

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **033619**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2019.11.11**

(51) Int. Cl. *A61K 31/05* (2006.01)  
*A61K 31/16* (2006.01)  
*A61K 47/10* (2006.01)

(21) Номер заявки  
**201790896**

(22) Дата подачи заявки  
**2015.11.24**

---

(54) **ПРОЛЕКАРСТВА ФЕНОЛЬНЫХ АГОНИСТОВ TRPV1**

---

(31) **62/084,515; 14/743,375**

(56) US-B2-7632519  
US-A1-20100152434  
US-A1-20110243884  
US-A1-20080193481  
US-A-4812590  
US-A-4935368

(32) **2014.11.25; 2015.06.18**

(33) **US**

(43) **2017.12.29**

(86) **PCT/US2015/062531**

(87) **WO 2016/086063 2016.06.02**

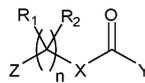
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**КОНСЕНТРИК АНАЛДЖЕСИКС,  
ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:  
**Хасфелд Крейг, Донован Джон Ф. (US)**

(74) Представитель:  
**Строкова О.В. (RU)**

---

(57) В изобретении описаны соединения формулы (I)



(I),

их фармацевтические композиции, а также применение таких соединений для лечения боли.

**033619**

**B1**

**033619**

**B1**

### Перекрестная ссылка

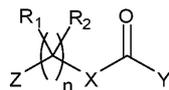
Заявка на данное изобретение испрашивает преимущество предварительной заявки США № 62/084515, поданной 25 ноября 2014 г., и является частичным продолжением патентной заявки США № 14/743375, поданной 18 июня 2015 г., обе из которых включены в настоящее описание посредством ссылки во всей их полноте.

### Уровень техники изобретения

Настоящее изобретение относится к соединениям, фармацевтическим композициям и медикаментам, которые включают такие соединения, а также к способам применения таких соединений для модуляции активности ваниллоидного рецептора с транзиторным рецепторным потенциалом 1-го типа (transient receptor potential vanilloid 1 receptor, TRPV1).

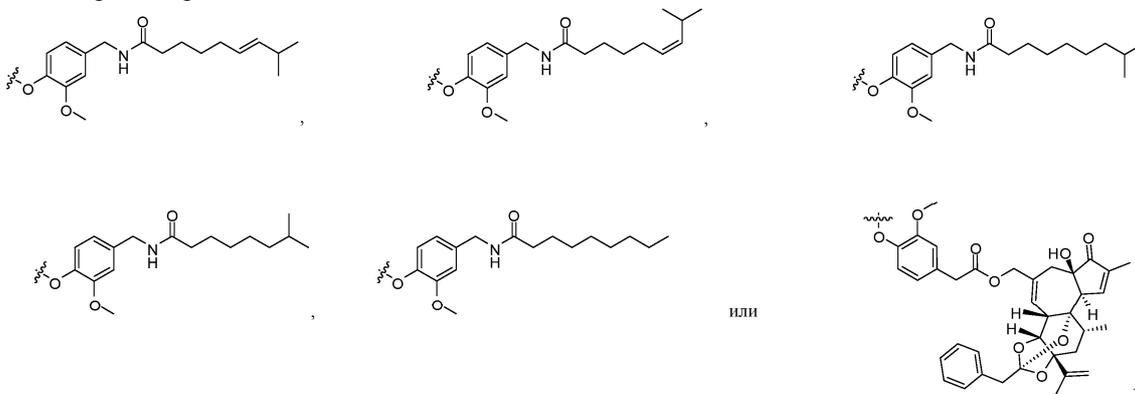
### Сущность изобретения

Один из аспектов настоящего изобретения относится к соединению, имеющему структуру формулы (I)



Формула (I),

в которой Y представляет собой



X представляет собой  $-N(R_5)-$ ;

n представляет собой целое число от 1 до 10;

Z представляет собой  $-NR_3R_4$ ;

$R_5$  представляет собой водород, замещенный или незамещенный  $C_1$ - $C_6$ -алкил или замещенный или незамещенный фенил;

каждый  $R_1$  и  $R_2$  независимо друг от друга представляет собой водород, замещенный или незамещенный  $C_1$ - $C_6$ -алкил, замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный  $-C(O)-C_1$ - $C_6$ -алкил, или две  $R_1$ - или  $R_2$ -группы на соседних атомах углерода вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют замещенную или незамещенную  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкильную группу, или  $R_1$ - и  $R_5$ -группы на соседних атомах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют замещенную или незамещенную  $C_2$ - $C_{10}$ -гетероциклоалкильную группу, в которой по меньшей мере один атом скелетного кольца представляет собой гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы; и

$R_3$  и  $R_4$  независимо друг от друга представляют собой водород, замещенный или незамещенный  $C_1$ - $C_6$ -алкил или замещенный или незамещенный фенил;

замещенная группа замещена одной или более группами, независимо выбранными из  $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкила,  $-OH$ ,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси и галогена, или его фармацевтически приемлемой соли.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I), в котором  $R_3$  представляет собой водород и  $R_4$  представляет собой H или замещенный или незамещенный  $C_1$ - $C_6$ -алкил.

Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (I), в котором  $R_1$ - и  $R_5$ -группы на соседних атомах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют замещенную или незамещенную  $C_2$ - $C_{10}$ -гетероциклоалкильную группу, в которой по меньшей мере один атом скелетного кольца представляет собой гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы.

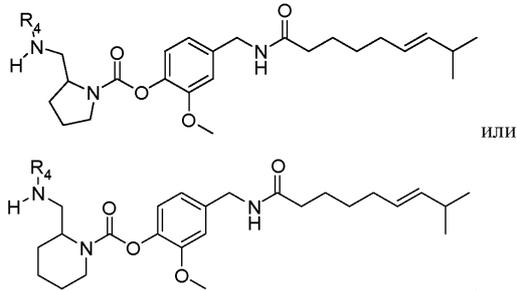
Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (I), в котором  $R_1$ - и  $R_5$ -группы на соседних атомах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют замещенную или незамещенную  $C_2$ - $C_{10}$ -гетероциклоалкильную группу, в которой по меньшей мере один атом скелетного кольца представляет собой гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы.

Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (I), в котором  $C_2$ - $C_{10}$ -гетероциклоалкильная группа представляет собой замещенное или незамещенное пирролидиновое кольцо, замещенное или незамещенное пиперидиновое кольцо или замещенное или незамещенное пипе-

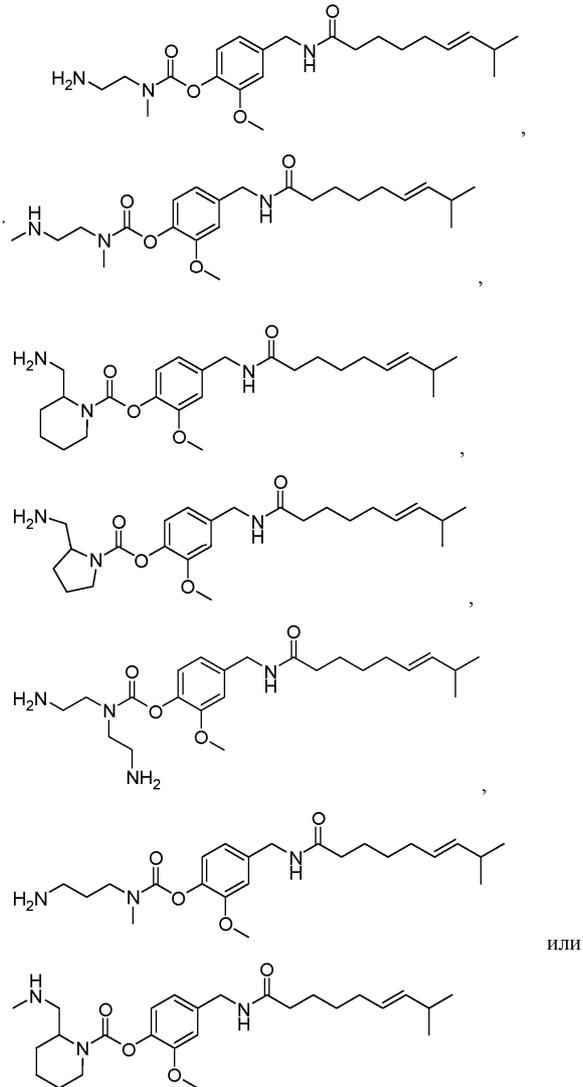
разиновое кольцо.

Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (I), в котором  $C_2$ - $C_{10}$ -гетероциклоалкильная группа представляет собой незамещенное пирролидиновое кольцо, незамещенное пиперидиновое кольцо или незамещенное пиперазиновое кольцо.

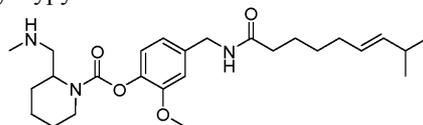
Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (I), имеющему структуру:



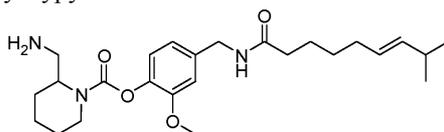
Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (I), имеющему структуру:



Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, имеющему структуру



Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, имеющему структуру



Другой аспект настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции для лечения боли, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый разбавитель, эксципиент или связующий агент.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция составлена для внутривенной инъекции, подкожной инъекции, внутримышечной инъекции, внутривнутрибрюшинной инъекции, пероневральной инъекции, нейраксиальной инъекции, внутрисуставной инъекции, перорального введения или местного введения.

Другой аспект настоящего изобретения относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для лечения боли.

В некоторых вариантах осуществления боль связана с послеоперационной болью, хронической постхирургической болью, нейропатической болью, постгерпетической невралгией, диабетической невропатией, невропатией, связанной с ВИЧ, сложным региональным болевым синдромом, раком, повреждением нерва, химиотерапией рака, вульводинией, травмой, операцией, хронической скелетно-мышечной болью, болью в пояснице, остеоартритом или ревматоидным артритом. В некоторых вариантах осуществления соединения вводят локально, дермально, трансдермально или системно.

#### Подробное описание

Капсаицин, основной ингредиент, который отвечает за горячий едкий вкус перца чили, представляет собой алкалоид, обнаруженный в семействе *Capsicum*. Капсаицин (8-метил-N-ванилил-6-ноненамид) является высокоселективным агонистом ваниллоидного рецептора с транзиторным рецепторным потенциалом 1-го типа (TRPV1, ранее известного как ваниллоидный рецептор 1 (VR1)) - лигандзависимого, неселективного катион-транспортирующего канала. TRPV1 предпочтительно экспрессируется на сенсорных нейронах малого диаметра, особенно на тех А- и С-волокнах, которые специализируются на выявлении болезненных или ядовитых ощущений. TRPV1 реагирует на опасные и неприятные стимулы, включая капсаицин, тепло и внеклеточное закисление, и способен к интеграции сигналов при одновременном действии данных стимулов (Caterina M.J., Julius D. The vanilloid receptor: a molecular gateway to the pain pathway. *Annu Rev Neurosci.* 2001. 24:487-517).

Показано, что TRPV1-агонисты, такие как капсаицин, снижают боль в различных условиях, но их применение связано с различными проблемами. Первоначальными эффектами активации TRPV1-экспрессированных (капсаицин-чувствительных) ноцицепторов являются жжение, гипералгезия, аллодиния и эритема. Однако после длительного воздействия капсаицина в низкой концентрации или одиночного воздействия высококонцентрированного капсаицина или других TRPV1-агонистов сенсорные аксоны малого диаметра становятся менее чувствительными к различным стимулам, включая капсаицин или термические раздражители. Такое длительное воздействие также характеризуется уменьшением болевых реакций. Подобные проявляющиеся на поздних стадиях эффекты капсаицина часто называются "десенситизацией"; они являются основанием для разработки капсаицин-содержащих препаратов для лечения различных болевых синдромов и других состояний. (Bley, K.R. Recent developments in transient receptor potential vanilloid receptor 1 agonist-based therapies. *Expert Opin Investig Drugs.* 2004. 13(11): 1445-1456).

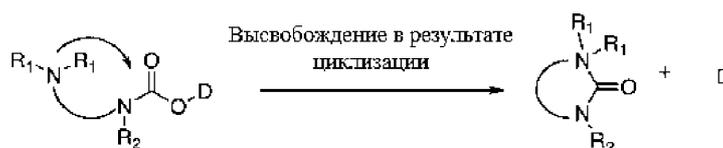
Кроме того, капсаицин и другие TRPV1-агонисты имеют очень ограниченную растворимость в воде, являются чрезвычайно сильными раздражителями, требующими специального оборудования при обращении, и из-за их ограниченной растворимости в воде плохо смешиваются с обычными лекарственными средствами, которые закупаются в виде водных растворов. Поэтому использование неводных препаратов является необходимым для введения значительных количеств капсаицина или других TRPV1-агонистов. Данные составы часто не согласуются с существующими практиками/процедурами, особенно в отношении стерильных водных растворов, используемых в хирургии. Кроме того, из-за способности капсаицина вызывать сильное раздражение, было бы предпочтительнее использовать водорастворимое пролекарство капсаицина, которое минимизировало бы активность капсаицина вплоть до достижения пролекарством желаемого места действия.

Следовательно, было бы желательно обеспечить содержащие TRPV1-агонисты пролекарства с 1) повышенной растворимостью в воде, 2) потенциалом для снижения или задержки жжения, связанного с введением TRPV1-агонистов, и 3) способностью к быстрой доставке (период полувремени доставки TRPV1-агониста менее чем 30 мин) или к доставке с задержкой (период полувремени доставки TRPV1-агониста более чем 30 мин). Дополнительно, желательно использование химических составов/добавок, способных задерживать начало конверсии пролекарства. Кроме того, было бы желательно обеспечить содержащие TRPV1-агонистов пролекарства, которые растворимы в водных стерильных препаратах,

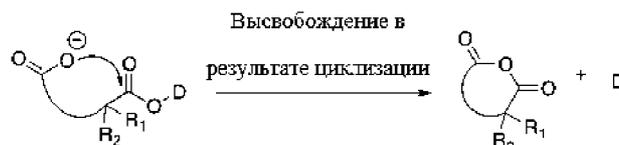
обеспечивая возможность инъекции в предполагаемом месте действия. Наконец, в некоторых случаях желательна доставка другого(их) фармакологически активного(ых) соединения(ий) вместе с пролекарством капсаицина или пролекарством другого TRPV1-агониста, особенно местного анестетика.

Соответственно, описанные в настоящем изобретении соединения относятся к новым водорастворимым пролекарствам TRPV1-агонистов и способам их синтеза и применения. Данные пролекарства, представляющие собой производные TRPV1-агонистов, превращаются в активное исходное соединение под воздействием физиологических условий. Соединения имеют значительно более высокую гидрофильность/растворимость в воде, чем исходные лекарственные средства, и, следовательно, лучше инкорпорируются в обычно используемые водные композиции. Далее, в настоящем изобретении описывается способ повышения водорастворимости капсаицина, его аналогов и других TRPV1-агонистов путем модификации химической структуры исходной молекулы с помощью гидрофильных фрагментов. В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящем изобретении, введение основных групп, способных протонироваться в кислых условиях, увеличивает растворимость TRPV1-пролекарства. В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящем изобретении, введение кислотных групп, способных увеличивать общий гидрофильный характер, увеличивает растворимость TRPV1-пролекарства. Пролекарства, описанные в настоящем изобретении, сконструированы таким образом, что исходное лекарственное средство высвобождается в реакциях циклизации-высвобождения с хорошо определяемыми скоростями после того, как пролекарство доставляется в организм и/или подвергается воздействию определенных физиологических условий. Кинетика химического высвобождения исходного лекарственного средства может обеспечивать два важных свойства: (а) потенциально сниженную и/или отсроченную реакцию жжения из-за предотвращения быстрой доставки болюсной дозы TRPV1-агониста и (б) возможность быстрого или замедленного высвобождения родительского TRPV1-агониста из пролекарства для оптимизации конкретного фармакологического действия/результатов. Такие структурные модификации позволяют соответствовать специальным требованиям к составам или устройствам доставки с тем, чтобы 1) учесть очень низкую растворимость в воде многих TRPV1-агонистов/капсаициноидов и 2) уменьшить реакцию жжения, в ответ на введение TRPV1-агонистов. Кроме того, водорастворимость пролекарств желательна при совместной доставке с другими лекарствами, особенно, при введении нескольких стерильных агентов путем инъекции.

Капсаицин, капсаициноиды или пролекарства других TRPV1-агонистов, описанные в настоящем изобретении, химически модифицированы для контроля скорости, с которой капсаицин, капсаициноид или другой TRPV1-агонист оказывается биодоступен, посредством pH-контролируемых, внутримолекулярных реакций циклизации-высвобождения. В некоторых вариантах осуществления пролекарства TRPV1-агонистов, описанные в настоящем изобретении, имеют пролонгированную стабильность при уровнях pH, подходящих для приготовления фармацевтических составов, но разлагаются *in vivo* в физиологических условиях контролируемым образом. После парентерального введения соединения формулы (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IId), (IIe), (IIee), (IIff), (IIff), (III), (IIIa), (IIIa), (IIIb), (IIIbb), (IIIc), (IIIcc), (IIIdd), (IIIe), (IIIee), (IIIff), (IIIff), (IV), (V) или (VI) превращаются в исходное лекарственное средство (TRPV1-агонист) посредством реакции, контролируемой с помощью реакции циклизации. Скорость, с которой преобразуется пролекарство, определяется реакцией циклизации-освобождения, которая может быть модифицирована добавлением буферов. В некоторых вариантах осуществления буфер обеспечивает временное окно, в течение которого превращение в исходное лекарственное средство значительно замедлено, вплоть до восстановления физиологических условий. В некоторых вариантах осуществления высвобождение исходного лекарственного средства оптимизировано для обеспечения быстрого высвобождения со скоростью, определяемой скоростью высвобождения при реакции внутримолекулярной циклизации. В некоторых вариантах осуществления высвобождение исходного лекарственного средства оптимизировано для обеспечения замедленного высвобождения со скоростью, определяемой скоростью высвобождения при реакции внутримолекулярной циклизации. В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящем изобретении, исходное лекарственное средство высвобождается в ходе реакции внутримолекулярной циклизации, основанной на участии аминогруппы (D = TRPV1-агонист):



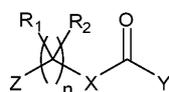
В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящем изобретении, исходное лекарственное средство высвобождается внутримолекулярной циклизацией, основанной на участии карбоксилата (D = TRPV1-агонист):



В некоторых вариантах осуществления скорость циклизации ( $t_{1/2}$ ) при 37°C, pH 7,4 составляет от 10 с до 10 ч. В некоторых вариантах осуществления скорость циклизации ( $t_{1/2}$ ) при 37°C, pH 7,4 составляет от 10 с до 1 ч. В некоторых вариантах осуществления скорость циклизации ( $t_{1/2}$ ) при 37°C, pH 7,4 составляет от 10 с до 30 мин. В некоторых вариантах осуществления скорость циклизации ( $t_{1/2}$ ) при 37°C, pH 7,4 составляет от 1 мин до 10 ч. В некоторых вариантах осуществления скорость циклизации ( $t_{1/2}$ ) при 37°C, pH 7,4 составляет от 1 до 30 мин. В некоторых вариантах осуществления скорость циклизации ( $t_{1/2}$ ) при 37°C, pH 7,4 составляет от 2 до 30 мин. В некоторых вариантах осуществления скорость циклизации ( $t_{1/2}$ ) при 37°C, pH 7,4 составляет от 5 до 30 мин. В некоторых вариантах осуществления скорость циклизации ( $t_{1/2}$ ) при 37°C, pH 7,4 составляет от 2 до 15 мин. В некоторых вариантах осуществления скорость циклизации ( $t_{1/2}$ ) при 37°C, pH 7,4 составляет от 5 до 15 мин. В некоторых вариантах осуществления скорость циклизации ( $t_{1/2}$ ) при 37°C, pH 7,4 составляет от 15 мин до 2 ч. В некоторых вариантах осуществления скорость циклизации ( $t_{1/2}$ ) при 37°C, pH 7,4 составляет от 15 мин до 1,5 ч. В некоторых вариантах осуществления скорость циклизации ( $t_{1/2}$ ) при 37°C, pH 7,4 составляет от 15 мин до 1 ч. В некоторых вариантах осуществления скорость циклизации ( $t_{1/2}$ ) при 37°C, pH 7,4 составляет от 30 мин до 2 ч. В некоторых вариантах осуществления скорость циклизации ( $t_{1/2}$ ) при 37°C, pH 7,4 составляет от 30 мин до 1,5 ч. В некоторых вариантах осуществления скорость циклизации ( $t_{1/2}$ ) при 37°C, pH 7,4 составляет от 30 мин до 1 ч. В некоторых вариантах осуществления скорость циклизации ( $t_{1/2}$ ) при 37°C, pH 7,4 составляет от 1 до 4 ч. В некоторых вариантах осуществления скорость циклизации ( $t_{1/2}$ ) при 37°C, pH 7,4 составляет от 1 до 3 ч. В некоторых вариантах осуществления скорость циклизации ( $t_{1/2}$ ) при 37°C, pH 7,4 составляет от 1 до 2 ч. В некоторых вариантах осуществления скорость циклизации ( $t_{1/2}$ ) при 37°C, pH 7,4 составляет от 2 до 10 ч. В некоторых вариантах осуществления скорость циклизации ( $t_{1/2}$ ) при 37°C, pH 7,4 составляет от 2 до 6 ч. В некоторых вариантах осуществления скорость циклизации ( $t_{1/2}$ ) при 37°C, pH 7,4 составляет от 2 до 4 ч. В некоторых вариантах осуществления скорость циклизации ( $t_{1/2}$ ) при 37°C, pH 7,4 составляет от 2 до 3 ч. В некоторых вариантах осуществления скорость циклизации ( $t_{1/2}$ ) при 37°C, pH 7,4 составляет от 3 до 5 ч. В некоторых вариантах осуществления скорость циклизации ( $t_{1/2}$ ) при 37°C, pH 7,4 составляет от 4 до 6 ч. В некоторых вариантах осуществления скорость циклизации ( $t_{1/2}$ ) при 37°C, pH 7,4 составляет от 5 до 7 ч. В некоторых вариантах осуществления скорость циклизации ( $t_{1/2}$ ) при 37°C, pH 7,4 составляет от 6 до 8 ч. В некоторых вариантах осуществления скорость циклизации ( $t_{1/2}$ ) при 37°C, pH 7,4 составляет от 7 до 9 ч. В некоторых вариантах осуществления скорость циклизации ( $t_{1/2}$ ) при 37°C, pH 7,4 составляет от 8 до 10 ч.

Соединения.

Один из аспектов настоящего изобретения относится к соединению, имеющему структуру формулы (I)



Формула (I),

где Y представляет собой фенольный агонист TRPV1, где атом водорода фенольной гидроксильной группы замещен ковалентной связью с  $-C(O)-X-(C(R_1)(R_2))_n-Z$ ;

X представляет собой  $-C(R_1)(R_2)-$ ,  $-O-$ ,  $-N(R_5)-$  или  $-S-$ ;

n является целым числом, имеющим значение от 1 до 10;

Z представляет собой  $-NR_3R_4$  или  $-CO_2H$ ;

$R_5$  представляет собой водород, замещенный или незамещенный алкил или замещенный или незамещенный арил;

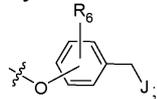
каждый из  $R_1$  и  $R_2$  независимо друг от друга представляет собой водород, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный ацил или две  $R_1$ - или  $R_2$ -группы на соседних атомах углерода вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют замещенную или незамещенную циклоалкильную группу, или  $R_1$ - и  $R_5$ -группы на соседних атомах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют замещенную или незамещенную гетероциклоалкильную группу; а также

$R_3$  и  $R_4$  независимо друг от друга представляют собой водород, замещенный или незамещенный алкил или замещенный или незамещенный арил,

или к его фармацевтически приемлемой соли, фармацевтически приемлемому сольвату или гидрату.

Для любого и всех вариантов осуществления заместители выбирают из числа подмножеств перечисленных альтернатив. Например, некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (I), где Z представляет собой  $-NR_3R_4$ . Другие варианты осуществления относятся к соединению формулы (I), где Z представляет собой  $-CO_2H$ .

Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (I), где



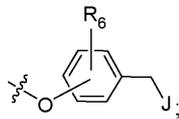
Y представляет собой

$R_6$  независимо выбран из водорода, галогена,  $-CN$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(CH_3)$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-OH$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2$ -алкила,  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NH$ (алкила),  $-C(=O)N$ (алкила) $_2$ ,  $-S(=O)_2NH_2$ ,  $-S(=O)_2NH$ (алкила),  $-S(=O)_2N$ (алкила) $_2$ , алкила, циклоалкила, фторалкила, гетероалкила, алкокси, фторалкокси, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, арилокси, алкилтио, арилтио, алкилсульфоксида, арилсульфоксида, алкилсульфона и арилсульфона;

J представляет собой  $-NHC(O)R_7$  или  $R-C(O)OR_7$ ;

$R_7$  представляет собой замещенный или незамещенный алкил.

Другой вариант осуществления относится к соединению формулы (I), где



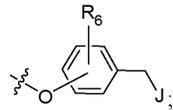
Y представляет собой

$R_6$  независимо выбран из водорода, галогена,  $-CN$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(CH_3)$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-OH$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2$ -алкила,  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NH$ (алкила),  $-C(=O)N$ (алкила) $_2$ ,  $-S(=O)_2NH_2$ ,  $-S(=O)_2NH$ (алкила),  $-S(=O)_2N$ (алкила) $_2$ , алкила, циклоалкила, фторалкила, гетероалкила, алкокси, фторалкокси, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, арилокси, алкилтио, арилтио, алкилсульфоксида, арилсульфоксида, алкилсульфона и арилсульфона;

J представляет собой  $-NHC(O)R_7$  или  $R-C(O)OR_7$ ;

$R_7$  представляет собой незамещенный алкил или алкил, замещенный одной или более группами, выбранными из галогена,  $-CN$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(CH_3)$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-OH$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2$ -алкила,  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NH$ (алкила),  $-C(=O)N$ (алкила) $_2$ ,  $-S(=O)_2NH_2$ ,  $S(=O)_2NH$ (алкила),  $-S(=O)_2N$ (алкила) $_2$ , алкила, циклоалкила, фторалкила, гетероалкила, алкокси, фторалкокси, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, арилокси, алкилтио, арилтио, алкилсульфоксида, арилсульфоксида, алкилсульфона и арилсульфона.

Другой вариант осуществления относится к соединению формулы (I), где



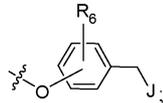
Y представляет собой

$R_6$  представляет собой алкокси;

J представляет собой  $-NHC(O)R_7$  или  $R-C(O)OR_7$ ;

$R_7$  представляет собой незамещенный алкил или алкил, замещенный одной или более группами, выбранными из галогена,  $-CN$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(CH_3)$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-OH$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2$ -алкила,  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NH$ (алкила),  $-C(=O)N$ (алкила) $_2$ ,  $-S(=O)_2NH_2$ ,  $S(=O)_2NH$ (алкила),  $-S(=O)_2N$ (алкила) $_2$ , алкила, циклоалкила, фторалкила, гетероалкила, алкокси, фторалкокси, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, арилокси, алкилтио, арилтио, алкилсульфоксида, арилсульфоксида, алкилсульфона и арилсульфона.

Другой вариант осуществления относится к соединению формулы (I), где



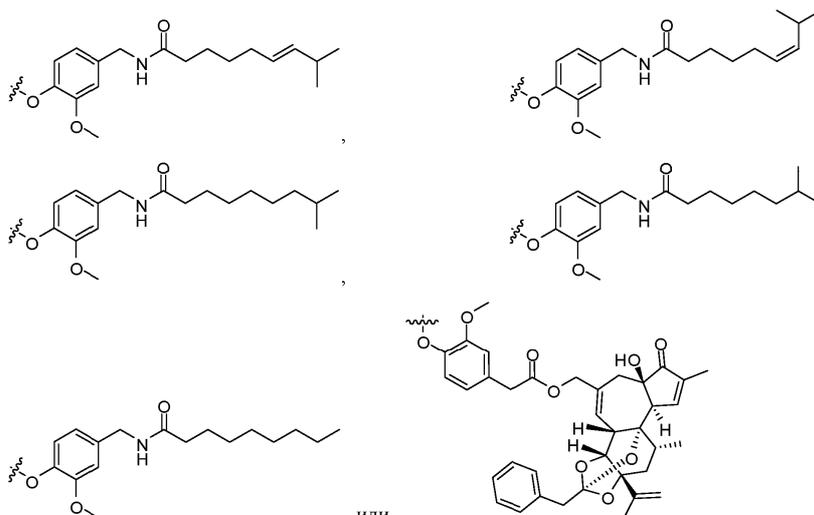
Y представляет собой

$R_6$  представляет собой алкокси;

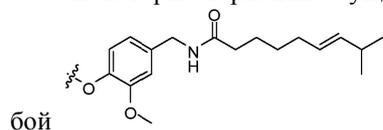
J представляет собой  $-NHC(O)R_7$  или  $R-C(O)OR_7$ ;

$R_7$  представляет собой незамещенный алкил.

Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (I), где Y представляет собой

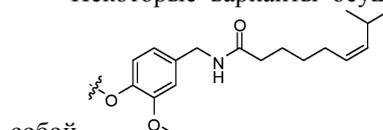


или  
Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (I), где Y представляет собой



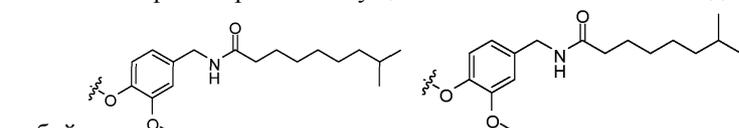
бой

Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (I), где Y представляет собой



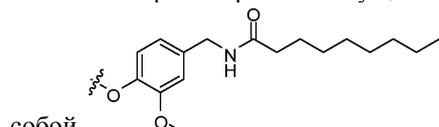
собой

Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (I), где Y представляет собой



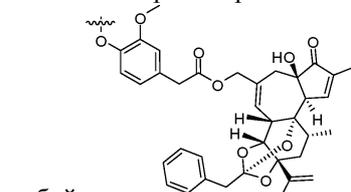
собой

Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (I), где Y представляет собой



собой

Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (I), где Y представляет собой



собой

Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (I), где X представляет собой -O-. Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (I), где X представляет собой -S-. Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (I), где X представляет собой -C(R<sub>1</sub>)(R<sub>2</sub>)-. Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (I), где X представляет собой -C(R<sub>1</sub>)(R<sub>2</sub>)- и R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> независимо друг от друга представляют собой водород, замещенный или незамещенный алкил или замещенный или незамещенный арил. Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (I), где X представляет собой -CH<sub>2</sub>-. Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (I), где X представляет собой -CH(CH<sub>3</sub>)-. Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (I), где X представляет собой -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-. Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (I), где X представляет собой -C(R<sub>2</sub>)(R<sub>1</sub>)- и две R<sub>1</sub>- или R<sub>2</sub>-группы на соседних атомах углерода вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют замещенную или незамещенную циклоалкильную группу. Некоторые варианты осуществ-



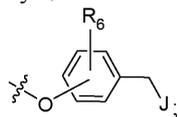
R<sub>1</sub>- или R<sub>2</sub>-группы на соседних атомах углерода вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют замещенную или незамещенную циклоалкильную группу, или R<sub>1</sub>- и R<sub>5</sub>-группы на соседних атомах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют замещенную или незамещенную гетероциклоалкильную группу;

R<sub>3</sub> и R<sub>4</sub> независимо друг от друга представляют собой водород, замещенный или незамещенный алкил или замещенный или незамещенный арил; а также

n является целым числом, имеющим значение от 2 до 10,,

или к его фармацевтически приемлемой соли, фармацевтически приемлемому сольвату или гидрату.

Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (II), где



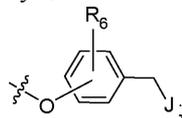
Y представляет собой

R<sub>6</sub> независимо выбран из водорода, галогена, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NH(CH<sub>3</sub>), -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OH, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>-алкила, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NH(алкила), -C(=O)N(алкила)<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NH(алкила), -S(=O)<sub>2</sub>N(алкила)<sub>2</sub>, алкила, циклоалкила, фторалкила, гетероалкила, алкокси, фторалкокси, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, арилокси, алкилтио, арилтио, алкилсульфоксида, арилсульфоксида, алкилсульфона и арилсульфона;

J представляет собой -NHC(O)R<sub>7</sub> или R-C(O)OR<sub>7</sub>;

R<sub>7</sub> представляет собой замещенный или незамещенный алкил.

Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (II), где



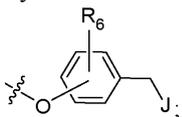
Y представляет собой

R<sub>6</sub> независимо выбран из водорода, галогена, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NH(CH<sub>3</sub>), -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OH, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>-алкила, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NH(алкила), -C(=O)N(алкила)<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NH(алкила), -S(=O)<sub>2</sub>N(алкила)<sub>2</sub>, алкила, циклоалкила, фторалкила, гетероалкила, алкокси, фторалкокси, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, арилокси, алкилтио, арилтио, алкилсульфоксида, арилсульфоксида, алкилсульфона и арилсульфона;

J представляет собой -NHC(O)R<sub>7</sub> или R-C(O)OR<sub>7</sub>;

R<sub>7</sub> представляет собой незамещенный алкил или алкил, замещенный одной или более группами, выбранными из галогена, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NH(CH<sub>3</sub>), -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OH, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>-алкила, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NH(алкила), -C(=O)N(алкила)<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NH(алкила), -S(=O)<sub>2</sub>N(алкила)<sub>2</sub>, алкила, циклоалкила, фторалкила, гетероалкила, алкокси, фторалкокси, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, арилокси, алкилтио, арилтио, алкилсульфоксида, арилсульфоксида, алкилсульфона и арилсульфона.

Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (II), где



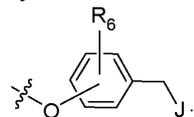
Y представляет собой

R<sub>6</sub> представляет собой алкокси;

J представляет собой -NHC(O)R<sub>7</sub> или -C(O)OR<sub>7</sub>;

R<sub>7</sub> представляет собой незамещенный алкил или алкил, замещенный одной или более группами, выбранными из галогена, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NH(CH<sub>3</sub>), -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OH, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>-алкила, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NH(алкила), -C(=O)N(алкила)<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NH(алкила), -S(=O)<sub>2</sub>N(алкила)<sub>2</sub>, алкила, циклоалкила, фторалкила, гетероалкила, алкокси, фторалкокси, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, арилокси, алкилтио, арилтио, алкилсульфоксида, арилсульфоксида, алкилсульфона и арилсульфона.

Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (II), где



Y представляет собой

R<sub>6</sub> представляет собой алкокси;

J представляет собой -NHC(O)R<sub>7</sub> или -C(O)OR<sub>7</sub>;

R<sub>7</sub> представляет собой незамещенный алкил.







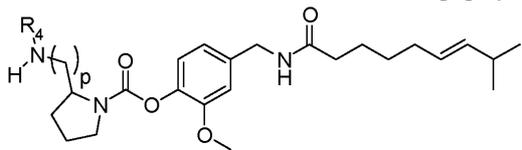


ное или незамещенное пиперазиновое кольцо.

Другой вариант осуществления любого из вышеупомянутых вариантов осуществления изобретения относится к соединению формулы (IIa), где  $R_3$  и  $R_4$  независимо представляют собой водород или замещенный или незамещенный алкил. Другой вариант осуществления любого из вышеупомянутых вариантов осуществления изобретения относится к соединению формулы (IIa), где  $R_3$  и  $R_4$  независимо представляют собой водород или метил. Другой вариант осуществления любого из вышеупомянутых вариантов осуществления изобретения относится к соединению формулы (IIa), где каждый из  $R_3$  и  $R_4$  представляет собой водород. Другой вариант осуществления любого из вышеупомянутых вариантов осуществления изобретения относится к соединению формулы (IIa), где  $R_3$  представляет собой водород или  $R_4$  представляет собой метил.

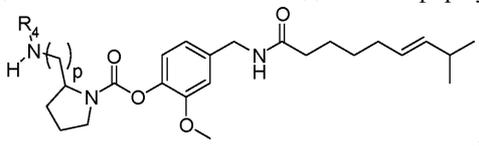
Другой вариант осуществления любого из вышеупомянутых вариантов осуществления изобретения относится к соединению формулы (IIa), где  $p$  равно 1. Другой вариант осуществления любого из вышеупомянутых вариантов осуществления изобретения относится к соединению формулы (IIa), где  $p$  равно 2. Другой вариант осуществления любого из вышеупомянутых вариантов осуществления изобретения относится к соединению формулы (IIa), где  $p$  равно 3. Другой вариант осуществления любого из вышеупомянутых вариантов осуществления изобретения относится к соединению формулы (IIa), где  $p$  равно 4. Другой вариант осуществления любого из вышеупомянутых вариантов осуществления изобретения относится к соединению формулы (IIa), где  $p$  равно 5. Другой вариант осуществления любого из вышеупомянутых вариантов осуществления изобретения относится к соединению формулы (IIa), где  $p$  равно 6. Другой вариант осуществления любого из вышеупомянутых вариантов осуществления изобретения относится к соединению формулы (IIa), где  $p$  равно 7. Другой вариант осуществления любого из вышеупомянутых вариантов осуществления изобретения относится к соединению формулы (IIa), где  $p$  равно 8. Другой вариант осуществления любого из вышеупомянутых вариантов осуществления изобретения относится к соединению формулы (IIa), где  $p$  равно 9.

Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (IIa), имеющему структуру



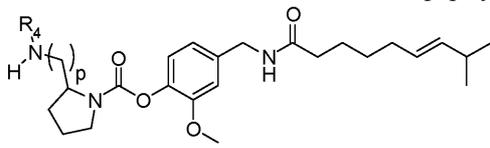
в которой  $R_4$  представляет собой водород или метил;  
 $p$  является целым числом, имеющим значение от 1 до 9.

Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (IIa), имеющему структуру



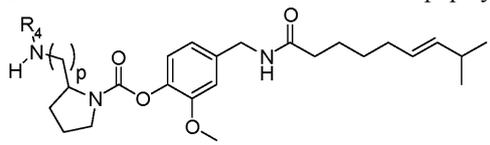
в которой  $R_4$  представляет собой водород или метил;  
 $p$  является целым числом, имеющим значение от 1 до 2.

Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (IIa), имеющему структуру



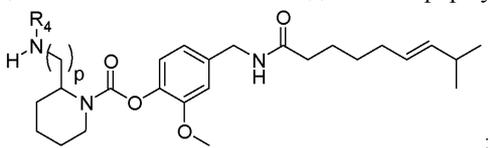
в которой  $R_4$  представляет собой водород или метил;  
 $p$  равно 1.

Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (IIa), имеющему структуру



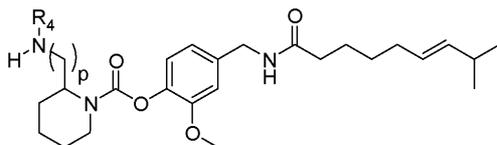
в которой  $R_4$  представляет собой водород или метил;  
 $p$  равно 2.

Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (IIa), имеющему структуру



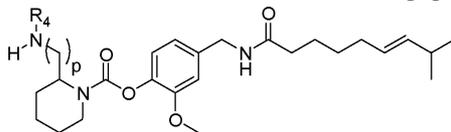
в которой  $R_4$  представляет собой водород или метил;  
 $p$  является целым числом, имеющим значение от 1 до 9.

Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (IIa), имеющему структуру



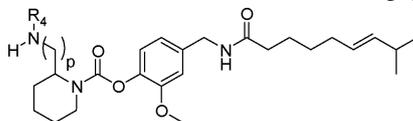
в которой  $R_4$  представляет собой водород или метил;  
 $p$  является целым числом, имеющим значение от 1 до 2.

Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (IIa), имеющему структуру



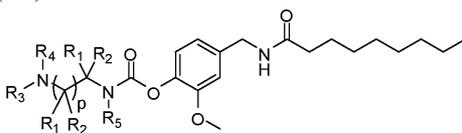
в которой  $R_4$  представляет собой водород или метил;  
 $p$  равно 1.

Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (IIa), имеющему структуру



в которой  $R_4$  представляет собой водород или метил;  
 $p$  равно 2.

Другой вариант осуществления, описанный в настоящем изобретении, относится к соединению, имеющему структуру формулы (IIb)



Формула (IIb);

где  $R_5$  представляет собой водород, замещенный или незамещенный алкил или замещенный или незамещенный арил;

каждый из  $R_1$  и  $R_2$  независимо друг от друга представляет собой водород, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный ацил, или две  $R_1$ - или  $R_2$ -группы на соседних атомах углерода вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют замещенную или незамещенную циклоалкильную группу, или  $R_1$ - и  $R_5$ -группы на соседних атомах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют замещенную или незамещенную гетероциклоалкильную группу;

$R_3$  и  $R_4$  независимо друг от друга представляют собой водород, замещенный или незамещенный алкил или замещенный или незамещенный арил; а также

$p$  является целым числом, имеющим значение от 1 до 9,

или к его фармацевтически приемлемой соли, фармацевтически приемлемому сольвату или гидрату.

Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (IIb), где  $R_5$  представляет собой H. Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (IIb), где  $R_5$  представляет собой замещенный или незамещенный алкил. Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (IIb), где  $R_5$  представляет собой незамещенный алкил. Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (IIb), где  $R_5$  представляет собой замещенный алкил. Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (IIb), где  $R_5$  представляет собой замещенный или незамещенный арил. Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (IIb), где  $R_5$  представляет собой замещенный фенил. Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (IIb), где  $R_5$  представляет собой незамещенный фенил. Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (IIb), где  $R_5$  представляет собой  $-CH_3$ . Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (IIb), где  $R_5$  представляет собой  $-CH_2CH_3$ . Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (IIb), где  $R_5$  представляет собой  $-CH_2CH_2NH_2$ . Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (IIb), где  $R_5$  представляет собой  $-CH_2CH_2NH$ (алкил). Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (IIb), где  $R_5$  представляет собой  $-CH_2CH_2NH(CH_3)$ .

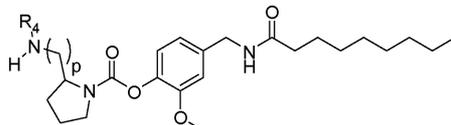
Другой вариант осуществления любого из вышеупомянутых вариантов осуществления изобретения относится к соединению формулы (IIb), где каждый из  $R_1$  и  $R_2$  независимо представляет собой водород,





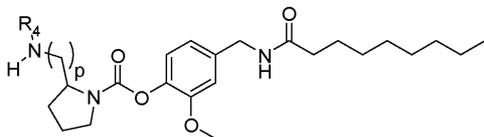
упомянутых вариантов осуществления изобретения относится к соединению формулы (Ibb), где  $p$  равно 4. Другой вариант осуществления любого из вышеупомянутых вариантов осуществления изобретения относится к соединению формулы (Ibb), где  $p$  равно 5. Другой вариант осуществления любого из вышеупомянутых вариантов осуществления изобретения относится к соединению формулы (Ibb), где  $p$  равно 6. Другой вариант осуществления любого из вышеупомянутых вариантов осуществления изобретения относится к соединению формулы (Ibb), где  $p$  равно 7. Другой вариант осуществления любого из вышеупомянутых вариантов осуществления изобретения относится к соединению формулы (Ibb), где  $p$  равно 8. Другой вариант осуществления любого из вышеупомянутых вариантов осуществления изобретения относится к соединению формулы (Ibb), где  $p$  равно 9.

Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (Ibb), имеющему структуру



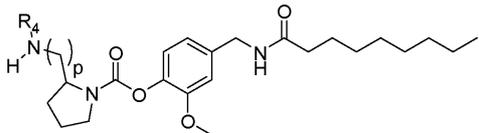
в которой  $R_4$  представляет собой водород или метил;  
 $p$  является целым числом, имеющим значение от 1 до 9.

Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (Ibb), имеющему структуру



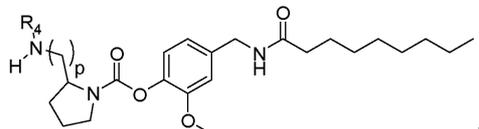
в которой  $R_4$  представляет собой водород или метил;  
 $p$  является целым числом, имеющим значение от 1 до 2.

Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (Ibb), имеющему структуру



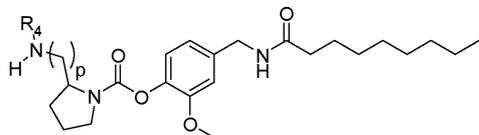
в которой  $R_4$  представляет собой водород или метил;  
 $p$  равно 1.

Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (Ibb), имеющему структуру



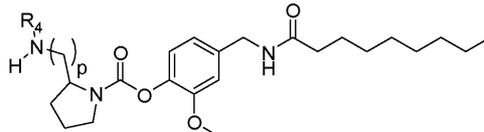
в которой  $R_4$  представляет собой водород или метил;  
 $p$  равно 2.

Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (Ibb), имеющему структуру



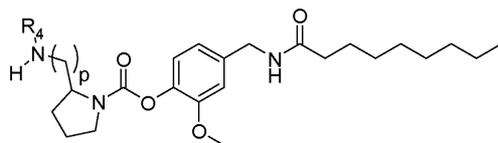
в которой  $R_4$  представляет собой водород или метил;  
 $p$  является целым числом, имеющим значение от 1 до 9.

Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (Ibb), имеющему структуру



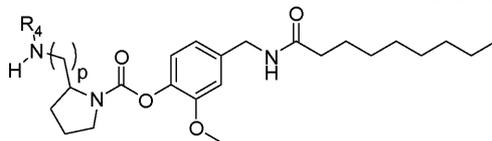
в которой  $R_4$  представляет собой водород или метил;  
 $p$  является целым числом, имеющим значение от 1 до 2.

Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (Ibb), имеющему структуру



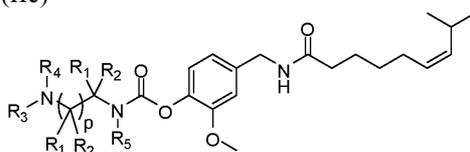
в которой  $R_4$  представляет собой водород или метил;  
 $p$  равно 1.

Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (Ibb), имеющему структуру



в которой  $R_4$  представляет собой водород или метил;  
 $p$  равно 2.

Другой вариант осуществления, описанный в настоящем изобретении, относится к соединению, имеющему структуру формулы (Ic)



Формула (Ic);

где  $R_5$  представляет собой водород, замещенный или незамещенный алкил или замещенный или незамещенный арил;

каждый из  $R_1$  и  $R_2$  независимо друг от друга представляет собой водород, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный ацил, или две  $R_1$ - или  $R_2$ -группы на соседних атомах углерода вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют замещенную или незамещенную циклоалкильную группу, или  $R_1$ - и  $R_5$ -группы на соседних атомах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют замещенную или незамещенную гетероциклоалкильную группу;

$R_3$  и  $R_4$  независимо друг от друга представляют собой водород, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный арил; а также

$p$  является целым числом, имеющим значение от 1 до 9, или к его фармацевтически приемлемой соли, фармацевтически приемлемому сольвату или гидрату.

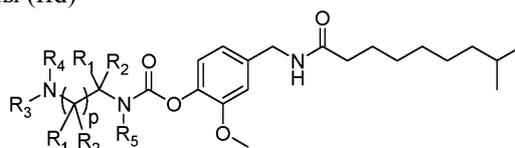
Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (Ic), где  $R_5$  представляет собой H. Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (Ic), где  $R_5$  представляет собой замещенный или незамещенный алкил. Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (Ic), где  $R_5$  представляет собой незамещенный алкил. Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (Ic), где  $R_5$  представляет собой замещенный алкил. Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (Ic), где  $R_5$  представляет собой замещенный арил. Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (Ic), где  $R_5$  представляет собой замещенный фенил. Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (Ic), где  $R_5$  представляет собой незамещенный фенил. Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (Ic), где  $R_5$  представляет собой  $-CH_3$ . Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (Ic), где  $R_5$  представляет собой  $-CH_2CH_3$ . Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (Ic), где  $R_5$  представляет собой  $-CH_2CH_2NH_2$ . Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (Ic), где  $R_5$  представляет собой  $-CH_2CH_2NH$ (алкил). Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (Ic), где  $R_5$  представляет собой  $-CH_2CH_2NH(CH_3)$ .

Другой вариант осуществления любого из вышеупомянутых вариантов осуществления изобретения относится к соединению формулы (Ic), где каждый из  $R_1$  и  $R_2$  независимо друг от друга представляют собой водород, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный арил. Другой вариант осуществления любого из вышеупомянутых вариантов осуществления изобретения относится к соединению формулы (Ic), где каждый из  $R_1$  и  $R_2$  представляют собой водород или замещенный или незамещенный алкил. Другой вариант осуществления любого из вышеупомянутых вариантов осуществления изобретения относится к соединению формулы (Ic), где каждый из  $R_1$  и  $R_2$  представляют собой водород. Другой вариант осуществления любого из вышеупомянутых вариантов осуществления изобретения относится к соединению формулы (Ic), где каждый из  $R_1$  и  $R_2$  независимо друг от друга представляют собой водород или замещенный или незамещенный алкил. Другой вариант осуществления любого из вышеупомянутых вариантов осуществления изобретения относится к соединению





Другой вариант осуществления, описанный в настоящем изобретении, относится к соединению, имеющему структуру формулы (IIд)



Формула (IIд);

где  $R_5$  представляет собой водород, замещенный или незамещенный алкил или замещенный или незамещенный арил;

каждый из  $R_1$  и  $R_2$  независимо друг от друга представляет собой водород, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный ацил, или две  $R_1$ - или  $R_2$ -группы на соседних атомах углерода вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют замещенную или незамещенную циклоалкильную группу, или  $R_1$ - и  $R_5$ -группы на соседних атомах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют замещенную или незамещенную гетероциклоалкильную группу;

$R_3$  и  $R_4$  независимо друг от друга представляют собой водород, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный арил; а также

$r$  является целым числом, имеющим значение от 1 до 9,

или к его фармацевтически приемлемой соли, фармацевтически приемлемому сольвату или гидрату.

Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (IIд), где  $R_5$  представляет собой H. Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (IIд), где  $R_5$  представляет собой замещенный или незамещенный алкил. Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (IIд), где  $R_5$  представляет собой незамещенный алкил. Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (IIд), где  $R_5$  представляет собой замещенный алкил. Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (IIд), где  $R_5$  представляет собой замещенный или незамещенный арил. Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (IIд), где  $R_5$  представляет собой замещенный фенил. Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (IIд), где  $R_5$  представляет собой незамещенный фенил. Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (IIд), где  $R_5$  представляет собой  $-CH_3$ . Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (IIд), где  $R_5$  представляет собой  $-CH_2CH_3$ . Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (IIд), где  $R_5$  представляет собой  $-CH_2CH_2NH_2$ . Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (IIд), где  $R_5$  представляет собой  $-CH_2CH_2NH$ (алкил). Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (IIд), где  $R_5$  представляет собой  $-CH_2CH_2NH(CH_3)$ .

Другой вариант осуществления любого из вышеупомянутых вариантов осуществления изобретения относится к соединению формулы (IIд), где каждый из  $R_1$  и  $R_2$  независимо друг от друга представляет собой водород, замещенный или незамещенный алкил или замещенный или незамещенный арил. Другой вариант осуществления любого из вышеупомянутых вариантов осуществления изобретения относится к соединению формулы (IIд), где каждый из  $R_1$  и  $R_2$  представляет собой водород или замещенный или незамещенный алкил. Другой вариант осуществления любого из вышеупомянутых вариантов осуществления изобретения относится к соединению формулы (IIд), где каждый из  $R_1$  и  $R_2$  независимо друг от друга представляет собой водород или замещенный или незамещенный алкил. Другой вариант осуществления любого из вышеупомянутых вариантов осуществления изобретения относится к соединению формулы (IIд), где две  $R_1$ - или  $R_2$ -группы на соседних атомах углерода вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют замещенную или незамещенную циклоалкильную группу.

Другой вариант осуществления любого из вышеупомянутых вариантов осуществления изобретения относится к соединению формулы (IIд), где  $R_1$ - и  $R_5$ -группы на соседних атомах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют замещенную или незамещенную гетероциклоалкильную группу. Другой вариант осуществления любого из вышеупомянутых вариантов осуществления изобретения относится к соединению формулы (IIд), где  $R_1$ - и  $R_5$ -группы на соседних атомах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют замещенную или незамещенную гетероциклоалкильную группу, причем данная гетероциклоалкильная группа представляет собой замещенное или незамещенное пирролидиновое кольцо. Другой вариант осуществления любого из вышеупомянутых вариантов осуществления изобретения относится к соединению формулы (IIд), где  $R_1$ - и  $R_5$ -группы на соседних атомах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют замещенную или незамещенную гетероциклоалкильную группу, причем данная гетероциклоалкильная группа представляет собой замещенное или незамещенное пиперидиновое кольцо. Другой вариант осуществления любого из вышеупомянутых вариантов осуществления изобретения относится к соединению формулы (IIд), где  $R_1$ - и  $R_5$ -группы на соседних







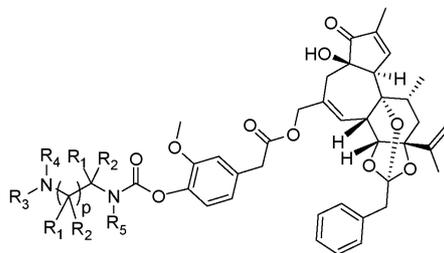


атомами, к которым они присоединены, образуют замещенную или незамещенную гетероциклоалкильную группу, причем данная гетероциклоалкильная группа представляет собой замещенное или незамещенное пиперидиновое кольцо. Другой вариант осуществления любого из вышеупомянутых вариантов осуществления изобретения относится к соединению формулы (Iee), где  $R_1$ - и  $R_5$ -группы на соседних атомах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют замещенную или незамещенную гетероциклоалкильную группу, причем данная гетероциклоалкильная группа представляет собой замещенное или незамещенное пиперазиновое кольцо.

Другой вариант осуществления любого из вышеупомянутых вариантов осуществления изобретения относится к соединению формулы (Iee), где  $R_3$  и  $R_4$  независимо друг от друга представляют собой водород или замещенный или незамещенный алкил. Другой вариант осуществления любого из вышеупомянутых вариантов осуществления изобретения относится к соединению формулы (Iee), где  $R_3$  и  $R_4$  независимо друг от друга представляют собой водород или метил. Другой вариант осуществления любого из вышеупомянутых вариантов осуществления изобретения относится к соединению формулы (Iee), где каждый из  $R_3$  и  $R_4$  представляет собой водород. Другой вариант осуществления любого из вышеупомянутых вариантов осуществления изобретения относится к соединению формулы (Iee), где  $R_3$  представляет собой водород или  $R_4$  представляет собой метил.

Другой вариант осуществления любого из вышеупомянутых вариантов осуществления изобретения относится к соединению формулы (Iee), где  $p$  равно 1. Другой вариант осуществления любого из вышеупомянутых вариантов осуществления изобретения относится к соединению формулы (Iee), где  $p$  равно 2. Другой вариант осуществления любого из вышеупомянутых вариантов осуществления изобретения относится к соединению формулы (Iee), где  $p$  равно 3. Другой вариант осуществления любого из вышеупомянутых вариантов осуществления изобретения относится к соединению формулы (Iee), где  $p$  равно 4. Другой вариант осуществления любого из вышеупомянутых вариантов осуществления изобретения относится к соединению формулы (Iee), где  $p$  равно 5. Другой вариант осуществления любого из вышеупомянутых вариантов осуществления изобретения относится к соединению формулы (Iee), где  $p$  равно 6. Другой вариант осуществления любого из вышеупомянутых вариантов осуществления изобретения относится к соединению формулы (Iee), где  $p$  равно 7. Другой вариант осуществления любого из вышеупомянутых вариантов осуществления изобретения относится к соединению формулы (Iee), где  $p$  равно 8. Другой вариант осуществления любого из вышеупомянутых вариантов осуществления изобретения относится к соединению формулы (Iee), где  $p$  равно 9.

Другой вариант осуществления, описанный в настоящем изобретении, относится к соединению, имеющему структуру формулы (If)



Формула (If);

где  $R_5$  представляет собой водород, замещенный или незамещенный алкил или замещенный или незамещенный арил;

каждый из  $R_1$  и  $R_2$  независимо друг от друга представляет собой водород, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный ацил, или две  $R_1$ - или  $R_2$ -группы на соседних атомах углерода вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют замещенную или незамещенную циклоалкильную группу, или  $R_1$ - и  $R_5$ -группы на соседних атомах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют замещенную или незамещенную гетероциклоалкильную группу;

$R_3$  и  $R_4$  независимо друг от друга представляют собой водород, замещенный или незамещенный алкил или замещенный или незамещенный арил; а также

$p$  является целым числом, имеющим значение от 1 до 9, или к его фармацевтически приемлемой соли, фармацевтически приемлемому сольвату или гидрату.

Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (If), где  $R_5$  представляет собой H. Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (If), где  $R_5$  представляет собой замещенный или незамещенный алкил. Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (If), где  $R_5$  представляет собой незамещенный алкил. Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (If), где  $R_5$  представляет собой замещенный алкил. Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (If), где  $R_5$  представляет собой замещенный или незамещенный арил. Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (If), где  $R_5$  представляет собой замещенный фенил. Некоторые варианты осуществления относятся к соединению

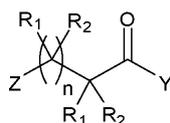




Другой вариант осуществления любого из вышеупомянутых вариантов осуществления изобретения относится к соединению формулы (Iff), где  $R_3$  и  $R_4$  независимо друг от друга представляют собой водород или замещенный или незамещенный алкил. Другой вариант осуществления любого из вышеупомянутых вариантов осуществления изобретения относится к соединению формулы (Iff), где  $R_3$  и  $R_4$  независимо друг от друга представляют собой водород или метил. Другой вариант осуществления любого из вышеупомянутых вариантов осуществления изобретения относится к соединению формулы (Iff), где каждый из  $R_3$  и  $R_4$  представляет собой водород. Другой вариант осуществления любого из вышеупомянутых вариантов осуществления изобретения относится к соединению формулы (Iff), где  $R_3$  представляет собой водород или  $R_4$  представляет собой метил.

Другой вариант осуществления любого из вышеупомянутых вариантов осуществления изобретения относится к соединению формулы (Iff), где  $p$  равно 1. Другой вариант осуществления любого из вышеупомянутых вариантов осуществления изобретения относится к соединению формулы (Iff), где  $p$  равно 2. Другой вариант осуществления любого из вышеупомянутых вариантов осуществления изобретения относится к соединению формулы (Iff), где  $p$  равно 3. Другой вариант осуществления любого из вышеупомянутых вариантов осуществления изобретения относится к соединению формулы (Iff), где  $p$  равно 4. Другой вариант осуществления любого из вышеупомянутых вариантов осуществления изобретения относится к соединению формулы (Iff), где  $p$  равно 5. Другой вариант осуществления любого из вышеупомянутых вариантов осуществления изобретения относится к соединению формулы (Iff), где  $p$  равно 6. Другой вариант осуществления любого из вышеупомянутых вариантов осуществления изобретения относится к соединению формулы (Iff), где  $p$  равно 7. Другой вариант осуществления любого из вышеупомянутых вариантов осуществления изобретения относится к соединению формулы (Iff), где  $p$  равно 8. Другой вариант осуществления любого из вышеупомянутых вариантов осуществления изобретения относится к соединению формулы (Iff), где  $p$  равно 9.

Другой вариант осуществления, описанный в настоящем изобретении, относится к соединению, имеющему структуру формулы (III)



Формула (III);

где  $Y$  представляет собой фенольный агонист TRPV1, где атом водорода фенольной гидроксильной группы замещен ковалентной связью с  $-C(O)-N(R_3)-(C(R_1)(R_2))_n-Z$ ;

$Z$  представляет собой  $-NR_3R_4$ , или  $-CO_2H$ ;

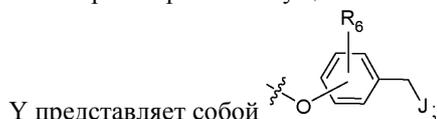
каждый из  $R_1$  и  $R_2$  независимо друг от друга представляет собой водород, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный ацил или две  $R_1$ - или  $R_2$ -группы на соседних атомах углерода вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют замещенную или незамещенную циклоалкильную группу;

$R_3$  и  $R_4$  независимо друг от друга представляют собой водород, замещенный или незамещенный алкил или замещенный или незамещенный арил; и

$n$  является целым числом, имеющим значение от 1 до 10,

или к его фармацевтически приемлемой соли, фармацевтически приемлемому сольвату или гидрату.

Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (III), где

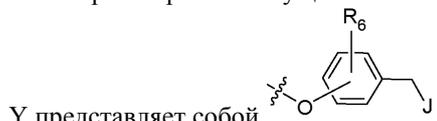


$R_6$  независимо выбран из водорода, галогена,  $-CN$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(CH_3)$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-OH$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2$ -алкила,  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NH$ (алкила),  $-C(=O)N$ (алкила) $_2$ ,  $-S(=O)_2NH_2$ ,  $-S(=O)_2NH$ (алкила),  $-S(=O)_2N$ (алкила) $_2$ , алкила, циклоалкила, фторалкила, гетероалкила, алкокси, фторалкокси, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, арилокси, алкилтио, арилтио, алкилсульфоксида, арилсульфоксида, алкилсульфона и арилсульфона;

$J$  представляет собой  $-NHC(O)R_7$  или  $R-C(O)OR_7$ ;

$R_7$  представляет собой замещенный или незамещенный алкил.

Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (III), где



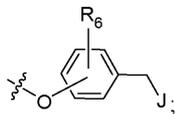
$R_6$  независимо выбран из водорода, галогена,  $-CN$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(CH_3)$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-OH$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2$ -алкила,  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NH$ (алкила),  $-C(=O)N$ (алкила) $_2$ ,  $-S(=O)_2NH_2$ ,  $-S(=O)_2NH$ (алкила),  $-S(=O)_2N$ (алкила) $_2$ , алкила, циклоалкила, фторалкила, гетероалкила, алкокси, фторалкокси, гетероцикло-

алкила, арила, гетероарила, арилокси, алкилтио, арилтио, алкилсульфоксида, арилсульфоксида, алкилсульфона и арилсульфона;

J представляет собой  $-NHC(O)R_7$  или  $R-C(O)OR_7$ ;

$R_7$  представляет собой незамещенный алкил или алкил, замещенный одной или более группами, выбранными из галогена,  $-CN$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(CH_3)$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-OH$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2$ -алкила,  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NH$ (алкила),  $-C(=O)N$ (алкила) $_2$ ,  $-S(=O)_2NH_2$ ,  $S(=O)_2NH$ (алкила),  $-S(=O)_2N$ (алкила) $_2$ , алкила, циклоалкила, фторалкила, гетероалкила, алкокси, фторалкокси, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, арилокси, алкилтио, арилтио, алкилсульфоксида, арилсульфоксида, алкилсульфона и арилсульфона.

Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (III), где



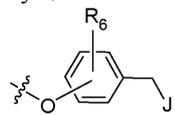
Y представляет собой

$R_6$  представляет собой алкокси;

J представляет собой  $-NHC(O)R_7$  или  $-C(O)OR_7$ ;

$R_7$  представляет собой незамещенный алкил или алкил, замещенный одной или более группами, выбранными из галогена,  $-CN$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(CH_3)$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-OH$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2$ -алкила,  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NH$ (алкила),  $-C(=O)N$ (алкила) $_2$ ,  $-S(=O)_2NH_2$ ,  $S(=O)_2NH$ (алкила),  $-S(=O)_2N$ (алкила) $_2$ , алкила, циклоалкила, фторалкила, гетероалкила, алкокси, фторалкокси, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, арилокси, алкилтио, арилтио, алкилсульфоксида, арилсульфоксида, алкилсульфона и арилсульфона.

Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (III), где



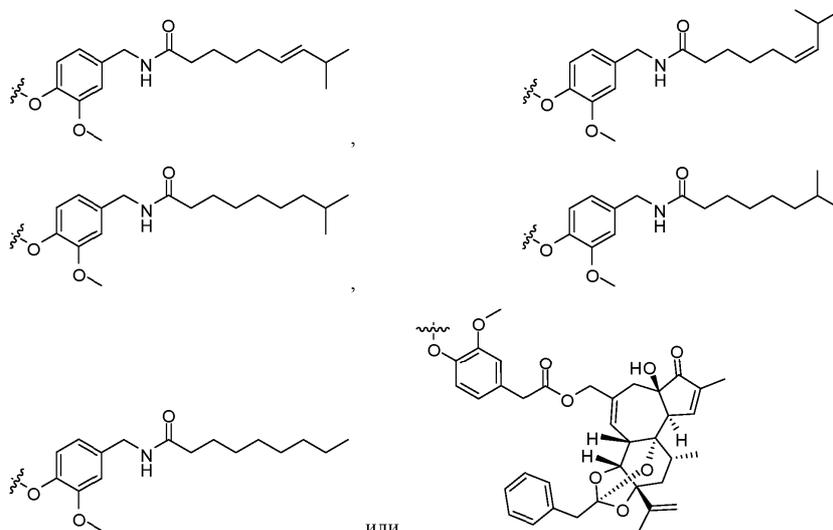
Y представляет собой

$R_6$  представляет собой алкокси;

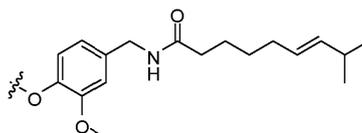
J представляет собой  $-NHC(O)R_7$  или  $-C(O)OR_7$ ;

$R_7$  представляет собой незамещенный алкил.

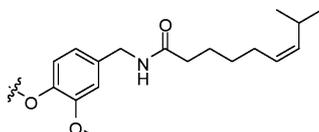
Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (III), где Y представляет собой



Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (III), где Y представляет собой



Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (III), где Y представляет собой



Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (III), где Y представляет собой









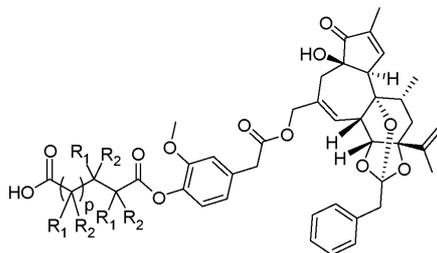






ния любого из вышеупомянутых вариантов осуществления изобретения относится к соединению формулы (Шее), где  $p$  равно 8. Другой вариант осуществления любого из вышеупомянутых вариантов осуществления изобретения относится к соединению формулы (Шее), где  $p$  равно 9.

Другой вариант осуществления, описанный в настоящем изобретении, относится к соединению, имеющему структуру формулы (Шф)



Формула (Шф);

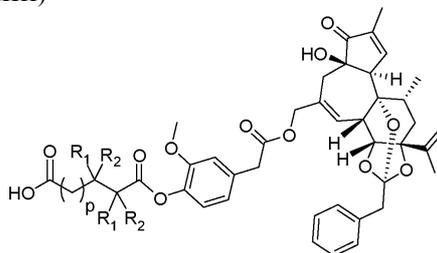
где каждый из  $R_1$  и  $R_2$  независимо друг от друга представляет собой водород, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный ацил или две  $R_1$ - или  $R_2$ -группы на соседних атомах углерода вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют замещенную или незамещенную циклоалкильную группу; а также

$p$  является целым числом, имеющим значение от 0 до 9, или к его фармацевтически приемлемой соли, фармацевтически приемлемому сольвату или гидрату.

Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (Шф), где каждый из  $R_1$  и  $R_2$  независимо друг от друга представляет собой водород, замещенный или незамещенный алкил или замещенный или незамещенный арил. Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (Шф), где каждый из  $R_1$  и  $R_2$  независимо друг от друга представляет собой водород или замещенный или незамещенный алкил. Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (Шф), где каждый из  $R_1$  и  $R_2$  представляет собой водород. Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (Шф), где каждый из  $R_1$  и  $R_2$  независимо друг от друга представляет собой водород или замещенный или незамещенный алкил. Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (Шф), где две  $R_1$ - или  $R_2$ -группы на соседних атомах углерода вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют замещенную или незамещенную циклоалкильную группу.

Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (Шф), где  $p$  равно 0. Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (Шф), где  $p$  равно 1. Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (Шф), где  $p$  равно 2. Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (Шф), где  $p$  равно 3. Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (Шф), где  $p$  равно 4. Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (Шф), где  $p$  равно 5. Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (Шф), где  $p$  равно 6. Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (Шф), где  $p$  равно 7. Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (Шф), где  $p$  равно 8. Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (Шф), где  $p$  равно 9.

Другой вариант осуществления, описанный в настоящем изобретении, относится к соединению, имеющему структуру формулы (Шфф)



Формула (Шфф);

где каждый из  $R_1$  и  $R_2$  независимо друг от друга представляет собой водород, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный ацил или две  $R_1$ - или  $R_2$ -группы на соседних атомах углерода вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют замещенную или незамещенную циклоалкильную группу; а также

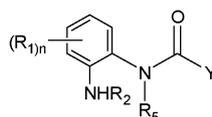
$p$  является целым числом, имеющим значение от 1 до 9, или к его фармацевтически приемлемой соли, фармацевтически приемлемому сольвату или гидрату.

Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (Шфф), где каждый из  $R_1$  и  $R_2$  независимо друг от друга представляет собой водород, замещенный или незамещенный алкил или замещенный или незамещенный арил. Некоторые варианты осуществления относятся к соединению фор-

мулы (IIIff), где каждый из  $R_1$  и  $R_2$  независимо друг от друга представляет собой водород или замещенный или незамещенный алкил. Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (IIIff), где каждый из  $R_1$  и  $R_2$  представляет собой водород. Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (IIIff), где каждый из  $R_1$  и  $R_2$  независимо друг от друга представляет собой водород или замещенный или незамещенный алкил. Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (IIIff), где две  $R_1$ - или  $R_2$ -группы на соседних атомах углерода вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют замещенную или незамещенную циклоалкильную группу.

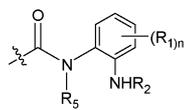
Другой вариант осуществления любого из вышеупомянутых вариантов осуществления изобретения относится к соединению формулы (IIIff), где  $p$  равно 1. Другой вариант осуществления любого из вышеупомянутых вариантов осуществления изобретения относится к соединению формулы (IIIff), где  $p$  равно 2. Другой вариант осуществления любого из вышеупомянутых вариантов осуществления изобретения относится к соединению формулы (IIIff), где  $p$  равно 3. Другой вариант осуществления любого из вышеупомянутых вариантов осуществления изобретения относится к соединению формулы (IIIff), где  $p$  равно 4. Другой вариант осуществления любого из вышеупомянутых вариантов осуществления изобретения относится к соединению формулы (IIIff), где  $p$  равно 5. Другой вариант осуществления любого из вышеупомянутых вариантов осуществления изобретения относится к соединению формулы (IIIff), где  $p$  равно 6. Другой вариант осуществления любого из вышеупомянутых вариантов осуществления изобретения относится к соединению формулы (IIIff), где  $p$  равно 7. Другой вариант осуществления любого из вышеупомянутых вариантов осуществления изобретения относится к соединению формулы (IIIff), где  $p$  равно 8. Другой вариант осуществления любого из вышеупомянутых вариантов осуществления изобретения относится к соединению формулы (IIIff), где  $p$  равно 9.

Другой вариант осуществления, описанный в настоящем изобретении, относится к соединению, имеющему структуру формулы (IV)



Формула (IV);

где  $Y$  представляет собой фенольный агонист TRPV1, где атом водорода фенольной гидроксильной



группы замещен ковалентной связью с

$R_5$  представляет собой водород, замещенный или незамещенный алкил или замещенный или незамещенный арил;

каждый  $R_1$  независимо представляет собой замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный ацил;

$R_2$  представляет собой водород или замещенный или незамещенный алкил; а также

$n$  является целым числом, имеющим значение от 0 до 4,

или к его фармацевтически приемлемой соли, фармацевтически приемлемому сольвату или гидрату.

Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (IV), где

$Y$  представляет собой

$R_6$  независимо выбран из водорода, галогена,  $-CN$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(CH_3)$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-OH$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2$ -алкила,  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NH$ (алкила),  $-C(=O)N$ (алкила) $_2$ ,  $-S(=O)_2NH_2$ ,  $-S(=O)_2NH$ (алкила),  $-S(=O)_2N$ (алкила) $_2$ , алкила, циклоалкила, фторалкила, гетероалкила, алкокси, фторалкокси, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, арилокси, алкилтио, арилтио, алкилсульфоксида, арилсульфоксида, алкилсульфона и арилсульфона;

$J$  представляет собой  $-NHC(O)R_7$  или  $R-C(O)OR_7$ ;

$R_7$  представляет собой замещенный или незамещенный алкил.

Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (IV), где

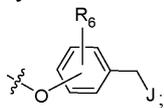
$Y$  представляет собой

$R_6$  независимо выбран из водорода, галогена,  $-CN$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(CH_3)$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-OH$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2$ -алкила,  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NH$ (алкила),  $-C(=O)N$ (алкила) $_2$ ,  $-S(=O)_2NH_2$ ,  $-S(=O)_2NH$ (алкила),  $-S(=O)_2N$ (алкила) $_2$ , алкила, циклоалкила, фторалкила, гетероалкила, алкокси, фторалкокси, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, арилокси, алкилтио, арилтио, алкилсульфоксида, арилсульфоксида, алкилсульфона и арилсульфона;

J представляет собой  $-NHC(O)R_7$  или  $R-C(O)OR_7$ ;

$R_7$  представляет собой незамещенный алкил или алкил, замещенный одной или более группами, выбранными из галогена,  $-CN$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(CH_3)$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-OH$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2$ -алкила,  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NH$ (алкила),  $-C(=O)N$ (алкила) $_2$ ,  $-S(=O)_2NH_2$ ,  $-S(=O)_2NH$ (алкила),  $-S(=O)_2N$ (алкила) $_2$ , алкила, циклоалкила, фторалкила, гетероалкила, алкокси, фторалкокси, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, арилокси, алкилтио, арилтио, алкилсульфоксида, арилсульфоксида, алкилсульфона и арилсульфона.

Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (IV), где



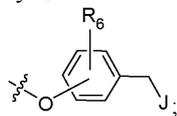
Y представляет собой

$R_6$  представляет собой алкокси;

J представляет собой  $-NHC(O)R_7$  или  $-C(O)OR_7$ ;

$R_7$  представляет собой незамещенный алкил или алкил, замещенный одной или более группами, выбранными из галогена,  $-CN$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(CH_3)$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-OH$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2$ -алкила,  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NH$ (алкила),  $-C(=O)N$ (алкила) $_2$ ,  $-S(=O)_2NH_2$ ,  $-S(=O)_2NH$ (алкила),  $-S(=O)_2N$ (алкила) $_2$ , алкила, циклоалкила, фторалкила, гетероалкила, алкокси, фторалкокси, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, арилокси, алкилтио, арилтио, алкилсульфоксида, арилсульфоксида, алкилсульфона и арилсульфона.

Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (IV), где



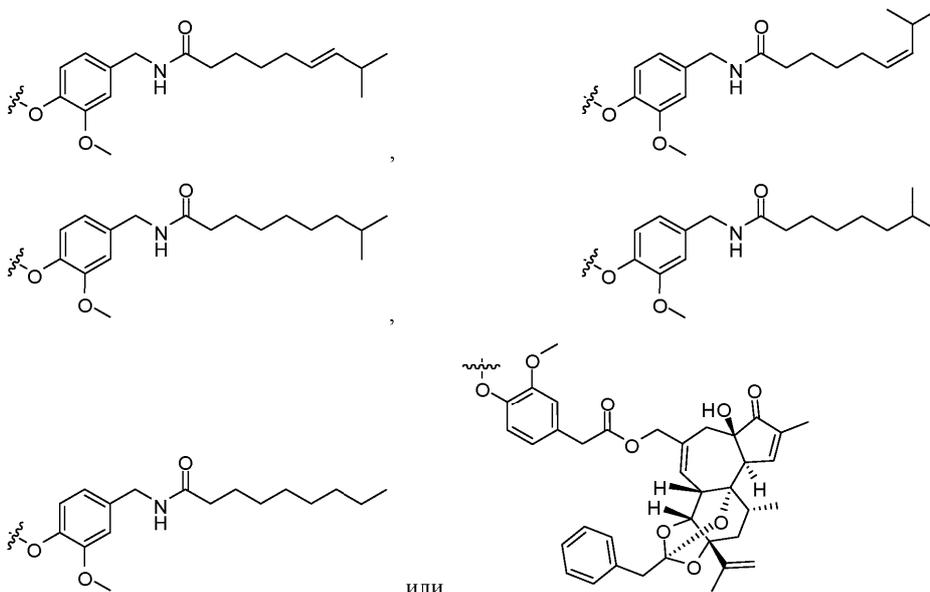
Y представляет собой

$R_6$  представляет собой алкокси;

J представляет собой  $-NHC(O)R_7$  или  $-C(O)OR_7$ ;

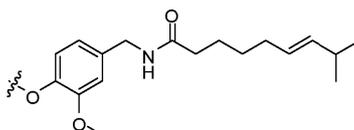
$R_7$  представляет собой незамещенный алкил.

Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (IV), где Y представляет собой

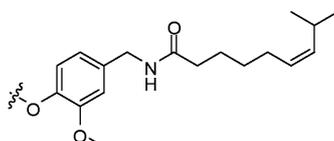


или

Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (IV), где Y представляет собой

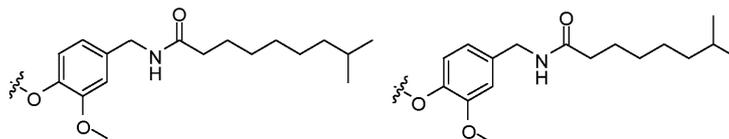


Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (IV), где Y представляет собой

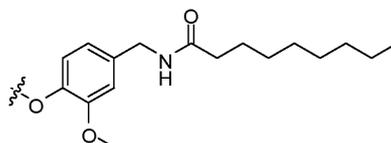


Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (IV), где Y представляет собой

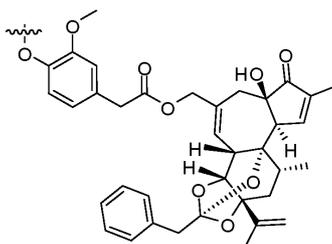
собой



Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (IV), где Y представляет собой



Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (IV), где Y представляет собой



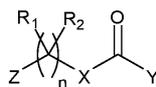
Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (IV), где R<sub>5</sub> представляет собой H. Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (IV), где R<sub>5</sub> представляет собой замещенный или незамещенный алкил. Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (IV), где R<sub>5</sub> представляет собой незамещенный алкил. Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (IV), где R<sub>5</sub> представляет собой замещенный алкил. Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (IV), где R<sub>5</sub> представляет собой замещенный или незамещенный арил. Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (IV), где R<sub>5</sub> представляет собой замещенный фенил. Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (IV), где R<sub>5</sub> представляет собой незамещенный фенил. Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (IV), где R<sub>5</sub> представляет собой -CH<sub>3</sub>. Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (IV), где R<sub>5</sub> представляет собой -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>. Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (IV), где R<sub>5</sub> представляет собой -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>. Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (IV), где R<sub>5</sub> представляет собой -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH(алкил). Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (IV), где R<sub>5</sub> представляет собой -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>3</sub>).

Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (IV), где n равно 1 и R<sub>1</sub> представляет собой замещенный или незамещенный алкил. Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (IV), где n равно 1 и R<sub>1</sub> представляет собой незамещенный алкил. Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (IV), где n равно 0.

Другой вариант осуществления любого из вышеупомянутых вариантов осуществления изобретения относится к соединению формулы (IV), где R<sub>2</sub> представляет собой водород. Другой вариант осуществления любого из вышеупомянутых вариантов осуществления изобретения относится к соединению формулы (IV), где R<sub>2</sub> представляет собой замещенный или незамещенный алкил.

Другой вариант осуществления любого из вышеупомянутых вариантов осуществления изобретения относится к соединению формулы (IV), где n равно 0, R<sub>2</sub> представляет собой водород и R<sub>3</sub> представляет собой водород. Другой вариант осуществления любого из вышеупомянутых вариантов осуществления изобретения относится к соединению формулы (IV), где n равно 0, R<sub>2</sub> представляет собой водород и R<sub>3</sub> представляет собой метил.

Другой аспект, описанный в настоящем изобретении, относится к соединению, имеющему структуру формулы (V)



Формула (V);

где Y представляет собой фенольный агонист TRPV1, где атом водорода фенольной гидроксильной группы замещен ковалентной связью с -C(O)-X-(C(R<sub>1</sub>)(R<sub>2</sub>))<sub>n</sub>-Z;

X представляет собой -C(R<sub>1</sub>)(R<sub>2</sub>)-, -O-, -N(R<sub>5</sub>)- или -S-;

n является целым числом, имеющим значение от 1 до 10;

Z представляет собой -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> или -CO<sub>2</sub>H;

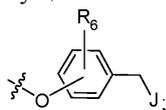
$R_5$  представляет собой водород, замещенный или незамещенный алкил или замещенный или незамещенный арил;

каждый  $R_1$  и  $R_2$  независимо друг от друга представляет собой водород, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный ацил, или две  $R_1$ - или  $R_2$ -группы на соседних атомах углерода вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют замещенную или незамещенную циклоалкильную группу, или  $R_1$ - и  $R_5$ -группы на соседних атомах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют замещенную или незамещенную гетероциклоалкильную группу; а также

$R_3$  и  $R_4$  независимо друг от друга представляют собой водород, замещенный или незамещенный алкил или замещенный или незамещенный арил, или к его фармацевтически приемлемой соли, фармацевтически приемлемому сольвату или гидрату.

Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (V), где Z представляет собой  $-NR_3R_4$ . В других вариантах осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (V), где Z представляет собой  $-CO_2H$ .

Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (V), где



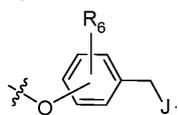
Y представляет собой

$R_6$  независимо выбран из водорода, галогена,  $-CN$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(CH_3)$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-OH$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2$ -алкила,  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NH$ (алкила),  $-C(=O)N$ (алкила) $_2$ ,  $-S(=O)_2NH_2$ ,  $-S(=O)_2NH$ (алкила),  $-S(=O)_2N$ (алкила) $_2$ , алкила, циклоалкила, фторалкила, гетероалкила, алкокси, фторалкокси, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, арилокси, алкилтио, арилтио, алкилсульфоксида, арилсульфоксида, алкилсульфона и арилсульфона;

J представляет собой  $-NHC(O)R_7$  или  $R-C(O)OR_7$ ;

$R_7$  представляет собой замещенный или незамещенный алкил.

Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (V), где



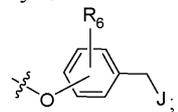
Y представляет собой

$R_6$  независимо выбран из водорода, галогена,  $-CN$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(CH_3)$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-OH$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2$ -алкила,  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NH$ (алкила),  $-C(=O)N$ (алкила) $_2$ ,  $-S(=O)_2NH_2$ ,  $-S(=O)_2NH$ (алкила),  $-S(=O)_2N$ (алкила) $_2$ , алкила, циклоалкила, фторалкила, гетероалкила, алкокси, фторалкокси, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, арилокси, алкилтио, арилтио, алкилсульфоксида, арилсульфоксида, алкилсульфона и арилсульфона;

J представляет собой  $-NHC(O)R_7$  или  $R-C(O)OR_7$ ;

$R_7$  представляет собой незамещенный алкил или алкил, замещенный одной или более группами, выбранными из галогена,  $-CN$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(CH_3)$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-OH$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2$ -алкила,  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NH$ (алкила),  $-C(=O)N$ (алкила) $_2$ ,  $-S(=O)_2NH_2$ ,  $-S(=O)_2NH$ (алкила),  $-S(=O)_2N$ (алкила) $_2$ , алкила, циклоалкила, фторалкила, гетероалкила, алкокси, фторалкокси, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, арилокси, алкилтио, арилтио, алкилсульфоксида, арилсульфоксида, алкилсульфона и арилсульфона.

Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (V), где



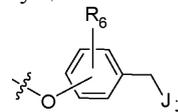
Y представляет собой

$R_6$  представляет собой алкокси;

J представляет собой  $-NHC(O)R_7$  или  $-C(O)OR_7$ ;

$R_7$  представляет собой незамещенный алкил или алкил, замещенный одной или более группами, выбранными из галогена,  $-CN$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(CH_3)$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-OH$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2$ -алкила,  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NH$ (алкила),  $-C(=O)N$ (алкила) $_2$ ,  $-S(=O)_2NH_2$ ,  $S(=O)_2NH$ (алкила),  $-S(=O)_2N$ (алкила) $_2$ , алкила, циклоалкила, фторалкила, гетероалкила, алкокси, фторалкокси, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, арилокси, алкилтио, арилтио, алкилсульфоксида, арилсульфоксида, алкилсульфона и арилсульфона.

Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (V), где



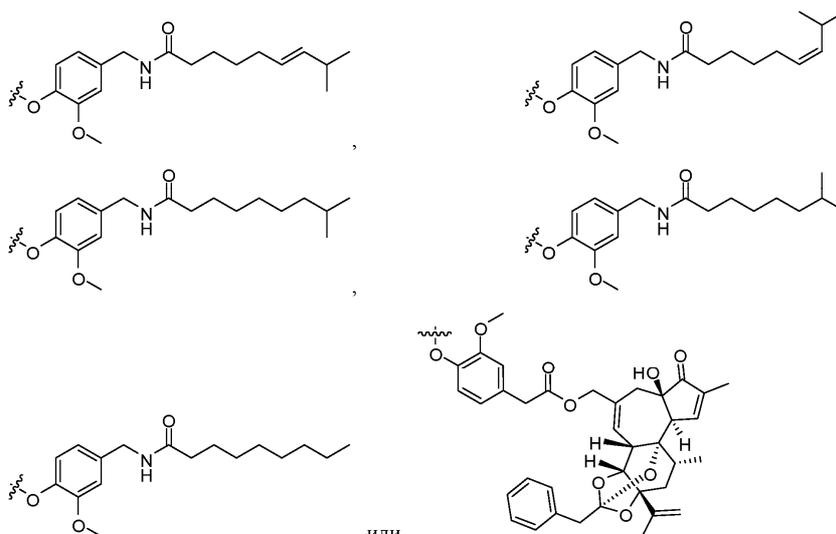
Y представляет собой

$R_6$  представляет собой алкокси;

J представляет собой  $-NHC(O)R_7$  или  $-C(O)OR_7$ ;

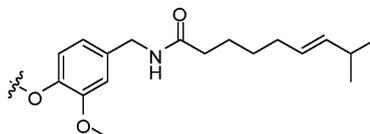
$R_7$  представляет собой незамещенный алкил.

Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (V), где Y представляет собой

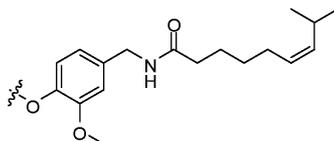


или

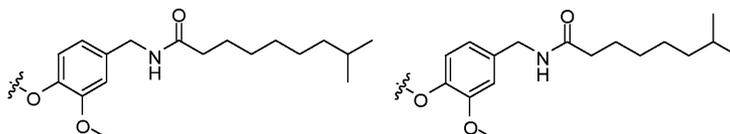
Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (V), где Y представляет собой



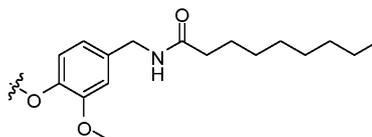
Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (V), где Y представляет собой



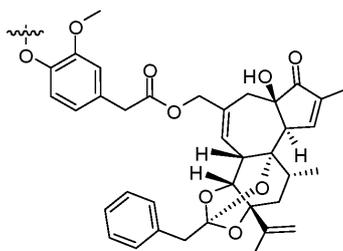
Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (V), где Y представляет собой



Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (V), где Y представляет собой



Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (V), где Y представляет собой



Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (V), где X представляет собой -O-. Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (V), где X представляет собой -S-. Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (V), где X представляет собой -C(R<sub>1</sub>)(R<sub>2</sub>)-. Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (V), где X представляет собой -C(R<sub>1</sub>)(R<sub>2</sub>)- и R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> независимо друг от друга представляют собой водород, заме-



$n$  является целым числом, имеющим значение от 1 до 10;

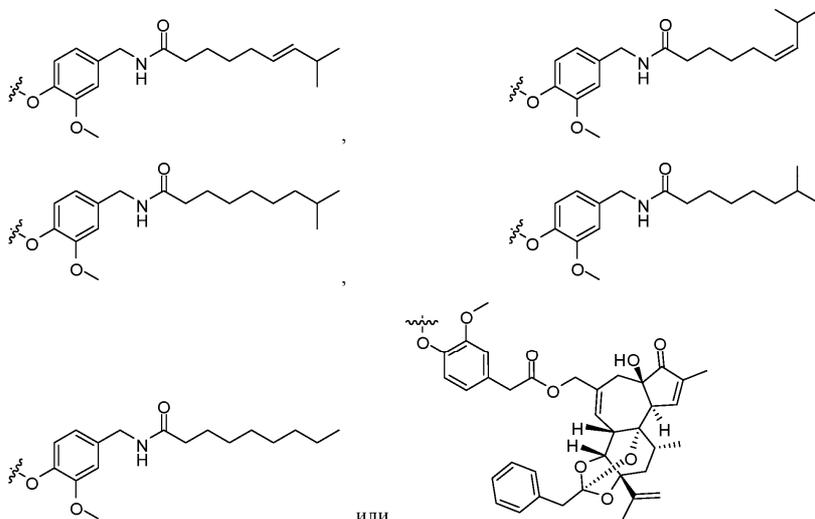
$Z$  представляет собой  $-NR_3R_4$ ;

$R_5$  представляет собой водород, замещенный или незамещенный алкил или замещенный или незамещенный арил;

каждый из  $R_1$  и  $R_2$  независимо друг от друга представляют собой водород, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный ацил, или  $R_1$  и  $R_2$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют замещенную циклоалкильную группу, или  $R_1$  и  $R_2$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют незамещенный циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогептил или циклооктил, или две  $R_1$ - или  $R_2$ -группы на соседних атомах углерода вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют замещенную или незамещенную циклоалкильную группу, или  $R_1$ - и  $R_5$ -группы на соседних атомах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют замещенную или незамещенную гетероциклоалкильную группу; а также

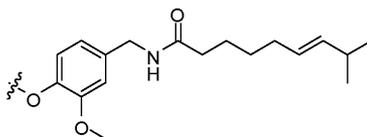
$R_3$  и  $R_4$  независимо друг от друга представляют собой водород, замещенный или незамещенный алкил или замещенный или незамещенный арил, или к его фармацевтически приемлемой соли, фармацевтически приемлемому сольвату или гидрату.

Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (VI), где  $Y$  представляет собой

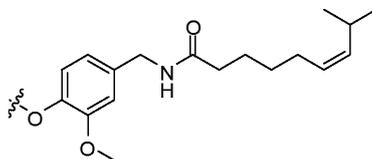


или

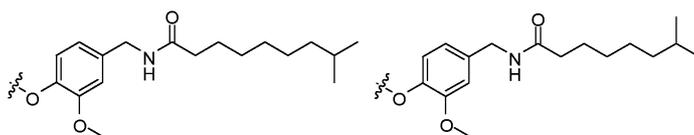
Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (VI), где  $Y$  представляет собой



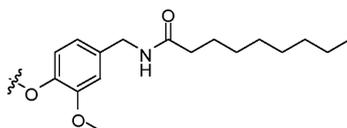
Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (VI), где  $Y$  представляет собой



Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (VI), где  $Y$  представляет собой



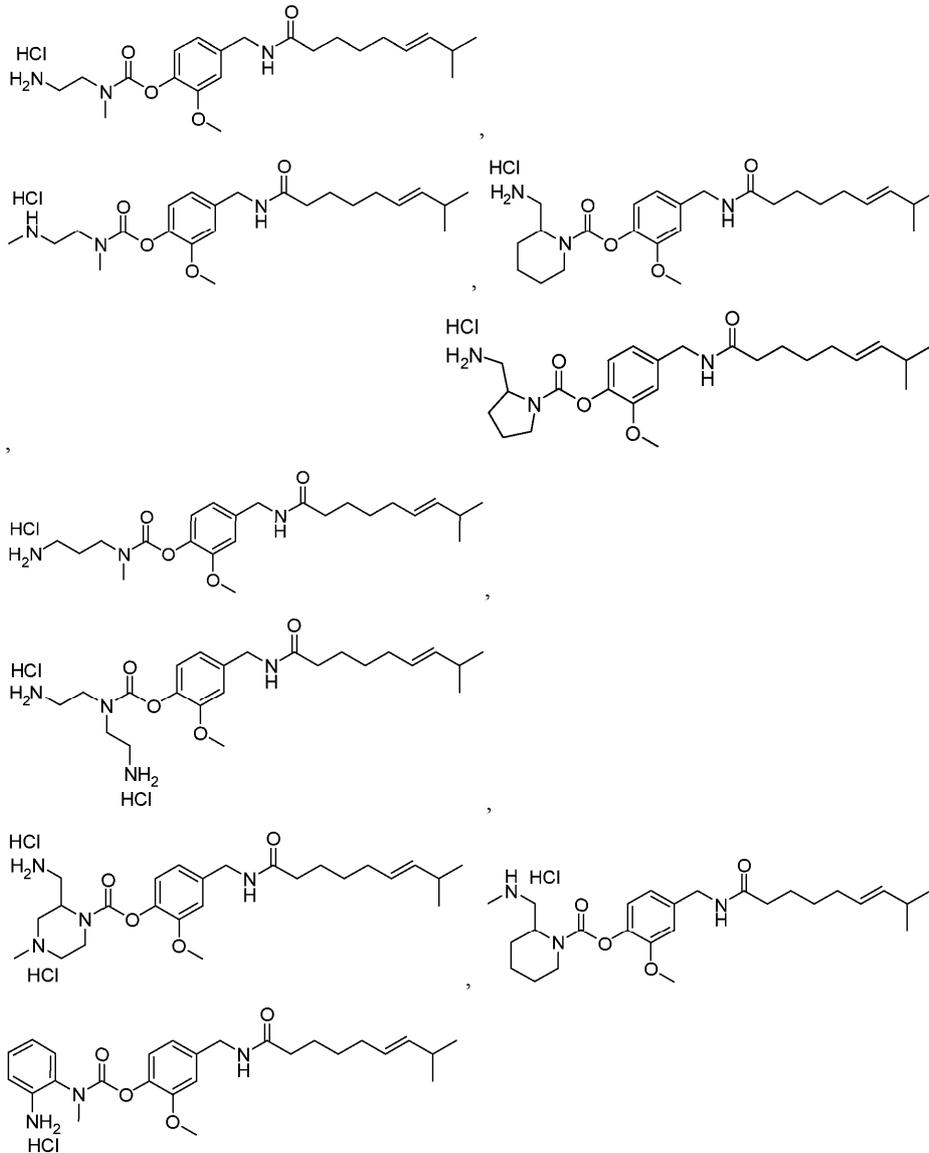
Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (VI), где  $Y$  представляет собой

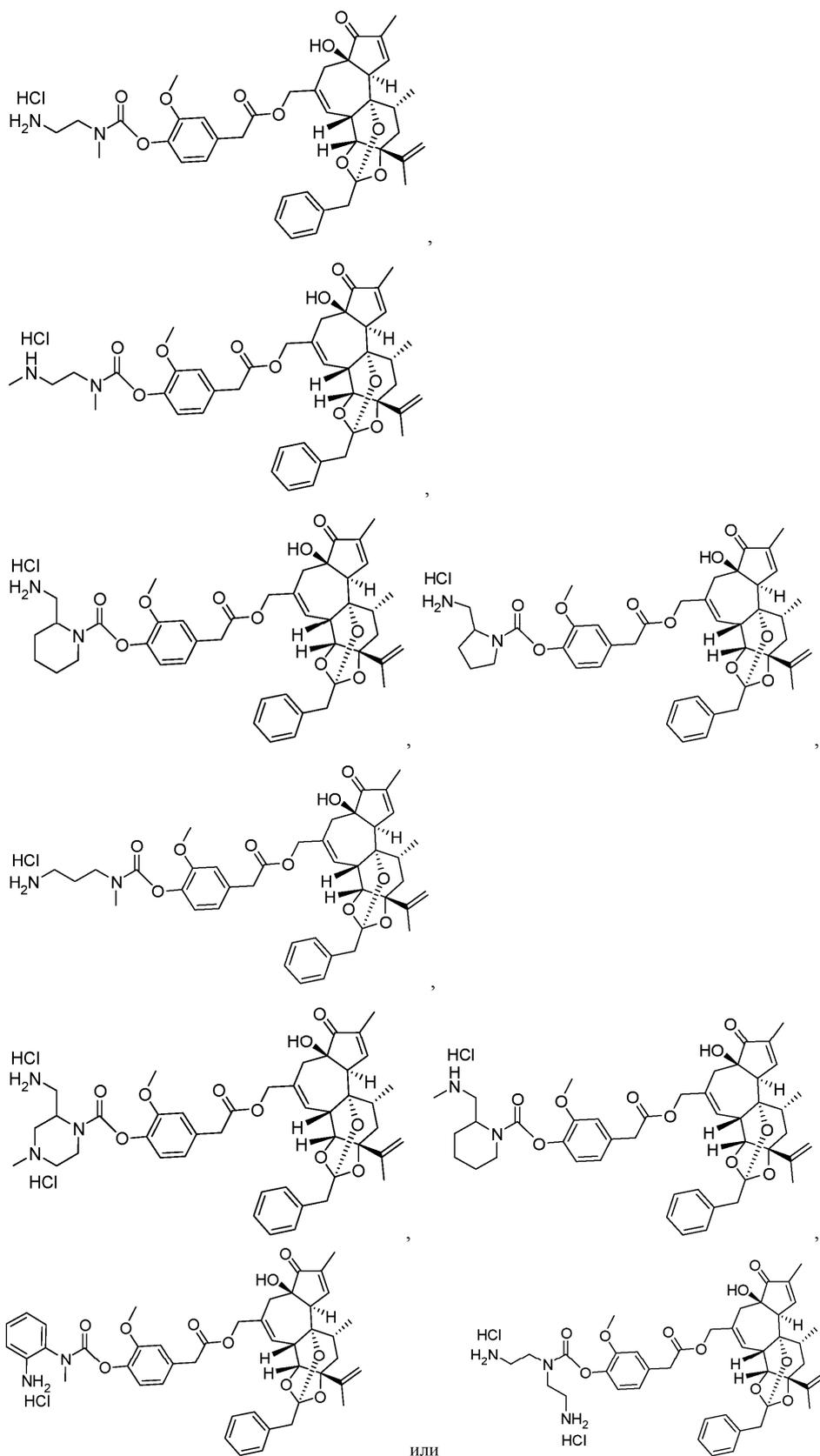




Другой вариант осуществления любого из вышеупомянутых вариантов осуществления изобретения относится к соединению формулы (VI), где  $n$  равно 1. Другой вариант осуществления любого из вышеупомянутых вариантов осуществления изобретения относится к соединению формулы (VI), где  $n$  равно 2. Другой вариант осуществления любого из вышеупомянутых вариантов осуществления изобретения относится к соединению формулы (VI), где  $n$  равно 3. Другой вариант осуществления любого из вышеупомянутых вариантов осуществления изобретения относится к соединению формулы (VI), где  $n$  равно 4. Другой вариант осуществления любого из вышеупомянутых вариантов осуществления изобретения относится к соединению формулы (VI), где  $n$  равно 5. Другой вариант осуществления любого из вышеупомянутых вариантов осуществления изобретения относится к соединению формулы (VI), где  $n$  равно 6. Другой вариант осуществления любого из вышеупомянутых вариантов осуществления изобретения относится к соединению формулы (VI), где  $n$  равно 7. Другой вариант осуществления любого из вышеупомянутых вариантов осуществления изобретения относится к соединению формулы (VI), где  $n$  равно 8. Другой вариант осуществления любого из вышеупомянутых вариантов осуществления изобретения относится к соединению формулы (VI), где  $n$  равно 9. Другой вариант осуществления любого из вышеупомянутых вариантов осуществления изобретения относится к соединению формулы (VI), где  $n$  равно 10.

Другой вариант осуществления изобретения относится к соединению, выбранному из:

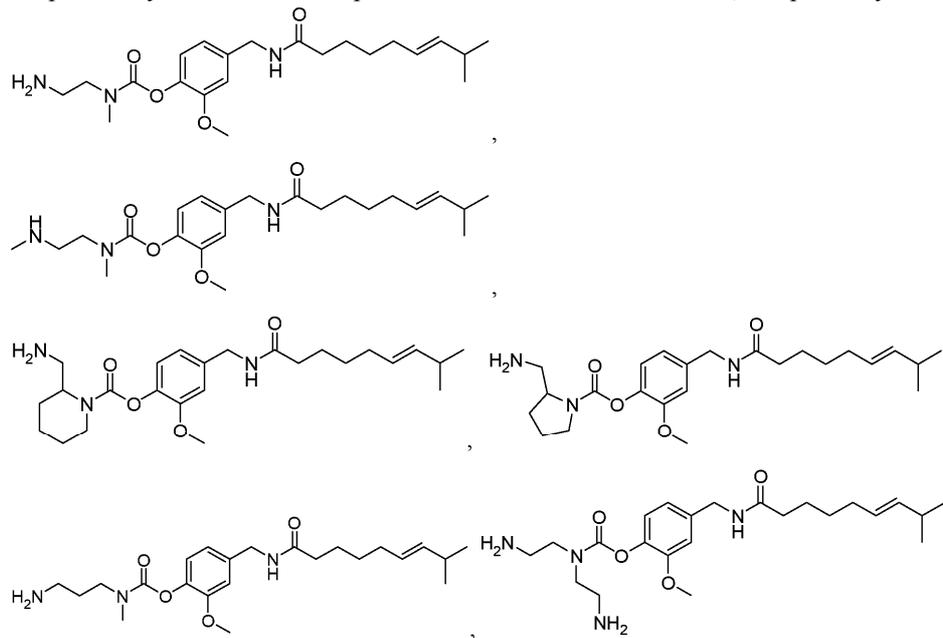


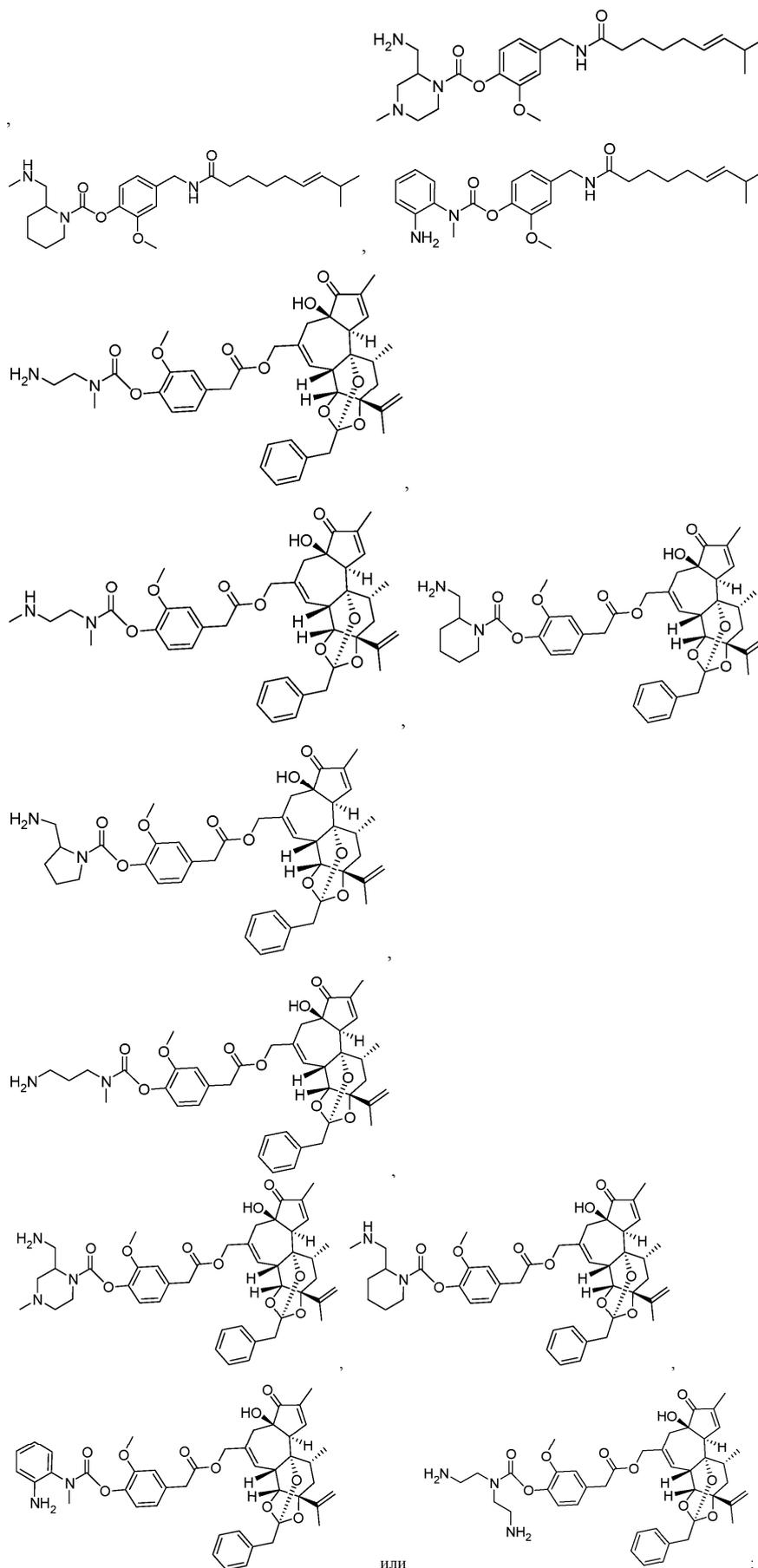


или

или к его фармацевтически приемлемой соли, фармацевтически приемлемому сольвату или гидрату.

Другой вариант осуществления изобретения относится к соединению, выбранному из:

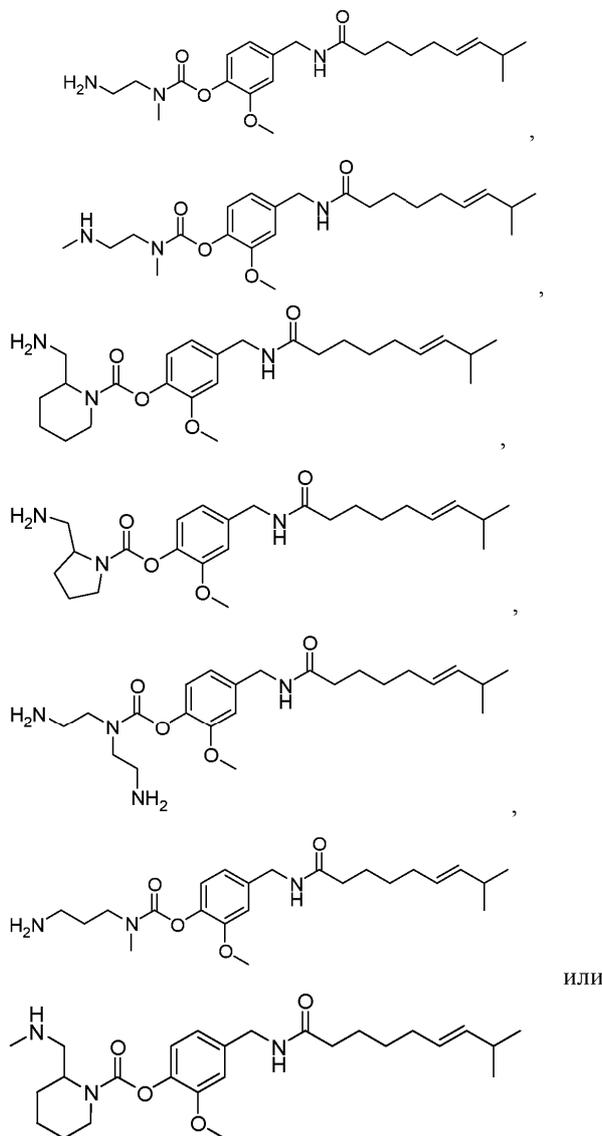




или

или к его фармацевтически приемлемой соли, фармацевтически приемлемому сольвату или гидрату.

Другой вариант осуществления изобретения относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, фармацевтически приемлемому сольвату или гидрату, имеющему следующую структуру:



#### Синтез соединений

В некоторых вариантах осуществления синтеза соединений, описанных в настоящем изобретении, осуществляется с использованием средств, описанных в химической литературе, с использованием способов, описанных в настоящем документе, или путем их комбинирования. Кроме того, растворители, температура и другие условия реакции, представленные в настоящем изобретении, могут различаться.

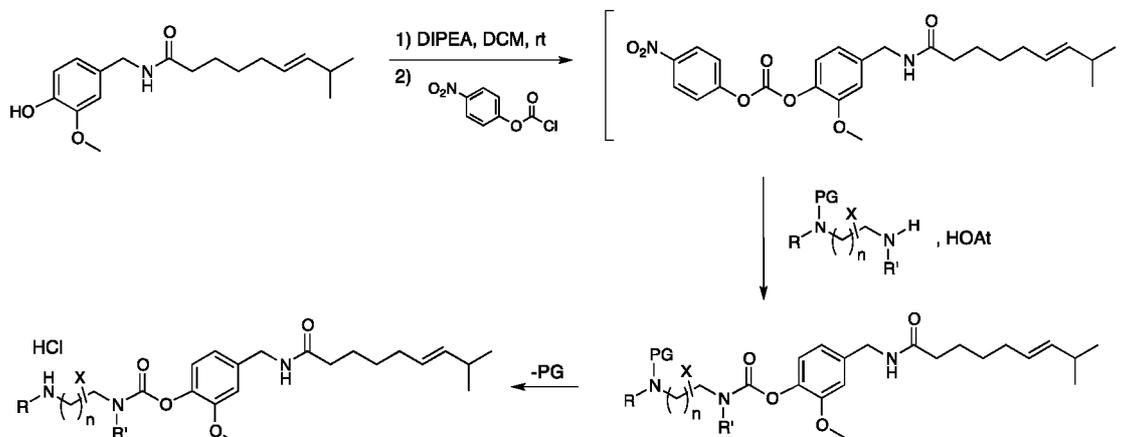
В других вариантах осуществления исходные материалы и реагенты, используемые для синтеза соединений, описанных в настоящем изобретении, синтезированы или получены из коммерческих источников, таких как, но не ограничиваясь ими, Sigma-Aldrich Corp., Fisher Scientific (Fisher Chemicals) и Acros Organics.

В дополнительных вариантах осуществления описанные в настоящем изобретении соединения и другие родственные соединения, имеющие различные заместители, синтезированы с использованием способов и материалов, описанных в настоящем изобретении, а также тех, которые признаны в данной области, например, как описано в Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplemental (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989), March, Advanced Organic Chemistry 4<sup>th</sup> Ed., (Wiley 1992); Carey and Sundberg, Advanced Organic Chemistry 4<sup>th</sup> Ed., Vols. A and B (Plenum 2000, 2001) и Green and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis 3<sup>rd</sup> Ed., (Wiley 1999) (все из которых включены посредством ссылки с целью раскрытия). Общие способы получения соединения, как описано в настоящем изобретении, могут быть получены из реакций, и реакции могут быть модифицированы с использованием соответствующих реагентов и условий для введения различных фрагментов, найденных в формулах,

как представлено в настоящем изобретении.

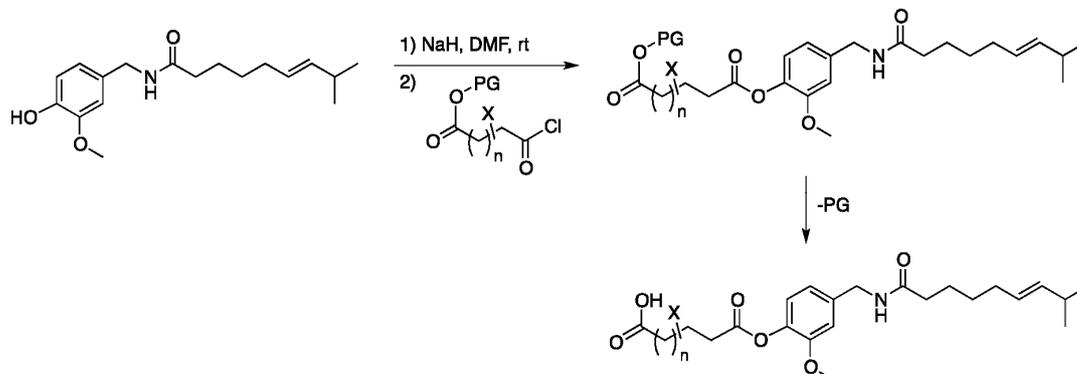
В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем изобретении, получены, как показано на следующей схеме.

Схема 1



В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем изобретении, получены, как показано на следующей схеме.

Схема 2



Дополнительные формы соединений.

Соединения, описанные в настоящем изобретении, могут в некоторых случаях существовать в виде диастереомеров, энантиомеров или других стереоизомерных форм. Соединения, представленные в настоящем документе, включают все диастереомерные, энантиомерные и эпимерные формы, а также их соответствующие смеси. Разделение стереоизомеров может быть осуществлено с помощью хроматографии или путем образования диастереомерных форм с последующим разделением перекристаллизацией или хроматографией или любой их комбинацией. (Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981, включены в описание посредством ссылки с целью раскрытия). Стереоизомеры могут быть также получены стереоселективным синтезом.

В некоторых ситуациях соединения могут существовать в виде таутомеров. Все таутомеры включены в формулы, описанные в настоящем изобретении.

Способы и композиции, описанные в настоящем изобретении, включают в себя применение аморфных форм, а также кристаллических форм (также известных как полиморфы). Соединения, описанные в настоящем изобретении, могут быть в виде фармацевтически приемлемых солей. Кроме того, активные метаболиты данных соединений, оказывающие одинаковое действие, включены в объем настоящего изобретения. Дополнительно, соединения, описанные в настоящем изобретении, могут существовать как в несольватированных, так и в сольватированных формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т.п. Сольватированные формы соединений, представленных в настоящем изобретении, также считаются раскрытыми в данном описании.

Соединения формул (I), (II), (IIa), (IIaa), (IIb), (IIbb), (IIc), (IIcc), (IId), (IIda), (IIdb), (IIdc), (IIdd), (IIdde), (IIdf), (IIdg), (IIdh), (IIdi), (IIdj), (IIdk), (IIdl), (IIdm), (IIdn), (IIdo), (IIdp), (IIdq), (IIdr), (IIds), (IIdt), (IIdu), (IIdv), (IIdw), (IIdx), (IIdy), (IIdz), (IIe), (IIee), (IIef), (IIeg), (IIeh), (IIei), (IIej), (IIek), (IIel), (IIem), (IIen), (IIeo), (IIep), (IIeq), (IIer), (IIes), (IIet), (IIeu), (IIev), (IIew), (IIex), (IIey), (IIez), (IIf), (IIff), (IIfg), (IIfh), (IIfi), (IIff), (IIgg), (IIga), (IIgb), (IIgc), (IIgd), (IIge), (IIgf), (IIgg), (IIgh), (IIgi), (IIgj), (IIgk), (IIgl), (IIgm), (IIgn), (IIgo), (IIgp), (IIgq), (IIgr), (IIgs), (IIgt), (IIgu), (IIgv), (IIgw), (IIgx), (IIgy), (IIgz), (IIh), (IIha), (IIhb), (IIhc), (IIhd), (IIhe), (IIhf), (IIhg), (IIhh), (IIhi), (IIhj), (IIhk), (IIhl), (IIhm), (IIhn), (IIho), (IIhp), (IIhq), (IIhr), (IIhs), (IIht), (IIhu), (IIhv), (IIhw), (IIhx), (IIhy), (IIhz), (IIi), (IIia), (IIib), (IIic), (IIid), (IIie), (IIif), (IIig), (IIih), (IIii), (IIij), (IIik), (IIil), (IIim), (IIin), (IIio), (IIip), (IIiq), (IIir), (IIis), (IIit), (IIiu), (IIiv), (IIiw), (IIix), (IIiy), (IIiz), (IIj), (IIja), (IIjb), (IIjc), (IIjd), (IIje), (IIjf), (IIjg), (IIjh), (IIji), (IIjj), (IIjk), (IIjl), (IIjm), (IIjn), (IIjo), (IIjp), (IIjq), (IIjr), (IIjs), (IIjt), (IIju), (IIjv), (IIjw), (IIjx), (IIjy), (IIjz), (IIk), (IIka), (IIkb), (IIkc), (IIkd), (IIke), (IIkf), (IIkg), (IIkh), (IIki), (IIkj), (IIkl), (IIkm), (IIkn), (IIko), (IIkp), (IIkq), (IIkr), (IIks), (IIkt), (IIku), (IIkv), (IIkw), (IIkx), (IIky), (IIkz), (IIl), (IIla), (IIlb), (IIlc), (IIld), (IIle), (IIlf), (IIlg), (IIlh), (IIli), (IIlj), (IIlk), (IIll), (IIlm), (IIln), (IIlo), (IIlp), (IIlq), (IIlr), (IIls), (IIlt), (IIlu), (IIlv), (IIlw), (IIlx), (IIly), (IIlz), (IIm), (IIma), (IImb), (IImc), (IImd), (IIme), (IImf), (IImg), (IImh), (IImi), (IImj), (IImk), (IIml), (IImm), (IImn), (IImo), (IImp), (IImq), (IImr), (IIms), (IImt), (IImu), (IImv), (IImw), (IImx), (IImy), (IImz), (IIn), (IIna), (IInb), (IInc), (IInd), (IIne), (IInf), (IIng), (IInh), (IIni), (IInj), (IInk), (IInl), (IInm), (IInn), (IIno), (IInp), (IInq), (IInr), (IIns), (IInt), (IInu), (IInv), (IInw), (IInx), (IIny), (IInz), (IIo), (IIoa), (IIob), (IIoc), (IIod), (IIoe), (IIof), (IIog), (IIoh), (IIoi), (IIoj), (IIok), (IIol), (IIom), (IIon), (IIoo), (IIop), (IIoq), (IIor), (IIos), (IIot), (IIou), (IIov), (IIow), (IIox), (IIoy), (IIoz), (IIp), (IIpa), (IIpb), (IIpc), (IIpd), (IIpe), (IIpf), (IIpg), (IIph), (IIpi), (IIpj), (IIpk), (IIpl), (IIpm), (IIpn), (IIpo), (IIpp), (IIpq), (IIpr), (IIps), (IIpt), (IIpu), (IIpv), (IIpw), (IIpx), (IIpy), (IIpz), (IIq), (IIqa), (IIqb), (IIqc), (IIqd), (IIqe), (IIqf), (IIqg), (IIqh), (IIqi), (IIqj), (IIqk), (IIql), (IIqm), (IIqn), (IIqo), (IIqp), (IIqq), (IIqr), (IIqs), (IIqt), (IIqu), (IIqv), (IIqw), (IIqx), (IIqy), (IIqz), (IIr), (IIra), (IIrb), (IIrc), (IIrd), (IIre), (IIrf), (IIrg), (IIrh), (IIri), (IIrj), (IIrk), (IIrl), (IIrm), (IIrn), (IIro), (IIrp), (IIrq), (IIrr), (IIrs), (IIrt), (IIru), (IIrv), (IIrw), (IIrx), (IIry), (IIrz), (IIs), (IIsa), (IIsb), (IIsc), (IIsd), (IIse), (IIsf), (IIsg), (IIsh), (IIsi), (IIsj), (IIsk), (IIsl), (IIsm), (IIsn), (IIso), (IIsp), (IIsq), (IIsr), (IIss), (IIst), (IIsu), (IIsv), (IIsw), (IIsx), (IIsy), (IIsz), (IIt), (IIta), (IItb), (IItc), (IItd), (IIte), (IItf), (IItg), (IIth), (IIti), (IItj), (IItk), (IItl), (IItm), (IItn), (IIto), (IItp), (IItq), (IItr), (IIts), (IItt), (IItu), (IItv), (IItw), (IItx), (IIty), (IItz), (IIu), (IIua), (IIub), (IIuc), (IIud), (IIue), (IIuf), (IIug), (IIuh), (IIui), (IIuj), (IIuk), (IIul), (IIum), (IIun), (IIuo), (IIup), (IIuq), (IIur), (IIus), (IIut), (IIuu), (IIuv), (IIuw), (IIux), (IIuy), (IIuz), (IIv), (IIva), (IIvb), (IIvc), (IIvd), (IIve), (IIvf), (IIvg), (IIvh), (IIvi), (IIvj), (IIvk), (IIvl), (IIvm), (IIvn), (IIvo), (IIvp), (IIvq), (IIvr), (IIvs), (IIvt), (IIvu), (IIvv), (IIvw), (IIvx), (IIvy), (IIvz), (IIw), (IIwa), (IIwb), (IIwc), (IIwd), (IIwe), (IIwf), (IIwg), (IIwh), (IIwi), (IIwj), (IIwk), (IIwl), (IIwm), (IIwn), (IIwo), (IIwp), (IIwq), (IIwr), (IIws), (IIwt), (IIwu), (IIwv), (IIww), (IIwx), (IIwy), (IIwz), (IIx), (IIxa), (IIxb), (IIxc), (IIxd), (IIxe), (IIxf), (IIxg), (IIxh), (IIxi), (IIxj), (IIxk), (IIxl), (IIxm), (IIxn), (IIxo), (IIxp), (IIxq), (IIxr), (IIxs), (IIxt), (IIxu), (IIxv), (IIxw), (IIxx), (IIxy), (IIxz), (IIy), (IIya), (IIyb), (IIyc), (IIyd), (IIye), (IIyf), (IIyg), (IIyh), (IIyi), (IIyj), (IIyk), (IIyl), (IIym), (IIyn), (IIyo), (IIyp), (IIyq), (IIyr), (IIys), (IIyt), (IIyu), (IIyv), (IIyw), (IIyx), (IIyy), (IIyz), (IIz), (IIza), (IIzb), (IIzc), (IIzd), (IIze), (IIzf), (IIzg), (IIzh), (IIzi), (IIzj), (IIzk), (IIzl), (IIzm), (IIzn), (IIzo), (IIzp), (IIzq), (IIzr), (IIzs), (IIzt), (IIzu), (IIzv), (IIzw), (IIzx), (IIzy), (IIzz).

мая соль, фармацевтически приемлемый сольват или гидрат, описанные в настоящем изобретении, относятся к новым водорастворимым пролекарствам TRPV1-агонистов и способам их синтеза и применения. В дополнение к специфически идентифицированным соединениям, данные производные способны возвращаться к химическому активному исходному соединению при воздействии физиологических условий. Данные производные имеют значительно более высокую гидрофильность/растворимость в воде, чем исходные лекарственные средства, и, следовательно, могут лучше инкорпорироваться в обычно используемые водные композиции. Настоящее изобретение дополнительно относится к способу увеличения растворимости в воде капсаицина, его аналогов и других TRPV1-агонистов путем изменения химической структуры исходной молекулы с помощью гидрофильных групп. В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящем изобретении, введение основных групп, способных быть протонированными в кислых условиях, повышает растворимость TRPV1-пролекарства. В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящем изобретении, введение кислотных групп, способных увеличивать общую гидрофильность, увеличивает растворимость TRPV1-пролекарства. Пролекарства, описанные в настоящем изобретении, сконструированы таким образом, что исходное лекарственное средство высвобождается с определенной скоростью после того, как его структурное производное было доставлено в организм и/или при воздействии определенных физиологических условий.

Соединения, описанные в настоящем изобретении, могут быть помечены изотопами (например, радиоактивным изотопом) или с помощью других средств, включая, но не ограничиваясь ими, использование хромофоров или флуоресцентных остатков, биолюминесцентных меток, фотоактивируемых или хемилюминесцентных меток.

Соединения, описанные в настоящем изобретении, включают меченные изотопами соединения, которые идентичны тем, которые представлены в виде различных формул и структур, приведенных в настоящем изобретении, но за исключением того, что один или более атомов заменены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличные от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в настоящие соединения, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фтора и хлора, такие как, например,  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$  соответственно. Определенные меченные изотопами соединения, описанные в настоящем изобретении, например, такие, в которые включены радиоактивные изотопы, такие как  $^3\text{H}$  и  $^{14}\text{C}$ , применимы в анализах лекарственных препаратов и/или распределения субстрата в ткани. Кроме того, замещение изотопами, такими как дейтерий, т.е.  $^2\text{H}$ , может дать определенные терапевтические преимущества в результате более высокой метаболической стабильности, такие как, например, увеличение *in vivo* времени полураспада или уменьшение требуемой дозировки.

Соединения, описанные в настоящем изобретении, могут быть получены в виде и/или использованы в качестве фармацевтически приемлемых солей. Типы фармацевтически приемлемых солей включают в себя, но не ограничиваются ими:

(1) кислотно-аддитивные соли, образующиеся в результате реакции соединения в форме свободного основания с фармацевтически приемлемым: неорганической кислотой, такой как, например, соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, фосфорная кислота, метафосфорная кислота и т.п.; или с органической кислотой, такой как, например, уксусная кислота, пропионовая кислота, капроновая кислоты, бромистоводородная кислота, гликолевая кислота, пировиноградная кислота, молочная кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, трифторуксусная кислота, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, 3-(4-гидроксibenzoил)бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, 1,2-этандисульфоновая кислота, 2-гидроксиэтансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, толуолсульфоновая кислота, 2-нафталинсульфоновая кислота, 4-метилбicyclo-[2.2.2]окт-2-ен-1-карбоновая кислота, глюкогептоновая кислота, 4,4'-метилден-бис-(3-гидрокси-2-ен-1-карбоновая кислота), 3-фенилпропионовая кислота, триметилуксусная кислота, третбутилуксусная кислота, лаурилсульфокислота, глюконовая кислота, глутаминовая кислота, гидрокси-нафтойная кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота, муконовая кислота, масляная кислота, фенилуксусная кислота, фенилмасляная кислота, вальпроевая кислота и т.п.;

(2) соли, образующиеся, когда кислотный протон, присутствующий в исходном соединении, замещается ионом металла, например ионом щелочного металла (например, литий, натрий, калий), ионом щелочноземельного металла (например, магния или кальция) или ионом алюминия.

В некоторых случаях соединение, описанное в настоящем изобретении, может образовывать координационную связь с органическим основанием, таким как, но не ограничиваясь этим, этаноламин, диэтианоламин, триэтианоламин, трометамин, N-метилглюкамин, дicycloгексиламин, трис-(гидроксиметил)-метиламин. В других случаях соединения, описанные в настоящем изобретении, могут образовывать соли с аминокислотами, такими как, но не ограничиваясь ими, аргинин, лизин и т.п. Приемлемые неорганические основания, используемые для образования соли с соединениями, которые включают кислотный протон, включают в себя, но не ограничиваются ими, гидроксид алюминия, гидроксид кальция, гидроксид калия, карбонат натрия, гидроксид натрия и т.п. Следует понимать, что ссылка на фармацевтически приемлемую соль включает растворитель-аддитивные формы или кристаллические формы, в частности

их сольваты или полиморфы. Сольваты содержат либо стехиометрические, либо нестехиометрические количества растворителя и могут быть образованы в ходе процесса кристаллизации с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т.п. Гидраты образуются, когда растворителем является вода, в то время как алкоголяты образуются, когда растворителем является спирт. Сольваты соединений, описанных в настоящем изобретении, могут быть легко получены или образованы в ходе процессов, описанных в настоящей заявке. Кроме того, соединение, представленное в настоящем изобретении, может существовать как в несольватированной, так и в сольватированной форме. В общем, сольватированные формы считаются эквивалентными несольватированным формам для целей соединений и способов, представленных в настоящем изобретении.

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, такие как соединения формул (I), (II), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIIe), (IIIg), (IIIh), (IIIi), (IIIj), (IIIk), (IIIl), (IIIm), (IIIo), (IIIp), (IIIq), (IIIr), (IIIs), (IIIu), (IIIv), (IIIw), (IIIx), (IIIy), (IIIz), (IIIaa), (IIIab), (IIIac), (IIIad), (IIIae), (IIIaf), (IIIag), (IIIah), (IIIai), (IIIaj), (IIIak), (IIIal), (IIIam), (IIIan), (IIIao), (IIIap), (IIIaq), (IIIar), (IIIas), (IIIat), (IIIau), (IIIav), (IIIaw), (IIIax), (IIIay), (IIIaz), (IIIba), (IIIbb), (IIIbc), (IIIbd), (IIIbe), (IIIbf), (IIIbg), (IIIbh), (IIIbi), (IIIbj), (IIIbk), (IIIbl), (IIIbm), (IIIbn), (IIIbo), (IIIbp), (IIIbq), (IIIbr), (IIIbs), (IIIbt), (IIIbu), (IIIbv), (IIIbw), (IIIbx), (IIIby), (IIIbz), (IIIca), (IIIcb), (IIIcc), (IIIcd), (IIIce), (IIIcf), (IIIcg), (IIIch), (IIIci), (IIIcj), (IIIck), (IIIcl), (IIIcm), (IIIcn), (IIIco), (IIIcp), (IIIcq), (IIIcr), (IIIcs), (IIIct), (IIIcu), (IIIcv), (IIIcw), (IIIcx), (IIIcy), (IIIcz), (IIIda), (IIIdb), (IIIdc), (IIIdd), (IIIde), (IIIdf), (IIIdg), (IIIdh), (IIIdi), (IIIdj), (IIIdk), (IIIdl), (IIIdm), (IIIdn), (IIIdo), (IIIdp), (IIIdq), (IIIdr), (IIIds), (IIIdt), (IIIdu), (IIIdv), (IIIdw), (IIIdx), (IIIdy), (IIIdz), (IIIea), (IIIeb), (IIIec), (IIIed), (IIIee), (IIIef), (IIIeg), (IIIeh), (IIIei), (IIIej), (IIIek), (IIIel), (IIIem), (IIIen), (IIIeo), (IIIep), (IIIeq), (IIIer), (IIIes), (IIIet), (IIIeu), (IIIev), (IIIew), (IIIex), (IIIey), (IIIez), (IIIfa), (IIIfb), (IIIfc), (IIIfd), (IIIfe), (IIIff), (IIIfg), (IIIfh), (IIIfi), (IIIfj), (IIIfk), (IIIfl), (IIIfm), (IIIfn), (IIIfo), (IIIfp), (IIIfq), (IIIfr), (IIIfs), (IIIft), (IIIfu), (IIIfv), (IIIfw), (IIIfx), (IIIfy), (IIIfz), (IIIga), (IIIgb), (IIIgc), (IIIgd), (IIIge), (IIIgf), (IIIgg), (IIIgh), (IIIgi), (IIIgj), (IIIgk), (IIIgl), (IIIgm), (IIIgn), (IIIgo), (IIIgp), (IIIgq), (IIIgr), (IIIgs), (IIIgt), (IIIgu), (IIIgv), (IIIgw), (IIIgx), (IIIgy), (IIIgz), (IIIha), (IIIhb), (IIIhc), (IIIhd), (IIIhe), (IIIhf), (IIIhg), (IIIhh), (IIIhi), (IIIhj), (IIIhk), (IIIhl), (IIIhm), (IIIhn), (IIIho), (IIIhp), (IIIhq), (IIIhr), (IIIhs), (IIIht), (IIIhu), (IIIhv), (IIIhw), (IIIhx), (IIIhy), (IIIhz), (IIIia), (IIIib), (IIIic), (IIIid), (IIIie), (IIIif), (IIIig), (IIIih), (IIIii), (IIIij), (IIIik), (IIIil), (IIIim), (IIIin), (IIIio), (IIIip), (IIIiq), (IIIir), (IIIis), (IIIit), (IIIiu), (IIIiv), (IIIiw), (IIIix), (IIIiy), (IIIiz), (IIIja), (IIIjb), (IIIjc), (IIIjd), (IIIje), (IIIjf), (IIIjg), (IIIjh), (IIIji), (IIIjj), (IIIjk), (IIIjl), (IIIjm), (IIIjn), (IIIjo), (IIIjp), (IIIjq), (IIIjr), (IIIjs), (IIIjt), (IIIju), (IIIjv), (IIIjw), (IIIjx), (IIIjy), (IIIjz), (IIIka), (IIIkb), (IIIkc), (IIIkd), (IIIke), (IIIkf), (IIIkg), (IIIkh), (IIIki), (IIIkj), (IIIkk), (IIIkl), (IIIkm), (IIIkn), (IIIko), (IIIkp), (IIIkq), (IIIkr), (IIIks), (IIIkt), (IIIku), (IIIkv), (IIIkw), (IIIkx), (IIIky), (IIIkz), (IIIla), (IIIlb), (IIIlc), (IIIld), (IIIle), (IIIlf), (IIIlg), (IIIlh), (IIIli), (IIIlj), (IIIlk), (IIIll), (IIIlm), (IIIln), (IIIlo), (IIIlp), (IIIlq), (IIIlr), (IIIls), (IIIlt), (IIIlu), (IIIlv), (IIIlw), (IIIlx), (IIIly), (IIIlz), (IIIma), (IIImb), (IIImc), (IIImd), (IIIme), (IIImf), (IIImg), (IIImh), (IIImi), (IIImj), (IIImk), (IIIml), (IIImm), (IIImn), (IIImo), (IIImp), (IIImq), (IIImr), (IIIms), (IIImt), (IIImu), (IIImv), (IIImw), (IIImx), (IIImy), (IIImz), (IIIna), (IIInb), (IIInc), (IIInd), (IIIne), (IIInf), (IIIng), (IIInh), (IIIni), (IIInj), (IIInk), (IIInl), (IIInm), (IIInn), (IIIno), (IIInp), (IIInq), (IIInr), (IIIns), (IIInt), (IIInu), (IIInv), (IIInw), (IIInx), (IIIny), (IIInz), (IIIoa), (IIIob), (IIIoc), (IIIod), (IIIoe), (IIIof), (IIIog), (IIIoh), (IIIoi), (IIIoj), (IIIok), (IIIol), (IIIom), (IIIon), (IIIoo), (IIIop), (IIIoq), (IIIor), (IIIos), (IIIot), (IIIou), (IIIov), (IIIow), (IIIox), (IIIoy), (IIIoz), (IIIpa), (IIIpb), (IIIpc), (IIIpd), (IIIpe), (IIIpf), (IIIpg), (IIIph), (IIIpi), (IIIpj), (IIIpk), (IIIpl), (IIIpm), (IIIpn), (IIIpo), (IIIpp), (IIIpq), (IIIpr), (IIIps), (IIIpt), (IIIpu), (IIIpv), (IIIpw), (IIIpx), (IIIpy), (IIIpz), (IIIqa), (IIIqb), (IIIqc), (IIIqd), (IIIqe), (IIIqf), (IIIqg), (IIIqh), (IIIqi), (IIIqj), (IIIqk), (IIIql), (IIIqm), (IIIqn), (IIIqo), (IIIqp), (IIIqq), (IIIqr), (IIIqs), (IIIqt), (IIIqu), (IIIqv), (IIIqw), (IIIqx), (IIIqy), (IIIqz), (IIIra), (IIIrb), (IIIrc), (IIIrd), (IIIre), (IIIrf), (IIIrg), (IIIrh), (IIIri), (IIIrj), (IIIrk), (IIIrl), (IIIrm), (IIIrn), (IIIro), (IIIrp), (IIIrq), (IIIrr), (IIIrs), (IIIrt), (IIIru), (IIIrv), (IIIrw), (IIIrx), (IIIry), (IIIrz), (IIIsa), (IIIsb), (IIIsc), (IIIsd), (IIIse), (IIIsf), (IIIsg), (IIIsh), (IIIsi), (IIIsj), (IIIsk), (IIIsl), (IIIsm), (IIIsn), (IIIso), (IIIsp), (IIIsq), (IIIsr), (IIIss), (IIIst), (IIIsu), (IIIsv), (IIIsw), (IIIsx), (IIIsy), (IIIsz), (IIIta), (IIItb), (IIItc), (IIItd), (IIIte), (IIItf), (IIItg), (IIIth), (IIIti), (IIItj), (IIItk), (IIItl), (IIItm), (IIItn), (IIIto), (IIItp), (IIItq), (IIItr), (IIIts), (IIItt), (IIItu), (IIItv), (IIItw), (IIItx), (IIIty), (IIItz), (IIIua), (IIIub), (IIIuc), (IIIud), (IIIue), (IIIuf), (IIIug), (IIIuh), (IIIui), (IIIuj), (IIIuk), (IIIul), (IIIum), (IIIun), (IIIuo), (IIIup), (IIIuq), (IIIur), (IIIus), (IIIut), (IIIuu), (IIIuv), (IIIuw), (IIIux), (IIIuy), (IIIuz), (IIIva), (IIIvb), (IIIvc), (IIIvd), (IIIve), (IIIvf), (IIIvg), (IIIvh), (IIIvi), (IIIvj), (IIIvk), (IIIvl), (IIIvm), (IIIvn), (IIIvo), (IIIvp), (IIIvq), (IIIvr), (IIIvs), (IIIvt), (IIIvu), (IIIvv), (IIIvw), (IIIvx), (IIIvy), (IIIvz), (IIIwa), (IIIwb), (IIIwc), (IIIwd), (IIIwe), (IIIwf), (IIIwg), (IIIwh), (IIIwi), (IIIwj), (IIIwk), (IIIwl), (IIIwm), (IIIwn), (IIIwo), (IIIwp), (IIIwq), (IIIwr), (IIIws), (IIIwt), (IIIwu), (IIIwv), (IIIww), (IIIwx), (IIIwy), (IIIwz), (IIIxa), (IIIxb), (IIIxc), (IIIxd), (IIIxe), (IIIxf), (IIIxg), (IIIxh), (IIIxi), (IIIxj), (IIIxk), (IIIxl), (IIIxm), (IIIxn), (IIIxo), (IIIxp), (IIIxq), (IIIxr), (IIIxs), (IIIxt), (IIIxu), (IIIxv), (IIIxw), (IIIxx), (IIIxy), (IIIxz), (IIIya), (IIIyb), (IIIyc), (IIIyd), (IIIye), (IIIyf), (IIIyg), (IIIyh), (IIIyi), (IIIyj), (IIIyk), (IIIyl), (IIIym), (IIIyn), (IIIyo), (IIIyp), (IIIyq), (IIIyr), (IIIys), (IIIyt), (IIIyu), (IIIyv), (IIIyw), (IIIyx), (IIIyy), (IIIyz), (IIIza), (IIIzb), (IIIzc), (IIIzd), (IIIze), (IIIzf), (IIIzg), (IIIzh), (IIIzi), (IIIzj), (IIIzk), (IIIzl), (IIIzm), (IIIzn), (IIIzo), (IIIzp), (IIIzq), (IIIzr), (IIIzs), (IIIzt), (IIIzu), (IIIzv), (IIIzw), (IIIzx), (IIIzy), (IIIzz).

Скрининг и характеристика фармацевтически приемлемых солей, полиморфов и/или сольватов могут быть осуществлены с использованием различных способов, включая, но не ограничиваясь ими, термический анализ, рентгеновскую дифракцию, спектроскопию, паровую сорбцию и микроскопию. Способы термического анализа используют подход термохимической деградации или термофизические процессы, включая, но не ограничиваясь этим, полиморфные переходы, и такие способы используются для анализа взаимоотношений между полиморфными формами с тем, чтобы определить потерю веса, чтобы найти температуру стеклования или для исследований совместимости эксципиентов. Такие способы включают, но не ограничиваются ими, дифференциальную сканирующую калориметрию (Differential scanning calorimetry (DSC)), модулируемую дифференциальную сканирующую калориметрию (Modulated Differential Scanning Calorimetry (MDCS)), термогравиметрический анализ (Thermogravimetric analysis (TGA)) и термогравиметрический и инфракрасный анализ (Thermogravimetric and Infrared analysis (TG/IR)). Способы, основанные на измерении дифракции рентгеновских лучей, включают в себя, но не ограничиваются ими, монокристалльный и порошковый дифрактометры и источники синхротронного излучения. Различные используемые спектроскопические способы включают, но не ограничиваются ими, рамановскую спектроскопию, инфракрасную-Фурье (ИК-Фурье) спектроскопию, спектроскопию в ультрафиолетовой и видимой (УФ-VIS) области спектра и метод ядерно-магнитного резонанса (ЯМР) (для исследования веществ в жидком и твердом состоянии). Различные способы микроскопии включают в себя, но не ограничиваются ими, микроскопию в поляризованном свете, сканирующую электронную микроскопию (Scanning Electron Microscopy (SEM)) с энергодисперсионным рентгеновским анализом (EDX), экологическую сканирующую электронную микроскопию с EDX (в газовой атмосфере или атмосфере водяного пара), ИК-микроскопию и рамановскую микроскопию.

По всему тексту описания могут быть выбраны группы и их заместители для обеспечения стабильности соединений и их фрагментов.

Применение защитных групп (Protecting Groups (PGY)).

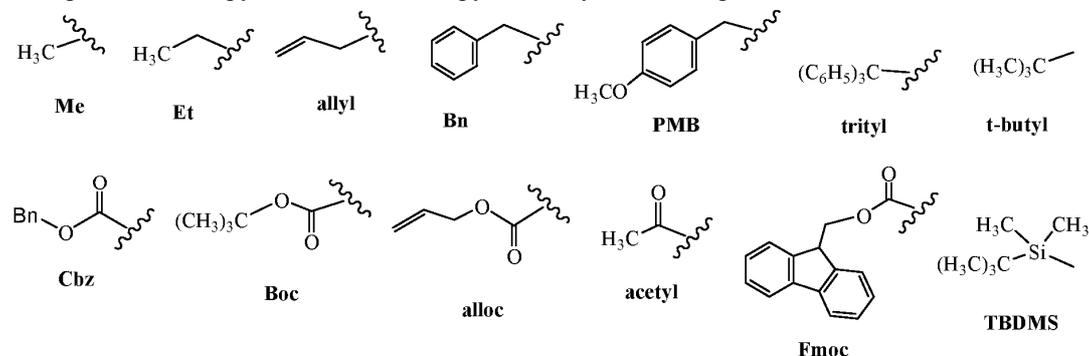
В ходе описанных реакций может быть необходима защита реакционноспособных функциональных групп, например гидрокси, amino, имино, тио или карбоксильных групп, в случае их желательного присутствия в конечном продукте с тем, чтобы избежать их нежелательного участия в реакциях. Защитные группы используются для блокировки некоторых или всех реакционноспособных остатков и для предотвращения участия таких групп в химических реакциях до тех пор, пока защитная группа не будет удалена. Предпочтительно, чтобы каждая защитная группа могла быть удалена с помощью своего специфического способа. Защитные группы, которые отщепляются при совершенно различных условиях реакции, могут считаться соответствующими условию дифференциального удаления.

Защитные группы могут быть удалены с помощью кислоты, основания, в восстановительных условиях (таких как, например, гидрогенолиз) и/или окислительных условиях. Группы, такие как тритил, диметокситритил, ацеталь и трет-бутилдиметилсиллил, являются кислотно-лабильными и могут быть использованы для защиты карбоксильных и гидроксильных реакционноспособных остатков в присутствии аминогрупп, защищенных Cbz-группами, которые удаляются путем гидрогенолиза, и Fmoc-группами, которые являются основно-лабильными. Реакционноспособные остатки карбоновой кислоты и реакционноспособные гидроксильные группы могут быть блокированы основно-лабильными группами, такими как, но не ограничиваясь ими, метил, этил и ацетил, в присутствии аминов, блокированных кислотно-лабильными группами, такими как трет-бутил-карбамат, или карбаматами, которые являются одновременно кислотно- и основно-стабильными, но удаляются гидролитическим путем.

Реакционноспособные остатки карбоновой кислоты и реакционноспособные гидроксильные группы также могут быть заблокированы защитными группами, удаляемыми гидролитическим путем, такими как бензильная группа, в то время как аминогруппы, способные к образованию водородных связей с кислотами, могут быть заблокированы основно-лабильными группами, такими как Fmoc. Реакционноспособные остатки карбоновой кислоты могут быть защищены путем превращения их в сложноэфирные соединения, как приведено в качестве примеров в данном описании, что включает в себя преобразование в сложные алкиловые эфиры; они также могут быть заблокированы удаляемыми в окислительных условиях защитными группами, такими как 2,4-диметоксibenzil, в то время как присутствующие в соединении аминогруппы могут быть заблокированы фтор-лабильными силилкарбаматами.

Аллиловые блокирующие группы применимы в присутствии кислотных и основных защитных групп, поскольку первые являются стабильными и могут быть впоследствии удалены с помощью металлических или пи-кислотных катализаторов. Так, например, защита с аллил-блокированной карбоновой кислоты может быть снята с помощью Pd<sup>0</sup>-катализируемой реакции в присутствии кислотно-лабильного трет-бутилкарбамата или основно-лабильных ацетатных аминозащитных групп. Еще одна форма защитной группы представляет собой смолу, к которой может быть присоединено соединение или промежуточное соединение. До тех пор, пока остаток присоединен к смоле, данная функциональная группа блокируется и не может вступать в реакцию взаимодействия. После высвобождения от смолы функциональная группа становится доступной для взаимодействия.

Как правило, блокирующие/защитные группы могут быть выбраны из:



Другие защитные группы, а также подробное описание способов, применимых к созданию защитных групп и их удаления, описаны в Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3<sup>rd</sup> Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999, и Kocienski, *Protective Groups*, Thieme Verlag, New York, NY, 1994, которые включены в настоящее описание посредством ссылки с целью раскрытия.

Болезни, расстройства или состояния.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения боли у субъекта, включающему введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формул (I), (II), (IIa), (IIaa), (IIb), (IIbb), (IIc), (IIcc), (IId), (IId), (IIe), (IIee), (IIff), (IIff), (III), (IIIa), (IIIaa), (IIIb), (IIIbb), (IIIc), (IIIcc), (IIId), (IIId), (IIIe), (IIIee), (IIIff), (IIIff), (IV), (V) или (VI) или его фармацевтически приемлемой соли, фармацевтически приемлемого сольвата или гидрата.

Некоторые варианты осуществления изобретения относятся к способу лечения боли у субъекта, включающему введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формул (I), (II), (IIa), (IIaa), (IIb), (IIbb), (IIc), (IIcc), (IId), (IId), (IIe), (IIee), (IIff), (IIff), (III), (IIIa), (IIIaa), (IIIb), (IIIbb), (IIIc), (IIIcc), (IIId), (IIId), (IIIe), (IIIee), (IIIff), (IIIff), (IV), (V) или (VI) или его фармацевтически приемлемой соли, фармацевтически приемлемого сольвата или гидрата, причем боль связана с послеоперационной болью.

Некоторые варианты осуществления изобретения относятся к способу лечения боли у субъекта, включающему введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формул (I), (II), (IIa), (IIaa), (IIb), (IIbb), (IIc), (IIcc), (IId), (IId), (IIe), (IIee), (IIff), (IIff), (III), (IIIa), (IIIaa), (IIIb), (IIIbb), (IIIc), (IIIcc), (IIId), (IIId), (IIIe), (IIIee), (IIIff), (IIIff), (IV), (V) или (VI) или его фармацевтически приемлемой соли, фармацевтически приемлемого сольвата или гидрата, причем боль связана с хронической послеоперационной болью.

Некоторые варианты осуществления изобретения относятся к способу лечения боли у субъекта, включающему введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формул (I), (II), (IIa), (IIaa), (IIb), (IIbb), (IIc), (IIcc), (IId), (IId), (IIe), (IIee), (IIff), (IIff), (III), (IIIa), (IIIaa), (IIIb), (IIIbb), (IIIc), (IIIcc), (IIId), (IIId), (IIIe), (IIIee), (IIIff), (IIIff), (IV), (V) или (VI) или его фармацевтически приемлемой соли, фармацевтически приемлемого сольвата или гидрата, причем боль связана с нейропатической болью.

Некоторые варианты осуществления изобретения относятся к способу лечения боли у субъекта, включающему введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формул (I), (II), (IIa), (IIaa), (IIb), (IIbb), (IIc), (IIcc), (IId), (IId), (IIe), (IIee), (IIff), (IIff), (III), (IIIa), (IIIaa), (IIIb), (IIIbb),





лемой соли, фармацевтически приемлемого сольвата или гидрата.

Некоторые варианты осуществления изобретения относятся к способу лечения облысения у субъекта, включающему введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формул (I), (II), (IIa), (IIaa), (IIb), (IIbb), (IIc), (IIcc), (IId), (IId), (IIe), (IIee), (IIff), (IIff), (III), (IIIa), (IIIaa), (IIIb), (IIIbb), (IIIc), (IIIcc), (IIId), (IIId), (IIIe), (IIIee), (IIIff), (IIIff), (IV), (V) или (VI) или его фармацевтически приемлемой соли, фармацевтически приемлемого сольвата или гидрата.

Некоторые варианты осуществления изобретения относятся к способу лечения гирсутизма у субъекта, включающему введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формул (I), (II), (IIa), (IIaa), (IIb), (IIbb), (IIc), (IIcc), (IId), (IId), (IIe), (IIee), (IIff), (IIff), (III), (IIIa), (IIIaa), (IIIb), (IIIbb), (IIIc), (IIIcc), (IIId), (IIId), (IIIe), (IIIee), (IIIff), (IIIff), (IV), (V) или (VI) или его фармацевтически приемлемой соли, фармацевтически приемлемого сольвата или гидрата.

Некоторые варианты осуществления изобретения относятся к способу лечения боли у субъекта, включающему введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формул (I), (II), (IIa), (IIaa), (IIb), (IIbb), (IIc), (IIcc), (IId), (IId), (IIe), (IIee), (IIff), (IIff), (III), (IIIa), (IIIaa), (IIIb), (IIIbb), (IIIc), (IIIcc), (IIId), (IIId), (IIIe), (IIIee), (IIIff), (IIIff), (IV), (V) или (VI) или его фармацевтически приемлемой соли, фармацевтически приемлемого сольвата или гидрата, где соединение вводят местно.

Некоторые варианты осуществления изобретения относятся к способу лечения боли у субъекта, включающему введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формул (I), (II), (IIa), (IIaa), (IIb), (IIbb), (IIc), (IIcc), (IId), (IId), (IIe), (IIee), (IIff), (IIff), (III), (IIIa), (IIIaa), (IIIb), (IIIbb), (IIIc), (IIIcc), (IIId), (IIId), (IIIe), (IIIee), (IIIff), (IIIff), (IV), (V) или (VI) или его фармацевтически приемлемой соли, фармацевтически приемлемого сольвата или гидрата, причем данное соединение вводят дермально.

Некоторые варианты осуществления изобретения относятся к способу лечения боли у субъекта, включающему введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формул (I), (II), (IIa), (IIaa), (IIb), (IIbb), (IIc), (IIcc), (IId), (IId), (IIe), (IIee), (IIff), (IIff), (III), (IIIa), (IIIaa), (IIIb), (IIIbb), (IIIc), (IIIcc), (IIId), (IIId), (IIIe), (IIIee), (IIIff), (IIIff), (IV), (V) или (VI) или его фармацевтически приемлемой соли, фармацевтически приемлемого сольвата или гидрата, причем данное соединение вводят трансдермально.

Некоторые варианты осуществления изобретения относятся к способу лечения боли у субъекта, включающему введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формул (I), (II), (IIa), (IIaa), (IIb), (IIbb), (IIc), (IIcc), (IId), (IId), (IIe), (IIee), (IIff), (IIff), (III), (IIIa), (IIIaa), (IIIb), (IIIbb), (IIIc), (IIIcc), (IIId), (IIId), (IIIe), (IIIee), (IIIff), (IIIff), (IV), (V) или (VI) или его фармацевтически приемлемой соли, фармацевтически приемлемого сольвата или гидрата, причем данное соединение вводят системно.

Некоторые термины.

Если не определено иначе, все технические и научные термины, используемые в настоящем изобретении, имеют такое же значение, как обычно понимается в области техники, к которой принадлежит заявленный предмет изобретения. В том случае, когда существует множество определений терминов, приведенных в настоящем описании, превалируют те, которые приведены в данном разделе. Все патенты, патентные заявки, публикации и опубликованные нуклеотидные и аминокислотные последовательности (например, последовательности, имеющиеся в GenBank или других базах данных), которые упоминаются в настоящем описании, включены посредством ссылки. Если сделана ссылка на URL или другой подобный идентификатор или адрес, следует понимать, что такие идентификаторы могут изменяться и конкретная информация в интернете может появляться и исчезать, но эквивалентную информацию можно найти с помощью функции поиска в Интернете. Подобная ссылка указывает на наличие и публичное распространение соответствующей информации.

Следует понимать, что приведенное выше общее описание и нижеследующее подробное описание являются иллюстративными и пояснительными и не ограничивают ни один заявленный предмет изобретения. В данном описании использование единственного числа включает множественное число, если специально не указано иное. В данном описании использование "или" означает "и/или", если не указано иное. Кроме того, использование термина "включая", а также других форм, таких как "включить", "включает" и "включено", не является ограничивающим.

Заголовки разделов, используемые здесь, предназначены только для организационных целей и не должны истолковываться как ограничивающие описанный предмет.

Определение стандартных терминов химии может быть найдено в справочных работах, включая, но не ограничиваясь ими, Carey and Sundberg "ADVANCED ORGANIC Chemistry 4<sup>th</sup> Ed." Vols. A (2000) and B (2001), Plenum Press, New York. Если не указано иное, имеются в виду традиционные методы масс-спектрологии, ЯМР (ядерного магнитного резонанса), ВЭЖХ (высокоэффективной жидкостной хроматографии), химии белка, биохимии, способы рекомбинантной ДНК и фармакология.

Если не даны конкретные определения, номенклатура, применяемая в связи с лабораторными процедурами и способами аналитической химии, синтетической органической химии и лекарственной и фармацевтической химии, описанными здесь, является признанной в данной области. Стандартные спо-

собы могут быть использованы для химического синтеза, химического анализа, фармацевтического препарата, состава и доставки, а также для лечения пациентов. Стандартные способы могут быть использованы для рекомбинантной ДНК, синтеза олигонуклеотидов и культуры тканей и трансформации (например, электропорация, липофекция). Реакции и способы очистки могут быть выполнены, например, с использованием наборов спецификаций производителя или как обычно выполняется в данной области техники или как описано в настоящем изобретении. Вышеупомянутые способы и процедуры обычно можно выполнять с помощью обычных способов и, как описано, в различных общих и более конкретных ссылках, которые цитируются и обсуждаются в настоящем описании.

Следует понимать, что способы и композиции, описанные в настоящем изобретении, не ограничиваются конкретной методологией, протоколами, клеточными линиями, конструкциями и реагентами, описанными в настоящем изобретении, и как таковые, могут варьироваться. Кроме того, следует понимать, что терминология, используемая в настоящем изобретении, предназначена для целей описания конкретных вариантов осуществления изобретения и не предназначена для ограничения объема способов, соединений, композиций, описанных в настоящем изобретении.

Как используется в настоящем описании,  $C_1-C_x$  включает в себя  $C_1-C_2$ ,  $C_1-C_3$ , ...,  $C_1-C_x$ .  $C_1-C_x$  означает число атомов углерода, составляющих обозначаемую группу (исключая необязательные заместители).

"Алкильная" группа относится к алифатической углеводородной группе, в которой  $sp^3$ -гибридизованный атом углерода в алкильном остатке присоединен к остальной части молекулы одинарной связью. Алкильные группы могут включать или не включать ненасыщенные сегменты. Алкильный фрагмент может быть "насыщенной алкильной" группой, что означает, что он не содержит каких-либо ненасыщенных сегментов (т.е. углерод-углеродную двойную связь или углерод-углеродную тройную связь). Алкильная группа может быть также "ненасыщенной алкильной" фрагментом, это означает, что она содержит по меньшей мере один ненасыщенный сегмент. Алкильный фрагмент, является ли он насыщенным или ненасыщенным, может быть разветвленным, с прямой цепью или циклическим.

"Алкильная" группа может иметь от 1 до 6 атомов углерода (всякий раз, когда она появляется в данном описании, числовой диапазон, такой как "от 1 до 6 углеродных атомов", относится к каждому целому числу в заданном диапазоне; например, "от 1 до 6 углеродных атомов" означает, что алкильная группа может состоять из 1 атома углерода, 2 атомов углерода, 3 атомов углерода и т.д., вплоть до 6 атомов углерода, хотя настоящее определение охватывает также случаи встречаемости термина "алкильная", где нет указанного числового диапазона). Алкильная группа в соединениях, описанных в настоящем изобретении, может быть обозначена как " $C_1-C_6$ -алкил" или аналогичными обозначениями. В качестве иллюстративного примера " $C_1-C_6$ -алкил" указывает на то, что в алкильной цепи имеется от одного до шести атомов углерода, т.е. алкильная цепь выбрана из группы, состоящей из метила, этила, *n*-пропила, изопропила, *n*-бутила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, *n*-пентила, изопентила, неопентила, гексила, пропен-3-ила (аллила), циклопропилметила, циклобутилметила, циклопентилметила, циклогексилметила.

Алкильные группы могут быть замещенными или незамещенными. В зависимости от структуры алкильная группа может быть монорадикальной или бирадикальной (т.е. алкиленовая группа).

"Алкокси" относится к "-О-" группе, где алкил такой, как определено в данном описании.

Термин "алкенил" относится к типу алкильной группы, в которой первые два атома алкильной группы образуют двойную связь, которая не является частью ароматической группы. То есть, алкенильная группа начинается атомами  $-C(R)=CR_2$ , где R относится к остальным частям алкенильной группы, которые могут быть одинаковыми или различными. Неограничивающие примеры алкенильной группы включают  $-CH=CH_2$ ,  $-C(CH_3)=CH_2$ ,  $-CH=CHCH_3$ ,  $-CH=C(CH_3)_2$  и  $-C(CH_3)=CHCH_3$ . Алкенильный фрагмент может быть разветвленным, с прямой цепью или циклическим (в данном случае он будет также известен как "циклоалкенильная" группа). Алкенильные группы могут иметь от 2 до 6 атомов углерода. Алкенильные группы могут быть замещенными или незамещенными. В зависимости от структуры алкенильная группа может быть монорадикальной или бирадикальной (т.е. алкениленовая группа).

Термин "алкинил" относится к типу алкильной группы, в которой первые два атома алкильной группы образуют тройную связь. То есть, алкинильная группа, начинается атомами  $-C\equiv C-R$ , где R относится к остальным частям алкинильной группы. Неограничивающие примеры алкинильной группы включают  $-C\equiv CH$ ,  $-C\equiv CCH_3$ ,  $-C\equiv CCH_2CH_3$  и  $-C\equiv CCH_2CH_2CH_3$ . "R"-часть алкинильного фрагмента может быть разветвленной, с прямой цепью или циклической. Алкинильная группа может иметь от 2 до 6 атомов углерода. Алкинильные группы могут быть замещенными или незамещенными. В зависимости от структуры алкинильная группа может представлять собой монорадикал или бирадикал (т.е. алкиниленовая группа).

"Амино" относится к группе  $-NH_2$ .

Термин "алкиламин" или "алкиламино" относится к группе  $-N(\text{алкил})_xH_y$ , где алкил такой, как определено в настоящем изобретении, и x и y выбирают из группы: x = 1, y = 1 и x = 2, y = 0. При x = 2 алкильные группы, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут необязательно об-

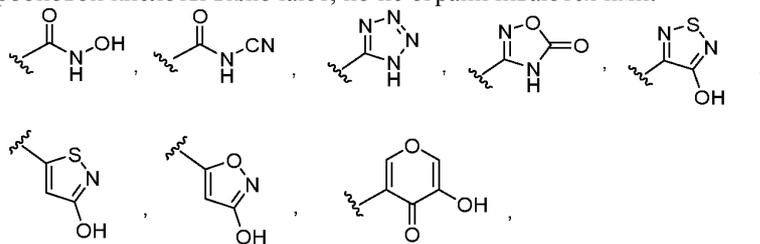
разовывать циклическую кольцевую систему. "Диалкиламино" относится к группе  $-N(\text{алкил})_2$ , где алкил такой, как определено в данном описании.

Термин "ароматический" относится к плоскому кольцу, имеющему систему делокализованных  $\pi$ -электронов, содержащую  $4n+2\pi$  электронов, где  $n$  является целым числом. Ароматические кольца могут быть образованы из пяти, шести, семи, восьми, девяти или более девяти атомов. Ароматические группы могут быть необязательно замещены. Термин "ароматический" включает как арильные группы (например, фенил, нафталинил), так и гетероарильные группы (например, пиридинил, хиолинил).

Как использовано в данном описании, термин "арил" относится к ароматическому кольцу, в котором каждый из атомов, образующих кольцо, представляет собой атом углерода. Арильные кольца могут быть образованы пятью, шестью, семью, восемью, девятью или более чем девятью атомами углерода. Арильные группы могут быть необязательно замещены. Примеры арильных групп включают, но не ограничиваются ими, фенил и нафталинил. В зависимости от структуры, арильная группа может быть монорадикальной или бирадикальной (т.е. ариленовая группа).

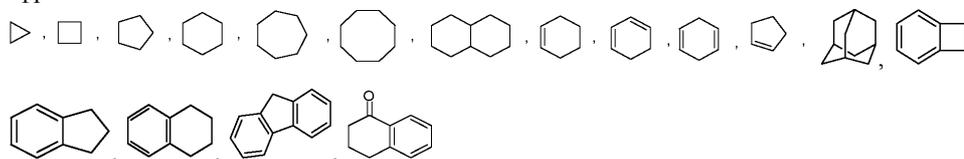
Как использовано в данном описании, термин "ацил" относится к группе, содержащей карбонильную группу, связанную с атомом углерода. Атом углерода карбонильной группы также связан с другим атомом углерода, который может быть частью алкильной, арильной, аралкильной, циклоалкильной, гетероциклоалкильной, гетероарильной группы или т.п.

"Карбокси" относится к  $-\text{CO}_2\text{H}$ . В некоторых вариантах осуществления карбоксильные фрагменты могут быть заменены "биоизоостером карбоновой кислоты", который относится к функциональной группе или фрагменту, который обладает физическими и/или химическими свойствами, сходными со свойствами остатка карбоновой кислоты. Биоизоостер карбоновой кислоты обладает такими же биологическими свойствами, что и остаток карбоновой кислоты. Соединение с остатком карбоновой кислоты может содержать остаток карбоновой кислоты, обмениваемый с биоизоостером карбоновой кислоты, и иметь сходные физические и/или биологические свойства по сравнению с соединением, содержащим карбоновую кислоту. Например, в одном варианте осуществления биоизоостер карбоновой кислоты ионизируется при физиологическом pH приблизительно в той же степени, что и остаток карбоновой кислоты. Примеры биоизоостеров карбоновой кислоты включают, но не ограничиваются ими:



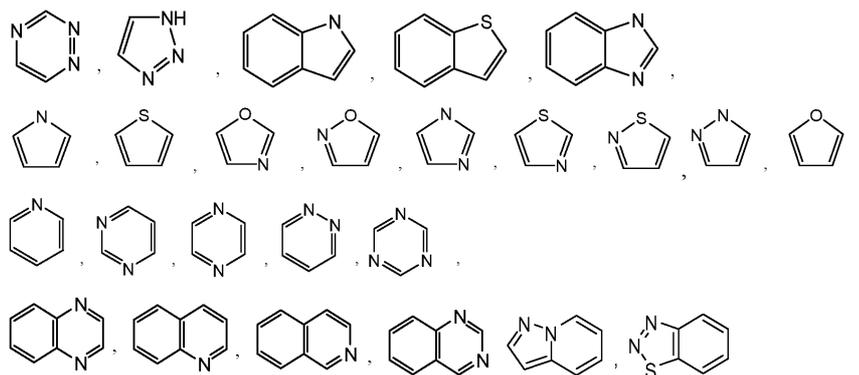
и т.п.

Термин "циклоалкил" относится к моноциклическому или полициклическому неароматическому радикалу, где каждый из атомов, образующих кольцо (т.е. скелетных атомов), представляет собой атом углерода. Циклоалкилы могут быть насыщенными или частично ненасыщенными. Циклоалкилы могут быть слиты с ароматическим кольцом (в данном случае циклоалкил связан через неароматический кольцевой атом углерода). Циклоалкильные группы включают группы, имеющие от 3 до 10 атомов в кольце. Иллюстративные примеры циклоалкильных групп включают в себя, но не ограничиваются ими, следующие фрагменты:



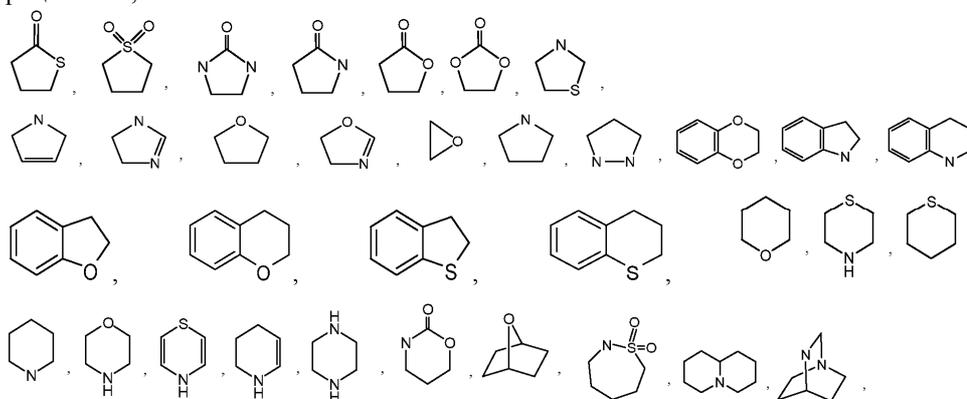
и т.п.

Термины "гетероарил" или, альтернативно, "гетероароматический" относится к арильной группе, которая включает в себя один или более кольцевых гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы. N-содержащий "гетероароматический" или "гетероарильный" фрагмент представляет собой ароматическую группу, в которой по меньшей мере один из скелетных атомов кольца представляет собой атом азота. Полициклические гетероарильные группы могут быть слиты или не слиты. Иллюстративные примеры гетероарильных групп включают следующие фрагменты:



и т.п.

"Гетероциклоалкильная" группа или "гетероалициклическая" группа относится к циклоалкильной группе, в которой по меньшей мере один атом скелетного кольца представляет собой гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы. Данные радикальные группы могут быть слиты с арилом или гетероарилом. Иллюстративные примеры гетероциклоалкильных групп, называемых также неароматическими гетероциклами, включают в себя:



и т.п.

Термин "гетероалициклический" также включает в себя все кольцевые формы углеводов, включая, но не ограничиваясь ими, моносахариды, дисахариды и олигосахариды. Если не указано иное, гетероциклоалкилы имеют от 2 до 10 атомов углерода в кольце. Следует понимать, что, когда речь идет о числе атомов углерода в гетероциклоалкиле, число атомов углерода в гетероциклоалкиле не совпадает с общим числом атомов (включая гетероатомы), которые составляют гетероциклоалкил (т.е. скелетные атомы гетероциклоалкильного кольца).

Термин "гало" или, альтернативно, "галоген" означает фтор, хлор, бром и йод.

Термин "галогеналкил" или "галогеналкокси" относится к алкильной группе или алкоксигруппе, в которой имеется замещение одним или более атомами галогена. Галогены могут быть одинаковыми или они могут быть разными. Неограничивающие примеры галогеналкилов включают  $-\text{CH}_2\text{Cl}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CF}(\text{CH}_3)_2$  и т.п. Не ограничивающие примеры галогеналкокси включают в себя  $-\text{OCH}_2\text{Cl}$ ,  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{OCHF}_2$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{OCF}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{OCF}(\text{CH}_3)_2$  и т.п.

Термины "фторалкил" и "фторалкокси" включают алкильные и алкоксигруппы, соответственно, которые замещены одним или более атомами фтора. Неограничивающие примеры фторалкилов включают в себя  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{F}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CF}(\text{CH}_3)_3$  и т.п. Не ограничивающие примеры фторалкоксигрупп включают  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{OCHF}_2$ ,  $-\text{OCH}_2\text{F}$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{OCF}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{OCF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{OCF}(\text{CH}_3)_2$  и т.п.

Термин "гетероалкил" означает алкильный радикал, в котором один или более скелетных атомов в цепи выбран из атома, отличного от атома углерода, например кислорода, азота, серы, фосфора, кремния или их комбинации. Гетероатом(ы) может быть помещен в любом внутреннем положении гетероалкильной группы. Примеры включают, но не ограничиваются ими,  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{-NH-CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)\text{-CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)\text{-CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{-S-CH}_2\text{-CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-S(O)-CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-S(O)}_2\text{-CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{-NH-OCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{-O-Si}(\text{CH}_3)_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{-CH=N-OCH}_3$  и  $-\text{CH=CH-N}(\text{CH}_3)\text{-CH}_3$ . Кроме того, до двух гетероатомов могут быть последовательными, например, в качестве примера,  $-\text{CH}_2\text{-NH-OCH}_3$  и  $\text{CH}_2\text{-O-Si}(\text{CH}_3)_3$ . Исключая количество гетероатомов, "гетероалкил" может иметь от 1 до 6 атомов углерода.

Термин "связь" или "одинарная связь" относится к химической связи между двумя атомами или двумя фрагментами, когда атомы, соединенные связью, считаются частью большей несущей конструкции.

Термин "фрагмент" относится к определенному сегменту или функциональной группе молекулы. Химическими фрагментами часто признаются химические объекты, встроенные в молекулу или присоединенные к молекуле.

Используемый здесь заместитель "R", сам по себе и без обозначения количества, относится к заместителю, выбранному из группы, включающей алкил, галогеналкил, гетероалкил, алкенил, циклоалкил, арил, гетероарил (связанный через кольцевой углерод) и гетероциклоалкил.

Термин "необязательно замещенный" или "замещенный" означает, что упоминаемая группа может быть замещена одной или более дополнительными группой(ами), индивидуально и независимо выбранными из алкила, циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклоалкила, -ОН, алкокси, арилокси, алкилтио, арилтио, алкилсульфоксида, арилсульфоксида, алкилсульфона, арилсульфона, -CN, алкина, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилалкина, галогена, ацила, ацилокси, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>-алкила, нитро, галогеналкила, фторалкила, фторалкокси и amino, включая моно- и дизамещенные аминогруппы (например, -NH<sub>2</sub>, -NHR, -N(R)<sub>2</sub>), а также их защищенные производные. В некоторых вариантах осуществления необязательные заместители независимо выбраны из галогена, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NH(CH<sub>3</sub>), -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -ОН, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>-алкила, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NH(алкила), -C(=O)N(алкила)<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NH(алкила), -S(=O)<sub>2</sub>N(алкила)<sub>2</sub>, алкила, циклоалкила, фторалкила, гетероалкила, алкокси, фторалкокси, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, арилокси, алкилтио, арилтио, алкилсульфоксида, арилсульфоксида, алкилсульфона и арилсульфона. В некоторых вариантах осуществления необязательные заместители независимо выбраны из галогена, -CN, -NH<sub>2</sub>, -ОН, -NH(CH<sub>3</sub>), -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub> и -OCF<sub>3</sub>. В некоторых вариантах осуществления замещенные группы замещены одной или двумя из предшествующих групп. В некоторых вариантах осуществления необязательный заместитель на алифатическом атоме углерода (ациклические или циклические, насыщенные или ненасыщенные атомы углерода, за исключением ароматических атомов углерода) включает в себя оксо (=O).

Способы и составы, описанные в настоящем изобретении, включают в себя применение кристаллических форм (также известных как полиморфы) или фармацевтически приемлемых солей соединений, имеющих структуру формул (I), (II), (IIa), (IIb), (IIbb), (IIc), (IIcc), (IId), (IId), (IIe), (IIee), (IIff), (IIff), (III), (IIIa), (IIIa), (IIIb), (IIIbb), (IIIc), (IIIcc), (IIId), (IIId), (IIIe), (IIIee), (IIIff), (IIIff), (IV), (V) или (VI), а также активных метаболитов данных соединений, имеющих тот же тип действия. В некоторых ситуациях соединения могут существовать в виде таутомеров. Все таутомеры включены в объем соединений, представленных в настоящем описании. Кроме того, соединения, описанные в настоящем изобретении, могут существовать как в несольватированных, так и в сольватированных формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т.п. Сольватированные формы соединений, представленных в настоящем изобретении, также считаются раскрытыми в данном описании.

Термины "набор" и "предмет производства" используются как синонимы.

Термин "субъект" или "пациент" включает млекопитающих и не млекопитающих. Примеры млекопитающих включают, но не ограничиваются ими, любой организм из класса млекопитающих: людей, приматов, таких как шимпанзе и другие виды обезьян и мартышек; сельскохозяйственных животных, таких как крупный рогатый скот, лошадей, овец, свиней; домашних животных, таких как кролики, собаки и кошки; лабораторных животных, включая грызунов, таких как крысы, мыши и морские свинки, и т.п. Примеры не млекопитающих включают, но не ограничиваются ими, птиц, рыб и т.п. В одном варианте осуществления способов и композиций, представленных в настоящем изобретении, млекопитающим является человек.

Термины "лечить", "лечебный" или "лечение", как используется в настоящем изобретении, включают в себя облегчение, ослабление или улучшение симптомов заболевания или состояния, предотвращение дополнительных симптомов, ослабление или предотвращение основных причин симптомов, подавление заболевания или состояния, например, остановку развития заболевания или состояния, облегчение заболевания или состояния, регрессию заболевания или состояния, облегчение состояния, вызванного заболеванием или состоянием, или исчезновение симптомов заболевания или состояния, профилактически и/или терапевтически.

Как использовано в данном изобретении, облегчение симптомов конкретного заболевания, расстройства или состояния путем введения конкретного соединения или фармацевтической композиции относится к любому уменьшению тяжести, задержке начала, замедлению прогрессирования или сокращению длительности, постоянному или временному, длительному или скоротечному, которые могут быть отнесены к введению соединения или композиции или связаны с введением соединения или композиции.

Термин "модулировать", как используется в настоящем изобретении, означает взаимодействовать с белком-мишенью либо непосредственно, либо косвенно с тем, чтобы изменять активность белка-мишени, включая только в качестве примера ингибирование активности мишени или ограничение или уменьшение активности мишени.

Как использовано в данном изобретении, термин "модулятор" относится к соединению, которое изменяет активность мишени. Например, модулятор может вызвать увеличение или уменьшение величины, характеризующей определенную активность мишени, по сравнению с величиной активности в отсутст-

вии модулятора. В определенных вариантах осуществления модулятор представляет собой ингибитор, который уменьшает величину, характеризующую одну или более активности мишени. В некоторых вариантах осуществления ингибитор полностью предотвращает одну или более активности мишени.

Термин "приемлемый" по отношению к составу, композиции или ингредиенту, как использовано в настоящем изобретении, означает отсутствие постоянного вредного воздействия на общее состояние здоровья субъекта, подлежащего лечению.

Термин "фармацевтически приемлемый", как используется в настоящем изобретении, означает материал, такой как носитель или разбавитель, который не аннулирует биологическую активность или свойства соединения и является относительно нетоксичным, т.е. данный материал может быть введен индивидууму, не вызывая нежелательных биологических эффектов или взаимодействия вредным образом с любым из компонентов композиции, в которой оно содержится.

Термин "фармацевтическая комбинация", используемый в настоящем изобретении, означает продукт, который образуется при смешивании или комбинировании более одного активного ингредиента и включает фиксированные и нефиксированные комбинации активных ингредиентов.

Термин "фиксированная комбинация" означает, что один активный ингредиент, например соединение формул (I), (II), (IIa), (IIaa), (IIb), (IIbb), (IIc), (IIcc), (IId), (IId), (IIe), (IIee), (IIff), (IIff), (III), (IIIa), (IIIaa), (IIIb), (IIIbb), (IIIc), (IIIcc), (IIId), (IIId), (IIIE), (IIIE), (IIIf), (IIIf), (IV), (V) или (VI), и сопутствующий агент, оба, вводятся пациенту одновременно в виде единого целого или дозы.

Термин "нефиксированная комбинация" означает, что один активный ингредиент, например соединение формул (I), (II), (IIa), (IIaa), (IIb), (IIbb), (IIc), (IIcc), (IId), (IId), (IIe), (IIee), (IIff), (IIff), (III), (IIIa), (IIIaa), (IIIb), (IIIbb), (IIIc), (IIIcc), (IIId), (IIId), (IIIE), (IIIE), (IIIf), (IIIf), (IV), (V) или (VI), и сопутствующий агент вводят пациенту в виде отдельных доз либо одновременно, параллельно, либо последовательно, без каких-либо конкретных промежуточных временных ограничений, причем такое введение обеспечивает эффективные уровни двух соединений в теле пациента. Последнее относится также к комбинированному лечению, например, введением трех или более активных ингредиентов.

Термин "фармацевтическая композиция" относится к смеси соединения формул (I), (II), (IIa), (IIaa), (IIb), (IIbb), (IIc), (IIcc), (IId), (IId), (IIe), (IIee), (IIff), (IIff), (III), (IIIa), (IIIaa), (IIIb), (IIIbb), (IIIc), (IIIcc), (IIId), (IIId), (IIIE), (IIIE), (IIIf), (IIIf), (IV), (V) или (VI), описанного в настоящем изобретении, с другими химическими компонентами, такими как носители, стабилизаторы, разбавители, диспергирующие средства, суспендирующие средства, загустители и/или эксципиенты. Фармацевтическая композиция облегчает введение соединения в организм. В данной области существует множество способов введения соединения, включая, но не ограничиваясь ими, внутривенное, пероральное, аэрозольное, парентеральное, офтальмологическое, легочное и местное.

Термин "капсаициноид или аналог капсаицина" означает любое соединение, которое продуцирует селективное, локализованное разрушение или выведение из строя С-волокна и/или А-дельта-волокна в дискретных локализованных областях, ответственных за инициирование боли, с целью устранения боли, возникающей из данного локуса, при одновременной минимизации потенциальных неблагоприятных последствий активации С-волокна и/или А-дельта-волокна и/или повреждения вне локуса боли, такое как (Е)-капсаицин, резинифератоксин, AM-404 (N-(4-гидроксифенил)-5Z,8Z,11Z,14Z-эйкозатетраамид), анандамид, арванил, 6'-йодорезинератоксин, NADA (N-арахидонидопамин), OLDA (N-олеилдопамин), олаванил и PPAHV (форбол 12-фенилацетат-13-ацетат-20-гомованилат). Другие подходящие капсаициноиды для применения, описанные здесь, включают, но не ограничиваются ими, N-ванилинилнонамиды, N-ванилилсульфонамиды, N-ванилилмочевины, N-ванилилкарбаматы, N-[(замещенные фенил)метил]-алкиламины, метилен-замещенные N-[(замещенный фенил)метил]алканамины, N-[(замещенные фенил)метил]-дис-мононасыщенные алкенамины, N-[(замещенные фенил)метил]диненасыщенные амины, 3-гидроксиацетанилид, гидроксифенилацетамиды, псевдокапсаицин, дигидрокапсаицин, нордигидрокапсаицин, гомокапсаицин, гомодигидрокапсаицин I, анандамид, пиперин, зингерон, варбурганал, полигодиал, афрамодиал, циннамодиал, циннамосолид, циннамолид, цивинден, невамид, N-олеилгомованилламида, изовеллерал, скаларадиал, ансистоидиал, β-акаридиал, мерулидиал, скутигерал и любые их комбинации или смеси.

Термин "агонист TRPV1", как он используется в настоящем изобретении, относится к соединению или композиции, которая активирует ваниллоидный рецептор с транзиторным рецепторным потенциалом 1-го типа (TRPV1). Агонисты TRPV1 включают, но не ограничиваются ими, капсаицин, дигидрокапсаицин, нордигидрокапсаицин, гомодигидрокапсаицин, гомокапсаицин, дигидрокапсаицин, нонивамид и резинифератоксин.

Термины "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество", как используется в настоящем изобретении, относятся к достаточному количеству вводимого агента или соединения, которое избавляет до некоторой степени от одного или более симптомов заболевания или состояния, подвергаемого лечению. Результатом может быть уменьшение и/или облегчение признаков, симптомов или причин заболевания или любое другое желаемое изменение биологической системы. Например, "эффективное количество" для терапевтических целей представляет собой количество композиции, которая включает в себя соединение формул (I), (II), (IIa), (IIaa), (IIb), (IIbb), (IIc), (IIcc), (IId), (IId), (IIe),

(Шее), (Шф), (Шфф), (Ш), (Ша), (Шаа), (Шб), (Шбб), (Шс), (Шсс), (Шд), (Шдд), (Ше), (Шее), (Шф), (Шфф), (IV), (V) или (VI), описанное в настоящем изобретении, которое необходимо, чтобы обеспечить клинически значимое снижение симптомов заболевания. Соответствующее "эффективное" количество в каждом отдельном случае может быть определено с использованием способов, таких как исследование эскалации дозы.

Термины "улучшать" или "улучшение", как используется в настоящем изобретении, означают увеличение или продление либо потенции, либо продолжительности желаемого эффекта. Таким образом, в отношении усиления эффекта терапевтических средств, термин "улучшение" относится к способности увеличивать или пролонгировать, либо в отношении потенции, либо в отношении продолжительности, эффект других терапевтических средств на систему. "Повышающее эффективность" количество, как используется в настоящем изобретении, относится к количеству, достаточному для усиления эффекта другого терапевтического средства в желаемой системе.

Термины "совместное введение" или т.п., как они использованы в настоящем изобретении, предназначены для того, чтобы охватить введение выбранных терапевтических средств одному пациенту, и предназначены для включения режимов лечения, в которых средства вводят одним и тем же или другим путем введения или в то же самое или другое время.

Термин "носитель", как используется в настоящем изобретении, относится к относительно нетоксичным химическим соединениям или средствам, которые облегчают включение соединения в клетки или ткани.

Термин "разбавитель" относится к химическим соединениям, которые используются для разбавления соединения, представляющего интерес, перед доставкой. Разбавители могут также быть использованы для стабилизации соединений, поскольку они могут обеспечить более стабильную среду. Соли, растворенные в буферных растворах (которые также могут обеспечить контроль pH или техническое обслуживание) используются в качестве разбавителей в данной области техники, включая, но не ограничиваясь этим, фосфатно-солевой буферный раствор.

"Метаболит" соединения, раскрытого в данном изобретении, представляет собой производное данного соединения, которое образуется, когда соединение метаболизируется. Термин "активный метаболит" относится к биологически активному производному соединения, которое образуется, когда соединение метаболизируется. Термин "метаболизированный", как используется в настоящем изобретении, относится к сумме процессов (включая, но не ограничиваясь ими, реакции гидролиза и реакции, катализируемые ферментами), при которых конкретное вещество изменяется организмом. Таким образом, ферменты могут вызывать определенные структурные изменения в соединении. Так, например, цитохром P450 катализирует различные окислительные и восстановительные реакции, в то время как уридиндифосфат-глюкуронозилтрансферазы катализируют перенос активированной молекулы глюкуроновой кислоты на ароматические спирты, алифатические спирты, карбоновые кислоты, амины и свободные сульфгидрильные группы. Более подробная информация о метаболизме может быть получена из *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9<sup>th</sup> Edition, McGraw-Hill (1996). Метаболиты соединений, раскрытых в данном изобретении, могут быть идентифицированы либо путем введения соединений реципиенту и анализом образцов ткани от реципиента, либо путем инкубации соединений с печеночными клетками *in vitro* и анализом полученных соединений.

"Биодоступность" означает процент от массы соединения, описанного в настоящем изобретении (например, соединения формул (I), (II), (IIa), (IIaa), (IIb), (IIbb), (IIc), (IIcc), (IId), (IIdd), (IIe), (IIee), (IIff), (IIff), (III), (IIIa), (IIIaa), (IIIb), (IIIbb), (IIIc), (IIIcc), (IIId), (IIIdd), (IIIe), (IIIee), (IIIff), (IIIff), (IV), (V) или (VI)), которое поступает в общий кровоток изучаемого животного или человека. Общая экспозиция ( $AUC_{(0-\infty)}$ ) препарата при внутривенном введении обычно определяется как 100% биодоступная (F%). "Пероральная биодоступность" относится к степени, в которой соединение, раскрытое в настоящем изобретении, всасывается в общий кровоток, когда фармацевтическую композицию принимают внутрь, по сравнению с внутривенной инъекцией.

"Концентрация в плазме крови" относится к концентрации соединения формул (I), (II), (IIa), (IIaa), (IIb), (IIbb), (IIc), (IIcc), (IId), (IIdd), (IIe), (IIee), (IIff), (IIff), (III), (IIIa), (IIIaa), (IIIb), (IIIbb), (IIIc), (IIIcc), (IIId), (IIIdd), (IIIe), (IIIee), (IIIff), (IIIff), (IV), (V) или (VI), описанного в настоящем изобретении, в плазменной компоненте крови субъекта. Следует понимать, что концентрация в плазме крови соединения, описанных в настоящем изобретении, может значительно различаться у субъектов из-за изменчивости в отношении метаболизма и/или возможных взаимодействий с другими лекарственными средствами. В соответствии с одним вариантом осуществления, раскрытым в данном описании, концентрация в плазме крови соединений, раскрытых в настоящем изобретении, может варьировать от субъекта к субъекту. Точно так же такие значения, как максимальная концентрация в плазме ( $C_{max}$ ), или время достижения максимальной концентрации в плазме ( $T_{max}$ ), или общая площадь под временной кривой концентрации в плазме ( $AUC_{(0-\infty)}$ ), могут варьировать от субъекта к субъекту. Из-за данной изменчивости то количество, которое необходимо, чтобы составить "терапевтически эффективное количество" соединения, может варьировать от субъекта к субъекту.

Используемый здесь термин "улучшение" относится к облегчению заболевания или состояния или, по меньшей мере, частичному облегчению симптомов, связанных с заболеванием или состоянием.

Фармацевтические композиции и способы введения.

Фармацевтические композиции могут быть приготовлены обычным способом с использованием одного или более физиологически приемлемых носителей, включая эксципиенты и вспомогательные вещества, которые облегчают обработку активных соединений в препараты, которые могут быть использованы фармацевтически. Правильная формулировка зависит от выбранного пути введения. Дополнительная информация о подходящих эксципиентах для фармацевтических композиций, описанных здесь, может быть найдена, например, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; и Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins, 1999), которые включены в настоящее изобретение посредством ссылки для такого раскрытия.

Фармацевтическая композиция, как используется здесь, относится к смеси соединения формул (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), (IIi), (IIj), (IIk), (IIl), (IIm), (IIn), (IIo), (IIp), (IIq), (IIr), (IIs), (IIt), (IIu), (IIv), (IIw), (IIx), (IIy), (IIz), (III), (IIIa), (IIIaa), (IIIb), (IIIbb), (IIIc), (IIIcc), (IIIdd), (IIIe), (IIIee), (IIIff), (IIIff), (IV), (V) или (VI) с другими химическими компонентами, такими как носители, стабилизаторы, разбавители, диспергирующие средства, суспендирующие средства, загустители и/или эксципиенты. Фармацевтическая композиция облегчает введение соединения в организм. При осуществлении способов лечения или применения, обеспеченных в настоящем изобретении, терапевтически эффективные количества соединений, описанных в настоящем изобретении, вводят в фармацевтической композиции субъекту, имеющему заболевание, расстройство или состояние, подлежащее лечению. В некоторых вариантах осуществления субъектом является человек. Терапевтически эффективное количество может широко варьироваться в зависимости от тяжести заболевания, возраста и относительного здоровья субъекта, эффективности используемого соединения и других факторов. Соединения формул (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), (IIi), (IIj), (IIk), (IIl), (IIm), (IIn), (IIo), (IIp), (IIq), (IIr), (IIs), (IIt), (IIu), (IIv), (IIw), (IIx), (IIy), (IIz), (III), (IIIa), (IIIaa), (IIIb), (IIIbb), (IIIc), (IIIcc), (IIIdd), (IIIdd), (IIIe), (IIIee), (IIIff), (IIIff), (IV), (V) или (VI) можно использовать отдельно или в сочетании с одним или более терапевтическими агентами в качестве компонентов смесей (как в комбинированной терапии).

Фармацевтические составы, описанные в настоящем изобретении, могут быть введены субъекту с помощью нескольких путей введения, включая, но не ограничиваясь ими, пероральное, парентеральное (например, внутривенное, подкожное, внутримышечное), интраназальное, трансбуккальное, местное, ректальное или трансдермальное введение. Кроме того, фармацевтические композиции, описанные в настоящем изобретении, которые включают соединения формул (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), (IIi), (IIj), (IIk), (IIl), (IIm), (IIn), (IIo), (IIp), (IIq), (IIr), (IIs), (IIt), (IIu), (IIv), (IIw), (IIx), (IIy), (IIz), (III), (IIIa), (IIIaa), (IIIb), (IIIbb), (IIIc), (IIIcc), (IIIdd), (IIIdd), (IIIe), (IIIee), (IIIff), (IIIff), (IV), (V) или (VI), могут быть приготовлены в любой подходящей лекарственной форме, включая, но не ограничиваясь ими, водные пероральные дисперсии, жидкости, гели, сиропы, эликсиры, суспензии, суспензии, аэрозоли, составы с контролируемым высвобождением, составы с быстрым расходом, шипучие препараты, лиофилизированные композиции, таблетки, порошки, пилюли, драже, капсулы, препараты с замедленным высвобождением, препараты с длительным высвобождением, составы пульсирующего высвобождения, препараты из множества частиц и смешанные составы с немедленным высвобождением и с контролируемым высвобождением.

Можно вводить соединения и/или композиции местным, а не системным способом, например, с помощью инъекции соединения непосредственно в орган или ткани, часто в виде депо-препарата. Такие препараты могут быть введены путем имплантации (например, подкожно или внутримышечно) или путем внутримышечной инъекции. Кроме того, препарат может быть представлен в виде препарата с быстрым высвобождением, в виде препарата длительного высвобождения или в виде препарата промежуточного высвобождения.

Фармацевтические композиции, включающие соединение, описанное в данном изобретении, могут быть получены обычным способом, таким как в качестве примера с помощью обычного смешивания, растворения, гранулирования, изготовления драже, растирания в порошок, эмульгирования, инкапсулирования, включения или процессов сжатия.

Фармацевтические композиции будут включать в себя по меньшей мере одно соединение формул (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), (IIi), (IIj), (IIk), (IIl), (IIm), (IIn), (IIo), (IIp), (IIq), (IIr), (IIs), (IIt), (IIu), (IIv), (IIw), (IIx), (IIy), (IIz), (III), (IIIa), (IIIaa), (IIIb), (IIIbb), (IIIc), (IIIcc), (IIIdd), (IIIdd), (IIIe), (IIIee), (IIIff), (IIIff), (IV), (V) или (VI), описанное в настоящем изобретении, в качестве активного ингредиента в виде свободной кислоты или свободного основания, или его фармацевтически приемлемую соль. Кроме того, способы и фармацевтические композиции, описанные в настоящем изобретении, включают в себя применение кристаллических форм (также известных как полиморфы), а также активных метаболитов данных соединений, имеющих тот же тип активности. В некоторых ситуациях соединения могут существовать в виде таутомеров. Все таутомеры включены в объем соединений, представленных в настоящем описании. Дополнительно, соединения, описанные в настоящем изобретении, могут существовать в несольватированных, а также в сольватированных формах



включать в себя соединение формул (I), (II), (IIa), (IIaa), (IIb), (IIbb), (IIc), (IIcc), (IId), (IId), (IIe), (IIee), (IIff), (IIff), (III), (IIIa), (IIIaa), (IIIb), (IIIbb), (IIIc), (IIIcc), (IIId), (IIId), (IIIE), (IIIEe), (IIIf), (IIIf), (IV), (V) или (VI), описанное в настоящем изобретении, и одну или более фармацевтически приемлемых добавок, таких как совместимый носитель, связующий агент, наполнитель, суспендирующий агент, ароматизатор, подсластитель, дезинтегрирующий агент (разрыхлитель), диспергирующий агент, поверхностно-активное вещество, смазывающее вещество, краситель, разбавитель, солубилизатор, увлажняющее средство, пластификатор, стабилизатор, усилитель проникновения, смачивающий агент, пеногаситель, антиоксидант, консервант или одно или более их сочетание. В других аспектах настоящего изобретения с использованием стандартных процедур нанесения покрытий, таких как те, которые описаны в Remington's Pharmaceutical Sciences, 20-е изд. (2000), вокруг композиции соединения, описанного в данном изобретении, обеспечивается пленочное покрытие. В одном варианте осуществления некоторые или все из частиц соединения, описанного в данном изобретении, имеют покрытие. В другом варианте осуществления изобретения некоторые или все частицы соединения, описанные в настоящем изобретении, являются микрокапсулированными. В еще одном варианте осуществления изобретения частицы соединения, описанные в настоящем изобретении, не являются микрокапсулированными и не имеют покрытия.

Подходящие носители для применения в твердых лекарственных формах, описанных в настоящем изобретении, включают, но не ограничиваются ими, арабийскую камедь, желатин, коллоидный диоксид кремния, глицерофосфат кальция, лактат кальция, мальтодекстрин, глицерин, силикат магния, казеинат натрия, соевый лецитин, хлорид натрия, трехкальциевый фосфат, дикалийфосфат, стеариоллактат натрия, каррагинан, моноглицерид, диглицерид, прежелатинизированный крахмал, гидроксипропилметилцеллюлозу, ацетат гидроксипропилметилцеллюлозы, стеарат, сахарозу, микрокристаллическую целлюлозу, лактозу, маннит и т.п.

Подходящие наполнители для применения в твердых лекарственных формах, описанных в настоящем изобретении, включают, но не ограничиваются ими, лактозу, карбонат кальция, фосфат кальция, двухосновный фосфат кальция, сульфат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, порошок целлюлозы, декстрозу, декстраты, декстран, крахмалы, прежелатинизированный крахмал, гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC), фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы стеарат ацетат (HPMCAS), сахарозу, ксилит, лактит, маннит, сорбит, хлорид натрия, полиэтиленгликоль и т.п.

Для того чтобы высвободить соединение формул (I), (II), (IIa), (IIaa), (IIb), (IIbb), (IIc), (IIcc), (IId), (IId), (IIe), (IIee), (IIff), (IIff), (III), (IIIa), (IIIaa), (IIIb), (IIIbb), (IIIc), (IIIcc), (IIId), (IIId), (IIIE), (IIIEe), (IIIf), (IIIf), (IV), (V) или (VI) из твердой лекарственной формы матрицы настолько эффективно, насколько это возможно, в композиции часто используются разрыхлители, в особенности, когда лекарственные формы сжимают со связующим агентом. Разрыхлители помогают разрыванию матрицы лекарственной формы путем набухания или капиллярного действия, когда влага впитывается в лекарственную форму. Подходящие разрыхлители для применения в твердых лекарственных формах, описанных в настоящем изобретении, включают, но не ограничиваются ими, природный крахмал, такой как кукурузный крахмал или картофельный крахмал, прежелатинизированный крахмал, такой как National 1551 или Amijel®, или крахмал гликолят натрия, такой как Avicel®, Avicel® PH101, Avicel® PH102, Avicel® PH105, Elcema® P100, Emcocel®, Vivacel®, Ming Tia® и Solka-Floc®, метилцеллюлозу, кроскармеллозу или поперечно сшитую целлюлозу, такую как поперечно сшитая карбоксиметилцеллюлоза натрия (Ac-Di-Sol®), поперечно сшитая карбоксиметилцеллюлоза или поперечно сшитая кроскармеллоза, поперечно сшитый крахмал, такой как крахмал гликолят натрия, поперечно сшитый полимер, такой как кросповидон, поперечно сшитый поливинилпирролидон, альгинат, такой как альгиновая кислота, или соль альгиновой кислоты, такая как альгинат натрия, глину, такую как Veegum® HV (силикат магния и алюминия), камедь, такую как агар, гуаровая камедь, камедь семян рожкового дерева, камедь карайи, пектин, трагакант, или натрий крахмал гликолят, бентонит, естественную губку, поверхностно-активное вещество, смолу, такую как катионообменная смола, цитрусовую пульпу, лаурилсульфат натрия, лаурилсульфат натрия в комбинации крахмала и т.п.

Связующие средства придают когезионную способность твердым пероральным лекарственным формам: в случае капсулы, заполненной порошком, они помогают в образовании гранулы, которая может быть помещена в капсулы с мягкой или твердой оболочкой, а в случае таблеток они предотвращают разваливание таблетки при сжатии, а также помогают обеспечить однородность смеси перед стадией сжатия или заполнения. Материалы, подходящие для применения в качестве связующих средств в твердых лекарственных формах, описанных в настоящем изобретении, включают, но не ограничиваются ими, карбоксиметилцеллюлозу, метилцеллюлозу (например, Methocel®), гидроксипропилметилцеллюлозу (например, Hupromellose USP Pharmacoat-603, гидроксипропилметилцеллюлозы стеарат ацетат (Aquate HS-LF и HS), гидроксиэтилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу (например, Klucel®), этилцеллюлозу (например, Ethocel®) и микрокристаллическую целлюлозу (например, Avicel®), микрокристаллическую декстрозу, амилозу, алюмосиликат магния, полисахаридные кислоты, бентониты, желатин, поливинилпирролидон/винилацетат, кросповидон, повидон, крахмал, прежелатинизированный крахмал, трагакант,

декстрин, сахар, такой, как сахароза (например, Dірас®), глюкозу, декстрозу, патоку, маннит, сорбит, ксилит (например, Хулітаб®), лактозу, натуральные или синтетические камеди, такие как аравийская камедь, трагакант, камедь гхатти, слизь из іsapol шелухи, крахмал, поливинилпирролидон (например, Povidone® CL, Kollidon® CL, Polyplasdone® XL-10 и Povidone® K-12), арабогалактан лиственницы, Veegum®, полиэтиленгликоль, воски, альгинат натрия и т.п.

В целом, в композициях желатиновых капсул, заполненных порошком, доля связующих средств составляет от 20 до 70%. Доля связующего вещества в составах для таблеток варьирует в зависимости от того, применяется ли прямое прессование, влажное гранулирование, валок, а также от того, применяются ли другие вспомогательные вещества, такие как наполнители, которые сами по себе могут выступать в качестве умеренного связующего вещества. В некоторых вариантах осуществления изготовители определяют уровень связующего вещества для составов, но обычно доля связующего вещества в составах таблеток составляет до 70%.

Подходящие смазывающие вещества или вещества, способствующие скольжению, для применения в твердых лекарственных формах, описанных в настоящем изобретении, включают, но не ограничиваются ими, стеариновую кислоту, гидроксид кальция, тальк, кукурузный крахмал, стеарилфумарат натрия, соли щелочных металлов и щелочноземельных металлов, такие как алюминий, кальций, магний, цинк, стеариновую кислоту, стеарат натрия, стеарат магния, стеарат цинка, воски, стеаровет, борную кислоту, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия, лейцин, полиэтиленгликоль или метоксиполиэтиленгликоль, такой как Carbowax™, PEG 4000, PEG 5000, PEG 6000, пропиленгликоль, олеат натрия, бегенит глицерина, глицерилпальмитостеарат, глицерилбензоат, магний или лаурилсульфат натрия и т.п.

Подходящие разбавители для применения в твердых лекарственных формах, описанных в настоящем изобретении, включают, но не ограничиваются ими, сахара (включая лактозу, сахарозу и декстрозу), полисахариды (включая декстраты и мальтодекстрин), полиолы (включая маннит, ксилит и сорбит), циклодекстрины и т.п.

Подходящие смачивающие агенты для применения в твердых лекарственных формах, описанных в настоящем изобретении, включают, например, олеиновую кислоту, глицерилмоноостеарат, сорбитанмоноолеат, сорбитанмонолаурат, триэтаноламин-олеат, моноолеат полиоксиэтиленсорбитана, монолаурат полиоксиэтиленсорбитана, соединения четвертичного аммония (например, Polyquat 10®), олеат натрия, лаурилсульфат натрия, стеарат магния, докюзат натрия, триацетин, TPGS витамин E и т.п.

Подходящие поверхностно-активные вещества для применения в твердых дозированных формах, описанных в настоящем изобретении, включают, например, лаурилсульфат натрия, сорбитанмоноолеат, полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат, полисорбаты, полаксомеры, соли желчных кислот, глицерилмоноостеарат, сополимеры окиси этилена и окиси пропилена, например, Pluronic (BASF) и т.п.

Подходящие суспендирующие агенты для применения в твердых дозированных формах, описанных в настоящем изобретении, включают, но не ограничиваются ими, поливинилпирролидон, например, поливинилпирролидон K12, поливинилпирролидон K17, поливинилпирролидон K25 или поливинилпирролидон K30, полиэтиленгликоль, например, полиэтиленгликоль может иметь молекулярную массу от около 300 до около 6000, или от около 3350 до около 4000, или около 5400 до около 7000, сополимер винилпирролидон/винилацетат (S630), натрий-карбоксиметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, полисорбат-80, гидроксипропилметилцеллюлозу, альгинат натрия, камеди, такие, как, например, трагакантовая камедь и аравийская камедь, гуаровая камедь, ксантаны, включая ксантановую камедь, сахара, производные целлюлозы, такие как, например, натрий карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, натрий карбоксиметилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, полисорбат-80, альгинат натрия, полиэтоксилированный сорбитан монолаурат, полиэтоксилированный сорбитан монолаурат, повидон и т.п.

Подходящие антиоксиданты для применения в твердых дозированных формах, описанных в настоящем изобретении, включают, например, бутилированный гидрокситолуол (BHT), аскорбат натрия и токоферол.

Существует значительное перекрытие между добавками, используемыми в твердых дозированных формах, описанных в настоящем изобретении. Таким образом, перечисленные выше добавки должны быть приняты лишь в качестве примера, а не ограничения типов добавок, которые могут быть включены в твердых лекарственных формах фармацевтических композиций, описанных в настоящем изобретении.

В других вариантах осуществления один или более слоев фармацевтического состава являются пластифицированными. Иллюстративно, пластификатор, как правило, является твердым или жидким с высокой температурой кипения. Подходящие пластификаторы могут быть добавлены в количестве, составляющем от около 0,01 до около 50% (мас./мас.) композиции покрытия. Пластификаторы включают в себя, но не ограничиваются ими, диэтилфталат, эфиры лимонной кислоты, полиэтиленгликоль, глицерин, ацетилированные глицериды, триацетин, полипропиленгликоль, полиэтиленгликоль, триэтилцитрат, дибутилсебацат, стеариновую кислоту, стеарат, стеарол и касторовое масло.

Прессованные таблетки представляют собой твердые лекарственные формы, полученные путем



300, PEG 400, PEG 600, PEG 1450, PEG 3350 и PEG 800, стеариновая кислота, пропиленгликоль, олеиновая кислота, и триацетин включены в микроинкапсулированный материал. В других вариантах осуществление микроинкапсулирующий материал, применяемый для задержки высвобождения фармацевтических композиций, поставлен из USP или Национального формуляра (NF). В других вариантах осуществления настоящего изобретения микроинкапсулированный материал представляет собой Klucel. В других вариантах осуществления настоящего изобретения микроинкапсулированный материал представляет собой Methocel.

Микроинкапсулированные соединения, описанные в настоящем изобретении, могут быть приготовлены с помощью способов, которые включают, например, способы распылительной сушки, способы испарения растворителя с вращающимся диском, способы горячего расплава, способы распыления при охлаждении, псевдооживленный слой, электростатическое осаждение, центробежную экструзию, роторное разделение суспензии, полимеризацию в интерфейсе жидкость-газ или твердое вещество-газ, экструзию давлением или экстракцию растворителем в распылительной ванне. В дополнении к этому, также могут быть использованы некоторые химические способы, например комплексная коацервация, испарение растворителя, полимер-полимер несовместимость, межфазная полимеризация в жидкой среде, полимеризации *in situ*, сушка в жидкости и десольватация в жидких средах. Кроме того, могут быть также использованы и другие способы, такие как прессование на валках, экструзия/сферонизация, коацервация или покрытие наночастицами.

В других вариантах осуществления шипучие порошки также получают в соответствии с настоящим изобретением. Шипучие соли были использованы для диспергирования лекарства в воде для перорального введения. Шипучие соли представляют собой гранулы или грубые порошки, содержащие лекарственное средство в виде сухой смеси, как правило, состоящей из бикарбоната натрия, лимонной кислоты и/или винной кислоты. Когда такие соли добавляют в воду, кислоты и основание реагируют на освобождение углекислого газа, тем самым вызывая "вскипание". Примеры шипучих солей включают, например, следующие ингредиенты: бикарбонат натрия или смесь бикарбоната натрия и карбоната натрия, лимонную кислоту и/или винную кислоту. Любая кислотнo-щелочная комбинация, которая приводит к освобождению углекислого газа, может быть использована вместо комбинации бикарбоната натрия и лимонной и винной кислоты, при условии, что ингредиенты подходят для фармацевтического применения и дают значение pH около 6,0 или выше.

В других вариантах осуществления составы, описанные в настоящем изобретении, которые включают в себя соединение, описанное в данном изобретении, являются твердыми дисперсиями. Способы получения таких твердых дисперсий включают в себя, но не ограничиваются ими, например, патенты США № 4343789, 5340591, 5456923, 5700485, 5723269 и патентную публикацию США № 2004/0013734. В других вариантах осуществления изобретения составы, описанные в настоящем изобретении, представляют собой твердые растворы. Твердые растворы включают вещество вместе с активным агентом и другими наполнителями, такими, что нагревание смеси приводит к растворению лекарственного препарата, и полученную композицию затем охлаждают, чтобы обеспечить твердую смесь, которую можно дополнительно сформулировать или непосредственно добавить в капсулу или прессовать в таблетку. Способы получения таких твердых растворов включают, но не ограничиваются ими, например, патенты США № 4151273, 5281420 и 6083518.

Фармацевтические твердые пероральные лекарственные формы, включая композиции, описанные в настоящем изобретении, которые включают в себя соединение, описанное в данном изобретении, могут быть дополнительно сформулированы, чтобы обеспечить контролируемое высвобождение соединения формул (I), (II), (IIa), (IIaа), (IIb), (IIbb), (IIc), (IIcc), (IId), (IIdd), (IIE), (IIEe), (IIff), (IIff), (III), (IIIa), (IIIaа), (IIIb), (IIIbb), (IIIc), (IIIcc), (IIId), (IIIdd), (IIIe), (IIIee), (IIIff), (IIIff), (IV), (V) или (VI). Контролируемое высвобождение относится к высвобождению соединений, описанных в настоящем изобретении, из лекарственной формы, в которой оно включено, в соответствии с требуемым профилем в течение длительного периода времени. Профили контролируемого высвобождения включают в себя, например, профили непрерывного высвобождения, длительного высвобождения, пульсирующего высвобождения и замедленного высвобождения. В отличие от композиций с немедленным высвобождением, композиции с контролируемым высвобождением делают возможной доставку действующего вещества субъекту в течение длительного периода времени в соответствии с заданным профилем высвобождения. Такие скорости высвобождения способны обеспечить терапевтически эффективные уровни действующего вещества в течение длительного периода времени, и тем самым обеспечить более продолжительный период фармакологической реакции при минимизации побочных эффектов, по сравнению с обычными лекарственными формами с быстрым высвобождением действующего вещества. Такие более длительные периоды ответной реакции имеют множество свойственных им преимуществ, которые не могут быть достигнуты при применении соответствующих короткодействующих препаратов с немедленным высвобождением действующего вещества.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения твердые лекарственные формы, описанные в настоящем изобретении, могут быть приготовлены в виде пероральных лекарственных форм с замедленным высвобождением с энтеросолюбильным покрытием, т.е. в виде пероральной лекар-

ственной формы фармацевтической композиции, как описано в настоящем изобретении, которая использует энтеросолюбильное покрытие, чтобы повлиять на высвобождение в тонком кишечнике желудочно-кишечного тракта. Энтеросолюбильная лекарственная форма с покрытием может быть сжатой, или формованной, или экструдированной таблеткой/пресс-формой (с покрытием или без покрытия), содержащей гранулы, порошок, микрогранулы, шарики или частицы активного ингредиента и/или другие компоненты композиции, которые сами по себе имеют покрытие или не имеют покрытия. Энтеросолюбильная пероральная лекарственная форма с покрытием может быть также капсулой (с оболочкой или без оболочки), содержащей микрогранулы, шарики или гранулы твердого носителя или композицию, которые сами по себе имеют покрытие или не имеют покрытия.

Термин "быстрое высвобождение" или "замедленное высвобождение", используемые в настоящем изобретении, относятся к доставке, так что высвобождение может быть происходить с определенной, в целом, предсказуемой скоростью. В некоторых вариантах осуществления способ задержки высвобождения заключается либо в оптимизации реакции внутримолекулярной циклизации-высвобождения, либо в использовании буферов, способных модифицировать иницирование реакции внутримолекулярной циклизации-высвобождения.

Красители, разрыхлители, поверхностно-активные вещества, пеногасители, смазочные материалы (например, карнаубский воск или PEG) могут быть добавлены к покрытиям, помимо пластификаторов, для растворения или диспергирования материала покрытия, а также для улучшения характеристик покрытия и покрытого продукта.

В других вариантах осуществления композиции, описанные в настоящем изобретении, которые включают соединение формул (I), (II), (IIa), (IIa), (IIb), (IIbb), (IIc), (IIcc), (IId), (IId), (IIe), (IIee), (IIff), (IIff), (III), (IIIa), (IIIa), (IIIb), (IIIbb), (IIIc), (IIIcc), (IIId), (IIId), (IIIe), (IIIee), (IIIff), (IIIff), (IV), (V) или (VI), описанное в настоящем изобретении, доставляются с помощью лекарственной формы с пульсирующим высвобождением. Лекарственная форма с пульсирующим высвобождением способна обеспечить один или более импульсов непосредственного высвобождения в заранее заданные моменты времени после контролируемого времени задержки или на определенных участках. Лекарственные формы с пульсирующим высвобождением могут быть введены с использованием различных композиций, предназначенных для пульсирующего высвобождения, включая, но не ограничиваясь ими, те, которые описаны в патентах США № 5011692; 5017381; 5229135; 5840329; 4871549; 5260068; 5260069; 5508040; 5567441 и 5837284.

Многие другие типы систем с контролируемым высвобождением подходят для применения с составами, описанными в настоящем изобретении. Примеры таких систем доставки включают в себя, например, системы на полимерной основе, такие как полимолочная и полигликолевая кислоты, полиангидриды и поликапролактон; пористые матрицы, системы на основе неполимерных систем, которые представляют собой липиды, включая стеринны, такие как холестерин, сложные эфиры холестерина и жирных кислот, или нейтральные жиры, такие как моно-, ди- и триглицериды; системы высвобождения гидрогеля; силанические системы; системы на основе пептидов; восковые покрытия, биоразлагаемые лекарственные формы, сжатые таблетки с использованием обычных связующих веществ и т.п. См., например, Liberman et al., *Pharmaceutical Dosage Forms*, 2 Ed., Vol. 1, p. 209-214 (1990); Singh et al., *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 2<sup>nd</sup> Ed., p. 751-753 (2002); патенты США № 4327725; 4624848; 4968509; 5461140; 5456923; 5516527; 5622721; 5686105; 5700410; 5977175; 6465014 и 6932983.

Некоторые варианты осуществления относятся к фармацевтическим композициям, которые включают в себя частицы соединений, описанных в настоящем изобретении, например, соединений формул (I), (II), (IIa), (IIa), (IIb), (IIbb), (IIc), (IIcc), (IId), (IId), (IIe), (IIee), (IIff), (IIff), (III), (IIIa), (IIIa), (IIIb), (IIIbb), (IIIc), (IIIcc), (IIId), (IIId), (IIIe), (IIIee), (IIIff), (IIIff), (IV), (V) или (VI), и по меньшей мере одно диспергирующее средство или суспендирующее средство для перорального введения субъекту. Составы могут представлять собой порошок и/или гранулы для приготовления суспензии, и при смешивании с водой получают, по существу, однородную суспензию.

Жидкие лекарственные формы для перорального введения могут представлять собой водные суспензии, выбранные из группы, включающей, но не ограничиваясь ими, фармацевтически приемлемые водные дисперсии для полости рта, эмульсии, растворы, эликсиры, гели и сиропы. См., Например, Singh et al., *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 2<sup>nd</sup> Ed., p. 754-757 (2002).

Водные суспензии и дисперсии, описанные в настоящем изобретении, могут оставаться в гомогенном состоянии, как определено в Фармакопее фармацевтов USP (*USP Pharmacists' Pharmacopeia*, издание 2005 г., глава 905), в течение как минимум 4 ч. Однородность должна определяться способом выборки, согласующимся с определением однородности всей композиции. В одном варианте осуществления водную суспензию можно повторно суспендировать в гомогенную суспензию физическим перемешиванием, продолжающимся менее 1 мин. В другом варианте осуществления водную суспензию можно повторно суспендировать в гомогенную суспензию физическим перемешиванием, продолжающимся менее 45 с. В еще одном варианте осуществления водную суспензию можно повторно суспендировать в гомогенную суспензию путем физического перемешивания, продолжающегося менее 30 с. В еще одном варианте осуществления перемешивание не требуется для поддержания гомогенной водной дисперсии.

Фармацевтические композиции, описанные в настоящем изобретении, могут включать подслащающие агенты, такие как, но не ограничиваясь этим, сироп акации, ацесульфам К, алитам, анис, яблоко, аспартам, банан, баварский крем, ягоды, черная смородина, ириски, цитрат кальция, камфора, карамель, вишня, вишневые сливки, шоколад, корица, жевательная резинка, цитрусовые, цитрусовый пунш, цитрусовый крем, сахарная вата, какао, кола, холодная вишня, холодные цитрусовые, цикламат, циламат, декстроза, эвкалипт, эвгенол, фруктоза, фруктовый пунш, имбирь, глицирретинат, сироп лакричника (солодки), виноград, грейпфрут, мед, изомальт, лимон, лайм, лимонный крем, моноаммониевый glyrrhizinate (MagnaSweet®), мальтол, маннит, клен, зефир, ментол, мятные сливки, смешанные ягоды, неогесперидин DC, неотам, апельсин, груша, персик, мята перечная, сливки мяты перечной, порошок Prosweet®, малина, корневое пиво, ром, сахарин, сафрол, сорбитол, курчавая мята, крем курчавой мяты, клубника, клубничный крем, стевия, сукралоза, сахароза, сахарин натрия, сахарин, аспартам, ацесульфам калия, маннит, талин, сукралоза, сорбитол, швейцарский крем, тагатоз, мандарин, тауматин, тутти фрутти, ваниль, орех, арбуз, дикая вишня, грушанка, ксилит или любое сочетание данных вкусовых ингредиентов, например, анис-ментол, вишня-анис, корица-апельсин, вишня-корица, шоколад-мята, мед-лимон, лимон-лайм, лимон-мята, ментол-эвкалипт, апельсин-крем, ваниль-мята, а также их смеси.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, описанные в настоящем изобретении, могут представлять собой самоэмульгирующиеся системы доставки лекарственных средств (self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS)). Эмульсии представляют собой дисперсию одной несмешивающейся фазы в другой, обычно, в виде капель. Как правило, эмульсии создаются путем интенсивного механического диспергирования. SEDDS, в отличие от эмульсий или микроэмульсий, самопроизвольно образуют эмульсии при добавлении в избыток воды без какого-либо внешнего механического диспергирования или перемешивания. Преимущество SEDDS заключается в том, что для распределения капель по всему раствору требуется только несильное перемешивание. Кроме того, вода или водная фаза может быть добавлена непосредственно перед введением, что обеспечивает стабильность неустойчивого или гидрофобного активного ингредиента. Таким образом, SEDDS обеспечивает эффективную систему доставки для пероральной и парентеральной доставки гидрофобных активных ингредиентов. SEDDS может обеспечить улучшение биодоступности гидрофобных активных ингредиентов. Способы получения самоэмульгирующихся лекарственных форм включают, но не ограничиваются ими, например, патенты США № 5858401, 6667048 и 6960563.

Существует перекрытие между вышеперечисленными добавками, используемыми в водных дисперсиях или суспензиях, описанными в настоящем изобретении, так как данная добавка часто классифицируется по-разному различными практикующими специалистами в данной области или обычно используется для одной из нескольких различных функций. Таким образом, перечисленные выше добавки должны быть приняты лишь в качестве примера, а не ограничения типов добавок, которые могут быть включены в составы, описанные в настоящем изобретении.

Потенциальные наполнители для композиций для интраназального введения включают в себя, например, патенты США № 4476116, 5116817 и 6391452. Растворы рецептур в физиологическом растворе с использованием бензилового спирта или других подходящих консервантов, фторуглеродов и/или других солюбилизирующих или диспергирующих агентов см., например, Ansel, H.C. et al., *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, Sixth Ed. (1995). Предпочтительно данные композиции и составы получают с подходящими нетоксичными фармацевтически приемлемыми ингредиентами. Выбор подходящих носителей в значительной степени зависит от точной природы желаемой лекарственной формы для назального введения, например растворы, суспензии, мази или гели. Назальные лекарственные формы обычно содержат большое количество воды, в дополнение к активному ингредиенту. Могут также присутствовать небольшие количества других ингредиентов, таких как регуляторы pH, эмульгаторы или диспергирующие агенты, консерванты, поверхностно-активные вещества, гелеобразующие средства или средства для буферизации и другие стабилизирующие и солюбилизирующие средства. Предпочтительно назальная лекарственная форма должна быть изотонической относительно носовых выделений.

В целях введения ингаляцией соединения, описанные в настоящем изобретении, могут быть в виде аэрозоля, тумана или порошка. Фармацевтические композиции, описанные в настоящем изобретении, обычно доставляют в виде аэрозольного спрея из упаковок под давлением или небулайзера с использованием подходящего пропеллента, например дихлордифторметана, трихлорфторметана, дихлортетрафторэтана, диоксида углерода или другого подходящего газа. В случае аэрозоля под давлением единица дозы может быть определена путем обеспечения клапана для доставки отмеренного количества. Капсулы и картриджи, например, только в качестве примера, желатина для применения в ингаляторе или инсуффляторе могут содержать порошкообразную смесь соединения, описанного в настоящем изобретении, и подходящей порошковой основы, такой как лактоза или крахмал.

Буккальные составы, которые включают соединения, описанные в настоящем изобретении, могут быть введены с использованием различных составов, которые включают в себя, но не ограничиваются ими, патенты США № 4229447, 4596795, 4755386 и 5739136. Кроме того, буккальные лекарственные формы, описанные в настоящем изобретении, могут дополнительно включать в себя биоразлагаемый



т.п.), подходящие их смеси, растительные масла (такие как оливковое масло) и инъеклируемые органические сложные эфиры, такие как этилолеат. Правильную текучесть можно поддерживать, например, путем использования покрытия, такого как лецитин, путем поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсий и с использованием поверхностно-активных веществ. Препараты, подходящие для подкожной инъекции, могут также содержать добавки, такие как консервирующие, смачивающие, эмульгирующие и раздаточные средства. Предотвращение роста микроорганизмов может быть обеспечено различными антибактериальными и противогрибковыми средствами, такими как парабены, хлорбутанол, фенол, сорбиновая кислота и т.п. Также может быть желательно включать изотонические агенты, такие как сахара, хлорид натрия и т.п. Длительное поглощение инъекционной фармацевтической формы может быть вызвано использованием средств, замедляющих абсорбцию, таких как моностеарат алюминия и желатин.

В целях внутривенных инъекций, соединения, описанные в настоящем изобретении, могут быть составлены в водных растворах, предпочтительно в физиологически совместимых буферах, таких как раствор Хэнкса, раствор Рингера или физиологический солевой буфер. Для введения через слизистую оболочку в состав вводят пенетранты, соответствующие проницаемому барьеру. Такие пенетранты обычно признаны в данной области техники. Для других парентеральных инъекций соответствующие композиции могут включать водные или неводные растворы, предпочтительно с физиологически совместимыми буферами или эксципиентами. Такие наполнители являются общепризнанными в полевых условиях.

Парентеральные инъекции могут включать болюсную инъекцию или непрерывную инфузию. Препараты для инъекций могут быть представлены в стандартной дозированной форме, например, в ампулах или в контейнерах с несколькими дозами, с добавлением консерванта. Фармацевтическая композиция, описанная в настоящем изобретении, может быть в форме, подходящей для парентеральной инъекции в виде стерильных суспензий, растворов или эмульсий в масляных или водных носителях, и может содержать средства для формования, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие средства. Фармацевтические составы для парентерального введения включают водные растворы активных соединений в водорастворимой форме. Кроме того, суспензии активных соединений могут быть получены в виде подходящих масляных суспензий для инъекций. Подходящие липофильные растворители или носители включают жирные масла, такие как кунжутное масло, или синтетические эфиры жирных кислот, такие как этилолеат или триглицериды, или липосомы. Водные инъекционные суспензии могут содержать вещества, которые увеличивают вязкость суспензии, такие как натрийкарбоксиметилцеллюлоза, сорбит или декстран. Необязательно, суспензия может также содержать подходящие стабилизаторы или агенты, которые увеличивают растворимость соединений, чтобы обеспечить получение высококонцентрированных растворов. Альтернативно, активный ингредиент может быть в виде порошка для смешивания с подходящим носителем, например стерильной апиrogenной воды, перед применением.

В некоторых вариантах осуществления могут быть использованы системы доставки для фармацевтических соединений, такие как, например, липосомы и эмульсии. В некоторых вариантах осуществления композиции, представленные в настоящем изобретении, также включают мукоадгезивный полимер, выбранный, например, из карбоксиметилцеллюлозы, карбомера (полимера акриловой кислоты), поли(метилметакрилата), полиакриламида, поликарбофила, сополимера акриловой кислоты и бутилакрилата, альгината натрия и декстрана.

В некоторых вариантах осуществления описанные в настоящем изобретении соединения могут быть введены местно и составлены в виде множества местно водимых композиций, таких как растворы, суспензии, лосьоны, гели, пасты, лечебные палочки, бальзамы, кремы или мази. Такие фармацевтические соединения могут содержать солюбилизаторы, стабилизаторы, средства для повышения тоничности, буферы и консерванты.

Соединения, описанные в настоящем изобретении, могут также быть составлены в виде ректальных композиций, таких как клизмы, ректальные гели, ректальные пены, ректальные аэрозоли, суппозитории, сухие молочные смеси или удерживающие клизмы, содержащие обычные суппозиторальные основания, такие как масло какао или другие глицериды, а также в качестве синтетических полимеров, таких как поливинилпирролидон, PEG и т.п. В суппозиторных формах композиций сначала плавится низкоплавкий воск, такой как, но не ограничиваясь ими, смесь глицеридов жирных кислот, необязательно в сочетании с маслом какао.

Обычно средство, такое как соединение формул (I), (II), (IIa), (IIaa), (IIb), (IIbb), (IIc), (IIcc), (IId), (IIda), (IIe), (IIee), (IIff), (IIff), (III), (IIIa), (IIIaa), (IIIb), (IIIbb), (IIIc), (IIIcc), (IIId), (IIIda), (IIIe), (IIIee), (IIIff), (IIIff), (IV), (V) или (VI), вводится в количестве, эффективном для улучшения или предотвращения развития симптомов заболевания или расстройства (т.е. в терапевтически эффективном количестве). Таким образом, терапевтически эффективное количество может быть количеством, которое способно, по меньшей мере, частично предотвращать или реверсировать заболевание или расстройство. Доза, необходимая для получения эффективного количества, может варьироваться в зависимости от средства, состава, заболевания или расстройства и человека, которому вводится данное средство.

Определение эффективных количеств может также включать в себя анализы *in vitro*, в которых различные дозы средства вводят клеткам в культуре и определяют концентрацию средства, эффективную

для улучшения некоторых или всех симптомов, для расчета концентрации, требуемой *in vivo*. Эффективные количества также могут быть основаны на исследованиях на животных *in vivo*.

Средство можно вводить до, одновременно с появлением симптомов заболевания или расстройства и после появления симптомов заболевания или расстройства. В некоторых вариантах осуществления средство вводится субъекту с семейной историей заболевания или расстройства, или субъекту, у которого есть фенотип, который может указывать на предрасположенность к заболеванию или расстройству, или субъекту, у которого есть генотип, который предрасполагает к заболеванию или расстройству.

Определенная система доставки может использоваться в зависимости от целого ряда факторов, включая, например, намеченную мишень и путь введения, например местный или системный. Мишенями для доставки могут быть специфические клетки, которые являются причиной болезни или расстройства или способствующие болезни или расстройству. Например, клетки-мишени могут быть резидентными клетками или проникающими клетками в нервной системе, способствующими неврологическому, нейродегенеративному или демиелинизирующему заболеванию или расстройству. Введение средства может быть направлено на один или более типов клеток или подмножества типа клеток способами, признанными в данной области техники. Например, средство может быть соединено с антителом, лигандом к рецептору клеточной поверхности или токсином или может содержаться в частице, которая селективно интернализирована в клетки, например липосомы или вирус, в котором вирусный рецептор специфически связывается с определенным типом клеток, или в вирусной частице отсутствует вирусная нуклеиновая кислота, или его можно вводить местно.

Способы дозирования и схемы лечения.

Соединения, описанные в настоящем изобретении, могут быть использованы при получении лекарственных средств для модуляции TRPV1 или для лечения заболеваний или состояний, при которых модуляция TRPV1 может, по меньшей мере частично, приносить пользу. Кроме того, способ лечения любого из заболеваний или состояний, описанных в настоящем изобретении, у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включает введение фармацевтических композиций, содержащих по меньшей мере одно соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, или фармацевтически приемлемый сольват или гидрат, в терапевтических эффективных количествах, упомянутому субъекту.

Композиции, содержащие соединение(я), описанное в настоящем изобретении, могут быть введены с профилактическими и/или терапевтическими целями. При терапевтическом применении композиции вводят пациенту, уже страдающему от заболевания или состояния, в количестве, достаточном для лечения или, по меньшей мере частично, остановить симптомы заболевания или состояния. Количества, эффективные для такого применения, будут зависеть от тяжести и течения заболевания или состояния, предшествующей терапии, состояния здоровья пациента, массы и ответа на лекарственные средства и от мнения лечащего врача.

При профилактическом применении композиции, содержащие соединения, описанные в настоящем изобретении, вводят пациенту, восприимчивому к конкретному заболеванию, расстройству или состоянию или иным образом подверженному риску конкретного заболевания, расстройства или состояния. Такое количество определяется как "профилактически эффективное количество или доза". При таком применении точные количества также зависят от состояния здоровья пациента, массы и т.п. При лечении пациента эффективные количества для такого применения будут зависеть от тяжести и течения заболевания, расстройства или состояния, предшествующей терапии, состояние здоровья пациента и ответа на лекарственные средства и от мнения лечащего врача.

По усмотрению врача, введение соединений можно осуществлять хронически, т.е. в течение длительного периода времени, в том числе на протяжении всей продолжительности жизни пациента, с тем, чтобы смягчить или иным образом контролировать или ограничивать симптомы болезни или состояния пациента.

По усмотрению врача, введение соединений может производиться непрерывно; альтернативно, доза вводимого лекарственного средства может быть временно снижена или введение временно приостановлено в течение определенного периода времени (т.е. "отдых от лекарств"). Продолжительность "отдыха от лекарств" может варьироваться от 2 дней до 1 года, включая только в качестве примера 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 12, 15, 20, 28, 35, 50, 70, 100, 120, 150, 180, 200, 250, 280, 300, 320, 350 или 365 дней. Снижение дозы во время "отдыха от лекарств" может составлять от около 10 до около 100%, включая, только в качестве примера около 10, около 15, около 20, около 25, около 30, около 35, около 40, около 45, около 50, около 55, около 60, около 65, около 70, около 75, около 80, около 85, около 90, около 95 или около 100%.

После того как наступает улучшение состояния пациента, в случае необходимости вводят поддерживающую дозу. Соответственно, доза или частота приема или и то и другое может быть уменьшена, в зависимости от симптомов, до уровня, при котором подавление заболевания, расстройства или состояния сохраняется. Пациентам может, однако, потребоваться периодическое лечение на долговременной основе при любом рецидиве симптомов.

Количество даваемого средства, которое будет соответствовать такому количеству, будет варьироваться в зависимости от таких факторов, как конкретное соединение, заболевание или состояние и его

тяжесть, личность (например, масса) субъекта или реципиента, нуждающегося в лечении, но, тем не менее, может быть определено общепризнанным в данной области образом в соответствии с конкретными обстоятельствами, включающими, например, конкретное средство, которое вводится, способ введения, состояние, подлежащее лечению, а также субъект или реципиент, подлежащий лечению. В общем, однако, дозы, применяемые для лечения взрослого человека, как правило, будут находиться в диапазоне от около 0,001 до около 5000 мг/день, в некоторых вариантах осуществления от около 1 до около 1500 мг/день. Требуемая доза может быть удобно представлена в виде разовой дозы или в виде разделенных доз, вводимых одновременно (или в течение короткого периода времени) или через соответствующие интервалы, например в виде двух, трех, четырех или более субдоз в сутки.

Фармацевтическая композиция, описанная в настоящем изобретении, может быть в стандартных лекарственных формах, подходящих для однократного введения точных доз. В стандартной лекарственной форме препарат разделен на единичные дозы, содержащие соответствующие количества одного или более соединений. Доза может быть в форме упаковки, содержащей дискретные количества препарата. Неограничивающие примеры представляют собой упакованные таблетки или капсулы и порошки во флаконах или ампулах. Композиции в виде водных суспензий могут быть упакованы в незакрываемых контейнерах, содержащих одноразовые дозы. Альтернативно, могут быть использованы многодозовые, повторно закрываемые контейнеры, в данном случае, типичным является включение консерванта в композиции. В качестве примера композиции для парентерального введения могут быть представлены в виде стандартной лекарственной формы, которая включает, но не ограничивается ими, ампулы, или в многодозовых контейнерах с добавлением консерванта.

Суточные дозы, подходящие для описанных в настоящем изобретении соединений, составляют от около 0,001 до около 30 мг/кг. В одном варианте осуществления суточные дозы составляют от около 0,01 до около 10 мг/кг. Упомянутая суточная доза для более крупного млекопитающего, включая, но не ограничиваясь ими, людей, находится в диапазоне от около 0,1 до около 1000 мг, удобно вводимая в разовой дозе или в разделенных дозах, включая, но не ограничиваясь ими, до четырех раз в день или в форме длительного высвобождения. Подходящие стандартные дозированные формы для перорального введения включают от около 1 до около 500 мг активного ингредиента. В одном варианте осуществления стандартная доза составляет около 1, около 5, около 10, около 20, около 50, около 100, около 200, около 250, около 400 или около 500 мг. Вышеизложенные диапазоны значений являются предлагаемыми, поскольку число меняющихся факторов в отношении индивидуального режима лечения велико, и значительные отклонения от данных рекомендуемых значений не являются редкостью. Такие дозировки могут быть изменены в зависимости от множества меняющихся факторов, не ограниченных активностью используемого соединения, заболеванием или состоянием, подлежащим лечению, способом введения, требованиями отдельного субъекта, тяжестью заболевания или состояния, которое лечится, и мнением практикующего специалиста.

Токсичность и терапевтическая эффективность таких терапевтических режимов могут быть определены стандартными фармацевтическими процедурами в культурах клеток или на экспериментальных животных, включая, но не ограничиваясь этим, определение LD<sub>50</sub> (доза, летальная для 50% популяции) и ED<sub>50</sub> (доза, терапевтически эффективная у 50% популяции). Соотношение доз между токсическими и терапевтическими эффектами является терапевтическим показателем и может быть выражено как соотношение между LD<sub>50</sub> и ED<sub>50</sub>. Предпочтительными являются соединения с высокими терапевтическими показателями. Данные, полученные с помощью анализов клеточной культуры и исследований на животных, могут быть использованы при формулировании диапазона доз для применения у человека. Дозировка таких соединений предпочтительно находится в диапазоне циркулирующих концентраций, которые включают ED<sub>50</sub> с минимальной токсичностью. Доза может варьироваться в пределах данного диапазона в зависимости от применяемой лекарственной формы и используемого способа введения.

Комбинированные лечения.

Соединения формул (I), (II), (IIa), (IIa), (IIb), (IIbb), (IIc), (IIcc), (IId), (IId), (IIe), (IIee), (IIff), (IIff), (III), (IIIa), (IIIa), (IIIb), (IIIbb), (IIIc), (IIIcc), (IIId), (IIId), (IIIe), (IIIee), (IIIff), (IIIff), (IV), (V) или (VI) и композиции на их основе могут быть также использованы в комбинации с другими терапевтическими средствами, которые выбраны из-за их терапевтического значения, для состояния, подлежащего лечению. В целом, в случае композиций, описанных в настоящем изобретении, и в вариантах осуществления, когда используется комбинационная терапия, другие средства не должны вводиться в одной и той же фармацевтической композиции и должны в силу различий физических и химических характеристик вводиться различными путями. Определение способа введения и целесообразности введения, где это возможно, в той же фармацевтической композиции, находится в пределах знаний лечащего врача. Начальное введение может быть осуществлено в соответствии с установленными протоколами, признанными в данной области, а затем на основании наблюдаемых эффектов, дозировка, способы введения и время введения могут быть модифицированы лечащим врачом.

В некоторых случаях может оказаться целесообразным вводить по меньшей мере одно соединение, описанное в настоящем изобретении, в сочетании с другим терапевтическим средством. В качестве при-

мера, если один из побочных эффектов, испытываемых пациентом при получении одного из соединений по настоящему изобретению, например соединения формул (I), (II), (IIa), (IIaa), (IIb)(IIbb), (IIc), (IIcc), (IId), (IId), (IIe), (IIee), (IIff), (IIff), (III), (IIIa), (IIIaa), (IIIb), (IIIbb), (IIIc), (IIIcc), (IIId), (IIId), (IIIE), (IIIE), (IIIf), (IIIf), (IV), (V) или (VI), представляет собой тошноту, то может быть целесообразным введение антитошнотного средства в сочетании с исходным терапевтическим средством. Или в качестве примера терапевтическая эффективность одного из соединений, описанных в настоящем изобретении, может быть улучшена путем введения адьюванта (т.е. сам по себе адьювант может оказывать минимальный терапевтический эффект, но в сочетании с другим терапевтическим средством общий терапевтический эффект у пациента повышается). Или в качестве только примера эффект, испытываемый пациентом, может быть увеличен путем введения одного из соединений, описанных в настоящем изобретении, с другим терапевтическим средством (что также включает в себя терапевтический режим), которое также оказывает терапевтический эффект. В любом случае, независимо от заболевания, расстройства или состояния, которое лечат, общий терапевтический эффект, испытываемый пациентом, может быть просто суммарным эффектом двух терапевтических средств или пациент может испытывать синергетический эффект.

В некоторых случаях комбинация с другим терапевтическим средством представляет собой такую с локальным анестетиком. Как использовано в настоящем изобретении, термин "локальный анестетик" означает лекарственное средство, которое обеспечивает локальное онемение или облегчение боли. Иллюстративные примеры локальных анестезирующих агентов, которые могут быть использованы в сочетании с настоящим изобретением, включают в себя бупивакаин, левобупивакаин, ропивакаин, дибукаин, прокаин, хлоропрокаин, прилокаин, мепивакаин, этидокаин, тетракаин и лидокаин.

В некоторых случаях комбинация с другим терапевтическим средством представляет собой такую с вазоконстриктором (сосудосуживающим средством). Применимыми являются сосудосуживающие средства, которые действуют локально, чтобы ограничить поток крови, и, тем самым, сохранить инъекруемые лекарственные средства в области, в которую их вводят. Таким образом достигается эффект существенного снижения системной токсичности. Предпочтительными являются те сосудосуживающие препараты, которые действуют на альфа-адренорецепторы, такие как адреналин и фенилэфрин.

В некоторых случаях комбинация с другим терапевтическим средством представляет собой такую с глюкокортикоидом. Глюкокортикоид выбирают из группы, состоящей из дексаметазона, кортизона, гидрокортизона, преднизона, беклометазона, бетаметазона, флунизолида, метилпреднизона, параметазона, преднизолона, триамцинолола, алклометазона, амцинонида, клобетазола, флуорокортизона, дифлуорозона диацетата, флуоцинолона ацетонида, фторметана, флурандренолида, галцинонида, мезризона, мометазона и их фармацевтически приемлемых солей и смесей.

В некоторых вариантах осуществления соединения формул (I), (II), (IIa), (IIaa), (IIb), (IIbb), (IIc), (IIcc), (IId), (IId), (IIe), (IIee), (IIff), (IIff), (III), (IIIa), (IIIaa), (IIIb), (IIIbb), (IIIc), (IIIcc), (IIId), (IIId), (IIIE), (IIIE), (IIIf), (IIIf), (IV), (V) или (VI) или его фармацевтически приемлемая соль, фармацевтически приемлемый сольват или гидрат применяется в сочетании с локальным анестетиком.

В некоторых вариантах осуществления соединения формул (I), (II), (IIa), (IIaa), (IIb), (IIbb), (IIc), (IIcc), (IId), (IId), (IIe), (IIee), (IIff), (IIff), (III), (IIIa), (IIIaa), (IIIb), (IIIbb), (IIIc), (IIIcc), (IIId), (IIId), (IIIE), (IIIE), (IIIf), (IIIf), (IV), (V) или (VI) или его фармацевтически приемлемая соль, фармацевтически приемлемый сольват или гидрат применяется в сочетании с неопиодным анальгетиком.

Конкретный выбор применяемых соединений будет зависеть от диагноза лечащих врачей и их суждений относительно состояния пациента и соответствующего протокола лечения. Соединения могут вводиться одновременно (например, одновременно, по существу одновременно или в пределах того же протокола лечения) или последовательно, в зависимости от характера заболевания, расстройства или состояния, состояния пациента, а также от конкретного выбора применяемых соединений. Определение порядка введения и количества повторений введения каждого терапевтического средства в течение протокола лечения находится в пределах знаний врача после оценки заболевания, подлежащего лечению, и состояния пациента.

Терапевтически эффективные дозы могут варьироваться, когда препараты используются при комбинированных лечених. Способы экспериментального определения терапевтически эффективных доз лекарств и других средств для применения в комбинированных режимах лечения описаны в литературе. Например, применение метрономического дозирования, т.е. обеспечение более частых, более низких доз для минимизации токсических побочных эффектов, было подробно описано в литературе. Комбинированное лечение дополнительно включает периодические процедуры, которые начинаются и останавливаются в разное время, чтобы помочь в клиническом лечении пациента.

Для комбинированных способов лечения, описанных в настоящем изобретении, дозы совместно вводимых соединений будут, разумеется, варьироваться в зависимости от типа используемого совместно вводимого лекарственного средства, от конкретного используемого лекарственного средства, от заболевания или состояния, подвергаемого лечению и так далее. Кроме того, при совместном введении с одним или более биологически активными агентами соединения по настоящему изобретению может вводиться либо одновременно с биологически активным средством (средствами), либо последовательно. Если вво-



использоваться в способе, описанном в настоящем изобретении. Подходящие контейнеры включают, например, бутылки, флаконы, шприцы и пробирки. Контейнеры могут быть изготовлены из различных материалов, таких как стекло или пластик.

Например, контейнер(ы) может включать в себя одно или более соединений, описанных в настоящем изобретении, необязательно в композиции, или в комбинации с другим средством, как описано в настоящем изобретении. Контейнер(ы) необязательно имеет стерильное входное отверстие (например, контейнер может представлять собой пакет для внутривенного раствора или флакон, имеющий пробку, прокалываемую иглой для подкожной инъекции). Такие наборы необязательно содержат соединение с идентификационным описанием или этикеткой или инструкцией, касающейся его применения в способах, описанных в настоящем изобретении.

Набор, как правило, может включать в себя один или более дополнительных контейнеров, каждый из которых с одним или более из различных материалов (например, реагентов, возможно, в концентрированной форме, и/или устройств), желательных с коммерческой и потребительской точки зрения для применения соединения, описанного в данном изобретении. Неограничивающие примеры таких материалов включают в себя, но не ограничиваясь ими, буферы, разбавители, фильтры, иглы, шприцы; носитель, пакет, контейнер, этикетки на флаконе и/или пробирке с перечислением содержимого и/или инструкции по эксплуатации, а также вставок в пакет с инструкциями по применению. Также, как правило, включен набор инструкций.

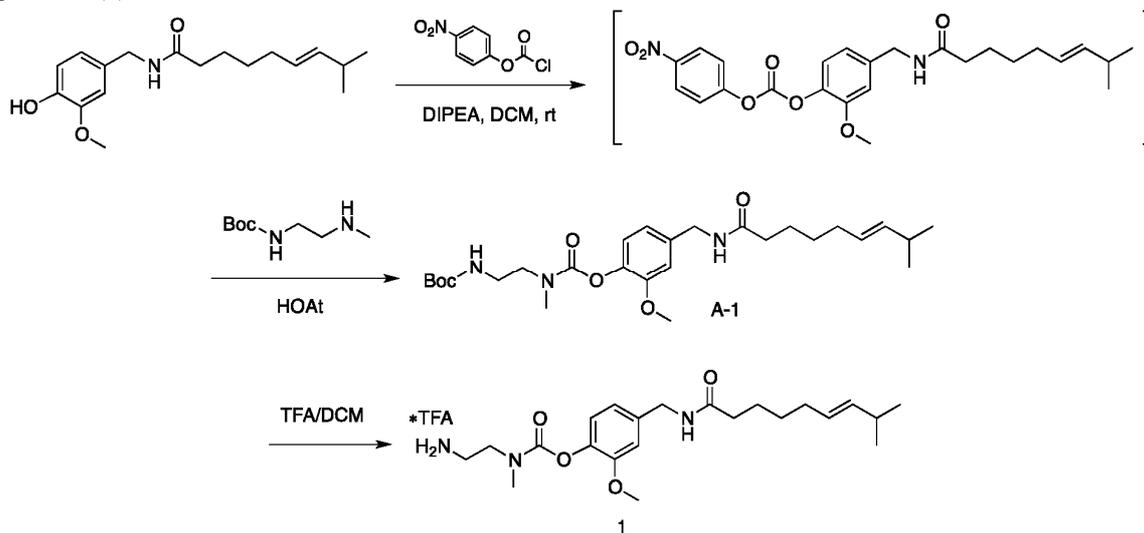
Этикетка может быть на контейнере или соединена с контейнером. Этикетка может быть на контейнере, когда буквы, цифры и другие символы, образующие этикетку, присоединены, формованы или втравлены в сам контейнер; этикетка может быть соединена с контейнером, когда она присутствует в сосуде или носителе, который также держит контейнер, например, в качестве вкладыша. Этикетка может быть использована, чтобы указать, что содержимое должно быть использовано для конкретного терапевтического применения. Этикетка может также указывать направления для применения содержания, например, в способах, описанных в настоящем изобретении.

#### Примеры

Данные примеры приведены только для иллюстративных целей и не для того, чтобы ограничить объем формулы изобретения, представленной в настоящем изобретении. Исходные материалы и реагенты, используемые для синтеза соединений, описанных в настоящем изобретении, могут быть синтезированы или могут быть получены из коммерческих источников, таких как, но не ограничиваясь ими, Sigma-Aldrich Corp., Acros Organics, Fluka и Fisher Scientific.

Синтетические примеры.

Пример 1. Синтез (E)-2-метокси-4-((8-метилнон-6-енамидо)метил)фенил(2-аминоэтил)(метил)карбамата (1)



Получение соединения A-1.

Капсаицин (200 мг, 0,65 ммоль, 1,0 экв) растворяли в DCM (10 мл) с последующим добавлением 4-нитрофенилхлорформата (138 мг, 0,68 ммоль, 1,05 экв) и DIPEA (346 мл, 1,95 ммоль, 3,0 экв). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 4 ч. К реакционной смеси затем добавляли HOAt (97 мг, 0,715 ммоль, 1,1 экв) и трет-бутил (2-(метиламино)этил)карбамат (135 мг, 0,78 ммоль, 1,2 экв). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение (18 ч) при комнатной температуре. Затем реакционную смесь промывали 1н. HCl (2×15 мл), насыщенным водн. раствором NaHCO<sub>3</sub> (5×15 мл) и в заключение насыщенным солевым раствором (15 мл). Органический слой отделяли, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением соединения A-1. Материал использовали без дополнительной очистки.

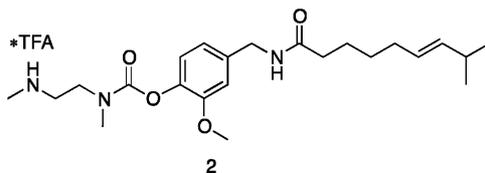
Получение соединения 1.

К неочищенному соединению А-1 (из реакционной смеси, полученной выше), добавляли DCM (3 мл) и трифторуксусную кислоту (TFA) (1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь конденсировали и растворяли в смеси 1:1 HOAc:H<sub>2</sub>O (10 мл). Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (колонка Agilent PrepC-18, подвижная фаза А: 100% воды, 0,1% TFA; подвижная фаза В: 100% ACN, 0,1% TFA; градиентное элюирование от 20 до 70% В в течение 20 мин) с получением TFA-соли соединения 1 (188,1 мг, выход 0,36 ммоль, 55,6% на двух стадиях) в виде твердого вещества белого цвета.

ЖХ-МС [M+H] 406,6.

Химическая формула: C<sub>22</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> + H, вычисл.: 406,3.

Пример 2. Синтез (Е)-2-метокси-4-((8-метилнон-6-енамидо)метил)фенилметил(2-(метиламино)-этил)карбамата (2)

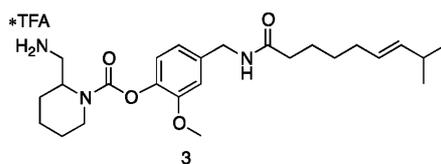


Получение соединения 2, следуя синтетическим способам примера 1, за исключением замещения трет-бутил(2-(метиламино)этил)карбамата трет-бутилметил(2-(метиламино)этил)карбаматом. Данный способ обеспечивает соль трифторуксусной кислоты упомянутого в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (192,7 мг, 0,36 ммоль, выход 55,4%).

ЖХ-МС [M+H] 420,7.

Химическая формула: C<sub>23</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> + H, вычисл.: 420,2.

Пример 3. Синтез (Е)-2-метокси-4-((8-метилнон-6-енамидо)метил)фенил-2-(аминометил)-пиперидин-1-карбоксилата (3)

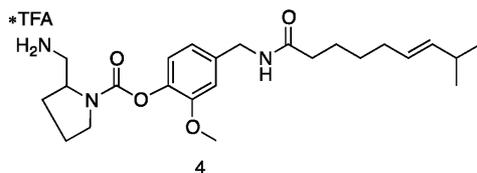


Получение соединения 3, следуя синтетическим способам примера 1, за исключением замещения трет-бутил(2-(метиламино)этил)карбамата трет-бутил(пиперидин-2-илметил)карбаматом. Данный способ обеспечивает соль трифторуксусной кислоты упомянутого в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (222,4 мг, 0,39 ммоль, выход 61,1%).

ЖХ-МС [M+H] 446,7.

Химическая формула: C<sub>25</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> + H, вычисл.: 446,3.

Пример 4. Синтез (Е)-2-метокси-4-((8-метилнон-6-енамидо)метил)фенил-2-(аминометил)-пирролидин-1-карбоксилата (4)

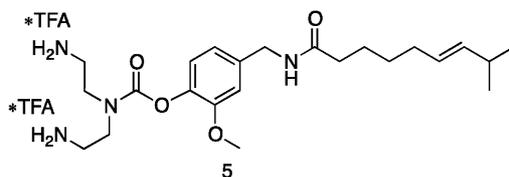


Получение соединения 4, следуя синтетическим способам примера 1, за исключением замещения трет-бутил(2-(метиламино)этил)карбамата трет-бутил(пирролидин-2-илметил)карбаматом. Данный способ обеспечивает соль трифторуксусной кислоты упомянутого в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (202,1 мг, 0,37 ммоль, выход 57,0%).

ЖХ-МС [M+H] 432,7.

Химическая формула: C<sub>24</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> + H, вычисл.: 432,2.

Пример 5. Синтез (Е)-2-метокси-4-((8-метилнон-6-енамидо)метил)фенил-бис-(2-аминоэтил)-карбамата (5)



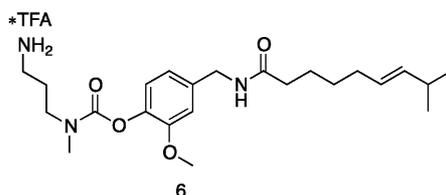
Получение соединения 5, следуя синтетическим способам примера 1, за исключением замещения трет-бутил(2-(метиламино)этил)карбамата ди-трет-бутил(азанедирилбис-(этан-2,1-диил))дикарбаматом.

Данный способ обеспечивает соль трифторуксусной кислоты упомянутого в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (217,0 мг, 0,33 ммоль, выход 50,4%).

ЖХ-МС [M+H] 435,7.

Химическая формула:  $C_{23}H_{38}N_3O_4 + H$ , вычисл.: 435,2.

Пример 6. Синтез (E)-2-метокси-4-((8-метилнон-6-енамидо)метил)фенил(3-аминопропил)(метил)-карбамата (6)

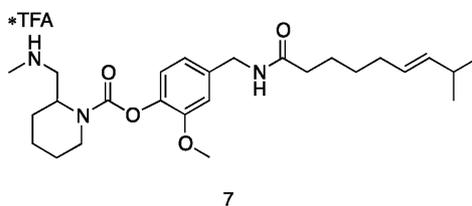


Получение соединения 6, следуя синтетическим способам примера 1, за исключением замещения трет-бутил(2-(метиламино)этил)карбамата трет-бутил(3-(метиламино)пропил)карбаматом. Данный способ обеспечивает соль трифторуксусной кислоты упомянутого в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (149,6 мг, 0,28 ммоль, выход 43,0%).

ЖХ-МС [M+H] 420,7.

Химическая формула:  $C_{23}H_{37}N_3O_4 + H$ , вычисл.: 420,5.

Пример 7. Синтез (E)-2-метокси-4-((8-метилнон-6-енамидо)метил)фенил-2-((метиламин)метил)-пиперидин-1-карбоксилата (7)

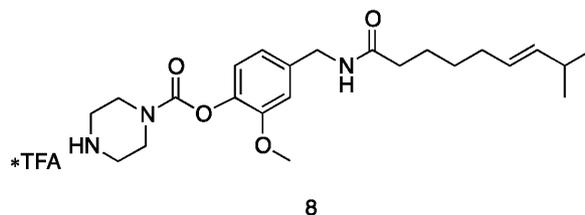


Получение соединения 7, следуя синтетическим способам примера 1, за исключением замещения трет-бутил(2-(метиламино)этил)карбамата трет-бутил-метил(пиперидин-2-илметил)карбаматом. Данный способ обеспечивает соль трифторуксусной кислоты упомянутого в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (183,2 мг, 0,32 ммоль, выход 49,2%).

ЖХ-МС [M+H] 460,7.

Химическая формула:  $C_{23}H_{37}N_3O_4 + H$ , вычисл.: 460,3.

Пример 8. Синтез (E)-2-метокси-4-((8-метилнон-6-енамидо)метил)фенилпиперазин-1-карбоксилата (8)

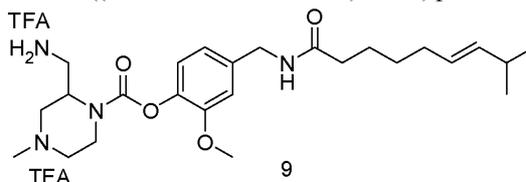


Получение соединения 8, следуя синтетическим способам примера 1, за исключением замещения трет-бутил(2-(метиламино)этил)карбамата трет-бутил-пиперазин-1-карбоксилатом. Данный способ обеспечивает соль трифторуксусной кислоты упомянутого в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (186,4 мг, 0,35 ммоль, выход 53,9%).

ЖХ-МС [M+H] 418,4.

Химическая формула:  $C_{23}H_{37}N_3O_4 + H$ , вычисл.: 418,3.

Пример 9. Синтез (E)-2-метокси-4-((8-метилнон-6-енамидо)метил)фенилпиперазин-1-карбоксилата (9)



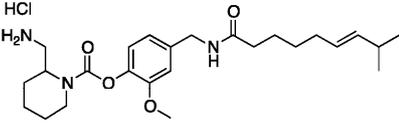
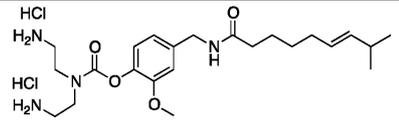
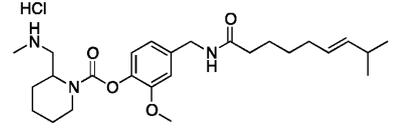
Соединение 9 получают, следуя синтетическим способам примера 1, за исключением замещения трет-бутил(2-(метиламино)этил)карбамата трет-бутилметил((4-метилпиперазин-2-ил)метил)карбаматом.

In vitro анализы.

Пример 10. Анализ на растворимость.

Для того чтобы определить растворимость в воде соединений, описанных в настоящем изобретении, соли HCl следующих соединений инкубировали в концентрации 50 или 100 мг/мл в деионизирован-

ной воде с последующим встряхиванием в течение 24 ч. Растворы затем центрифугировали и визуально осматривали на предмет нерастворимого материала. Во всех случаях не наблюдался нерастворимый материал.

Пример растворимости (Соединение)	Структура	Растворимость в DI воде <sup>a</sup>
<b>1 (соединение 3)</b>		> 100 мг/мл
<b>2 (соединение 5)</b>		> 100 мг/мл
<b>3 (соединение 7)</b>		> 50 мг/мл

<sup>a</sup> Супернатант разводили для количественной оценки с 3-точечной калибровочной кривой.

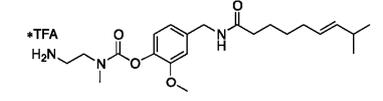
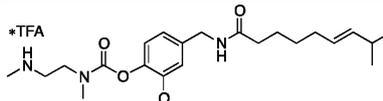
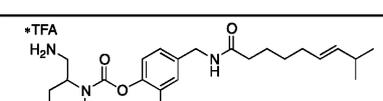
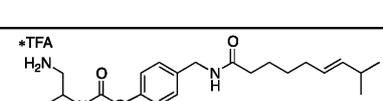
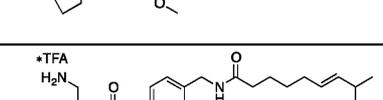
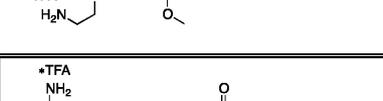
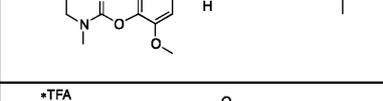
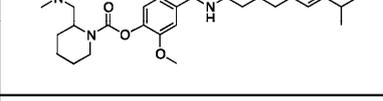
По сравнению с растворимостью капсаицина в воде (~0,064 мг/мл) хлористоводородные соли данных соединений показывают резкое увеличение растворимости в воде. Вообще говоря, имеет место более чем 1560-кратное (примеры 1 и 2) и 780-кратное (пример 3) увеличение растворимости в воде по сравнению с исходным соединением, капсаицином.

Данные результаты представляют существенное преимущество применения описанных в настоящем изобретении соединений над капсаицином в случаях, когда водные растворы являются предпочтительными для доставки. Так, например, значительно больше материала из описанных в настоящем изобретении соединений (по сравнению с капсаицином) может быть доставлено на единицу объема водного раствора, без применения дополнительных сольбилизирующих средств.

Пример 11. In vitro анализ (стабильность pH).

Высвобождение исходного лекарственного средства (например, капсаицина) из описанных в настоящем изобретении соединений было продемонстрировано синтезом и испытанием стабильности нескольких соединений. Данные соединения представляют собой примеры pH-активируемых пролекарств, так что при воздействии определенного pH определялось время полураспада в реакции внутримолекулярной циклизации-высвобождения. Как было описано выше, внутримолекулярная реакция циклизации-высвобождения приводит к сопутствующему образованию циклической мочевины с высвобождением исходного лекарственного средства.

Соединения инкубировали в упомянутом буфере/биологической среде (ТРИС®, полученный от Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, США, каталожный № T1503). Реакции проводили либо при комнатной температуре, либо при 37°C. Образцы собирали в определенные моменты времени, переносили в 0,1%-ный раствор HCl, чтобы остановить реакцию циклизации-высвобождения, и анализировали с помощью ВЭЖХ на образование капсаицина и потребление исходного соединения.

Пример	Соединение	Внутримолекулярная циклизация- высвобождение Время полураспада ( $T_{1/2}$ ) <sup>a, b</sup>
1		~ 24,1 ч
2		~ 3,2 ч
3		~ 31,6 мин ~ 12,9 мин <sup>b</sup>
4		~ 12,3 дней
5		~ 71,1 мин ~ 24,7 мин <sup>b</sup>
6		~ 30,8 дней
7		~ 4,4 мин ~ 3,1 мин <sup>b</sup>
8		N/A

<sup>a</sup> pH~7,4 (0,3 М водный раствор трис-буфера), 20°C;

<sup>b</sup> pH ~7,4 (1,0 М водный раствор трис-буфера), 37°C;

N/A: пример 8 не показал какое-либо измеримое преобразование в капсацин в течение 2 недель.

Хотя между протестированными соединениями имелись структурные сходства, набор протестированных соединений продемонстрировал широкий диапазон скоростей циклизации. Результаты по времени полураспада при реакции внутримолекулярной циклизации-высвобождения варьировались от нескольких минут (примеры 3, 5 и 7) до нескольких дней (примеры 4 и 6). Данные результаты показывают применимость данного набора соединений для быстрой или замедленной доставки исходного лекарственного средства.

Дополнительные общеизвестные ингредиенты/составы, которые могут быть использованы в буферах для тестирования циклизации-высвобождения соединений, описанных в настоящем изобретении, включают, но не ограничиваются ими:

N-(2-ацетиламино)-2-аминоэтансульфоновую кислоту,

N-(2-ацетиламино)иминодиуксусную кислоту,

2-амино-2-метил-1,3-пропандиол,

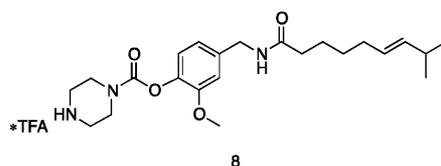
соли бикарбоната,

N,N-бис-(2-гидроксиэтил)глицин,

2-бис-(2-гидроксиэтил)амино-2-(гидроксиэтил)-1,3-пропандиол,

3-(циклогексиламино)-1-пропансульфоновую кислоту,  
 2-(циклогексиламино)этансульфоновую кислоту,  
 соли карбоната, соли лимонной кислоты,  
 4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинпропансульфоновую кислоту,  
 соли глицина, соль глицил-глицин,  
 4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-этансульфоновую кислоту,  
 4-морфолинэтансульфоновую кислоту,  
 4-морфолинпропансульфоновую кислоту,  
 1,4-пиперазиндиэтансульфоновую кислоту,  
 соли фосфата, соли винной кислоты,  
 2-[(2-гидрокси-1,1-бис-(гидроксиметил)этил)амино]этансульфоновую кислоту,  
 трис-(2-гидроксиэтил)амин, а также соли ЭДТА.  
 Пример 12. In vitro анализ связывания.

Из-за рН-нестабильности, присущей соединениям, описанным в настоящем изобретении, можно было ожидать, что тестирование соединений 1-7 в анализе на полумаксимальную ингибирующую концентрацию ( $IC_{50}$ ) будет затруднено из-за образования исходного лекарственного средства (капсаицин) в условиях анализа (рН~7-8). Тем не менее, соединение 8



которое содержит химически связанный аминокарбаматный фрагмент, но химически не способно к внутримолекулярной реакции циклизации-высвобождения, продемонстрировало минимальное связывание с TRPV-рецептором с  $IC_{50} > 100$  мкМ (23% ингибирования при 100 мкМ).

Eurofins, Panlabs/Cerep, название анализа: Vanilloid, каталожный номер: 286810; одновременный контроль: резинифератоксин = 0,16 нМ, исторические контроли: капсаицин = 3,1 мкМ, резинифератоксин = 0,46 нМ. Поскольку соединение 8, по существу, лишено активности в отношении ваниллоидного рецептора и по определению не будет считаться капсаициноидом, то отсюда следует, что соединения, описанные в настоящем изобретении (например, соединения 1-7), будут демонстрировать сходные свойства связывания и также не будут классифицироваться как капсаициноиды.

Кроме того, данные по взаимосвязи между структурой и активностью (structure-relation-activity (SAR)) из нескольких литературных ссылок продемонстрировали, что замещение в положении фенольной группы капсаицина и резинифератоксина генерирует соединения со значительно уменьшенной активностью для TRPV1-рецептора (Huang, et. al., Current Medicinal Chemistry, 2013, 20, 2661-2672).

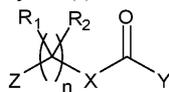
Пример 13. Фармакокинетический анализ - Время нахождения в плазме крови испытуемых соединений после внутримышечного (ИМ) введения крысе.

Дозировка ИМ: Испытуемые соединения растворяли в физиологическом растворе и дозировали с помощью внутримышечной инъекции самцам крыс Sprague-Dawley. Капсаицин используется в качестве положительного контроля, и тестируемые соединения дозируются в виде солей HCl. Тестируемые соединения вводят в дозе в мг/кг массы тела и нормализуются по молярности в соответствии с количеством дозированного капсаицина. В определенные моменты времени (0,5, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 36, 72 ч) собирают образцы крови, останавливают реакцию в ACN (содержащей 0,5% муравьиной кислоты), центрифугируют при 14000 об/мин при комнатной температуре и хранят при -80°C до анализа. Образцы анализируют количественно с помощью LC/MS/MS. Может быть сообщена плазменная концентрация капсаицина, пролекарств и образующейся циклической мочевины.

Данные примеры и варианты осуществления, описанные в настоящем изобретении, предназначены только для иллюстративных целей, и в некоторых вариантах осуществления различные модификации или изменения должны быть включены в сферу действия настоящего раскрытия и в объем прилагаемой формулы изобретения.

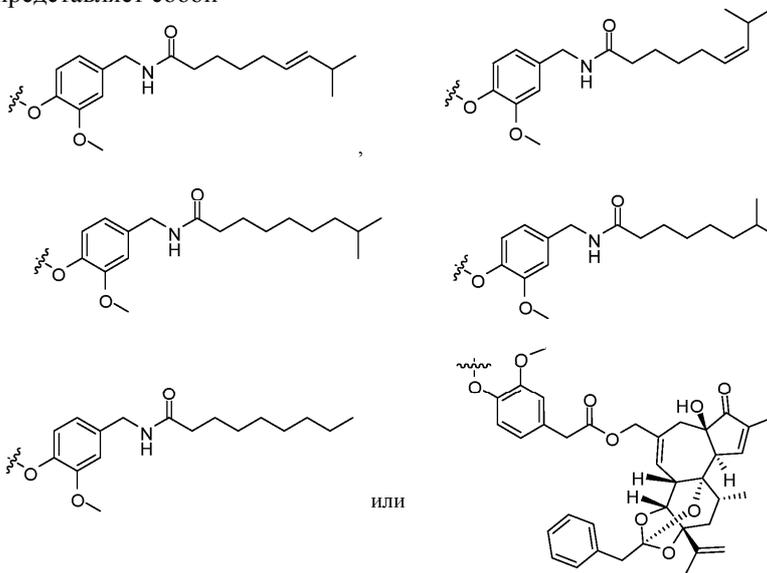
## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, имеющее структуру формулы (I)



Формула (I);

в которой Y представляет собой



или

X представляет собой  $-N(R_5)-$ ;

n представляет собой целое число от 1 до 10;

Z представляет собой  $-NR_3R_4$ ;

$R_5$  представляет собой водород, замещенный или незамещенный  $C_1-C_6$ -алкил или замещенный или незамещенный фенил;

каждый  $R_1$  и  $R_2$  независимо друг от друга представляет собой водород, замещенный или незамещенный  $C_1-C_6$ -алкил, замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный  $-C(O)-C_1-C_6$ -алкил, или две  $R_1$ - или  $R_2$ -группы на соседних атомах углерода вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют замещенную или незамещенную  $C_3-C_{10}$ -циклоалкильную группу, или  $R_1$ - и  $R_5$ -группы на соседних атомах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют замещенную или незамещенную  $C_2-C_{10}$ -гетероциклоалкильную группу, в которой по меньшей мере один атом скелетного кольца представляет собой гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы; и

$R_3$  и  $R_4$  независимо друг от друга представляют собой водород, замещенный или незамещенный  $C_1-C_6$ -алкил или замещенный или незамещенный фенил;

замещенная группа замещена одной или более группами, независимо выбранными из  $C_1-C_6$ -алкила,  $C_3-C_{10}$ -циклоалкила,  $-OH$ ,  $C_1-C_6$ -алкокси и галогена, или его фармацевтически приемлемая соль.

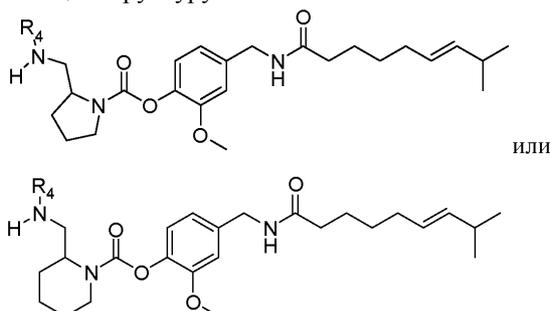
2. Соединение по п.1, в котором  $R_3$  представляет собой водород и  $R_4$  представляет собой H или замещенный или незамещенный  $C_1-C_6$ -алкил.

3. Соединение по п.1 или 2, в котором  $R_1$ - и  $R_5$ -группы на соседних атомах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют замещенную или незамещенную  $C_2-C_{10}$ -гетероциклоалкильную группу, в которой по меньшей мере один атом скелетного кольца представляет собой гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы.

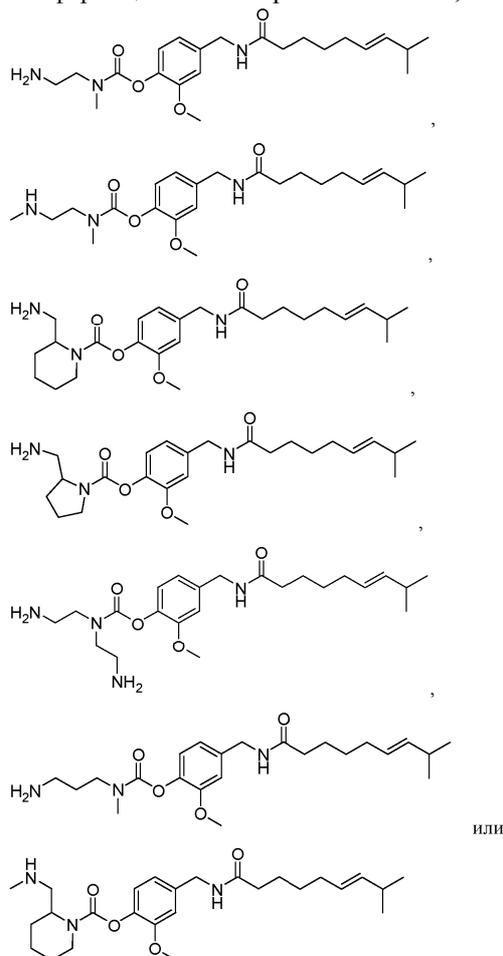
4. Соединение по п.3, в котором  $C_2-C_{10}$ -гетероциклоалкильная группа представляет собой замещенное или незамещенное пирролидиновое кольцо, замещенное или незамещенное пиперидиновое кольцо или замещенное или незамещенное пиперазиновое кольцо.

5. Соединение по п.3, в котором  $C_2-C_{10}$ -гетероциклоалкильная группа представляет собой незамещенное пирролидиновое кольцо, незамещенное пиперидиновое кольцо или незамещенное пиперазиновое кольцо.

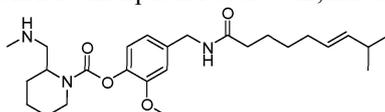
6. Соединение по п.3, имеющее структуру



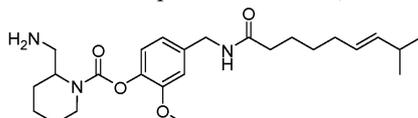
7. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее структуру



8. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее структуру



9. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее структуру



10. Фармацевтическая композиция для лечения боли, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп.1-9 и фармацевтически приемлемый разбавитель, наполнитель или связующий агент.

11. Применение соединения по любому из пп.1-9 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения боли.

