

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 035406

(13) B1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
2020.06.09

(21) Номер заявки  
201792234

(22) Дата подачи заявки  
2016.04.05

(51) Int. Cl. C07D 409/06 (2006.01)  
C07C 53/126 (2006.01)  
A61K 31/4436 (2006.01)  
A61P 3/10 (2006.01)

## (54) СОЕДИНЕНИЯ ПИРИДИНИЯ

(31) 1473/MUM/2015

(32) 2015.04.08

(33) IN

(43) 2018.02.28

(86) PCT/IB2016/051917

(87) WO 2016/162785 2016.10.13

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

ТОРРЕНТ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ  
ЛИМИТЕД (IN)

(72) Изобретатель:

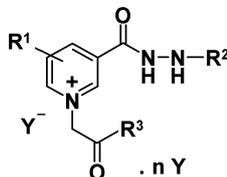
Дутт Чхайтанья, Гупта Рамешчандра,  
Пател Маниш, Абрахам Джая, Мишра  
Вивек, Кесарвани Амит, Дешпанде  
Шайлеш, Замбад Шитал Кумар,  
Матур Ануп, Котечха Джигнеш, Латад  
Сачхин, Чхаудхари Анита (IN)

(74) Представитель:

Носырева Е.Л. (RU)

(56) WO-A1-0125208  
EP-A1-1222171

(57) Изобретение относится к соединениям пиридиния формулы (I)



(I).

Изобретение также охватывает способ получения соединений и способ лечения болезненного состояния, выбранного из связанных с диабетом макрососудистых и микрососудистых осложнений, путем введения терапевтически эффективного количества соединения. Кроме того, изобретение относится к применению вышеупомянутых соединений для получения лекарственного препарата для лечения болезненного состояния, выбранного из связанных с диабетом макрососудистых и микрососудистых осложнений.

B1

035406

035406

B1

### Область, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к соединениям пиридиния. Настоящее изобретение также охватывает способ получения соединений и способ лечения болезненного состояния, выбранного из связанных с диабетом макрососудистых и микрососудистых осложнений, путем введения терапевтически эффективного количества соединения. Кроме того, настоящее изобретение относится к применению вышеупомянутых соединений для получения лекарственного препарата для лечения болезненного состояния, выбранного из связанных с диабетом макрососудистых и микрососудистых осложнений.

### Предпосылки создания настоящего изобретения

Конечные продукты гликирования (AGE) образуются посредством сложной цепи реакций между восстанавливающим сахаром, таким как глюкоза, с белками, приводя в результате к образованию мультимерных комплексов, которые запускают некоторые патологические явления (Pathak et al.; Eur. J. Med. Res. (2008), 13:388-398).

Конечные продукты гликирования (AGE) вовлекались в патогенез множества истощающих заболеваний, таких как осложнения диабета, атеросклероз, болезнь Альцгеймера и ревматоидный артрит, а также в нормальный процесс старения. При диабете, когда уровень глюкозы в крови значительно выше нормального, реакция глюкозы с некоторыми белками, такими как гемоглобин и коллаген, вызывает образование AGE, что, в свою очередь, отвечает за осложнения, связанные с диабетом, такие как нефропатия, невропатия, микроангиопатия, дисфункция эндотелия и дисфункции других органов. Кроме того, активность некоторых факторов роста, таких как основной фактор роста фибробластов, также ослабляется. Продукты AGE, в отличие от нормальных белков в ткани, имеют меньшую скорость обновления и восполнения. Отмечалось, что продукты AGE могут в действительности вызывать комплексную иммунологическую реакцию, включающую RAGE (рецептор для конечных продуктов гликирования) и активацию некоторых не полностью определенных иммунологических процессов. Было зафиксировано, что при диабете с признаками микроангиопатии и макроангиопатии также проявляются признаки окислительного стресса, механизм которого не был выяснен. (Stehouwer et al.; Cardiovascular Research, 1997; 34:55-68 и Smit et al.; Current Medicinal Chemistry, 2004; 11:2767-84). Вследствие клинической значимости образования AGE некоторые успешные терапевтические подходы были опробованы на основании вмешательства в накопление AGE. Один из подходов заключается в ингибировании образования AGE из их предшественников путем введения терапевтических средств. В другом подходе для контроля уровней AGE в тканях вводят терапевтическое средство, которое может обращать или разрушать сшивки AGE, в частности в тех тканях, в которых сшивки AGE уже накопились до уровней, которые отвечают за субклиническую или клиническую патологию.

В документах EP 43581, EP 1222171 и EP 1373263 описаны производные пиридиния в качестве ингибитора AGE или средства для разрушения AGE для сдерживания развития осложнений, связанных с диабетом и связанными со старением расстройствами.

Joline и соавт. раскрывают пиридоксаминовый класс соединений в качестве ингибиторов AGE для лечения диабетической нефропатии и заключили, что пиридоксаминовые соединения следует тестировать в отношении показателей безопасности при использовании для лечения диабета. (J. Am. Soc. Nephrol. 2012; 3: 6-8).

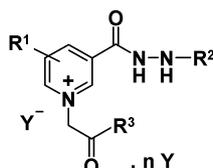
Хотя в предшествующем уровне техники обеспечены различные ингибиторы AGE и соединения, обладающие двойной активностью, включающей ингибирование AGE и разрушение AGE; ни одна из специфичных в отношении AGE молекул еще не доходила до расширенного клинического этапа.

Существует необходимость в новых терапевтических молекулах, которые являются безопасными и эффективными для лечения и контроля различных патологий, вызванных образованием и накоплением AGE.

В настоящем изобретении обеспечиваются соединения пиридиния в качестве ингибитора AGE и средства для разрушения AGE, которые продемонстрировали улучшенную эффективность с необходимыми показателями безопасности.

### Сущность настоящего изобретения

В одном варианте осуществления в настоящем изобретении обеспечиваются соединения формулы (I)



(I),

где Y<sup>-</sup> представляет собой анион Y<sup>-</sup>;

Y<sup>-</sup> представляет собой CH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>Z</sub>-COOH;

Z выбран из 1-14;

n выбран из 1-3;

R<sup>1</sup> представляет собой водород;

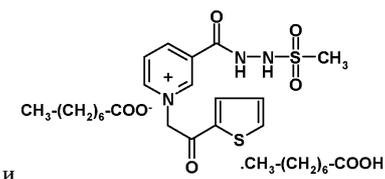
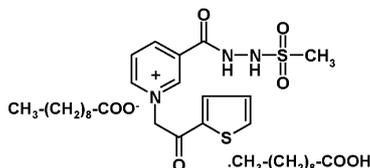
R<sup>2</sup> представляет собой -SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>;

R<sup>3</sup> представляет собой гетероарил;

R<sup>4</sup> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил,

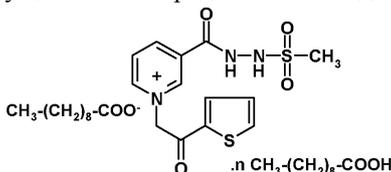
причем гетероарил относится к ароматической 5-14-членной моноциклической или бициклической кольцевой системе, которая содержит по меньшей мере один гетероатом O, N, S.

Согласно одному варианту осуществления представлено соединение, которое выбрано из группы, состоящей из:



и

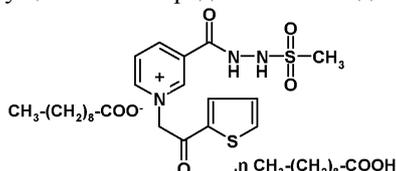
Согласно другому варианту осуществления представлено соединение, представляющее собой



(II),

где n равняется 1-2.

Согласно другому варианту осуществления представлено соединение, представляющее собой



(II),

где n равняется 1.

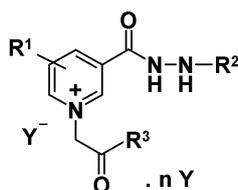
В другом варианте осуществления в настоящем изобретении предусматривается способ лечения болезненного состояния, выбранного из связанных с диабетом макрососудистых и микрососудистых осложнений, путем введения терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) млекопитающему, нуждающемуся в этом.

Согласно одному варианту осуществления представлен способ, где указанные связанные с диабетом макрососудистые и микрососудистые осложнения выбраны из сердечной недостаточности, почечного нарушения, невропатии, атеросклероза, нарушения сетчатки, нарушения кожи, нарушения функции эндотелия и замедления роста.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой применение соединения формулы (I) для получения лекарственного препарата для лечения болезненного состояния, выбранного из связанных с диабетом макрососудистых и микрососудистых осложнений.

Согласно одному варианту осуществления, представлено применение соединения, где связанные с диабетом макрососудистые и микрососудистые осложнения выбраны из сердечной недостаточности, почечного нарушения, невропатии, атеросклероза, нарушения сетчатки, нарушения кожи, нарушения функции эндотелия и замедления роста.

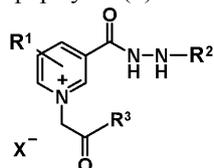
Другой вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой способ получения соединения формулы (I)



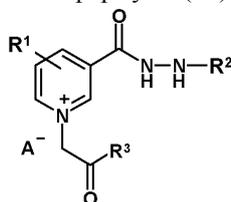
(I),

закрывающийся в том, что

а) осуществляют реакцию соединения формулы (3)



или б) осуществляют реакцию соединения формулы (3б)



с Y или его фармацевтически приемлемой солью в присутствии растворителя, или основания, или их смеси,

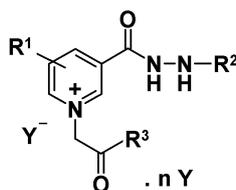
где R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, Y и Y<sup>-</sup> определены выше;

A<sup>-</sup> является противоионом, выбранным из (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкилсульфоната, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арилсульфоната, гетероарилсульфоната, сульфата, гидросульфата, перхлората, оксалата, трифторацетата, ацетата, тартрата, малоната, сукцината, малеата, fumarата, адипата, глутамата, гликолята, лактата, пирувата, суберата, малата, цитрата, нитрата, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арилкарбоксилата, гетероарилкарбоксилата, циннамата, фталата и манделата,

причем гетероарил относится к ароматической 5-14-членной моноциклической или бициклической кольцевой системе, которая содержит по меньшей мере один гетероатом O, N, S;

X представляет собой галогенид.

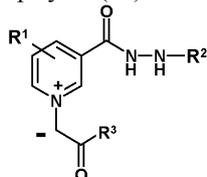
Другой вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой способ получения соединения формулы (I)



(I),

закрывающийся в том, что

осуществляют реакцию соединения формулы (3а)



с Y или его фармацевтически приемлемой солью в присутствии растворителя, или основания, или их смеси;

где R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, Y и Y<sup>-</sup> определены выше.

Согласно одному варианту осуществления представлен способ, где молярное соотношение соединения формулы 3, (3а) или (3б) и Y или его фармацевтически приемлемой соли составляет от 6,0:0,5 до

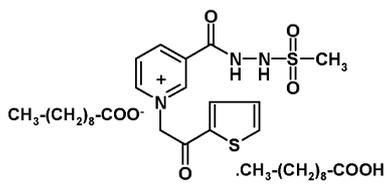
0,5:6,0.

Согласно другому варианту осуществления представлен способ, где молярное соотношение соединения формулы 3, (3a) или (3b) и Y или его фармацевтически приемлемой соли составляет 1,0:1,0.

Согласно другому варианту осуществления, представлен способ, где соединение формулы 3 представляет собой 3-{[2-(метилсульфонил)гидразинил]карбонил}-1-[2-оксо-2-(тиофен-2-ил)этил]пиридиния хлорид.

Согласно другому варианту осуществления, представлен способ, где соединение формулы (3a) представляет собой 3-{[2-(метилсульфонил)гидразинил]карбонил}-1-[2-оксо-2-(тиофен-2-ил)этил]пиридиний, а Y представляет собой  $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_8-\text{COOH}$ .

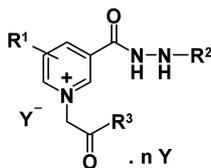
Другой вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой способ получения соединения 1



закключающийся в том, что осуществляют реакцию 3-{[2-(метилсульфонил)гидразинил]карбонил}-1-[2-оксо-2-(тиофен-2-ил)этил]пиридиния хлорида с  $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_8-\text{COOH}$ , или его солью с щелочным металлом, или солью с щелочноземельным металлом в присутствии растворителя и основания,

причем молярное соотношение 3-{[2-(метилсульфонил)гидразинил]карбонил}-1-[2-оксо-2-(тиофен-2-ил)этил]пиридиния хлорида и  $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_8-\text{COOH}$ , или его соли со щелочным металлом, или соли со щелочно-земельным металлом составляет от 6,0:0,5 до 0,5:6,0.

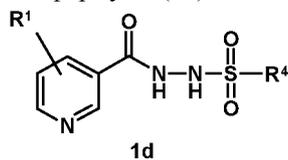
Другой вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой способ получения соединения формулы (I)



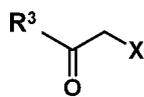
(I).

закключающийся в том, что:

а) осуществляют реакцию соединения формулы (1d)



с соединением формулы (2a)



б) добавляют Y или его фармацевтически приемлемую соль к реакционной смеси, полученной на стадии а), в присутствии растворителя, или основания, или их смеси;

где  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , Y и Y<sup>-</sup> определены в п. 1;

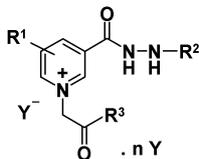
X представляет собой галогенид.

#### Описание графических материалов

Фигура. Влияние соединения 1 на скорость проводимости нерва (NCV) у крыс с диабетом.

#### Подробное описание настоящего изобретения

В одном варианте осуществления в настоящем изобретении обеспечиваются соединения формулы (I)



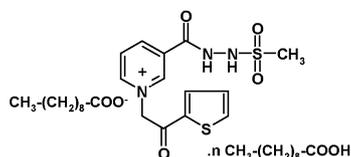
(I),

где Y, Y<sup>-</sup>, n,  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  определены выше.

В предпочтительном варианте осуществления в настоящем изобретении обеспечиваются соединения формулы (I), где Y представляет собой  $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_Z-\text{COOH}$ , Y' представляет собой анион Y и Z, n,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  и  $\text{R}^3$  определены выше.

В другом предпочтительном варианте осуществления в настоящем изобретении обеспечиваются новые соединения формулы (I), где n равняется 1-3, наиболее предпочтительно n равняется 1 и Y, Y', Z,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  и  $\text{R}^3$  определены выше.

В предпочтительном варианте осуществления в настоящем изобретении обеспечиваются соединения формулы (II)



(II),

где n равняется 1-2, наиболее предпочтительно n равняется 1.

Неожиданно отмечали, что, если n составляет больше 0, предпочтительно 1-2; наиболее предпочтительно 1, то это повышает терапевтическую эффективность соединений.

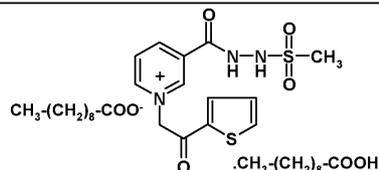
Семейство конкретных соединений, представляющих особый интерес, в пределах вышеуказанной формулы (I) состоит из следующих соединений:

---

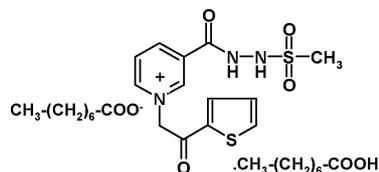
**№ соед. Химическая структура**

---

1



2



**Определения**

Следующие определения применяются к терминам, используемым во всем данном описании, если иное не ограничено в определенных случаях.

Термин "соединение", используемый в данном документе, относится к любому соединению, охватываемому общей формулой, раскрытой в данном документе. Соединения, описанные в данном документе, могут содержать одну или более двойных связей, а следовательно, могут существовать в виде изомеров, стереоизомеров, таких как геометрические изомеры, E- и Z-изомеры, и могут содержать асимметричные атомы углерода (оптические центры), а следовательно, могут существовать в виде энантиомеров или диастереомеров. Соответственно описанные в данном документе химические структуры охватывают все возможные стереоизомеры иллюстрируемых соединений, включая стереоизомер в чистом виде (например, геометрически чистый) и смеси стереоизомеров (рацематы). Соединение, описанное в данном документе, может существовать в виде конформационных изомеров, таких как форма кресла или ванны. Соединение, описанное в данном документе, может существовать также в виде атропоизомеров. Соединения могут существовать также в нескольких таутомерных формах, включая энольную форму, кето-форму и их смеси. Соответственно описанные в данном документе химические структуры охватывают все возможные таутомерные формы иллюстрируемых соединений. Описанные соединения также включают возможные изотопами соединения, в которых один или более атомов имеют атомную массу, отличную от атомной массы, обычно встречающейся в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по настоящему изобретению, включают, без ограничения,  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$  и т.д. Соединения могут существовать в несольватированных формах, а также в сольватированных формах, включая гидратированные формы. В общем, соединения могут быть гидратированными или сольватированными. Некоторые соединения могут существовать в нескольких кристаллических или аморфных формах. В общем, все физические формы являются эквивалентными для предусматриваемых

в данном документе областей применения и находятся в пределах объема настоящего изобретения.

Использование терминов в формах единственного и множественного числа и аналогичные ссылки в контексте описания настоящего изобретения (особенно в контексте нижеследующей формулы изобретения) следует истолковывать как охватывающие как единственное, так и множественное число, если в данном документе не указано иное или это явно не противоречит по контексту.

Как используется в данном документе, термин "полиморф" относится к соединениям, имеющим ту же химическую формулу, тот же тип соли и имеющим ту же форму гидрата/сольвата, однако характеризующимся различными кристаллографическими свойствами.

Как используется в данном документе, термин "гидрат" относится к соединению, содержащему несколько молекул воды, связанных с соединением.

Как используется в данном документе, термин "сольват" относится к соединению, содержащему несколько молекул растворителя, связанных с соединением.

Термин "замещенный", используемый в данном документе, включает в себя моно- и полизамещение указанное заместителем при условии, что такое одиночное и множественное замещение (включая множественное замещение на том же участке) химически разрешено, и это означает, что любой один или более атомов водорода при определенном атоме заменен с выбором из указанной группы при условии, что нормальная валентность указанного атома не превышена и что замещение приводит в результате к стабильному соединению, например, если заместитель представляет собой кето, то два атома водорода при атоме заменяются. Все заместители ( $R_1$ ,  $R_2$ , ...) и их дополнительные заместители, описанные в данном документе, могут быть прикреплены к основной конструкции при любом гетероатоме или атоме углерода, что приводит в результате к образованию стабильного соединения.

Термин "алкил", используемый или отдельно, или в приложении к другой группе, относится к необязательно замещенному насыщенному алифатическому углеводородному радикалу, содержащему такое количество атомов углерода, которое определено значениями углеродного числа. Например, ( $C_1$ - $C_8$ )алкил означает алкильную группу, содержащую количество атомов углерода, выбранное от 1 до 8. Указанный "алкил" имеет прямую цепь, например метил, этил, н-пропил, н-бутил, н-пентил, н-гексил, н-гептил, н-октил, или разветвленную цепь и может содержать одну или более двойных или тройных связей. Когда указанный алкил содержит одну или более двойных или тройных связей, он называется "алкеном" и "алкином" соответственно. Указанный алкил также может содержать по спиро-типу ( $C_3$ - $C_6$ )циклоалкильное кольцо. Указанные алкил, алкен и алкин могут быть необязательно замещенными галогеном, циано, нитро, ( $C_1$ - $C_8$ )пергалогеналкилом, ( $C_1$ - $C_8$ )алкилом, арилом, никло( $C_3$ - $C_8$ )алкилом, гетеро( $C_3$ - $C_{14}$ )циклоалкилом или арил( $C_1$ - $C_8$ )алкилом.

Термин "алкокси", используемый или отдельно, или в приложении к другой группе, относится к любой алкильной группе, определенной выше в данном документе, присоединенной к фрагменту исходной молекулы посредством кислородного мостика, содержащей такое количество атомов углерода, которое определено значениями углеродного числа. Например, ( $C_1$ - $C_8$ )алкокси означает алкильную группу с 1-8 атомами углерода, присоединенными посредством кислородного мостика. Указанный алкокси включает метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси и пентокси, гексокси, гептокси и октокси с прямой и разветвленной цепью.

Термин "циклоалкил", используемый или отдельно, или в приложении к другой группе, относится к необязательно замещенной полностью или частично насыщенной циклической кольцевой системе, содержащей такое количество атомов углерода, которое определено значениями углеродного числа. Например, ( $C_3$ - $C_8$ )циклоалкил означает циклоалкильную группу, содержащую количество атомов углерода, выбранное от 3 до 8. Указанный "циклоалкил" означает циклическую систему, содержащую в основной цепи кольцевой системы только атом углерода, такую как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, пиклогептил и циклооктил. Циклоалкил может характеризоваться любой степенью насыщения, при условии, что по меньшей мере одно кольцо в кольцевой системе не является ароматическим.

Термин "арил" относится к ароматической группе, например, такой, которая представляет собой 6-10-членную моноциклическую или бициклическую углеродсодержащую кольцевую систему. Арильные группы включают, без ограничения, фенил, нафтил, бифенил, тетрагидронафтил и инданил. Предпочтительно арил представляет собой фенил, инданил или нафтил. Указанный арил может быть моно- или дизамещенным при помощи водорода, галогена, ( $C_1$ - $C_8$ )алкила, ( $C_1$ - $C_8$ )алкокси, нитро, циано, -ОН или трифторметила.

Термин "гетероарил" относится к ароматической группе, например, такой, которая представляет собой 5-14-членную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, которая содержит по меньшей мере один гетероатом.

Термин "гетероатом", используемый в данном документе, включает O, N, S, где n определен выше. В бициклической кольцевой системе кольцо может быть конденсированным посредством мостикового гетероатома. Гетероарильные группы включают, без ограничения, пирролил, фуранил (фурил), тиофенил (тиенил), пиразолил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, триазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, тетразолил, пиридинил (пиридил), пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, триазинил, индолил, бензофуранил, бензотиофенил (бензотиенил), индазолил, бензимидазолил, бензоксазолил, бензизоксазо-

лил, бензотиазолил, хинолинил, изохинолинил, циннолинил, хиназолинил, хиноксалинил, фталазинил или нафтиридилил. Указанный гетероарил может быть моно- или дизамещенным при помощи водорода, галогена, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкокси, нитро, циано, -ОН или трифторметила.

Термин "гетеро(C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)циклоалкил" относится к полностью или частично насыщенному циклической группе, например, такой, которая представляет собой 3-14-членную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, которая содержит по меньшей мере один гетероатом. Термин "гетероатом", используемый в данном документе, включает в себя O, N, S. В бициклической гетероциклической системе по меньшей мере одно кольцо не является ароматическим, и кольца могут быть также прикреплены друг к другу по спиро-типу. Указанный гетеро(C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)циклоалкил может быть моно- или дизамещенным при помощи водорода, галогена, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкокси, нитро, циано, -ОН или трифторметила.

При использовании в данном документе "комнатная температура" или "к.т." относится к температуре от 20 до 35°C.

Используемый в данном документе термин "млекопитающее" означает человека или животное, такое как обезьяны, приматы, собаки, кошки, лошади, коровы и т.д.

Термины "осуществление лечения" или "лечение" любого заболевания или расстройства используются в данном документе для обозначения введения соединения в организм млекопитающего, нуждающегося в этом. Соединение можно вводить, обеспечивая, таким образом, профилактический эффект относительно полного или частичного предотвращения или задерживания начала заболевания или расстройства, или проявления, или симптома; и/или соединение можно вводить, обеспечивая, таким образом, частичное или полное излечение заболевания или расстройства и/или неблагоприятного эффекта, связанного с расстройством.

Фраза "терапевтически эффективное количество" означает количество соединения, которое при введении пациенту для лечения, предупреждения или контроля заболевания является достаточным для осуществления такого лечения, профилактики или контроля заболевания. "Терапевтически эффективное количество" будет варьироваться в зависимости от используемого соединения, способа введения, заболевания и его тяжести, а также возраста, веса и т. д. пациента, подлежащего лечению.

Во всем данном описании и прилагаемой формуле изобретения следует понимать, что слова "содержат", "имеют" и "включают", а также варианты, такие как "содержит", "содержащий", "имеющий", "включает", "включающий", следует интерпретировать включительно, если контекст не подразумевает иного. То есть использование таких слов может означать включение не конкретно перечисленных элементов или элементов.

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении предусматривается способ получения соединений формулы (I).

Следующие схемы реакций приведены для раскрытия синтеза соединений в соответствии с настоящим изобретением.

Таким образом, соединения формулы (I) по настоящему изобретению могут быть получены, как описано в приведенных ниже схемах.

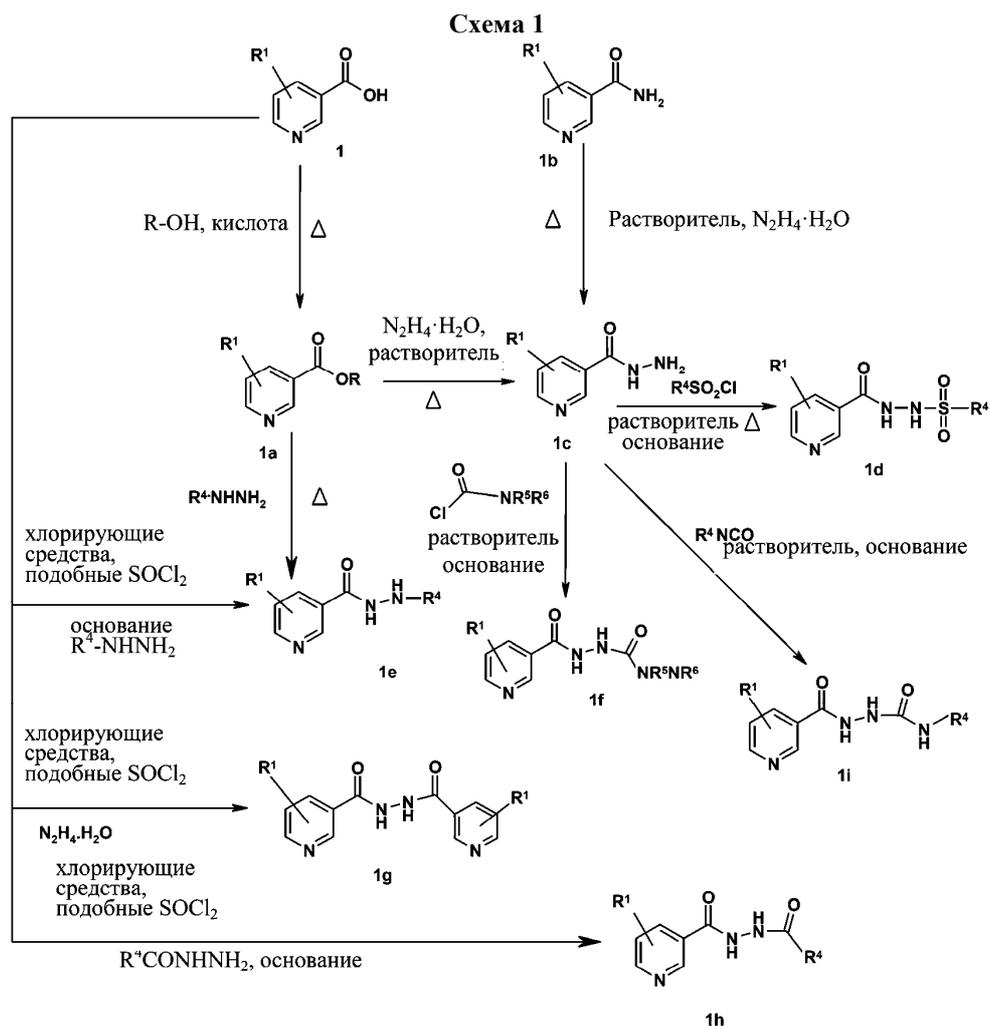


Схема 1: R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> являются такими же, как определено выше для соединения формулы (I), а R представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил.

Соединение формулы 1a, как показано на схеме 1, можно получать посредством нагревания с обратным холодильником смеси 1, подходящего спирта и минеральной кислоты, такой как соляная кислота, серная кислота, бромистоводородная кислота, более предпочтительно с серной кислотой.

Соединение формулы 1c можно получать посредством нагревания с обратным холодильником раствора соединений формулы 1a или соединения формулы 1b с гидратом гидразина в апротонном или протонном растворителе, таком как ацетонитрил, тетрагидрофуран, изопропиловый спирт, этанол, метанол и подобные, предпочтительно изопропиловый спирт и ацетонитрил, или неполярном растворителе, таком как толуол, или их комбинации.

Соединение формулы 1d можно получать посредством осуществления реакции соединений 1c с подходящим сульфонилхлоридом в присутствии апротонного растворителя, такого как тетрагидрофуран, ацетонитрил, этилацетат, метиленхлорид, предпочтительно тетрагидрофуран, и органического или неорганического основания, такого как пиридин, триэтиламин, диизопропилэтиламин, карбонат натрия, бикарбонат натрия и т.п.

Соединение формулы 1e можно получать посредством осуществления реакции соединения 1 с хлорирующим средством, таким как тионилхлорид, оксалилхлорид, пентахлорид фосфора, оксихлорид фосфора, трихлорид фосфора, сульфурилхлорид, более предпочтительно тионилхлорид, необязательно в присутствии растворителя, такого как толуол, метиленхлорид, этилацетат, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан и т.п., с получением соответствующего хлорангида с последующим осуществлением реакции с замещенным гидразином в присутствии подходящего основания, такого как пиридин, триэтиламин, диизопропилэтиламин, карбонат натрия, бикарбонат натрия, карбонат калия и т.п.

Альтернативно, соединение формулы 1e можно получать посредством осуществления реакции производных замещенного гидразина с соединением 1a, необязательно в присутствии протонного или апротонного растворителя, такого как тетрагидрофуран, ацетонитрил, этилацетат, метанол, этанол, изопропиловый спирт, диметилформамид и т.п.

Соединение формулы 1f можно получать посредством осуществления реакции соединения 1c с подходящим хлорангида в присутствии основания, такого как пиридин, триэтиламин, диизопропи-

лэтиламин, карбонат натрия, бикарбонат натрия, карбонат калия и т.п., и апротонного растворителя, такого как тетрагидрофуран, ацетонитрил, этилацетат, метиленхлорид и т.п.

Соединение формулы 1g можно получать посредством осуществления реакции соединения 1 с хлорирующим средством, таким как тионилхлорид, оксалилхлорид, пентахлорид фосфора, оксихлорид фосфора, трихлорид фосфора, сульфурилхлорид, более предпочтительно тионилхлорид, необязательно в присутствии растворителя, такого как толуол, метиленхлорид, этилацетат, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан и т.п., с получением соответствующего хлорангидрида с последующим осуществлением реакции с гидратом гидразина в присутствии основания, такого как пиридин, триэтиламин, диизопропилэтиламин, гидразин, карбонат натрия, бикарбонат натрия, карбонат калия и т.п., и апротонного растворителя, такого как тетрагидрофуран, ацетонитрил, этилацетат, метиленхлорид и т.п.

Соединение формулы 1h можно получать посредством осуществления реакции соединения 1 с хлорирующим средством, таким как тионилхлорид, оксалилхлорид, пентахлорид фосфора, оксихлорид фосфора, трихлорид фосфора, сульфурилхлорид, более предпочтительно тионилхлорид, необязательно в присутствии растворителя, такого как толуол, метиленхлорид, этилацетат, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан и т.п., с получением соответствующего хлорангидрида с последующим осуществлением реакции с замещенным кетогидразином в присутствии основания, такого как пиридин, триэтиламин, диизопропилэтиламин, карбонат натрия, бикарбонат натрия, карбонат калия и т.п., и апротонного растворителя, такого как тетрагидрофуран, ацетонитрил, этилацетат, метиленхлорид и т.п.

Соединение формулы 1i можно получать посредством осуществления реакции соединения 1c с подходящим изоцианатом в присутствии растворителя, такого как толуол, метиленхлорид, этилацетат, тетрагидрофуран, ацетонитрил, 1,4-диоксан и т.п., и основания, такого как пиридин, триэтиламин, диизопропилэтиламин, карбонат натрия, бикарбонат натрия, карбонат калия и т.п.

Схема 2

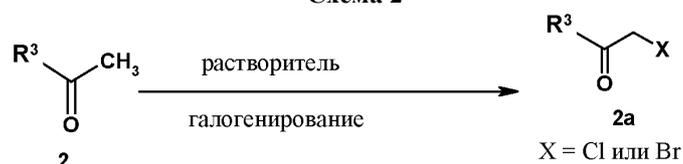


Схема 2: R<sup>3</sup> является таким же, как определено выше для соединения формулы (I).

Соединение формулы 2a можно получать при помощи катализируемых кислотой галогенирований замещенного ацетила 2 в апротонном растворителе, таком как, без ограничения, тетрагидрофуран, ацетонитрил, этилацетат, метиленхлорид, более предпочтительно этилацетат и метиленхлорид, используя соответствующие реагенты галогенирования, такие как бром, хлор, тионилхлорид, сульфурилхлорид, бромистоводородная кислота, более предпочтительно сульфурилхлорид и бром.

Соединение 3 можно получать посредством нагревания соединений формулы 1d, или 1e, или 1f, или 1g, или 1h, или 1i, как показано на схеме 1, с соединениями формулы 2a, как показано на схеме 2, в присутствии протонного или апротонного растворителя, такого как изопропиловый спирт, этанол, метанол, диметилформамид, диметилсульфоксид и т.п.

Соединение формулы (I) можно получать посредством осуществления реакции соединения 3 с натриевой солью кислоты Y в протонном или апротонном растворителе, таком как вода, метанол и т.п., или посредством осуществления реакции соединения 3 с кислотой Y в присутствии полярного протонного или апротонного растворителя, такого как вода, и неорганического основания, такого как карбонат натрия, бикарбонат натрия, гидроксид натрия, гидроксид калия и т.п., более предпочтительно гидроксид натрия. Альтернативно, соединения 3 вводят в реакцию с неорганическим основанием, таким как карбонат натрия, бикарбонат натрия, гидроксид натрия, гидроксид калия и т.п., или органическим основанием, таким как триэтиламин и т.п., более предпочтительно бикарбонат натрия, в полярном протонном или апротонном растворителе, таком как вода, с получением соединения 3a, которое затем выделяют и вводят в реакцию с кислотой Y необязательно в присутствии протонного или апротонного растворителя, такого как вода, метанол, изопропиловый спирт, тетрагидрофуран и т.п., с получением соединения формулы (I).

Схема 3

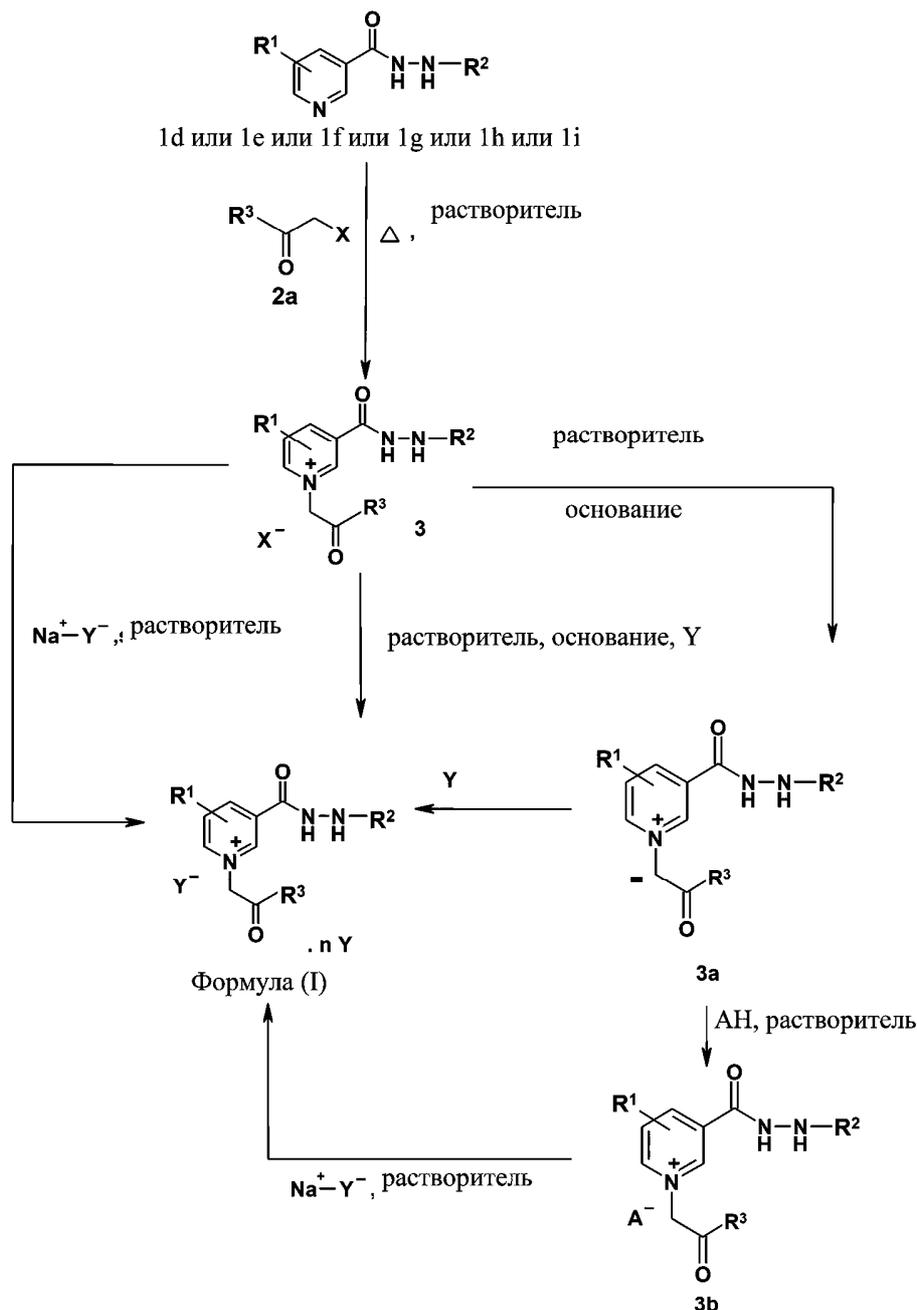


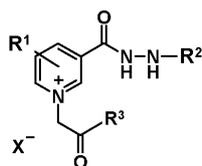
Схема 3: R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, Y и Y<sup>-</sup> являются такими же, как определено для соединений формулы (I); X представляет собой галогенид, а X<sup>-</sup> представляет собой анион галогенида.

Также соединение формулы (I) можно получать в результате реакции соединения 3b с натриевой солью кислоты Y в протонном или апротонном растворителе, таком как вода, метанол и т.п. Соединение 3b можно получать из 3a в протонном или апротонном растворителе, таком как вода, метанол или их смесь, с использованием различных кислот (АН), где А<sup>-</sup> является противоионом, выбранным из алкилсульфоната, арилсульфоната, гетероарилсульфоната, сульфата, гидросульфата, перхлората, оксалата, трифторацетата, ацетата, тартрата, малоната, сукцината, малеата, фумарата, адипата, глутамата, гликолята, лактата, пирувата, суберата, малата, цитрата, нитрата, арилкарбоксилата, гетероарилкарбоксилата, циннамата, фталата, манделата и т.п.

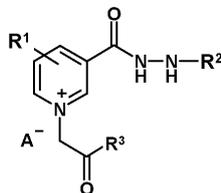
Альтернативно, соединение 3b можно превращать в соединение 3a в присутствии подходящего основания и растворителя, что при добавлении кислоты Y дает соединения формулы (I).

Как альтернатива к данным схемам, обычному специалисту будет легко синтезировать соединения в соответствии с настоящим изобретением с помощью обычных методов синтеза органических соединений из соответствующих исходных материалов, которые являются либо коммерчески доступными, либо могут быть легко получены.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусматривается способ получения соединения формулы (I), заключающийся в том, что осуществляют реакцию соединения формулы (3)



или соединения формулы (3b)

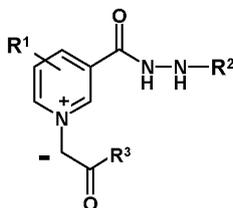


с Y или его фармацевтически приемлемой солью в присутствии растворителя, или основания, или их смеси;

где R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, Y и A<sup>-</sup> определены выше;

X представляет собой галогенид.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусматривается способ получения соединения формулы (I), заключающийся в том, что осуществляют реакцию соединения формулы (3a)



с Y или его фармацевтически приемлемой солью необязательно в присутствии растворителя, или основания, или их смеси,

где R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> и Y определены выше.

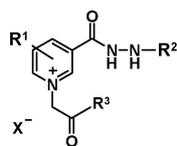
В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения предусматривается способ получения соединения формулы (II), заключающийся в том, что осуществляют реакцию фармацевтически приемлемой соли 3-{{2-(метилсульфонил)гидразинил}карбонил}-1-[2-оксо-2-(тиофен-2-ил)этил]-пиридиния с CH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-COOH, или его солью со щелочным металлом, или солью со щелочноземельным металлом в присутствии растворителя и необязательно в присутствии основания, причем указанные фармацевтически приемлемые соли выбраны из галогенида, алкилсульфоната, арилсульфоната, гетероарилсульфоната, сульфата, гидросульфата, перхлората, оксалата, трифторацетата, ацетата, тартрата, малоната, сукцината, малеата, фумарата, адипата, глутамата, гликолята, лактата, пирувата, суберата, малата, цитрата, нитрата, арилкарбоксилата, гетероарилкарбоксилата, циннамата, фталата, манделата и т.п.

Указанное соединение формул (3), (3a), (3b) или фармацевтически приемлемая соль 3-{{2-(метилсульфонил)гидразинил}карбонил}-1-[2-оксо-2-(тиофен-2-ил)этил]пиридиния используют в молярном соотношении от 6,0:0,5 до 0,5:6,0 с кислотой Y или ее фармацевтически приемлемой солью, такой как соль CH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-COOH со щелочным металлом или соль CH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-COOH со щелочноземельным металлом. Предпочтительно указанное молярное соотношение составляет от 2,0:1,0 до 1,0:2,0. Более конкретно 3-{{2-(метилсульфонил)гидразинил}карбонил}-1-[2-оксо-2-(тиофен-2-ил)этил]пиридиния хлорид и CH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-COOH или его натриевую соль используют в молярном соотношении 1,0:1,0.

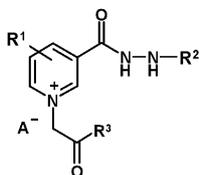
Новый способ согласно настоящему изобретению, как описано в данном документе выше, предпочтительно проводят в присутствии одного или более растворителей. Указанный растворитель можно выбирать из воды, этанола, метанола, изопропилового спирта, ацетона, ацетонитрила, диоксана, диметилформамида, метиленхлорида, хлороформа, дихлорметана, эфира или их смеси. Предпочтительно используют полярный растворитель, такой как вода или ее смесь с другими полярными растворителями, такими как метанол. Дополнительно соединение формулы (I) или (II) можно подвергать промывке неполярным растворителем, таким как гептан, гексаны или толуол; более предпочтительно гептан.

В любом случае использования основание выбирают из органического или неорганического основания, такого как карбонат натрия, бикарбонат натрия, гидроксид натрия, карбонат калия, бикарбонат калия, гидроксид калия, триэтиламин и пиридин.

Таким образом, в предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения предусматривается способ получения соединения формулы (I), заключающийся в том, что осуществляют реакцию соединения формулы (3)



или формулы (3b)



с Y или его фармацевтически приемлемой солью в присутствии растворителя, выбранного из воды или смеси воды с полярным или неполярным растворителем,

причем соотношение соединения формулы (3) или (3b) и Y или его фармацевтически приемлемой соли составляет от 6,0:0,5 до 0,5:6,0;

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, Y и A<sup>-</sup> определены выше, а X представляет собой галогенид.

Наблюдали, что если соединение формул (3), (3a) или (3b) реагирует с кислотой Y в присутствии неорганического или органического основания с получением соединения формулы (I), то молярное соотношение кислоты Y и неорганического/органического основания оказывает значительное влияние на выделение соединения формулы (I). В способе получения соединения формулы (I) согласно настоящему изобретению молярное соотношение Y и используемого неорганического/органического основания составляет от 0,5:1,0 до 6,0:1,0. Предпочтительно указанное молярное соотношение составляет от 1,0:1,0 до 2,0:1,0. Более предпочтительно CH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-COOH и гидроксид натрия или триэтиламин используют в молярном соотношении 1,0:1,0.

В альтернативном варианте осуществления настоящего изобретения предусматривается способ получения соединения формулы (I), заключающийся в том, что

осуществляют реакцию соединения формулы, выбранной из 1d, 1e, 1f, 1g, 1h или 1i, с соединением формулы 2a;

добавляют Y или его фармацевтически приемлемую соль к реакционной смеси, полученной на стадии а), необязательно в присутствии растворителя, или основания, или их смеси с получением соединения формулы (I).

Причем соединения 1d, 1e, 1f, 1g, 1h, 1i, 2a и Y определены выше.

Соединение формулы (I), полученное согласно любому из способов согласно настоящему изобретению, подвергают сушке. Процесс сушки включает вакуумную сушку или сушку воздухом с нагреванием или без нагревания. Предпочтительно процесс сушки представляет собой сушку воздухом при помощи сушилки в кипящем слое. Сушку соединения формулы (I) используют для получения соединения формулы (I) с содержанием воды менее 5,0%, предпочтительно менее 2,0%, наиболее предпочтительно менее 1,0% при измерении с использованием известных методик для расчета воды, таких как при помощи KF. Неожиданно контроль содержания воды улучшает текучесть соединения формулы (I).

Таким образом, в другом варианте осуществления настоящего изобретения обеспечивается соединение формулы I, где вода согласно KF указанного соединения составляет менее 5,0%, предпочтительно менее 2,0%, наиболее предпочтительно менее 1,0%.

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения обеспечивается соединение формулы (I), причем указанное соединение находится в виде ангидрида, моногидрата или дигидрата. Предпочтительно соединение формулы (I) находится в форме ангидрида, которая характеризуется содержанием воды менее 2,0%, предпочтительно менее 1,0%, что измерено при помощи титрования по Карлу Фишеру (KF), и температурой плавления от 99,48 ± 2°C до 103,22 ± 2°C, что измерено при помощи дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC).

В компетенции специалиста в данной области техники находится то, что изменения в отношении времени реакции, температуры, растворителей и/или реагентов могут повышать значения выхода.

Соединения по настоящему изобретению могут иметь хиральные центры и существовать в виде рацематов, рацемических смесей, а также в виде отдельных диастереомеров или энантиомеров, причем все изомерные формы включены в настоящее изобретение. Таким образом, если соединение является хиральным, то отдельные энантиомеры, по сути свободные от других, включены в объем настоящего изобретения; при этом дополнительно включены все смеси двух энантиомеров.

В настоящем описании некоторые общие термины используются в соответствии с их известными предполагаемыми значениями, которые определены в данном документе:

ESI	Электроионизация распылением
APCI	Химическая ионизация при атмосферном давлении

Массу соединений, полученных в соответствии с настоящим изобретением, измеряют с использованием одноквадрупольного масс-спектрометра (прибор Water ZQ 2000) с использованием оборудования для ионизации АРСІ (зонд с химической ионизацией электрораспылением) или Finnigan LXQ, термобриора Technique с применением либо ESI, либо АРСІ.

Соединения по настоящему изобретению были получены в соответствии с процедурой согласно схемам, как описано в данном документе выше, с использованием соответствующих материалов и дополнительно пояснены при помощи следующих конкретных примеров. Данные примеры не следует рассматривать или истолковывать как ограничивающие объем изложенного изобретения.

#### Примеры получения соединений согласно настоящему изобретению

Пример 1. Получение соединения № 1.

Стадия (а). Получение метилникотината.

К перемешанной холодной суспензии никотиновой кислоты (200 г) в метаноле (440 мл) медленно добавляли серную кислоту (270 мл) для контроля экзотермичности. Реакционную смесь нагревали и перемешивали при 80-98°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т., гасили в ледяной воде и нейтрализовали водным раствором аммиака. Нейтрализованный раствор экстрагировали с помощью метилхлорида (1000 мл), высушивали над сульфатом натрия и выпаривали под вакуумом с получением титульного соединения в виде легкоплавкого твердого вещества от светло-желтого до грязно-белого цвета.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 МГц, ppm): 9,096-9,091 (1H, синглет), 8,833-8,818 (1H, дублет), 8,32-8,29 (1H, дублет), 7,60-7,56 (1H, триплет), 3,29 (3H, синглет).

Масса (масса/заряд): 138 (M<sup>+</sup>+1).

IR (KBr): 1727,1 см<sup>-1</sup>, 1289,3 см<sup>-1</sup>.

Стадия (b). Получение гидразида никотиновой кислоты.

К перемешанному раствору метилникотината (500 г) в изопропиловом спирте добавляли гидрат гидразина (80%) (460 мл). Полученную в результате смесь нагревали и перемешивали при 80-85°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. Выделенное твердое вещество фильтровали, промывали изопропиловым спиртом и высушивали с получением титульного соединения в виде грязно-белого твердого вещества.

Альтернативно, титульное соединение получали путем добавления гидрата гидразина 80% (100 мл) к перемешанной суспензии ниацинамида (100 г) в толуоле с последующим нагреванием и перемешиванием при 80-90°C в течение 10-15 ч. Реакционную смесь охлаждали до 50-60°C. Добавляли тетрагидрофуран и реакционную смесь перемешивали при 40-45°C в течение 2-3 ч. Выделенное твердое вещество фильтровали, высушивали под вакуумом и перемешивали в тетрагидрофуране при 40-45°C в течение 1-2 ч. Твердое вещество фильтровали, промывали тетрагидрофураном и высушивали с получением гидразида никотиновой кислоты в виде грязно-белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 МГц, ppm): 9,967 (1H, синглет), 8,967-8,961 (1H, синглет), 8,699-8,683 (1H, дублет), 8,167-8,138 (1H, дублет), 7,512-7,479 (1H, триплет), 4,567 (2H, синглет).

Масса (масса/заряд): 138 (M<sup>+</sup>+1).

IR (KBr): 3211,3 см<sup>-1</sup>, 1670,2 см<sup>-1</sup>.

Стадия (c). Получение N<sup>1</sup>-(метилсульфонил)пиридин-3-карбогидразида.

К перемешанной суспензии гидразида никотиновой кислоты (100 г) в тетрагидрофуране (700 мл) добавляли пиридин (119 мл), а затем метансульфонилхлорид (56,75 мл). Полученную в результате суспензию нагревали с обратным холодильником в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и твердое вещество фильтровали. Твердое вещество перекристаллизовывали в воде и высушивали с получением титульного соединения в виде грязно-белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 МГц, ppm): 10,95 (1H, синглет), 9,74 (1H, синглет), 9,031-9,027 (1H, дублет), 8,744-8,759 (1H, дублет), 8,242-8,214 (1H, дублет), 7,517-7,539 (1H, триплет), 3,04 (1H, синглет).

Масса (масса/заряд): 214 (M<sup>+</sup>+1)

IR (KBr): 3287,4 см<sup>-1</sup>, 1686,6 см<sup>-1</sup>, 1313,4 см<sup>-1</sup>

Стадия (d). Получение -2-хлор-1-(тиофен-2-ил)этанона.

К перемешанному холодному раствору 2-ацетилтиофена (100 г) в этилацетате (900 мл) добавляли сульфурилхлорид (80 мл), который разбавляли этилацетатом (100 мл) при 10-20°C. Реакционную массу перемешивали при к.т. в течение 1 ч и гасили в воде. Органический слой отделяли и промывали водой, а затем соевым раствором. Органический слой высушивали над сульфатом натрия и выпаривали с получением жидкости, которую дополнительно очищали изопропилом:циклогексаном (1:10) с получением титульного соединения в виде порошка от белого до грязно-белого цвета.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 МГц, ppm): 8,10-8,11 (1H, dd), 8,04-8,05 (1H, dd), 7,28-7,30,027 (1H, dt), 5,09 (1H, синглет).

Масса (масса/заряд): 161 (M<sup>+</sup>+1).

IR (KBr): 2990 см<sup>-1</sup>, 2945 см<sup>-1</sup>, 1674,57 см<sup>-1</sup>.

Стадия (е). Получение 3-{[2-(метилсульфонил)гидразинил]карбонил}-1-[2-оксо-2-(тиофен-2-ил)этил]пиридиния хлорида.

Суспензию N'-(метилсульфонил)пиридин-3-карбогидразида (100 г) и 2-хлор-1-(тиофен-2-ил)этанона (89,5 г) в диметилформамиде (500 мл) нагревали и перемешивали при 85-90°C в течение 15 ч. Выделенное твердое вещество фильтровали, промывали диметилформамидом с последующим промыванием этилацетатом. Твердое вещество нагревали с обратным холодильником в этилацетате, фильтровали и в конце перекристаллизовывали из метанола и высушивали с получением титульного соединения в виде твердого вещества от белого до грязно-белого цвета.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 МГц, ppm): 11,57 (1H, синглет), 9,97 (1H, синглет), 9,58-9,027 (1H, синглет), 9,21-9,15 (2H, два дублета), 8,42 (1H, неразрешенный триплет), 8,24-8,27 (2H, неразрешенный мультиплет), 7,43 (1H, триплет), 6,50 (2H, синглет), 3,11 (3H, синглет).

Масса (масса/заряд): 340 (M<sup>+</sup>).

IR (KBr): 3319,3 см<sup>-1</sup>, 1713,6 см<sup>-1</sup>, 1672,2 см<sup>-1</sup>, 1336,6 см<sup>-1</sup>.

Стадия (f). Соединение № 1ю

Способ А.

К перемешанной суспензии n-декановой кислоты (45,8 г) в воде (600 мл) добавляли водный раствор (400 мл) гидроксида натрия (10,6 г) с последующим добавлением водного раствора (2000 мл) 3-{[2-(метилсульфонил)гидразинил]карбонил}-1-[2-оксо-2-(тиофен-2-ил)этил]пиридиния хлорида (100 г) при к.т. и перемешивали в течение 1 ч. Выделенное твердое вещество фильтровали, промывали водой (600 мл) и высушивали с получением титульного соединения. Высушенное твердое вещество перемешивали в n-гептане (275 мл) при 10-15°C в течение 30 мин, фильтровали, промывали n-гептаном (55 мл) и высушивали с получением титульного соединения (41,0 г) в виде твердого вещества.

Способ В.

К перемешанной суспензии n-декановой кислоты (4,58 г) в воде (100 мл) добавляли водный раствор (20 мл) гидроксида натрия (1,05 г) с последующим добавлением водного раствора (100 мл) 3-{[2-(метилсульфонил)гидразинил]карбонил}-1-[2-оксо-2-(тиофен-2-ил)этил]пиридиния хлорида (10 г) при к.т. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, добавляли воду (300 мл) и дополнительно перемешивали в течение 1 ч при к.т. Выделенное твердое вещество фильтровали и высушивали с получением титульного соединения (6,1 г) в виде твердого вещества.

Способ С.

К перемешанному раствору деканоата натрия (5,1 г) в воде (50 мл) добавляли раствор 3-{[2-(метилсульфонил)гидразинил]карбонил}-1-[2-оксо-2-(тиофен-2-ил)этил]пиридиния хлорида (10 г) в воде (100 мл) при к.т. и перемешивали в течение 1 ч. Выделенное твердое вещество фильтровали, промывали водой (100 мл) и высушивали с получением титульного соединения (5,4 г) в виде твердого вещества.

Способ D.

К перемешанному раствору 3-{[2-(метилсульфонил)гидразинил]карбонил}-1-[2-оксо-2-(тиофен-2-ил)этил]пиридиния хлорида (5 г) в воде (50 мл) добавляли триэтиламин (1,5 мл) при к.т. Через 30 мин перемешивания загружали n-декановую кислоту (2,28 г) при к.т. Реакционную массу перемешивали в течение 1-2 ч. при к.т. Полученное твердое вещество фильтровали, промывали водой (2×50 мл) и высушивали с получением титульного соединения (4,6 г) в виде твердого вещества. Полученное в результате твердое вещество перемешивали в n-гептане (23 мл) при к.т. в течение 30 мин, фильтровали, промывали n-гептаном (5 мл) и высушивали с получением титульного соединения (3 г) в виде твердого вещества.

Способ Е.

К перемешанной суспензии n-декановой кислоты (45,8 г) в воде (600 мл) добавляли водный раствор (400 мл) гидроксида натрия (10,6 г) с последующим добавлением водного раствора (2000 мл) 3-{[2-(метилсульфонил)гидразинил]карбонил}-1-[2-оксо-2-(тиофен-2-ил)этил]пиридиния хлорида (100 г) при к.т. и перемешивали в течение 1 ч. Выделенное твердое вещество фильтровали, промывали водой (2000 мл) и высушивали под вакуумом. Высушенное под вакуумом твердое вещество высушивали в сушилке в кипящем слое с получением титульного соединения (47,30 г) в виде твердого вещества с чистотой по HPLC более 99%.

Соединение 1, полученное выше, характеризуется:

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 МГц, ppm): 0,839-0,872 (6H, мультиплет), 1,242 (24H, мультиплет), 1,460-1,493 (4H, мультиплет), 2,157-2,194 (4H, триплет), 2,896-2,922 (1H, мультиплет), 6,452 (2H, широкий мультиплет), 7,336 (1H, широкий мультиплет), 8,064-8,211 (3H, широкий мультиплет), 8,890 (2H, широкий мультиплет), 9,439 (1H, широкий мультиплет).

IR (KBr): 2924 см<sup>-1</sup>, 2853 см<sup>-1</sup>, 1679 см<sup>-1</sup>, 1336 см<sup>-1</sup>.

Пример 2.

Стадия (а). 3-{{2-(Метилсульфонил)гидразинил}карбонил}-1-[2-оксо-2-(тиофен-2-ил)этил]-пиридиния бромид.

Соединение получали аналогично тому, как описано на стадии е примера 1, используя 2-бром-1-(тиофен-2-ил)этанол.

Стадия (b). Соединение № 1.

Способ А.

К перемешанному раствору 3-{{2-(метилсульфонил)гидразинил}карбонил}-1-[2-оксо-2-(тиофен-2-ил)этил]пиридиния бромид (100,0 г) в воде (800 мл) добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия при 10-25°C для получения pH 7,05-7,5 и перемешивали в течение 2,5-3 ч. Выделенное твердое вещество фильтровали, промывали водой и высушивали. Высушенное твердое вещество дополнительно перемешивали в горячей воде, фильтровали и высушивали с получением 3-{{2-(метилсульфонил)гидразинил}карбонил}-1-[2-оксо-2-(тиофен-2-ил)этил]пиридиния илида в виде оранжевого твердого вещества. К перемешанной суспензии 3-{{2-(метилсульфонил)гидразинил}карбонил}-1-[2-оксо-2-(тиофен-2-ил)этил]пиридиния илида (5 г) в воде (50 мл) добавляли декановую кислоту (5,1 г) в воде (25 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 0,5-1,0 ч при 50-60°C. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и перемешивали в течение 10-12 ч. Выделенное твердое вещество фильтровали и высушивали с получением титального соединения (10 г) в виде твердого вещества.

Способ В.

К перемешанному раствору 3-{{2-(метилсульфонил)гидразинил}карбонил}-1-[2-оксо-2-(тиофен-2-ил)этил]пиридиния бромид (100,0 г) в воде (800 мл) добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия при 10-25°C для получения pH 7,05-7,5 и перемешивали в течение 2,5-3 ч. Выделенное твердое вещество фильтровали, промывали водой и высушивали. Высушенное твердое вещество дополнительно перемешивали в горячей воде, фильтровали и высушивали с получением 3-{{2-(метилсульфонил)гидразинил}карбонил}-1-[2-оксо-2-(тиофен-2-ил)этил]пиридиния илида в виде оранжевого твердого вещества. К 3-{{2-(метилсульфонил)гидразинил}карбонил}-1-[2-оксо-2-(тиофен-2-ил)этил]пиридиния илиду (5 г) добавляли декановую кислоту (5,1 г) и хорошо перемешивали. Твердую смесь выдерживали в течение 10-12 ч. Полученное в результате твердое вещество (5 г) перемешивали в n-гептане (50 мл) в течение 1-1,5 ч при к.т., фильтровали и высушивали с получением титального соединения (6,4 г) в виде твердого вещества.

Пример 3. Получение соединения № 2.

К перемешанной суспензии октановой кислоты (3,8 г) в воде (30 мл) добавляли водный раствор (100 мл) гидроксида натрия (1,05 г) с последующим добавлением водного раствора (100 мл) 3-{{2-(метилсульфонил)гидразинил}карбонил}-1-[2-оксо-2-(тиофен-2-ил)этил]пиридиния хлорида, полученного на стадии (е) примера 1 (10 г), при к.т. и перемешивали в течение 2 ч. Выделенное твердое вещество фильтровали, промывали водой и высушивали с получением титального соединения (5,0 г) в виде твердого вещества.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 МГц ppm): 0,849-0,874 (3H, триплет), 1,247-1,249 (9H, дублет), 1,462-1,497 (2H, мультиплет), 2,162-2,199 (2H, мультиплет), 2,895-2,922 (1H, мультиплет), 6,45-6,47 (1H, мультиплет), 7,34-7,35 (1H, мультиплет), 8,138-8,233 (2H, мультиплет), 8,90 (1H, широкий мультиплет).

IR (KBr): 2924 см<sup>-1</sup>, 1676,79 см<sup>-1</sup>, 1334,4 см<sup>-1</sup>, 1156,7 см<sup>-1</sup>.

Масса (масса/заряд): 340(M<sup>+</sup>).

В дополнение к лекарственным формам с немедленным высвобождением лекарственная форма может характеризоваться медленным, отсроченным или контролируемым высвобождением активных ингредиентов.

Количество активного ингредиента, которое необходимо для достижения терапевтического эффекта, разумеется, будет варьироваться в зависимости от конкретного соединения, пути введения, субъекта, лечение которого проводится, и конкретного расстройства или заболевания, подлежащего лечению. Соединения по настоящему изобретению могут быть введены пероральным, ингаляционным или парентеральным путем в дозе от 0,0005 до 100 мг/кг в сутки, предпочтительно от 0,0005 до 50 мг/кг в сутки, более предпочтительно от 0,001 до 20 мг/кг в сутки, наиболее предпочтительно от 0,1 до 50 мг/кг в сутки. Диапазон доз для взрослого человека составляет, как правило, от 100 до 2000 мг в сутки, предпочтительно диапазон доз составляет от 150 до 1500 мг в сутки.

Соединения согласно настоящему изобретению, как было обнаружено, эффективны для лечения болезненных состояний, связанных с накоплением AGE.

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении предусматривается способ лечения болезненного состояния, выбранного из связанных с диабетом макрососудистых и микрососудистых осложнений, включая сердечную недостаточность, почечное нарушение, невропатию, атеросклероз, нарушение сетчатки; нарушение кожи; нарушение функции эндотелия и замедление роста, путем введения терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) млекопитающему, нуждающемуся в этом.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой применение соединения формулы (I) для получения лекарственного препарата для лечения болезненного состояния, выбранного из связанных с диабетом макрососудистых и микрососудистых осложнений, включая сердечную недостаточность, почечное нарушение, невропатию, атеросклероз, нарушение сетчатки; нарушение кожи; нарушение функции эндотелия и замедление роста.

Антигипертензивное средство, как указано в данном документе, включает, без ограничения, ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (АСЕ), ингибитор ренина, блокатор бета-адренергического рецептора, блокатор альфа-адренергического рецептора, блокатор кальциевых каналов, активатор калиевых каналов, ингибитор альдостеронсинтазы, ингибитор нейтральной эндопептидазы (NEP), двойной ингибитор ангиотензин-превращающего фермента/нейтральной эндопептидазы (АСЕ/NEP), антагонист рецептора эндотелина, двойной антагонист ангиотензина и рецептора эндотелина (DARA), их диуретическую или фармацевтически приемлемую соль;

гиполипидемическое средство или средство для снижения уровня липидов, указанное в данном документе, включает, без ограничения, ингибитор МТР, ингибитор HMG CoA редуктазы, ингибитор скваленсинтазы, производное фибровой кислоты, ингибитор АСАТ, ингибитор липоксигеназы, ингибитор поглощения холестерина, ингибитор переносчика кишечного Na<sup>+</sup>/желчных кислот, активатор активности рецептора LDL, ингибитор белка-переносчика холестерина эфиров (СЕТР), вещество, усиливающее экскрецию желчных кислот, и/или никотиновая кислота и ее производные или фармацевтически приемлемая соль;

противодиабетическое средство, указанное в данном документе, включает, без ограничения, агонист PPAR $\gamma$ , бигуанид, ингибитор протеин-тирозин-фосфатазы-1В (PTP-1B), сульфонилмочевину, меглитинид, ингибитор альфа-глюкозидгидролазы, агонист PPAR $\alpha$ , агонист или антагонист PPAR $\delta$ , ингибитор альфа-амилазы, ингибитор окисления жирных кислот, антагонист A2, ингибитор дипептидилпептидазы IV (DP4), ингибитор aP2, ингибитор SGLT2, ингибитор гликогенфосфорилазы, глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1), инсулин или миметик инсулина, двойной агонист PPAR.альфа./гамма, ингибитор 11 $\beta$ -HSD 1 (11 $\beta$ -гидроксистероидной дегидрогеназы 1), другое инсулин-сенситизирующее лекарственное средство, активатор глюкокиназы, агонист рецептора VPAC2 или его фармацевтически приемлемая соль;

антитромбоцитарное средство, указанное в данном документе, включает, без ограничения, ингибиторы циклооксигеназы, ингибиторы рецептора аденозиндифосфата (ADP), ингибиторы фосфодиэстеразы, антагонисты активированного протеазой рецептора-1 (PAR-1), ингибиторы гликопротеина ПВ/IIIА, ингибиторы повторного поглощения аденозина, ингибиторы тромбосана;

антитромботическое средство, указанное в данном документе, включает, без ограничения, меллагатран и ксимеллагатран, варфарин и ингибиторы фактора Ха, такие как ривароксабан, аписабан, разаксабан или в каждом случае их фармацевтически приемлемая соль;

средство, пригодное для сосудистых осложнений вследствие диабета, в настоящем изобретении включает, без ограничения, ингибитор альдозоредуктазы, ингибитор AGE или разрушающее AGE средство.

Ингибитор альдозоредуктазы, среди подходящих для лечения осложнений вследствие диабета, представляет такие, которые снижают количество внутриклеточных сорбитов путем ингибирования альдозоредуктаз, и указанные сорбиты накапливаются избыточно из-за увеличения хода метаболизма полиола, который активируется длительной гипергликемией, показанной в тканях с развитием осложнения вследствие диабета; средство против ожирения, как указано в данном документе, включает без ограничения ингибитор транспорта 5HT (серотонина), ингибитор транспорта NE (норадреналина), антагонист/обратный агонист CB-1 (рецептор каннабиноида-1), антитело против грелина, антагонист рецепторов грелина, антагонист/обратный агонист H3 (гистамина H3), антагонист NPY1 (нейропептида Y Y1), агонист NPY2 (нейропептида Y Y2), антагонист NPY5 (нейропептида Y Y5), лептин или его производное, антагонист опиоидного рецептора, антагонист рецептора орексина, агонист BRS3 (рецептора бомбезина подтипа 3), агонист ССК-А (холецистокинин-А), CNTF (цилиарный нейротрофический фактор), производное CNTF, агонист GHS (рецептора стимуляции секреции гормона роста), агонист 5HT2c (серотониновый рецептор 2c), агонист Mc3r (меланокортиновый рецептор 3), агонист Mc4r (меланокортиновый рецептор 4), ингибитор повторного поглощения моноаминов, агонист  $\beta$ 3 (бета-адренергического рецептора 3), ингибитор DGAT1 (диацилглицеринацилтрансферазы 1), ингибитор (диацилглицеринацилтрансферазы 2), ингибитор FAS (синтазы жирных кислот), ингибитор PDE (фосфодиэстеразы), агонист тироидного гормона  $\beta$ , активатор UCP-1 (разобщающий белок 1), 2 или 3, ацилэстроген, антагонист глюкокортикоидов, ингибитор SCD-1 (стеароил-СоА десатуразы-1), ингибитор липазы, ингибитор транспорта жирных кислот, ингибитор транспорта дикарбоксилата; средства для снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний, как указано в данном документе, включают без ограничения соединения, раскрытые в документе WO 2007/100295, который указан в данном документе в качестве ссылки; или их фармацевтически приемлемые соли.

Предпочтительно указанное дополнительное терапевтическое средство выбрано из метформина, глибенкламида, глипизида, гликлазида, акарбозы, адипозина, камиглибозы, эмиглита, миглитола, воглибозы, глимепирида, росиглитазона, пиоглитазона, дапаглифлозина, эмпаглифлозина, канаглифлозина, алоглиптина, саксаглиптина, линаглиптина, ситаглиптина, видаглиптина, амлодипина, фелодипина, нитроглицерина, дилтиазема, лерканидипина, каптоприла, беназеприла, хинаприла, фозиноприла, рамиприла, эналаприла, лизиноприла, периндоприла, алискирена, карведилола, метопролола, бисопролола, аторвастатина, симвастатина, розувастатина, правастатина, флувастатина, церивастатина, фенофибрат, гемфиброзил, клофибрат, безафибрат, ципрофибрат, клинофибрат, пробукола, эзетимиба, алискирена, никорандил, клопидогреля, прасугреля, аспирина, тиклопидина, гидрхлоротиазида, ривароксабана, индапамида, трихлорметазида, альтизид, хлорталидона, фуросемида, дигитоксина, дигоксина, спиронолктона или их фармацевтически приемлемых солей.

Все аспекты или варианты осуществления настоящего изобретения, при необходимости (т.е. где упоминается соединение формулы (I)), в равной степени относятся к соединению формулы (II).

Биологическое тестирование.

Оценку скорости проводимости центробежного нерва использовали в качестве показателя связанных с AGE осложнений диабета.

Исследование *in vivo* для оценки влияния соединения настоящего изобретения на скорость проводимости нерва.

Способы.

Индукция сахарного диабета.

Для исследования выбирали здоровых самцов крыс Wistar, 170-250 г, возрастом 6-10 недель. Животных делили на две группы, т.е. на контрольную группу без диабета (нормальные крысы для контроля) и группу с диабетом. Диабет индуцировали (в группе животных с диабетом) одной внутривенной инъекцией стрептозотоцина (60 мг/кг массы тела), растворенной в нитратном буфере (pH 4,5) (Biro et al.; Brain Research Bulletin (1997), 44(3): 259-263).

Лечение и наблюдение за животными.

Индукция диабета подтверждали через неделю после инъекции стрептозотоцина путем измерения уровня глюкозы в плазме крови. Через 12 недель протекания диабета группы животных с диабетом дополнительно подразделяли на следующие группы.

I. Крысы с диабетом для контроля.

II. Крысы с диабетом, которых лечили с использованием соединения № 1.

150 мг/кг соединения № 1 вводили крысам с диабетом, а контрольную группу с диабетом лечили с использованием среды для соединения 1. За крысами осуществляли наблюдение в течение эксперимента в отношении потребления воды, потребления пищи, изменений массы тела, параметров биохимии крови, параметров мочи и смертности. Влияние 8-недельного лечения на различные параметры животных с диабетом сравнивали с животными с диабетом, которых не лечили, и контрольными крысами без диабета (нормальными).

Исследования скорости проводимости нерва (NCV).

Через 8 недель лечения NCV оценивали, как описано Biro et al, (1997). Вкратце, под анестезией седалищный нерв и большеберцовый нерв стимулировали с помощью электричества на седалищной вырезке или лодыжке соответственно. Сверхмаксимальный раздражитель подавали через игольчатые электроды, используя стимулятор. Электромиограммы (EMG) от подошвенных мышц усиливали и записывали при помощи регистрирующей системы (MacLab®, ADI instruments). Каждая EMG состоит из двух компонентов: (1) краткосрочная прямая двигательная реакция (M) и (2) моносинаптически вызванная долговременная сенсорная реакция (H, рефлекс Гофмана). Измеряли значения латентности и длительности реакций M и рассчитывали скорость проведения центробежного нерва (MNCV).

Подробности измерительных и стимулирующих электродов, используемых для исследования, были следующими.

Измерительный электрод. Мелкие мышцы подошвенной поверхности задней лапы покрывали гелем, а затем накрывали эластичной лентой подходящей ширины поверх подошвенной поверхности. Заземляющий электрод вставляли под кожу пятки.

Стимулирующий электрод. Стимулированный нерв, т. е. (a) седалищный (ближний) и (b) большеберцовый (дальний), находились на седалищной вырезке и на лодыжке. Катод помещали близко к нерву.

Анод помещали вблизи катода. При стимуляции нерва реакции (EMG) записывали от подошвенной поверхности. Исследовали NCV крыс, лечение которых осуществляли, по сравнению с контролем (без диабета).

Расчет:

**MNCV =**

**Расстояние между точками стимуляции седалищного и большеберцового нерва**

**Разница значений латентности для  $M_{\text{седалищный}}$  и  $M_{\text{большеберцовый}}$**

где латентность: длительность между началом стимулирования и пиком первого положительного смещения потенциала работающей мышцы;

Расстояние: задняя конечность, относительно которой проводили запись, была полностью растянута. Расстояние измеряли при помощи нити между двумя точками, где вставляли катод, как на седалищной вырезке, так и на лодыжке.

Процентное улучшение скорости проводимости нерва можно определять следующим образом:

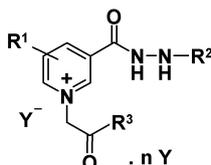
% улучшения NCV =  $(\text{NCV}_{\text{крыс, лечение}} - \text{NCV}_{\text{крыс с диабетом}}) \times 100 / (\text{NCV}_{\text{нормальных крыс}} - \text{NCV}_{\text{крыс с диабетом}})$ .

Односторонний t-критерий Стьюдента использовали для сравнения между видами лечения.

Результаты. У животных с диабетом проявлялось ухудшение NCV относительно контрольных животных без диабета. В случае соединения № 1 было продемонстрировано улучшение NCV животных с диабетом по сравнению с контрольными крысами с диабетом, лечение которых осуществляли с использованием среды, как показано на фигуре (\*\*\*)  $p < 0,001$  среда относительно соединения № 1 по t-критерию Стьюдента).

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

##### 1. Соединение формулы (I)



(I).

где  $Y^-$  представляет собой анион  $Y^-$ ;

$Y$  представляет собой  $CH_3-(CH_2)_Z-COOH$ ;

$Z$  выбран из 1-14;

$n$  выбран из 1-3;

$R^1$  представляет собой водород;

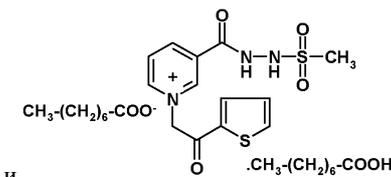
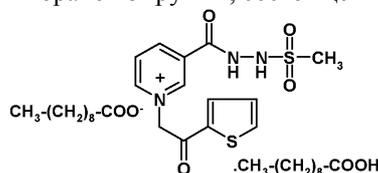
$R^2$  представляет собой  $-SO_2R^4$ ;

$R^3$  представляет собой гетероарил;

$R^4$  представляет собой  $(C_1-C_8)$  алкил,

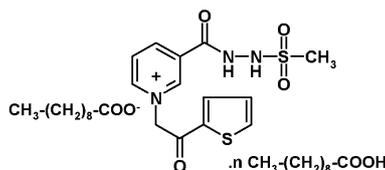
причем гетероарил относится к ароматической 5-14-членной моноциклической или бициклической кольцевой системе, которая содержит по меньшей мере один гетероатом O, N, S.

##### 2. Соединение по п.1, которое выбрано из группы, состоящей из:



и

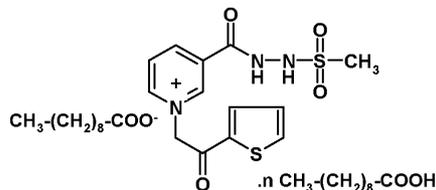
##### 3. Соединение по п.1, представляющее собой



(II),

где n равняется 1-2.

4. Соединение по п.3, представляющее собой



(II),

где n равняется 1.

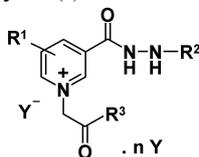
5. Способ лечения болезненного состояния, выбранного из связанных с диабетом макрососудистых и микрососудистых осложнений, путем введения терапевтически эффективного количества соединения по п.1 млекопитающему, нуждающемуся в этом.

6. Способ по п.5, где указанные связанные с диабетом макрососудистые и микрососудистые осложнения выбраны из сердечной недостаточности, почечного нарушения, невропатии, атеросклероза, нарушения сетчатки, нарушения кожи, нарушения функции эндотелия и замедления роста.

7. Применение соединения по п.1 для получения лекарственного препарата для лечения болезненного состояния, выбранного из связанных с диабетом макрососудистых и микрососудистых осложнений.

8. Применение по п.7, где связанные с диабетом макрососудистые и микрососудистые осложнения выбраны из сердечной недостаточности, почечного нарушения, невропатии, атеросклероза, нарушения сетчатки, нарушения кожи, нарушения функции эндотелия и замедления роста.

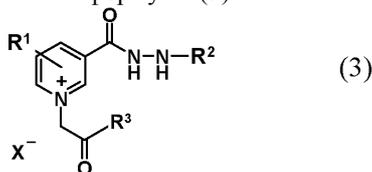
9. Способ получения соединения формулы (I) по п.1:



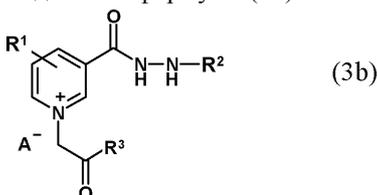
(I),

закключающийся в том, что:

а) осуществляют реакцию соединения формулы (3)



или б) осуществляют реакцию соединения формулы (3b)



с Y или его фармацевтически приемлемой солью в присутствии растворителя, или основания, или их смеси,

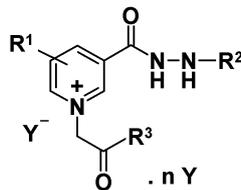
где R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, Y и Y<sup>-</sup> определены в п.1;

A<sup>-</sup> является противоионом, выбранным из (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкилсульфоната, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арилсульфоната, гетероарилсульфоната, сульфата, гидросульфата, перхлората, оксалата, трифторацетата, ацетата, тартрата, малоната, сукцината, малеата, фумарата, адипата, глутамата, гликолята, лактата, пирувата, суберата, малата, цитрата, нитрата, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арилкарбоксилата, гетероарилкарбоксилата, пиннамата, фталата и манде-

лата, где гетероарил относится к ароматической 5-14-членной моноциклической или бициклической кольцевой системе, которая содержит по меньшей мере один гетероатом O, N, S;

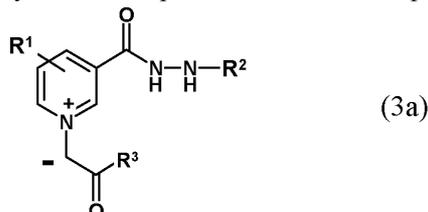
X представляет собой галогенид.

10. Способ получения соединения формулы (I) по п.1:



(I),

закрывающийся в том, что осуществляют реакцию соединения формулы (3а)



с Y или его фармацевтически приемлемой солью в присутствии растворителя, или основания, или их смеси,

где R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, Y и Y<sup>-</sup> определены в п.1.

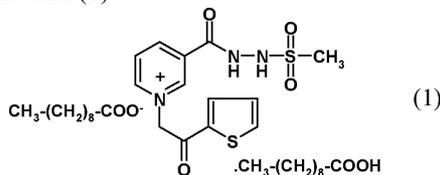
11. Способ по любому из пп.9 и 10, где молярное соотношение соединения формулы (3), (3а) или (3б) и Y или его фармацевтически приемлемой соли составляет от 6,0:0,5 до 0,5:6,0.

12. Способ по п.11, где молярное соотношение соединения формулы (3), (3а) или (3б) и Y или его фармацевтически приемлемой соли составляет 1,0:1,0.

13. Способ по п.9, где соединение формулы (3) представляет собой 3-{[2-(метилсульфонил)гидразинил]карбонил}-1-[2-оксо-2-(тиофен-2-ил)этил]пиридиния хлорид.

14. Способ по п.10, где соединение формулы (3а) представляет собой 3-{[2-(метилсульфонил)гидразинил]карбонил}-1-[2-оксо-2-(тиофен-2-ил)этил]пиридиний, а Y представляет собой CH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-COOH.

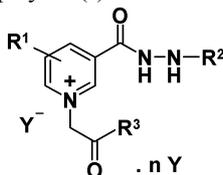
15. Способ получения соединения (1)



закрывающийся в том, что осуществляют реакцию 3-{[2-(метилсульфонил)гидразинил]карбонил}-1-[2-оксо-2-(тиофен-2-ил)этил]пиридиния хлорида с CH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-COOH или его солью со щелочным металлом или солью со щелочно-земельным металлом в присутствии растворителя и основания,

причем молярное соотношение 3-{[2-(метилсульфонил)гидразинил]карбонил}-1-[2-оксо-2-(тиофен-2-ил)этил]пиридиния хлорида и CH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-COOH или его соли с щелочным металлом или соли с щелочноземельным металлом составляет от 6,0:0,5 до 0,5:6,0.

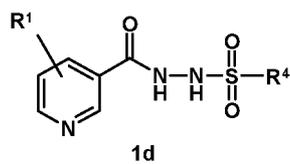
16. Способ получения соединения формулы (I) по п.1:



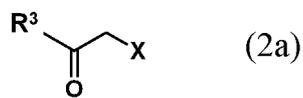
(I),

закрывающийся в том, что:

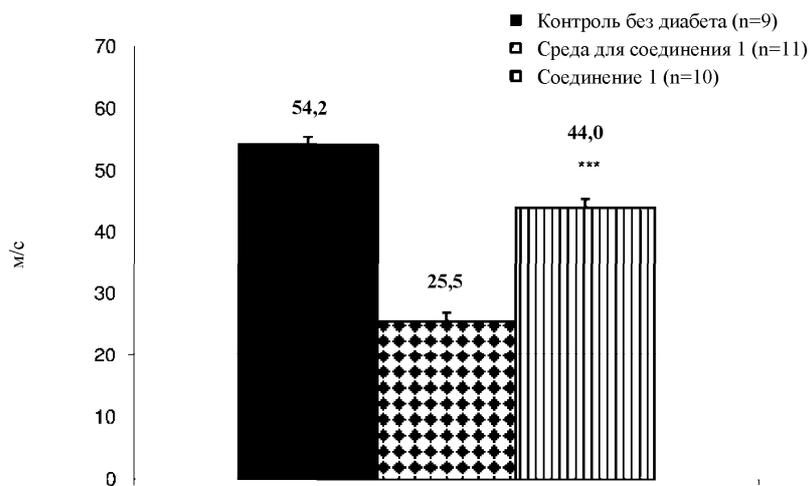
а) осуществляют реакцию соединения формулы 1d



с соединением формулы (2a)



б) добавляют Y или его фармацевтически приемлемую соль к реакционной смеси, полученной на стадии а), в присутствии растворителя, или основания, или их смеси; где R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, Y и Y<sup>-</sup> определены в п.1; X представляет собой галогенид.



\*\*\* p<0,001 критерий Стьюдента среды относительно соединения 1



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2