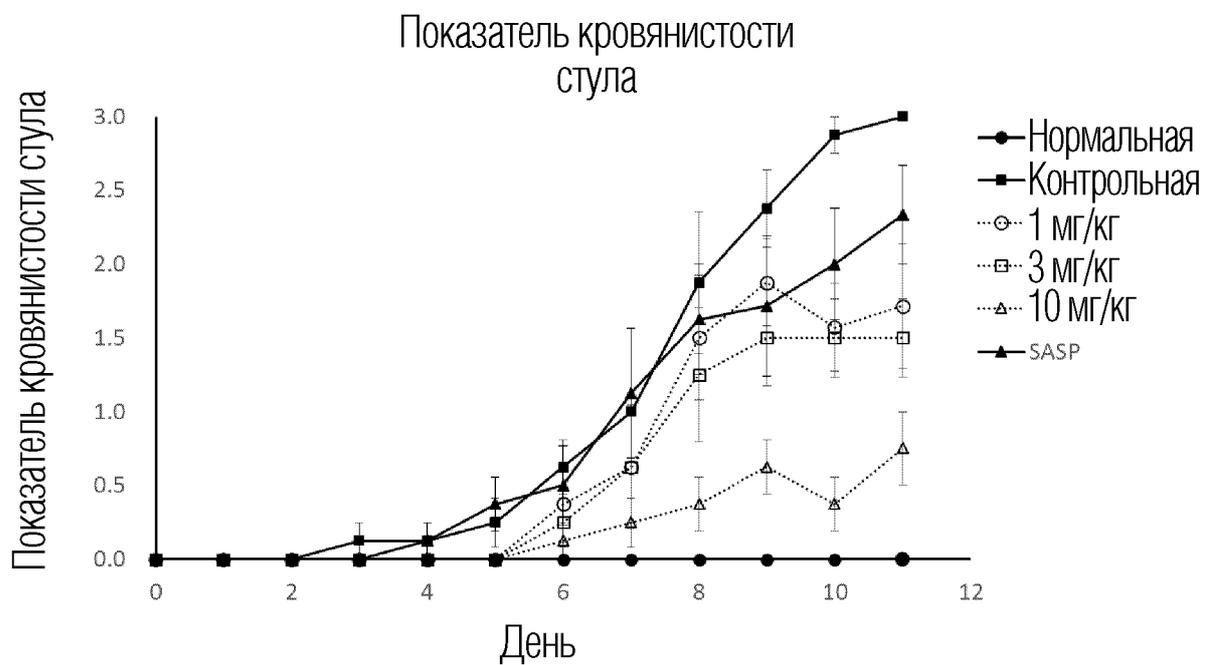
ФИГ. 8



ФИГ. 9



ФИГ. 10



ФИГ. 11

